

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun yang ditandai dengan hiperglikemia akibat defek dari sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.¹ Diabetes merupakan salah satu masalah kesehatan global yang genting pada abad ke-21 dan termasuk ke dalam sepuluh penyebab kematian terbesar di dunia. Estimasi terakhir *International Diabetes Federation* (IDF), terdapat 424,9 juta (8,8%) orang dewasa berusia 20 hingga 79 tahun yang hidup dengan diabetes pada tahun 2017. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 628,6 juta (9,9%) penderita diabetes pada tahun 2045. Indonesia sendiri menempati urutan ke enam dunia dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 10,3 juta untuk penderita usia 20 hingga 79 tahun.² Apabila diabetes melitus tidak ditangani secara tepat, maka dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi akut maupun komplikasi kronis. Komplikasi mikrovaskular kronis yang ditimbulkan berupa nefropati, neuropati, dan retinopati. Diabetes melitus juga dapat menyebabkan infertilitas pada laki-laki.^{2,3}

Infertilitas merupakan penyakit sistem reproduksi yang didefinisikan sebagai ketidakmampuan pasangan yang aktif secara seksual dan teratur tanpa menggunakan kontrasepsi untuk mencapai kehamilan dalam satu tahun atau lebih.⁴ Diperkirakan 15% pasangan mengalami infertilitas di dunia, dengan 35% karena faktor infertilitas pada perempuan, 30% karena faktor infertilitas pada laki-laki, 20% faktor yang melibatkan perempuan dan laki-laki, dan 15% sisanya belum dapat dijelaskan. Infertilitas pada laki-laki mungkin disebabkan karena gangguan dalam pembentukan sperma, rendahnya konsentrasi sperma (misalnya oligospermia dan azoospermia), atau gangguan pada transportasi. Selain itu, faktor lain seperti penyakit yang diderita, ketidakseimbangan hormonal, medikamentosa, rokok, konsumsi alkohol kronis, radiasi, stres berat, juga dapat memengaruhi fertilitas.⁵

Diabetes melitus dapat menyebabkan infertilitas pada laki-laki melalui proses *pretesticular*, *testicular*, dan *posttesticular*. Gangguan pada *pre-testicular* yang dapat terjadi adalah hipogonadisme yang terjadi karena adanya penekanan pada *hypothalamic-pituitary-gonadal* (HPG) *axis* sehingga menyebabkan perubahan konsentrasi testosteron, *follicle stimulating hormone* (FSH), dan *luteinizing hormone* (LH). Pada *testicular*, terjadi peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang memengaruhi stereidogenesis pada pembentukan testosteron dan spermatogenesis. Gangguan *posttesticular* berupa gangguan ereksi dan ejakulasi yang merupakan komplikasi diabetes melitus yang paling sering dijumpai.⁶ Angka kejadian infertilitas pada laki-laki penderita DM tipe 2 mencapai 35,1%, dimana angka kejadian infertilitas primer sebanyak 16% dan infertilitas sekunder sebanyak 19,1%.⁷

Diabetes melitus tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikontrol dengan mengendalikan kadar glukosa darah melalui diet, olahraga, dan obat-obatan. Berbagai golongan obat antihiperqlikemik telah ditemukan, tetapi memiliki efek samping berupa peningkatan berat badan, hipoglikemia, dan gangguan pencernaan.⁸ Penanganan terhadap infertilitas pada laki-laki dapat dilakukan dengan modifikasi gaya hidup, terapi hormonal seperti GnRH dan obat untuk meningkatkan kualitas spermatozoa seperti *clomiphene citrate*, tindakan operatif, dan *Assisted Reproductive Technologies* (ART) seperti *In Vitro Fertilization* (IVF).^{5,9} Akibat keterbatasan pada pilihan terapi, diperlukan penelitian untuk pengobatan alternatif. Salah satu pengobatan alternatif herbal yang dapat mengatasi diabetes melitus dan infertilitas adalah *goji berry*.⁸

Goji berry (*Lycium barbarum*) atau dikenal juga sebagai *wolfberry* telah digunakan dalam pengobatan tradisional Cina selama lebih dari 2000 tahun. *Goji berry* mengandung banyak zat bioaktif dan dikenal memiliki efek antioksidan yang tinggi.¹⁰ *Goji berry* diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan jumlah dan motilitas sperma, memperpendek onset ereksi, meningkatkan kemampuan seksual, dan meningkatkan kadar testosteron.¹¹ Komposisi utama dalam *goji berry* yang dikenal adalah *Lycium barbarum*

polysaccharide (LBP) yang memiliki aktivitas hipolipidemik, antioksidan, *anti-aging*, antitumor, dan imunomodulasi.¹²

Beberapa penelitian seperti yang dilakukan oleh Shi, et al (2015), menunjukkan bahwa pemberian LBP dalam dosis 10, 20, dan 40 mg/kgBB/hari kepada mencit yang diinduksi hiperglikemia dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan kadar testosteron. Dalam percobaan ini, kadar glukosa menurun dan kadar testosteron meningkat paling tinggi pada pemberian LBP 40 mg/kgBB/hari. LBP dalam dosis 40 mg/kgBB/hari bahkan mampu meningkatkan kadar testosteron menyerupai pemberian Sildenafil Sitrat, yang merupakan *first-line* untuk pengobatan disfungsi seksual. Penelitian lain juga dilakukan oleh Zhao et al (2015), pada 40 tikus yang diinduksi hiperglikemia selama lebih dari enam minggu terjadi penurunan kadar HbA1c, glukosa darah, trigliserida, kolesterol total, dan LDL-C dengan pemberian LBP (100 mg/kgBB) dan ekstrak LBP-IV (200, 100, 50 mg/kgBB).^{12,11}

Berbeda dengan penelitian terdahulu, pada penelitian ini *goji berry* yang digunakan merupakan ekstrak *goji berry*. Zat LBP yang terdapat di dalam ekstrak ini diharapkan dapat meningkatkan efek potensi *goji berry* dalam menurunkan glukosa darah dan meningkatkan kadar testosteron pada tikus model hiperglikemia.

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui sejauh mana pengaruh pemberian ekstrak *goji berry* terhadap kadar glukosa darah dan testosteron serta hubungan antara kadar glukosa darah dengan kadar testosteron pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka diperoleh identifikasi masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

2. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan kadar testosteron tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dan kadar testosteron tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak *goji berry* terhadap kadar glukosa darah dan testosteron serta untuk mengetahui hubungan antara kadar glukosa darah dan kadar testosteron tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademik penelitian ini adalah untuk memperluas wawasan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang endokrin dan reproduksi pria terkait konsumsi *goji berry* terhadap kadar glukosa darah dan testosteron.

Manfaat praktis penelitian ini adalah untuk memberikan informasi bagi para dokter, praktisi medis, dan masyarakat tentang pengaruh *goji berry* terhadap diabetes dan sistem reproduksi.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik menahun yang ditandai dengan hiperglikemia. Dalam jangka panjang, diabetes melitus dapat menyebabkan infertilitas pada laki-laki.⁶ Hiperglikemia pada diabetes melitus memungkinkan terjadinya umpan balik negatif pada jalur endokrin melalui HPG *axis*, menurunkan produksi LH, FSH, dan testosteron, serta menyebabkan gangguan pada spermatozoa.³ Diabetes melitus menyebabkan penumpukan ROS sehingga terjadi stres oksidatif karena ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan

antioksidan. Produksi berlebihan dari ROS menyebabkan kerusakan pada struktur membran sel sehingga membentuk lipid peroksida atau *malondialdehyde* (MDA), bila berlanjut akan menyebabkan kematian sel. ROS pada testis menyebabkan terjadinya penurunan kadar testosteron akibat kerusakan dari sel Leydig dan menyebabkan neuropati diabetik berupa gangguan ereksi.¹²

Goji berry mengandung bioaktif yang larut dalam air seperti *Lycium barbarum polysaccharide* (LBP) dan vitamin C, serta yang larut lemak seperti *zeaxanthin*. Komposisi utama yang dianggap paling berperan dalam mengatasi diabetes melitus dan infertilitas adalah LBP. LBP berperan sebagai antiinflamasi, antitumor, *neuroprotective*, antioksidan, hipoglikemik, hipolipidemik, memodulasi sistem imun, dan antiradiasi.^{11,13}

Lycium barbarum polysaccharide memiliki aktivitas antidiabetik dengan meningkatkan translokasi GLUT4 dalam otot yang berperan untuk meningkatkan ambilan glukosa ke dalam sel, sehingga kadar glukosa darah menurun. LBP juga mengaktifasi PI3K/Akt/Nrf2 dan p38MAPK-*signaling pathway* yang membantu meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan ambilan glukosa.^{12,14,15} Penurunan kadar glukosa darah akan mengurangi umpan balik negatif pada jalur endokrin melalui HPG *axis* sehingga meningkatkan produksi LH, FSH, testosteron.³

Lycium barbarum polysaccharide berperan dalam melindungi sistem reproduksi melalui aktivitas antioksidan, meningkatkan proliferasi sel, dan anti-apoptosis. LBP menghambat radikal bebas dengan meningkatkan aktivitas *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (CAT), *Glutathione Peroxidase* (GPx), *Total Antioxidant Capacity* (TAOC), dan menghambat terbentuknya *malondialdehyde* (MDA) sehingga menurunkan stres oksidatif. Kadar ROS dalam tubuh yang menurun memberikan efek proteksi pada sel gonad sehingga terjadi peningkatan pelepasan hormon FSH dan LH serta peningkatan produksi testosteron. Apoptosis sel juga dihambat dengan adanya penurunan sitokrom c dan peningkatan rasio Bcl-2/Bax.^{12,13,15}

Berdasarkan kerangka pemikiran di atas diharapkan pemberian ekstrak *goji berry* dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan kadar testosteron

yang dapat memengaruhi kualitas fungsi reproduksi pada laki-laki dewasa yang menderita diabetes melitus.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan identifikasi masalah, diperoleh hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
2. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan kadar testosteron tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
3. Terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dan kadar testosteron tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

