

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah kelainan endokrin yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah. Di Indonesia penderita diabetes mellitus pada manusia diperkirakan mencapai 10,7 juta dan menempati peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak di dunia (Williams *et al.*, 2019). Kasus diabetes mellitus pada kucing lebih kecil dibandingkan dengan anjing. Namun jika terjadi, diabetes mellitus kucing lebih sulit untuk diatasi. Ketika kucing penderita diabetes mellitus mengonsumsi makanan yang mengandung kadar glukosa tinggi, tubuhnya tidak dapat memproses glukosa dengan benar, sehingga dapat menyebabkan terjadinya penumpukan glukosa dalam aliran darah. Diabetes mellitus dapat terjadi pada kucing segala usia, meskipun sebagian besar terjadi setelah usia kucing lebih dari enam tahun. Tidak ada predisposisi ras pada kucing penderita diabetes mellitus, namun dijelaskan bahwa sebanyak 75 % kucing yang menderita diabetes mellitus berkisar umur 8-13 tahun (Tilley dan Smith 2007).

Pada penelitian Fitriani (2016) kucing yang menderita diabetes mellitus mengalami polyuria, polydipsia, polifagia, obesitas, dan terdapat luka yang tidak kunjung sembuh. Pada hari ke sepuluh pemberian treatment pasien mengalami muntah, anoreksia, serta luka basah. Muntah dan anoreksia merupakan gejala yang terjadi setelah diabetes mellitus menjadi penyakit sistemik.

Mekanisme diabetes mellitus diawali dengan kerusakan sel - sel beta pankreas hewan coba dengan mekanisme pembentukan oksigen reaktif ataupun gangguan pada homeostasis kalsium intraseluler sehingga menyebabkan konsentrasi insulin meningkat cepat dan menyebabkan gangguan sensitivitas insulin perifer. Keadaan hiperglikemik menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas yang membentuk stres oksidatif (Mohamed and Ahmed, 2013). Keadaan hiperglikemik juga menyebabkan terjadinya penurunan aktivitas antioksidan dalam tubuh sehingga proteksi sel terhadap radikal bebas juga melemah dan memperparah kerusakan yang disebabkan oleh ROS (Agrawal and Kar, 2014). Stres oksidatif menginduksi kerusakan DNA yang mempercepat apoptosis sel epitel germinal (Bashandy, 2007). Selain itu dengan adanya kerusakan endotel pembuluh darah, dapat menyebabkan mikroangiopati mengganggu pemberian nutrisi melalui pembuluh darah keseluruhan jaringan di tubuh. Stress oksidatif inilah yang berperan sebagai mediator dalam kerusakan testis karena dapat menimbulkan kerusakan mitokondria yang dapat menyebabkan pelepasan sitokrom C dan mengaktifkan kaspase yang dapat menyebabkan apoptosis (Guneli *et al.*, 2008).

Kerusakan testis berupa pengecilan ukuran serta berat testis, penurunan diameter tubulus seminiferus, dan peningkatan abnormalitas pada spermatogenesis yang ditandai dengan menurunnya jumlah sperma yang dihasilkan. Menurunnya jumlah sel-sel spermatogenik diakibatkan rusaknya DNA yang mempercepat apoptosis sel epitel germinal (Bashandy, 2007).

Terjadinya kematian sel-sel spermatogenik dikarenakan membran sel spermatogenik tersusun atas lemak tak jenuh, sehingga sangat rentan terhadap reaksi peroksidasi lipid yang mengganggu integritas sel. Terhambatnya proses spermatogenesis ini juga disebabkan oleh kurangnya pasokan nutrisi akibat kerusakan endotel pembuluh darah (Zimmet, 2004). Peroksidasi lipid yang berlebihan pada tingkat sel, jaringan, dan organ testis (gonad) disebabkan keadaan hiperglikemik yang disebabkan oleh DM. Hiperglikemik berhubungan dengan kelainan metabolisme karbohidrat yang menyebabkan berbagai komplikasi baik mikrovaskular maupun makrovaskular (Inzucchi, 2005).

Komplikasi yang sering ditemukan terutama pada pejalan adalah gangguan fertilitas. Diabetes mellitus dapat menyebabkan impotensi, gangguan ejakulasi, merusak fungsi kelenjar seks aksesori dan mengganggu spermatogenesis. Infertilitas dapat disebabkan karena defisiensi androgen atau rendahnya kadar testosteron. Kondisi defisiensi testosteron dapat menyebabkan penurunan libido, kualitas ereksi rendah, tidak adanya sel sperma dalam semen (Parhizkar *et al.*, 2013), dan penurunan kualitas sel sperma (Agbaje *et al.*, 2007). Pada tikus diabetes terjadi kegagalan spermatogenesis yang ditandai dengan atrofi tubulus seminiferus dan pengurangan sel spermatogenik (Guneli *et al.*, 2008). Komplikasi ini dapat terjadi karena kadar gula darah yang terlalu tinggi. Kadar gula darah yang terlalu tinggi dapat diturunkan dengan obat penurun kadar gula darah yang ada di pasaran.

Obat penurun kadar gula darah yang ada di pasaran antara lain obat hipoglikemik oral (OHO), suntikan insulin, diet, ataupun gabungan ketiganya adalah obat untuk penyakit diabetes mellitus. Hanya beberapa obat antihiperglikemik yang diperbolehkan untuk diberikan pada hewan kesayangan (anjing dan kucing) seperti sediaan insulin (*porcine insulin* dan *bovine insulin*) dan beberapa obat hipoglikemik oral. Namun, penggunaan pengobatan ini harus dipahami dan sesuai dengan dosis serta indikasinya karena jika penggunaan obat kurang tepat dapat memperburuk keadaan DM pada pasien (Cowan dan Bunch, 2001).

Obat-obat tersebut tersedia dipasaran, tetapi harga yang diberikan pun tidak murah. Disisi lain pengobatan ini memerlukan waktu yang panjang bahkan berlangsung seumur hidup sehingga biaya yang diperlukan relatif mahal, dan pasien juga beresiko menderita komplikasi dan kerusakan organ yang disebabkan efek samping dari obat – obatan tersebut. Mendasari hal tersebut sehingga diperlukan pengobatan diabetes mellitus yang memiliki efek samping lebih kecil bahkan tidak ada, relatif murah dan mudah dijangkau oleh masyarakat. Salah satu alternatif dalam menanggulangi hiperglikemik adalah dengan Umbi Porang (*Amorphophallus oncophyllus*) yang dipercaya dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah (Gao dan Nishinari, 2004).

Umbi Porang (*Amorphophallus oncophyllus*) merupakan salah satu kekayaan alam yang dimiliki Indonesia yang banyak tumbuh di lahan hutan di Jawa Timur (Sutriningsih dan Nia, 2017). Porang (*Amorphophallus oncophyllus*) merupakan jenis tanaman umbi yang mempunyai potensi dan

prospek untuk dikembangkan di Indonesia (Sumarwoto, 2005). Umbi porang mudah didapat dan harga terjangkau sehingga dapat dijadikan alternatif untuk mengatasi komplikasi DM. Umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) memiliki khasiat mengatasi komplikasi DM karena mengandung glukomanan sebagai antioksidan (Tue, 2019). Kandungan glukomanan sebagai antioksidan dalam porang (*Amorphophallus oncophyllus*) dapat menghambat reaksi berantai pembentukan ROS dengan cara melengkapi kekurangan elektron (Selawa dkk., 2013 dalam Tue, 2019). Glukomanan merupakan serat larut dalam air yang apabila dikonsumsi akan membentuk gel didalam lambung dan membantu melambatkan proses zat makanan meninggalkan lambung untuk memasuki usus, serat tersebut dapat dengan mudah difermentasi oleh mikroflora usus besar. Fermentasi serat ini diduga dapat memicu produksi *Glucagon Like Peptide* (GLP-1). *Glucagon Like Peptide* adalah hormon inkretin yang dapat menstimulasi pelepasan insulin oleh sel beta pancreas dan juga memperbaiki sensitivitas insulin (Laksmiawati dkk, 2018). Gel akan membuat lambung penuh dan mengirim sinyal ke otak bahwa lambung sudah terisi penuh atau kenyang. Nantinya pada penderita diabetes hal ini menjadi dasar untuk penyembuhan penyakitnya karena ringannya pekerjaan insulin karena gula yang dipecah sedikit menyebabkan adanya waktu perbaikan fungsi insulin kembali (Nainggolan dan Adimunca, 2005). Glukomanan yang diserap di usus menuju pembuluh darah dimana meningkatkan antioksidan sehingga dapat memperbaiki kerusakan jaringan di seluruh tubuh.

Sampai saat ini belum ditemukan penelitian mengenai manfaat umbi porang pada sistem reproduksi yang terpengaruh oleh diabetes mellitus, khususnya yang berhubungan dengan reproduksi jantan. Berdasarkan fakta dan fenomena ini, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak porang (*Amorphophallus oncophyllus*) terhadap histopatologis testis pada tikus yang diinduksi Aloksan.

1.2.Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat diambil rumusan masalah yaitu:

1. Apakah ekstrak umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) dapat memperbaiki histopatologi spermatogenesis testis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan?
2. Apakah ekstrak umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) dapat memperbaiki diameter dan ketebalan epitel tubulus seminiferus testis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan?

1.3.Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) terhadap perbaikan gambaran histopatologi testis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek ekstrak umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) terhadap histopatologis

testis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan. Ekstrak umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*) diharapkan dapat digunakan sebagai bahan rujukan obat alternatif sebagai terapi pencegahan infertilitas.

1.5. Landasan Teori

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Aloksan dapat menyebabkan diabetes mellitus tergantung insulin pada binatang tersebut dengan karakteristik mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 pada manusia (Watkins, 2008). Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula–granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas serta meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glucagon (Suharmiati, 2003).

Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dibentuk oleh reaksi redoks. Radikal bebas yang berlebih meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi cepat sel beta (Filipponi *et al.*, 2008). Pembentukan ROS sebenarnya merupakan proses fisiologi tubuh, namun apabila terjadi peningkatan tanpa diimbangi dengan eliminasi oleh antioksidan maka akan menimbulkan stres oksidatif. Peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat merusak membran mitokondria sehingga menyebabkan hilangnya fungsi potensial membran mitokondria, yang menginduksi apoptosis sel spermatogenik (Guneli *et al.*, 2008).

Peningkatan ROS dapat mengakibatkan stress oksidatif jaringan sehingga merusak endotel pembuluh darah yang memberikan nutrisi ke jaringan-jaringan salah satunya untuk pembentukan spermatozoa pada tahapan spermatogenesis tidak sempurna (Inoue *et al.*, 2016). Diabetes mellitus dapat menyebabkan perubahan pada sistem saraf perifer dan komponen otonom, terganggunya aliran darah ke kavernosum. Penelitian oleh Sukawan (2002), menyatakan bahwa berat testis tikus yang terkena diabetes mellitus berkurang secara bermakna dibandingkan dengan tikus yang tidak mengalami diabetes mellitus yang menyebabkan gangguan seksualitas. Pada tikus diabetes terjadi kegagalan spermatogenesis yang ditandai dengan atrofi tubulus seminiferus dan pengurangan sel spermatogenik (Guneli *et al.*, 2008). Hambatan peningkatan *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang berlebih serta penurunan kadar antioksidan, dapat menggunakan ekstrak umbi porang yang mengandung glukomanan sebagai antioksidan (Sulistyoningsih, dkk., 2018)

Kandungan utama dari umbi porang adalah glukomanan. Salah satu manfaat dari glukomanan adalah sebagai obat diabetes mellitus. Glukomanan sebagai antioksidan dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Selain itu glukomanan sebagai antioksidan juga berguna untuk mengatur agar tidak terjadi proses oksidasi berkelanjutan di dalam tubuh (Selawa dkk., 2013 dalam Tue, 2019).

1.6.Hipotesis

Berdasarkan latar belakang dan landasan teori maka hipotesis dari penelitian ini adalah ekstrak umbi porang (*Amorphophallus oncophyllus*), dapat berpengaruh terhadap histopatologis testis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan.