

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit sistemik yang diakibatkan oleh gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Secara garis besar diabetes melitus (DM) dibagi menjadi dua tipe yaitu, diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 adalah diabetes yang diakibatkan karena terjadi proses autoimun pada tubuh yang menyebabkan kerusakan pada sel β di pankreas, sehingga produksi insulin tidak mencukupi dan tubuh pun mengalami defisiensi insulin. Diabetes melitus tipe 2 adalah diabetes yang diakibatkan ketidak mampuan tubuh dalam menggunakan insulin atau resistensi insulin (American Diabetes Association, 2010).

Menurut Mihadja dkk (2014), Indonesia adalah salah satu dari 10 negara yang mempunyai angka penderita diabetes terbesar. Jumlah prevalensi penderita diabetes pada usia produktif (18-55 tahun) berdasarkan hasil Riskesdas 2013 yaitu sekitar 6,9% (12,2 juta orang) terdiagnosis diabetes, 29,9% (58,3 juta orang) mengalami gangguan toleransi glukosa. Prevalensi diabetes yang terdeteksi oleh dokter, urutan tertinggi di Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%) (Riskesdas, 2013 ; Milla, 2016). Sementara di Indonesia telah ditemukan 10 juta kasus diabetes pada tahun 2015 (International Diabetes Federation, 2017). World Health Organization (WHO) memperkirakan pada tahun 2030 jumlah penderita akan melonjak menjadi 366

juta jiwa. Indonesia menempati peringkat ke-4 jumlah penderita diabetes terbanyak setelah India, Cina dan Amerika Serikat. Penderita diabetes melitus mencapai 8,4 juta pada tahun 2000 dan diperkirakan meningkat menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Emilda, 2018). Selain terjadi pada manusia, DM juga terjadi pada anjing, kucing dan hewan lainnya, termasuk kerbau, babi dan kuda (WebMD, 2014 ; Agustin, 2018). Data dari Amerika Serikat melaporkan bahwa dari 200 ekor anjing, satu ekor merupakan penderita diabetes melitus, sedangkan kasus pada kucing adalah 1 ekor diantara 800 ekor (Pratiwi, 2015).

Kadar glukosa darah yang tinggi atau hiperglikemi pada penderita diabetes melitus berperan dalam kerusakan sel dengan cara peningkatan Reactive Oxygen Species (ROS) yang dapat mengakibatkan stres oksidatif jaringan yang pada akhirnya merusak membran mitokondria (Inoue *et al.*, 2016). Kerusakan membran mitokondria akibat peningkatan ROS dapat terjadi di berbagai jaringan termasuk jaringan pada sistem reproduksi. Mekanisme kerusakan yang terjadi pada sistem reproduksi diawali dengan peningkatan ROS yang menyebabkan kehilangan fungsi potensial membran mitokondria, yang berakibat pada kerusakan endotel pembuluh darah sehingga pemberian nutrisi berkurang ke jaringan-jaringan tubulus seminiferus dan mengganggu proses spermatogenesis (Greenstein and Wood, 2012).

Terapi farmakologis bagi penderita diabetes yang telah banyak dikembangkan antara lain dapat berupa insulin yang dapat membantu dalam kasus gangguan sekresi insulin, dan obat antidiabetik oral berupa obat-obatan yang berasal dari golongan *secretagogue insuline* (Sulfonilurea, Meglitinid, D-

Fenilalanin), *tiazolidinedion* (TZDs) dan α -glukosidase. Namun penggunaan obat-obat berbahan baku sintesis tersebut tidaklah bebas dari efek samping (Fitriani dan Erlyn, 2019). Sebagai contoh pada *secretagogue insuline* sering berefek pada peningkatan berat badan, hipoglikemia, dan ketidak mampuan dalam melindungi sel β dari kematian sel. *Tiazolidinedion* (TZDs) dan biguanides menyebabkan kenaikan berat badan dan toksisitas ginjal (Chang *et al.*, 2013).

Pengobatan DM yang bersifat jangka panjang tersebut menimbulkan suatu pemikiran tentang pilihan terapi lain yang selain murah, mudah didapat namun juga mempunyai manfaat yang besar terkait penanganan DM sehingga prevalensi maupun komplikasi DM dapat terkontrol dengan baik. Hal ini menyebabkan banyak orang yang kemudian memanfaatkan potensi bahan alami sebagai alternatif terapi DM (Prawitasari, 2018).

Etnofarmakologi (ilmu yang mempelajari tentang pengobatan tradisional) mengembangkan penggunaan tanaman obat untuk terapi DM karena biaya yang rendah, mudah didapatkan, dan sedikit efek sampingnya (Beidokhti and Jäger, 2017). Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dari pada obat kimia modern. Hal ini disebabkan obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern (Sari, 2006).

Tumbuhan kayu manis merupakan spesies dari genus *Cinnamomum* dengan famili *Lauraceae*, berupa tumbuhan berkayu yang umumnya dikenal sebagai rempah-rempah (Emilda, 2018). Kayu manis dapat menjadi sumber antioksidan karena mengandung banyak senyawa seperti eugenol, safrole, sinamaldehyd, tannin, dan kalsium oksalat (Helmalia, 2019). Menurut penelitian (Yuliarto,

Khasanah, dan Anandito, 2012), produk minyak atsiri kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan menggunakan metode destilasi uap air mendapatkan senyawa sinemaldehid (37,12%), p-Cineole (17,37%), Linalool (8,57%), dan Benzyl benzoate (11,65%).

Menurut Bandara *et al* (2011) cinnamon memiliki kemampuan antimikroba, antifungi, antivirus, antioksidan, antitumor, penurun tekanan darah, kolesterol dan memiliki senyawa rendah lemak. Senyawa sinemaldehid dan linalool telah dilaporkan sebagai salah satu senyawa antioksidan (Saleh *et.al*, 2010). Berdasarkan penelitian dari Ngadiwiyana dkk (2011) senyawa Cinnamaldehyde hasil dari isolasi minyak atsiri kayu manis memiliki potensi terhadap enzim α -glukosidase yang bisa dikembangkan sebagai senyawa antidiabetes.

Berdasarkan uraian diatas, penulis ingin melakukan penelitian mengenai efek antioksidan dari minyak atsiri kayu manis terhadap jumlah sel Leydig dan diameter tubulus seminiferus pada testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus melalui induksi streptozotocin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, permasalahan yang dapat dirumuskan adalah ;

1. Apakah minyak atsiri kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat menambah diameter tubulus seminiferus pada testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi streptozotocin?

2. Apakah minyak atsiri kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat meningkatkan jumlah sel Leydig pada testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi streptozotocin?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian minyak atsiri kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap diameter tubulus seminiferus dan jumlah sel Leydig pada testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi streptozotocin.

1.4 Manfaat Hasil Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada pembaca tentang khasiat pemberian minyak atsiri kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap diameter tubulus seminiferus dan jumlah sel Leydig pada testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi streptozotocin.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan dalam mengatasi kerusakan dalam testis dan sebagai obat herbal alternatif pada penyakit diabetes melitus.

1.5 Landasan Teori

Hewan coba model diabetes melitus dapat dibuat dengan beberapa cara yaitu pemberian nutrisi yang dapat menstimulasi resistensi insulin, pankreatektomi persial, pemberian senyawa diabetagonik, ataupun secara genetik. Perlakuan tersebut, mengakibatkan penurunan respon jaringan perifer terhadap aksi insulin atau malfungsi dari reseptor insulin dan penurunan kemampuan sel β pankreas dalam menstimulasi insulin. Zat kimia yang dapat digunakan sebagai induktor DM (Diabetagon) antara lain aloksan, *Streptozotocin* (STZ), diaksosida, adrenalin, glucagon. Sedangkan yang sering digunakan adalah STZ dan aloksan (Nugroho, 2006).

Streptozotocin merupakan bahan kimia yang biasa diberikan kepada hewan coba untuk menghasilkan diabetes melitus pada hewan coba tersebut, karena mengakibatkan kerusakan pada sel beta pankreas (Yuliantika *et al*, 2013). Streptozotocin bekerja langsung pada sel β pankreas, dengan aksi sitotoksik yang dimediasi oleh *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi DM (Elsner *et al.*, 2000).

Streptozotocin sebagai indikator DM (Diabetagon) karena dilihat dari mekanisme kerja streptozotocin itu sendiri. Streptozotocin dapat bekerja langsung pada sel β pankreas karena streptozotocin memasuki sel β melalui transporter glukosa (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi DNA. Kerusakan DNA menginduksi aktivasi *poly ADP-ribosylation*, yang menyebabkan NAD^+ dan ATP seluler. Peningkatan defosforilasi ATP setelah induksi streptozotocin menghasilkan substrat bagi reaksi katalisis xantin oksidase yang menghasilkan

radikal superoksid. Akibatnya hidrogen peroksida dan radikal hidroksil juga terbentuk. Selanjutnya, streptozotocin membebaskan banyak zat toksik dari nitric oksid yang menghambat aktivitas aconitase dan berperan pada kerusakan DNA, yang pada akhirnya terjadi apoptosis dan nekrosis sel β pankreas (Szkuldeski, 2001).

Stres oksidatif pada membran sel akan menyebabkan kerusakan pada membran sel Leydig dan sel sertoli (Umar dkk., 2015). Apabila membran sel Leydig mengalami kerusakan, maka sel Leydig juga akan mengalami penurunan jumlah (Yusrizal, 2017). Begitu pula dengan aktifitas sel Leydig dalam menghasilkan hormon testosteron akan berkurang. Kekurangan hormon testosteron dapat menghambat proses spermatogenesis dalam tubulus seminiferus (Kaiin dkk., 2013). Apabila kadar hormon testosteron menurun, maka spermatogenesis akan terganggu dan spermatozoa yang dihasilkan juga menurun. Hal ini juga menyebabkan ukuran diameter tubulus seminiferus berkurang dan menurunnya berat testis akibat terganggunya aktifitas sel Leydig (Prastyaningtyas, 2019).

Produk minyak atsiri kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan menggunakan metode destilasi uap air mendapatkan senyawa sinemaldehid (37,12%), p-Cineole (17,37%), Linalool (8,57%), dan Benzyl benzoate (11,65%) (Yuliarto dkk., 2012). Menurut Sangal (2011) mengungkapkan bahwa cinnamaldehyde yang terkandung dalam kayu manis bermanfaat sebagai antidiabetes karena merupakan senyawa yang memiliki gugus fungsi aldehid dan alkena yang terkonjugasi cincin benzen. Ekstrak kulit batang kayu manis

(*Cinnamomum burmannii* Nees ex Blume) dengan kandungan kadar transsinamaldehyd yang cukup tinggi (68,65%) menjadi sumber senyawa antioksidan dengan kemampuannya menangkap radikal bebas atau radical scavenger (Ekaprasada, 2009). Pengujian yang dilakukan oleh Mutiara *et al* (2015) mengenai aktivitas antioksidan ekstrak kulit batang kayu manis didapat nilai IC₅₀ sebesar 9,431ppm. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang kayu manis memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat karena memiliki nilai IC₅₀ 50ppm (Molyneux, 2004).

Kandungan sinamaldehyd hasil isolasi dari minyak kayu manis mempunyai nilai IC₅₀ sebesar 27,96 ppm terhadap enzim α -glukosidase sehingga sangat potensial sebagai senyawa penghambat aktivitas enzim α -glukosidase yang bisa dikembangkan sebagai senyawa antidiabetes (Ngadiwiyana dkk., 2011).

1.6 Hipotesis

Hipotesis yang dapat diajukan dalam penelitian ini ialah ;

1. Pemberian minyak atsiri kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat menambah diameter tubulus seminiferus testis pada tikus putih yang telah diinduksi dengan streptozotocin.
2. Pemberian minyak atsiri kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat meningkatkan jumlah sel Leydig pada tikus putih yang telah diinduksi dengan streptozotocin.