BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dampak positif pembangunan di Indonesia menyebabkan pergeseran pola penyakit. Perubahan pola ini diduga berkaitan dengan perubahan gaya hidup manusia. Pola makan masyarakat mengalami pergeseran dari yang kaya karbohidrat dan serat menjadi makanan kaya protein, lemak, dan gula. Penyakit infeksi dan penyakit terkait gizi terus mengalami penurunan namun disertai peningkatan tajam penyakit degeneratif, salah satu diantaranya adalah diabetes melitus (Suyono, 2014).

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan karena defek pada aksi insulin, sekresi insulin, atau keduanya (*American Diabetes Associaton*, 2015). DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 jenis, dengan 90-95% dari jumlah total merupakan DM tipe 2 (Astrazeneca, 2017). Menurut *International Diabetes Federation* (2013), presentase penderita diabetes di Indonesia menempati urutan ke 7 pada tahun 2013 setelah China, India, Amerika Serikat, Brasil, Rusia, dan Meksiko. Sebanyak 415 juta penduduk di dunia menderita DM, dengan estimasi lima juta penderita meninggal tiap tahunnya. Setiap 6 detik, 1 penduduk meninggal akibat DM. Estimasi global proporsi individu dewasa dengan DM di seluruh dunia diprediksi akan meningkat menjadi 642 juta pada tahun 2040 (Astrazeneca, 2017).

Dewasa ini, peningkatan jumlah pasien DM diikuti dengan semakin mudanya onset terjadi DM. Hal ini disebabkan karena peningkatan level obesitas dan inaktivitas kegiatan fisik pada anak dan remaja diikuti pula dengan semakin dininya kejadian tersebut terjadi (IDF, 2013). Penderita DM berpeluang besar mengalami komplikasi yang dapat bermanifestasi ke banyak organ, antara lain penyakit serebrovaskuler, penyakit kardiovaskuler,

retinopati, nefropati, dan neuropati. Salah satu bentuk neuropati diabetik adalah disfungsi seksual (Corona, 2014). Angka kejadian infertilitas pada penderita DM tipe II mencapai 35,1% (Bener *et al.*, 2009). 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). Diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan epididimis, menyebabkan terganggunya migrasi sel sperma, dan mengganggu dari fungsi reproduksi sehingga dapat ditemukan penurunan jumlah sel spermatogonium, jumlah sel sperma dalam testis dan epididimis, penururunan diameter tubulus seminiferus, dan penurunan motilitas (Vignera *et al.*, 2012).

Kondisi hiperglikemia menciptakan keadaan ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan di dalam tubuh yang berdampak terhadap peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif diakibatkan oleh produksi berlebih dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan penurunan kadar antioksidan. Peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan cedera sel melalui mekanisme peroksidasi lipid dan kerusakan oksidatif protein serta DNA. Stres oksidatif merupakan mediator apoptosis dan dapat menimbulkan kerusakan mitokondria yang dapat menyebabkan pelepasan sitokrom C dan mengaktifkan kaspase yang dapat menyebabkan apoptosis (Guneli *et al.*, 2008). Kondisi apoptosis yang tidak terkontrol berperan penting dalam patogenesis gangguan spermatogenesis pada pasien DM laki-laki. Penurunan jumlah sel sperma diduga dapat disebabkan karena peningkatan CML (Carboxymethyllysine) yang merupakan senyawa dari AGE pada organ reproduksi pria penderita DM. Sel sperma pada tikus diabetes menampakkan *immunolicalization* CML yang cukup kuat pada bagian selubung akrosom dan area ekuator (Vignera *et al.*, 2012).

Pengendalian kondisi hiperglikemia pada diabetes melitus, selain dilakukan dengan perubahan gaya hidup diperlukan intervensi farmakoterapi. Diharapkan dengan intervensi farmakoterapi dapat menghambat atau mencegah terjadinya komplikasi DM namun, penggunaan terapi obat-obatan golongan biguanid, tiazolidindion/ glitazone, sulfonilurea, glinid, glukosidase α inhibitor masih terbatas untuk mengatasi kondisi hiperglikemia (Soegondo, 2013). Dibutuhkan terapi alternatif yang dapat mengatasi hiperglikemia pada DM sekaligus mengatasi komplikasi yang disebabkan karena DM.

Salah satu obat yang diyakini mampu memberikan efek terapi terhadap kondisi hiperglikemia dan komplikasi pada DM adalah antioksidan yang akan bekerja dengan menekan stres oksidatif yang ditimbulkan karena kondisi hiperglikemik. Banyak macam dari antioksidan, beberapa diantaranya adalah glutathione, beta carotene, vitamin C dan vitamin E (Ciofu & Lykkesfeldt , 2014). Penelitian sebelumnya membuktikan adanya korelasi antara kondisi penurunan kadar gula darah dari antioksidan, maka suplemen antioksidan berupa vitamin E dibutuhkan untuk menurunkan resiko komplikasi setelahnya (Farid *et al*., 2013). Vitamin E merupakan vitamin larut lemak yang mampu melindungi dari stres oksidatif dengan cara menghambat reaksi ROS. Vitamin E juga mampu untuk meningkatkan sistem pertahanan antioksidan pada sel testis (Momeni *et al*., 2012). Vitamin E dapat memberikan efek positif pada perubahan histologi testis pada tikus DM tipe 1 yang diinduksi STZ (Aybek *et al.,* 2008). Vitamin E juga mampu untuk memperbaiki jumlah sel sperma setelah mengalami penurunan akibat mekanisme stres oksidatif (Momeni *et al*., 2012).

Indonesia dikenal sebagai salah satu negara dengan keanekaragaman hayati di Indonesia. Hal ini dapat dilihat dari bermacam-macam tumbuhan yang dapat digunakan sebagai terapi herbal, salah satunya adalah mahkota dewa. Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) *Boerl)* merupakan tanaman asli Papua dan diketahui memiliki kandungan tannin, alkaloid,

flavonoid, dan saponin (Hendra *et al.*, 2011). Mahkota dewa juga memiliki kemampuan untuk mengatasi kanker, impotensi, diabetes melitus, penyakit jantung dan hati, hemoroid, alergi, gangguan ginjal, kelainan darah, jerawat, stroke, migrain (Parhizkar *et al.*, 2013), antikanker, antitumor, dan antioksidan (Fariza, 2012). Mahkota dewa telah banyak digunakan dalam pengobatan DM. Infusa mahkota dewa telah terbukti dalam menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki regenerasi dari sel beta pankreas (Arjadi *et al.*, 2008). Mahkota dewa juga diklaim dapat meningkatkan perbaikan parameter fertilisasi pada pria, dengan cara meningkatkan kualitas sel sperma (Parhizkar *et al.*, 2013). Pemberian infusa daging buah mahkota dewa dapat memperbaiki kondisi fertilitas tikus model DM tipe 1 ditandai dengan perbaikan tingkat spermatogenesis, jumlah sel sperma, dan diameter tubulus seminiferus (Sulistyoningrum *et al.*, 2012).

Penelitian dengan judul "Perbandingan Jumlah Sel Sperma yang Mendapat Ekstrak Metanol Daging Buah Mahkota Dewa dan Vitamin E" ini dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kemampuan mahkota dewa dalam mencegah fertilitas dengan memperbaiki penurunan jumlah sel sperma pada DM tipe 2 dibandingkan vitamin E. Diharapkan mahkota dewa dapat menjadi alternatif baru dalam pencegahan komplikasi infertilitas pada penderita DM tipe

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan jumlah sel sperma pada tikus model DM tipe 2 yang mendapat ekstrak metanol daging buah mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.] dan vitamin E?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan jumlah sel sperma pada tikus model DM tipe 2 yang mendapat ekstrak metanol daging buah mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.], dan vitamin E.

1.4. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

No.	Judul	Penulis	Perbedaan	
			Penelitian sebelumnya	**Penelitian yang akan dilakukan**
1.	Infusa Daging Buah Mahkota Dewa Memperbaiki Kerusakan Testis dan Parameter Sel sperma Tikus Diabetik	Sulistyoningrum, E *et al*., 2012	– Menggunakan infusa daging buah Mahkota Dewa – Menggunakan Alloxan untuk induksi DM tipe 1 – Menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus)* galur wistar	– Menggunakan ekstrak metanol daging buah mahlota dewa – Menggunakan kombinasi STZ dan NAD untuk induksi DM tipe 2 – Menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus)* galur Sprague Dawley
2.	Effect of vitamin E on sperm number and testis histopathology of sodium arsenite-treated rats	Momeni *et al*., 2012	– Menggunakan *sodium arsenite* untuk induksi stres oksidatif – Menggunakan vitamin E – Menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus)* galur wistar	– Menggunakan kombinasi STZ dan NAD untuk induksi DM tipe 2 – Menggunakan ekstrak metanol mahkota dewa – Menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus)* galur Sprague Dawley
3.	Effect of *Phaleria macrocarpa* on Sperm Characteristics in Adult Rats	Parhizkar S *et al.*, 2013	– Menggunakan ekstrak aqueous Mahkota Dewa – Hewan coba tidak diinduksi DM – Menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus)* galur Sprague Dawley	– Menggunakan ekstrak metanol mahkota dewa – Menggunakan kombinasi STZ dan NAD untuk induksi DM tipe 2 – Menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus)* galur Sprague Dawley

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Teoritis

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai khasiat buah mahkota dewa dalam pencegahan komplikasi diabetes melitus tipe 2 terhadap organ reproduksi laki-laki terutama karakteristik sel sperma.

1.5.2. Praktis

Bagi Peneliti :

Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi peneliti mengenai efek mahkota dewa dalam memperbaiki parameter sel sperma akibat komplikasi diabetes melitus tipe 2.

Bagi Masyarakat :

Menambah informasi mengenai mahkota dewa terhadap memperbaiki parameter sel sperma akibat komplikasi diabetes melitus tipe 2.

Bagi industri obat:

Hasil penelitian dapat dijadikan masukan dalam pengembangan obat-obatan untuk penyakit diabetes melitus tipe 2 dan komplikasinya pada karakteristik sel sperma.