

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kasus diabetes mellitus yang terjadi di Indonesia semakin mengkhawatirkan, hal tersebut terbukti karena Indonesia menempati urutan ke enam di dunia sebagai Negara dengan jumlah penderita diabetes mellitus terbanyak setelah India, Cina, Unisoviet, Jepang dan Brasil (Sibarani, 2010). Faktor penyebab terjadinya penyakit diabetes mellitus adalah pola makan yang tidak benar (Rimbawan, 2004). Pola makan yang tidak benar contohnya adalah mengkonsumsi makanan yang terlalu berlebihan, hal tersebut akan membuat komponen kimia dalam tubuh juga berlebih termasuk kadar glukosa darah. Jika glukosa darah berlebih maka akan memperberat kerja pankreas untuk menghasilkan insulin, sehingga terjadi gangguan sekresi insulin yang menyebabkan diabetes mellitus.

Larangan untuk makan dan minum berlebihan telah ada di dalam Alqur'an surat Al-A'raf ayat 31:

وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ ﴿٣١﴾

Artinya “Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.” (QS. Al-A'raf / 7: 31).

Berdasarkan ayat di atas dapat kita ketahui bahwa Allah melarang manusia untuk makan dan minum secara berlebihan karena tidak baik bagi tubuh. Karena dengan makan dan minum berlebihan maka akan menjadikan komponen kimia dalam tubuh juga jumlahnya berlebih, salah satunya yaitu glukosa darah. Apabila jumlah glukosa darah tinggi maka akan memaksa kerja pankreas untuk menghasilkan insulin, sehingga lama-lama insulin akan resisten terhadap kadar glukosa darah yang berlebih. Hal tersebut akan menyebabkan terjadinya penyakit diabetes mellitus.

Penyakit diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme kronik yang kompleks karena berkurangnya hormon insulin baik absolut atau relatif, yang ditandai dengan hiperglikemia dan glukosuria serta berkembangnya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular (Long, 1996). Suyono (2005) berpendapat bahwa salah satu dampak yang ditimbulkan dari penyakit diabetes mellitus pada tahap kronik adalah berupa gangguan fungsi organ reproduksi pria.

Mekanisme diabetes mellitus mempengaruhi fungsi testis adalah berawal dari peningkatan radikal bebas yang terjadi akibat kondisis hiperglikemik. Kondisi hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif (Ueno *et al.*, 2002). Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan (Ueno *et al.*, 2002). Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif

yang dikenal sebagai stres oksidatif (Nuttal *et al.*, 1999). Stres oksidatif akan meningkatkan jumlah ROS yang dapat merusak membran sel, menjadi lipid peroksida atau malondialdehyde (MDA), bila berlanjut mengakibatkan kerusakan sistem membran sel dan kematian sel (Yasa *et al.*, 2007). Peningkatan ROS juga dapat menginduksi apoptosis sel sperma dengan cara merusak membran mitokondria sehingga menyebabkan hilangnya fungsi potensial membran mitokondria (Yang *et al.*, 1997; Dumas *et al.*, 2009; Chandrashekar *et al.*, 2009). Selain itu pengaruh diabetes mellitus terhadap reproduksi pria menurunkan kadar testosteron, kadar LH dan FSH (Remzi *et al.*, 2004). Hormon FSH dan LH memiliki peran penting dalam proses spermatogenesis (Ganong, 1983), apabila jumlah kedua hormon tersebut berkurang maka akan mengganggu proses spermatogenesis. Apabila spermatogenesis terganggu maka jumlah sel germinal mengalami penurunan, hal ini akan menyebabkan penurunan pada berat pada testis (Lea *et al.*, 2004),

Berdasarkan hasil penelitian Rahim (2008) mencit diabetes yang diinduksi aloksan dengan dosis 3,75 mg/kg BB dapat menurunkan kualitas spermatozoa, akibat gangguan di dalam proses pematangan motilitas spermatozoa. Kemudian hasil penelitian Faranita (2009) menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi aloksan dengan dosis 125 mg/kg BB memiliki jumlah spermatozoa lebih sedikit dan kualitas spermatozoa lebih rendah daripada tikus yang tidak diberi aloksan. Sedangkan hasil penelitian Gahastanira dkk (2013) menunjukkan bahwa mencit yang diberi aloksan dengan dosis 200 mg/kg BB mampu menurunkan jumlah sel spermatogenik dibandingkan dengan mencit diabetes dan yang diberi terapi infusa daun salam.

Bahaya dari diabetes mellitus yang dapat mengganggu fungsi organ reproduksi jantan bisa ditekan atau diobati dengan menggunakan obat antidiabetes, karena pada dasarnya semua penyakit berasal dari Allah maka Allah juga yang dapat menyembuhkan penyakit tersebut. Hal ini sesuai dengan sabda Rasulullah Salallahu Alaihi Wassalam :

عَنْ أُسَامَةَ بْنِ شَرِيكٍ قَالَ كُنْتُ عِنْدَ النَّبِيِّ ﷺ وَجَاءَتِ الْأَعْرَابُ فَقَالُوا يَا رَسُولَ اللَّهِ أَنْتَ دَاوِي؟ فَقَالَ: نَعَمْ يَا عَبَا دَاللَّهِ تَدَاوُوا إِنَّا لِلَّهِ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً غَيْرَ دَاوٍ وَلَا حِدِيزٍ قَالُوا مَا هُوَ؟ قَالَ الْهَرَمُ... (رواه احمد)

Artinya : “ Usamah bin syarik berkata “ Di waktu saat beserta Nabi Muhammad SAW, datanglah beberapa orang badui, lalu mereka bertanya, “ Ya, Rasulullah, apakah kami mesti berobat? “, Jawab beliau, “ Ya, wahai hamba Allah berobatlah kamu, karena Allah tidak mengadakan penyakit melainkan Dia adakan obatnya, kecuali satu penyakit”. Tanya mereka, “Penyakit apa itu?”. Beliau menjawab, “Tua”. (HR. Ahmad)

Berdasarkan HR. Ahmad di atas kita dapat menyimpulkan bahwa Allah telah memberikan obat untuk semua penyakit diantaranya penyakit diabetes mellitus karena penyakit yang tidak ada obatnya adalah penyakit tua. Namun obat kimia antidiabetes secara umum memiliki efek samping yang tidak baik bagi tubuh dan harganya relatif mahal. Untuk mengatasi hal tersebut diperlukan suatu alternatif pengobatan dengan harga yang relatif murah dan khasiat yang tidak berbeda jauh dengan obat kimia antidiabetes. Salah satu alternatif yang bisa dilakukan untuk mengatasi masalah tersebut adalah dengan melakukan penelitian tentang obat

tradisional dari tanaman alam yang mempunyai efek hipoglikemia (Miladiyah dkk, 2003).

Salah satu bahan alam yang dipercaya memiliki khasiat obat adalah tanaman murbei atau yang disebut *Morus alba* L. atau *Morus indica* L. termasuk ke dalam familia tumbuhan Moraceae. Tumbuhan ini kaya akan kandungan kimia seperti alkaloida, flavonoida, dan polifenol yang diketahui sangat bermanfaat bagi kesehatan (Sayuti, 2010). Asano *et al.* (2001) telah berhasil mengisolasi sekitar lima belas *polyhydroxylated alkaloids* pada daun murbei (*Morus alba*), salah satunya yaitu *1-Deoxynojirimycin (DNJ)* yang mempunyai potensi untuk menghambat *alpha-glucosidase*. Sedangkan *Alpha-glucosidase* merupakan enzim yang mengkatalisis hidrolisis ikatan pada maltosa untuk menghasilkan dua molekul glukosa (Makfoeld *et al.*, 2006). Hasil penelitian Oku (2006) menunjukkan bahwa 0,24% kandungan senyawa DNJ terdapat di dalam ekstrak daun dan akar murbei. Daun murbei mengandung beberapa senyawa kimia lain seperti ecdysterone (Dalimartha, 2008) dan Scopoletin (Malik, 2011) yang berfungsi sebagai penurun glukosa darah dan sebagai terapeutik terhadap diabetes mellitus. Selain itu daun murbei juga mengandung asam folat dan zinc (Hariana, 2008), menurut penelitian Wong *et al.* (2002) asam folat dan zinc mampu meningkatkan jumlah sel spermatozoa pada laki-laki yang mengalami infertilitas.

Menurut Sunarsih dkk. (2009) dalam penelitiannya yang menggunakan infusa daun murbei sebagai penurun kadar glukosa darah tikus putih jantan menunjukkan bahwa dosis 549 mg/kg BB dan 1098 mg/kg BB mampu menurunkan

tingginya kadar glukosa darah pada tikus diabetes. Penelitian Syahrir dkk. (2009) menunjukkan bahwa ekstrak daun murbei mampu menghambat hidrolisis disakarida dan polisakarida menjadi monosakarida pada mencit yang ditandai dengan menurunnya bobot badan mencit.

Untuk diaplikasikan pada manusia, maka obat tradisional terlebih dahulu di ujikan pada hewan coba, oleh karena itu perlu membuat hewan coba mengalami kondisi diabetes mellitus terlebih dahulu dengan bantuan bahan kimia penyebab diabetes. Menurut Erwin dkk (2013) keadaan diabetes mellitus dapat disebabkan akibat pemberian streptozotocin, aloksan, asam urat, asam dehidroaskorbat, dan asam dialurat yang dapat mengakibatkan kerusakan pada sel beta langerhans. Pada penelitian ini bahan untuk menginduksi diabetes yaitu menggunakan aloksan yang diberikan secara intravena. Induksi aloksan akan berakibat langsung dan tidak langsung. Efek langsung dapat berupa kerusakan pada sel β pankreas sedangkan efek tidak langsung dapat berupa kerusakan pada beberapa organ lain yang ada di dalam tubuh termasuk testis. Hal ini diperkirakan karena pada penderita diabetes mellitus terjadi kecacatan fungsi sel Sertoli dan sel Leydig, yang pada akhirnya mengganggu proses spermatogenesis (Ballester *et al.*, 2004). Jika proses spermatogenesis terganggu maka akan mempengaruhi jumlah sel-sel germinal yang berada dalam testis. Jika jumlah sel germinal dan sel sertoli berkurang maka akan menyebabkan penurunan diameter tubulus seminiferus dan berat testis.

Infusa dipilih sebagai sediaan dalam penelitian ini karena disesuaikan dengan kebiasaan masyarakat dalam menggunakan obat tradisional yaitu dengan cara

diminum dalam bentuk rebusan. Selain itu sediaan infusa dibuat dengan menggunakan pelarut air, dimana pelarut air mudah diperoleh dan mempunyai sifat yang netral sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian (Sunarsih dkk, 2009).

Berdasarkan dari hasil penelitian yang telah dilakukan tentang manfaat infusa daun murbei terhadap penurunan kadar glukosa darah yang tinggi serta penelitian tentang keadaan diabetes kronik dapat mempengaruhi organ reproduksi jantan, maka dilakukanlah penelitian tentang pengaruh infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus kronik yang mempunyai komplikasi ke organ lain termasuk testis.

1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ada pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba*. L) terhadap jumlah sel spermatogenik, sel sertoli, diameter tubulus seminiferus, dan berat testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus kronik?
2. Berapa dosis optimal infusa daun murbei (*Morus alba* L.) yang mampu meningkatkan kembali jumlah sel spermatogenik, sel sertoli, diameter tubulus seminiferus dan berat testis tikus putih diabetes mellitus kronik?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan bertujuan untuk :

1. Mengetahui adanya pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba*. L) terhadap jumlah sel spermatogenik, sel sertoli, diameter tubulus seminiferus, dan berat testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus kronik.

2. Mengetahui dosis optimal infusa daun murbei (*Morus alba* L.) yang mampu meningkatkan kembali jumlah sel spermatogenik, sel sertoli, diameter tubulus seminiferus dan berat testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus kronik.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah :

1. Ada pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L) terhadap jumlah sel spermatogenik, sel sertoli, diameter tubulus seminiferus, dan berat testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus kronik.
2. Dosis optimal infusa daun murbei (*Morus alba* L.) yang mampu meningkatkan kembali jumlah sel spermatogenik, sel sertoli, diameter tubulus seminiferus dan berat testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus kronik adalah dosis P4 (1000 mg/kg BB tikus).

1.5 Manfaat Penelitian

Secara teoritis penelitian ini memberikan informasi tentang infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap gambaran histologi testis dan berat testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus kronik.

Secara aplikatif diharapkan daun murbei (*Morus alba*.L) dapat dijadikan sebagai obat infertilitas jantan yang disebabkan penyakit diabetes mellitus.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Organ yang diamati dalam penelitian ini meliputi gambaran histologi dan berat testis.
2. Gambaran histologi testis yang diamati adalah jumlah sel spermatogenik, jumlah sel sertoli dan diameter tubulus seminiferus.
3. Hewan coba yang dipakai adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jenis kelamin jantan, umur 2 bulan dengan berat rata-rata 70-100 gram.
4. Dosis infusa daun murbei (*Morus alba*. L) yang dipakai dalam penelitian ini adalah 400 mg/kg BB/ 1 hari, 600 mg/kg BB/1 hari, 800 mg/kg BB/1 hari, dan 1000 mg/kg BB/ 1 hari selama 1 bulan.
5. Dosis aloksan yang dipakai dalam penelitian ini adalah 100 mg/kg BB sebanyak 3 kali.

