

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) telah menjadi salah satu masalah utama kesehatan masyarakat di dunia, termasuk Indonesia (Dewi *et al.*, 2023). Penderita DM seluruh dunia diketahui mencapai 537 juta orang. Perkiraan prevalensi DM secara global akan mencapai 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045 mendatang. Peringkat empat teratas ditempati Tiongkok, India, Pakistan, dan Amerika Serikat, sedangkan Indonesia menduduki peringkat ke 5 dengan jumlah 19,47 juta (IDF, 2021). Prevalensi DM di Indonesia tercatat sebesar 11,3% dan sampai saat ini terus mengalami peningkatan. Indonesia menempati urutan ketiga di wilayah Asia Tenggara yang diprediksi akan mencapai 21,3 juta penderita DM pada tahun 2030 (Hardianto, 2020).

Diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif yang ditandai dengan kadar gula dalam darah melebihi batas normal (Muhtadi *et al.*, 2015). Batas normal kadar gula darah dalam kondisi puasa berdasarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) berkisar antara 80-120 mg/dL. Kadar gula darah berpuasa ≥ 126 mg/dL dapat dikategorikan sebagai hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia diakibatkan oleh degenerasi sel-sel β pada pulau Langerhans pankreas, sehingga jenis sel-sel endokrin ini tidak cukup atau gagal mensintesis dan mensekresikan insulin. Kondisi ini berakibat glukosa dalam darah tidak dapat ditransfer ke sel target di dalam

tubuh dan berdampak terjadinya peningkatan kadar gula dalam darah (Husain dkk., 2022). Kondisi hiperglikemia memiliki potensi mengganggu berbagai macam sistem organ di dalam tubuh, salah satunya adalah sistem reproduksi. Menurut Bulqis dkk (2020) menyatakan, DM dapat mempengaruhi sistem reproduksi pria seperti gangguan proses spermatogenesis yang terjadi di dalam testis.

Testis adalah organ pada sistem reproduksi jantan dengan komponen terbesar berupa tubulus seminiferus yang berperan penting sebagai tempat produksi sperma dan hormon (Kurniati & Nugraheni, 2019). Testis dalam kondisi hiperglikemia yang lama dilaporkan mengalami kerusakan jaringan akibat gangguan stres oksidatif melalui peningkatan produksi radikal bebas. Kerusakan jaringan akibat stres oksidatif diperburuk dengan aktivasi jalur poliol yang mengubah glukosa menjadi sorbitol melalui proses reduksi oleh enzim aldo-keto reduktase (AKR), kemudian sorbitol diubah menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehydrogenase. Aktivasi jalur poliol akhirnya menimbulkan kerusakan endotel pembuluh darah sehingga menurunkan jumlah *nitric oxide* (NO). Penurunan jumlah NO menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan mikroangiopati yang mengganggu distribusi nutrisi ke jaringan testis dan tahapan spermatogenesis (Lacindung *et al.*, 2020). Spermatogenesis yang terganggu akan mempengaruhi sel-sel germinal sehingga terjadi perubahan pada struktur dan histologi tubulus seminiferus testis (Wijayanti & Lestari, 2018). Lapisan germinal di tubulus seminiferus mengalami perubahan struktur

yang ditandai dengan kematian sel sebelum menyelesaikan siklus spermatogenesis. Proses regenerasi sel beralih menjadi apoptosis yang tidak terkendali sehingga jaringan testis mengalami atrofi (Adelati dkk., 2016).

Keadaan DM yang berkepanjangan sangat mempengaruhi sekresi hormon reproduksi yaitu *Lutenizing Hormone* (LH) dan *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH). Keberlangsungan sekresi hormon pada jalur *hypothalamus pituitary gonad axis* terganggu akibat stres oksidatif saat hiperglikemia. Gangguan aksis tersebut ditandai dengan penurunan kadar FSH, sehingga hormon *androgen binding protein* (ABP) pada sel sertoli tidak atau berkurang produksinya (Wijayanti & Lestari, 2018). Gangguan pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad juga menyebabkan kadar LH rendah dan sel leydig mengalami gangguan dalam memproduksi testosteron. Produk testosteron yang terganggu dalam waktu yang lama dapat menyebabkan defisiensi testosteron (Arundani *et al.*, 2021). Testis yang mengalami ketidakstabilan dalam produksi hormon akan menyebabkan penurunan produksi spermatozoa dan akhirnya memicu terjadinya infertilitas serta atrofi testis (Adelati dkk., 2016).

Prevalensi DM yang terus bertambah berdampak pada kenaikan penggunaan obat oleh penderita terutama obat sintesis dengan resep dokter, seperti meglinitida, insulin, dan metformin. Golongan obat kimia tersebut dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan fungsi ginjal hingga ketergantungan apabila dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama, sedangkan penderita DM harus mengonsumsi obat antidiabetes sepanjang

hidupnya untuk mencegah kemungkinan komplikasi lainnya (Persada dkk., 2023). Penyakit DM tidak dapat disembuhkan total, terapi pengobatan yang dilakukan hanya mampu mengontrol gula darah agar tetap bertahan normal pada kadar 80-120 mg/dL. Salah satu prinsip kerja antidiabetes yaitu mengurangi penyerapan glukosa yang berasal dari makanan di usus halus, sehingga mencegah kenaikan gula darah (Amir dkk., 2020). Berbagai penemuan obat tradisional berbasis tanaman yang memiliki prinsip seperti obat sintesis telah dikenal dan digunakan oleh masyarakat sebagai pengobatan alternatif. Pemilihan obat tradisional ini dilakukan dengan memanfaatkan ekstraknya yang dianggap memiliki lebih sedikit efek samping dibanding obat kimia (Persada dkk., 2023). Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai terapi diabetes adalah durian. Durian merupakan tumbuhan tropis berasal dari Asia Tenggara yang menyimpan banyak manfaat pada setiap bagiannya (Yuniastuti dkk., 2018).

Bagian kulit durian diketahui mengandung antioksidan seperti flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan polifenol yang dapat dimanfaatkan sebagai agen terapeutik potensial diabetes (Aziz & Jalil, 2019). Pemberian antioksidan pada kondisi DM mampu bekerja menekan stres oksidatif guna menghindari kerusakan ekstrem akibat serangan radikal bebas. Antioksidan dalam kulit durian juga meningkatkan sekresi testosteron melalui stimulasi hormon *Luteinizing Hormone* (LH) (Arundani *et al.*, 2021; Mahfur, 2019). Senyawa fenol diketahui dapat meningkatkan sekresi insulin, mencegah sel β pulau Langerhans pankreas rusak, dan menjaga fungsinya. Flavonoid dan

tanin mampu mengurangi glukosa darah dengan menghambat aktivitas glukosidase. Hambatan terhadap aktivitas enzim ini akan mengurangi penyerapan glukosa dalam sistem pencernaan (Yuda *et al.*, 2015).

Induksi aloksan yang dilakukan pada tikus jantan *Sprague-Dawley* memiliki persamaan prinsip dengan keadaan DM tipe I yang merusak sel β pulau Langerhans pankreas dengan mengurangi jumlah dan kualitas insulin hingga terjadi hiperglikemia dalam tubuh (Yasaroh *et al.*, 2021). Aloksan adalah salah satu agen diabetogenik umum yang digunakan untuk menilai potensi antidiabetes dari ekstrak tumbuhan (Ighodaro *et al.*, 2017). Aloksan dapat meningkatkan Ca^{2+} di dalam sitosol dan menyebabkan kenaikan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu kerusakan sel β pulau Langerhans pankreas dan berdampak pada penurunan produksi insulin (Rohilla & Shahjad Ali, 2012).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sitasiwi dkk (2023) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss.) dapat berpengaruh terhadap jaringan testis tikus. Hasil penelitian Lacindung (2020) menunjukkan bahwa ekstrak rumput kebar efektif meningkatkan tebal epitel tubulus seminiferus testis tikus diabetes dengan aktivitas antioksidan. Kadar glukosa dalam darah juga mengalami penurunan setelah pemberian ekstrak etanol kulit durian dosis 500 mg/kg (Muhtadi *et al.*, 2015). Penelitian ini penting dilakukan karena belum ada penelitian sebelumnya yang melaporkan tentang potensi ekstrak etanol kulit durian sebagai antidiabetes dan antiatrofi pada testis dengan variasi dosis 500, 750,

dan 1.000 mg/kg. Dosis optimal yang diperoleh dari hasil penelitian dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut dalam pengobatan dan pencegahan komplikasi DM. Penelitian ini berpotensi menghasilkan produk antidiabetes dan antiatrofi dari kulit durian guna membantu penanganan kasus DM di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka permasalahan yang dapat dirumuskan adalah bagaimana ekstrak etanol kulit durian memberi pengaruh terhadap histologis testis yang dilihat dari variabel bobot testis, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus, serta tahap spermatogenesis pada tikus *Sprague-Dawley* DM setelah diinduksi aloksan?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis pengaruh ekstrak etanol kulit durian terhadap histologis testis yang dilihat dari variabel bobot testis, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus, serta tahap spermatogenesis pada tikus *Sprague-Dawley* DM setelah diinduksi aloksan.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi pengetahuan dan informasi mengenai alternatif penanganan komplikasi pada testis yang mengalami hiperglikemia kronis melalui pemberian ekstrak etanol kulit durian dengan dosis optimal dan menjadi referensi pembanding pada penelitian serupa.