

# PENGARUH KOPI TERHADAP JUMLAH SPERMATOOZOA TIKUS GALUR WISTAR DIABETIK YANG DIINDUKSI ALOKSAN

## (The Effect of Coffee on The Quantity of Spermatozoa of Diabetic Wistar Rats Inducted By Aloxxan)

\*Ahmad Alrizaldi<sup>1</sup>, Riandini Aisyah<sup>1</sup>, Safari Wahyu Jatmiko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

### \*) Correspondence Author

Ahmad Alrizaldi<sup>1</sup>

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

Email: ahmadalrizaldi03@gmail.com

### Abstract

Hyperglycemia in people with diabetes mellitus causes oxidative stress which can interfere with the provision of nutrients through blood vessels to the tissues that form spermatozoa so that it interferes with the process of spermatogenesis in the testicular organs. Coffee contains caffeine and chlorogenic acid which functions as an antioxidant to improve spermatogenesis abnormalities which causes decreased number of normal spermatozoa. The purpose of this study was to determine the ability of coffee in improving the number of spermatozoa of alloxan induced wistar white rats.. Methods this study uses Post-test only laboratory experimental research with control group design. Submitting 30 rats divided into 5 groups: normal control (given aquades), negative control (induced alloxan + aquades), setting 1 (induced alloxan + coffee 0.054 gram / 200 gramBB), aid 2 (alloxxan induced + coffee 0.108 gram / 200 gramBB ) and treatment 3 (alloxxan + coffee induced 0.162 gram / 200 gramBB). Provision of coffee carried out for 14 days, rats terminated on the 15th day. Testicles are taken then observed and counted spermatozoa. One-way ANOVA test results show the value of  $p = 0.000$ . In the LSD test between the normal control group (aquades) and negative control (diabetic rats without treatment) had a value of  $p = 0.042$ , whereas in the treatment group 1.2.3 with a negative control had a value of  $p = 0.000$ . Provision of coffee can increase the number of spermatozoa white wistar strain alloxan induced.

**Keywords:** Quantity Spermatozoa, Diabetes, Coffee

### Abstrak

Hiperglikemi pada penderita diabetes melitus mengakibatkan stres oksidatif yang dapat mengganggu pemberian nutrisi melalui pembuluh darah ke jaringan-jaringan pembentuk spermatozoa sehingga mengganggu proses spermatogenesis pada organ testis. Kopi mengandung kafein dan asam klorogenat yang berfungsi sebagai antioksidan sehingga dapat memperbaiki abnormalitas spermatogenesis yang menyebabkan penurunan jumlah spermatozoa normal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kemampuan kopi dalam memperbaiki jumlah spermatozoa tikus putih galur wistar yang diinduksi aloksan. Metode Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorium yang menggunakan metode *post-test only with control group design*. Subjek penelitian ini adalah kopi. Sejumlah 30 tikus dibagi menjadi 5 kelompok: kontrol normal (diberi aquades), kontrol negatif (diinduksi aloksan + aquades), perlakuan 1 (diinduksi aloksan + kopi 0.054 gram/200 gramBB), perlakuan 2 (diinduksi aloksan + kopi 0.108 gram/200 gramBB) dan perlakuan 3 (diinduksi aloksan + kopi 0.162 gram/200 gramBB). Pemberian kopi dilakukan selama 14 hari, tikus diterminasi pada hari ke-15. Dilakukan pengambilan testis kemudian diamati dan dihitung jumlah spermatozoa. Hasil uji One-way ANOVA menunjukkan nilai  $p=0.000$ . Pada Uji *LSD* antara kelompok kontrol normal (aquades) dan kontrol negatif (tikus diabetik tanpa perlakuan) memiliki nilai  $p=0.042$ , sedangkan pada kelompok perlakuan 1.2.3 dengan kontrol negatif memiliki nilai  $p=0.000$ . pemberian kopi dapat meningkatkan jumlah spermatozoa tikus putih galur wistar yang diinduksi aloksan.

**Kata kunci:** Jumlah Spermatozoa, Diabetes, Kopi.

## PENDAHULUAN

Infertilitas adalah ketidakmampuan untuk hamil sesudah 12 bulan atau 6 bulan usia pernikahan tanpa menggunakan kontrasepsi dan melakukan hubungan seksual aktif<sup>12</sup>. Infertilitas terjadi pada laki-laki sebanyak 50% baik sebagai problem primer maupun sebagai problem kombinasi dengan pasangan wanitanya. Infertilitas pada pria disebabkan oleh rendahnya motilitas sperma, jumlah sperma dan kelainan morfologi sperma<sup>17</sup>. Salah satu penyakit yang menyebabkan infertilitas adalah diabetes melitus. Pada tahun 2014 WHO melaporkan terdapat 422 juta orang terkena DM dan diperkirakan akan meningkat menjadi 300 juta pada tahun 2025<sup>16</sup>. Indonesia menempati negara ke 5 di dunia dengan orang dewasa diabetes terbanyak sejumlah 10 juta orang setelah China, India, Amerika, Brazil, Rusia, dan Mexico<sup>7</sup>. Tingginya kadar glukosa darah atau hiperglikemi pada penderita diabetes melitus berperan dalam kerusakan sel dengan cara peningkatan *reactive oxygen spesies* (ROS) mengakibatkan stres oksidatif sehingga menyebabkan kerusakan endotel pembuluh

darah dan mikroangiopati yang dapat mengganggu pemberian nutrisi smelalui pembuluh darah ke jaringan-jaringan pembentuk spermatozoa sehingga mengganggu proses spermatogenesis pada organ testis. Testis dalam proses reproduksi mempunyai dua fungsi utama yaitu memproduksi hormon dan spermatozoa. Kedua fungsi tersebut secara anatomi berlangsung terpisah yaitu hormon testosteron dihasilkan oleh sel Leydig sedangkan sel spermatozoa dihasilkan oleh sel epitel tubulus seminiferus. Apabila sel-sel pada testis terganggu pasti tahapan spermatogenesis juga tidak sempurna. Oleh karena itu sangat erat kaitannya antara diabetes melitus dengan kesuburan pada pria karena stres oksidatif yang ditimbulkan akibat diabetes melitus dipastikan dapat merusak testis sebagai organ proses terjadinya spermatogenesis sehingga produksi spermatozoa berkurang, pada akhirnya berujung pada masalah infertilitas<sup>1</sup>.

Pada penelitian sebelumnya, antioksidan terbukti dapat menurunkan kadar radikal bebas dalam tubuh. Kopi merupakan salah satu yang memiliki antioksidan yang tinggi<sup>8</sup>. Menurut

Edwan Giovanucci, salah satu peneliti dari Harvard menunjukkan bahwa kopi memiliki antioksidan yang ternyata lebih banyak dari pada kebanyakan sayur dan buah, kopi merupakan sumber antioksidan nomor satu dan paling tinggi dari semua jenis makanan<sup>18</sup>.

Selain kafein, di dalam kopi juga terdapat asam klorogenat, yaitu salah satu jenis senyawa polifenol yang menjadi antioksidan kuat didalam kopi<sup>8</sup>. Asam klorogenat merupakan salah satu senyawa kimia yang mempunyai aktivitas antioksidan dan terdapat dalam biji kopi dalam jumlah cukup banyak<sup>9</sup>. Flavonoid sebagai antioksidan dapat menurunkan kadar radikal bebas dalam tubuh, memperbaiki sel-sel dalam tubuh dan dapat memperbaiki infertilitas melalui beberapa mekanisme<sup>13</sup>. Salah satu mekanisme yang digunakan yaitu peningkatan aktivasi gen anti oksidan *Nuclear Factor Erythroid 2* (NF-E2) - *Related Factor 2* [Nrf2] sehingga terjadi pelepasan hormon Superoksida Dismutase (SOD). Peningkatan hormon SOD menyebabkan penurunan kadar radikal bebas dalam tubuh sehingga akan terjadi perbaikan dari spermatogenesis<sup>17</sup>. Dalam penelitiannya

Nur Rusyda Hammam dan Ahmad Zulfa Juniarto (2008) “pengaruh pemberian minyak jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap jumlah spermatozoa mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan”, diabetes melitus menyebabkan penurunan LH dan FSH pada akhirnya membuat ketidaksempurnaan spermatogenesis dan maturasi spermatozoa di epididimis, pada kondisi diabetik menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang memicu terjadinya kerusakan mitokondria DNA, mengakibatkan peningkatan apoptosis spermatozoa<sup>6</sup>.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka akan dilakukan penelitian dengan menggunakan hewan uji tikus jantan untuk membandingkan pengaruh pemberian kopi terhadap jumlah spermatozoa.

## METODE

Penelitian ini bersifat ekperimental laboratorium dengan rancangan *posttest only control group design*.

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2019. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi 6

kelompok. Sampel diambil dari perhitungan jumlah sampel ditentukan berdasarkan rumus Federer sebagai berikut:

$$(n-1) \times (t-1) = 15 \quad \text{Rumus Federer}$$

Keterangan : n= jumlah sampel tiap kelompok

t= jumlah kelompok

Banyak kelompok : 5 kelompok (t= 5)

Sampel tiap kelompok :  $(n - 1) \times (t - 1) = 15$

$$(n - 1) \times (5 - 1) = 15$$

$$(n - 1) \times 4 = 15$$

$$4n - 4 = 15$$

$$n = (15 + 4) / 4$$

$$n = 4$$

Kelompok 1 (kontrol negatif, non diabetik) : diberi aquades. Kelompok 2 (kontrol negatif, diabetik) : diberi aloksan dan aquades. Kelompok 3 (perlakuan dosis 1) : 0.054 gram/200gram BB tikus. Kelompok 4 (perlakuan dosis 2) : 0.108 gram/200gram BB tikus. Kelompok 5 (perlakuan dosis 3) : 0.162 gram/200gram BB tikus. (Ohnaka *et al.*, 2012).

Pada hari ke-0 semua hewan uji diukur kadar gula darah awal (GD0), pada hari ke-1 kelompok 2-6 diinjeksi aloksan untuk induksi hiperglikemia dengan dosis 125 mg/kgBB.

Pada hari ke-4 kadar gula darah diukur kembali (GD1) sebagai kadar gula diabetik. Pada hari ke-5 s.d 14 diberi perlakuan dosis kopi 0.054 gram/200gramBB, dosis 0.108 gram/200gram BB dan dosis 0.162 gram/200gram BB. Kopi dibuat dengan melarutkan 1 sendok serbuk kopi (setara 1.2-1.3 gram) ke dalam 1 gelas air panas hingga 200 ml tanpa pemanis dan zat adiktif lain.

Pada hari ke-19 kadar gula darah diukur kembali sebagai gula darah post perlakuan (GD2). *Cauda epididimis* dipisahkan dengan cara memotong bagian proksimal corpus epididimis dan bagian distal vas deferens. Selanjutnya cauda epididimis dimasukkan ke dalam cawan petri berisi 1 ml NaCl 0.9%, bagian proksimal cauda dipotong sedikit dengan gunting lalu cauda ditekan perlahan hingga sekresi cairan epididimis keluar dan tersuspensi dengan NaCl 0.9%<sup>11,18</sup>. Proses tersebut dilakukan beberapa kali kemudian diaduk hingga homogen. Suspensi spermatozoa dari cauda epididimis digunakan untuk pengamatan jumlah spermatozoa. Pengamatan jumlah spermatozoa menggunakan preparat hapus kering yang

difiksasi dengan metanol selama 5 menit. Setelah preparat kering, ditetesi dengan larutan Giemsa selama 30 menit, dan preparat dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan untuk kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop perbesaran 400x. perkiraan konsentrasi spermatatozoa di lakukan dengan memperkirakan/menghitung jumlah rata-rata spermatozoa pada beberapa lapang pandang (400x) dan hasilnya dikalikan dengan  $10^5$ . Misalnya didapatkan jumlah rata-rata

spermatozoa 40/LPB, maka perkiraan konsentrasi :  $40 \times 10^5 = 4.10^6/\text{ml}$ .

## DISKUSI

Pengukuran gula darah pada hewan uji yang dilakukan sebanyak tiga kali yaitu pengukuran gula darah sebelum diinduksi aloksan (GD0), pengukuran gula darah setelah induksi aloksan (GD1) dan pengukuran gula darah setelah perlakuan (GD2) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata pengukuran gula darah

Rata rata	GD0	GD1	GD2
Kelompok Normal (aquades)	106.0 (104-106)	121.0 (17.3)	103.3 (4.2)
Kontrol Negatif (aloksan)	101.0 (91-101)	226.7 (183.6)	98.7 (19.5)
Perlakuan 1 (aloksan+kopi 0.054 gram)	97.7 (21.5)	277.7 (232.5)	170.3 (69.6)
Perlakuan 2 (aloksan+kopi 0.108 gram)	96.0 (3)	128.3 (40.1)	110.0 (7)
Perlakuan 3 (aloksan+kopi 0.162 gram)	90.0 (13.1)	110.0(5.2)	85.7 (10.6)

Hasil perhitungan jumlah spermatozoa diperoleh data sebagaimana dapat dilihat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata jumlah sperma

No	Kelompok	Rata-Rata Jumlah Spermatozoa Tiap Kelompok $\bar{x} \pm SD$
1	Kelompok Normal (aquades)	$11 \times 10^6 \pm 20,6$
2	kontrol negatif (aloksan)	$58 \times 10^5 \pm 6.14$
3	Perlakuan 1 (aloksan+kopi 0.054 gram)	$18.7 \times 10^6 \pm 75.2$
4	Perlakuan 2 (aloksan+kopi 0.108 gram)	$20.2 \times 10^6 \pm 14.9$
5	Perlakuan 3 (aloksan+kopi 0.162 gram)	$18.9 \times 10^6 \pm 24.3$

Hasil uji normalitas data dengan uji *Sphiro Wilk* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ( $p > 0.05$ ). Hasil uji homogenitas varian dengan Levene test menunjukan bahwa variasi data homogen  $p = 0.202$  ( $p > 0.05$ ), selanjutnya dilakukan uji parametrik One Way Anova untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan pada kelompok adanya oleh pemberian kopi terhadap jumlah spermatozoa.

Hasil uji One-way ANOVA, diketahui bahwa  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ), dengan demikian

pemberian kopi mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap jumlah spermatozoa. Pada analisis Post Hoc LSD untuk menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok, untuk pengambilan keputusan berdasarkan nilai probabilitas yaitu jika nilai  $p < 0.05$  maka terdapat perbedaan bermakna, sedangkan jika nilai  $p > 0.05$  maka tidak terdapat perbedaan bermakna sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Analisis Uji LSD

No	Kelompok perlakuan	P (Sig)	Hasil
1	Kelompok Normal -kontrol negatif	.042*	Berbeda bermakna
2	Kelompok Normal -Perlakuan 1	.005*	Berbeda bermakna
3	Kelompok Normal - Perlakuan 2	.001*	Berbeda bermakna
4	Kelompok Normal - Perlakuan 3	.004*	Berbeda bermakna
5	Kelompok Negatif -kontrol normal	.042*	Berbeda bermakna
6	Kelompok Negatif -perlakuan 1	.000*	Berbeda bermakna
7	Kelompok Negatif -perlakuan 2	.000*	Berbeda bermakna
8	Kelompok Negatif -perlakuan 3	.000*	Berbeda bermakna
9	Perlakuan 1 -kontrol normal	.005*	Berbeda bermakna
10	Perlakuan 1 –kontrol negatif	.000*	Berbeda bermakna
11	Perlakuan 1 –perlakuan 2	.537	Tidak bermakna
12	Perlakuan 1 –perlakuan 3	.955	Tidak bermakna
13	Perlakuan 2 –kontrol normal	.001*	Berbeda bermakna
14	Perlakuan 2 –kontrol negatif	.000*	Berbeda bermakna
15	Perlakuan 2 –perlakuan 1	.537	Tidak bermakna
16	Perlakuan 2 –perlakuan 3	.576	Tidak bermakna
17	Perlakuan 3 –kontrol normal	.004*	Berbeda bermakna
18	Perlakuan 3 –kontrol negatif	.000*	Berbeda bermakna
19	Perlakuan 3 –perlakuan 1	.955	Tidak bermakna
20	Perlakuan 3 –perlakuan 2	.576	Tidak bermakna

\*= kurang dari 0.005

Pada perlakuan pemberian kopi kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3 mempunyai efek meningkatkan jumlah spermatozoa tikus jantan.

Pada hasil Uji *LSD* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol normal (aquades) dan kontrol negatif (tikus diabetik tanpa perlakuan) dengan nilai  $p=0.042$  ( $p<0.05$ ). Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan hasil jumlah sperma normal tikus yang diinduksi aloksan dan hanya diberi aquades menunjukkan mengalami penurunan dibandingkan dengan kontrol normal.

Terdapat perbedaan bermakna hasil uji statistik *Post-Hoc LSD* pada kelompok perlakuan 1 (dosis 0.054 gram) kelompok perlakuan 2 (dosis 0.108 gram), kelompok perlakuan 3 (dosis 0.162) dengan kontrol negatif (tikus induksi aloksan) yaitu  $p=0.000$  ( $p<0.05$ ) yang menunjukkan bahwa jumlah sperma tikus yang diinduksi aloksan dan diberi kopi pada semua dosis lebih tinggi dibandingkan tikus kontrol negatif (tikus diabetik tanpa perlakuan). Salah satu penyakit yang menyebabkan penurunan jumlah spermatozoa adalah diabetes melitus. Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya

hiperglikemia yang terjadi karena pankreas tidak mampu mensekresi insulin, gangguan kerja insulin, ataupun keduanya (ADA, 2013). Berdasarkan Guyton dan Hall (2011), diabetes mellitus tipe 2 lebih umum terjadi pada diabetes tipe 1 yaitu berkisar 90-95% dari semua kasus diabetes mellitus<sup>5</sup>. Pada awal diabetes melitus tipe 2 terjadi peningkatan konsentrasi insulin plasma (hiperinsulinemia) akibat dari penurunan sensitivitas insulin pada jaringan target kondisi ini disebut sebagai resistensi insulin. Penurunan sensitivitas insulin merusak penggunaan dan penyimpanan karbohidrat, meningkatkan glukosa darah, dan menstimulasi kompensasi yaitu meningkatkan sekresi insulin. Tingginya kadar glukosa darah atau hiperglikemi dan nutrisi buruk pada penderita diabetes melitus berperan dalam kerusakan sel dengan cara peningkatan *reactive oxygen spesies* (ROS) yang dapat mengakibatkan stres oksidatif sehingga menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah dan mikroangiopati yang dapat mengganggu pemberian nutrisi melalui pembuluh darah ke jaringan-jaringan pembentuk spermatozoa sehingga mengganggu proses spermatogenesis pada

organ testis sehingga jumlah spermatozoa menurun. Beberapa mekanisme yang berkaitan dengan peningkatan *reactive oxygen spesies* (ROS) pada hiperglikemia, yaitu peningkatan fluks glukosa melalui jalur poliol, peningkatan pembentukan AGEs dan peningkatan ekspresi RAGE, aktivitas protein kinase C (PKC), overaktivitas jalur heksosamine<sup>4</sup>. Pada kadar yang rendah, ROS diperlukan oleh spermatozoa untuk beberapa mekanisme seperti motilitas, kapasitas, reaksi akrosom, fungsi spermatozoa-oosit, stabilitas mitokondria dan sinyal intraseluler namun demikian, pembentukan ROS yang berlebih dapat merusak mekanisme perlindungan dan menginisiasi perubahan lipid protein dan DNA pada spermatozoa<sup>3</sup>. Stres oksidatif juga dapat mengganggu jalur *hypothalamus pituitary gonad axis* sehingga pengeluaran hormone menjadi tidak normal. Apabila sel-sel dan hormon pada mengalami gangguan maka tahapan spermatogenesis akan terganggu, menyebabkan produksi spermatozoa menurun<sup>1</sup>.

Insulin disekresikan oleh sel pankreas setelah konsumsi nutrisi, hormon ini sangat penting untuk homeostasis dan mempunyai efek pada fungsi reproduksi pria, dari HPG



ke testis, peran dalam organ aksesori, fungsi ereksi dan ejakulasi, serta pada sperma. Aktivitas jalur sinyal insulin tergantung pada ikatan insulin dengan reseptornya dan rekrutmen substrat reseptor insulin, diikuti oleh aktivasi dua jalur sinyal utama yaitu jalur phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) dan jalur mitogen-activated protein kinase pathway, kemudian insulin akan mencapai proses yang lengkap dan melakukan fungsinya<sup>15</sup>. Selain berperan dalam pembuangan glukosa, insulin juga terlibat dalam modulasi proses lain seperti pertumbuhan sel, diferensiasi proliferasi dan kelangsungan hidup. Insulin terbukti mempengaruhi HPG axis, merangsang pelepasan LH dan FSH pada *pituitary cell*, sekresi dan ekspresi GnRH pada neuron hipotalamus. Perubahan seperti gangguan pembuahan, spermatogenesis yang terganggu, penurunan kadar sperma epididimis dan penurunan populasi sel Leydig dan serum LH, menunjukkan peran insulin dalam output hormon otak, dan konsekuensi dari ketidadaanya pada tingkat testis membahayakan hasil spermatogenesis. Reseptor insulin diidentifikasi terdapat dalam sel sertoli, menunjukkan bahwa efek insulin

pada sel-sel ini dimediasi reseptor dan bahwa insulin memiliki peran penentu pada metabolisme dan fungsi sel sertoli, yang mungkin memiliki pengaruh pada spermatogenesis. Terdapat perubahan metabolisme ketika tidak adanya insulin dalam sel sertoli, insulin menyebabkan deregulasi dalam jalur sinyal apoptosis dalam sel sertoli tikus. Reseptor insulin terdapat pada sel Leydig dan dilaporkan memiliki peran dalam pertumbuhan sel dan proliferasi, insulin juga dapat meningkatkan produksi testosteron pada sel Leydig. Oleh karena itu, insulin dapat memberikan efek langsung pada sel Leydig atau melalui aksi pada LH yang mengatur fungsi sel Leydig<sup>15</sup>.

Pada tikus diabetik terjadi penurunan spermatogenesis dan apoptosis sel spermatogenik pada epitel seminiferus testis. Spermatogenesis dapat terganggu akibat mikroangiopati pada kondisi hiperglikemik yang dapat mengganggu pemberian nutrisi pada epitel seminiferus dan apoptosis sel spermatogenik. Apoptosis sel spermatogenik terjadi akibat peningkatan ROS pada testis. Apoptosis yang diperantarai oleh ROS dapat terjadi melalui 3 jalur, yaitu: peroksidasi membran lipid, fragmentasi DNA dan ikatan

silang protein. Peningkatan ROS pada kondisi hiperglikemia pada diabetes melitus disebabkan oleh peningkatan hasil reduksi dari beberapa gula (melalui proses glikolisis dan polyol)<sup>14</sup>. Testis dalam proses reproduksi mempunyai dua fungsi utama yaitu memproduksi hormon dan spermatozoa. Kedua fungsi tersebut secara anatomi berlangsung terpisah yaitu hormon testosteron dihasilkan oleh sel Leydig sedangkan sel spermatozoa dihasilkan oleh sel epitel tubulus seminiferus<sup>1</sup>. Pada penelitian ini, didapatkan peningkatan kadar glukosa darah pada kelompok yang diinduksi aloksan. Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6 dioksiurasil) adalah suatu derivat dari pirimidin dan merupakan salah satu komponen asam urat. Jika aloksan disuntikan pada hewan coba dapat terjadi kerusakan sel  $\beta$  pulau Langerhans pankreas, sedangkan sel-sel alfa tetap utuh, sehingga jumlah insulin menurun dan menimbulkan peningkatan glukosa darah. Mekanisme aksi aloksan adalah efek toksik pada sel  $\beta$  pankreas yang diperantarai oleh *reactive oxygen species* (ROS). Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurat dapat menyebabkan siklus redoks dengan pembentukan radikal superoksida.

Radikal superoksida mengalami dismutasi ke hidrogen peroksida dan melalui reaksi fenton terbentuk hidrogen radikal. Aksi ROS dengan meningkatkan kadar kalsium sitosolik yang banyak menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pulau Langerhans yang cepat. Selain itu aloksan juga menghambat sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa dengan cara menghambat glukokinase (sensor glukosa pada sel beta pankreas<sup>14</sup>).

Oleh karena itu sangat erat kaitannya antara diabetes melitus dengan kesuburan pada pria karena stres oksidatif yang ditimbulkan akibat diabetes melitus dipastikan dapat merusak testis sebagai organ yang berperan dalam proses terjadinya spermatogenesis sehingga produksi spermatozoa berkurang, yang pada akhirnya berujung pada masalah infertilitas<sup>1</sup>.

Pada penelitian sebelumnya, antioksidan terbukti dapat menurunkan kadar radikal bebas dalam tubuh. Kopi memiliki antioksidan yang tinggi<sup>7</sup>. Menurut Edwan Giovanucci, salah satu peneliti dari Harvard menunjukkan bahwa kopi memiliki antioksidan yang ternyata lebih banyak dari pada sebagian besar sayur dan buah, kopi

merupakan sumber antioksidan nomor satu dan paling tinggi dari semua jenis makanan<sup>18</sup>.

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat peningkatan jumlah spermatozoa pada kelompok tikus baik pada dosis 0.054 gram/200 BB tikus, dosis 0.108 gram/200 BB tikus dan dosis 0.162 gram/200 BB tikus setelah pemberian kopi, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan penambahan dosis pada kelompok P1, P2 dan P3. Pemberian kopi dosis 0.108 gram/200gram BB tikus (dosis 2) menunjukan dosis kopi yang paling efektif dalam meningkatkan jumlah spermatozoa tikus uji.

## KESIMPULAN

Kopi dapat meningkatkan jumlah spermatozoa pada tikus diabetik dengan dosis 0.054 gram; 0.108 gram; dan 0.162 gram.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Adelati, S., Juniarto, A. Z. & Miranti, I. P., 2016. Histopatologi Spermatogenesis Testis Tikus Wistar Diabetes Melitus. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, Volume Vol. 5, No. 4, pp. 1760-1769.
2. American Diabetes Association (ADA), 2013. *Standards of Medical Care in Diabetes-2013*. [Online] Available at: [http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement\\_1/S11.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full.pdf+html)
3. Fauziyah, y. (2018). Pengembangan Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray Terstandar sebagai Obat Herbal untuk Memperbaiki Fertilitas pada Hewan Model Diabetes Mellitus. (Tesis). *Universitas Gadjah Mada*.
4. Hammam, N. R. & Juniarto, A. Z., 2008. Pengaruh Pemberian Minyak Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) terhadap Jumlah Spermatozoa Mencit Diabetes Melitus yang Diinduksi Aloksan. (Skripsi). *Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang*.
5. Giacco, F., & Brownlee, M. (2011). Oxidative stress and diabetic complications. *national intitutes of health*, 9, 1058-1070.
6. Guyton, & hall. (2011). *fisiologi kedokteran* (12 ed.). singapura: elsevier.
7. IDF, 2015. *International Diabetes Ferderation Diabetes Atlas*. 7th ed. Karakal Print.
8. Isnindar, Wahyuono, S. & Widyarini, S., 2017. Aktivitas Antioksidan Buah Kopi Hijau Merapi. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, Volume 02, pp. 130-136.
9. Kuncoro, S., Sutiarso, L., Nugroho, J. & Masithoh, R. E., 2018. Kinetika Reaksi Penurunan Kafein dan Asam Klorogenat Biji Kopi Robusta melalui Pengukusan Sistem Tertutup. *Agritech*, Volume 38 (1), pp. 105-111.
10. Ohnaka, K., Ikeda, M., Maki, T., & Okada, T. (2012). Effect of 16-Week Consumption of Caffeinated and Decaffeinated Instant Coffe on Glucose Metabolism in a Randmized Controlled Trail. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 9.
11. PERKENI. (2011). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan*

- Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Retrieved Oktober 15, 2019
11. Sa'adah, N. & Purnomo, W., 2016. Karakteristik dan Perilaku Berisiko Pasangan Infertil di Klinik Fertilitas dan Bayi Tabung Tiara Cita Rumah Sakit Putri Surabaya. *Jurnal Biometrika dan Kependudukan*, Volume 5, pp. 61-69.
  12. Setyawan, M. E. A., Romadhon, Y. A., Sintowati, R. & Sutrisna, E., 2017. The Effect Of Kalimantan'S Honey Propolis Toward The Quality Of Mice'S (Mus Musculus L.) Spermatozoa That Exposed By Cigarette Smoke. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, 7(2), pp. 70-75.
  13. Sulistyoningrum, E., Setiawati, Nindyastuti, . H. & Putra, A. . N., 2012. Infusa Daging Buah Mahkota Dewa Memperbaiki Kerusakan Testis dan Parameter Sperma Tikus Diabetik. *Sains Medika*, Volume 4, pp. 115-123.
  14. Sumardika, I. W. & Jawi, I. M., 2012. Ekstrak air daun ubi jalar ungu memperbaiki profil lipid dan meningkatkan kadar SOD darah tikus yang diberi makanan tinggi kolesterol. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, 43(2), pp. 67-70.
  15. Tavares, S., Vieira, A.F., Taubenberger, A.V & Araújo, M. 2017. Actin stress fiber organization promotes cell stiffening and proliferation of pre-invasive breast cancer cells. *pmc*, 8(2041-1723), p.8.
  16. Termidato, O. & S, P.S., 2018. Diabetes Mellitus and Male Infertility. *Asian pasific Journal of reproduction*, 7(1), pp.6-14.
  17. Tertia, R., 2016. *Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Kopi Dan Gelatin Terhadap Karakteristik Marshmallow Kopi Robusta (Coffea Robusta)*. [Online] Available at: <http://repository.unpas.ac.id/id/eprint/210> [Accessed 20 Oktober 2019].
  18. Wael, S. W. T. & Winarto, 2014. pemberian minyak jintan hitam (Nigella Sativa) Terhadap Motilitas Dan jumlah Spermatozoa tikus Spraguee Dawley yang Dipapar Minuman Tradisional Arak Ambon (Sopi). *Molucca Medica*, Volume 4(2), pp. 132-36.
  19. Zhu, J.-Z., Dong, X. Y., Liang., J. J., & Zhang, Z. Q. (2017). Effect of Diabetes Mellitus on Semen Quality in Adult Men : a Systemic review and Meta Analyis. *Int J Clin Exp Med*, 10(8), 11290-11303