

Literature Review : Pengaruh Zat Antioksidan Saponin pada Tanaman Herbal terhadap Gambaran Histologi Testis Tikus Diabetes Melitus dan Pandangan Islam

Literature Review : The Effects of Antioxidant Saponins in Herbal Plants on Testicular Histology of Rats with Diabetes Mellitus and The Review of Islamic Perspective

Jean Kharismatik Persada¹, Etty Widayanty², Aan Royhan³,

¹Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta Indonesia

²Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta Indonesia.

³Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta Indonesia.

Email Farhanpersada1@gmail.com

KATA KUNCI Saponin, Tanaman Herbal, Tikus Diabetes, Histopatologi Testis

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik. Diabetes melitus dapat menyebabkan penurunan jumlah sperma, motilitas sperma, hormon testosteron, kemampuan ereksi, libido dan berat testis. Obat anti diabetes yang dikonsumsi dalam waktu jangka panjang dapat menimbulkan efek samping, oleh sebab itu diperlukan pengobatan alternatif dengan menggunakan tanaman obat herbal. Saponin yang berada dalam tanaman merupakan golongan senyawa alam yang rumit dan mempunyai masa molekul besar yaitu aglikon steroid ataupun triterpenoid dengan satu atau lebih rantai gula/glikosida. Saponin berfungsi sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh saponin sebagai salah satu antioksidan pada organ testis tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi *Diabetic Substance*. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *Literature Review* dengan jenis *narrative literature review*. Teknik pengumpulan data menggunakan pencarian beberapa *database* penelitian melalui Google Cendekia dan Mendeley. Penelitian ini terdapat 4 jurnal yang akan dilakukan *review*.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa tanaman herbal mempunyai senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, tannin, dan saponin yang memiliki efek antidiabetes dengan mekanisme yang berbeda-beda dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan jaringan testis tikus diabetes melitus.

Kesimpulan: Zat antioksidan saponin pada tumbuhan herbal memiliki pengaruh dalam memperbaiki mendukung perbaikan kerusakan histologi testis pada kasus diabetik. Allah SWT menumbuhkan beraneka macam tumbuhan yang mempunyai manfaat yang sangat besar bagi manusia diantaranya sebagai

bahan makanan dan pengobatan, karena Allah SWT menciptakan bermacam- macam tumbuhan lengkap dengan manfaatnya.

KEYWORDS

Saponins, Herbal Plants, Rat Testes, Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Introduction: *Diabetes mellitus is a metabolic disorder. Diabetes mellitus can cause a decrease in sperm count, sperm motility, testosterone hormone, erectile ability, libido and testicular weight. Antidiabetic drugs consumed long-term can cause side effects; therefore, alternative treatment is needed using herbal medicinal plants. Saponins in plants are a complex class of complex natural compounds with a large molecular mass, namely steroid or triterpenoid aglycones with one or more sugar/glycoside chains. Saponins function as antioxidants. This study aims to determine the effect of saponins as one of the antioxidants on the testicular organs of rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain-induced Streptozotocin.*

Methods: *This study used the Literature Review method with a narrative literature review type. The data collection technique uses a search for several research databases through Google Scholar and Mendeley. This research has four journals that will review.*

Results: *The results showed that herbal plants have bioactive compounds such as flavonoids, alkaloids, terpenoids, tannins, and saponins that have antidiabetic effects with different mechanisms in reducing blood glucose levels repairing damage to testicular tissue of diabetes mellitus rats.*

Conclusion: *Antioxidant saponins in herbal plants influence improving and supporting the repair of testicular histology damage in diabetic cases. Allah SWT grows a wide variety of plants that have enormous benefits for humans, including food and medicine, because Allah SWT created various kinds of plants with multiple uses.*

PENDAHULUAN

Indonesia menempati peringkat ke tujuh di dunia setelah Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, dan Meksiko dengan penduduk penderita Diabetes Melitus (DM). Penyakit ini dapat menimbulkan berbagai komplikasi baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler (Sofiani, 2018). Pada Riskesdas 2018, prevalensi DM pada usia ≥ 15 tahun 1,5% sedikit lebih tinggi dari prevalensi DM semua umur di Indonesia (Kemenkes RI, 2019). Prevalensi diabetes melitus penduduk umur ≥ 15 tahun menurut provinsi di

Indonesia terdapat 6,7% penderita pada tahun 2013, sedangkan pada tahun 2018 terjadi peningkatan mencapai 10,9% menurut konsensus Perkeni 2015 (Riset kesehatan dasar, 2018). Jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia diprediksi akan meningkat pada tahun 2040 yaitu sebanyak 16,2 juta jiwa Indonesia (Khasanah, 2020)

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik dimana hiperglikemi kronik paling sering dijumpai. Ini dapat terjadi akibat gangguan sekresi insulin atau gangguan efek insulin atau keduanya

(Petersmann, 2019). Diabetes dapat mempengaruhi jumlah hormon testosteron menjadi rendah sehingga mengganggu proses spermatogenesis, yang mengakibatkan jumlah spermatozoa yang diproduksi juga rendah (Safitri, 2020). Beberapa penelitian mengenai tingkat fertilitas pada masyarakat menyatakan peningkatan diabetes melitus berhubungan dengan kejadian infertilitas (Karaca, 2015).

Diabetes juga dapat disebabkan oleh faktor gaya hidup bukan hanya disebabkan faktor keturunan oleh karena itu diabetes dapat menyerang siapa saja (Putri & Goeirmento, 2020). Diabetes melitus menyebabkan penurunan jumlah sperma, motilitas sperma, hormon testosteron, kemampuan ereksi, libido dan berat testis (Lienardi, 2020). Terganggunya proses spermatogenesis mengakibatkan kerusakan spermatozoa oleh karena terdapat radikal bebas yang tinggi pada penderita diabetes. Ini diakibatkan oleh meningkatnya kadar glukosa autooksidasi. Stress oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan testis dan spermatozoa dan juga dapat menyebabkan aglutinasi sperma yang mengakibatkan menurunnya motilitas dan morfologi dari sperma tersebut (Meliyana. 2018). Seiring meningkatnya prevalensi diabetes maka penggunaan obat juga semakin melonjak contohnya penggunaan obat resep.

Obat anti diabetes yang dikonsumsi dalam waktu jangka panjang dapat menimbulkan efek samping sedangkan penderita diabetes melitus memerlukan penggunaan obat-obatan sepanjang hidupnya untuk mengurangi gejala, mencegah

berkembangnya penyakit dan mencegah agar tidak berkembang ke arah komplikasinya, oleh sebab itu diperlukan pengobatan alternatif dengan menggunakan tanaman obat tradisional (Kurniawaty & Lestari, 2016) sehingga banyak yang telah menggunakan pengobatan herbal dan juga ekstraknya untuk penanganan diabetes (Muntafiah. 2017).

Tanaman herbal adalah tumbuhan yang telah diidentifikasi dan diketahui berdasarkan pengamatan manusia memiliki senyawa yang bermanfaat untuk mencegah, menyembuhkan penyakit, melakukan fungsi biologis tertentu, hingga mencegah serangan serangga dan jamur. Setidaknya 12 ribu senyawa telah diisolasi dari berbagai tumbuhan obat di dunia, namun jumlah ini hanya sepuluh persen dari jumlah total senyawa yang dapat diekstraksi dari seluruh tumbuhan obat (Tapsell, 2006). Dengan banyaknya khasiat yang bisa didapatkan dari tanaman herbal, memanfaatkan lahan pekarangan sebagai lahan menumbuhkan tanaman herbal akan membawa banyak manfaat. Tanaman herbal yang tidak membutuhkan lahan luas untuk menanam pun akan sangat memudahkan pembudidayaannya. Masyarakat kaan memiliki tanaman yang bisa dimanfaatkan untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit (Kahairudi, 2015) Sehingga, masyarakat bisa menghindari penggunaan obat-obatan kimia yang berlebihan. Tumbuhan herbal yang bisa ditanam di pekarangan rumah antara lain lidah buaya, temulawak, kunyit, kemangi, cocor bebek, daun dewa, belimbing wuluh, daun kemangi, cabai, bawang putih, hingga ketumbar (Ibo, 2015).

Saponin adalah jenis glikosida yang banyak ditemukan dalam tumbuhan. Saponin merupakan golongan senyawa alam yang rumit dan mempunyai masa molekul besar terdiri dari aglikon baik steroid atau triterpenoid dengan satu atau lebih rantai gula/ glikosida dan berdasarkan atas sifat kimiawinya, saponin dapat dibagi dalam dua kelompok yaitu: steroid dengan 27 atom C dan triterpenoids dengan 30 atom C (Bogoriani, 2008). Saponin steroid terutama ditemukan pada tanaman monokotil (seperti dalam keluarga Agavaceae, Dioscoreaceae dan Liliaceae), sedangkan saponin triterpenoid sebagian besar terdapat pada tanaman dikotil (seperti dalam keluarga Fabaceae, Araliaceae dan Caryophyllaceae) (Sparg, 2004). mengemukakan bahwa saponin umumnya hadir dalam akar tanaman tetapi beberapa penelitian telah melaporkan saponin juga ditemukan pada bagian daun tanaman dan saponin yang terdapat pada tanaman berkisar antara 1,5-23 % (Nwaoguikpe, 2010). Saponin memiliki efek positif yang berguna bagi tubuh. Efek positif saponin jika ditinjau dari segi kesehatan dapat berfungsi sebagai antioksidan (Guclu, 2007 menghambat karies gigi dan agregasi trombosit, selain itu saponin merupakan senyawa yang mempunyai efek anti inflamasi, analgesik, anti fungsi dan sitotoksik (Mazza, 2007).

Beberapa tahun terakhir banyak dikembangkan penelitian melalui hewan coba dengan keadaan diabetes mellitus untuk mempelajari mekanisme dan/atau penyebab yang mendasari terjadinya DM ataupun untuk menguji senyawa yang diduga memiliki efek sebagai antidiabetes.

Beberapa model hewan diabetes mellitus yang dikembangkan meliputi induksi kimia (Streptozotocin), pembedahan, bahkan sampai tingkat manipulasi genetik untuk memicu kondisi DM sehingga dampak dan resiko yang ditimbulkan sangatlah mengganggu apabila terjadi pada manusia (Wulansari, 2018). Diabetes mellitus memberi dampak pada histologi testis, seperti di tubulus seminiferus terjadi penurunan diameter dan tebal epitel tubulus, dan adanya penurunan pada jumlah sel Sertoli dan sel spermatogenik, dan juga penebalan membran basalis (Linardi, 2020). Dampak yang ditimbulkan akibat penyakit diabetes mellitus, terutama pada organ testis diantaranya adalah pengecilan ukuran serta berat testis, peningkatan abnormalitas pada spermatogenesis yang ditandai dengan menurunnya jumlah sperma yang dihasilkan (Ronasky, 2019).

Peningkatan jumlah sel yang mengalami apoptosis pada sel germinal (terutama spermatogonium dan spermatosit) dalam tubulus seminiferus telah dilaporkan juga terjadi pada hewan uji tikus diabetes (Ismay, 2019). Berdasarkan hal tersebut telah dilakukan suatu penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian antioksidan saponin terhadap berat testis, histologi diameter dan ketebalan epitel tubulus seminiferus testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang menderita diabetes mellitus (Dasrul, 2019).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan bertujuan untuk menambah khazanah ilmu pengetahuan tentang tanaman herbal yang dapat dipakai sebagai obat diabetik dan mengetahui pengaruh

saponin sebagai salah satu antioksidan pada organ testis tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi Streptozotocin. Perumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana hasil penelitian sebelumnya mengenai efek antioksidan saponin terhadap gambaran histopatologi tubulus seminiferous testis tikus diabetes.

METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan metode *Literature Review* atau tinjauan literatur dengan jenis *narrative literature review* atau tinjauan literatur naratif.

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung, akan tetapi diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu.

Peneliti menggunakan beberapa *database* penelitian yaitu Google Cendekia (scholar.google.co.id) dan Mendeley dalam melakukan penelusuran literatur yang relevan dengan penelitian ini yaitu dengan menggunakan kata kunci "*Tikus Diabetik*", "*Saponin*" dan "*Histopatologi Testis*". Data dikumpulkan berdasarkan dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Berdasarkan hasil pencarian *literature* melalui publikasi Google scholar menggunakan kata kunci "*tikus diabetik*", "*saponin*" dan "*histopatologi testis*". Peneliti menemukan 199 jurnal yang sesuai dengan kata kunci. Jurnal penelitian tersebut kemudian diskriming, sebanyak 75 jurnal dieksklusi karena terbitan tahun 2017 ke bawah. Assessment kelayakan 90 jurnal, jurnal yang duplikasi dan jurnal yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi dilakukan eksklusi, sehingga

didapatkan 4 jurnal yang akan dilakukan *review*.

HASIL PENELITIAN

Jumlah literatur yang ditemukan dari setiap *database* bervariasi, terdapat 90 literatur pada Mendeley dan 199 literatur pada Google Cendekia. Seluruh literatur diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi serta kesesuaian dengan tema penelitian melalui judul dan abstrak.

Pada penelitian ini terdapat 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta sesuai dengan tema penelitian. Jurnal-jurnal tersebut ditemukan di *database* yang berbeda, yaitu 4 jurnal dari hasil seleksi menggunakan Mendeley jurnal dari Google Cendekia. Dari 4 jurnal tersebut terdapat jurnal dengan variabel terikat kadar hiperglikemik dan gambaran histopatologi testis tikus diabetik.

Berikut poin penting hasil penelitian ketujuh jurnal yang sesuai dengan tema penelitian:

1. Penelitian pertama

Judul: Efek ekstrak andaliman (*Zhantoxylum Acanthopodium dc*) pada histologi testis tikus penderita diabetes mellitus yang di induksi STZ

Penulis (tahun): Chan Adnan Maco, Albert, Gultom Angelina Aprilia, Purba Mellenia, Sitepu Enda, Chiuman Linda, Kotsasi Fransisca, (2022).

Subjek: 30 ekor tikus putih (*rattus noverticus*) wistar jantan dengan usia tikusnya 2-3 bulan dan memiliki berat badan 150-260 gram.

Penginduksi: Streptozotocin (STZ) 45 mg/kgBB single dose secara intraperitoneal.

Intervensi: Ekstrak dan fraksi andaliman selama 14 hari berurut (Methanol 300mg/Kgbb).

Hasil: Perbaikan nekrosis berdasarkan kelompok perlakuan menandakan pemberian ekstrak dan fraksi andaliman memiliki pengaruh terhadap penurunan jumlah nekrosis. pada pemeriksaan histopatologis memiliki hasil yaitu testis tikus wistar DM yang telah dilakukan pemberian fraksi dan ekstrak andaliman memperlihatkan adanya proses perbaikan jaringan.

Kesimpulan: Pada penelitian ini fraksi etil asetat buah andaliman (*Z. acanthopodium* DC) dengan dosis 300 mg/kgbb memiliki efektivitas paling tinggi dalam mencegah tingkat kerusakan testis pada penderita diabetes.

2. Penelitian Kedua

Judul: Potensi Ekstrak Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumens*) Dan Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni jacq*) Serta Kombinsi Kedua Ekstrak Terhadap Berat Testis Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikemia.

Penulis (tahun): Sanima Laia, Sukarjati, (2019).

Subjek: 48 ekor mencit jantan (*Mus musculus*) yang berumur 2, -2,5 bulan dengan berat 25-30 gram.

Penginduksi: dextrose 10% selama 7 hari.

Intervensi: Dosis ekstrak Daun Sambung Nyawa dan Biji Mahoni adalah 0 mg/kg BB, 200mg/kg BB, 250 mg/kg BB, 300 mg/kg BB.

Hasil: Ekstrakdaun sambung nyawa (*Gynura procumens*) dan bijimahoni (*Swietenia mahagoni jacq*) serta kombinsa kedua ekstrak dapat

meningkatkan jumlah sel leydig, diameter tubulus seminiferus dan berat testis.

Kesimpulan: Hasil penelitian terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumens*) dan biji mahoni (*Swietenia mahagoni jacq*) serta kombinasi kedua ekstrak terhadap testis.

3. Penelitian Ketiga

Judul: Histopatologi Testis Tikus Penderita Diabetes Mellitus Pasca Pemberian Ekstrak Daun Kelor.

Penulis (tahun): Raodatul Jannah, Ni Luh Eka Setiasih, Putu Suastika, (2018).

Subjek: 24 ekor Tikus putih jantan, umur 3-4 bulan dengan berat badan 200-250 gram.

Penginduksi: Aloksan 120 mg/kg bb.

Intervensi: Ekstrak daun kelor dosis P1 0 mg/kg bb/hari), P2 dosis 100 mg/kg bb/hari), P3 & P4 300 mg/kg bb/hari), P5 400 mg/kg bb/hari), P6 500 mg/kg bb/hari) selama 5 minggu.

Hasil: Hasil pemeriksaan histopatologi testis tikus putih DM pasca pemberian ekstrak daun kelor menunjukkan adanya perubahan ke arah perbaikan organ. dosis paling kecil yaitu 100 mg/kgbb sampai dosis 400 mg/kgbb ditemukan perbaikan gambaran histopatologi testis yang dilihat dari berkurangnya jumlah degenerasi melemak dan nekrosis pada organ tersebut.

Kesimpulan: Ekstrak daun kelor dengan dosis 400 mg/kgBB dapat menurunkan degenerasi dan nekrosis pada testis tikus putih galur Wistar penderita diabetes melitus.

4. Penelitian Keempat

Judul: Pengaruh pemberian minyak jintan hitam (*Nigella Sativa. L.*) terhadap tubulus seminiferous testis mencit diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

Penulis (tahun): Suryani Eka Mustika, Yuki Retno, (2018).

Subjek: 25 ekor tikus.

Penginduksi: aloksan 100 mg/kg BB secara intravena.

Intervensi: Minyak jintan hitam 0,0117 ml/20g BB (P1), minyak jintan hitam 0,0234 ml/20g BB (P2), minyak jintan hitam 0,0468 ml/20gr BB mencit/hari (P3).

Hasil: Ukuran diameter tubulus seminiferus dimana nilai rata-rata pada K- menunjukkan 107,53 μ m, nilai rata-rata pada K+ menunjukkan 96,43 μ m, nilai rata-rata pada P1 menunjukkan 108,73 μ m, nilai rata-rata pada P2 menunjukkan 109,8 μ m, nilai rata-rata pada P3 menunjukkan 111,3 μ m. Dari hasil uji ANOVA satu arah taraf 5%, ternyata tidak ditemukan perbedaan diameter Tubulus Seminiferus yang bermakna antara masing-masing perlakuan penelitian ($p>0,05$).

Kesimpulan: Adanya pengaruh minyak jintan hitam dengan dosis 0,0117 ml/20g BB (P1) dan 0,0234 ml/20g BB (P2) dalam hal perbaikan diameter tubulus seminiferus pada testis tikus.

PEMBAHASAN

Penginduksi Tikus Diabetes

1. STZ

Dari 4 penelitian yang ditelaah dalam studi literatur ini terdapat 2 penelitian menggunakan aloksan, 1 penelitian menggunakan *streptozotocin* (STZ), 1 penelitian menggunakan *Dextrose* 7%, Aloksan diberikan pada penelitian

Raodatul Jannah dkk. aloksan 120 mg/kg bb, Penelitian Suryani dkk, diberikan aloksan 100 mg/kg BB secara intravena, penelitian Chan dkk, Streptozotocin (STZ) 45 mg/kgBB single dose secara intraperitoneal dan penelitian sanima dextrose 10% selama 7 hari.

Streptozotosin (STZ) dan aloksan merupakan zat kimia yang sering digunakan untuk menginduksi hewan coba menjadi DM. Goldner dan Gomori adalah peneliti yang pertama kali menggunakan aloksan untuk menginduksi DM pada hewan pada tahun 1943 (Goldner & Gomori, 1943). Streptozotosin atau 2-deoksi-2-(3-metil-nitrosourea)-1-Dglukopiranosida adalah senyawa yang alami terdapat pada bakteri *Streptomyces achromogenes* dan memiliki efek antibakteri spektrum luas. Berat molekul STZ adalah 265 g/mol dan strukturnya terdiri atas gugus nitrosourea dengan gugus metil terikat pada ujung yang satu dan molekul glukosa terikat pada ujung lainnya (Eleazu, 2013). Awalnya STZ digunakan sebagai obat kemoterapi untuk mengobati kanker pankreas yang bermetastasis dan keganasan lainnya (Lenzen, 2008). Pada tahun 1963, Rakietyen dan temannya melaporkan bahwa STZ bersifat diabetogenik. Sejak saat itu, STZ digunakan sebagai salah satu obat untuk menginduksi DM pada hewan coba (Rakietyen, 1963).

STZ dapat menginduksi DM pada tikus, mencit, monyet, hamster, kelinci dan guinea pig. STZ bersifat sitotoksik terhadap sel β pankreas dan efeknya dapat terlihat 72 jam setelah pemberian STZ dan tergantung pada dosis pemberian. Efek toksik STZ diawali dengan ambilan STZ ke dalam sel melalui transporter glukosa-2

(GLUT2) afinitas rendah yang terdapat di membran plasma sel β , sel hepatosit dan sel tubulus ginjal. Hal ini dibuktikan dengan penelitian pada sel yang memproduksi insulin dan tidak mengekspresikan GLUT2 bersifat resisten terhadap induksi dengan STZ (Elsner, 2000). Efek toksiknya bersifat lebih selektif terhadap sel β pankreas karena berdasarkan struktur kimia STZ yang memiliki gugus glukosa sehingga mempermudah masuknya STZ ke sel β karena sel β pankreas lebih aktif mengambil glukosa dibanding sel lainnya. Sel lain yang mengekspresikan GLUT2 seperti hepatosit dan sel tubulus ginjal juga rentan terhadap induksi dengan STZ. Hal ini yang menjelaskan tentang efek nefrotoksik dan hepatotoksik STZ. STZ juga menyebabkan kerusakan jantung dan jaringan lemak dan meningkatkan stres oksidatif, inflamasi dan disfungsi endotel (Valentovic et al., 2006).

Kematian sel yang disebabkan oleh pemberian STZ adalah karena gugus metilnitrosourea STZ menyebabkan metilasi DNA, terutama pada posisi O6 guanin. Hal ini mencetuskan kerusakan DNA yang pada akhirnya menyebabkan nekrosis sel β pankreas melalui deplesi simpanan energi seluler. Selain itu, adanya usaha untuk memperbaiki DNA yang rusak melalui aktivasi poli ADP ribosa polimerase (PARP) akan semakin mengurangi NAD⁺ selular (Eleazu et al., 2013). Kematian sel yang disebabkan oleh STZ melibatkan tiga jalur yaitu (Eleazu, 2013):

a. Metilasi DNA melalui pembentukan ion carbonium (CH₃⁺) sehingga menyebabkan aktivasi enzim nuklear poli ADP-ribosa sintetase yang berperan pada mekanisme perbaikan sel

b. Produksi nitrit oksida

c. Pembentukan radikal bebas seperti hidrogen peroksida

Pemberian STZ dan Aloksan menyebabkan peningkatan malondialdehid secara signifikan menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti katalase, glutathion peroksidase dan superoksida dismutase. Selain itu, sel β pankreas tidak memiliki katalase dan glutathion peroksidase sehingga semakin rentan terhadap radikal bebas (Vergani et al., 2004). Saat ini penggunaan aloksan untuk induksi DM lebih jarang dibanding streptozotisin karena tingkat keberhasilan aloksan kurang memuaskan dan adanya efek nefrotoksik dan hepatotoksik pada hewan coba (Eleazu, 2013). STZ diyakini lebih baik sebagai agen diabetogenik dibanding aloksan karena lebih efektif dan lebih reproducibile. STZ juga stabil dalam larutan sebelum dan sesudah penyuntikan pada hewan coba. Selain itu, model hewan STZ lebih mirip dengan beberapa komplikasi akut dan kronis yang sering dijumpai pada penyandang DM. Model ini menunjukkan kesamaan pada beberapa abnormalitas struktural, fungsional dan biokimia penyakit DM sehingga lebih cocok sebagai model untuk memeriksa mekanisme DM (Lee, 2010).

Streptozotisin diinjeksi intraperitoneal dengan dosis 35- 65 mg/kg BB pada tikus dan 100-200 mg/kg BB pada mencit. Sedangkan dosis aloksan yang digunakan adalah 40-200 mg/kg.BB tikus atau mencit (Islam, 2009). Terdapat beberapa tingkatan dosis streptozotisin yang digunakan seperti injeksi tunggal streptozotisin dosis tinggi (>65 mg/kg.BB), injeksi berulang dosis

rendah (60 mg/kg.BB) menyebabkan kerusakan sel pankreas secara masif sehingga lebih mengarah kepada model hewan DM tipe 1 dan streptozotocin dosis menengah (antara 40-55 mg/kg.BB) menyebabkan gangguan sekresi insulin parsial seperti DM tipe 2 dan dosis tunggal streptozotocin (Loots, 2009).

2. Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksimiprimidin; 5,6-dioksiurasil) adalah senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paro pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001). Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal atau subkutan. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Suharmiati, 2009).

Diabetogenik senyawa aloksan menyebabkan nekrosis dan degenerasi sel beta pankreas pada tikus (Kim, 2006). sedangkan, zat diabetogenik aloksan dan streptozotocin bersifat toksik dan dapat menyebabkan

insulinitis pada hewan percobaan (Szkudelski, 2001). Senyawa aloksan dan senyawa diabetogenik lainnya secara luas telah digunakan untuk membuat model hewan diabetes, karena kemampuan senyawa aloksan secara spesifik membuat kerusakan pada sel beta pancreas dan organ testis (Badole, 2007) yang menyebabkan produksi insulin berkurang sehingga menimbulkan diabetes tipe 1. Diabetes ditandai dengan perubahan progresif pada pulau Langerhans (Diani, 2004), termasuk perubahan deplesi atau berkurangnya sekretori granul insulin pada sel beta pankreas, lepasnya pertautan sel pulau Langerhans, dan pergantian sel-sel eksokrin oleh jaringan ikat (fibrosis).

Pelarut Ekstrak Tanaman Herbal

Dari 4 penelitian yang ditelaah terdapat 2 penelitian menggunakan pelarut etanol dan 1 penelitian menggunakan pelarut metanol. Penelitian Sanima dkk., menggunakan etanol dalam pembuatan ekstrak daun herbal. Penelitian Raodatul dkk., juga menggunakan pelarut etanol dalam pembuatan ekstrak daun herbal, sedangkan penelitian Chan dkk., menggunakan pelarut metanol dalam pembuatan ekstrak daun herbal dan pada penelitian suryani tidak menggunakan pelarut baik etanol maupun methanol.

Ekstraksi daun herbal dengan etanol juga memiliki aktivitas antioksidan dan anti kolagen yang tinggi sehingga baik digunakan untuk anti kerut pada kulit (Ghimeray, 2015). Daun herbal yang diekstraksi dengan metanol juga dapat digunakan untuk anti inflamasi yang memberikan efek antiogenik atau pertumbuhan darah baru yang digunakan untuk memenuhi

kebutuhan nutrisi dan oksigen sel-sel kanker. Anktivitas antioksidan dengan metode ekstraksi metanol ini sebesar 11,70 mg/ GAE/100 gr sampel kering (Oskouei, 2015). Pelarut yang banyak digunakan untuk mengekstraksi tanaman herbal adalah metanol dan etanol. Hasil ekstrak dari penggunaan pelarut metanol dan etanol ini relatif kurang aman apabila produk yang dihasilkan dikonsumsi oleh manusia. Pelarut yang relatif aman untuk ekstraksi produk konsumtif adalah air. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan digunakan variasi pelarut dalam mengestrak daun herbal yaitu dengan pelarut air, metanol dan campuran metanol-air untuk melihat perbedaan aktivitas antioksidannya.

Metanol merupakan pelarut organik yang lebih polar dibandingkan etanol karena memiliki jumlah kurang dari atom C. Dengan demikian, senyawa yang terikat oleh ethanol non polar daripada methanol sehingga konsentrasi total flavonoid dengan metanol lebih tinggi dari etanol. Hal ini menyebabkan ekstrak metanol Mauli batang pisang memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans* lebih tinggi daripada ekstrak etanol. Efektivitas sebagai agen antibakteri tergantung pada jenis fenolat yang hadir terutama tanin dan flavonoid. Flavonoid yang terkandung gugus hidroksil pada cincin B termasuk quercetin-3-Orhamnoside, myricetin, morin dan setiap isoflavon yang diklaim ampuh agen antibakteri. Karena tanaman obat yang diteliti tampaknya memiliki spectrum aktivitas antimikroba yang luas, mereka bisa berguna dalam formulasi antiseptic dan disinfektan serta kemoterapi. Efektivitas optimal dari tanaman obat tidak mungkin karena

salah satu konstituen aktif utama, tetapi untuk aksi gabungan dari senyawa yang berbeda dari awalnya.

Dosis Intervensi Ekstrak Tanaman Herbal

Berdasarkan jurnal artikel yang ditulis oleh Chan, sebelum tikus diinduksi menggunakan Streptozotocin (STZ) dengan dosis 45 mg/kgBB single dose secara intraperitoneal, dan kelompok yang di induksi adalah kelompok 2 - 6. Setelah 72 jam pasca induksi dilakukan pengukan KGD. Tikus yang mengalami Diabetes pada kelompok 4,5,6 diberi terapi ekstrak dan fraksi andaliman selama 14 hari berurut (Methanol 300mg/Kgbb, Etil Asetat 300mg/Kgbb, N-Heksan 300mg/Kgbb) lalu dilakukan pemeriksaan histopatologi testis pada hari ke -26. Pada penelitian Raodatul, 24 ekor Tikus putih jantan, umur 3-4 bulan dengan berat badan 200-250 gram. dibagi menjadi 6 kelompok berdasarkan dosis pemberian yaitu kelompok P1 (diabetes kontrol, ekstrak daun kelor dosis 0 mg/kg bb/hari), kelompok P2 (ekstrak daun kelor dosis 100 mg/kg bb/hari), kelompok P3 (ektrak daun kelor dosis P4 mg/kg bb/hari), kelompok P4 (ektrak daun kelor dosis 300 mg/kg bb/hari), kelompok P5 (ektrak daun kelor dosis 400 mg/kg bb/hari), dan kelompok P6 (ektrak daun kelor dosis 500 mg/kg bb/hari) selama 5 minggu. Masing-masing kelompok menggunakan 4 ekor tikus putih jantan. Sedangkan, penelitian suryani Mencit dipuasakan 12 jam sebelum diinjeksi dengan aloksan. Sebelum digunakan, aloksan dilarutkan dalam salin dingin (NaCl 0,9%). Aloksan dilarutkan di dalam salin dingin dengan perbandingan 4:1 (4 mg/ml salin). Aloksan sebanyak 100 mg/kg BB

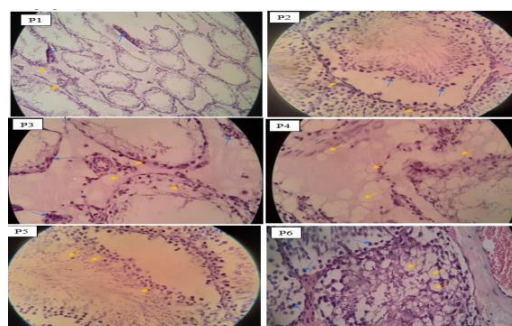
mencit diinjeksi secara intravena melalui ekor mencit. Dan pada penelitian Sanima, mencit diinduksi dextrose 10% selama 7 hari kecuali kelompok kontrol. Kadar glukosa darah mencit diperiksa pada hari ke 8 pasca induksi, setelah kadar glukosa darahnya <110 mg/dl maka mencit dinyaatakan diabet. Mencit inilah yang akan digunakan untuk pemberian perlakuan metformin.

Efek Antioksidan Saponin Terhadap Histopatologi Testis Tikus Diabetes

Berdasarkan 4 penelitian yang ditelaah (Chan, Raodatul, Sanima dan Suryani) semuanya menggunakan parameter histopatologi testis. Penelitian Sanima menyatakan, Pada Uji berat testis perlakuan yang paling optimal dalam meningkatkan berat testis adalah ekstrak daun sambung nyawa dan biji mahoni dengan dosis 300 mg/kg BB, kombinasi dengan dosis 150:150 mg/kgBB. Kandungan senyawa pada daun sambung nyawa dan biji mahoni adalah flavonoid. Pada penelitian ini ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumens*) dan biji mahoni (*Swietenia jacq*) serta kombinasi kedua ekstrak yang diberikan perlakuan dengan dosis 200 mg/kg BB, 250 mg/kgBB, 300mg/kgBB serta kombinasi dengan dosis 100:100 mg/kgBB, 125:125 mg/kgBB dan 150:150 mg/kgBB menunjukkan perbedaan nyata terhadap perlakuan kontrol.

Pada penelitian Chan disebutkan Ekstrak metanol andaliman mengandung senyawa Fenolik, Triterpenoid, Saponin, Flavonoid, Tannin dan Alkaloid sehingga pemberian ekstrak dan fraksi andaliman memiliki pengaruh terhadap penurunan jumlah nekrosis.

pada pemeriksaan histopatologis memiliki hasil yaitu testis tikus wistar DM yang telah dilakukan pemberian fraksi dan ekstrak andaliman memperlihatkan adanya proses perbaikan jaringan. ekstrak methanol dan fraksi etil asetat dengan dosis 300 mg/kgbb dijumpai perbaikan pada gambaran histotologi pada jaringan testis yang diperlihatkan dari berkurangnya jumlah sel nekrosis pada testis tersebut.



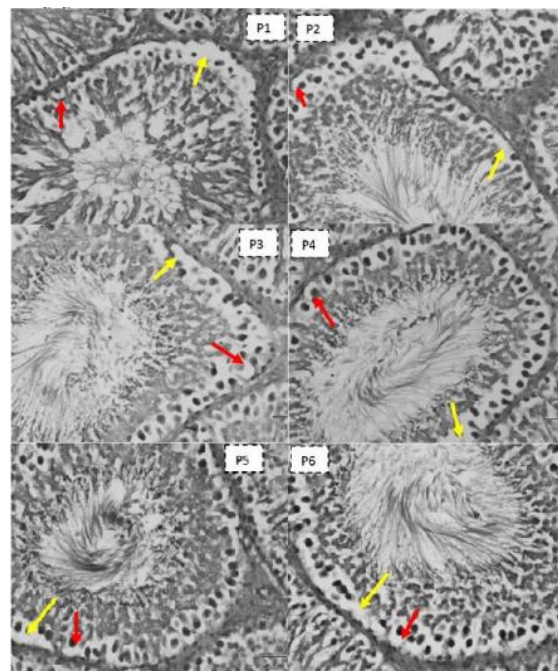
Gambar 1. Histopatologis testis tikus putih DM pasca dilakukan pemberian Fraksi dan Ekstrak Andaliman. (H&E, 400x)

Pada penelitian ini fraksi etil asetat buah andaliman (*Z. acanthopodium DC*) dengan dosis 300 mg/kgbb memiliki efektivitas paling tinggi dalam mencegah tingkat kerusakan testis pada penderita diabetes.

Sedangkan pada penelitian Raodatul Pemberian ekstrak daun kelor pada tikus DM dapat memperbaiki gambaran histologi testis. Daun kelor mengandung berbagai zat kimia yang bermanfaat. Kandungan fitokimia dalam kelor seperti tannin, steroid, triterpenoid, flavonoid, saponin, antarquinon, dan alkaloid. Komponen atau zat-zat tersebut merupakan antioksidan. Pengamatan histopatogi jaringan testis dilakukan dengan cara membandingkan kelompok perlakuan, denganperubahan yang diamati

adanya degenerasi melemak (vakuolisasi), dan nekrosis, Hasil penelitian dan pengamatan histopatologi testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol postif diabetes mellitus (P1) memperlihatkan adanya perubahan morfologi sel testis, adanya degenerasi melemak pada sel sertoli beserta sel spermatogonium, adanya nekrosis pada sel-sel pembentuk spermatozoa ditandai dengan berkurangnya sel sertoli dan spermatogonium. Pada kelompok kontrol postif diabetes mellitus (P1) keparahan degenerasi melemak dan nekrosis pada sel sertoli dan spermatogonium masuk dalam kategori difusa. Lumen-lumen tubulus seminiferus kosong dengan spermatozoa. Hal ini menunjukkan adanya gangguan pada proses spermatozoa. Berkurangnya ukuran sel disebabkan oleh berkurangnya jumlah sitoplasma dan jumlah organel sitoplasma serta biasanya terkait dengan penurunan metabolisme. Pengurangan jumlah sel disebabkan oleh ketidakseimbangan proliferasi dan kematian sel dalam jangka waktu lama (Pengamatan pada kelompok P2 (100 mg/kgbb) menunjukkan tidak terjadi perbaikan yang nyata dibandingkan dengan kelompok P1. Sel sertoli dan spermatogonium pada tubulus seminiferus terlihat mengalami degenerasi melemak dan nekrosis yang masih bersifat difusa. Pada kelompok P3 (200 mg/kgbb) memberikan pengaruh perbaikan terhadap testis, terbukti kerusakan terlihat sedikit berkurang daripada perlakuan P2, dan P1. Degenerasi melemak dan nekrosis pada kelompok perlakuan P3 bersifat multifokal. Hasil pengamatan pada kelompok P4 (300 mg/kgbb) memperlihatkan adanya perbaikan

yang nyata dibandingkan dengan P3, P2, dan P1.



Degenerasi melemak dan nekrosis pada kelompok perlakuan P4 bersifat multifokal dan memandakan ekstrak daun kelor berpengaruh memperbaiki gambaran histologi terhadap organ testis yang terkena diabetes mellitus Pada kelompok perlakuan P5 (400 mg/kgbb) memperlihatkan penurunan kerusakan yang signifikan berupa sel sertoli dan spermatogonium terlihat lebih rapat dan kerusakan berupa degenerasi dan nekrosis jarang ditemukan. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak daun kelor dengan dosis 400 mg/kgBB bekerja dengan baik dan kerusakan bersifat fokal. Sebaliknya terjadi pada kelompok perlakuan P6 (500 mg/kgbb) menunjukkan gambaran histopatologi mengalami kerusakan yang bersifat fokal, meskipun tidak separah kelompok kontrol tetapi menunjukan gambaran yang mirip kelompok perlakuan P4. Kerusakan struktur testis pada kelompok P6 disebabkan karena kandungan antioksidan yang berlebih pada pemberian dosis ekstrak etanol

daun kelor yang menyebabkannya menjadi prooksidan. Antioksidan umumnya menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein, dan lemak. Sebaliknya jika jumlah antioksidan tidak seimbang di dalam tubuh, akan menimbulkan kerusakan pada beberapa struktur organ dalam tubuh. Berdasarkan pengamatan mikroskopis testis pada seluruh kelompok perlakuan, dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak daun kelor terbaik yang mampu menurunkan jumlah degenerasi melemak dan nekrosis pada testis adalah 400 mg/kgbb.

Pada penelitian Suryani, disebutkan bahwa mencit diabetes yang diberi aloksan berpengaruh terhadap diameter tubulus seminiferus mencit. Sedangkan pada kelompok kontrol dengan perlakuan mencit yang diberi minyak jintan hitam 0,0117 ml/20g BB (P1) menunjukkan hasil yang baik, tetapi pada pemberian minyak jintan hitam 0,0234 ml/20g BB (P2) menunjukkan hasil yang baik dalam memperbaiki diameter Tubulus Seminiferus. Hal ini membuktikan adanya pengaruh minyak jintan hitam dengan dosis 0,0117 ml/20g BB (P1) dan 0,0234 ml/20g BB (P2). Kondisi ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan pada dosis yang tidak terlalu besar bermanfaat sebagai preventif pada mencit DM yang dapat meningkatkan jumlah sel-sel spermatogenik, yaitu sel spermatogonia, spermatosit primer, spermatosit sekunder, spermatid, dan spermatozoa antara semua kelompok perlakuan dan melindungi membran basali tubulus seminiferus. Sedangkan keadaan lain terlihat dari adanya perbedaan yang

nyata antara kelompok K+ dengan perlakuan P3, setelah pemberian minyak jintan hitam 0,0468 ml/20g BB (P3). Hal ini menunjukkan bahwa diameter tubulus seminiferus pada perlakuan kelompok P3 yang hampir mendekati nilai normal pada kontrol K- yang bermakna dosis efektif pada mencit DM, Penurunan jumlah sel-sel spermatosit dapat dipicu oleh kerusakan sel-sel karena adanya radikal bebas yang tinggi. Kerusakan sel-sel spermatogenik oleh faktor radikal bebas dapat dicegah dengan mengonsumsi makanan yang mengandung antioksidan. Jintan hitam dikenal mengandung antioksidan. Kandungan antioksidan dalam jintan hitam juga berperan penting dalam melindungi organ-organ sistem reproduksi dari efek toksik radikal bebas akibat makanan yang dikonsumsi dan lingkungan. Dalam penelitian sebelumnya juga terbukti bahwa dosis yang diberikan bermanfaat sebagai kuratif pada tubulus seminiferus mencit DM yang mampu meningkatkan lebih tinggi jumlah sel-sel spermatogenik, yaitu sel spermatogonia, spermatosit primer, spermatosit sekunder, spermatid, dan spermatozoa antara semua kelompok perlakuan dan mampu memperbaiki kerusakan pada membran basali tubulus seminiferus, sehingga kesimpulan dari penelitian ini adalah adanya pengaruh minyak jintan hitam dengan dosis 0,0117 ml/20g BB (P1) dan 0,0234 ml/20g BB (P2) dalam hal perbaikan diameter tubulus seminiferus.

Mekanisme Senyawa Saponin Dalam Memperbaiki Histologi Testis

Menurut penelitian Sanima, Berkurangnya nekrosis pada struktur testis di kelompok metanol dan etil

asetat disebabkan oleh kadar Flavonoid dibantu senyawa tanin, saponin dan lainnya yang terkandung pada ekstrak dan fraksi tersebut, dimana zat-zat ini bersifat antioksidan sehingga antioksidan akan melawan radikal bebas sehingga dapat mengurangi kerusakan yang diakibatkan dari radikal bebas kepada sel lemak, sel normal, dan protein. Dalam epitel seminiferus, apoptosis dapat terjadi secara spontan atau sebagai respon terhadap beberapa factor seperti agen kemoterapi, suhu tinggi dan hormona. Diduga saponin ikut masuk ke dalam jalur biosintesa steroid terutama hormon estrogen sehingga akan dihasilkan bahan yang strukturnya mirip dengan hormone tersebut. Selanjutnya bahan ini disekresi bersama dengan hormon tersebut bersama sel target. Pada sel target bahan tersebut akan masuk ke sel bersama dengan hormon, selanjutnya akan menempati repeter hormon. Akibatnya aksi hormon pada sel target akan berkurang. Bahwa bahan anti-estrogen bekerja secara kompetitif pada lokasi reseptor jaringan sasaran untuk menghalangi aksi steroid estrogen. Saponin digunakan sebagai bahan baku untuk sintesis hormone steroid, dan digunakan sebagai estrogen kontraseptif. Alkaloid, terutama alkaloid steroid sangat mirip dengan saponin yang digunakan.

Menurut penelitian Chan, Berkurangnya nekrosis pada struktur testis di kelompok metanol dan etil asetat disebabkan oleh kadar Antioksidan yang terkandung pada ekstrak dan fraksi tersebut, dimana senyawa seperti Triterpenoid, Saponin, Flavonoid, Tannin, Alkaloid ini bersifat antioksidan sehingga antioksidan akan melawan radikal bebas sehingga dapat

mengurangi kerusakan yang diakibatkan dari radikal bebas kepada sel lemak, sel normal, dan protein

Pada Penelitian Raodatul menyebutkan, Hasil analisis uji dari degenerasi melemak menunjukkan $P < 0,05$ dan nekrosis menunjukkan $P < 0,05$ menandakan pemberian ekstrak daun kelor berpengaruh nyata terhadap perbaikan struktur histopatologi testis tikus putih galur wistar berupa penurunan jumlah degenerasi melemak dan nekrosis. Hasil pemeriksaan histopatologi testis tikus putih DM pasca pemberian ekstrak daun kelor menunjukkan adanya perubahan ke arah perbaikan organ. Pemberian ekstrak daun kelor pada tikus DM dapat memperbaiki gambaran histologi testis. Daun kelor mengandung berbagai zat kimia yang bermanfaat. Kandungan fitokimia dalam kelor seperti tannin, steroid, triterpenoid, flavonoid, saponin, antarquinon, dan alkaloid. Komponen atau zat-zat tersebut merupakan antioksidan efek antidiabetik yang ditimbulkan kelor diakibatkan oleh kandungan antioksidan yang dapat menetralisasi radikal bebas yang terakumulasi dalam tubuh penderita diabetes kandungan fitokimia daun kelor yang berperan dalam mengatur kadar glukosa darah yaitu flavonoid, glukosinolat, dan asam fenol. Antioksidan yang terkandung dalam *M. oleifera* mampu bekerja sebagai insulin atau insulin-mimetik, yang akhirnya meminimalisir komplikasi diabetes. Selain mengandung antioksidan, kelor juga mengandung adrogenik yang mampu meningkatkan konsentrasi hormon testosteron dalam serum. Adanya antioksidan dalam kelor memberikan perlindungan dari kerusakan membran mitokondria sel

spermatozoa akibat dari radikal bebas, sehingga kualitas spermatozoa meningkat dan menurunnya jumlah abnormalitas pada spermatozoa pada organ testis.

Pada Penelitian yang dilakukan Suryani, Penurunan jumlah sel-sel spermatosit dapat dipicu oleh kerusakan sel-sel karena adanya radikal bebas yang tinggi. Kerusakan sel-sel spermatogenik oleh faktor radikal bebas dapat dicegah dengan mengonsumsi makanan yang mengandung antioksidan. Jintan hitam dikenal mengandung antioksidan. Kandungan antioksidan dalam jintan hitam juga berperan penting dalam melindungi organorgan sistem reproduksi dari efek toksik radikal bebas akibat makanan yang dikonsumsi dan lingkungan. Jintan hitam mengandung thymoquinone yang dapat mencegah terjadinya kerusakan sel akibat radikal bebas. Efek sebagai antioksidan dari jintan hitam dapat melindungi fungsi lamina basalis tubulus seminiferus sebagai sel germinal yang akan berdiferensiasi menjadi sel spermatogonium. Dalam penelitian ini juga terbukti bahwa antioksidan dan dosis yang diberikan bermanfaat sebagai kuratif pada tubulus seminiferus mencit DM yang mampu meningkatkan lebih tinggi jumlah selsel spermatogenik, yaitu sel spermatogonia, spermatosit primer, spermatosit sekunder, spermatid, dan spermatozoa antara semua kelompok perlakuan dan mampu memperbaiki kerusakan pada membran basali tubulus seminiferous.

Pengaruh Pemberian Antioksidan Saponin Terhadap Gambaran Histologi Tubulus Seminiferus Tikus Diabetes Melitus Dalam Pandangan Islam

Kelebihan dari mengonsumsi Herbal antara lain mampu menurunkan tingkat kolesterol, menghambat hipertensi serta mutagenesis, melawan tumorigenesis dan kerusakan DNA, mencegah kanker, dan membantu mengatasi berbagai macam penyakit degeneratif lainnya.

Dari dulu hingga kini, pengobatan dengan tumbuhan (herbal medicine) masih sering digunakan sebagai alternatif penyembuhan. Perintah Allah SWT kepada kita (manusia) untuk memanfaatkan tumbuhan tersurat dalam AlQur'an yang menerangkan: *"Kemudian makanlah dari tiap-tiap (macam) buah-buahan dan tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu). dari perut lebah itu ke luar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Tuhan) bagi orang-orang yang memikirkan"* (Q.S. An-Nahl [16]:69).

Allah telah menciptakan manusia dari air yang dipancarkan, yang keluar dari antara tulang sulbi dan tulang dada Artinya, manusia berasal dari satu bagian kecil dari air mani atau disebut nutfah. Al-Qur'an menyuruh manusia meneliti alam semesta ini adalah agar manusia mengetahui tanda-tanda kekuasaan Allah dan rahasia-rahasia yang terkandung di dalamnya demi kepentingan manusia sendiri. Maka dari itu islam dan kedokteran mempunyai kesamaan dalam penelitian.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa

1. Tanaman herbal memiliki senyawa bioaktif yaitu flavonoid, alkaloid, terpenoid, tannin, dan saponin yang memiliki efek antidiabetes dengan mekanisme yang berbeda-beda dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan jaringan testis tikus diabetes melitus.
2. Zat antioksidan saponin pada tumbuhan herbal memiliki pengaruh dalam mendukung perbaikan terhadap penurunan jumlah nekrosis.
3. Senyawa antioksidan mampu menangkap radikal elektron tak berpasangan yang terdapat pada oksidan. Obat herbal yang berasal dari bahan alam mampu menjadi antioksidan bagi tubuh kita sehingga dapat melawan radikal bebas (oksidan).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih Etty Widayanti, S.Si., M. Biotech selaku dosen pembimbing saya, lalu kepada dr. Hj. Aan Royhan, Msc dan Drs. Muhammad Arsyad, M.Ag. Selaku dosen penguji atas bimbingan dan masukan yang banyak untuk penulis selama penelitian dan penyusunan karya tulis.

DAFTAR PUSTAKA

Arikunto, S. (2010). Metode penelitian. *Jakarta: Rineka Cipta*.
 Badoloe, S.L., N.M. PATEL, P.A. THAKURDESAI and S.L. BODHANKAR. 2007. Interaction of Aqueous Extract of *Pleurotus pulmonarius* (Fr.) Quel-Champ with

Glyburide in Alloxan Induced Diabetic Mice. *eCAM*: 1- 6.
 Bogoriani, W. (2008). Isolasi dan Identifikasi Glikosida Steroid dari Daun Andong (*Cordyline terminalis* Kunth.). *Jurnal Kimia*, 2(1), 40-4.
 Darsini, P. (2018). *Mikrostruktur Testis, Kualitas dan Kuantitas Spermatozoa Mencit (Mus musculus L.) Diabetes Setelah Pemberian Ekstrak Metanol Daun Pirdot (Saurauia vulcani K.)*.
 Dewi, T. M. K. (2020). *PADA PROSES DEPARAFINISASI MENGGUNAKAN MINYAK KAYU PUTIH PADA PEWARNAAN HE (Hematoxylin eosin)* (Doctoral dissertation, UNIMUS).
 Diani, A.R., G. SAWADA, B. WYSE, F.T. MURRAY and M. KHAN. 2004. Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory function in three murine models of type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 286: 116-122.
 Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 60. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>
 Elsner, M., Guldbakke, B., Tiedge, M., Munday, R., & Lenzen, S. (2000). Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia*, 43(12), 1528–1533. <https://doi.org/10.1007/s001250051564>
 Fauzi, A. A., Chung, T. Y., & Latif, L. A. (2016). Risk factors of diabetic foot Charcot arthropathy: a case control study at a Malaysian tertiary care center. *Singapore medical journal*, 57(4), 198.
 Fauzi, D. R. (2021). *HUBUNGAN POLA KONSUMSI MINUMAN BERPEMANIS BERGULA TERHADAP TEKANAN DARAH PADA MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI*.
 Fauziah. 2005. Aktivitas Antidiabetik Daun Lidah Buaya (*Aloe vera*) pada Tikus Putih (*Rattus wistar*) jantan,
 Federer, W. T. (1966). Randomization and sample size in experimentation.

- Ghozali, I. (2016) *Aplikasi Analisis Multivariate Dengan Program IBM SPSS 23*. Edisi 8. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.
- Goldner, M. G., & Gomori, G. (1943). Alloxan diabetes in the dog. *Endocrinology*, 33(5), 297-308. <https://doi.org/10.1210/endo-33-5-297>
- Guclu, U. O and Mazza, G. (2007). Saponins: Properties, Applications and Processing. *Cr. Rev. Food Sci. Nutr.* 47: 231-258.
- Herdiani, E. 2012. Potensi Tanaman Obat Indonesia.
- Islam, M. S., & Loots, D. T. (2009). Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 31(4), 249-261. <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.4.1362513>
- Jannah, R., Setiasih, N. L. E., & Suastika, P. (2018). Histopatologi Testis Tikus Penderita Diabetes Mellitus Pasca Pemberian Ekstrak Daun Kelor. *Buletin Veteriner Udayana Volume*, 10(2), 176-182.
- Johnson, M. 2012. *Labome: Laboratory Mice and Rats*.
- Karaca T, Demirtaş S, Karaboğa İ, Ayvaz S. *Protective effects of royal jelly against testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. Turkish J Med Sci* [Internet].2015;45(1):27-32.
- Kesehatan, K. (2018). hasil utama riskesdas 2018.
- Kim, J.S., J.B. JU, C.W. CHOI and S.C. KIM. 2006. Hypoglycemic and antihyperlipidemic effect of four korean medicinal plants in alloxan induced diabetic rats. *Am. J. Biochem. Biotech.* 2: 154-160.
- Kim, S., S. JUN-SEOP, K. HYUN-JUNG, K.C. FISHER, L. MI-JI and K.C HAN-WHA. 2007. Streptozotocin-induced diabetes can be reversed by hepatic oval cell activation through hepatic transdifferentiation and pancreatic islet regeneration. *Lab. Investigation* 87: 702-712.
- Laia, S. (2019). Potensi Ekstrak Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumens*) Dan Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni jacq*) Serta Kombinasi Kedua Ekstrak Terhadap Berat Testis Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikimia. *STIGMA: Jurnal Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Unipa*, 12(02), 89-97.
- Lee, J. H., Yang, S. H., Oh, J. M., & Lee, M. G. (2010). Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin: comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(1), 1-23. <https://doi.org/10.1211/jpp.62.01.0001>
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Maco, C. A., Albert, G. A. A., Mellenia, P., Enda, S., Linda, C., & Fransisca, K. (2022). EFEK EKSTRAK ANDALIMAN (ZANTHOXYLUM ACANTHOPODIUM DC) PADA HISTOLOGI TESTIS TIKUS PENDERITA DIABETES MELITUS YANG DI INDUKSIKAN STZ THE EFFECT OF ANDALIMAN EXTRACT (ZANTHOXYLUM ACANTHOPODIUM DC) ON THE HISTOLOGY OF THE TESTISTS OF STZ-INDUCED.
- Mestika, S. E., & Retno, Y. (2018). PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JINTAN HITAM (*Nigella Sativa L.*) TERHADAP TUBULUS SEMINIFERUS TESTIS MENCIT DIABETES MELITUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN. *JURNAL IBNU SINA BIOMEDIKA*, 2(1), 7-16.
- Murnah, M. (2011). *Pengaruh Ekstrak Etanol Mengkudu (Morinda citrifolia l) Terhadap Diabetik Nefropati pada Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Streptozotocin (Stz) dengan Kajian Vegf dan Mikroalbuminuria (Mau) (Doctoral dissertation, Diponegoro University)*.
- Nawawi, I. A. (2019). Pengaruh Perasan Air Daun Cincau Perdu (*Premna oblongifolia*) Terhadap Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Andalas Padang. *Jurnal Kesehatan Medika Sainatika*, 10(2), 78-86.
- Nurlela, J. (2015). The Effect of Leaf Green Grass Jelly Extract (*Cyclea L. barbata*) To Motility In Mice Balb / C Male That Exposed Smoke. 4, 57-63.
- Nwaoguikpe, R.N., Braide, W., & Ezejiofor, T.I.N. (2010). The effect of Aloe vera plant (*Aloe barbadensis*) extracts on sickle cell blood (hbss). *African Journal of Food Science and Technology*, 1(3): 058-063.

- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2013). *Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus* [In Press 2014]. *Jurnal Pangan dan agroindustri*, 2(2), 16-27.
- Rakieten, N., Rakieten, M. L., & Nadkarni, M. V. (1963). Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemotherapy Reports*, 29, 91-98.
- Relani, N. I. (2016). *Uji Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Ekstrak Metanol Daun Pepaya (Carica papaya L) Beserta Fraksinya dengan Metode DPPH (1, 1-difenil-2-pikrilhidrazil)* (Doctoral dissertation, UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO)
- Riza Triana, dkk. (2018). Hubungan Pengetahuan Pasien Diabetes Melitus Tentang Penyakit Dan Diet Kepatuhan Dalam Menjalankan Diet Diabetes Melitus. *Jurnal Keperawatan*, 606-611.
- Rofiq, A. (2013). *MODEL PENGURANGAN KADAR ALERGEN INHALAN DALAM DEBU RUMAH PENDERITA RHINITIS ALERGI DI PERKOTAAN*. *Jurnal Sains*, 40(1).
- Rona Sky, T., Ismy, J., & Dasrul, D. (2019). Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Morfologi Testis Tikus Strain Wistar (*Rattus norvegicus*) Dengan Diabetes Melitus Tipe I. *Jurnal ilmu Bedah Indonesia*, 47(2), 33-59.
- Tapsell, L.C., Hemphill, I., Cobiac, L., Patch, C.S., Sullivan, D.R., Fenech, M., Roodenrys, S., Keogh, J.B., Clifton, P.M., Williams, P.G., Fazio, V.A., dan Inge, K.E. 2006. *Health Benefits of Herbs and Spices: The Past, The Present, The Future*. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. Maryland.
- Sabilla & Soleha. 2016. *Manfaat Ekstrak Daun Cincau Perdu (Premna oblongifolia) Sebagai Alternatif Terapi Hipertensi*. Mahasiswa, fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.
- Setiawan, H., & Yuniyanto, I. (2016). *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete (Anacardium occidentale L.) terhadap Perkembangan Sel Spermatogenik Mencit (mus musculus L.)*. *Prosiding Symbion*, 405-416.
- Sitorus P, (2015). *Characterization Simplisia and Ethanolic Extract of Pirdot (Saurauia Vulcani, Korth) Leaves and Study of Antidiabetic Effect in Alloxan Induced Diabetic Mice*. *International Journal of ChemTech Research*. 6(8) :789-794.
- Sofiani, Y., & Amelia, K. R. (2018). Self-Monitoring of Blood Glucose Dalam Mencegah Neuropati Pada Ekstremitas Bawah Pasien Diabetes Mellitus Type 2. *Indonesian Journal of Nursing Sciences and Practice*, 1(1), 58-72.
- Sparg, S., Light, M. E., & Van Staden, J. (2004). Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of ethnopharmacology*, 94(2-3): 219- 243.
- Sugiyono. (2007). *Statistika Untuk Penelitian*. Bandung: Alfabet.
- Suharmiati. 2009. *Pengujian Bioaktifitas Anti Diabetes Melitus Tumbuhan Obat*.
- Stevani, H. (2016). *Praktikum Farmakologi. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi*, 6.
- Suntoro H, (1983). *Metode Pewarnaan*. Bhatara Karya Aksara. Jakarta.
- Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in cells of the rat pancreas. *Physiol. Res*. 50: 536-546.
- Szkudelski, T., Zywert, A., & Szkudelska, K. (2013). Metabolic disturbances and defects in insulin secretion in rats with streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes. *Physiological Research*, 62(6), 663-670.
- Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 237(5), 481-490. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.011372>
- Valentovic, M. A., Alejandro, N., Betts Carpenter, A., Brown, P. I., & Ramos, K. (2006). Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo(alpha)pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. *Toxicology Letters*, 164(3), 214-220. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.12.009>
- Vergani, L., Floreani, M., Russell, A., Ceccon, M., Napoli, E., Cabrelle, A., Dabbeni-Sala, F. (2004). Antioxidant defences and homeostasis of reactive oxygen species in different human mitochondrial DNAdepleted cell lines. *European Journal of Biochemistry*, 271(18), 3646-3656. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04298.x>

- Wahyudi, F. (2017). *Gambaran Histologi Testis Tikus Model Diabetes Yang Diberi Ekstrak Etanolik Daun Salam Syzygium polyanthum (white) Walp Studi Eksperimental pada Rattus norvegicus galur Sprague Dawley Model Diabetes Melitus Tipe 2.*
- Wolfensohn, S., and Lloyd, M. (2013). *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare Fourth Edition.* Wiley-Blackwell. Paris
- Wulansari, D. D., & Wulandari, D. D. (2018). Pengembangan Model Hewan Coba Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Induksi Diet Tinggi Fruktosa Intragastrik. *Media Pharmaceutica Indonesiana*, 2(1), 41-47.
- Zalmi, R. P. (2011). *Perbandingan Efek Diuresis Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica Papaya L.) Dengan Hidroklorotiazid Pada Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus).*