

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN JERUJU (*Achanthus ilicifolius* L.),
DAUN YAKON (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H.Rob.) DAN
TAURIN TERHADAP ANTIDIABETES DAN JUMLAH SPERMATOZOA
MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

(Skripsi)

Oleh

NADHIROH ZULFA



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

THE EFFECT OF JERUJU (*Acanthus ilicifolius* L.), YACON (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H. Rob.) LEAVES ETHANOLIC EXTRACT AND TAURINE ON ANTIDIABETIC AND SPERM COUNT OF MALE MICE INDUCED BY ALLOXAN

By

NADHIROH ZULFA

Diabetes is a chronic metabolic disorder that occur in many countries, including Indonesia. This disease is characterized by hyperglycemia due to deficiency or less responsive of insulin hormone. The condition of hyperglycemia causes tissue damage and impaired function of the reproductive organs which result in spermatogenesis disorder. Some studies showed that *A. ilicifolius* and *S. sonchifolius* leaves contains antidiabetic compounds, as well as the taurine. The aim of this study was to determine effect of *A. ilicifolius* leaves and *S. sonchifolius* leaves ethanolic extract and taurine on blood glucose levels and sperm count of male mice induced by alloxan. This study was conducted in a complete randomized design by involving six treatment with each in five replication. They were K(-) negative control (without any treatment), K(+) positive control (induced by alloxan), P1 treated with 22,4 mg/bw of jeruju leaves extract after being induced by alloxan, P2 treated with 22,4 mg/bw of yacon leaves extract after being induced by alloxan, P3 treated with 15,6 mg/bw of taurin after being induced by alloxan (curative) and P4 treated with 15,6 mg/bw of taurine before being induced by alloxan (preventive). One-way Anova followed by LSD test at 5% level of significance was applied to analyze data and indicated that yacon leaves extract was more effective than jeruju leaves extract to decrease blood glucose level of diabetic mice, but have not positive effect on sperm numbers. Both curative and preventif taurine administration decreased and maintained the blood glucose level of diabetic mice, and effectively increased the sperm count.

Key words : *Acanthus ilicifolius*, Alloxan, Antidiabetic, *Smallanthus sonchifolius*, Taurine, Spermatozoa.

ABSTRAK

EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN JERUJU (*Acanthus ilicifolius* L.), DAUN YAKON (*Smallanthus sonchifolius* (Poep. & Endl.) H.Rob.) DAN TAURIN TERHADAP ANTIDIABETES DAN JUMLAH SPERMATOZOA MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh

NADHIROH ZULFA

Diabetes merupakan penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang banyak terjadi di berbagai negara, termasuk Indonesia. Penyakit ini ditandai dengan hiperglikemia akibat kekurangan atau kurang responsifnya hormon insulin dalam tubuh. Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan gangguan fungsi organ reproduksi yang berakibat pada gangguan spermatogenesis. Beberapa kajian menunjukkan daun *A. ilicifolius* dan *S. sonchifolius* mengandung senyawa antidiabetes, demikian juga dengan senyawa organik taurin. Penelitian ini bertujuan untuk menguji keefektifan ekstrak daun *A. ilicifolius* dan *S. sonchifolius* serta taurin terhadap kadar glukosa darah dan jumlah spermatozoa mencit jantan yang diinduksi aloksan. Metode penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang melibatkan 6 kelompok perlakuan hewan uji dengan 5 ulangan, yaitu K(-): kontrol negatif (tanpa induksi aloksan maupun bahan uji), K(+): kontrol positif (diinduksi aloksan), P1: Kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak *A. ilicifolius* 22,4 mg/bb, P2: Kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak *S. sonchifolius* 22,4 mg/bb, dan P3: Kelompok yang diinduksi aloksan dan diberi taurin 15,6 mg/bb (kuratif), P4: Kelompok yang diberi taurin 15,6 mg/bb, lalu diinduksi aloksan (preventif). Hasil analisis statistik *One Way Anova* dan dilanjutkan uji BNT pada taraf nyata 5% menunjukkan pemberian ekstrak daun yakon lebih efektif dibandingkan ekstrak daun jeruju dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) mencit diabetes, namun tidak berpengaruh positif pada jumlah spermatozoanya. Pemberian taurin secara kuratif mampu menurunkan kadar GDP dan pemberiannya secara preventif mampu mempertahankan kadar GDP, serta keduanya efektif dalam meningkatkan jumlah spermatozoa mencit yang diinduksi aloksan.

Kata kunci : *Acanthus ilicifolius*, Aloksan, Antidiabetes, *Smallanthus sonchifolius*, Taurin, Spermatozoa.

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN JERUJU (*Achanthus ilicifolius* L.),
DAUN YAKON (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H.Rob.) DAN
TAURIN TERHADAP ANTIDIABETES DAN JUMLAH SPERMATOZOA
MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh

NADHIROH ZULFA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

**Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

Judul Skripsi

: **EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN
JERUJU (*Achanthus ilicifolius* L.), DAUN
YAKON (*Smallanthus sonchifolius*
(Poepp. & Endl.) H.Rob.) DAN TAURIN
TERHADAP ANTIDIABETES DAN JUMLAH
SPERMATOZOA MENCIT JANTAN YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

Nama Mahasiswa

: **Nadhiroh Zulfa**

Nomor Pokok Mahasiswa : 1417021078

Program Studi

: Biologi

Fakultas

: Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



1. Komisi Pembimbing


Pembimbing I

Pembimbing II


Endang Linirin Widhiastuti, Ph. D.
NIP 19610611 198603 2 001


Dra. Yulianty, M.Si.
NIP 19650713 199103 2 002

2. Ketua Jurusan Biologi


Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.
NIP 19660305 199103 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Endang Linirin Widlastuti, Ph.D.

Sekretaris

: Dra. Yullanty, M.Si.

Penguji

Bukan Pembimbing : Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.



Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Prof. Warsito, S.Si., D.E.A., Ph.D.

NIP 19710212 199512 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 16 April 2018

RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Tulang Bawang, pada tanggal 23 Oktober 1996. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara oleh pasangan Bapak Umar Ansori dan Ibu Najah Mustaghfiroh.

Penulis menempuh pendidikan pertama di Taman Kanak-Kanak Anak Bangsa Jakarta Selatan pada tahun 2000. Pada tahun 2002, Penulis melanjutkan pendidikan di Sekolah Dasar Negeri 01 Pancoran Jakarta Selatan. Selanjutnya, pada tahun 2004 penulis melanjutkan sekolah dasar di Lampung karena kepentingan pekerjaan orang tua, yaitu di Sekolah Dasar Negeri 01 Tumijajar Tulang Bawang, dan pada tahun 2008 penulis menamatkan sekolah dasar di Sekolah Dasar Pertiwi Teladan Metro Pusat. Kemudian Penulis melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Pertama Negeri 01 Metro Pusat, Kota Metro pada tahun 2008 dan pada tahun 2011 Penulis melanjutkan pendidikan di Madrasah Aliyah Darul A'mal Metro Barat, Kota Metro.

Pada tahun 2014, Penulis tercatat sebagai salah satu mahasiswa Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam di Universitas Lampng melalui Jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama

menjadi mahasiswa di Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung, Penulis pernah menjadi asisten praktikum mata kuliah Mikrobiologi Umum Jurusan Pendidikan Biologi dan Mikologi. Penulis juga aktif di Organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (Himbio) FMIPA Unila sebagai sekretaris Biro Usaha dan Pendanaan pada tahun 2015-2016 dan sebagai ketua Biro Usaha dan Pendanaan pada tahun 2016.

Penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Gedung Sari, Kecamatan Anak Ratu Aji, Kabupaten Lampung Tengah pada Januari-Februari 2017 dan melaksanakan Kerja Praktik di Balai Besar Perikanan Budidaya Laut (BBPBL) Lampung pada Juli-Agustus 2017 dengan Judul **“Isolasi dan Identifikasi Bakteri Patogen Pada Ikan Laut di Balai Besar Perikanan Budidaya Laut (BBPBL) Lampung”**.

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillah, Alhamdulillah Robbil 'Alamin, dengan mengucapkan syukur kehadiran Allah SWT. Yang tak henti memlimpahkan Rahmat, Taufiq, serta Hidayah-Nya, Kupersembahkan karya kecilku ini untuk:

Ibu dan Ayahku tercinta yang senantiasa menyebut namaku dalam do'a, mengalirkan kasih sayangnya untukku, selalu menguatkanku, mendukung dan memberi motivasi dalam setiap langkah hidupku,

Adikku tersayang yang juga dengan ikhlas mendo'akan dan memberi semangat , Bapak dan Ibu Dosen yang tak hentinya memberikan ilmu yang bermanfaat, yang semakin membuatku memahami dan bersyukur akan keagungan Allah SWT dan mengantarkanku dalam menggapai kesuksesan,

Teman-teman, sahabat, kakak-kakak dan adik-adik yang selalu memberikanku pengalaman berharga, motivasi dan semangat,

serta Almamaterku tercinta, Universitas Lampung.

Motto

“Kesungguhan mendekati sesuatu yang jauh dan membuka setiap pintu yang tertutup”

“Dari Cinta kita berasal, dan atas nama Cinta Dia menciptakan kita. Karena tujuan Cinta, kita mendatangi-Nya, dan demi Cinta pula kita menghadap-Nya”
~(Ibn ‘Arabi Filsuf dan Sufi Andalusia)~

“Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia, dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu”
~(Q.S. Al-‘Ankabut [29]: 43)~

“Salah satu cara memuliakan ilmu adalah, adalah menghormati teman belajar dan Guru yang mengajar”
~(Kitab Ta’limul Muta’alim)~

Niscaya Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat”
~(Q.S. Al-Mujadalah [58]:11)~

“Siapa yang menempuh jalan untuk mencari ilmu, maka Allah SWT akan memudahkan baginya jalan menuju surga”
~(HR. Muslim, no. 2699)~

SANWACANA

Alhamdulillah, Alhamdulillah Robbil 'Alamin,

Puji dan syukur Penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, Dzat yang Maha Agung, Maha Pengasih, dan Maha Memiliki Ilmu. Sholawat beserta salam semoga tetap tercurahkan ke haribaan nabi agung, Muhammad SAW., beliaulah suri tauladan kita, satu-satunya Nabi yang akan memberikan syafa'at kelak di yaumul kiamat.

Penulis telah menyelesaikan skripsi dengan judul **“EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN JERUJU (*Acanthus ilicifolius* L.), DAUN YAKON (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H.Rob.) DAN TAURIN TERHADAP ANTIDIABETES DAN JUMLAH SPERMATOZOA MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN”** yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains di Universitas Lampung.

Penghargaan dan ucapan terima kasih Penulis haturkan kepada semua pihak yang telah berperan atas dorongan, bantuan, saran, kritik, dan bimbingannya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan, antara lain kepada :

1. Ibu dan Ayahku tercinta atas segala kasih sayang yang telah diberikan, do'a yang terus dipanjatkan, serta tak henti pula memberikan nasihat, semangat dan motivasi kepada Penulis.

2. Adikku tersayang, Muhammad Subhan Anshori, dan juga seluruh keluarga besarku yang selalu memberi semangat, do'a, serta tempat untuk berbagi canda tawa.
3. Ibu Endang Linirin Widiastuti, Ph.D. selaku Pembimbing 1 sekaligus Pembimbing Akademik atas semua ilmu, bantuan, bimbingan, nasihat, saran, dan pengarahan, baik selama perkuliahan maupun penyusunan skripsi.
4. Ibu Dra. Yulianty, M.Si. selaku Pembimbing 2 atas semua ilmu, bantuan, bimbingan, nasihat, saran, dan pengarahan, baik selama perkuliahan maupun penyusunan skripsi.
5. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc. selaku Pembahas atas semua ilmu, bantuan, bimbingan, nasihat, saran, dan pengarahan, baik selama perkuliahan maupun penyusunan skripsi.
6. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P. selaku Rektor Universitas Lampung.
7. Prof. Warsito, S.Si., D.E.A., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
8. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc. selaku Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.
9. Ibu Dr. Emantis Rosa, M. Biomed. Selaku Kepala Laboratorium Biologi Molekuler dan Mbak Nunung Cahyawati, A.Md. selaku Laboran yang telah mengizinkan dan membantu Penulis dalam melaksanakan penelitian di laboratorium tersebut.
10. Kak Bayu Putra Danan Jaya, M.Si. selaku Laboran Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu Penulis dalam pembuatan preparat histologi testis.

11. Seluruh Dosen dan Staf Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan selama perkuliahan dan membantu dalam perihal administrasi.
12. Mbak Iffa Afiqa Khairani, S.Si. yang banyak membantu penulis dalam proses penelitian.
13. Ahmad Muhtarom, yang selalu mendo'akan, dan memotivasi Penulis.
14. Rekan dan sahabat seperjuanganku selama kuliah maupun penelitian, Alfi Oktariani dan Nuzulul Istikomah. Terima kasih telah menjadi partner terbaik, serta terima kasih atas do'a, semangat, dan canda tawa yang telah kita alami bersama.
15. Sahabat-sahabatku dari SMP, Aulia Nurul Fathiya dan Clarisa Rahmawati Putri, terima kasih telah menjadi partner terbaik, serta terima kasih atas do'a, semangat, dan canda tawa yang telah kita alami bersama.
16. Teman-teman dekatku, Iska Hartina Anggaraini, Mbak Dea Putri Andeska, Violda Rahmah Afriyanti, Irane Maya Safira, Eka Prasetiawati, Intan Aghniya Safitri, Nabiilah Iffatul Hanuun, Aprilia Sari, Astri Ayu Andari, Betara Sona, Athiyya Nur Fadhila, Nurjulia Jahinda Akas, Titin Aprilia, Nurul Zikra, Anisa Gena, Mizan Syahroni.
17. Teman-teman Microholic 2014, Diana Ismawati, Agung Setia Ningsih, Rosmaida L.A. Sinurat, Komang Rima, Nandia Putri Aulia, Benny Hartanto, dll.
18. Teman-teman Biologi Angkatan 2014 atas kebersamaan, keakraban, canda tawa, dukungan yang telah kalian berikan.

19. Teman-teman KKN Desa Gedung Sari, Kecamatan Anak ratu Aji, Kabupaten Lampung Tengah, Ajeng Eka Yandini, Sarah Nabila, Rizka Masfufa, Yan Kurniawan, Idris Setiawan, Putut dan Ravel atas bantuan dan kebersamaan selama KKN hingga saat ini.
20. Seluruh kakak dan adik tingkat Jurusan Biologi FMIPA Unila yang tidak dapat disebutkan satu-persatu atas kebersamaannya di FMIPA, Universitas Lampung.
21. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang telah memberikan dukungan, berbagai kritik dan saran
22. Serta almamater Universitas Lampung yang tercinta.

Semoga segala kebaikan yang telah diberikan mendapatkan balasan kebaikan pula dari Allah SWT. Amiin .

Demikianlah, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan baru kepada setiap orang yang membacanya.

Bandar Lampung, 19 April 2017

Nadhiroh Zulfa

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
ABSTRACT	ii
ABSTRAK	iii
HALAMAN JUDUL DALAM	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RIWAYAT HIDUP	vii
MOTTO	ix
HALAMAN PERSEMBAHAN	x
SANWACANA	xi
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
E. Kerangka Pemikiran	7
F. Hipotesis	9
II. TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Diabetes Melitus	10

1. Definisi Diabetes Melitus	10
2. Kriteria Diagnosa	13
3. Klasifikasi Diabetes Melitus	14
B. Infertilitas Pada Penderita Diabetes Melitus	16
C. Spermatozoa	17
1. Spermatogenesis	17
2. Spermatozoa Mencit	20
D. Biologi Tumbuhan Jeruju (<i>Acanthus ilicifolius</i> L.)	22
1. Klasifikasi Tumbuhan Jeruju	22
2. Deskripsi Tumbuhan Jeruju	23
3. Fitokimia Daun Jeruju	25
E. Biologi Tumbuhan Yakon (<i>Smallanthus Sonchifolius</i> [Poepp. & Endl.] H.Rob)	25
1. Klasifikasi Tumbuhan Yakon	25
2. Deskripsi Tumbuhan Yakon	26
3. Fitokimia Tumbuhan Yakon	27
F. Taurin	29
G. Aloksan	31
H. Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	33
III. METODE PENELITIAN	35
A. Waktu dan Tempat	35
B. Alat dan Bahan	35
1. Alat-alat Penelitian	35
2. Bahan Penelitian	36
C. Rancangan Penelitian	37
D. Pelaksanaan Penelitian	38
1. Persiapan Hewan Uji	38
2. Persiapan Bahan Uji	38
3. Induksi Aloksan Monohidrat	40
4. Pemberian Bahan Uji Taurin, Ekstrak Daun Jeruju dan Daun Yakon	41
5. Parameter Uji	41
E. Analisis Data	45
F. Diagram Alir Penelitian	46
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	47
A. Rerata Berat Badan	47
B. Rerara Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)	51
C. Rerata Jumlah Spermatozoa.....	57
D. Rerata Berat Testis	61
E. Pengamatan Histologi Testis.....	63
V. KESIMPULAN DAN SARAN	68
A. Kesimpulan	68
B. Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	70

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok Perlakuan.....	37
Tabel 2. Rerata Berat Badan	81
Tabel 3. Uji Homogenitas Berat Badan	82
Tabel 4. <i>One Way</i> ANOVA Berat Badan	82
Tabel 5. Rerata Kadar Glukosa Darah	85
Tabel 6. Uji Homogenitas Kadar Glukosa Darah Puasa	85
Tabel 7. <i>One Way</i> ANOVA Kadar Glukosa Darah Puasa	86
Tabel 8. Rerata Jumlah Spermatozoa.....	89
Tabel 9. Uji Homogenitas Jumlah Spermatozoa.....	90
Tabel 10. <i>One Way</i> ANOVA Jumlah Spermatozoa	90
Tabel 11. Rerata Berat Testis	92
Tabel 12. Uji Homogenitas Berat Testis	92
Tabel 13. <i>One Way</i> ANOVA Berat Testis	92

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Diagram Tahap Spermatogenesis Pada Sel Epitel Seminiferus Tikus	19
Gambar 2. Proses Spermatogenesis	21
Gambar 3. Spermatozoa Mencit	22
Gambar 4. Jeruju (<i>Acanthus ilicifolius</i> L.)	23
Gambar 5. Yakon (<i>Smallanthus sonchifolius</i> (Poepp. & Endl.) H.Rob.)	26
Gambar 6. Struktur Kimia Taurin	39
Gambar 7. Struktur Kimia Aloksan	31
Gambar 8. Mencit	33
Gambar 9. Alur Ekstraksi Daun Jeruju dan Daun Yakon	39
Gambar 10. <i>Hemocytometer</i>	44
Gambar 11. Diagram Alir Penelitian	46
Gambar 12. Rerata Berat Badan Mencit Tiap Kelompok Perlakuan	48
Gambar 13. Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) Mencit Tiap Perlakuan.....	52
Gambar 14. Rerata Jumlah Spermatozoa Mencit Tiap Perlakuan	58
Gambar 15. Rerata Berat Testis Mencit Tiap Perlakuan.....	62
Gambar 16. Sayatan Melintang Tubulus Seminiferus Testis Mencit Kelompok Kontrol Negatif (K(-)).....	64
Gambar 17. Sayatan Melintang Tubulus Seminiferus Testis Mencit Kelompok Kontrol Positif (K(+)).....	64

Gambar 18. Sayatan Melintang Tubulus Seminiferus Testis Mencit Kelompok P1 (<i>A. ilicifolius</i>).....	65
Gambar 19. Sayatan Melintang Tubulus Seminiferus Testis Mencit Kelompok P2 (<i>S. sonchifolius</i>).....	65
Gambar 20. Sayatan Melintang Tubulus Seminiferus Testis Mencit Kelompok P3 (Taurin Kuratif).....	66
Gambar 21. Sayatan Melintang Tubulus Seminiferus Testis Mencit Kelompok P4 (Taurin Preventif).....	66
Gambar 22. Proses Ekstraksi	93
Gambar 23. Ekstrak Dalam Bentuk Pasta	94
Gambar 24. Alokasan Monohidrat.....	94
Gambar 25. Taurin.	94
Gambar 26. Glukometer dan Strip Glukosa.....	94
Gambar 27. Set Alat Bedah.....	94
Gambar 28. Set Alat Untuk Pengambilan Spermatozoa	95
Gambar 29. Penginduksin Alokasan Secara Subkutan	95
Gambar 30. Dislokasi Leher	95
Gambar 31. Pemberian Ekstrak dan Taurin Secara Oral	95
Gambar 32. Pembedahan Mencit, Pengambilan Testis dan Kauda Epididimis	96
Gambar 33. Pengambilan Spermatozoa dari Kauda Epididimis.....	96

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus adalah suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi, yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi insulin (WHO, 1999). Diabetes melitus merupakan penyakit yang menjadi tantangan kuat di bidang kesehatan masyarakat (Kemenkes, 2015). Permasalahan tersebut erat kaitannya dengan salah satu kondisi utama kesehatan nasional, yaitu peningkatan jumlah penduduk usia lanjut yang berkorelasi langsung dengan peningkatan jumlah penyakit tidak menular/degeneratif, seperti stroke, jantung, diabetes, kanker dan otoimun). Oleh sebab itu diabetes melitus tercantum dalam fokus riset kesehatan nasional tahun 2017-2045 (Ristekdikti, 2017).

Diabetes melitus termasuk penyakit degeneratif yang menjadi salah satu masalah pada abad ke-21 ini. Penyakit degeneratif adalah penyakit akibat fungsi atau struktur dari jaringan atau organ tubuh secara progresif menurun dari waktu ke waktu karena usia atau gaya hidup. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan pada tahun 2025 jumlah penderita diabetes akan terus bertambah hingga 300 juta orang (Subroto, 2006; Rolfes dkk, 2009).

Sementara itu, Indonesia menempati peringkat ke-empat dengan jumlah penderita diabetes melitus tertinggi di dunia pada tahun 2008 setelah Cina, India, Amerika, yaitu mencapai 8,4 juta jiwa dan diperkirakan akan bertambah jumlahnya melebihi 21 juta jiwa pada tahun 2025 mendatang. (Kementrian Kesehatan RI, 2013). Tidak hanya usia di atas 50 tahun yang rentan terserang, kelompok usia produktif sekitar 20-30 tahun pun rentan terkena diabetes melitus. Hal ini disebabkan oleh pola hidup yang berubah, dimana orang mengkonsumsi berbagai jenis makanan (IDF, 2015).

Diabetes melitus sebagai penyakit sistemik merupakan salah satu penyebab infertilitas pada pria (David dan Doroles, 2007). Kondisi hiperglikemia berkaitan erat dengan meningkatnya kerusakan jaringan dan gangguan fungsi organ reproduksi (Joao dkk., 2008). Hiperglikemia dapat meningkatkan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kerusakan suatu organ berasosiasi dengan peningkatan ROS (Brownlee, 2005). Testis merupakan salah satu jaringan yang peka terhadap peningkatan ROS. Akumulasi ROS dalam testis dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi sel-sel fungsional didalamnya (Diemer dkk., 2003).

Perubahan patologis pada sistem reproduksi pria akibat diabetes melitus antara lain perubahan pada sel Leydig, tubulus seminiferus, tunika albugenia dan testis (Karaca dkk., 2015). Peningkatan insidensi diabetes melitus berhubungan dengan peningkatan insiden dari disfungsi ereksi, hipogonadisme dan infertilitas (Irisawa dkk., 1966). Menurut Joao dkk. (2008), komplikasi diabetes melitus pada organ reproduksi pria telah banyak

ditemukan baik pada penderita maupun hewan coba. Komplikasi ini menyebabkan berbagai macam disfungsi seksual berupa disfungsi testikular, penurunan potensi fertilitas dan ejakulasi retrograde. Cai dkk. (2000) menyatakan bahwa komplikasi ini juga mengakibatkan gangguan spermatogenesis berupa penurunan jumlah dan kualitas sperma. Selain itu terjadi degenerasi dan apoptosis sel-sel germinal.

Meskipun diabetes melitus merupakan penyakit kronik yang tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat berakibat fatal bila tidak ditangani secara tepat. Pengobatan secara kimia mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit dalam waktu yang singkat. Akan tetapi, pengobatan kimia menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi kesehatan manusia dan membutuhkan biaya yang tidak sedikit sehingga pengobatan dengan cara ini hanya dapat digunakan oleh kalangan tertentu saja. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya untuk menemukan pengobatan alternatif yang dapat digunakan sebagai pengobatan dan dapat dinikmati oleh semua pihak. Beberapa penelitian juga telah membuktikan bahwa khasiat pengobatan tradisional tidak kalah dibandingkan dengan pengobatan kimia dalam menyembuhkan berbagai macam penyakit serta tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi manusia (Depkes, 2007).

Beberapa negara telah mulai mengembangkan pengobatan herbal. Tumbuhan obat terbukti merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes melitus karena diantara tumbuhan tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai anti diabetes (Suharmiati, 2003). Indonesia merupakan

kawasan yang kaya dengan keanekaragaman hayati, sampai saat ini telah diketahui 19.112 jenis tumbuhan yang teridentifikasi dan sekitar 30.000-40.000 jenis yang belum teridentifikasi (BAPPENAS, 2016).

Tumbuhan Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) mengandung senyawa glikosida, alkaloid, flavonoid, asam lemak, steroid, lignan, dan komponen fenol dan terpenoid (Kanchanapoom dkk., 2001; Wostmann dan Liebezeit, 2008).

Steroid merupakan komponen aktif dalam tumbuhan yang telah digunakan untuk penyakit diabetes (Robinson, 1995). Irawanto (2014) juga menyebutkan bahwa senyawa kimia dalam *Acanthus ilicifolius* berfungsi sebagai neuralgia, analgesik, antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektif, antileukemia, antikanker, antimikroba, antivirus, antijamur juga dapat sebagai insektisida alami.

Penelitian fitokimia menunjukkan bahwa yakon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl.) H.Rob.) kaya akan protein dan senyawa fenolik, seperti kafein, asam klorogenat, asam ferulik, dan flavonoid seperti *quercetin* (Valentova dkk., 2003). Pemberian ekstrak daun yakon mampu memperbaiki kadar glukosa darah puasa dan toleransi glukosa (Lee dkk., 2012).

Taurin (*2-aminoethanesulfonic Acid*) merupakan asam organik turunan asam amino yang mengandung sulfur (sulfhidril) yang diproduksi secara alami dalam tubuh manusia. Taurin bertindak sebagai antioksidan, yang berfungsi mencegah kerusakan sel serta jaringan akibat peningkatan kadar ROS pada pasien diabetes melitus. Penelitian mengenai pemberian ekstrak daun jeruju, daun yakon dan taurin terhadap respons antidiabetes dan jumlah spermatozoa

mencit belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menguji efektivitas dari ekstrak daun jeruju, daun yakon dan taurin sebagai agen antidiabetes dan responnya terhadap jumlah spermatozoa mencit jantan yang diinduksi aloksan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Apakah pemberian ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) dan daun yakon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl.) H.Rob.) secara kuratif dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan.
2. Apakah pemberian ekstrak daun jeruju dan daun yakon secara kuratif dapat meningkatkan jumlah spermatozoa mencit jantan yang diinduksi aloksan.
3. Apakah pemberian taurin baik secara preventif dan kuratif dapat mempertahankan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan.
4. Apakah pemberian taurin baik secara preventif dan kuratif dapat mempertahankan jumlah spermatozoa dan mencit jantan setelah diinduksi aloksan.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu :

1. Untuk menguji efektivitas ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) dan daun yakon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl.) H.Rob.) dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan secara kuratif.
2. Untuk menguji efektivitas ekstrak daun jeruju dan daun yakon terhadap jumlah spermatozoa mencit jantan yang diinduksi aloksan secara kuratif.
3. Untuk menguji efektivitas taurin secara kuratif dan preventif dalam mempertahankan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan.
4. Untuk menguji efektivitas taurin secara kuratif dan preventif dalam mempertahankan jumlah spermatozoa mencit jantan yang diinduksi aloksan.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan referensi ilmiah mengenai kemampuan ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.), daun yakon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl.) H.Rob.) dan taurin yang berpotensi sebagai obat alternatif bagi penderita diabetes melitus.

E. Kerangka Pemikiran

Glukosa di dalam darah tidak dapat masuk dalam sel-sel jaringan tubuh lainnya seperti otot dan jaringan lemak apabila tidak terdapat insulin.

Penurunan hormon insulin mengakibatkan seluruh glukosa yang dikonsumsi tubuh tidak dapat di proses secara sempurna, sehingga kadar glukosa darah di dalam tubuh akan meningkat. Apabila kadar glukosa darah seseorang meningkat tajam dalam waktu relatif singkat, kondisi ini disebut dengan hiperglikemik.

Hiperglikemik merupakan suatu tanda terjadinya diabetes melitus. Hewan uji dikatakan hiperglikemik apabila didapatkan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Sementara itu, keadaan hiperglikemik ini akan memicu peningkatan kadar *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dalam tubuh. Dalam jumlah normal, ROS berperan penting dalam berbagai proses fisiologis seperti sistem pertahanan, biosintesis hormon, fertilisasi, dan sinyal seluler. Akan tetapi peningkatan produksi ROS yang dikenal dengan istilah stres oksidatif memiliki implikasi pada berbagai macam penyakit, salah satunya yakni diabetes. Peningkatan kadar ROS dalam tubuh berasosiasi dengan kerusakan suatu organ.

Testis termasuk organ yang peka terhadap peningkatan kadar ROS, sedangkan testis adalah organ yang berperan dalam pembentukan spermatozoa. Maka dari itu, secara tidak langsung peningkatan kadar ROS dalam tubuh akan mengganggu proses spermatogenesis (pembentukan spermatozoa) yang berlangsung di dalam tubulus seminiferus, yang letaknya

berada di dalam testis. Dalam kondisi tubuh yang normal, spermatozoa memproduksi ROS dalam jumlah yang kecil. Dalam jumlah yang kecil, ROS dibutuhkan untuk regulasi fungsi sperma, kapasitasi sperma dan reaksi akrosom. Sedangkan dalam jumlah yang besar ROS bersifat toksik terhadap sel normal dan menurunkan potensi fertilitas dari sperma melalui kerusakan DNA dan apoptosis. Peningkatan ROS dapat menyebabkan gangguan pada proses spermatogenesis sehingga dapat menyebabkan adanya kelainan pada morfologi maupun jumlah dari sel spermatozoa.

Dalam penelitian ini, untuk mengkondisikan hewan uji adalah dengan menyuntikkan aloksan pada hewan uji secara subkutan. Aloksan adalah agen diabetogenik yang secara luas telah digunakan pada banyak penelitian untuk menginduksi hewan percobaan dalam keadaan hiperglikemik. Penginduksian aloksan menyebabkan kerusakan selektif dari sel pankreas yang memproduksi insulin.

Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) dan Yakon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H. Rob.) merupakan tanaman obat yang penting dan banyak digunakan dalam beberapa pengobatan tradisional berbagai penyakit. Ekstrak daun jeruju dan yakon berpotensi sebagai antidiabetes karena menghasilkan metabolit sekunder, yang mampu menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat, meningkatkan pengeluaran insulin dari sel pankreas dan bertindak menyerupai insulin (*insulinomimetic*), dengan mempengaruhi *insulin signaling*.

Taurin merupakan asam amino yang berperan sebagai antioksidan, berfungsi memblokir toksisitas dan proses perusakan sel yang disebabkan oleh stres oksidatif pada penderita diabetes. Penelitian mengenai pemberian taurin secara kuratif untuk mengobati diabetes pada hewan uji sudah cukup banyak dilakukan. Namun belum ada penelitian mengenai pemberian taurin secara preventif untuk menguji apakah taurin dapat digunakan untuk mencegah diabetes pada hewan uji. Oleh karena itu penulis akan membandingkan efektivitas pemberian ekstrak daun jeruju dan daun yakon secara kuratif serta pemberian taurin secara preventif dan kuratif terhadap respons antidiabetes dan jumlah spermatozoa mencit jantan yang diinduksi aloksan

F. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Pemberian ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) dan daun yakon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H.Rob.) secara kuratif mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak daun jeruju dan daun yakon secara kuratif mampu meningkatkan jumlah spermatozoa mencit jantan yang diinduksi aloksan.
3. Pemberian taurin secara preventif maupun kuratif dapat mempertahankan kadar glukosa darah mencit jantan setelah diinduksi aloksan.
4. Pemberian taurin secara preventif maupun kuratif dapat mempertahankan jumlah spermatozoa mencit jantan setelah diinduksi aloksan.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan sekumpulan gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah dan gangguan metabolisme insulin. Penderita diabetes melitus tidak dapat mensekresi insulin dalam jumlah cukup atau menggunakan insulin secara efektif, maupun keduanya (Subroto, 2006). Insulin adalah hormon yang mengatur kadar gula darah. Hiperglikemia atau kenaikan kadar gula darah adalah efek yang tidak terkontrol dari diabetes dan dalam waktu panjang dapat terjadi kerusakan yang serius pada beberapa sistem tubuh, khususnya pada pembuluh darah jantung (penyakit jantung koroner), mata (dapat terjadi kebutaan), ginjal (dapat terjadi gagal ginjal), syaraf (dapat terjadi stroke) (WHO, 2011).

Makanan yang masuk ke dalam tubuh kita, diabsorpsi oleh darah dalam bentuk glukosa oleh kerja insulin, glukosa dibawa ke hati dan disimpan berupa glikogen. Pada kondisi diabetes melitus terjadi gangguan fungsi insulin sehingga glukosa menumpuk di aliran darah. Keadaan ini disebut sebagai hiperglikemia (Chandrashekar dan Muralidhara, 2009).

Kadar glukosa dalam darah yang tinggi melampaui kapasitas ginjal untuk mereabsorpsi glukosa terjadi pada penderita diabetes melitus. Glukosa yang tersisa di dalam filtrat pun diekskresikan. Oleh sebab itu, keberadaan glukosa dalam urin merupakan salah satu indikator tes diabetes melitus. Ketika glukosa dekonstruksi di dalam urin, air yang diekskresikan akan lebih banyak pula, sehingga menghasilkan volume urin yang berlebih. Istilah *diabetes* (dari bahasa Yunani *diabainein* yang artinya melewati) mengacu pada urinasi yang berlebihan; sementara *mellitus* (dari bahasa Yunani *meli*, yang berarti madu) mengacu pada keberadaan glukosa dalam urin (Campbell dkk, 2008).

Kadar glukosa darah normal pada manusia adalah 80-110 mg/dL. Apabila melebihi kadar tersebut, insulin dilepaskan dan bekerja menurunkan konsentrasi glukosa dalam darah. Insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara merangsang hampir semua sel tubuh kecuali sel-sel otak untuk mengambil glukosa dari darah. Insulin juga menurunkan glukosa darah dengan memperlambat perombakan glikogen dalam hati dan menghambat konversi atau perubahan asam amino dan asam lemak menjadi gula (Campbell dkk, 2008)

Insulin adalah polipeptida yang terdiri dari suatu rantai A dengan 21 asam amino dan rantai B dengan 30 asam amino. Insulin disekresikan dari sel pulau Langerhans pankreas sebagai reaksi langsung terhadap keadaan hiperglikemik. (Stryer, 2000). Defisiensi insulin pada penderita diabetes melitus dapat menyebabkan hambatan transport asam amino ke

dalam sel serta hambatan inkorporasi asam amino menjadi molekul protein. Selain itu glukoneogenesis bertambah, sehingga terjadi imbalance *nitrogen negatif*. Hal ini menyebabkan penurunan berat badan secara drastis (Soeharto, 2001).

Konsentrasi insulin di dalam darah sejajar dengan konsentrasi glukosa darah. Pemberian insulin dapat mengakibatkan hipoglikemia seketika. Insulin mempunyai efek segera yang meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan seperti jaringan adiposa dan otot. Sebaliknya, hormon insulin tidak memiliki efek langsung terhadap penetrasi glukosa pada sel – sel hati. Meskipun demikian, secara tidak langsung insulin akan meningkatkan pengambilan jangka panjang glukosa oleh hati sebagai hasil kerjanya pada sintesis enzim yang mengontrol glikolisis, glikogenesis, dan glukoneogenesis (Almatsier, 2004; Styer dkk, 2000).

Salah satu cara mengendalikan kadar glukosa darah penderita diabetes melitus adalah dengan menghambat aktivitas α -glukosidase (Suarsana dkk. 2008). Enzim ini berperan sebagai kunci pada akhir pemecahan karbohidrat. Senyawa α -glukosidase merupakan jenis enzim hidrolase yang mengatalisis reaksi hidrolisis terminal non pereduksi dari substrat menghasilkan α -glukosa (Nashiru dkk, 2001). α -glukosidase berperan dalam metabolisme pati dan glikogen pada jaringan tumbuhan dan hewan yang dicirikan oleh berbagai substrat yang mengenalinya yaitu maltosa, glukosamilosa, sukrosa, dan sebagainya (Chen dkk, 2004). Inhibisi terhadap α -glukosidase menyebabkan penghambatan absorpsi glukosa.

Inhibitor enzim α -glukosidase ialah agen potensial yang digunakan untuk terapi diabetes melitus karena secara relevan enzim ini mempengaruhi proses biologis (Pereira dkk 2011). Keberadaan inhibitor α -glukosidase dapat memberikan efek positif, karena dengan terhambatnya aktivitas enzim ini menyebabkan berkurangnya glukosa yang diserap oleh usus sehingga berkurang pula glukosa yang masuk ke dalam aliran darah. Peristiwa ini dapat menurunkan keadaan hiperglikemik (Lisnawati, 2016).

2. Kriteria Diagnosis

Menurut Kumalasari (2006) dan Tjokroprawiro (1986), diagnosa klinis diabetes melitus mempunyai gejala khas polifagia, poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan dengan cepat. Gejala lain yang mungkin dikeluhkan adalah rasa lemah, kesemutan, cepat lapar, gatal-gatal, penglihatan kabur dan gairah seks menurun dan luka sukar sembuh. Ada beberapa kriteria diagnosis diabetes melitus berdasarkan kadar glukosa darah pasien. Berikut kriteria diagnosis diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* (2010) :

1. Gejala klasik diabetes melitus dengan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Gejala klasik adalah: poliuria, polidipsia dan berat badan turun tanpa sebab.

2. Kadar glukosa darah puasa 126 mg/ dL (7.0 mmol/L). Puasa adalah pasien tak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.
3. Kadar glukosa darah 2 jam PP (*Post Prandial*) 200 mg/ dL (11,1 mmol/L). Tes Toleransi Glukosa Oral dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau diabetes, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT)
 - TGT : glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)
 - GDPT : glukosa darah puasa antara 100 – 125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L).

3. Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetes Association* (2010), klasifikasi etiologi diabetes melitus adalah sebagai berikut :

- a. Diabetes Tipe 1 (destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut): 1. Autoimun, 2. Idiopatik. Pada Diabetes tipe 1 (*Diabetes Insulin Dependent*), lebih sering terjadi pada usia anak-anak sampai remaja. Lebih dari 90% dari sel pankreas yang memproduksi insulin mengalami kerusakan secara permanen. Oleh karena itu, insulin yang diproduksi sedikit atau tidak langsung dapat

diproduksikan. Hanya sekitar 10% dari semua penderita diabetes melitus menderita tipe 1. Diabetes tipe 1 kebanyakan terjadi pada usia dibawah 30 tahun. Para ilmuwan percaya bahwa faktor lingkungan seperti infeksi virus atau faktor gizi dapat menyebabkan penghancuran sel penghasil insulin di pankreas.

- b. Diabetes Tipe 2 (resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif dan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin). Diabetes tipe 2 (*Diabetes Non Insulin Dependent*) ini tidak ada kerusakan pada pankreasnya dan dapat terus menghasilkan insulin, bahkan kadang-kadang kadar insulin lebih tinggi dari kadar normal. Akan tetapi, tubuh manusia resisten terhadap efek insulin, sehingga tidak ada insulin yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Resistensi insulin berarti ketidakmampuan insulin memberi efek biologi yang normal pada kadar glukosa darah tertentu, maka diperlukan kadar insulin yang lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah normal (Merentek, 2006).
- c. Diabetes melitus Gestasional, yaitu diabetes melitus yang muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara, tetapi merupakan faktor risiko untuk DM Tipe 2.
- d. Diabetes melitus tipe lain, yang disebabkan oleh efek genetik fungsi sel β , DNA mitokondria, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, obat/zat kimia, pentamidin dan glukokortikoid.

B. Infertilitas Pada Penderita Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat mempengaruhi fungsi reproduksi pria pada berbagai tahap yang mempengaruhi proses spermatogenesis maupun dalam menimbulkan disfungsi ereksi (Sudoyo dkk., 2006). Beberapa hasil analisis ditemukan abnormalitas semen pada laki-laki usia produktif, salah satu faktornya adalah diabetes melitus.

Keadaan hiperglikemik pada penderita diabetes melitus meningkatkan ROS dalam tubuh. ROS (*Reactive Oxygen Species*) adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif. Dalam jumlah normal, ROS berperan pada berbagai proses fisiologis seperti sistem pertahanan, biosintesis hormon, fertilisasi, dan sinyal seluler (Paravicini dan Touyz, 2008). ROS juga berperan penting pada sistem kekebalan tubuh dengan melawan antigen selama proses fagositosis (Finaud dkk, 2006). Akan tetapi, peningkatan produksi ROS yang dikenal dengan kondisi stres oksidatif memiliki implikasi pada berbagai macam penyakit seperti hipertensi, aterosklerosis, diabetes, gagal jantung, stroke, dan penyakit kronis lainnya (Paravicini dan Touyz, 2008).

ROS yang paling penting secara biologis dan paling banyak berpengaruh pada sistem reproduksi antara lain *superoxide anion* (O_2^-), *hydroxyl radicals* (OH), *peroxyl radicals* (RO_2) dan *hydrogen peroxide* (H_2O_2) (Tremallen, 2008). Berdasarkan hasil penelitian, ROS terlibat sebagai salah satu potensi penyebab terjadinya infertilitas pada laki-laki sebesar 40%. Penelitian

kontemporer juga menunjukkan kadar ROS meningkat 30 – 80% pada pria infertil (Ko dan Argawal, 2014).

Menurut David dkk (2007), ROS berpotensi toksik terhadap kualitas dan fungsi sperma. ROS akan merusak lipid dan protein melalui proses oksidasi, *cross linking* dan fragmentasi. Pembentukan ROS yang berlebihan akan merusak enzim-enzim yang berfungsi sebagai antioksidan radikal bebas. Spermatozoa mudah terserang oleh induksi stres oksidatif karena dalam membran plasmanya banyak mengandung asam lemak tak jenuh rantai ganda.

Arif (2000) menyatakan bahwa peningkatan ROS merusak membran mitokondria dan menghilangkan fungsi potensial membran mitokondria sehingga menginduksi terjadinya apoptosis. Apoptosis adalah kematian sel terprogram dimana proses ini merupakan proses fisiologis yang ditentukan oleh perubahan morfologi dan biokimia sel. Pada pria infertil ditemukan adanya peningkatan apoptosis sel, yang pada akhirnya menyebabkan turunnya jumlah spermatozoa (Christina, 2005).

C. Spermatozoa

1. Spermatogenesis

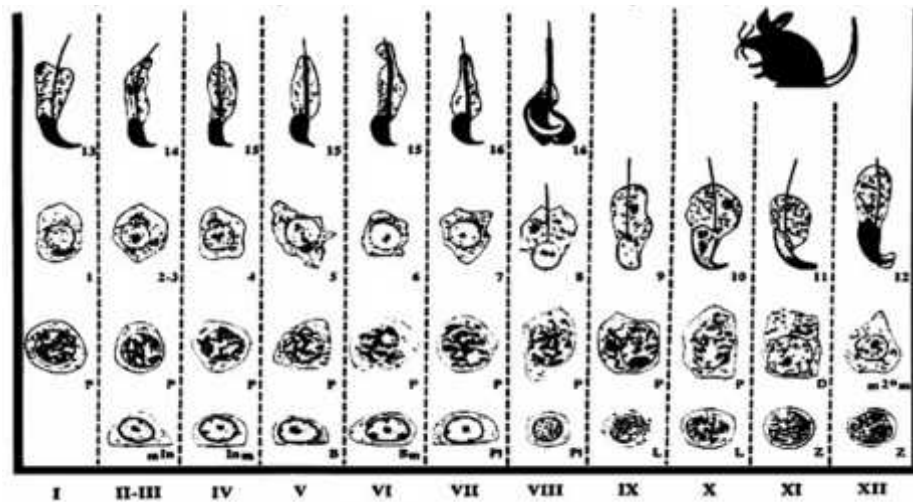
Spermatogenesis adalah suatu proses perkembangan sel-sel spermatogenik yang membelah beberapa kali dan akhirnya berdiferensiasi menghasilkan spermatozoa, dan berlangsung di dalam tubulus seminiferus. Sel-sel spermatogenik terdiri atas spermatogonium,

spermatosit primer, spermatosit sekunder, dan spermatid.

Spermatogenesis dibagi menjadi tiga tahap yaitu tahap proliferasi, tahap meiosis dan tahap spermiogenesis (Sukmaningsih dkk, 2011).

Setiap tahap perkembangan sel spermatogenik membutuhkan waktu yang berbeda-beda, oleh karena itu akan terjadi berbagai bentuk kombinasi sel dari berbagai jenis perkembangan sel – sel germinal di dalam tubulus seminiferus. Kombinasi ini terjadi pada setiap bagian tubulus seminiferus disebut sebagai asosiasi sel dan membentuk siklus epitel seminiferus. Siklus epitel seminiferus adalah rangkaian perubahan pematangan pada daerah epitel germinativum, akibat timbulnya dua tahap perkembangan sel kelamin yang berurutan (Junquera dan Carneiro, 1980).

Proses spermatogenesis pada mencit terbagi atas empat siklus epitel seminiferus (Gambar 1), untuk menempuh 4 siklus tersebut memerlukan waktu selama 35,5 hari. Tiap siklus terdiri dari 12 stadium (Oakberg, 1956). Lama satu siklus epitel seminiferus pada mencit adalah 207 ± 6 jam (Johnson dan Everitt, 1990). Siklus pertama dimulai dari perkembangan sel-sel genosit (*primordial germ cell*) yang pada mencit sudah mulai terlihat pada hari ke-8 masa embrio, menjadi sel-sel spermatogonium. Pada mencit dan tikus ada tiga tipe spermatogonia, yaitu spermatogonia tipe A, tipe intermediet (In) dan tipe B (Clermont & Leblond, 1953).



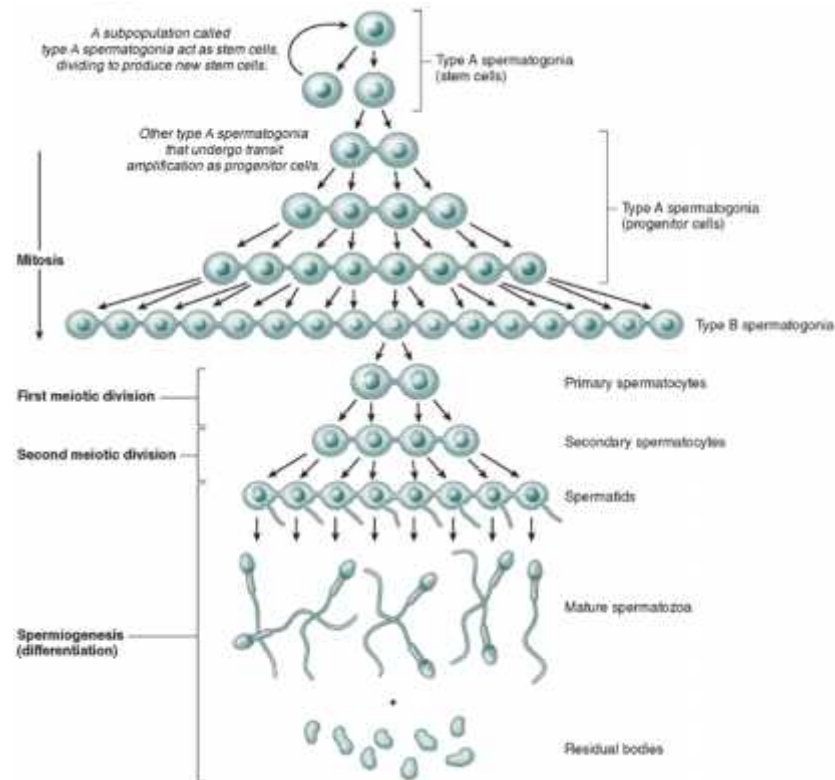
Gambar 1. Diagram Tahap Spermatogenesis Pada Epitel Seminiferus Tikus (Russel dkk., 1990)

Spermatogonia tipe A yang disebut juga sebagai spermatogonia induk (stem cell), akan mengalami pembelahan secara mitosis membentuk spermatogonia induk baru. Spermatogonia tipe A lainnya kemudian berdiferensiasi menjadi spermatogonia tipe intermediet (In), spermatogonia tipe B dan selanjutnya spermatisit primer. Tahapan ini disebut tahap proliferasi (Paulsen, 1974 dan Syaifuddin, 2006). Pada tahap meiosis, spermatisit primer akan mengalami pembelahan sebanyak dua kali secara berurutan. Pembelahan pertama, setiap spermatisit primer membelah menjadi dua spermatisit sekunder, dan pembelahan meiosis kedua, masing-masing spermatisit sekunder akan membelah menghasilkan dua spermatid. Spermatid merupakan calon sperma yang belum memiliki ekor dan bersifat haploid (n). Tahapan yang terakhir yaitu spermiogenesis. Spermatogenesis terdiri dari tiga fase, yaitu fase Golgi, fase akrosomal dan fase maturasi. Fase golgi terjadi dengan terbentuknya butiran proakrosom dalam alat golgi spermatid. Butiran ini

nantinya akan bersatu membentuk satu bentukan dengan akrosom disebut granula akrosom. Granula akrosom ini melekat ke salah satu sisi inti yang akan menjadi bagian depan spermatozoa. Fase akrosomal terjadi dengan terbentuknya akrosom dari vesikel dan granula akrosom yang menyebar untuk menutupi belahan anterior dari inti yang memadat. Akrosom mengandung beberapa enzim hidrolitik, seperti hialuronidase, neuraminidase, fosfatase asam, dan sebuah protease yang memiliki aktivitas mirip tripsin. Akrosom berfungsi sebagai lisosom berjenis khusus. Enzim-enzim ini yang nantinya akan mencerna zona pelusida pada ovum ketika terjadi fertilisasi. Fase pematangan terjadi ketika sitoplasma residu dibuang dan difagositosis oleh sel sertoli dan spermatozoa dilepaskan ke dalam lumen tubulus (Junqueira dkk, 1995). Proses spermatogenesis pada mencit dapat dilihat pada Gambar 2.

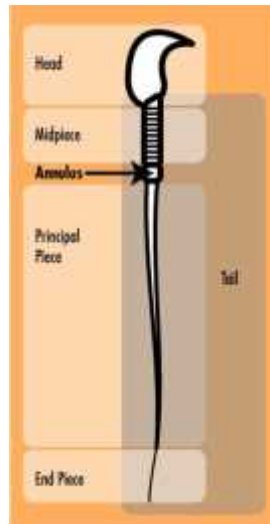
2. Spermatozoa Mencit

Spermatozoa mencit adalah sel kelamin (gamet) yang diproduksi di dalam tubulus seminiferus melalui proses spermatogenesis dan bersama-sama dengan plasma sperma akan dikeluarkan melalui sel kelamin jantan. Menurut (Rugh, 1968), spermatozoa mencit yang normal terbagi atas bagian kepala yang bentuknya bengkok seperti kait, bagian tengah yang pendek (*middle piece*), dan bagian ekor yang sangat panjang. Panjang bagian kepala kurang lebih 0,0080 mm, sedangkan panjang spermatozoa seluruhnya sekitar 0,1226 mm (122,6 μm).



Gambar 2. Proses Spermatogenesis (*Digital World Medical School, 2017*)

Ekor spermatozoa terdiri atas tiga bagian, yaitu bagian tengah, bagian utama, dan potongan akhir (Gambar 3). Anulus, terdiri dari protein septin, memisahkan bagian tengah dan bagian utama ekor dan dianggap penting untuk fungsi utama spermatozoa. Para ilmuwan yang meneliti reproduksi manusia, mengajukan hipotesis bahwa fungsi anulus tersebut adalah untuk menjaga keseimbangan fisiologis antara lingkungan kimia pada bagian tengah dan bagian utama, memastikan struktur fisik dan kekuatan ekor spermatozoa. Tanpa anulus, ekornya tidak dapat lurus, kaku dan tidak akan berfungsi secara normal (Hernandez, 2017).



Gambar 3. Spermatozoa Mencit (Hernandez, 2017)

D. Biologi Tumbuhan Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.)

1. Klasifikasi Tumbuhan Jeruju

Klasifikasi tumbuhan Jeruju berdasarkan sistem Cronquist (1981) adalah sebagai berikut :

Kerajaan : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Bangsa : Scrophulariales

Suku : Acanthaceae

Marga : *Acanthus*

Jenis : *Acanthus ilicifolius* L.

2. Deskripsi Tumbuhan Jeruju

Jeruju adalah suatu komunitas tumbuhan atau suatu jenis individu yang membentuk komunitas di daerah pasang surut (Gambar 4). Tumbuhan ini akan tumbuh baik jika berada di dekat komunitas mangrove dengan habitat tumbuh hutan bakau yang tersebar luas di wilayah pantai Indonesia (Aspan, 2010).



Gambar 4. Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) Yang Digunakan Dalam Penelitian Ini

Menurut Duke (2006), distribusi *A. ilicifolius* meliputi estuaria di Benua Asia dari India hingga Polinesia dan bagian utara Australia. *Acanthus ilicifolius* tumbuh berkelompok dan sangat umum ditemukan di sepanjang tepi muara dan laguna, di tanah berawa, dan hutan mangrove dekat dengan pantai (Valkenberg dan Bunyaphatsara 2002). *Acanthus ilicifolius* lebih

memilih daerah dengan masukan air tawar yang tinggi, dan jarang terendam air pasang, tersebar luas dan umum. Ditemukan pada semua jenis tanah, terutama daerah berlumpur sepanjang tepi sungai (Kovendan dan Murugan, 2011).

Menurut Tomlinson (1986), *A. ilicifolius* termasuk ke dalam golongan tumbuhan mangrove sejati, yang memiliki kemampuan bereproduksi secara vegetatif dengan akar yang menyebar secara horizontal, sehingga perkembangbiakannya mudah dan meluas. Sedangkan reproduksi secara generatif yaitu melalui pembentukan biji dari bunga yang diserbuki oleh burung ataupun serangga.

A. ilicifolius memiliki nama lokal jeruju, daruju, daruyu, darulu merupakan herba rendah, terjurai di permukaan tanah, agak berkayu, ketinggian mencapai 2 m. Jeruju memiliki daun yang berduri dan terletak di bagian tangkai dengan permukaan daun halus, tepi daun bervariasi: zigzag/bergerigi besar-besar seperti gergaji atau agak rata dan secara gradual menyempit menuju pangkal. Letak daun berselang-seling, bentuk daun lanset serta lebar dengan ujung meruncing. Buah jeruju berwarna hijau saat masih muda dan berwarna kuning kecoklatan saat tua. Permukaan buah licin mengkilap dan berbentuk lonjong seperti buah melinjo. Bunga jeruju memiliki warna mahkota bunga biru muda hingga lembayung (Noor dkk., 1999).

Tumbuhan jeruju berkhasiat sebagai analgesik, antiinflamasi dan antidiabetes (Revathi dkk, 2014). Penduduk pesisir pantai telah

memanfaatkan tumbuhan ini sejak lama sebagai obat, baik kulit, buah maupun daunnya (Kordi dan Gufron, 2012). Menurut Agoramoorthy dkk. (2009), selain sebagai tumbuhan obat, *Acanthus ilicifolius* juga dapat sebagai bioindikator pencemaran. Kondisi kawasan mangrove yang rusak ditunjukkan dengan dominasi jenis *Acanthus*, secara spasial analisis distribusi jenis dengan tingkat kerusakan mangrove berkorelasi dengan kelimpahan, kerapatan dan hadirnya *Acanthus ilicifolius* di suatu lokasi.

3. Fitokimia Daun Jeruju

Berdasarkan studi fitokimia diketahui bahwa tumbuhan jeruju mengandung senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada bagian organ tumbuhan terutama daun, akar, batang dan biji. Ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*) mengandung flavonoid, alkaloid, polivenol, kumarin dan tanin (Binar dan Retno, 2008; Johannes dan Suhadiyah, 2016). Murkherjee dkk. (1997) melaporkan bahwa senyawa flavonoid berperan penting dalam aktivitas antidiabetes, yaitu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan.

E. Biologi Tumbuhan Yakon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H.Rob.)

1. Klasifikasi Tumbuhan Yakon

Berikut ini merupakan klasifikasi ilmiah tumbuhan yakon berdasarkan sistem Cronquist (1981) :

Kerajaan : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Bangsa : Asterales
Suku : Asteraceae
Marga : *Smallanthus*
Jenis : *Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H.Rob.

2. Deskripsi Tumbuhan Yakon

Tumbuhan yakon termasuk dalam suku Asteraceae (Gambar 5). Di Indonesia, yakon lebih dikenal dengan sebutan daun insulin. Tumbuhan ini berasal dari Colombia, Ekuador, Peru, Bolivia, Argentina dan tumbuh subur di lereng Pegunungan Andean, Amerika Latin (Habib dkk, 2011).



Gambar 5. Yakon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H.Rob.) (Sumber : Suryadi, 2016)

Tumbuhan ini merupakan keluarga bunga matahari yang tumbuh di tempat hangat dengan ketinggian 3200 meter. Di Indonesia sendiri, tumbuhan ini belum cukup banyak dikenal orang, baru sekitar 2-3 tahun efsadibudidayakan di daerah dataran tinggi, salah satunya di Wonosobo. Suhu optimal untuk pertumbuhannya yaitu berkisar antara 24-30°C.

Tumbuhan yakon dapat hidup di berbagai macam kondisi tanah, namun akan lebih baik jika ditanam pada tanah dengan pengairan yang baik. Pada kondisi pH tanah yang rendah (asam) sampai tinggi (basa) tumbuhan ini dapat tumbuh (Roselino dkk, 2012). Secara morfologi, tumbuhan yakon dapat tumbuh mencapai 1,5 – 3 meter. Akarnya berbentuk umbi yang terdiri dari 4-20 lapisan berbentuk oval dengan panjang mencapai 25 cm dan diameter 10 cm, berwarna coklat kekuningan menyerupai kentang. Tumbuhan ini menghasilkan bunga berwarna kuning hingga oranye berukuran kurang lebih 3 cm yang proses penyerbukannya dibantu oleh serangga (Lachman, 2003). Daunnya berbentuk segitiga, ujung meruncing, tepi daun bergerigi dan berwarna hijau.

3. Fitokimia Daun Yakon

Daun yakon disebut juga daun insulin karena daun yakon mengandung protein, karbohidrat, lemak serta gula-gula fruktosa yang tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan tetapi difermentasi oleh usus besar. Fruktosa adalah gula sederhana yang memberikan rasa manis, terdapat

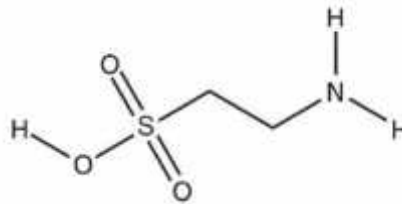
pada makanan alami seperti buah-buahan, madu, sayuran dan biji-bijian. Berdasarkan hasil penelitian, mengkonsumsi fruktosa yang terdapat dalam bahan makanan alami tidak membahayakan kesehatan dan tidak menimbulkan peningkatan berat badan yang signifikan (Zobel dan Talbert, 2007).

Menurut Johnson dkk (2009), daun yakon mengandung serat dan sakarida, *catechone*, terpen, flavonoid dan komponen fenol seperti *chlorogenic*, *caffeic* dan *ferulic*. Kandungan *phenol*, *chlorogenic*, *caffeonylquinic*, *ferulic* merupakan antioksidan pada pasien Diabetes Melitus (DM) yang dapat memperbaiki sel pankreas, karena antioksidan merupakan komponen aktif penting dalam regulasi metabolisme glukosa (Volenta, dkk, 2004).

Berdasarkan penelitian Lisnawati (2016), komponen bioaktif yang terdapat pada daun yakon yaitu flavonoid, tanin, saponin dan steroid. Namun yang paling dominan adalah kandungan flavonoid. Hasil uji inhibisi flavonoid terhadap α -glukosidase menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan diantara keduanya, dimana flavonoid dapat menghambat aktivitas enzim α -glukosidase sehingga menunda penyerapan glukosa (Havsteen, 2002). Komponen bioaktif lain yang telah dilaporkan memiliki daya hambat terhadap enzim α -glukosidase adalah golongan alkaloid (Samson, 2010).

F. Taurin

Taurin (*2-aminoethanesulfonic Acid*) adalah asam organik yang merupakan kandungan utama empedu, dan dapat ditemukan pada jaringan tubuh manusia terutama pada otot rangka, jantung, serta dalam sel darah putih dan sistem saraf pusat. Taurin tersusun dari molekul hidrogen, nitrogen, karbon, sulfur, dan oksigen. Taurin adalah turunan dari asam amino yang mengandung belerang (sulfhidril) (Gambar 6). Taurin sering disebut sebagai asam amino tetapi taurin tidak mengandung asam karboksilat seperti pada asam amino umumnya. Namun taurin memiliki gugus sulfonat sehingga disebut asam sulfonat amino (Burhan, 2004). Rumus molekul taurin adalah $C_2H_7NO_3S$.



Gambar 6. Struktur Kimia Taurin (Strange dan Jackson, 1997)

Taurin merupakan merupakan golongan -asam amino yang terlibat dalam sejumlah proses fisiologis seperti konjugasi asam empedu, osmoregulasi, rangsangan syaraf reaksi inflamasi dan metabolisme glukosa. Hewan yang memiliki kadar taurin yang rendah akan mengalami degenerasi retina dan gangguan pertumbuhan (EFSA, 2012). Taurin disintesis dalam jaringan hati, kadar taurin tertinggi di dalam tubuh terdapat pada otak, jantung dan retina mata.

Taurin memiliki peran dalam membantu penyerapan lemak dan vitamin yang larut dalam lemak, membantu perkembangan sel-sel tubuh (terutama otot), membantu pendistribusian nutrisi ke seluruh tubuh, membantu mengatur detakan jantung, menstabilkan membran sel, dan memelihara kelangsungan sel-sel otak. Beberapa penelitian menunjukkan adanya korelasi antara kekurangan taurin dan kelainan seperti defisiensi pertumbuhan dan perkembangan (Sturman, 1993), kebutaan (Lake dan Malik, 1987), dan disfungsi jantung (Eley dkk, 1994).

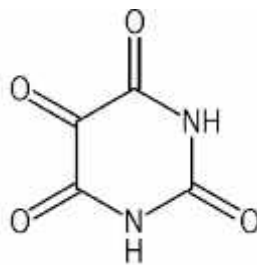
Beberapa penelitian menunjukan bahwa taurin memiliki peran dalam pengaturan metabolisme glukosa. Taurin dapat meningkatkan pengambilan glukosa oleh hati pada tikus dewasa. Hal ini dapat meningkatkan glikogenesis, glikolisis dan oksidasi glukosa pada hati (Kulakowski dan Maturo, 1984; Huxtable 1992). Pemberian taurin tidak hanya dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah, tetapi juga meningkatkan kandungan glikogen pada hati. Taurin juga diketahui memiliki aktivitas antidiabetes, dengan menstimulasi sekresi insulin sehingga menimbulkan efek hipoglikemik (Dokchina dkk 1976 dan Tokunaga dkk., 1983)

Bahan makanan hewani merupakan sumber utama taurin dalam makanan. Taurin banyak ditemukan pada daging, ikan, dan air susu ibu (ASI). Ikan merupakan sumber taurin potensial. Taurin banyak ditemukan di ikan jenis cod, mackerel, salmon, tuna albakaor, ikan pari dan beberapa jenis ikan lainnya (Susanto dan Fahmi, 2012). Sementara sayuran tidak mengandung taurin. Para vegetarian memiliki kadar taurin yang lebih rendah di dalam

darah dibandingkan mereka yang memakan daging. Diet taurin dapat mencegah terserangnya penyakit kardiovaskular, diabetes, dan hipertensi (Larsen dkk., 2011).

G. Aloksan

Menurut Szkudelski (2001), aloksan (*2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone*) tergolong senyawa hidrofilik yang tidak stabil. Aloksan merupakan agen diabetogenik yang secara luas telah digunakan pada banyak penelitian untuk menginduksi hewan percobaan dalam keadaan hiperglikemik. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$ (Gambar 7).



Gambar 7. Struktur Kimia Aloksan (Nugroho, 2006)

Aloksan memiliki bentuk molekul yang menyerupai glukosa, sehingga dengan cepat dapat di *uptake* secara selektif oleh sel pankreas, masuk ke sitosol sel pankreas melalui reseptor GLUT2. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel pankreas (Szkudelski, 2008). Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel dengan meningkatkan permeabilitas. Dean dan

Matthews (1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel pankreas dengan pemberian aloksan.

Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit. Aloksan dapat diinduksikan ke hewan uji secara intravena, intraperitoneal atau subkutan. Dosis aloksan berkisar antara 100-200 mg/kgbb. Dosis 130 mg/kgbb termasuk dosis sedang, sedangkan dosis 160 mg/kgbb termasuk dosis tinggi. Untuk penginduksian secara intravena, dosis yang biasa digunakan adalah 65 mg/kgbb, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kali dosis intravena (Szkudelski, 2001; Tailang dkk, 2008).

Aloksan dapat menginduksi diabetes melalui 4 fase (Rohilla dan Ali, 2012; Lenzen, 2008), yaitu :

1. Fase pertama terjadi dalam beberapa menit pertama setelah injeksi aloksan, maksimal pada 30 menit, terjadi hipoglikemik transien. Hal ini terjadi karena peningkatan sekresi insulin secara transien yang menyebabkan *uptake* glukosa oleh sel pankreas.
2. Fase kedua terjadi 1 jam setelah injeksi, yaitu fase pertama kali terjadi peningkatan kadar glukosa darah dan penurunan kadar insulin dalam plasma. Hal ini terjadi karena aloksan menyebabkan supresi sekresi insulin. Fase ini bertahan \pm 2-4 jam.
3. Fase ketiga adalah fase hipoglikemik kembali yang terjadi setelah 4-8 jam injeksi dan akan bertahan selama beberapa jam. Pada fase ini terjadi sekresi insulin besar-besaran akibat terjadi ruptur membran sel dan mitokondria sel pankreas sehingga menyebabkan nekrosis pankreas.

Keadaan hipoglikemia ini terkadang amat parah sampai menyebabkan kejang atau bahkan kematian jika tidak diberikan glukosa.

4. Fase keempat terjadi degranulasi dan hilangnya integritas sel pankreas secara komplit sehingga terjadi hiperglikemik diabetik. Fase ini terjadi pada 24-48 jam setelah injeksi.

H. Mencit (*Mus musculus L.*)



Gambar 8. Mencit Yang Digunakan Dalam Penelitian Ini.

Berikut ini merupakan klasifikasi mencit menurut Penn (1999) :

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Bangsa	: Rodentia
Suku	: Muridae
Marga	: <i>Mus</i>
Jenis	: <i>Mus musculus L.</i>

Mencit (*Mus musculus*) adalah anggota Muridae (tikus-tikusan) yang berukuran kecil (Gambar 8). Panjang tubuh mencit berkisar 7,5-10 cm dengan luas permukaan tubuh 36 cm^2 . Lama hidupnya 1-3 tahun, dimana pada usia 35 hari mencit sudah termasuk kategori dewasa. Mencit jantan dewasa memiliki berat badan 20-40 gram dan mencit betina dewasa 18-35 gram. Waktu dewasa seksual mencit kurang lebih 60 hari, dan usia maksimum mencit adalah 1-2 tahun. Masa kebuntingan mencit adalah 19-21 hari dan jumlah anak yang dilahirkan berkisar antara 6-15 ekor. Mencit jantan dan betina dapat dibedakan dengan mudah, yaitu dengan mengamati alat kelaminnya. Mencit betina memiliki jarak yang pendek antara anus dan lubang genital eksternalnya (Armitage, 2004). Hewan ini memiliki karakter yang lebih aktif pada malam hari daripada siang hari (Rugh, 1990).

Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencit adalah hewan yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2004). Mencit dipilih sebagai subyek eksperimental sebagai bentuk relevansinya pada manusia. Walaupun mencit mempunyai struktur fisik dan anatomi yang jelas berbeda dengan manusia, tetapi mencit adalah hewan mamalia yang mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia yang hampir menyerupai manusia terutama dalam aspek metabolisme glukosa melalui perantara insulin.

III. METODE PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2017 – Januari 2018. Pembuatan ekstrak daun yakon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl.) H.Rob.) dan daun jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) dilaksanakan di Laboratorium Kimia Organik, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Pemeliharaan hewan uji, penginduksian aloksan, pemberian taurin; ekstrak daun jeruju; dan ekstrak daun yakon, serta pembedahan akan dilakukan di Laboratorium Biomolekuler Akuatik, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Pembuatan serta pengamatan preparat histologi testis mencit dilakukan di Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

B. Alat dan Bahan

1. Alat-alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : Set peralatan pemeliharaan hewan uji (kandang berukuran 28 cm x 30 cm x 13 cm yang dilengkapi dengan penutup berbahan kawat, wadah pakan dan wadah minum sebanyak 30 buah), timbangan digital untuk menimbang

bahan, mengukur berat badan serta berat organ testis menit, jarum suntik berukuran 1ml untuk menginduksikan aloksan dan mengambil darah menit, *gavage*/sonde lambung untuk mencekakkan taurin, ekstrak daun jeruju dan daun yakon pada menit, glukometer untuk mengecek kadar glukosa darah menit, *Hemocytometer* untuk menghitung jumlah spermatozoa, gelas arloji, *object glass*, spatula, pipet volume, mikroskop, *beaker glass*, erlemneyer, botol gelap, set alat ekstraksi (oven, blender, kertas saring, corong *buchner* dan *Rotary evaporator*) dan kamera untuk melakukan dokumentasi.

2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu : Hewan uji berupa menit jantan berumur 3 bulan dengan berat badan \pm 30-40 g, taurin, induksan diabetes menggunakan bubuk aloksan monohidrat (diperoleh dari PT. *Sawittoku Chemical Laboratories*, Makasar), daun jeruju (*Acanthus ebracteatus*), serta daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*).

Bahan yang digunakan dalam pemeliharaan menit yaitu pelet pakan menit, air minum dan sekam padi. Untuk melarutkan aloksan digunakan *Aqua pro injection*. Adapun bahan yang digunakan untuk ekstraksi daun jeruju dan yakon adalah etanol 96%. Untuk pengamatan jumlah spermatozoa, bahan yang digunakan yaitu larutan NaCl fisiologis dan eosin sebagai zat pewarna spermatozoa.

C. Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan menggunakan metode penelitian Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang melibatkan 6 kelompok perlakuan hewan uji. Jumlah ulangan ditentukan berdasarkan rumus Federer (Maryanto dan Fatimah, 2004), yaitu $(n - 1) (t - 1) = 15$. t adalah banyaknya kelompok perlakuan dan n adalah besar sampel tiap kelompok.

$$(n - 1) (6 - 1) = 15$$

$$5n - 5 = 15$$

$$5n = 20$$

$$n = 4$$

Berdasarkan perhitungan di atas, jumlah hewan uji dalam setiap kelompok harus lebih besar atau sama dengan 4 ekor, oleh karena itu pada penelitian ini digunakan 5 ekor hewan jantan pada setiap kelompok perlakuan. seperti yang tertera pada tabel berikut :

Tabel 1. Kelompok Perlakuan

Kelompok	Keterangan	Jumlah (ekor)
K (-)	Diberi pakan standar dari awal hingga akhir penelitian secara <i>adlibitum</i> .	5
K (+)	Diinduksi aloksan tanpa pemberian bahan uji.	5
P1	Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak daun jeruju (22,4 mg/bb/hari) selama 14 hari.	5
P2	Diinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak daun yakon (22,4 mg/bb/hari) selama 14 hari.	5
P3	Diinduksi aloksan, kemudian diberi taurin (15,6 mg/bb/hari) selama 14 hari (kuratif)	5
P4	Kelompok yang diberi taurin (15,6 mg/bb/hari) selama 14 hari kemudian diinduksi aloksan (preventif).	5

D. Pelaksanaan Penelitian

1. Persiapan Hewan Uji

Dalam penelitian ini digunakan hewan uji berupa mencit jantan berjumlah 30 ekor, berumur 3-4 bulan dengan berat badan \pm 30 - 40 gram. Hewan uji didapatkan dari Balai Penyidik dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung. Dari awal hingga akhir penelitian, mencit dipelihara pada lingkungan homogen secara individu di dalam kandang yang dilengkapi dengan penutup berbahan kawat, wadah pakan dan wadah air minum.

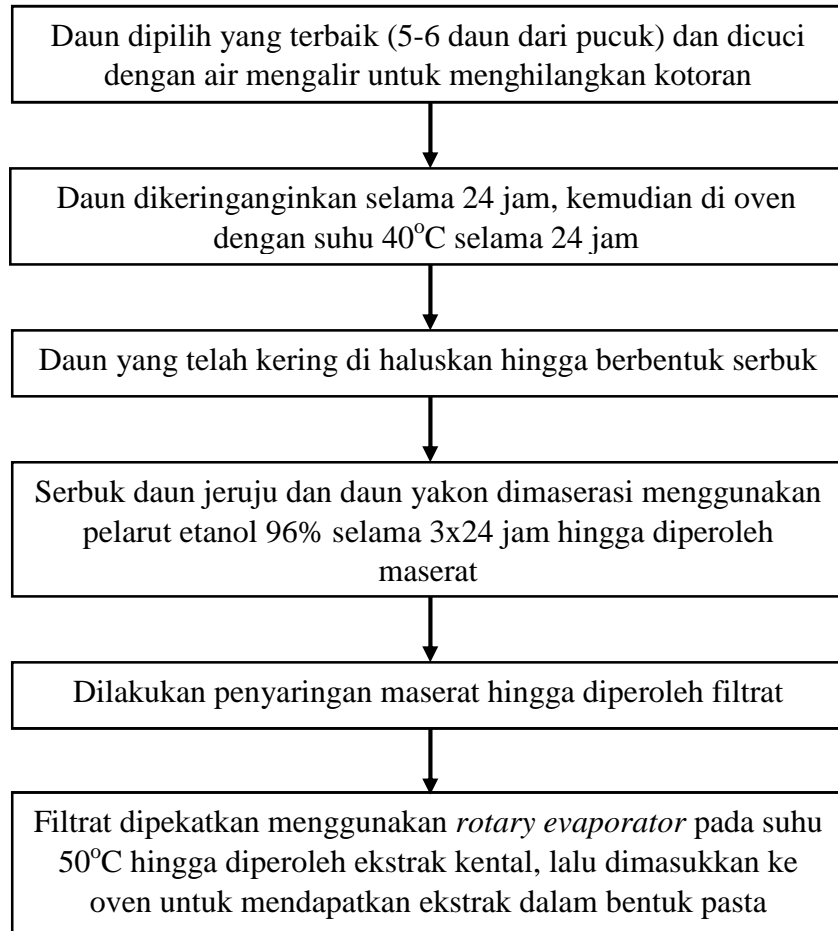
Sebelum diberi perlakuan, 30 ekor mencit terlebih dahulu diaklimasi dalam lingkungan laboratorium selama 10 hari, hal ini bertujuan supaya mencit tidak stres dan dapat beradaptasi dengan lingkungan baru.

Selama proses aklimasi, mencit diberi pakan standar berupa pelet dan air minum secara *adlibitum* (sampai kenyang atau secukupnya).

2. Persiapan Bahan Uji

2.1 Persiapan Ekstrak Daun Jeruju dan Ekstrak Daun Yakon

Daun Jeruju didapatkan dari Kecamatan Labuhan Maringgai, Lampung Timur dan daun yakon didapatkan dari PT. Natura Alam Persada, Yogyakarta. Alur ekstraksi daun jeruju dan yakon dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. Alur Ekstraksi Daun Jeruju dan Daun Yakon

2.2 Persiapan Taurin

Dosis taurin ditentukan berdasarkan hasil perhitungan nilai konversi pemberian taurin dari manusia ke mencit. Menurut Shao dan Hathcock (2008), dosis normal taurin yang diberikan ke manusia adalah 3g/70kgbb. Berdasarkan tabel konversi dosis Laurence & Bacharach, nilai konversi dari manusia ke mencit dengan berat tubuh 20 g yaitu 0,0026. Maka, dosis taurin yang diberikan ke mencit

dengan berat tubuh 40 g yaitu : $3000 \text{ mg} \times 0,0026 \times 2 = 15,6$
mg/bb/hari.

3. Induksi Aloksan Monohidrat

Penginduksian aloksan monohidrat dilakukan sebanyak 1 kali yang bertujuan untuk menciptakan keadaan hiperglikemik pada hewan uji. Semua kelompok perlakuan (kecuali K-) diinduksi aloksan dengan cara menyuntikkan larutan aloksan secara subkutan yaitu di bagian tengkuk. Dosis aloksan yang digunakan yaitu 170 mg/kgbb. Sebanyak 6,8 mg aloksan dilarutkan dalam 0,3 ml *aqua pro injection*.

Mengkondisikan mencit menjadi keadaan hiperglikemik yaitu dengan cara memuaskan mencit selama 6-8 jam namun tetap diberi air minum yang cukup. Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa untuk mengetahui kadar glukosa darah hewan uji sebelum diinduksi aloksan. Dua jam berikutnya setelah luka mengering, mencit diinduksi aloksan. Setelah 24 jam induksi, mencit diberi 3 ml air gula 5% secara oral, untuk mencegah terjadinya hipoglikemia yang fatal. Untuk melihat pengaruh pemberian aloksan pada mencit, dilakukan optimasi larutan selama 5 hari. Berdasarkan *American Diabetes Association* (2010), kriteria diagnosa terjadinya diabetes melitus (DM) apabila diperoleh kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl.

4. Pemberian Bahan Uji Taurin, Ekstrak Daun Jeruju dan Daun Yakon

Pemberian taurin, ekstrak daun jeruju dan daun yakon diberikan secara oral pada mencit. Taurin diberikan kepada mencit kelompok P3 (setelah diinduksi aloksan) dan P4 (sebelum diinsuksi aloksan). Dosis taurin yang diberikan yaitu 15,6 mg/bb/hari selama 14 hari. Berdasarkan penelitian Rudini (2016), pemberian dosis taurin 15,6 mg/bb/hari selama 14 hari dapat meningkatkan jumlah spermatozoa mencit yang mengalami diabetes.

Ekstrak daun jeruju diberikan kepada mencit kelompok P1 dan ekstrak daun yakon diberikan kepada mencit kelompok perlakuan P2 selama 14 hari setelah diinduksi aloksan. Dosis pemberian ekstrak daun jeruju dan daun yakon pada tikus wistar dengan berat 200g adalah 80 mg/bb/hari (Venkataiah dkk., 2013; Baroni dkk., 2014). Berdasarkan tabel konversi dosis Laurence & Bacharach (1964), nilai konversi dari tikus ke mencit yaitu 0,14 (mencit dengan berat badan 20 g), maka dosis ekstrak daun jeruju dan yakon yang diberikan pada mencit dengan berat 30-40 g adalah $80 \text{ mg} \times 0,14 \times 2 = 22,4 \text{ mg/bb/hari}$.

5. Parameter Uji

Parameter yang diuji yaitu berat badan mencit, kadar glukosa darah, jumlah spermatozoa, dan berat testis. Adapun teknik pengambilan parameter uji sebagai berikut :

5.1 Rerata Berat Badan

Pengukuran berat badan dilakukan dalam empat waktu, yaitu hari ke-0 (berat badan mencit sebelum diinduksi aloksan), hari ke 6 (berat badan mencit setelah diinduksi aloksan), hari ke-13 (berat badan mencit setelah 7 hari pemberian ekstrak daun jeruju, daun yakon, dan taurin) dan hari ke-20 (berat badan mencit setelah 14 hari pemberian ekstrak daun jeruju, daun yakon dan taurin). Alat yang digunakan dalam pengukuran berat badan yaitu timbangan digital.

5.2 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)

Sampel darah mencit diambil melalui pembuluh vena ekor (intravena). Pengukuran kadar GDP dilakukan setelah mencit dipuasakan selama 6-8 jam, kemudian kadar GDP diukur menggunakan glukometer. Pengukuran kadar GDP dilakukan sebanyak empat kali pada tiap-tiap perlakuan setelah mencit dipuasakan selama 6-8 jam. Pengukuran pertama yaitu hari ke-0 (kadar GDP mencit sebelum diinduksi aloksan), hari ke 6 (kadar GDP mencit setelah diinduksi aloksan), hari ke-13 (kadar GDP mencit setelah 7 hari pemberian ekstrak daun jeruju, daun yakon, dan taurin) dan hari ke-20 (kadar GDP mencit setelah 14 hari pemberian ekstrak daun jeruju, daun yakon dan taurin).

5.3 Rerata Jumlah Spermatozoa

Pengambilan spermatozoa dilakukan setelah hewan uji diberi ekstrak daun jeruju, daun yakon dan taurin selama 14 hari. Pada hari ke-21, mencit dipreparasi dengan cara dislokasi leher. Kemudian mencit ditelentangkan di papan bedah dan dibedah pada bagian abdomen, kemudian diambil bagian kauda epididimis kanan dan kiri. Kauda epididimis dibersihkan dari lemak sampai bersih, kemudian diletakkan pada gelas arloji yang berisi 100 μ L larutan ringer (NaCl 0,9%). Selanjutnya kauda epididimis dipotong untuk mengeluarkan spermatozoa dan dihomogenkan sampai terbentuk suspensi spermatozoa.

Perhitungan jumlah spermatozoa menggunakan ruang hitung *Improved Neubauer (Hemocytometer)*. Suspensi spermatozoa yang telah diencerkan dengan larutan ringer diambil 10 μ L kemudian dimasukkan ke dalam ruang hitung *hemocytometer*. *Hemocytometer* yang telah terisi suspensi spermatozoa kemudian diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran lensa objektif 40 \times dan lensa okuler 100 \times . Ruang hitung yang digunakan dalam perhitungan spermatozoa dapat dilihat pada Gambar 10. Untuk menghitung jumlah spermatozoa/ mL digunakan rumus sebagai berikut (Gandasoebrata, 1967) :

L : 1 mm²
 T : 0,1 mm
 Volume : 0,1 mm³

Jumlah spermatozoa dalam 1 bilik /mm³ = $\frac{1}{0,1} \times \text{Pengenceran} \times N$

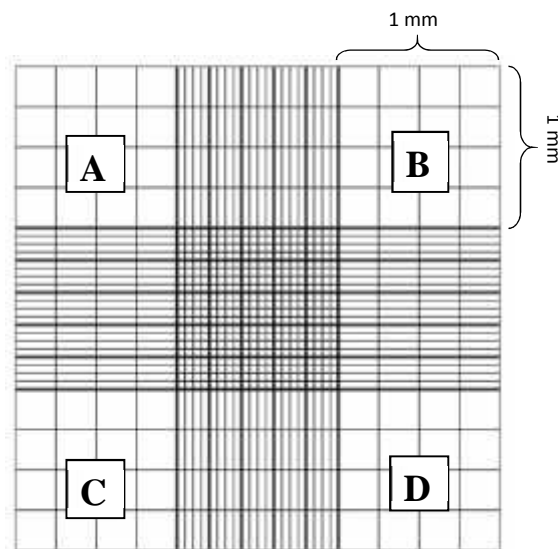
= 10 × N × Pengenceran

Jumlah spermatozoa / mL

= 10N × Pengenceran × 1000

Jumlah Spermatozoa = N × 10⁴ × Pengenceran

Keterangan : N = Jumlah total spermatozoa yang terhitung pada bilik A, B, C atau D (Gambar 10)



Gambar 10. *Hemocytometer* (Kim, 2016)

5.4 Rerata Berat Testis

Pengukuran berat testis dilakukan pada hari ke-21, yaitu setelah mencit dibedah. Organ testis diambil dan dicuci dengan larutan ringer, lalu organ testis ditimbang beratnya menggunakan timbangan analitik.

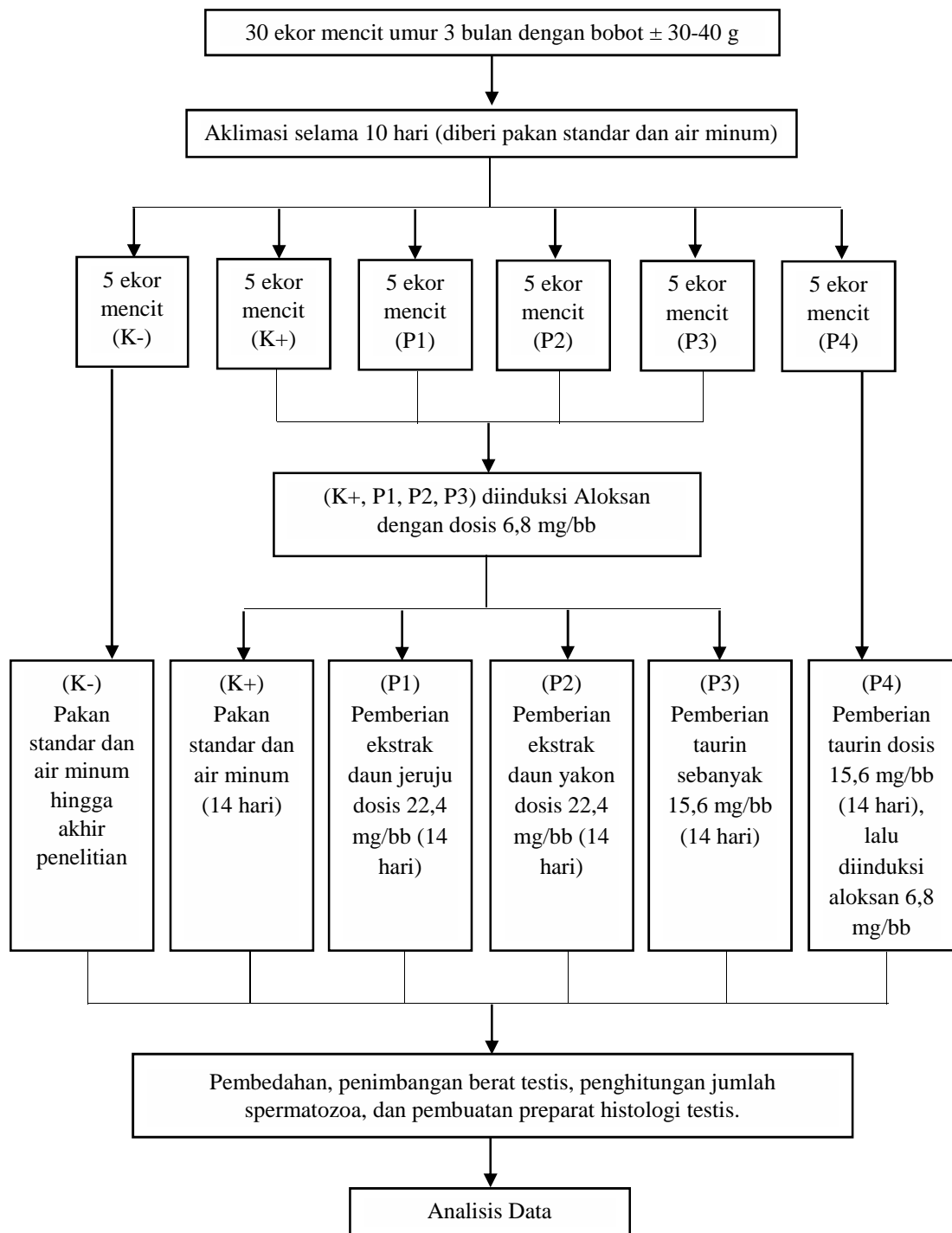
5.5 Pengamatan Histologi Testis

Setelah ditimbang beratnya, testis diletakkan ke dalam botol film berisi larutan buffer formalin, selanjutnya dilakukan pembuatan preparat histologi dengan metode parafin dan pewarnaan *Hematoxylin Eosin (HE)* untuk diamati sel-sel spermatogeniknya.

E. Analisis Data

Data yang diperoleh diuji homogenitasnya dengan Uji Levene, lalu dianalisis dengan metode statistik *One Way Anova (Analysis of Variance)* pada taraf nyata 5% untuk melihat perbedaan yang nyata antar kelompok perlakuan, jika terdapat perbedaan maka dilanjutkan dengan Uji BNT (Beda Nyata Terkecil) pada taraf nyata 5%.

F. Diagram Alir Penelitian



Gambar 11. Diagram Alir Penelitian

V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian ekstrak daun jeruju dan daun yakon mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) mencit yang diinduksi aloksan selama 14 hari.
2. Ekstrak daun jeruju menyebabkan penurunan jumlah spermatozoa akibat sifat antifertilitas daun jeruju, sedangkan dengan pemberian ekstrak daun yakon, jumlah spermatozoa tidak mengalami peningkatan setelah diinduksi zat diabetogenik aloksan.
3. Pemberian taurin secara kuratif mampu menurunkan kadar GDP dan pemberiannya secara preventif mampu mempertahankan kadar GDP mencit meskipun telah diinduksi aloksan
4. Pemberian taurin secara kuratif mampu meningkatkan jumlah spermatozoa dan pemberiannya secara preventif mampu mempertahankan jumlah spermatozoa mencit yang diinduksi aloksan.

B. Saran

Disarankan sekiranya untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk :

1. Mengkombinasikan ekstrak daun jeruju dan taurin serta ekstrak daun yakon dan taurin sebagai antidiabetes dan efeknya terhadap jumlah spermatozoa dengan penambahan parameter jumlah sel-sel spermatogenik dan diameter tubulus seminiferus.
2. Menguji keefektifan ekstrak daun jeruju dan yakon sebagai agen preventif antidiabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoramoorthy G., F.A. Chen, V. Venkatesalu, dan P.C. Shea. 2009. Bioconcentration of heavy metals in selected medicinal plants of India. *J Environ Biol*. Vol 30 (2): 175-178.
- Almatsier, S. 2004. Karbohidrat. Dalam: Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- American Diabetes Association*. 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care Journal*. Vol. 33 : 562-569.
- Aspan, S.L. 2010. *Acuan Sediaan Herbal*, Volume 5 Edisi Pertama. Badan POM RI. Jakarta.
- Ballanger, L. 2014. *Mus musculus House Mouse*. https://animaldiversity.org/accounts/Mus_musculus/. Diakses pada 16 Maret 2018, pukul 00.04 WIB.
- BAPPENAS, 2016. Indonesian Biodiversity Strategy and Action Plan (IBSAP) 2015-2025. https://www.bappenas.go.id/files/publikasi_utama/Dokumen_IBSAP_2015-2020. Diakses pada 20 Oktober 2017, pukul 13.00 WIB.
- Baroni, S., J.F. Comar, dan F.S. Kimmelmier. 2014. Beneficial Effect Of An Hydroethanolic Extract Of *Smalanthus sonchifolius* Leaves On The Metabolic Changes In Diabetic Rats. *Int J Pharm Bio Sci*. Vol 5(3):183–96.
- Binar, A.D. dan W. Retno. 2008. Identifikasi Senyawa Bioaktif dan Ekstrak Detrofeleum Eter dan Ekstrak Metanol Daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.). Fakultas Farmasi. UMP. Purwokerto.
- Brownlee, M. 2005. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes Journal*. Vol 54(6):1615-25.
- Burhan, E. 2004. Angka Tahan Hidup Penderita Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil yang Layak Didedah. (Tesis). Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta.

- Cai, L., S. Chen, T. Evans, D.X. Deng, dan K. Mukherjee. 2000. Apoptotic Germ Cell death and Testicular Damage in Experimental Diabetes: Prevention by Endothelin Antagonism. *Uro Research*. Vol 28(5): 342-347.
- Campbell, N.A., J.B. Reece, L.A. Urry, M.L. Cain, S.A. Wasserman, P.V. Minorsky, dan R.B. Jackson. 2008. *Biologi*. Edisi Kedepalan. Jilid 3. Penerbit Erlangga. Jakarta.
- Carneiro, E.M., M.Q. Latorraca, E. Araujo, M. Beltra, M.J. Oliveras, M. Navarro, G. Berna, F.J. Bedoya, L.A. Velloso, B. Soria, dan F. Martin. 2009. Taurine Supplementation Modulates Glucose Homeostasis and Islet Function. *Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol 20: 503-511.
- Chandrashekar, K.N. dan Muralidhara. 2009. Evidence Of Oxidative Stress And mitochondrial Dysfunctions In The Testis Of Prepubertal Diabetic Rats. *Int J Impot Res*. Vol. 21 (3), pp. 198-206
- Chen, H., X. Yan, W. Lin, dan W. Zhang. 2004. A New Methode For Screening A Glucosidase Inhibitors And Applications To Marine Microorganisms. *Pharmaceutical Biology*. 42: 416-421.
- Chiang, S. T. H., S. M. Yeh, Y. C. Chen, S. L. Lin, dan J. K. Tseng. 2014. Investigation of The Protective Effect of Taurine against Alloxan-Induced Diabetic Retinal Change via Electroretinogram and Retinal Histology At New Zealand White Rabbits. *Research Article International Journal of Endocrinology*.
- Christina, W. 2005. Peluang Pengembangan Minuman Fungsional dari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *Jurnal Litbang Pertanian*. Vol. 24(4).
- Clermont, Y. dan C.P. Leblond. 1953. Review of Spermatogonia In The Rat. *American Journal of Anatomy*. Vol 93(3) 475-501.
- Corwin, E. J. 2008. *Handbook of Pathophysiology* 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA.
- Cronquist, A. 1981. An Integrated System of Classification of Flowering Plants. Columbia University Press. New York
- David G. dan S. Doroles. 2007. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. Edisi 8. Lange McGraw-Hill. Available from: pf MED:CINE.
- Dean, P.M. dan E.K. Matthews. The Bioelectrical Properties of Pancreatic Islet Cells: Effect of Diabetogenic Agents. *Diabetologia*. 8: 173-178.
- Depkes RI. 2007. Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 381/MENKES/SK/III/2007 tentang Kebijakan Obat Tradisional. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

- Diemer, T., J.A. Allen, K.H. Hales, dan D.B. Hales. 2003. Reactive Oxygen Disrupts Mitochondria in MA-10 Tumor Leydig Cell and Inhibit Steroidogenesis Acute Regulatory (StAR) protein and Steroidogenesis. *Endocrinol.* 144(7): 2882-91.
- Digital World Medical School. 2017. [Internet]. Diakses Pada 01 Oktober 2017. Terdapat Pada : <http://www.digital-world-medicalschool.net>.
- Dokshina, G.A, Tlu. Silaeva, dan El. Lartsev. 1976. Some insulin-like effects of taurine. *Voprosy Meditsinskoi Khimii* 22 503–507.
- Duke, N.C. 2006. Australia's Mangrove. The Authoritative guide to Australia's Mangrove Plants University of Queensland. Brisbane.
- Dyahnugra, A. Ayu, Widjarnako, S. Bambang. 2015. Pemberian Ekstrak Bubuk Simplisa Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar Jantan Kondisi Hiperglikemik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, Vol 3(1): 113-112.
- EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). 2012. Scientific Opinion on the safety and efficacy of taurine as a feed additive for all animal species. *EFSA Journal*. Vol 10(6):2736.
- Eley, D.W., N. Lake, H.E.D.J. ter Keurs. 1994. Taurine Depletion And Excitation–Contraction Coupling In Rat Myocardium. *Circulation Research* 74 1210–1219.
- Finaud, J., G. Lac, dan E. Filaire. 2006. Oxidative Stress: Relationship Alt Exercise and Training. *Journal of Sports Med.* Vol 36(4): 327-58.
- Gandasoebrata, R. 1967. Penuntun Laboratorium Klinik. Dian Rakyat. Jakarta.
- Habib, N.C., S.M. Honoré, S.B. Genta, dan S.S. Sa´nchez. 2011. Hypolipidemic Effect of *Smallanthus sonchifolius* (Yacon) Roots on Diabetic Rats: Biochemical Approach. *ChemBiol Interact.* Vol 194(1):31–9.
- Hartini, 2011. Pengaruh Dekok Daun Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* L.) terhadap Jumlah Kecepatan dan Morfologi Spermatozoa Tikus Putih Jantan. *Jurnal Universitas Andalas*.
- Havsteen, BH. 2002. The Biochemistry And Medical Significance Of The Flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics.* 96, 67-202.
- Hayati, A. 2011. *Spermatologi*. Universitas Airlangga. Surabaya.

- Herbarium Bandungense. 2013. Klasifikasi Tumbuhan *Acanthus ebracteatus*. Diakses Pada 04 Oktober 2017. Terdapat Pada :<http://www.sith.itb.ac.id/herbarium/>
- Hernandez, K. 2017. Planning for Future Generation. University Southern California. *A Review of Engineering In Everyday Life*. Vol 18(1).
- Husyanti, R. L. 2012. Efektivitas Taurin Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. (Skripsi). Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Huxtable, R.J. 1992. Physiological Actions of Taurine. *Physiol Rev*. 72:101-163.
- International Diabetes Federation (IDF). 2015. <https://www.idf.org/membership/wp/indonesia>. Diakses pada 11 September 2017, pukul 10.00 WIB.
- Indra, A. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius* Linn.) Terhadap Fertilitas Mencit (*Mus musculus* L. Swiss Webster) Jantan. [Artikel Ilmiah]. STKIP Sumatera Barat. Padang.
- Irawanto, R. 2014. Phytomedicine of *Acanthus elicifoliuss* dan *Coix lacryma-jobi*. Prosiding 2nd International Biology Conference-ITS. Surabaya.
- Irisawa, S., S. Masafumi, M. Shozaburo, K. Manabu, dan I. Sadatoshi. 1966. Sexual Disturbance in Diabetes. *Tohoku J. Exp. Med*. 88:311-326.
- Isradji, I. 2011. Pengaruh Pb-Asetat Terhadap Berat dan Volume Testis Mencit. Fakultas Kedokteran UNISSULA Semarang. Vol. 3(2).
- Joao, R.S., S. Amaral, dan P.J. Oliviera. 2008. Diabetes and The Impairment of Reproductive Function: Possible Role of Mitochondria and reactive Oxygen Species. *Current Diabetes Red*. Vol 4(1): 46-54.
- Johannes, E. dan S. Suhadiyah. 2016. Analisis kimia dan Kandungan Antioksidan dari Ekstrak Daun Jeruju *Acanthus ebracteatus*. *Bio wallacea Jurnal Ilmiah ilmu Biologi*. Vol. 2(2) p. 116-120. ISSN 2442-2622.
- Johnsons, M., dan B. Everitt. 1990. *Essential Reproduction*. 3rd edition. Blackwell Sci.Pub.Oxford. London, Edinburg.
- Junqueira, L.C., J. Carneiro, dan R.O. Kelley. 1995. *Histologi Dasar*. Alih bahasa oleh Jan Tambayong. Edisi 8. EGC Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta.
- Junquiera, LC dan J. Carneiro. 1980. *Basic Histology*. Terjemahan Oleh Adji Dharma. Edisi 3. Penerbit EGC. Jakarta.

- Kanchanapoom, T., M.S. Kamel, R. Kasai, K. Yamasaki, C. Picheansoonthon, dan Y. Hiraqa. 2001. Lignan glucosides from *Acanthus ilicifolius*. *Phytochemistry*, 56:369-372.
- Kaplan, G. Karabay, R. D. Zagyapan, C. Ozer, H. Sayan, dan I. Duyar. 2004. Effects Turine in glucose and Taurine Administration. *Amino Acids J.* Vol 27 : 327-333.
- Karaca, T, D. Selim, K. hsan, dan A.Y.V.A.Z. Suleyman. 2015. Protective Effects of Royal Jelly Against Testicular Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat. *Turk J Med Sci.* 45: 27-32.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. Rencana Strategis Kementerian Kesehatan 2015-2019. Kemenkes RI. Jakarta.
- Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Jumlah Penderita Diabetes Indonesia Rangkang Ke-4 di Dunia*. Kemenkes RI. Jakarta.
- Khokhla, M., O. Horbulinska, H. Hachkova, L. Mishchenko, O. Shulga, R. Vildanova, dan N. Sybirna. 2016. Yacon's (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H.Rob.) Effect on Postprandial Glucose under Experimental Diabetes Mellitus. *Academia Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 4(2): 036-043.
- Kim, Oliver. 2016. The Hemocytometer (Counting Chamber) [Internet]. Terdapat pada : <http://www.microbehunter.com/the-hemocytometer-counting-chamber/>. Diakses pada 30 September, 06:57 WIB.
- Ko, E.Y. dan A. Agarwal. 2014. Male Infertility Testing : Reactive Oxygen Species And Antioxidant Capacity. *Fertil Steril J.* Vol 102(6):1518-1527.
- Kordi, K.M dan H. Gufron. 2012. *Ekosistem Mangrove Potensi Fungsi dan Pengelolaan*. Rineka Cipta. Jakarta.
- Kovendan, K. dan K. Murugan. 2011. Effect of Medicinal Plant on The mosquito vectors from The different Agroclimatic Regions of Tanul Madu, India. *Advan Environ Biol.* Vol 5(2) 335-344.
- Kulakowski E.C. dan J. Maturo. 1984. Hypoglycemic Properties Of Taurine: Not Mediated By Enhanced Insulin Release. *Biochemical Pharmacology* 33 2835–2838.
- Kumalasari. L.O.R. 2006. Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. 3(1).
- Kusumawati D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.

- Lachman, J., E.C. Fernandez, dan M. Orsak. 2003. Yacon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. et Endl.) H. Robinson) Chemical Composition and Use – A Review. *Plant Soil Environ.* Vol 49(6): 283 – 290.
- Lake, N dan N. Malik. 1987. Retinal Morphology In Rats Treated With A Taurine Transport Antagonist. *Experimental Eye Research* 44 331–346.
- Larsen, R., K.E. Eilersten, dan E.O. Elvevoll. 2011. Health Benefit of Marine Foods and Ingredients. *Biotechnology Advance.* 29: pp: 508-518.
- Laurence dan Bacharach. 1964. Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics. cit: Ngatidjan. 1990. Metode Laboratorium dalam Toksikologi. Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM. Yogyakarta.
- Lee, MK., S.R. Choi, J. Lee, Y.H. Choi, J.H. Lee, K.U. Park, S.H. Kwon, dan K. Seo. 2012. Quality Characteristics and Antidiabetic Effect of Yacon Vinegar. *J Korean Soc Food SciNutr.* Vol 41(1):79-86.
- Lenzen, S. 2008. The Mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia.* Vol 51(2): 216-26.
- Lisnawati, E. 2016. Aktivitas Inhibisi α -Glukosidase Oleh Flavonoid Pada Seduhan Daun Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) Untuk Pengendalian Kadar Glukosa Darah Secara *In Vitro*. (Skripsi). Departmen Gizi Masyarakat. ITB. Bogor.
- Lobo, M.V.T., F. J. Alonso, dan R.M. Rio. 2000. Immunohistochemical Localization of Taurine In The Male Reproductive Organs of The Rat. *J. Histochem Cytochem.* Vol.48(3): 313-320.
- Maiyah, A. T., E. L. Widiastuti, dan S. Umar. 2016. Ameliorative Effect of *Costus speciosus* on Biochemical and Histopatological Changes in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Science Letters.* Vol 4: 140-146.
- Maryanto dan Fatimah. 2004. Metodologi Penelitian. Yayasan Cerdas Press. Mataram.
- Merentek, E. 2006. Resistensi Insulin Pada Diabetes Mellitus Tipe 2, Cermin Dunia Kedokteran, No 150, 39-41. Poliklinik Endrokrin Metabolik, Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Gowa. Makasar.
- Mukherjee, P. K., K. Saha, M. Pal, dan B. P. Saha. 1997. Effect of *Nelumbo nucifera* rhizome extract on blood Sugar level in ras. *J. Enthopharmacol.* 58, 207.
- Nashiru, O., S. Koh, S.Y. Lee, dan D.S. Lee. 2001. Novel α -Glucosidase From Extreme Thermophile *Thermus caldophilus* GK24. *J Biochem and Mol Biol.* 34: 347-354.

- Noor, Y.R., M. Khazali, dan I.N.N Suryadiputra. 2006. *Panduan Pengenalan Mangrove di Indonesia*. Wetlands International Indonesia Programme. Bogor.
- Nugroho, A.E. 2006. Animal Models Of Diabetes Mellitus : Pathology And Mechanism Of Some Diabetogenics. Fakultas Farmasi UGM. *Review*. Vol (7) : 378 – 382.
- Oakberg, E. F. 1956. Duration of Spermatogenesis in The Mouse and Timing of Stages of The Cycle of The Seminiferus Ephilium. *Journal*. Vol 99 (3) : 507 – 516.
- Paravicini, T.M. dan R.M. Touyz. 2008. NADPH Oxidase, Reactive Oxygen Species, and Hypertention. *Journal Diabetes Care*. Vol 31(2): S170-S180.
- Paulsen, C.A. 1974. The Testis. Williams Textbook of Endocrinology. 5th edition. W. B. Saunders Co. Toronto.
- Penn D. 1999. A House Mouse Primer. [Internet]. Diakses pada 04 Oktober 2017. Terdapat Pada : [http:// Stormy.biology.utah.edu/lab/mouse_ primer.html](http://Stormy.biology.utah.edu/lab/mouse_primer.html).
- Pereira, DF., L.H. Cazarolli, C. Lavado, V. Mengatto, M.S. Figueiredo, A. Guedes, M.G. Pizzolatti, dan F.R. Silva. 2011. Effects Of Flavonoids On -Glucosidase Activity: Potential Targets For Glucose Homeostasis. *Nutrition*. Vol 27(11):1161-1167.
- Revathi, P., S.T. Jeyaseelan, P. Thirumalaikolundusubramanian, dan N. Prabu. 2014. An Overview Of Antidiabetic Profile Of Mangrove Plant. *International Journal of Pharmacy Aung Pharmaceutical Sciences*. Vol 6(3). ISSN 0975-1491
- Ristekdikti. 2017. Rencana Induk Riset Nasional Tahun 2017-2045. <http://risbang.ristekdikti.go.id/regulasi/RIRNbuku4.pdf>. Diakses pada 19 Oktober 2017. Pukul 15.30 WIB.
- Robinson. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. diterjemahkan oleh Padmawinata, I. Sudiro. ITB. Bandung.
- Rohilla, A dan S. Ali. 2012. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. Shri Gopi Chancd Group of Institutions. India.
- Rolfes, R. Sharon, P. Kathryn, dan W. Ellie. 2009. *Understanding Normal and Clinical Nutrition*. Eight Edition. Wadsworth. USA.
- Roselino, M.N, N.D.P. Silveira, D.C.U. Cavallini, dan E.A. Rossi. 2012. A Potential Synbiotic Product Improves The Lipid Profile of Diabetic Rats. *Lipids in Health and Disease*. Vol 11(1):114.

- Rudianto, A. 2015. Jeruju Tanaman Kaya Manfaat. <http://biodiversitywarriors.org/m/isi-katalog.php?idk=3764>. Diakses Pada 01 Oktober 2017, pukul 14.30 WIB.
- Rugh, R. 1968. *The Mouse: Its Reproduction and Developmental*. Burgess Publishing Company.
- Rugh, R. 1990. *The Mouse: It's reproduction and Development*. Oxford University Press. New York.
- Rusmin, D. 2007. Manfaat dan budidaya wijen (*Sesamum indicum* L.). *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri* 13 : 11-14.
- Russell, L.D, R.A. Ettlín, A.P.S. Hikim, dan E.D. Clegg. 1990. *Histological and Histopathological Evaluation of the Testis*. Cache River Press. Clearwater, Fl.
- Samson, ZM. 2010. Senyawa Golongan Alkaloid Ekstrak Buah Mahkota Dewa Sebagai Inhibitor - Glukosidase. (skripsi). Departemen Kimia. ITB. Bogor.
- Sari, F.C. 2016. Efektivitas Ekstrak Daun Bunga Kupu-kupu (*Bauhinia purpurea* L.) dan Taurin Terhadap Antidiabetes dan Jumlah Spermatozoa Mencit Jantan (*Mus musculus* L.) Yang Diinduksi Aloksan. (Skripsi). Universitas Lampung. Lampung.
- Shao A. dan J.N. Hathcock. 2008. Risk Assessment for The Amino Acids Taurine, L-Glutamine and L-Arginine. *Regul Toxicol Pharmacol*. Vol 50(3): 376-99.
- Soeharto I. 2001. Pencegahan dan Penyembuhan Penyakit Jantung Koroner Panduan Bagi Masyarakat Umum. Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Strange, W. dan Jackson, 1997. Penaeid Shrimp Nutrition for the Comercial Feed Industry. In *Proceeding of the Aquaulture Feed*.
- Stryer, L. 2000. *Metabolisme Glikogen*. Dalam: Biokimia. Alihbahasa S. Mohamad. EGC. Jakarta.
- Sturman, J.A. 1993. Taurine In Development. *Physiological Reviews* 73 119–147.
- Suarsana, N., B.P. Prioseryanto, M. Bintang, dan T. Wresdiyati. 2008. Aktivitas Daya Hambat Enzim -glukosidase dan Efek Hipoglikemik Ekstrak Tempe Pada Tikus Diabetes. *Jurnal Veteriner*. 9:122-127.
- Subroto, A. 2006. *Ramuan Herbal Untuk Diabetes Mellitus*. Penebit Swadaya. Jakarta.

- Sudoyo, A.W., B. Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata, dan S, Setiati. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. FKUI. Jakarta.
- Suharmiati. 2003. Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Mellitus Tumbuhan Obat. *Cermin Dunia Kedokteran*. No. 140. Departemen Kesehatan RI. Surabaya.
- Sukmaningsih, A, I.G.A.M. Ermayanti, I. Wiratmini, dan W. Sudatri. 2011. Gangguan Spermatogenesis Setelah Pemberian Monosodium Glutamat pada Mencit (*Mus Musculus L.*). *Jurnal Biologi*. Vol 15(2), 49-52.
- Sulistiyorini, R., Sarjadi, Andrew J. dan Kis D. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ekspresi Insulin dan insulinitis Tikus Diabetes Melius. *MKB*. 47 (2): 69-76.
- Suryadi, A. 2016. Ramuan Daun Yakon Untuk Mengontrol Darah. <http://www.myinfo.web.id /2016/10/ramuan-daun-yakon-untuk-mengontrol-gula.html>. Diakses Pada 02 Oktober 2017, pukul 14.00 WIB.
- Susanto, E. dan A.S. Fahmi. 2012. Senyawa Fungsional dari Ikan: Aplikasinya Dalam Pangan. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. Vol 1(4).
- Susetyarini, E.R. 2009. Efek Senyawa Aktif Daun Beluntas Terhadap Kadar Testosteron Tikus Putih (*Rattus norwegicus*) Jantan. *GAMMA*. Vol 5(1) 21-27.
- Syaifuddin, H. 2006. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Mahasiswa Keperawatan*. Edisi 3. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Szkudelski, T. 2001. The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Action In Cells Of The Rat Pancreas. *Physiology Research*. 50: 536-54.
- Szkudelski, T. 2008. Streptozotocin-nicotinamide-induced Diabetes in the Rat. Characteristics of the Experimental Model. *Experimental Biology and Medicine*. 237:481-490.
- Tailang, M., B.K. Gupta, dan A. Sharma. 2008. Antidiabetic Activity of Alcoholic Extract of *Cinnamomum zeylanikum* Leaves in Alloxan Induced Diabetic Rats". *People's Journal of Scientific Research*. 1, 9-11.
- Tjokroprawiro, A. 2006. *Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes Melitus*. Gramedia Pustaka. Jakarta.
- Tokunaga, H., Y. Yoneda, dan K. Kuriyama. 1983. Streptozotocin-Induced Elevation Of Pancreatic Taurine Content And Suppressive Effect Of Taurine On Insulin Secretion. *European Journal of Pharmacology* 87 237–243.

- Tomlinson, P.B. 1986. *The Biology of Mangroves*. Cambridge University press, Cambridge, UK.
- Tremallen, K. 2008. Oxidative Stress and Male Infertility a Clinical Perspective. *Human Reprod Update*. Vol 14: 243- 258.
- Valentová, K., Cvak, L., Muck, A., Ulrichova, J., dan Simancj, V. 2003. Antioxidant effect of extracts from de leaves of *Smallanthus sonchifolius*. *Eur. Nutr. J. Salem*, v.47, p.61-65.
- Valkenberg, J.L.C.H. dan N Bunyapraphatsara. 2002. Plant Resources of South-East Asia No. 20 (2): Medical and Poisoning Plant 2. PROSEA Foundation. Bogor.
- Venkataiah, G., M.I. Ahmed, D.S. Reddy, M. Rejeena. 2013. Anti-diabetic Activity Of *Acanthus ilicifolius* Root Extract In Alloxan Induced Rats. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. Vol 3(11).
- Volenta, K., A. Moncion, I. de Waziers, dan J. Ulrichova. 2004. The Effect of *Smallanthus sonchifolius* Leaf Extracts On Rat Hepatic Metabolism. *Cell Biology and Toxicology*. 20 : 109-120.
- WHO. 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Ita Complications. Report of a WHO Consultation Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva.
- WHO. 2011. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. <http://www.who.int/diabetes/publications/report>. Diakses Pada 03 Oktober 2017, pukul 11.20 WIB.
- Widiastuti, E.L., Sutyarso, G.N. Susanto, M. Rudini, dan M. Kanedi. 2017. Ameliorative Properties of Crude Diosgenin krom *Costus speciosus* and Taurine on Testicular Disorders in Alloxan-Induced Diabetic Mice.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Penerbit Kanisius, Yogyakarta.
- Wostmann R, dan Liebezeit, G. 2008. Chemical Composition of the Mangrove Holly *Acanthus ilicifolius* (Acanthaceae) – Review and Additional Data. *Senckenbergiana Maritima*. Vol 38(1) hal. 31-37.
- Yang, J., X. Zong, G. Wu, S. Lin, Y. Feng, dan J. Hu. 2015. Taurine Increase Testicular In Aged Rats by Inhibiting Oxidative Stres and Apoptosis. *Animal Science and Veterinary Medicine*.
- Zobel B. dan J. Talbert. 2007. *Applied Forest Tree Improvement*. John Willey & Sons Inc. New York.