

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Murbei

2.1.1 Tinjauan Umum Murbei (*Morus alba* L.)

Murbei atau yang disebut *Morus alba* L atau *Morus indica* L. termasuk ke dalam famili tumbuhan Moraceae. Tanaman ini berasal dari Cina dan tumbuh baik pada ketinggian lebih dari 100 m dpl. dengan bantuan sinar matahari yang cukup. Herba yang dikenal dengan nama daerah murbei, kerto atau kitau ini memiliki tinggi sekitar 9 m dengan ciri-ciri daunnya berbentuk tunggal dengan letak berseling, bunganya majemuk berbentuk tandan dan buahnya berupa buah buni, berair dan rasanya enak. Tumbuhan ini kaya dengan kandungan kimia, yang secara umum mengandung alkaloida, flavonoida dan polifenol. Dalam farmakologi Cina dan pengobatan tradisional lain disebutkan bahwa tanaman ini memiliki sifat dingin, diuretik, anti demam dan anti hipertensi dan anti diabetes mellitus (Sayuti, 2010).

Di Sumatra Barat, murbei hanya dikenal sebagai tumbuhan semak atau tumbuhan pekarangan, walaupun ada yang membudidayakan mungkin hanya dalam skala kecil. Masyarakat hanya mengkonsumsi buahnya saja tanpa diolah terlebih dahulu dan dimakan dalam keadaan segar. Produk olahan dari tanaman murbei belum banyak dikembangkan. Hanya sedikit produk yang dibuat dari daun murbei, salah

satunya adalah teh herbal dari daun murbei, yang diproduksi oleh salah satu produsen makanan dan minuman kesehatan (Sayuti, 2010).

2.1.2 Taksonomi Murbei (*Morus alba* L.)

Morus alba L. memiliki beberapa nama lokal yaitu *kerta*, *kitau* (Sumatera), *murbai*, *besaran* (Jawa Tengah, Jawa Timur, dan Bali), *gertu* (Sulawesi), dan *kitaoc* (Sumatera Selatan). Murbei diklasifikasikan sebagai berikut (Sunarto, 1997) :

Kingdom : *Plantae*

Divisio : *Spermathophyta*

Sub Divisio : *Angiospermae*

Class : *Dicotyledonae*

Ordo : *Urticales*

Famili : *Moraceae*

Genus : *Morus*

Spesies : *Morus alba* L.



Gambar 2.1 Murbei (*Morus alba* L.)

2.1.3 Morfologi Murbei (*Morus alba* L.)

Menurut Raina (2011) tanaman murbei berbentuk semak (perdu), memiliki tinggi sekitar 5-6 m, dapat juga berbentuk pohon yang tingginya mencapai sekitar 9 m, percabangan banyak, dan cabang muda berambut halus.

a. Daun

Daun tunggal, letak berseling, bertangkai yang panjangnya 4 cm, helai daun bulat telur sampai berbentuk jantung, ujung runcing, pangkal tumpul, tepi bergerigi, pertulangan menyirip agak menonjol, permukaan atas dan bawah kasar, panjang 2,5-20 cm, lebar 1,5-12 cm, berwarna hijau (Raina, 2011).



Gambar 2.2 Daun Murbei

b. Buah

Buahnya banyak berupa buah buni, berair dan rasanya enak. Buah muda berwarna hijau, setelah masak menjadi hitam. Biji kecil, warna hitam (Raina, 2011).

c. Bunga

Bunga majemuk bentuk tandan, keluar dari ketiak daun, mahkota bentuk taju, warnanya putih. Dalam satu pohon terdapat bunga betina, bunga betina, dan bunga sempurna yang terpisah. Murbei berbunga sepanjang tahun (Raina, 2011).

2.1.4 Manfaat Daun Murbei

Daun murbei telah digunakan sejak jaman dahulu karena memiliki banyak manfaat, sebagaimana perkataan Imam Syafi'i sebagai berikut.

وعن الشافعي : أنه سئل وجود الصانع, فقال : هذا ورق التوت طعمه واحد تأكله الدود فيخرج منه الإبريسم ،
وتأكله النحل فيخرج منه العسل ، وتأكله الشاة والبعير والأنعام فتلقيه بعرا وروثا ، وتأكله الظباء فيخرج منها المسك
وهو شيء واحد

Artinya *“Dan dari imam syafii : sesungguhnya beliau pernah ditanya tentang keberadaan tuhan yang Maha Pencipta, maka beliau berkata : “Daun-daun pohon murbei. Rasa daun-daunnya dimana saja sama. Jika dimakan ulat sutera maka menghasilkan benang sutera. Jika dimakan oleh lebah maka menghasilkan madu. Jika dimakan oleh kambing, unta atau binatang ternak maka menghasilkan kotoran. Jika dimakan oleh kijang maka akan menghasilkan parfum misik. Padahal tadinya hanya satu yaitu daun murbei” (Tafsir Ibnu Katsir juz 1)*

Berdasarkan riwayat Imam Syafii tersebut terbukti bahwa tanaman murbei sudah bermanfaat sejak jaman dulu, karena ketika dimakan oleh berbagai hewan mampu menghasilkan bahan lain yang berguna seperti sutera, madu, kotoran yang bisa dijadikan pupuk dan minyak misik yang digunakan sebagai parfum.

Menurut Setiadi (2007) bagian tanaman murbei yang dapat dimanfaatkan yaitu bagian daun, batang, ranting, akar dan kulit batang. Hariana (2008) menyatakan bahwa daun murbei digunakan untuk mengobati demam, flu, malaria, batuk, sakit kepala, sakit tenggorokan, sakit gigi, rematik, darah tinggi (hipertensi), kencing manis (diabetes mellitus), kaki gajah, sakit kulit, bisul, radang mata merah, keringat malam, muntah darah, batuk darah akibat darah panas, memperbanyak air susu ibu (ASI), dan mengatasi gangguan saluran pencernaan.

Berdasarkan penelitian Sunarsih dkk (2009) yang menggunakan infusa daun murbei sebagai penurun kadar glukosa darah tikus putih jantan menunjukkan bahwa dosis 549 mg/kg BB dan 1098 mg/kg BB mampu menurunkan tingginya kadar glukosa darah pada tikus diabetes. Penelitian Syahrir dkk (2009) telah menunjukkan bahwa ekstrak daun murbei mampu mengatasi hiperglikemik dengan menghambat hidrolisis disakarida dan polisakarida menjadi monosakarida pada mencit yang ditandai dengan menurunnya bobot badan mencit.

Tabel 2.1. Daftar Penelitian tentang Manfaat Murbei untuk Diabetes Mellitus

No	Bagian Tanaman yang Digunakan	Parameter	Dosis	Hewan Coba	Peneliti
1.	Daun	Kadar glukosa darah dan histologi pankreas	549 mg/kg BB, 1098 mg/kg BB	Tikus putih jantan	Sunarsih dkk (2009)
2.	Daun	Histologi pankreas	400 mg/kg BB, 600 mg/kg BB	Tikus putih	Mohammadi dan Prakash (2012)
3.	Daun	Kadar glycogen, lactate, MDA, glutathione, GST, hexokinase, G6Pase, G6PD, LDH.	100 mg/kg BB	Tikus putih	Hamdy (2012)

Di dalam Alqur'an telah dijelaskan bahwa Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang dapat diambil manfaatnya, baik untuk dimakan maupun dijadikan obat dalam dunia kesehatan yaitu pada QS. Asy-Syu'aro/26: 27.

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya : “Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik” (Qs. Asy-Syu’aro/26: 7).

Kemurahan Allah terhadap makhluk-Nya yang berkaitan dengan tanaman sebagai sumber kehidupan bagi makhluk Nya juga terkandung dalam QS. Al-An’am/ 6: 99 .

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا مَخْرُجًا مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنْ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ أَنْظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya “Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan, maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman”. (QS. Al-An’am/6 : 99).

فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِيرًا maksudnya adalah “Lalu dari air itu Kami mengeluarkan

tumbuhan yang hijau segar”. Al-Khodru artinya hijau dan adapula lafadz al-Khodru yang diartikan sebagai sayuran yang masih segar. Kandungan didalam surat al-An’am ayat 99 ini adalah Allah telah menciptakan tumbuh-tumbuhan hijau yang bermanfaat bagi kehidupan makhluk-Nya terutama bagi manusia. Dimana tumbuhan hijau tersebut bisa dijadikan sebagai obat dari suatu penyakit, salah satunya yaitu daun murbei yang berwarna hijau.

2.1.5 Kandungan Kimia Daun Murbei (*Morus alba* L.)

Beberapa bahan kimia yang terkandung dalam daun murbei diantaranya adalah ecdysterone, inokosterone, lupeol, b-sitesterol, moracetin, soquersetin, scopoletin, scopolin, alpha dan beta-hexenal, cis-g-hexenol, benzaldehyde, eugenol, linalool, benzyl alcohol, butylamine, acetone, trigonelline, choline, adenine, asam amino, copper, zinc, vitamin (A, B dan C), karoten, asam klorogenik, asam fumarat, asam folat, formyltetrahydrofolik acid, mioinositol (Hariana, 2008).

Tabel 2.2 Manfaat Kandungan Kimia Daun Murbei (*Morus alba* L.)

No.	Nama Kandungan Kimia	Manfaat	Literatur
1.	Ecdysterone	Menurunkan glukosa darah (hiperglikemik)	Dalimartha, 2008
2.	B-sitosterone	Sebagai antioksidan dan antidiabetes	Karan, 2012
3.	Moracetin	Sebagai antioksidan	Devi dkk, 2013
4.	Isoquersetin	Sebagai antioksidan	Devi dkk, 2013
5.	Scopoletin	Terapeutik terhadap diabetes mellitus	Malik, 2011
6.	Eugenol	Antioksidan (menghambat proses autooksidasi lemak jenuh)	Laitupa dan Hismi, 2010
7.	Linalool	Mengendorkan dan melemaskan sistem kerja urat-urat syaraf dan otot-otot yang tegang.	Dewi AP, 2013
8.	Trigonelline	Antimikroba (enterobacteria)	Yackley, 2008
9.	Zinc	Meningkatkan jumlah sel spermatozoa	Wong <i>et al.</i> , 2002
11.	Vitamin B	Sebagai koenzim dalam berbagai metabolisme termasuk metabolisme glukosa dan lemak	Spinneker <i>et al.</i> , 2007
12.	Vitamin C	Sebagai antioksidan	Anindita, 2012
13.	Karoten	Sebagai antioksidan	Panjaitan dkk, 2008
14.	Asam klorogenik	Mengurangi penyerapan glukosa, dan memelihara konsentrasi glukosa darah	Thom, 2007 dan EFSA, 2011
15.	Asam fumarat	Menghambat bakteri patogen dalam saluran pencernaan	Blank <i>et al.</i> , 2001
16.	Asam folat	Meningkatkan jumlah sel spermatozoa dan sebagai antioksidan	Wong <i>et al.</i> , 2002 dan Devi dkk, 2013

Menurut Asano *et al.* (2001) penelitian pada daun murbei (*Morus alba*) telah berhasil mengisolasi sekitar lima belas *polyhydroxylated alkaloids*, salah

satunya yaitu *1-Deoxynoji-rimycin (DNJ)* yang mempunyai potensi untuk menghambat *alpha-glucosidase*. *Alpha-glucosidase* merupakan enzim yang mengkatalisis hidrolisis ikatan pada maltosa untuk menghasilkan dua molekul glukosa (Makfoeld dkk, 2006).

Tahun 1967 senyawa DNJ tersebut pertama kali diisolasi dari akar tanaman murbei dan diberi nama moroline. DNJ ($C_6H_{13}NO_4$) diketahui dapat menekan kadar glukosa darah, sehingga dapat mencegah diabetes (Kimura *et al.*, 2004). Senyawa DNJ merupakan kumpulan stereokimia dari monosakarida yang memiliki potensi menghambat seramida glukosiltransferase dan (α , β) glukosidase secara spesifik. Contohnya, N-butil DNJ digunakan untuk mengurangi sintesa substrat glikolipida (Mellor, 2002). Penghambatan kerja enzim α -glukosidase dengan N-butil DNJ, menyebabkan tidak terjadi interaksi glikoprotein dengan retikulum endoplasmic dan pembentukan glikoprotein. Derivat DNJ berupa D-glukosa mampu menghambat α -glukosidase usus dan α -glukosidase pankreas, sehingga DNJ dapat menghambat pemecahan oligosakarida. Komponen penghambat tersebut tersebar dalam daun dan akar murbei (Oku, 2006).

2.1.6 Peran Daun Murbei (*Morus alba L.*) Sebagai Anti Diabetes

Antioksidan adalah zat yang dapat melawan pengaruh bahaya dari radikal bebas yang terbentuk sebagai hasil metabolisme oksidatif, yaitu hasil dari reaksi kimia dan proses metabolik yang terjadi di dalam tubuh. Berbagai bukti ilmiah menunjukkan bahwa senyawa antioksidan mengurangi resiko terhadap penyakit kronis (Prakash *et al.*, 2001). Beberapa penyakit yang mampu dicegah dan diobati

oleh antioksidan adalah penyakit seperti aterosklerosis, stroke, diabetes, alzheimer, dan kanker (Aqil *et al*, 2006).

Hasil penelitian Kumar *et al.* (2001) menunjukkan bahwa klorofil dan beberapa turunannya memiliki kemampuan antioksidatif baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Pernyataan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Ferruzzi *et al.* (2002) dan Marquez *et al.* (2005) yang menunjukkan bahwa klorofil dan turunannya memiliki kemampuan antioksidan dan antimutagenik serta antikanker. Menurut Kusharto dkk (2008) daun murbei (*Morus alba* L.) varietas Kanva termasuk daun yang mengandung klorofil relatif tinggi yaitu sebesar 844 ppm.

Daun murbei memiliki kandungan vitamin C yang berperan sebagai antioksidan. Peran asam askorbat (vitamin C) terhadap penyakit diabetes adalah sebagai inhibitor enzim aldose reduktase (Cunningham, 1998), sehingga penggunaan ekuivalen pereduksi berkurang. Ketersediaan ekuivalen pereduksi berguna untuk konversi glutathion teroksidasi (GSSG) menjadi glutathion tereduksi (GSH). Hal tersebut selanjutnya dapat mencegah penumpukan sorbitol pada jaringan. Manfaat lain penggunaan antioksidan adalah minimalisasi pembentukan AGEs. Kondisi itu analog dengan penggunaan vitamin C dalam meminimalisasi proses “*browning*” pada makanan. Mekanisme minimalisasi pembentukan AGEs tidak terlepas dari peran vitamin C pada jalur poliol sorbitol (aldose reduktase). Pengurangan penumpukan sorbitol di jaringan akan menekan fruktosa sehingga proses glikasi nonenzimatik juga ditekan. Pada pembuluh darah, asam askorbat akan bekerja secara ekstraselular di bawah 1 jam setelah infus, selebihnya akan memasuki sel endotel dan bekerja

intraselular (Beckman *et al.*, 2001). Secara ekstraseluler, antioksidan ini meredam radikal superoksida yang dihasilkan pada proses autooksidasi glukosa dan sintesis nitrit oksida. Apabila radikal superoksida berlebih, maka akan terjadi reaksi dengan nitrit oksida menghasilkan radikal peroksinitrit yang bersifat sitotoksik. Penghambatan pembentukan radikal peroksinitrit akan menjaga fungsi vasodilatasi pembuluh darah yang diperankan oleh nitrit oksida. Di dalam sel endotel, asam askorbat mempengaruhi enzim nitrit oksida sintase sehingga radikal superoksida sebagai produk samping pembentukan nitrit oksida dapat ditekan.

Mekanisme lain adalah kemampuan asam askorbat bentuk tereduksi maupun teroksidasi dalam menghambat masuknya glukosa melalui GLUT *transporter* ke dalam sel sehingga mampu mengurangi gangguan vasodilatasi tergantung sel endotel (Beckman *et al.*, 2001).

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu kumpulan gejala klinis (sindroma klinis) yang timbul oleh karena adanya peningkatan kadar gula (glukosa) darah kronis akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Katzung, 2002). McClung (2004) berpendapat bahwa diabetes mellitus adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh ketidakseimbangan kadar glukosa dalam darah karena terjadi penurunan kadar hormone insulin.

Berdasarkan ADA (*American Diabetes Association*) tahun 1998 ada dua tes yang dijadikan dasar diagnosis terhadap diabetes mellitus yang didasarkan pada

pemeriksaan kadar glukosa plasma vena. Kadar glukosa sewaktu tidak puasa adalah ≥ 200 mg/dl, sedangkan kadar glukosa darah puasa adalah ≥ 126 mg/dl (Wijayakusuma, 2004).

Terdapat tiga tipe penyebab terjadinya diabetes, yang pertama yaitu jumlah sekresi hormone insulin berkurang, sehingga tidak mampu mengambil glukosa dari sirkulasi darah dan tidak mampu mengontrol kadar glukosa sehingga kadar glukosa tetap dan terbuang melalui urin. Penyebab kedua adalah resistensi insulin, jumlah insulin cukup tetapi insulin tersebut tidak lagi sensitif sehingga tidak mampu bekerja secara optimal dan glukosa tidak dapat masuk kedalam sel yang mengakibatkan penggunaan glukosa sebagai energi terhambat sehingga menyebabkan kekurangan energy pada sel. Hal seperti itu kemudian akan menimbulkan respon tubuh untuk mencari energi dari sumber lain seperti glikogenolisis dan gluconeogenesis. Diabetes mellitus juga dapat terjadi akibat kombinasi dari kedua penyebab tersebut (McClung, 2004).

Kondisi hiperglikemik kronis dapat mendorong produksi radikal bebas yang berlebihan dari proses auto-oksidasi glukosa, progresi protein dan terjadi perubahan keseimbangan oksidan dan antioksidan tubuh. Pembentukan radikal bebas yang berlebih pada penderita diabetes dapat memicu penurunan kandungan antioksidan enzimatik tubuh dan kerusakan jaringan (Szaleczky, 1999).

2.2.2 Mekanisme Komplikasi Diabetes Mellitus terhadap Organ Reproduksi

Jantan

Mekanisme komplikasi diabetes terhadap organ reproduksi pria terdapat beberapa jalur diantaranya adalah komplikasi dasar atau angiopati pada pembuluh darah dan neuropati pada sistem syaraf (Soehadi, 1989), penurunan kualitas spermatozoa akibat hiperglikemik (Pramudito, 2009), kerusakan endotel (Combs, 1998), dan stress oksidatif pada spermatozoa (Hammam, 2008).

Penderita diabetes mellitus sering mengalami komplikasi pada pembuluh darah berupa makroangiopati, mikroangiopati, neuropati, penurunan daya tahan tubuh sehingga memudahkan terjadi infeksi, inflamasi, iskemia dan kematian sel (Masharani *et al*, 2004). Soehadi (1989) berpendapat bahwa komplikasi dasar yaitu angiopati pada sistem pembuluh darah dan neuropati pada sistem syaraf ataupun campuran dari keduanya dapat mengakibatkan gangguan seksualitas pada penderita DM. Selain itu kerusakan endotel pembuluh darah yang menyebabkan mikroangiopati mengganggu pemberian nutrisi melalui pembuluh darah ke jaringan-jaringan pembentuk spermatozoa sehingga mengganggu spermatogenesis (Combs, 1998).

Penelitian Pramudito (2009) menunjukkan bahwa kadar glukosa darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama dapat menunjukkan efek diabetik pada spermatozoa yaitu mengalami penurunan kualitas. Stres oksidatif yang terjadi pada diabetes mellitus berkaitan erat dengan infertilitas karena memiliki pengaruh yang cukup besar terhadap disfungsi sperma (Hammam, 2008). Faranita (2009)

menyatakan bahwa sebanyak 40,88% pasien pria yang infertil memiliki sperma dengan kadar ROS yang tinggi. Pembentukan ROS sebenarnya merupakan proses fisiologi tubuh, namun apabila terjadi peningkatan yang berlebihan maka akan dapat berpengaruh negatif terhadap tubuh.

Penelitian Casado *et al.* (2010) menunjukkan bahwa tikus yang diabetes mengalami penurunan berat testis, kadar testosteron serum dan berat epididimis secara bermakna dibandingkan tikus kontrol. Khanesi *et al.* (2013) melakukan penelitian tentang pengobatan tikus diabetes dengan ekstrak wijen, didapatkan hasil bahwa testis tikus yang diabetes memiliki berat yang lebih rendah dari pada testis tikus kontrol dan testis tikus diabetes yang diobati dengan ekstrak wijen.

Stres oksidatif merusak integritas DNA pada nukleus spermatozoa sehingga akan menginduksi terjadinya apoptosis sel. Apoptosis adalah kematian sel terprogram dimana proses ini merupakan proses fisiologis yang ditentukan oleh perubahan morfologi dan biokimia sel. Proses ini diregulasi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik dan dapat dirangsang oleh berbagai stimulus. Faktor ekstrinsik yang paling potensial pada apoptosis sel di testis adalah radiasi, kemoterapi, dan toksin seluler (Hammam, 2008).

2.2.3 Epidemiologi

Prevalensi penyakit diabetes mellitus di dunia diperkirakan telah mencapai 2,8% pada tahun 2000 dan 4,4% pada tahun 2030. Total penduduk dunia yang menderita diabetes mellitus mencapai 171 juta penduduk pada tahun 2000 dan pada tahun 2030 diperkirakan mencapai 366 juta penduduk (Wild, 2004).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 di Indonesia, dari 24.417 responden berusia >15 tahun, 10,2% mengalami toleransi Glukosa Terganggu (kadar glukosa 140-200 mg/dl setelah puasa selama 14 jam dan diberi glukosa oral 75 gram). Sebanyak 1,5% mengalami Diabetes Mellitus yang terdiagnosis dan 4,2% mengalami Diabetes Mellitus yang tidak terdiagnosis. Baik DM maupun TGT lebih banyak ditemukan pada wanita dibandingkan pria, dan lebih sering pada golongan dengan tingkat pendidikan dan status sosial rendah. Daerah dengan angka penderita DM paling tinggi yaitu Kalimantan Barat dan Maluku Utara yaitu 11,1 %, sedangkan kelompok usia penderita DM terbanyak adalah 55-64 tahun yaitu 13,5%. Beberapa hal yang dihubungkan dengan risiko terkena DM adalah obesitas (sentral), hipertensi, kurangnya aktivitas fisik dan konsumsi sayur dan buah kurang dari 5 porsi per hari.

2.2.4 Tipe Diabetes Mellitus

Diabetes dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

a. Diabetes mellitus tipe I (*Insulin dependent*)

DM tipe I umumnya timbul pada anak-anak dan dewasa muda. DM tipe I terjadi karena destruksi sel-sel pembuat insulin melalui mekanisme imunologik sehingga menyebabkan hilangnya hampir seluruh insulin endogen. Penderita DM tipe I mengalami ketergantungan terhadap insulin eksogen untuk menurunkan kadar glukosa plasma dan menghindari ketoasidosis (KAD) serta untuk mempertahankan hidupnya . Pada penderita DM tipe I perawatan insulin adalah mutlak (Leslie, 1991).

b. Diabetes mellitus tipe II (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*)

DM tipe II biasanya timbul pada usia lebih dari 40 tahun. Pada DM tipe II sel β pankreas tidak rusak tetapi terjadi resistensi terhadap kerja insulin. Produksi insulin biasanya dapat untuk mencegah KAD, namun KAD dapat timbul bila ada stress berat (Woodley dan Whelan, 1995).

c. DM tipe lain

Dapat disebabkan oleh efek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi dan sindrom genetika lain yang berkaitan dengan diabetes mellitus (Katzung, 2002).

d. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes yang timbul selama kehamilan, artinya kondisi diabetes atau intoleransi glukosa yang didapati selama masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua atau ketiga. *Diabetes mellitus gestasional* berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal (di sekitarwaktu melahirkan), dan sang ibu memiliki resiko untuk dapat menderita penyakit diabetes mellitus yang lebih besar dalam jangka waktu 5 sampai 10 tahun setelah melahirkan (Woodley dan Wheland, 1995).

2.2.5 Penyebab Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus disebabkan kurangnya produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh dalam atau terjadinya gangguan fungsi insulin. Kekurangan insulin disebabkan terjadinya kerusakan sebagian kecil atau sebagian besar sel-sel beta pulau langerhans dalam kelenjar pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Penyakit

diabetes disebabkan oleh terganggunya keseimbangan tubuh dalam mengendalikan kadar gula darah. Penderita tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah cukup, sehingga terjadi kelebihan gula dalam darah. Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya diabetes mellitus adalah (Utami, 2003) :

a. Genetik

Diabetes mellitus sering diturunkan, bukan ditularkan. Anggota keluarga penderita diabetes mellitus memiliki kemungkinan lebih besar terserang penyakit ini dibandingkan dengan anggota keluarga yang tidak menderita diabetes mellitus. Para ahli kesehatan menyebutkan bahwa diabetes mellitus adalah penyakit yang terpaut kromosom seks atau kelamin. Biasanya kaum laki-laki menjadi penderita sesungguhnya, sedangkan kaum perempuan sebagai pihak yang membawa gen untuk diwariskan kepada anak-anaknya.

b. Virus dan Bakteri

Virus yang diduga dapat menyebabkan diabetes mellitus adalah Rubella, Mump dan Human coxsackievirus B4. Hasil penelitian menyebutkan bahwa virus tersebut dapat menyebabkan diabetes mellitus melalui mekanisme infeksi sitolitik pada sel beta yang mengakibatkan destruksi atau perusakan sel dan melalui reaksi autoimunitas yang menyebabkan hilangnya autoimun pada sel beta.

c. Bahan Toksik

Beberapa bahan toksik yang mampu merusak sel beta secara langsung yaitu aloksan, pyrinuron (rodentisida), streptozotocin (produk dari sejenis jamur) dan glikosida sianogenik yang terdapat pada singkong. Penelitian menunjukkan bahwa

sianida yang dilepaskan oleh glikosida sianogenik dapat menyebabkan kerusakan pankreas yang dapat menimbulkan gejala diabetes jika disertai kekurangan protein.

d. Nutrisi

Over nutrisi merupakan faktor resiko yang diketahui dapat menyebabkan diabetes mellitus. Semakin berat obesitas akibat over nutrisi, maka semakin besar kemungkinan terkena diabetes mellitus.

2.3 Tikus Putih

2.3.1 Tinjauan Umum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Smith (1988) menyatakan bahwa hewan percobaan adalah setiap hewan yang dipelihara secara intensif di laboratorium. Hewan percobaan harus memenuhi persyaratan genetik atau keturunan dan lingkungan yang memadai dalam pengelolaan, serta memperlihatkan reaksi biologis sesuai yang dikehendaki (Subahagio, 1997).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan di laboratorium. Hewan ini dapat berkembangbiak secara cepat dan dalam jumlah yang cukup besar (Kusumawati, 2004). Tikus putih (*R. norvegicus*) berasal dari wilayah Cina dan menyebar ke Eropa bagian barat (Sirois, 2005).

2.3.2 Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi Tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Jasin (1984) adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Animalia*

Phylum : *Chordata*

Class : *Mamalia*

Ordo : *Rodentia*

Famili : *Muridae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

Galur/Strain : *Wistar*



Gambar 2.3 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Menurut Malole dan Pramono (1989), terdapat beberapa galur atau varietas tikus antara lain galur *Sprague Dawley*, *Wistar* dan galur *Long Evans*. Tikus galur *Sprague Dawley* memiliki ciri-ciri albino putih, berkepala kecil dengan ekor yang lebih panjang daripada badannya. Tikus galur *Wistar* memiliki ciri-ciri bentuk kepala lebih besar dengan ekor yang lebih pendek sedangkan galur *Long Evans* memiliki ciri

badan berukuran lebih kecil dari tikus putih, berwarna hitam pada bagian kepala dan tubuh bagian depan.

2.3.3 Morfologi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih atau tikus laboratorium merupakan hewan yang semarga dengan tikus liar. Nama ilmiah tikus laboratorium ialah *Rattus norvegicus*, sedangkan nama ilmiah tikus liar adalah *Rattus rattus*. Secara umum, tikus laboratorium (*Rattus norvegicus*) termasuk ke dalam tikus yang memiliki ukuran tubuh medium, memiliki rambut yang tidak terlalu banyak dan memiliki ekor bersisik yang panjangnya lebih pendek dibandingkan panjang badannya. Rambut hewan ini sedikit kasar dan berwarna abu-abu di bagian dorsal serta berwarna putih kekuningan di bagian ventral (Schwartz & Reeder, 2001).

Tikus putih berbeda dengan mencit, karena hewan ini memiliki ukuran tubuh yang lebih besar dari pada mencit. Dua sifat yang membedakan tikus dari hewan percobaan lain adalah tikus tidak mudah muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat *esophagus* bermuara ke dalam lambung dan tidak memiliki kantung empedu. Saat umur 2 bulan berat badan tikus dapat mencapai 200-300 gram. Berat badan tersebut dapat juga mencapai 500 gram, dengan ukuran yang relatif besar, tikus putih mudah dikendalikan atau dapat diambil darahnya dalam jumlah yang relatif besar pula. Testis berukuran lebih besar dari mencit sehingga mudah diamati (Kusumawati, 2004).

2.3.4 Sistem Reproduksi Jantan Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Sistem reproduksi tikus jantan terdiri atas testis dan skrotum, epididimis dan vas deferens, sisa kelenjar ekskretori pada masa embrio yang berfungsi untuk transport sperma, kelenjar asesoris, uretra dan penis. Selain uretra dan penis, semua struktur ini berpasangan (Rugh, 1967).

2.3.4.1 Testis

Testis merupakan organ kelamin jantan utama sebagai tempat pembentukan spermatozoa dan penghasil hormon testosteron. Testis dibungkus oleh tunika vaginalis propria yang di dalamnya terdapat *ductus epididymis* dan *eferen*. Di bagian ini terdapat *tunica albugenia* yaitu jaringan ikat yang berwarna putih yang mengandung serat fibrous dan serabut-serabut otot licin. Dalam testis terdapat sel leydig yang menghasilkan hormone androgen atau testosteron. Sistem kerja sel leydig dipengaruhi oleh hormon LH (*Luteinizing Hormone*) dari hipofisa. Testosteron yang dihasilkan akan berdifusi masuk ke tubulus seminiferus untuk mengontrol spermatogenesis dan tugas pemeliharaan sel sertoli (Yatim, 1994). Yatim (1996) menyatakan bahwa sel sertoli berfungsi untuk 1) memelihara dan memberi nutrisi sel spermatogenik, 2) melindungi sel spermatogenik dari gangguan luar yang dibawa oleh darah, 3) menghasilkan bahan aktif inhibin, ABP dan melakukan steroidogenesis bersama sel leydig, dan 4) menghasilkan faktor penentu pertumbuhan testis.

Bagian dalam testis tikus putih terdiri dari tubulus seminiferus dan jaringan stroma. Epitel tubulus seminiferus berada tepat di atas membran basalis yang dikelilingi oleh jaringan ikat fibrosa yang tipis. Antara tubulus terdapat stroma

interstisial, dimana terdapat sel leydig ataupun sel sertoli dan kaya akan pembuluh darah dan cairan limfe. Sel interstisial testis mempunyai inti bulat yang besar dan mengandung granul yang kasar dengan sitoplasma bersifat eosinofilik. Diketahui bahwa jaringan interstisial sel leydig mensintesa androgen (Rugh, 1967). Sekresi hormon oleh sel leydig di kontrol oleh hormon gonadotropin. Bila sekresi hormon gonadotropin mengalami hambatan maka sekresi testosteron akan mengalami penurunan. Jika testosteron menurun maka akan mengakibatkan terganggunya proses spermatogenesis dalam testis, karena testosteron sangat penting dalam perkembangan pematangan spermatozoa (Chaqiqi, 2013).

2.3.4.2 Saluran Reproduksi

Saluran reproduksi jantan terdiri dari ductuli efferens, epididimis, vas deferens, ductus ejakulatoris dan uretra. Ductuli efferens dilapisi sel epitel yang bersilia dan bermikrofilia (Yatim, 1996). Epididimis merupakan tempat pematangan dan penyimpanan spermatozoa yang menggulung dengan ketat dan memadat dalam bentuk suatu struktur yang panjang dan sempit kemudian menyatu dengan bagian belakang testis (Watson, 2002). Bagian dalam epididimis terdapat lapisan epitel yang membentuk cairan lingkungan yang cocok bagi pematangan spermatozoa. Saluran vas deferens berlumen lebih besar dan berdinding lebih tebal dari saluran sebelumnya, lapisan terdalam disebut lapisan mukosa yang membentuk lipatan longitudinal (Yatim, 1996). Duktus ejakulatoris berperan dalam proses ejakulasi karena memiliki otot-otot yang kuat, saluran ini bermuara pada uretra. Uretra merupakan saluran akhir reproduksi, yang tersusun atas sekelompok sel epitel

transisional, jaringan ikat longgar, pembuluh darah dan dibungkus lapisan otot lurik yang tebal (Turner, 1985).

2.3.4.3 Kelenjar Reproduksi

Kelenjar reproduksi atau yang biasa disebut kelenjar seks aksesori memiliki fungsi memproduksi semen sebagai media transport sperma. Semen merupakan sumber nutrisi untuk sperma dan mampu mengaktifkan buffer dan kadar asam pada alat reproduksi jantan. Kelenjar seks aksesoris terdiri dari ampula, vesikula seminalis, kelenjar prostate dan kelenjar bulbouretra. Kelenjar ampula bermuara pada ductuli efferens serta memiliki fungsi untuk menambah volume dari semen. Vesikula seminalis merupakan sepasang kelenjar dengan lipatan-lipatan mukosa dan bercabang banyak. Kelenjar ini terbentuk dari evaginasi vas deferens, karena itu strukturnya sama (Frandsen *et al.*, 2003). Kelenjar prostat terdiri dari tiga lobi yaitu: kelenjar koagulasi, lobi dorsal, dan lobi lateral. Kelenjar prostat terdiri atas lapisan mukosa, lapisan otot polos, dan lapisan jaringan ikat. Kelenjar bulbouretralis terletak di belakang urethra, sebelum penis. Lapisan mukosa mengandung kelenjar tubulo alveolar, diselaputi jaringan otot polos, otot lurik dan jaringan ikat. Penis adalah genitalia luar jantan, untuk menyalurkan semen ke dalam tubuh betina (Yatim, 1994).

2.3.4.4 Alat Kelamin Bagian Luar

Penis merupakan alat kelamin luar jantan, yang berfungsi untuk menyalurkan semen ke dalam tubuh betina. Penis terdiri atas 3 batang silinder jaringan yang erektil (dapat berereksi), terdiri dari 2 batang corpora cavernosa sebelah atas, 1 batang corpus spongiosum di bagian bawah. Corpus spongiosum

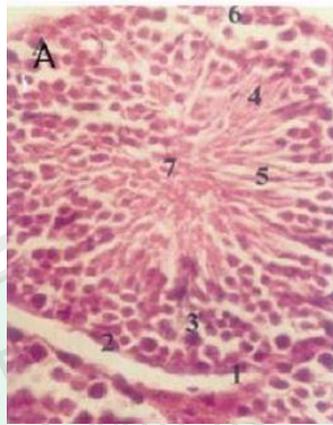
menyelaputi uretra. Batang yang erektil itu terdiri dari banyak ruangan yang kusut dan terhubung antar sesamanya. Jika penis berereksi maka akan keras dan tegang karena darah memenuhi batang silinder jaringan tadi (Yatim, 1996).

2.3.5 Histologi Testis

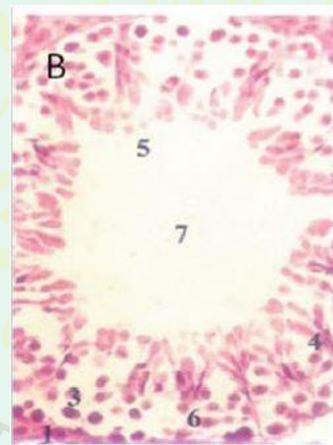
2.3.5.1 Diameter Tubulus Seminiferus

Setiap testis dibagi oleh septa menjadi 200-300 lobulus, dimana setiap lobulus terdapat 1-3 tubulus seminiferus. Tubulus seminiferus adalah tubulus yang berkelok-kelok dan memiliki panjang 70 cm. Tubulus seminiferus menghasilkan spermatozoa setelah pubertas (Gibson, 2003).

Diameter tubulus seminiferus merupakan jarak terdekat antara 2 titik berseberangan pada garis tengahnya yang terpendek dan jarak terjauh antara titik yang berseberangan, kemudian dibagi dua. Kedua titik tersebut berada pada batas antara membrana basalis dan sel spermatogenik. Hasil pengukuran diameter tubulus seminiferus dinyatakan dalam satuan mikro meter (μm) (Wahyuni, 2012).



Gambar 2.4 Tubulus seminiferus normal
(Sukmaningsih, 2009)



Gambar 2.5 Tubulus seminiferus abnormal
(Sukmaningsih, 2009)

Keterangan gambar :

1. Membrane basalis
2. Spermatogonium A
3. Spermatosit
4. Spermatid
5. Spermatozoa
6. Sel sertoli
7. Lumen

2.3.5.2 Sel Leydig

Sel Leydig terdapat pada tubulus seminiferus, memiliki susunan yang rapat, umumnya berbentuk polihedral dengan inti di tengah. Inti berbentuk bundar dan besar, dengan heterokromatin terletak di pinggir, dan nukleolus tampak jelas kadang-kadang terdapat dua nukleolus. Sel Leydig yang ada di pinggiran sering berbentuk gelendong. Dalam sitoplasma sering ditemukan kristal Reinke yang berbentuk runcing atau bundar lonjong dan dalam sediaan tampak bening. Semakin umur bertambah makin banyak kristal ini ditemukan dalam sel Leydig dan diduga hal tersebut semacam ampas metabolisme (Yatim, 1994). Sel Leydig merupakan penghasil hormon androgen testikuler dan hormon wanita seperti estron dan estradiol namun dalam jumlah yang sangat sedikit (Bevelander dan Ramelay, 1988).

2.3.5.3 Sel Sertoli

Sel Sertoli terletak pada tubulus seminiferus, Sertoli mempunyai karakteristik setelah proses pematangan sebagai berikut : inti sering terletak di bagian basal sel dan menunjukkan lekukan yang dalam. Kromatin sel Sertoli tersebar rata, anak inti memiliki gambaran yang khas yaitu adanya badan sferis yang terdiri atas komponen fibriler dan granuler. Sitoplasma berkembang dari lamina basalis sampai ke lumen dan mempunyai bentuk yang ireguler bertujuan untuk mengisi celah-celah diantara sel germinal Wibisono (2010).

Sel Sertoli berfungsi untuk memelihara, memberi makan dan melindungi sel-sel spermatogenik dari perubahan pH, radiasi sinar radioaktif dan serangan antibodi hadir di dalam darah atau lumen tubulus (Yatim, 1996).

2.3.5.4 Spermatogonium

Menurut Wibisono (2010) yang terdapat dalam Chaqiqi (2013) menyatakan bahwa spermatogonium merupakan sel yang paling dekat dengan membran basalis tubulus seminiferus. Besar sel bervariasi ($\pm 12 \mu\text{m}$) dan terdiri atas 2 macam sel yaitu:

1) Spermatogonium A

Spermatogonium A dibagi menjadi dua :

a. Spermatogonium A pucat (Ap)

Karakteristik : Terletak pada membran basalis, bagian atas ditutupi oleh sitoplasma sel sertoli. Bentuk sel oval/bulat. Inti bulat berwarna pucat oleh karena kromatin halus dan tersebar. Anak inti biasanya satu menempel pada dinding inti, kromatin halus tersebar rata. Sitoplasmanya jernih mengandung organel-organela (mitokondria, krista, vesikel golgi, jala-jala endoplasma dan ribosom).

b. Spermatogonia A gelap (Ad)

Berbeda dengan spermatogonia Ap, spermatogonia Ad berbentuk lebih memanjang. Inti lebih gelap karena memiliki densitas kromatin lebih padat, kadang-kadang terdapat vakuola yang tidak tegas batasnya. Spermatogonium Ap dan Ad tidak dapat dibedakan dengan melihat sitoplasmanya.

2). Spermatogonia B

Spermatogonia B terdapat dalam jumlah lebih banyak dari pada spermatogonia A. Spermatogonia B terkadang terdapat pada lamina basalis tetapi hanya sebagian saja yang melekat pada membran basalis karena sebagian besar sitoplasmanya dikelilingi oleh sitoplasma sel sertoli yang berdekatan. Berbentuk

bulat, inti *sferis* di tengah terisi oleh 1 – 2 anak inti yang lepas dari anak dinding inti, lebih berhubungan dengan kromatin di sekelilingnya. Sitoplasmanya menyerupai sitoplasma spermatogonia A tetapi lebih banyak mengandung ribosom.

2.3.5.5 Spermatosit

Spermatosit memiliki besar $\pm 18 \mu\text{m}$, menyerupai spermatogonium. Inti sangat besar dan terlihat jelas. Pada stadium interfase terlihat butir-butir kromatin halus tersebar merata. Spermatosit I masih mengandung kromosom diploid ($2n$). Sitoplasma mengandung organela yang berbeda dengan spermatogonia. Spermatosit I ini akan mengalami pembelahan menjadi Spermatosit II melalui pembelahan meiosis, dimana waktu profase agak lama dimana terjadi perubahan yang hebat dari benang-benang kromatinnya jika dibandingkan dengan spermatosit I, spermatosit II memiliki inti yang gelap.

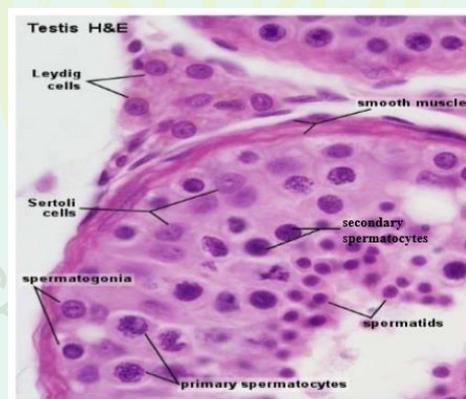
2.3.5.6 Spermatid

Yatim (1996) menyatakan bahwa spermatid sudah sangat berbeda dari spermatosit II. Spermatid merupakan perkembangan lebih lanjut dari spermatosit II. Spermatid memiliki inti berbentuk lonjong dan runcing, terdapat ekor yang halus dan panjang dalam sitoplasma.

2.4.5.7 Spermatozoa

Spermatozoa terbentuk ketika spermatid mulai memanjang yang terdiri dari tiga bagian utama yaitu kepala, leher dan ekor. Di bagian kepala terdapat inti dan akrosom, inti mengandung bahan genetik sedangkan akrosom mengandung berbagai enzim *lysis*. Akrosom mengandung enzim hialuronidase yang dapat

mencerna filamen proteoglikan dari jaringan dan dapat mencerna protein sehingga dapat digunakan sebagai “bor enzimatik” untuk menembus ovum. Akrosom dibentuk dari agregasi vesikel-vesikel yang dihasilkan oleh kompleks Golgi/retikulum endoplasma sebelum organel-organel ini dibuang. Bagian leher merupakan tempat pelekatan ekor, terdapat mitokondria yang menghasilkan ATP sehingga ekor memiliki energi untuk bergerak. Bagian ekor untuk pergerakan menuju tempat pembuahan dan untuk mendorong kepala menerobos selaput ovum. Ekor spermatozoa memiliki tiga komponen, yaitu aksonema yang serupa dengan silia, membran sel tipis yang menutupi aksonema, dan mitokondria yang mengelilingi aksonema di bagian proksimal ekor (badan ekor) (Faranita, 2009).

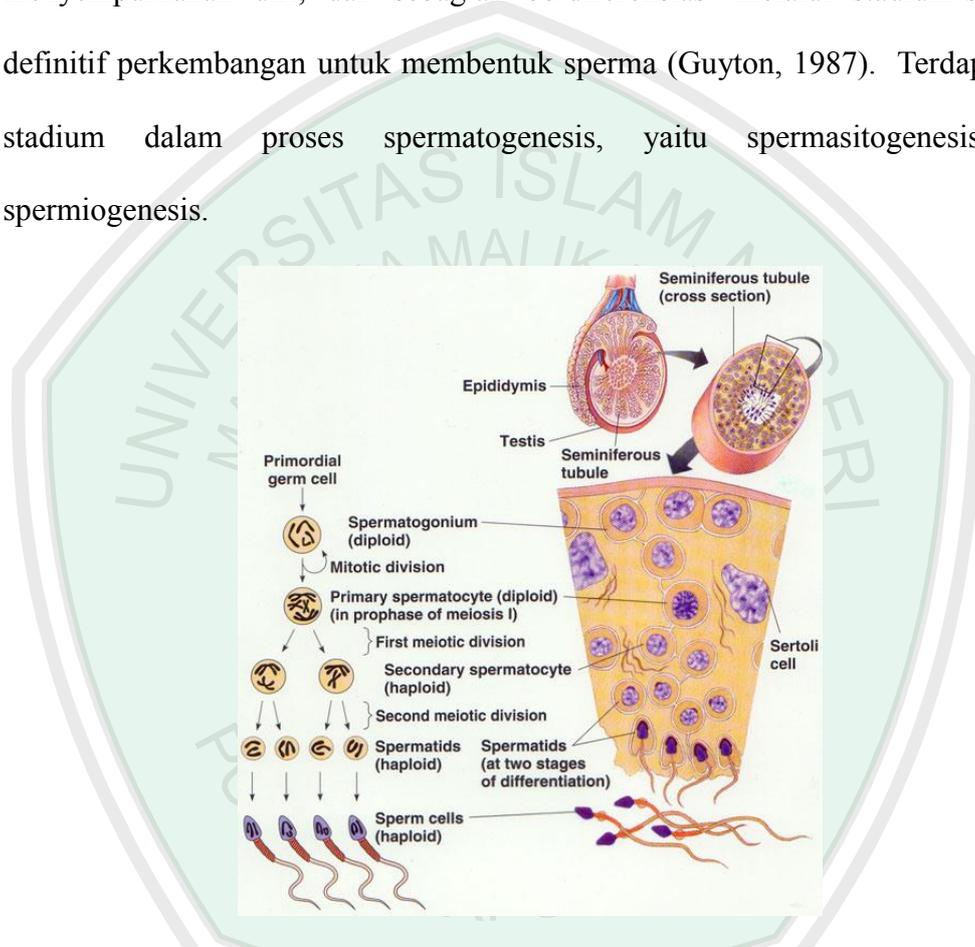


Gambar 2.6 Histologi sel-sel spermatogenik dengan pewarnaan HE (Hill, 2010).

2.3.6 Spermatogenesis

Spermatogenesis merupakan proses perkembangan spermatogonia menjadi spermatozoa yang berlangsung sekitar 64 hari. Spermatogenesis terjadi pada semua tubulus seminiferus selama kehidupan seks aktif, sebagai hasil perangsangan hormon-hormon *gonadotropin adenohipofisis* dan terus terjadi

selama hidup. Tubulus seminiferus mengandung banyak sel epitel germinativum yang berukuran kecil sampai sedang yang dinamakan spermatogonia, yang terletak di 2/3 lapisan epitel tubulus. Sel-sel ini terus mengalami proliferasi untuk menyempurnakan diri, dan sebagian berdiferensiasi melalui stadium-stadium definitif perkembangan untuk membentuk sperma (Guyton, 1987). Terdapat dua stadium dalam proses spermatogenesis, yaitu spermasitogenesis dan spermiogenesis.



Gambar 2.7 Proses Spermatogenesis

a. Spermasitogenesis

Tahap ini disebut juga tahap proliferasi (perbanyak). Spermatogonia asal yang mengalami proliferasi disebut spermatogonium tipe A, dan hasil proliferasi disebut spermatogonium tipe B. Spermatogonium tipe A berinti lonjong dan bernukleus dipinggir. Spermatogonium tipe B memiliki inti bundar dan

nukleus agak di tengah. Spermatogonium tipe B bermitosis lagi menjadi spermatosit I primer (Yatim, 1996).

Spermatogonia selanjutnya tumbuh menjadi spermatosit primer yang berukuran sangat besar kemudian spermatosit primer akan mengalami pembelahan secara meiosis menjadi spermatosit sekunder, kemudian akan menjadi spermatid. Spermatid tidak akan membelah lagi tetapi mengalami maturasi untuk menjadi spermatozoa (Guyton, 1987). Pada tahap ini terjadi perubahan-perubahan pada Meiosis I sebagai berikut (Wibisono, 2010):

a. Stadium *Leptoten*

Kromatin tersusun seperti benang. Anak inti masih terlihat terdapat penambahan *reticulum endoplasmic* dan kompleks golgi. Suryo (2005) menyatakan bahwa *lepototene* memperlihatkan kromosom sebagai benang panjang, sehingga masing-masing kromosom belum dapat dikenal.

b. Stadium *Zigoten*

Kromosom tampak berpasangan. Anak inti masih terlihat. Kadang-kadang tampak kromosom yang tidak berpasangan sebagai kelompok kromatin yang padat. Gambaran yang khas pada tahap ini tampak kompleks sinaptonemal sepanjang kromosom seks, yang dengan mikroskop electron tampak sebagai *vesikel seks*. Kompleks sinaptonemal tampak sebagai pita-pita yang berhubungan dengan pasangan kromosom dan pindah silang (*crossing-over*).

c. Stadium *Pakiten*

Tampak kromosom-kromosom telah berpasangan tersebar di dalam inti. Kompleks sinaptonemal dan *vesikel seks* masih kelihatan. Anak inti tampak

sebagai massa padat dan granula yang melekat pada benang-benang kromatin yang longgar.

d. Stadium Diploten

Pasangan kromosom homolog mulai terpisah tetapi masih tetap dihubungkan oleh *khiasmata* yang menunjukkan tempat adanya pindah silang. Inti mencapai besar yang maksimum dan anak inti menjadi *trabekula*. Suryo (2005) berpendapat bahwa pada stadium ini berlangsung proses biologis yang sangat penting yaitu pindah silang (*crossing over*);

e. Stadium Diakinesis

Kromosom menjadi pendek dan tebal, tersusun sekitar inti, lepas dari hubungan *khiasmata*. Dinding inti dan anak inti menghilang. Sintesis massa membran dari sitoplasma terjadi terus selama stadium profase ini. Pada akhir profase ini kromosom menempati bidang ekuatorial (metafase). Tiap pemasangan kromosom homolog dengan 2 kromatid bergerak menuju ke kutub sel (anafase), kemudian berlanjut ke telofase. Di sini dinding inti telah terbentuk mengelilingi 2 inti baru yang terbentuk. Benang-benang kromosom tidak lagi terlihat dan kromosom sendiri berangsur-angsur menghilang. Dari 1 spermatosit I menjadi 2 spermatosit II yang terikat satu dengan yang lainnya oleh jembatan sitoplasma.

Pada spermatogenesis, FSH memiliki peranan penting yaitu berperan dalam menstimulasi kejadian awal spermatogenesis diantaranya proliferasi spermatogonia (Satriyasa, 2008). Stimulasi inilah yang memacu tahap selanjutnya yaitu meiosis I.

Pada meiosis I spermatosit primer menempuh fase *leptoten*, *zigoten*, *pakiten*, *diploten* dan *diakinesis* dari profase lalu metafase, anafase dan telofase. Pada meiosis II pun menempuh profase, metafase, anafase dan telofase (Yatim, 1994). Hormon FSH berperan penting dalam menunjang tahap pematangan maupun reduksi meiosis spermatosit primer (Turek, 2005).

b. Spermiogenesis

Spermiogenesis merupakan tahap perubahan bentuk dan komposisi spermatid yang bundar menjadi bentuk cebong yang memiliki kepala, leher dan ekor serta berkemampuan untuk bergerak (motil). Transformasi spermatid menjadi spermatozoa mengalami empat fase yaitu fase golgi, fase tutup, fase akrosom dan fase pematangan (Yatim, 1994).

Spermiogenesis diawali pada aparatus golgi membentuk granula proakrosomal. Granula yang tersebar menyatu menjadi granula yang besar, kemudian granula akrosomal terdapat dalam membran yang dinamakan vesikel akrosomal. Secara serentak sentriol bermigrasi ke kutub posterior spermatid. Dari salah satu sentriol timbul flagelum bergelombang pada permukaan sel untuk membentuk ekor spermatozoa sentriol lain bermigrasi membentuk leher sekitar bagian permukaan ekor. Sitoplasma akan bergeser ke arah flagelum dan meliputi bagiannya. Sitoplasma yang tidak digunakan dalam proses pembentukan spermatozoa dibuang dari sel sebagai bahan residu yang difagosit dan dicernakan oleh sel-sel sertoli (Junquiera, 1980).

Yatim (1994) menjelaskan proses spermiogenesis adalah sebagai berikut:

1. Fase golgi, terjadi saat butiran proakrosom terbentuk dalam alat golgi spermatid. Butiran atau granula ini nanti bersatu membentuk satu butiran akrosom butiran ini dilapisi membran dalam gembungan akrosom (acrosomal vesicle). Gembungan ini melekat ke salah satu sisi inti yang bakal jadi bagian depan spermatozoon.
2. Fase tutup, saat gembungan akrosom makin besar, membentuk lipatan tipis melingkupi bagian kutub yang bakal jadi bagian depan. Akhirnya terbentuk semacam tutup atau topi spermatozoa.
3. Fase akrosom, terjadi redistribusi bahan akrosom. Nukleoplasma berkondensasi, sementara itu spermatid memanjang. Bahan akrosom kemudian menyebar membentuk lapisan tipis meliputi kepala tertutup, sampai akrosom dan tutup kepala membentuk tutup akrosom (disingkat akrosom saja). Sementara itu, inti spermatid memanjang dan menggepeng. Butiran nukleoplasma mengalami transformasi menjadi filamen-filamen (benang halus) yang pendek dan tebal serta kasar.
4. Fase pematangan, terjadi perubahan bentuk spermatid sesuai dengan ciri spesies. Butiran inti akhirnya bersatu, dan inti jadi gepeng bentuk pyriform, sebagai ciri spermatozoa Primata dan khususnya manusia. Ketika akrosom terbentuk di bakal jadi bagian depan spermatozoa, sentriol pun bergerak ke kutub berseberangan. Sentriol terdepan membentuk flagelum, sentriol satu lagi membentuk kelepak sekeliling pangkal ekor. Mitokondria membentuk cincin-cincin di bagian middle piece ekor, dan selubung fibrosa di luarnya. Mikrotubul

muncul dan berkumpul di bagian samping spermatid membentuk satu batang besar, disebut manchette. Manchette ini menjepit inti sehingga jadi lonjong, sementara spermatid sendiri memanjang, dan sitoplasma terdesak ke belakang inti.

2.5 Aloksan

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan (Yuriska, 2009).

Kumalasari (2005) menyatakan bahwa aloksan (2,4,5,6,-*tetraoxypyrimidin*) secara selektif merusak sel beta pulau langerhans pankreas yang mensekresikan hormon insulin. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengganggu proses oksidasi. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria, mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel.

Menurut Okomoto (1990), aloksan menghambat aktifitas calmodulin sehingga terjadi hambatan sekresi insulin. Aloksan menyebabkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berasal dari O_2 , oksigen yang bermanfaat untuk pembentukan Adenosin Tri Phospat (ATP) juga bersifat toksik menyebabkan kematian sel. Senyawa lain yang dihasilkan ROS antara lain:

superoksida (O_2^-), radikal bebas hidroksil (OH^\cdot) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) (Kumalasari, 2005).

Induksi aloksan menyebabkan kerusakan pada sel-sel pankreas sehingga mengganggu produksi insulin dan menyebabkan glukosa banyak tertimbun di dalam darah, keadaan ini disebut sebagai hiperglikemi (Guyton, 1996). Hiperglikemi akan meningkatkan reactive oxygen spesies (ROS) (Rudjianto dkk, 2006). Stres oksidatif merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara produksi dan eliminasi ROS, dimana terjadi peningkatan pembentukan ROS tanpa diimbangi eliminasinya oleh antioksidan dalam tubuh (Suryohudoyo, 2000). Pembentukan ROS sebenarnya merupakan proses fisiologi tubuh, namun apabila terjadi peningkatan yang berlebihan maka akan menimbulkan stres oksidatif. Peningkatan ROS dapat merusak membran mitokondria sehingga menyebabkan hilangnya fungsi potensial membran mitokondria, yang menginduksi apoptosis sel sperma (Yang *et al*, 1997).