



Pengaruh Ekstrak Etanolik Lidah Buaya (*Aloe vera*) Terhadap Tingkat Maturasi Sel Sperma pada Testis Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Sindrom Metabolik Terinduksi

Nadzifah Nur Firdaus^{1*}, Novan Adi Setiawan², Dyah Ratna Budiani², Riza Noviarta Pesik²

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

2. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

Korespondensi : nadzifah.nurf@student.uns.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindrom metabolik memunculkan gangguan spermatogenesis, akibat adanya peningkatan ROS. Peningkatan ROS mengganggu maturasi sel sperma. Ekstrak etanolik daun lidah buaya memiliki potensi sebagai antioksidan. Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh ekstrak etanolik daun lidah buaya (*Aloe vera*) terhadap tingkat maturasi sel sperma menggunakan *Johnson score*.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorik dengan *pretest-posttest control group design*. Dua puluh lima tikus Wistar jantan dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok sebanyak 5 tikus. K1-kelompok kontrol, K2-kelompok sindrom metabolik, K3, K4, dan K5 adalah kelompok tikus dengan sindrom metabolik yang diberi ekstrak etanolik daun lidah buaya dosis 200, 250, dan 300 mg/KgBB/hari. Penghitungan *Johnson score* menggunakan perparat histopatologi dengan pengecatan *Hematoxilin Eosin (HE)* setelah terminasi pada hari ke-57. Analisis data menggunakan uji *one-way ANOVA*, dilanjutkan dengan uji *post-hoc Tukey HSD*, dan uji korelasi *Pearson*, untuk mengetahui hubungan antara dosis ekstrak etanolik *Aloe vera* dengan tingkat maturasi sperma.

Hasil: Berdasarkan hasil uji korelasi *Pearson's* kenaikan *Johnson score* (tingkat maturasi sel sperma) sejalan dengan peningkatan dosis ekstrak etanolik daun lidah buaya dengan $R^2 = 0,783$. Hasil uji beda *one-way ANOVA* terdapat perbedaan antar kelompok $p < 0,05$. Uji *post-hoc Tukey HSD* K1 secara signifikan berbeda dengan K2. K1 tidak berbeda dengan kelompok K3, K4 dan K5. K2 secara signifikan berbeda dengan K3, K4 dan K5. Rata-rata skor *Johnson* K1 $9,92 \pm 0,05$, K2 $7,04 \pm 1,49$, K3 $8,93 \pm 0,76$, K4 $9,50 \pm 0,23$, dan K5 $9,56 \pm 0,53$.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak etanolik daun lidah buaya (*Aloe vera*) dosis 200 mg/KgBB/hari, 250 mg/KgBB/hari dan 300 mg/KgBB/hari berpengaruh positif terhadap maturasi sperma tikus Wistar model sindrom metabolik.

Kata Kunci: Ekstrak *Aloe vera*; spermatogenesis; *Johnson's score*

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome can cause disruption of spermatogenesis due to increased ROS. Increased ROS can cause disruption of sperm cell maturation. *Aloe vera* leaf ethanolic extract can significantly provide antioxidant effects on the testes. The purpose of this study was to determine the effect of ethanolic extract of *Aloe vera* leaves (*Aloe vera*) on the level of sperm cell maturation using the *Johnson score*

Methods: This study is a laboratory experimental with *pretest-posttest control group design*. 25 rats were divided into 5 groups with each group of 5 rats. K1-control group, K2-group of metabolic syndrome, K3-K5-group of metabolic syndrome were given ethanolic extract of *Aloe vera* leaves at a dose of 200, 250, and 300 mg/KgBB in each group. *Johnson score* was calculated using histopathology sections with *HE* stains after the 57th day. Data were then analyzed using *one-way ANOVA* test, followed by *Tukey HSD post-hoc test*, and *Pearson correlation test*.

Results: There was an increase in the sperm cell maturation score assessed using the *Johnson score* along with an increase in the dose of ethanolic extract of *Aloe vera* leaves. The average score obtained increased in each group with $p < 0.005$ and the highest value was 9.92 and the lowest was 7.04.

Conclusion: Dosing of ethanolic extract of *Aloe vera* leaves (*Aloe vera*) to white Wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced by metabolic syndrome affects the sperm maturation of Wistar rats.

Keywords: *aloe vera* extract; spermatogenesis; *Johnson's score*

PENDAHULUAN

Sindrom metabolik (SM) merupakan tantangan kesehatan masyarakat dengan jumlah yang terus meningkat di seluruh dunia setelah maraknya urbanisasi (Kaur, 2019). Prevalensi SM yang terus meningkat di dunia, termasuk salah satunya Indonesia dengan angka kejadiannya mencapai 21,66% dari jumlah total penduduk (Herningtyas and Ng, 2019). Berbagai definisi dan pendekatan diagnostik telah dikembangkan untuk SM berdasarkan kriteria yang berbeda. Hipertensi, hiperglikemia, kadar trigliserida tinggi (TG), kadar high-density lipoprotein rendah (HDL), dan adanya obesitas sentral termasuk dalam hampir semua definisi SM (Cramer *et al.*, 2016).

Metabolisme yang kacau terbukti terlibat secara aktif dalam mempengaruhi fungsi reproduksi pria (Ventimiglia *et al.*, 2016). Pria dengan obesitas khususnya rentan terhadap peningkatan stres oksidatif. Kelebihan jaringan adiposa terkait dengan peningkatan produksi sistemik adipositokin pro-inflamasi, yang menginduksi produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Selanjutnya, peningkatan stres oksidatif menyebabkan perubahan penting dalam jaringan adiposa, mengatur respon inflamasi tingkat rendah dengan efek samping seluruh tubuh termasuk organ reproduksi (Martins, Majzoub and Agawal, 2019).

Lidah buaya memiliki kandungan kimia ekstrak etanolik yang dapat menghambat enzim α -glukosidase yang berperan dalam pemecahan karbohidrat kompleks menjadi gula sederhana. Apabila enzim α -glukosidase dapat dihambat maka kadar gula yang diserap usus dapat berkurang sehingga kadar gula darah dapat berkurang. Pada keadaan hiperglikemia akan memicu terbentuknya ROS yang berlebihan (Alam *et al.*, 2019). Temuan penelitian yang dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak hidroalkohol gel lidah buaya dengan 100, 150 dan 200 (mg/kg) yang digunakan, memiliki efek menyuburkan dan efek stimulasi pada spermatogenesis pada tikus wistar jantan. Efek ini akan meningkatkan level testosteron, hormon LH dan FSH, jumlah sperma dan motilitas (Biosci *et al.*, 2014).

Namun, efek ekstrak etanolik lidah buaya terhadap spermatogenesis dengan dosis varian lain pada kasus sindrom metabolik belum banyak diteliti. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh *Aloe vera* terhadap tingkat maturasi sel sperma pada tikus wistar dengan sindrom metabolik terinduksi. Penilitan yang dilakukan oleh Moichela *et al.*, 2021, yakni pemberian ekstrak daun Moringa Oleifera menandakan adanya efek antioksidan berupa penurunan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) intraseluler pada sperma secara signifikan (Moichela *et al.*, 2021). Sejauh ini belum menjumpai penelitian mengenai pengaruh daun *Aloe vera* terhadap tingkat maturasi sel sperma pada tikus wistar dengan sindrom metabolik terinduksi.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanolik *Aloe vera* terhadap tingkat maturasi sel sperma dan mengetahui pengaruh pemberian dosis ekstrak etanolik *Aloe vera* terhadap tingkat maturasi sel sperma pada testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) model sindrom metabolik.

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimen laboratorium yang meliputi rancangan pendekatan *pre-post test control group* dan *post-test only control group*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM) dan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (UNS).

Subjek dari variabel terikat penelitian ini merupakan 25 ekor tikus *Rattus norvegicus* yang diinduksi sindrom metabolik. Kriteria inklusi penelitian: Tikus putih Wistar (*Rattus norvegicus*), jenis kelamin jantan, usia \pm 8 minggu, berat badan 150-200 gram. Kriteria eksklusi penelitian: tikus yang menunjukkan tanda-tanda sakit, tikus yang mati pada saat sebelum maupun sesudah pemberian perlakuan dilakukan.

Setelah dilakukan adaptasi selama 7 hari, tikus putih dibagi menjadi 5 kelompok secara random dan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus putih. Kelompok ditentukan berdasarkan perlakuan yang diberikan pada kelompok, yaitu: K1 sebagai kelompok normal, K2 sebagai kelompok kontrol negatif dan K3, K4, K5 sebagai kelompok perlakuan. K3, K4, dan K5 diberi ekstrak etanolik daun lidah buaya berturut-turut dengan dosis 200, 250, 300 mg/kgBB.

Induksi SM dilakukan dengan pemberian diet tinggi lemak dan injeksi streptozotocin-nicotinamide (STZ-NA). Diet tinggi lemak diberikan secara peroral dengan sonde lambung selama 28 hari. Komposisi diet tinggi lemak terdiri dari: (1) kuning telur bebek 1 ml/100 gramBB; dan (2) lemak sapi 1 ml/100 gramBB. Pemberian injeksi STZ-NA secara intraperitoneal dilakukan pada hari ke-25. Injeksi STZ 45 mg/kgBB diberikan 15 menit setelah injeksi NA 110 mg/kgBB. Pengukuran parameter SM dilakukan pada hari ke-28, setelah tikus mendapat diet tinggi lemak dan injeksi STZ-NA. Parameter yang diukur meliputi: berat badan, kadar glukosa darah puasa, trigliserida, HDL (high density lipoprotein), dan LDL (low density lipoprotein).

Pemberian ekstrak etanolik daun lidah buaya dilakukan secara peroral dengan sonde lambung selama 28 hari berturut-turut. Ekstrak dibuat dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol CMC-Na 0,5%. Daun lidah buaya sebagai bahan untuk membuat ekstrak diperoleh dari daerah daerah Purwomartini, Kalasan, Yogyakarta. Kemudian daun lidah buaya diproses menjadi simplisia di Merapi Farma Herbal, Sleman, Yogyakarta. Simplisia kemudian diolah menjadi ekstrak dilakukan di Laboratorium PSPG UGM Yogyakarta.

Pada hari ke-57, tikus diperiksa kadar HDL, LDL, TG. Darah diambil dari vena retroorbital. Setelah diambil darahnya, tikus dilakukan terminasi, dibedah, dan diambil organ testisnya untuk dibuat preparat dengan pengecatan *Hematoksilin Eosin* (HE). Pengamatan preparat dilakukan menggunakan mikroskop cahaya yang dihubungkan dengan perangkat optilab. Pengamatan jaringan histologi pada tiap testis tikus diamati pada 5 lapang pandang mikroskop cahaya perbesaran 10x dinilai skornya menggunakan perbesaran 40x. Skor dari ke lima pandang tersebut akan dirata-rata untuk mendapatkan skor dari masing-masing tikus wistar. Skor tiap tikus akan digabungkan untuk dijadikan rerata atau mean skor kelompok dan akan dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Data mengenai nilai rerata skor Johnson antar kelompok diperbandingkan menggunakan uji parametrik One-Way ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Post Hoc HSD. Terakhir, hubungan antar dosis ekstrak etanolik Aloe vera diuji dengan uji analisis korelasi Pearson. Penelitian ini telah lulus kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi tanggal 20 Oktober 2022 dengan nomor : 1.304/X/HREC/2022.

HASIL

Pencapaian Kondisi Sindrom Metabolik

Hasil pengukuran parameter SM pada semua kelompok menunjukkan bahwa pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 telah mencapai kondisi SM setelah diberikan perlakuan berupa diet tinggi lemak dan injeksi STZ-NA. Pada penelitian ini digunakan kriteria oleh NCEP-ATP III yang menyatakan bahwa dikatakan sindrom metabolik apabila memenuhi minimal 3 dari 5 kriteria yang ditetapkan, yaitu obesitas, hipertensi, hiperglikemia, kenaikan trigliserida, dan penurunan HDL (Saklayen, 2018).

Terdapat peningkatan rerata berat badan tikus dari masing-masing kelompok. Pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 terjadi obesitas karena memiliki nilai indeks Lee yang melebihi angka 300. Hal ini sesuai dengan penelitian Sulistiawati (2022) yang menyatakan bahwa tikus dikatakan obesitas jika nilai indeks Lee melebihi angka 300.

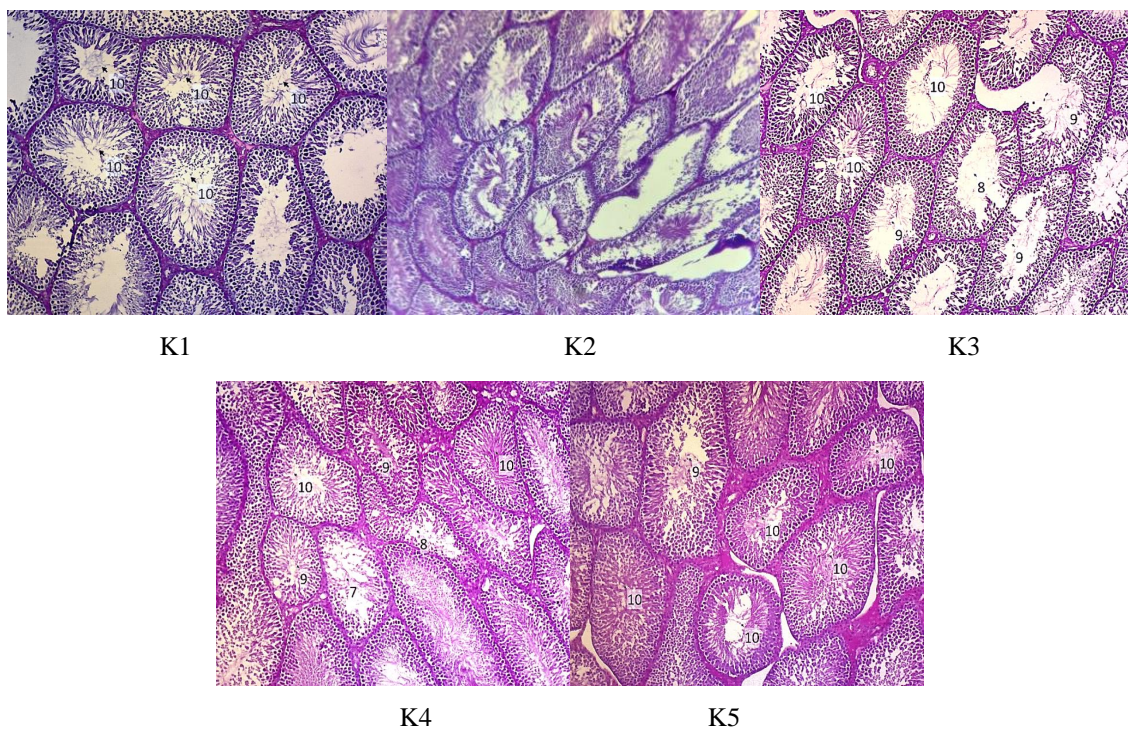
Pada hasil penelitian didapatkan pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 terjadi hiperglikemia, sesuai dengan penelitian oleh Wu and Yan (2015) yang menyatakan batas normal kadar glukosa darah puasa hewan coba adalah 150 mg/dL Pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 juga ditemukan kadar HDL

di bawah 35 mg/dL, sesuai dengan penelitian oleh Nurhidajah *et al.*, (2019) yang menyatakan bahwa batas normal kadar HDL adalah 35 mg/dL Sedangkan pada kelompok K1 tidak diberikan diet tinggi lemak dan injeksi STZ-NA sehingga tidak terjadi kondisi SM. Hasil perhitungan skor tingkat maturasi sperma dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data Rerata Skor Tingkat Maturasi Sperma

Kelompok	N	Rata-rata±Standar Deviasi
K1	5	9,92±0,05
K2	5	7,04±1,49
K3	5	8,93±0,76
K4	5	9,50±0,23
K5	5	9,56±0,53

Berdasarkan tabel 1 terlihat bahwa kelompok model SM yang mendapat perlakuan ekstrak etanolik daun lidah buaya (K3,K4,K5) memiliki rerata skor tingkat maturasi sperma yang lebih tinggi daripada kelompok SM tanpa perlakuan (K2). Peningkatan rerata skor tingkat maturasi sperma pada kelompok perlakuan yang mendekati rerata kelompok K1 menandakan adanya perbaikan tingkat maturasi sperma.



Gambar 1. Gambaran mikroskopis maturase sel sperma pada testis tikus putih Wistar. K1: Kelompok kontrol normal, K2: Kelompok kontrol negatif, K3: Kelompok SM yang diberi ekstrak 200 mg/kgBB, K4: Kelompok SM yang diberi ekstrak 250 mg/kgBB, K5: Kelompok SM yang diberi ekstrak 300 mg/kgBB (Pengecatan Hematoksilin Eosin (HE), perbesaran 100x)

Tabel 2 Normalitas Shapiro-Wilk

Kelompok	N	Nilai P
K1	5	0,298
K2	5	0,073
K3	5	0,139
K4	5	0,864
K5	5	0,077

Uji normalitas pada setiap kelompok terdapat pada tabel 2. Hasil pada kelompok K1, K2, K3, K4, dan K5 terdistribusi normal karena nilai $p > 0,05$ yang menandakan data pada kelima kelompok tersebut terdistribusi normal.

Data selanjutnya dianalisis dengan uji parametrik *One Way* ANOVA untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rerata skor maturase sel sperma antar kelompok. Berdasarkan hasil uji *One Way* ANOVA didapatkan nilai signifikan ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan tingkat maturasi sperma yang signifikan secara statistik antar kelompok tikus. Setelah itu, untuk mengetahui letak perbedaan tingkat maturase sperma terdapat diantara kelompok yang mana, maka dilakukanlah uji *Post Hoc* HSD. Ringkasan hasil uji *Post Hoc* HSD ekspresi insulin tercantum pada tabel 3.

Tabel 3 Ringkasan Hasil Uji Post Hoc HSD Tingkat Maturasi Sperma

Perbandingan antar Kelompok	Nilai Sig. (p)	Makna Perbedaan
K1-K2	0,000	Bermakna
K1-K3	0,314	Tidak Bermakna
K1-K4	0,919	Tidak Bermakna
K1-K5	0,952	Tidak Bermakna
K2-K3	0,010	Bermakna
K2-K4	0,001	Bermakna
K2-K4	0,001	Bermakna
K3-K4	0,781	Tidak Bermakna
K3-K5	0,714	Tidak Bermakna
K4-K5	1,000	Tidak Bermakna

Hasil uji *Post Hoc* HSD menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok K1 dengan K2, dan antara K2 dengan K3, K4, K5 dengan nilai $p < 0,05$.

Uji Korelasi Pearson

Data skor tingkat maturasi sperma pada kelompok K1, K2, K3, K4, dan K5 diperiksa distribusinya dengan uji Saphiro-Wilk. Hasil yang didapatkan pada kelompok K1, K2, K3, K4, dan K5 terdistribusi normal karena nilai $p > 0,05$ pada semua kelompok dengan rincian pada kelompok K1 sebesar 0.298, K2 sebesar 0.073, K3 sebesar 0.139, K4 sebesar 0.864 dan K5 sebesar 0.077. Karena data yang diperoleh terdistribusi normal, selanjutnya akan menggunakan uji Pearson. Data hasil uji Pearson dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4 Hasil Uji Korelasi Pearson

	N	r	p	Interpretasi hasil
Kadar dosis ekstrak etanolik daun Lidah Buaya dan Skor Johnson	20	0,783	0,000	Berkorelasi kuat

Dari tabel 4 didapatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar dosis ekstrak etanolik daun lidah buaya dan rata-rata skor johnson ($p < 0,05$), dengan hubungan korelasi positif kuat ($r = +0.783$).

PEMBAHASAN

Pencapaian Kondisi Sindrom Metabolik

Pada penelitian ini terdapat lima kelompok tikus yang mendapat perlakuan berbeda untuk setiap kelompok. Kelima kelompok tersebut terdiri dari kelompok K1, K2, K3, K4 dan K5. K1 merupakan kelompok kontrol positif normal yang tidak diinduksi sindrom metabolik. K2 merupakan kelompok kontrol negatif yang diinduksi sindrom metabolik, tetapi tidak diberikan ekstrak etanolik daun lidah buaya. K3, K4 dan K5 merupakan kelompok induksi sindrom metabolik dan diberikan ekstrak etanolik

daun lidah buaya dengan dosis 200 mg/kg, 250 mg/kg, dan 300 mg/kg. Untuk menginduksi kondisi sindrom metabolik pada tikus, maka diberikan perlakuan berupa pemberian diet tinggi lemak dan juga STZ-NA. Sedangkan pada kelompok tikus yang tidak diinduksi sindrom metabolik hanya diberikan pakan standar berupa pellet BR-2 serta akuades.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan rerata berat badan tikus dari masing-masing kelompok. Pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 terjadi obesitas karena memiliki nilai indeks Lee yang melebihi angka 300. Hal ini sesuai dengan penelitian Sulistiawati (2022) yang menyatakan bahwa tikus dikatakan obesitas jika nilai indeks Lee melebihi angka 300. Selain itu, hasil juga menunjukkan pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 terjadi peningkatan kadar trigliserida, sesuai dengan penelitian oleh (Pizzirusso and Brasiello, 2022) yang menyatakan bahwa batas normal kadar trigliserida pada tikus berkisar antara 26 – 145 mg/dL. Pada hasil penelitian didapatkan pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 terjadi hiperglikemia, sesuai dengan penelitian oleh Wu and Yan (2015) yang menyatakan batas normal kadar glukosa darah puasa hewan coba adalah 150 mg/dL. Pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 juga ditemukan kadar HDL di bawah 35 mg/dL, sesuai dengan penelitian oleh Nurhidajah, Astuti, dan Nurrahman (2019) yang menyatakan bahwa batas normal kadar HDL adalah 35 mg/dL.

Berdasarkan hasil di atas, pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 terjadi obesitas, peningkatan kadar trigliserida, peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia), dan penurunan kadar kolesterol HDL. Sedangkan pada kelompok K1, kadar trigliserida, kadar glukosa darah dan kadar HDL berada dalam batas normal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 telah berhasil mencapai kondisi sindrom metabolik karena memenuhi 3 dari 5 kriteria NCEP ATP-III, sedangkan pada kelompok K1 tidak terjadi sindrom metabolik.

Tingkat Maturasi Sperma

Pada hasil perhitungan skor Johnson dalam tiap kelompok percobaan didapatkan hasil rata-rata pada kelompok K1 9,92 dengan standar deviasi $\pm 0,05$, hasil rata-rata kelompok K2 adalah 7,04 dengan standar deviasi $\pm 1,49$, hasil rata-rata kelompok K3 8,93 dengan standar deviasi $\pm 0,76$, dan hasil rata-rata kelompok K4 adalah 9,50 dengan standar deviasi $\pm 0,23$ dan kelompok K5 adalah 9,56 dengan standar deviasi $\pm 0,53$. Tingkat pematangan sperma pada kelompok K2 mengalami penurunan kualitas yang signifikan dibandingkan dengan kelompok K1 ($p = 0,000$).

Kelompok K1 menunjukkan spermatogenesis lengkap dan tubulus seminiferus lengkap di tubulus. Ini menandakan bahwa testis masih dalam kondisi baik. Preparat histopatologi yang diamati pada kelompok K2 terdapat gambaran sel dalam tubulus seminiferus yang beragam dan beberapa tubulus tidak ditemukan adanya spermatozoa. Sedangkan pada kelompok K3, K4 dan K5 gambaran histopatologinya membaik setelah pemberian ekstrak etanol daun lidah buaya. Hal ini menandakan bahwa pemberian diet tinggi lemak dan induksi STZ-NA berpengaruh pada ketidakseimbangan spermatogenesis sehingga dapat menyebabkan penurunan jumlah spermatozoa pada tikus.

Peningkatan konsumsi lemak yang disertai dengan kurangnya aktivitas fisik akan berakibat pada meningkatnya deposit lemak visceral. Deposit lemak visceral telah terbukti menjadi kontributor utama untuk sebagian besar jalur yang terlibat pada patogenesis sindrom metabolik. Sindrom metabolik adalah kumpulan gangguan metabolisme, termasuk hipertensi, gangguan metabolisme glukosa, resistensi insulin, obesitas, dan dislipidemia. Resistensi insulin, aktivasi neurohormonal dan peradangan kronis menjadi peran utama pada patogenesis sindrom metabolik (Barragán-Zarate *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini juga dilakukan induksi STZ-NA untuk memicu terjadinya kondisi sindrom metabolik pada tikus. Streptozotocin menimbulkan sitotoksik terhadap sel beta pankreas karena reaktivitasnya dengan methylnitrosourea yang sangat tinggi, menyebabkan STZ terdeteksi oleh reseptor GLUT-2 yang terdapat pada plasma membran sel beta pankreas. Streptozotocin kemudian merusak DNA sel beta yang akan menyebabkan aktivitas enzim PARP-1 meningkat, menurunkan aktivitas NAD⁺, menurunkan aktivitas ATP, dan pada akhirnya menghambat sekresi insulin sehingga memicu

kondisi hiperglikemia (Damasceno *et al.*, 2014)(Kaur, 2019). Sementara itu Nicotinamide (NA) adalah agen protektif pada kerusakan sel, yang mampu melindungi sel beta pankreas akibat aktivitas sitotoksik yang disebabkan STZ, dengan melemahkan efek supresi biosintesis proinsulin oleh STZ (Ghasemi, Khalifi and Jedi, 2014).

Kondisi hiperglikemi selanjutnya menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi metabolisme jalur poliol yang kemudian akan mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif (ROS). Pembentukan ROS dapat menyebabkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan yang akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara pertahanan antioksidan dan peningkatan produksi radikal bebas sehingga memicu terjadinya stres oksidatif. Peningkatan ROS juga dapat menyebabkan hilangnya fungsi potensial membran mitokondria sel dan memicu kerusakan pada membran mitokondria tersebut, sehingga pada akhirnya akan menginduksi terjadinya apoptosis pada sel (Djurumana, I'tishom and Purwanto, 2020).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diabetes melitus (DM), penyakit risiko dari sindrom metabolik, erat kaitannya dengan infertilitas pada pria. Penelitian oleh Lu *et al.*, (2017) membuktikan DM berpengaruh pada penurunan motilitas progresif sperma, vitalitas sperma, tingkat kelangsungan hidup sperma, tingkat morfologi normal sperma, volume semen, pH semen, dan kepadatan sperma. Hasil penelitian menunjukkan bahwa DM mengakibatkan penurunan kualitas semen. Penelitian lain oleh La Vignera *et al.*, (2012) membuktikan adanya kualitas semen yang buruk seperti penurunan konsentrasi dan motilitas sperma, morfologi sperma yang abnormal, kerusakan DNA mitokondria, kerusakan DNA inti dan peningkatan abnormalitas plasma semen pada pasien DM.

Al-Megrin *et al.*, pada tahun 2020 yang melakukan penelitian dengan kombinasi induksi diet tinggi lemak dan STZ dosis tunggal (35 mg/kg) pada tikus sebagai subjek penelitian. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan jumlah spermatozoa, degenerasi sel spermatogenik dan degenerasi tubulus seminiferus, ditandai dengan adanya penurunan skor Johnson pada kelompok tikus induksi.

Selain itu, penelitian oleh Gumustekin *et al.*, (2017) yang melakukan injeksi STZ pada tikus memperoleh hasil adanya degenerasi pada epitel tubulus seminiferus dan disorganisasi sel spermatogenetik pada jaringan testis tikus diabetes. Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan penurunan skor Johnson pada tikus kelompok diabetes yang mengindikasikan terjadi kerusakan pada testis tikus. Adapun penelitian oleh Liu *et al.*, (2017) juga membuktikan tikus diabetes yang diinduksi STZ-NA mengalami gangguan pada spermatogenesis dan sintesis testosteron, ditandai dengan adanya penurunan ukuran tubulus seminiferus dan degenerasi sel germinal. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini dimana induksi diet tinggi lemak dan STZ-NA dapat menimbulkan gangguan pada spermatogenesis sehingga maturasi sel sperma pun menjadi berkurang.

Pemberian ekstrak etanol daun lidah buaya dengan dosis 200 mg/kg BB pada kelompok 3, dosis 250 mg/kg BB pada Kelompok 4 dan dosis 300 mg/kg BB pada kelompok 5 dapat meningkatkan laju pematangan sperma apabila dibandingkan dengan kelompok 2 (kelompok kontrol negatif yang tidak diberi ekstrak etanol daun lidah buaya). Pada kelompok K3 yang diberi ekstrak etanol daun lidah buaya dengan dosis 200 mg/kgBB, rata-rata skor johnson yang diperoleh meningkat secara signifikan. Hal ini ditunjukkan dengan nilai signifikansi kelompok K3 dibandingkan K2 di bawah 0,005 ($p=0,010$). Pada kelompok K4, ketika diberikan ekstrak etanol daun kelor dengan dosis 250 mg/kg BB, derajat pematangannya meningkat secara signifikan. Hal ini ditunjukkan dengan nilai signifikansi kelompok K4 dibandingkan K2 di bawah 0,005 ($p=0,001$). Pada kelompok terakhir, K5, ketika diberikan ekstrak etanol daun lidah buaya dengan dosis 300 mg/kg BB, skor johnsonnya meningkat secara signifikan. Hal ini ditunjukkan dengan nilai signifikansi kelompok K5 dibandingkan K2 di bawah 0,005 ($p=0,001$). Peningkatan pematangan sperma pada kelompok K3, K4 dan K5 mendekati normal, demikian pula pada kelompok K1. Hal ini dibuktikan dengan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok K3 ($p = 0,314$), kelompok K4 ($p = 0,919$) dan kelompok K5 ($p = 0,952$) dengan nilai signifikansi $p > 0,005$ dengan kelompok kontrol K1.

Pemberian ekstrak etanolik daun lidah buaya dengan dosis 200 mg/KgBB (kelompok K3), 250 mg/kgBB (kelompok K4) dan 300 mg/KgBB (kelompok K5) dapat meningkatkan tingkat maturasi sperma jika dibandingkan dengan kelompok K2 yang tidak diberikan ekstrak etanolik daun lidah buaya. Pada kelompok K3 dengan pemberian ekstrak etanolik daun lidah buaya dosis 200 mg/KgBB terjadi peningkatan tingkat maturasi yang bermakna. Hal ini dibuktikan dengan nilai signifikansi kelompok K3 jika dibandingkan dengan K2 kurang dari 0.05 ($p = 0.010$). Pada kelompok K4 dengan pemberian ekstrak etanolik daun kelor dosis 250 mg/KgBB terjadi peningkatan tingkat maturasi yang bermakna. Hal ini dibuktikan dengan nilai signifikansi kelompok K4 jika dibandingkan dengan K2 kurang dari 0.005 ($p = 0,001$). Pada kelompok terakhir K5 dengan pemberian ekstrak etanolik daun kelor dosis 300 mg/KgBB terjadi peningkatan tingkat maturasi yang bermakna. Hal ini dibuktikan dengan nilai signifikansi kelompok K5 jika dibandingkan dengan K2 kurang dari 0.05 ($p = 0.001$). Peningkatan tingkat maturasi sperma yang terjadi pada kelompok K3, K4 dan K5 mendekati keadaan normal seperti pada kelompok K1. Hal ini dibuktikan dengan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikansi $p > 0.05$ pada kelompok K3 ($p = 0.314$), kelompok K4 ($p = 0.919$) dan kelompok K5 ($p = 0.952$) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol K1.

Pada stress oksidatif, saponin menetralkan ion logam sehingga ion logam ini tidak bisa mengalami autooksidasi glukosa, menetralkan ROS melalui struktur hidroksilnya, dan menginduksi enzim antioksidan seperti katalase dan superoksida dismutase (SOD). Pada hiperlipidemia, saponin memodulasi leptin dan adiponektin serta menghambat resistensi insulin dengan mempengaruhi ekspresi banyak gen, meningkatkan ekspresi PPAR γ yang merupakan reseptor kunci dalam regulasi adipogenesis, mengurangi trigliserida, dan mengurangi kolesterol serum (Elekofehinti, 2015). Sedangkan Sterol, Acemannan, dan Antrakuinon berguna sebagai penghambat pertumbuhan bakteri dan mempercepat penyembuhan luka (Kurnia and Ratnapuri, 2019).

Temuan penelitian yang dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak hidroalkohol gel lidah buaya dengan dosis 100, 150 dan 200 (mg/kg) memiliki efek menyuburkan dan efek stimulasi pada spermatogenesis pada tikus wistar jantan. Efek ini akan meningkatkan level testosteron, hormon LH dan FSH, jumlah sperma dan motilitas (Biosci *et al.*, 2014).

Hasil penelitian yang dilakukan Behmanesh pada tahun 2018 menunjukkan bahwa BPA dapat merusak jaringan testis dan mengurangi spermatogenesis. Perlakuan dengan gel lidah buaya menunjukkan efek perlindungan terhadap efek samping tersebut (Behmanesh, Najafzadehvarzi and Poormoosavi, 2018). Pada penelitian lain tahun 2014 didapatkan ekstrak lidah buaya tidak mempengaruhi aksis hipofisis-hipotalamus-testis dan mempengaruhi spermatogenesis secara langsung melalui aktivitas stimulasi sel germinal dan pembelahan sel dan juga secara tidak langsung melalui stimulasi sel leydig dan peningkatan hormon testosteron (Modaresi and Khodadadi, 2014).

Keterbatasan Penelitian

Dosis ekstrak etanolik daun lidah buaya hanya diberikan dalam rentang dosis yang rendah sehingga tidak mampu menilai pengaruh terhadap dosis yang lebih tinggi dibawah lethal dose (LD) < 2560 mg/kg. Tidak dilakukannya penelitian pendahuluan untuk zat yang memiliki pengaruh lebih dominan dalam ekstrak etanolik daun lidah buaya sehingga tidak bisa mengetahui pasti zat utama yang berperan dalam perbaikan maturasi sel sperma saat keadaan sindrom metabolik.

KESIMPULAN

Pemberian dosis ekstrak etanolik daun lidah buaya (*Aloe vera*) dapat meningkatkan tingkat maturasi sperma tikus putih terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang terinduksi SM, dimana kelompok model SM yang mendapatkan ekstrak memperlihatkan tingkat maturasi sperma yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan ekstrak.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan banyak terima kasih kepada Merapi Farma, Laboratorium PSPG UGM dan Patologi Anatomi FK UNS yang telah membantu terlaksananya penelitian hingga pengambilan data penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, F. et al. (2019) 'Enzymes inhibitors from natural sources with antidiabetic activity: A review', *Phytotherapy Research*, 33(1), pp. 41–54. <https://doi.org/10.1002/ptr.6211>
- Barragán-Zarate, G. S. et al. (2021) 'Bioactive compounds from *Prosthechea karwinskii* decrease obesity, insulin resistance, pro-inflammatory status, and cardiovascular risk in Wistar rats with metabolic syndrome', *Journal of Ethnopharmacology*, 279(June). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114376>
- Behmanesh, M. A., Najafzadehvarzi, H. and Poormoosavi, S. M. (2018) 'Protective effect of aloe vera extract against bisphenol a induced testicular toxicity in wistar rats', *Cell Journal*, 20(2), pp. 278–283. <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.5256>
- Biosci, I. J. et al. (2014) 'The effects of hydroalcoholic extract of *Aloe vera* gel on spermatogenesis of adult male rats', *International Journal of Biosciences (IJB)*, 5(7), pp. 158–165. <https://doi.org/10.12692/ijb/5.7.158-165>
- Cramer, H. et al. (2016) 'Yoga for metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis', *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(18), pp. 1982–1993. <https://doi.org/10.1177/2047487316665729>
- Damasceno, D. C. et al. (2014) 'Streptozotocin-induced diabetes models: Pathophysiological mechanisms and fetal outcomes', *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/819065>
- Djurumana, Y., I'tishom, R. and Purwanto, B. (2020) 'Pemberian Ekstrak Rumput Kebar (*Biophytum petersianum* Klotzsh) Dapat Meningkatkan Berat Testis Mencit Model Diabetes Mellitus', 11(5), pp. 324–326.
- Elekofehinti, O. O. (2015) 'Saponins: Anti-diabetic principles from medicinal plants - A review', *Pathophysiology*, 22(2), pp. 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.02.001>
- Ghasemi, A., Khalifi, S. and Jedi, S. (2014) 'Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review)', *Acta Physiologica Hungarica*, 101(4), pp. 408–420. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.4.2>
- Gumustekin, M. et al. (2017) 'HGF/C-MET pathway has a role in testicular damage in diabetes induced by streptozotocin', *Acta Endocrinologica*, 13(1), pp. 17–22. <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.17>
- Herningtyas, E. H. and Ng, T. S. (2019) 'Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia', *BMC Public Health*, 19(1), pp. 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6711-7>
- Kaur, J. (2019) 'Retraction: A comprehensive review on metabolic syndrome (Cardiology Research and Practice (2014) 2014 (943162) [HTTPS://DOI.ORG/ 10.1155/2014/943162](https://doi.org/10.1155/2014/943162))', *Cardiology Research and Practice*, 2019(5), pp. 1–1. <https://doi.org/10.1155/2019/4301528>
- Kurnia, D. and Ratnapuri, P. H. (2019) 'Review: Aktivitas Farmakologi Dan Perkembangan Produk Dari Lidah Buaya (*Aloe vera* L.)', *Jurnal Pharmascience*, 6(1), p. 38. <https://doi.org/10.20527/jps.v6i1.6073>

- Liu, H. et al. (2017) 'Taurine Recovers Testicular Steroidogenesis and Spermatogenesis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 975, pp. 801–811. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_62
- Lu, X. et al. (2017) 'Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen', *Journal of Reproductive Immunology*, 123(August), pp. 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.007>
- Martins, A. D., Majzoub, A. and Agawal, A. (2019) 'Metabolic syndrome and male fertility', *World Journal of Men's Health*, 37(2), pp. 113–127. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180055>
- Modaresi, M. and Khodadadi, A. (2014) 'The Effects of Aloe vera Extract on Reproductive Parameters in Mice', pp. 4–6. <https://doi.org/10.15242/iicbe.c814052>
- Moichela, F. T. et al. (2021) 'Aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* reduced intracellular ROS production, DNA fragmentation and acrosome reaction in Human spermatozoa in vitro', *Andrologia*, 53(1), pp. 1–11. <https://doi.org/10.1111/and.13903>
- Nurhidajah, Astuti, R. and Nurrahman (2019) 'Black rice potential in HDL and LDL profile in sprague dawley rat with high cholesterol diet', *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 292(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/292/1/012019>
- Pizzirusso, A. and Brasiello, A. (2022) 'The Effect of Rice Bran on Triglyceride Levels and Histopatologic Aorta in Rat (*Rattus norvegicus*) of High Cholesterol Dietary Model The Effect of Rice Bran on Triglyceride Levels and Histopatologic Aorta in Rat (*Rattus norvegicus*) of High Cholesterol'. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/833/1/012022>
- Saklayen, M. G. (2018) 'The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome', 9, pp. 1–8.
- Sulistiawati, P. (2022) 'Antiobesity Activity of Iles-Iles (*Amorphophallus onchophyllus*) Tuber Flour in Obesity Rat Model Aktivitas Antiobesitas Tepung Umbi Iles-Iles (*Amorphophallus onchophyllus*) Pada Model Tikus Obesitas', pp. 348–358.
- Ventimiglia, E. et al. (2016) 'Metabolic syndrome in white European men presenting for primary couple's infertility: investigation of the clinical and reproductive burden', *Andrology*, 4(5), pp. 944–951. <https://doi.org/10.1111/andr.12232>
- La Vignera, S. et al. (2012) 'Diabetes mellitus and minireview sperm parameters', *Journal of Andrology*, 33(2), pp. 145–153. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.013193>
- Wu, J. and Yan, L. J. (2015) 'Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 8, pp. 181–188. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S82272>