

INTISARI

Salah satu komplikasi pada diabetes mellitus yaitu disfungsi organ reproduksi. Hiperglikemia menyebabkan peningkatan RAGE yang dapat memediasi jalur apoptosis melalui aktivasi NF κ B. Peningkatan caspase 3 pada testis menyebabkan kematian sel germinal yang berdampak pada rendahnya produksi spermatozoa. Spermatozoa yang dihasilkan pada diabetes mellitus memiliki kualitas yang rendah yaitu berkurangnya konsentrasi spermatozoa, immotile, morfologi abnormal, dan terjadi kerusakan DNA. Secara tradisional, daun *T. diversifolia* telah banyak digunakan sebagai antihiperglikemia. Studi ilmiah membuktikan daun *T. diversifolia* dapat menurunkan glukosa pada tikus diabetes. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% daun *T. diversifolia* terhadap konsentrasi, morfologi, motilitas, dan fragmentasi DNA spermatozoa melalui ekspresi mRNA RAGE/NF κ B/caspase 3 testis pada tikus model diabetes mellitus. Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan rancangan *post-test control group design*. Subjek penelitian ini 20 ekor tikus *Sprague Dawley* yang dibagi menjadi 5 kelompok, kelompok 1 sebagai tikus sehat, kelompok 2 sebagai tikus model diabetes mellitus, sedangkan kelompok 3, 4, dan 5 sebagai kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol 70% daun *T. diversifolia* dengan dosis berurutan 25 mg/kgBB, 50 mg/kg BB, dan 100 mg/kgBB dengan pemberian selama 28 hari. Pembuatan diabetes mellitus dengan diinduksi nicotinamide dosis 230 mg/kgBB dan streptozotocin dosis 65 mg/kg BB sekali pemberian secara intraperitoneal. Pemeriksaan motilitas dan konsentrasi spermatozoa dengan bilik hitung dilihat pada mikroskop kontras, pemeriksaan morfologi dengan membuat apusan cat hematoksin, pemeriksaan fragmentasi DNA dengan metode SCD, dan pemeriksaan *real-time PCR* untuk ekspresi mRNA RAGE/NF κ B/caspase 3. Analisis statistik menggunakan uji *one way ANOVA* dilanjutkan dengan *post-hoc*. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada ekspresi mRNA RAGE/NF κ B/caspase 3 testis tikus diabetes dengan pemberian ekstrak etanol 70% daun *T. diversifolia* dosis 25 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB dibandingkan dengan tikus diabetes tanpa perlakuan. Ekspresi mRNA caspase 3 testis pada tikus model diabetes mellitus dengan perlakuan ekstrak etanol daun *T. diversifolia* dosis 50 mg/kg BB signifikan lebih rendah dibanding tikus diabetes tanpa perlakuan. Konsentrasi dan motilitas spermatozoa pada tikus model diabetes mellitus dengan perlakuan ekstrak etanol 70% daun *T. diversifolia* pada semua dosis signifikan lebih tinggi dibandingkan tikus diabetes tanpa perlakuan. Morfologi spermatozoa normal lebih tinggi dan indeks fragmentasi DNA spermatozoa lebih rendah pada tikus model diabetes mellitus yang diberikan ekstrak etanol 70% daun *T. diversifolia* dosis 50 dan 100 mg/kg BB dibandingkan dengan tikus diabetes tanpa perlakuan.

Ekstrak etanol 70% daun *T. diversifolia* dapat memperbaiki fertilitas tikus diabetes dengan meningkatkan kualitas spermatozoa dan menghambat ekspresi mRNA caspase 3 testis.

Keyword: caspase-3, diabetes mellitus, NF κ B, RAGE, spermatozoa, testis, *Tithonia diversifolia*.

ABSTRACT

One complication of diabetes mellitus is reproductive organ dysfunction. Hyperglycemia causes an increase in RAGE that may mediate apoptotic pathways through NFκB activation. The increase in caspase 3 in the testes causes germ cell death which affects the low production of spermatozoa. Spermatozoa in diabetes mellitus have a low quality of immotile, abnormal morphology, and DNA damage. Traditionally, *T. diversifolia* leaves have been widely used as antihyperglycemic. The *T. diversifolia* leaves have been shown to decrease glucose in diabetic mice. The purpose of this research is to know the effect of ethanol extract of *T. diversifolia* leaves on morphology, motility, and fragmentation DNA of spermatozoa through an expression of RAGE/NFκB/caspase 3 mRNA testis in diabetic rats.

This research was purely experimental with post-test control group design. The subjects of this study were 20 *Sprague Dawley* rats divided into 5 groups, group 1 as healthy mice, group 2 as diabetic rats, while groups of 3, 4, and 5 as the treatment group provided 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg of 70% ethanol extract of *T. diversifolia* leaves, respectively for 28 days. Rats were made diabetic with intraperitoneal injection of Nicotinamide and Streptozotocin single dose. Examination of blood glucose by GODPAP method, motility and concentration of sperm by contrast microscope, morphological examination by smear with hematoxylin, DNA fragmentation test by SCD method, and real-time PCR examination for RAGE/NFκB/caspase 3 mRNA expression. Normality test using Shapiro wilk, homogeneity test with levene test, and to know the differences between groups using one-way ANOVA followed by post-hoc test using LSD.

There was no significant difference in the expression of RAGE / NFκB / caspase 3 testes of diabetic rats with ethanol extract of *T. diversifolia* dose 25 mg/kg BW and 100 mg/kg BW compared with untreated diabetic rats. The mRNA expression of caspase 3 testis in diabetic rats with ethanolic extract of *T. diversifolia* leaf dose 50 mg/kg BW was significantly lower than diabetic rats. Concentration and motility of spermatozoa in diabetic rats with ethanolic extract of *T. diversifolia* leaf at all doses significant higher than diabetic rats. Normal morphology was higher and DNA fragmentation indeks of spermatozoa is lower in diabetic rats given 70% ethanol extract of *T. diversifolia* leaf at doses 50 and 100 mg/kg BW compared to diabetic rats.

Extract of *T. diversifolia* leaves can improve the fertility of diabetic rats by improving sperm quality and downregulating the expression of caspase 3 testis mRNA.

Keyword: caspase-3, diabetes mellitus, NFκB, RAGE, spermatozoa, testis, *T. diversifolia*.