

EFEK IMUNOMODULATOR DAN ANTIOKSIDAN SAFFRON (*Crocus sativus L.*) PADA PENDERITA DIABETES: STUDI LITERATUR

*Immunomodulator and Antioxidant Effects of Saffron (*Crocus sativus L.*) on Diabetes Patients: a Literature Study*

Syifa Magita Septyan^{1*} dan Murtiningrum²

¹*Program Studi Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya,
Indonesia

²Program Studi Teknologi Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Papua,
Manokwari, Indonesia

Alamat koresponden: syifa.magita.septyana-2021@fkm.unair.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Saffron (*Crocus sativus L.*) telah digunakan secara tradisional karena manfaat medisnya, termasuk potensinya untuk meningkatkan kualitas tidur dan mengurangi kecemasan. Penelitian terkini menunjukkan potensi saffron dalam pengelolaan diabetes, terutama melalui efek antioksidan dan anti-inflamasi. **Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meninjau manfaat saffron pada pasien diabetes melitus, baik pada hewan percobaan maupun manusia. **Metode:** Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur dengan menganalisis studi-studi yang mengkaji efek saffron pada penderita diabetes. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi saffron dapat menurunkan kadar glukosa darah, mengurangi marker stres oksidatif seperti malondialdehid (MDA), serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti katalase (CAT) dan superoksid dismutase (SOD). Selain itu, saffron juga meningkatkan ekspresi transporter glukosa GLUT4 dan protein kinase AMP-activated (AMPK). Saffron terbukti memiliki potensi yang signifikan dalam pengelolaan diabetes dengan meningkatkan metabolisme glukosa, memperkuat pertahanan antioksidan, dan mengurangi peradangan.

Kata Kunci: antioksidan, diabetes, imunomodulator, saffron, stres oksidatif

ABSTRACT

Background: Saffron (*Crocus sativus L.*) has been traditionally used for its medicinal properties, including its potential to improve sleep quality and reduce anxiety. Recent studies have shown its potential in diabetes management, particularly through antioxidant and anti-inflammatory effects. **Purpose:** The aim of this study is to review the benefits of saffron in diabetes mellitus patients, both in experimental animals and humans. **Method:** A literature review method was used to analyze studies examining saffron's effects on diabetes sufferers. **Result:** The results showed that

saffron supplementation significantly reduced blood glucose levels, decreased oxidative stress markers such as malondialdehyde (MDA), and increased the activity of antioxidant enzymes such as catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD). Furthermore, saffron also enhances the expression of glucose transporter GLUT4 and AMP-activated protein kinase (AMPK). Saffron shows significant potential in managing diabetes by improving glucose metabolism, boosting antioxidant defenses, and reducing inflammation.

Keywords: antioxidant, diabetes, immunomodulator, oxidative stress, saffron

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit metabolism yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi dan serangkaian gejala lain yang berlangsung dalam jangka waktu yang lama. Penyakit ini memiliki prevalensi yang cepat di seluruh dunia dan terdapat kemungkinan statistik akan berlipat ganda dalam beberapa tahun (Ojo *et al.*, 2023). Terdapat berbagai jenis diabetes, namun ada tiga jenis utama yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional (diabetes yang disebabkan oleh kehamilan). Diabetes tipe satu adalah penyakit autoimun persisten yang ditandai dengan kekurangan insulin dan hiperglikemia (DiMeglio *et al.*, 2018). Penyakit ini disebabkan oleh kerusakan sel beta autoimun di pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin toal (ADA, 2022).

Setiap tahun, lebih dari 1 juta kematian disebabkan oleh diabetes dan menjadikan penyakit ini penyebab kematian kesembilan (Khan *et al.*, 2020). *Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan bahwa pada tahun 2021, prevalensi global akan mencapai 10,5% (536,6 juta) dan diperkirakan mencapai 12,2% (783,2 juta) pada tahun 2045, yang menyebabkan meningkatnya beban diabetes di seluruh dunia (Sun *et al.*, 2021). Hal ini menyebabkan terdapat banyak permintaan berkelanjutan untuk layanan kesehatan serta biaya yang besar untuk mengelola penyakit dan intervensi yang efektif untuk mengurangi kejadian (Gregg *et al.*, 2014).

Saat ini, tanaman obat juga direkomendasikan sebagai terapi alternatif atau komplementer dalam meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin (Kooti *et al.*, 2016). Di antara pengobatan alami tersebut, saffron (*Crocus sativus L.*) telah menjadi produk alami yang signifikan karena efeknya yang menjanjikan dalam mengontrol glikemik. Saffron kaya akan senyawa bioaktif seperti crocin, crocetin dan safranal yang memiliki sifat antioksidan, anti inflamasi dan penurun glukosa darah yang memiliki potensi untuk berkontribusi dalam efek

terapeutik saffron dalam pengobatan diabetes melitus (Cerdá-Bernad *et al.*, 2022). Sifat dan konstituen saffron sebagai antidiabetic, hipolidemik dan anti hipertensi telah dilakukan pada uji klinis dan penelitian *in vitro* dan *in vivo* (Arasteh *et al.*, 2010; Kang *et al.*, 2012). Saffron dapat menurunkan kadar glukosa darah, malondialdehid, oksida nitrat, total lipid, trigliserida, kadar kolesterol secara signifikan (Samarghadndian *et al.*, 2017).

Angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada pasien diabetes menjadikan peneliti tertarik untuk melakukan riset *literature review* mengenai efek Imunomodulator dan antioksidan pada tanaman saffron untuk penderita diabetes.

METODE

Studi ini menggunakan desain tinjauan literatur dengan mencari artikel ilmiah yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir (2014-2024). Pencarian dilakukan melalui database seperti PubMed, Science Direct, MediaNeliti, Google Scholar, dan ResearchGate. Kata kunci yang digunakan adalah “Saffron”, “diabetes”, “antioksidan”, dan “Imunomodulator”. Artikel ilmiah yang teridentifikasi kemudian dipilih sesuai dengan kriteria inklusi yang menunjukkan peran saffron terhadap penyakit diabetes dengan subjek manusia dan hewan percobaan. Artikel ilmiah dengan desain penelitian tinjauan sistematis, meta-analisis, dan cross sectional tidak termasuk dalam artikel ini. Artikel yang terpilih selanjutnya dipelajari secara mendalam dan dianalisis secara sistematis. Dari total 17.700 artikel yang diperoleh melalui beberapa basis data, sebanyak 2.100 artikel masuk ke tahap penyaringan awal. Berdasarkan penerapan kriteria eksklusi, hanya 200 artikel yang memenuhi syarat untuk dianalisis lebih lanjut. Setelah dilakukan penelaahan teks lengkap serta evaluasi metodologi penelitian, diperoleh 11 studi yang dinilai sesuai dan layak untuk dimasukkan dalam analisis akhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Saffron (*Crocus sativus L.*) adalah tanaman yang berasal dari genus Iridaceous, dan merupakan tanaman dengan rumput yang kokoh dan bunga yang berwarna ungu. Penggunaan

saffron sebagai obat-obatan tradisional memiliki efek terapeutik dalam manajemen kesehatan melalui aktivitas antioksidan, antimikrobal, hepatoprotektif, dan anti tumor (Gohari *et al.*, 2013). WHO merekomendasikan pengobatan tanaman tradisional untuk diabetes dikarenakan lebih efektif, tidak beracun, dan sedikit atau tanpa efek samping (Jena and Gupta, 2012).

Pengontrolan gula darah merupakan salah satu upaya untuk mencegah, menghambat dan mengurangi komplikasi akibat diabetes melitus. Hal ini dibuktikan oleh hasil penelitian yang mengungkapkan bahwa dengan mengontrol gula darah secara intensif dapat mengurangi risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler (26%), retinopati diabetik (20%), nefropati (37%), penyakit serebrovaskuler (8%), neuropati (16%), dan penyakit pembuluh darah perifer (11%) (Chawla *et al.*, 2016). Salah satu pengobatan non farmakologi yaitu penggunaan tanaman herbal yang dapat menghambat komplikasi diabetes dan memperbaiki kelainan metabolismik serta biaya lebih efisien (Tahrani *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelusuran literatur, 11 literatur didapatkan untuk mempelajari manfaat apigenin untuk komplikasi yang terjadi pada penderita diabetes melitus pada epidemiologi/klinis pada manusia pada Tabel 1 dan penelitian pada hewan percobaan pada Tabel 2. Berikut merupakan hasil dan pembahasan tinjauan literatur

Tabel 1. Penelitian Efek Imunomodulator dan Antioksidan Saffron pada Subjek Manusia

Desain	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
<i>Quasi Experimental Study Subjek:(n=50)</i>	Kecemasan dan kualitas tidur diukur dengan Spielberger Anxiety Inventory dan PSQI. Kelompok intervensi mengonsumsi 300 mg kapsul saffron setiap hari setelah makan siang (pukul 12.00–14.00), sedangkan kelompok kontrol menerima plasebo	300 mg	1 minggu	Kapsul saffron efektif mengurangi kecemasan dan meningkatkan kualitas tidur pada pasien diabetes.	Shahdadi <i>et al.</i> (2017)

Desain	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
pada waktu yang sama					
<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (n=80)</i>	Uji coba acak melibatkan 80 pasien T2D (usia rata-rata 54,1 tahun) yang dibagi menjadi dua kelompok: kunyit 100 mg/hari (n=40) dan plasebo (n=40) selama 12 minggu. Sampel darah puasa serta indeks antropometri dan asupan makanan diukur sebelum dan sesudah intervensi.	100 mg/hari	12 minggu	Suplementasi saffron 12 minggu pada pasien diabetes menurunkan lingkar pinggang dan MDA serum, tapi tidak memengaruhi penanda risiko kardiometabolik lain.	Ebrahimi <i>et al.</i> (2019)
<i>Quasi Experimental Study Subjek:(n=50)</i>	Penelitian ini mengevaluasi efek kapsul saffron 300 mg terhadap kualitas tidur pada pasien diabetes di Zabol pada 2016, kota Zabol pada tahun 2016	300 mg	1 minggu	Setelah intervensi, skor rata-rata kedua kelompok berbeda signifikan ($P = 0,001$).	Dehghanmehr <i>et al.</i> (2017)
<i>A randomized controlled</i>	Pasien dibagi menjadi 4 kelompok menerima	1 g	8 minggu	Obat herbal ini memengaruhi	Azimi <i>et al.</i> (2016)

Desain	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
<i>clinical trial</i> (n=208) orang dengan diabetes	3 g kayu manis, 3 g kapulaga, 1 g kunyit, 3 g jahe dengan tiga gelas teh hitam, dan satu kelompok kontrol hanya mengonsumsi tiga gelas teh tanpa herbal apa pun, selama 8 minggu.			tekanan darah dan sICAM-1, tetapi tidak ada perbedaan signifikan antar tanaman pada antropometri, tekanan darah, dan fungsi endotel.	

Tabel 2. Penelitian Efek Imunomodulator dan Antioksidan Saffron pada Subjek Hewan.

Desain	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
<i>Experimental</i> <i>study subjek</i> tikus diabetes dan tidak diabetes.	Tikus jantan, diabetes maupun non- diabetes, dibagi menjadi kelompok kontrol, latihan, pengobatan dengan ekstrak, kombinasi latihan dan pengobatan ekstrak, serta metformin.	40 mg/kg/hari	6 minggu	Tidak ada perbedaan signifikan pada kadar HDL, insulin, adiponektin, dan leptin di semua kelompok (p>0,05).	Dehghan <i>et al.</i> (2016)
<i>Experimental</i> <i>study subjek</i> (n=27) tikus jantan dewasa Wistar	Tikus dibagi menjadi 9 kontrol, 3 diabetes tanpa pengobatan, dan 3 diabetes	8 g ekstrak	4 minggu	Penelitian ini memvalidasi saffron sebagai pengobatan diabetes melitus dan komplikasi vaskularnya.	Samarghandian <i>et al.</i> (2016)

Desain	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
dengan berat 250-300 g	yang diberi ekstrak saffron mulai tiga hari setelah injeksi STZ hingga akhir penelitian.				
<i>Experimental Study Subjek (n=36)</i> Tikus Wistar jantan (150-200 g) dibagi 6 Wistar jantan dewasa (berat badan 150-200 g)	Tikus Wistar jantan (150-200 g) dibagi 6 kelompok: kontrol (G1) diberi air suling, dan 5 kelompok STZ (60 mg/kg, ip) mendapat air suling, ekstrak tepal (250 mg/kg/hari), stigma (50 mg/kg/hari), daun crocus (250 mg/kg/hari), serta glibenklamid (2 mg/kg/hari, G6).	250 mg/hari	21 hari	<i>Crocus sativus</i> mengurangi kadar glukosa darah dan meningkatkan kontrol komplikasi diabetes.	Ouahhoud <i>et al.</i> (2019)
<i>Experimental Study Subjek</i> Tikus jantan dewasa dengan 25-30 g	Tikus Albino jantan (25-30 g) dibagi 4 kelompok: kontrol (G1), kunyit (G2), diabetes tanpa pengobatan	80 mg/kg	45 hari	Ekstrak air saffron menurunkan glukosa darah pada kelompok diabetes yang diobati (G4), sementara kelompok diabetes tanpa pengobatan (G3)	Nassar <i>et al.</i> (2019)

Desain	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
	(G3), dan diabetes dengan ekstrak air kunyit 80 mg/kg (G4).			mengalami peningkatan signifikan.	
<i>Experimental Study Subjek (n=28) Tikus jantan Wistar</i>	Tikus Wistar jantan dewasa (225 ± 25 g) dibagi menjadi lima kelompok: G1 menerima saline normal selama 21 hari, sedangkan G2–G5 disuntik STZ (60 mg/kg, ip) lalu diberi perlakuan berupa ekstrak daun salam, SSE 25 mg/kg (G2), SSE 100 mg/kg (G3), saline (G4), dan glibenklamid 0,6 mg/kg (G5).	25 dan 100 mg/hari	21 hari	SSE dosis tinggi menurunkan glukosa serum, MDA, G6Pase, dan ekspresi gen GK, serta meningkatkan sel β dan kadar insulin.	Motamedrad <i>et al.</i> (2019)
<i>Experimental study (n=10) subjek tikus jantan dewasa</i>	Tikus C57BL/6 jantan dewasa dibagi menjadi 3 kelompok (n = 10): Tikus sehat, tikus diabetes yang tidak diobati, tikus diabetes yang diobati	500 mg/hari	3 minggu	Ekstrak saffron secara signifikan menurunkan glukosa, trigliserida, dan kolesterol pada tikus diabetes.	Faridi <i>et al.</i> (2019)

Desain	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
	dan diberi ekstrak hidroalkohol saffron.				
<i>Experimental Study (n=24)</i> tikus Wistar jantan	Tikus Wistar jantan dibagi menjadi empat kelompok: kontrol, perlakuan normal, diabetes, dan perlakuan diabetes. Kelompok kontrol dan diabetes diberi crocin, lalu dikorbankan untuk pengambilan jaringan hati.	40 mg/kg/hari	8 minggu	Crocin menurunkan glukosa darah pada tikus diabetes, sementara infus STZ meningkatkannya. Pada kelompok diabetes, crocin juga menurunkan kadar MDA dan nitrat serta meningkatkan aktivitas enzim CAT dan SOD.	Yaribeygi <i>et al.</i> (2018)

Berdasarkan penelusuran literatur, sebelas literatur didapatkan untuk mempelajari manfaat apigenin untuk komplikasi yang terjadi pada penderita diabetes melitus pada hewan percobaan dan epidemiologi/klinis pada manusia. Berikut merupakan hasil tinjauan literatur.

Penelitian Epidemiologi dan Klinis

Pada Tabel 1, penelitian yang dilakukan Shadadi *et al.* (2017) mengungkapkan bahwa Saffron memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kualitas tidur dan kecemasan pasien diabetes. Dalam pengobatan tradisional, saffron digunakan sebagai antispasmodik, obat penenang, pencernaan, anti perut kembung, meningkat nafsu makan, dan lain-lain. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pada 50 penderita diabetes di Zabol. Peserta secara acak dibagi menjadi

dua kelompok (kontrol dan tes). Peserta di kelompok intervensi menerima asupan kapsul saffron 300 mg setiap hari, sedangkan kelompok kontrol menerima plasebo setiap hari dengan durasi yang sama. Kecemasan dan kualitas tidur dinilai setelah satu minggu. Terdapat perbedaan kecemasan dan kualitas tidur yang signifikan sebelum dan sesudah pemberian kapsul oral saffron asupan ($p = 0,001$) diamati. Pada kelompok kontrol, kecemasan dan kualitas tidur tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan sebelum dan sesudah intervensi ($p = 0,001$) (Shadadi *et al.*, 2017).

Penelitian lain yang dilakukan Ebrahimi *et al.* (2019) (Tabel. 1) secara acak melibatkan 80 pasien diabetes tipe 2 dengan usia rata-rata 54,1 tahun. Peserta dibagi secara acak menjadi dua kelompok untuk mengonsumsi tablet saffron, kelompok pertama 100mg/ hari sebanyak 40 orang dan plasebo sebanyak 40 orang dengan dosis yang sama. Sampel darah puasa diperoleh pada awal dan setelah periode intervensi untuk mengukur faktor glikemik, profil lipid, dan biomarker peradangan dan stres oksidatif. Indeks antropometri dan asupan makanan juga diukur pada awal dan akhir penelitian. Dibandingkan dengan plasebo, suplementasi saffron menghasilkan penurunan lingkar pinggang yang signifikan ($p < 0,001$) dan malondialdehyde (MDA) ($p = 0,001$). Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada indeks lain, termasuk parameter antropometri, insulin serum, glukosa darah puasa, HbA1c, indeks sensitivitas insulin, profil lipid, protein C-reaktif sensitivitas tinggi, kapasitas antioksidan total, dan faktor nekrosis tumor- α antara kelompok penelitian. ($p > 0,05$). Secara keseluruhan, suplementasi saffron selama 12 minggu pada pasien diabetes mempunyai efek menguntungkan terhadap lingkar pinggang dan kadar MDA serum. Namun saffron tidak mempengaruhi penanda risiko kardiometabolik lain yang dievaluasi pada pasien diabetes (Ebrahimi *et al.*, 2019).

Dehghanmehr *et al.* (2017) (Tabel. 1) melakukan penelitian untuk mengetahui kualitas tidur pada pasien diabetes di kota Zabol tahun 2016. Penelitian ini dilakukan pada 50 pasien diabetes di kota Zabol yang memenuhi syarat untuk dimasukkan kriteria penelitian. Kualitas tidur pasien dinilai dengan *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). Kemudian intervensi dilakukan sebagai asupan harian satu kapsul kunyit 300 mg dalam intervensi kelompok dan kapsul plasebo pada kelompok kontrol, selama seminggu, setiap hari antara jam 12 hingga 14 pagi dan setelah makan siang. Setelah seminggu, tidurlah kualitas diukur kembali. Setelah intervensi dilakukan perbandingan skor rata-rata dari dua kelompok menunjukkan perbedaan yang signifikan ($P =$

0,001). Perbandingan total skor rata-rata kualitas tidur pada pasien sebelumnya dan setelah intervensi menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik dua kelompok ($p = 0,001$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian sehari-hari kapsul oral saffron meningkatkan kualitas tidur pada pasien diabetes. Saffron juga dapat digunakan untuk meningkatkan kualitas tidur pada pasien diabetes dengan terapi lain yang ada (Dehghanmehr *et al.*, 2017).

Uji klinis ini melibatkan 204 pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang dibagi secara acak ke dalam empat kelompok intervensi, yaitu kelompok yang menerima 3 g kayu manis, 3 g kapulaga, 1 g kunyit, atau 3 g jahe yang dikonsumsi bersama tiga gelas teh hitam, serta satu kelompok kontrol yang hanya mengonsumsi tiga gelas teh hitam tanpa penambahan herbal, selama periode intervensi 8 minggu (Tabel 1). Terdapat perbedaan yang signifikan dalam hal usia dan berat badan di antara kelima kelompok dalam suatu penelitian, dimana individu dalam kelompok saffron sedikit lebih tua dari usia dan berat badan mereka yang ada di kelompok lain. Selain itu, pasien pada kelompok saffron lebih mengalami kelebihan berat badan dibandingkan pasien pada kelompok lainnya. Tidak ada perbedaan signifikan yang terlihat pada kelima kelompok dalam hal karakteristik lainnya (Azimi *et al.*, 2016).

Secara keseluruhan, penelitian-penelitian yang dianalisis menunjukkan bahwa saffron memiliki potensi yang menguntungkan dalam meningkatkan kualitas tidur dan mengurangi kecemasan pada pasien diabetes. Saffron juga menunjukkan efek menguntungkan pada pengurangan lingkar pinggang dan kadar stres oksidatif, meskipun efeknya pada parameter kardiometabolik lainnya masih perlu diteliti lebih lanjut. Hasil ini menunjukkan bahwa saffron dapat digunakan sebagai suplemen tambahan dalam manajemen diabetes, terutama untuk meningkatkan kualitas hidup melalui peningkatan kualitas tidur dan pengurangan kecemasan.

Penelitian Experimen Menggunakan Hewan

Penelitian yang dilakukan pada tikus jantan diabetes dan non diabetes pada Tabel 2 dibagi menjadi kelompok kontrol, pelatihan, pengobatan ekstrak, pelatihan+pengobatan ekstrak dan metformin. Perawatan dilakukan selama enam minggu dengan dosis 40 mg. Kapasitas antioksidan saffron lebih tinggi dibandingkan ke kontrol positif ($P<0,01$). Dosis tinggi saffron merangsang pelepasan insulin dalam sel RIN-5F dan meningkatkan penyerapan glukosa di L6 myotube.

Ekspresi GLUT4 dan AMPK α meningkat pada kedua dosis saffron ($P<0,01$), sedangkan GLUT2 tidak berubah ($p>0,05$). Temuan ini menunjukkan bahwa konsumsi saffron bersamaan dengan olahraga dapat meningkatkan kesehatan parameter diabetes melalui mekanisme yang dimediasi redoks dan jalur GLUT4/AMPK untuk menjebak pengambilan glukosa (Dehghan *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan Samarghandian *et al.* (2016) pada Tabel 2 yang melakukan penelitian pada tikus dibagi menjadi beberapa kelompok berikut yang masing-masing terdiri dari 9 hewan kontrol, diabetes yang tidak diobati, tiga kelompok diabetes yang diobati dengan ekstrak saffron. Saffron diberikan 3 hari setelah pemberian STZ suntikan ini dilanjutkan ke akhir penelitian dengan durasi 4 minggu. Penelitian ini menemukan bahwa kunyit menurunkan glukosa darah, malondialdehid, oksida nitrat, lipid total, trigliserida, kadar kolesterol secara signifikan ($p <0,01$) dan peningkatan kadar glutathione, katalase, dan aktivitas superoksida dismutase pada kelompok diabetes yang diberi saffron dibandingkan dengan kelompok yang tidak diobati dengan cara yang bergantung pada dosis ($p <0,05$, $p <0,01$, $p <0,001$). Di sisi lain, diolah dengan saffron tikus penderita diabetes menghambat ekspresi sitokin inflamasi di aorta perut versus tikus diabetes yang tidak diobati. Penelitian ini memvalidasi penggunaan saffron sebagai pengobatan terhadap diabetes melitus dan penyakitnya komplikasi vascular (Samarghandian *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan Ouahhoud *et al.* (2019) pada Tabel 2 menjelaskan bahwa Saffron (*Crocus sativus*) mengurangi kadar glukosa darah dan meningkatkan kontrol komplikasi diabetes pada hewan uji coba tikus. Selain itu, pada tabel 8 penelitian yang dilakukan Nassar *et al* (2019) Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek menguntungkan dari *aqueous saffron extract* (ASE) pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ) dengan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia pola dalam jaringan ginjal dari kelompok eksperimen yang berbeda. Mencit yang dipuaskan disuntik secara intraperitoneal (IP) dengan STZ dosis tunggal (60 mg/kg/berat badan). Setelah 24 jam, hewan dengan glukosa darah puasa lebih dari 300 mg/dl dianggap menderita diabetes. Kelompok eksperimen adalah kontrol (1), saffron (2), diabetes (3) dan diabetes + saffron (4). Perawatannya adalah dimulai pada hari yang sama pemberian STZ dengan gavage oral ASE (80 mg/kg berat badan) bersama dengan air minum. Hasil menunjukkan bahwa ASE secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah dan imunoekspresi caspase-3 pada tikus diabetes yang diobati dibandingkan dengan tikus diabetes yang tidak diobati (Ouahhoud *et al.*, 2019).

Penurunan signifikan pada glukosa serum, kadar MDA, G6Pase, dan ekspresi gen glukokinase (GK) setelah pengobatan dengan SSE (terutama pada dosis tinggi) yang dapat dilihat pada Tabel 2. SSE pada dosis tertentu peningkatan jumlah sel β mengakibatkan peningkatan kadar insulin. Penelitian ini dilakukan pada hewan percobaan Tikus Wistar jantan dewasa dengan dosis 25 dan 100 mg/hari selama 21 hari (Motamedrad et al., 2019). Sedangkan penelitian lain yang juga dapat dilihat pada Tabel 2 menyebutkan bahwa ekstrak hidroalkohol saffron secara signifikan mengurangi kadar glukosa darah, trigliserida, dan kolesterol tikus diabetes (G3) (Faridi *et al.*, 2019).

Penelitian dengan tikus Wistar jantan yang dipisahkan menjadi empat kelompok yaitu kontrol, perlakuan normal, diabetes, dan perlakuan diabetes. kelompok kontrol dan diabetes ditangani dengan crocin (bahan kimia yang terutama bertanggung jawab atas warna saffron.) Hewan-hewan tersebut dihilangkan jaringan hati untuk keperluan penelitian selama 8 minggu. Crocin secara nyata menurunkan glukosa darah pada kelompok yang diobati dengan diabetes, infus streptozotocin (STZ) secara nyata meningkatkan glukosa darah. Pada kelompok penderita diabetes, crocin secara nyata menurunkan jumlah malondialdehyde (MDA) dan nitrat tetapi meningkatkan aktivitas enzim catalase (CAT) dan superoxide dismutase (SOD) (Yaribeygi *et al.*, 2018).

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah ditinjau, dapat disimpulkan bahwa saffron dan komponennya, seperti crocin, memiliki potensi terapeutik yang signifikan dalam mengelola diabetes dan komplikasinya. Saffron secara konsisten menunjukkan kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada model hewan diabetes, baik melalui pemberian ekstrak saffron maupun crocin. Saffron meningkatkan kapasitas antioksidan, mengurangi stres oksidatif, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti catalase (CAT) dan superoxide dismutase (SOD). Saffron berkontribusi pada perlindungan sel dari kerusakan oksidatif yang sering terjadi pada diabetes. Saffron merangsang pelepasan insulin dan meningkatkan penyerapan glukosa melalui jalur GLUT4 dan AMPK α , yang penting untuk regulasi glukosa dalam tubuh. Saffron menghambat ekspresi sitokin inflamasi, yang dapat membantu mengurangi komplikasi vaskular yang sering menyertai diabetes. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa saffron dapat mengurangi kadar lipid total, trigliserida, dan kolesterol, meskipun efek ini tidak selalu konsisten di semua studi. Saffron memiliki efek protektif pada jaringan, termasuk penurunan ekspresi

caspase-3 dalam jaringan ginjal dan peningkatan jumlah sel β pankreas, yang mendukung kesehatan pankreas dan produksi insulin. Secara keseluruhan, saffron memiliki potensi yang menjanjikan sebagai agen terapeutik untuk pengelolaan diabetes dan komplikasinya, terutama melalui mekanisme antioksidan, anti-inflamasi, dan peningkatan fungsi metabolismik.

SIMPULAN

Penelitian pada pasien diabetes dan model hewan menunjukkan bahwa saffron memiliki potensi terapeutik yang signifikan dalam mengelola diabetes dan komplikasinya. Saffron secara konsisten meningkatkan kualitas tidur dan mengurangi kecemasan pada pasien diabetes, serta menunjukkan kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah dan malondialdehyde (MDA), meningkatkan kapasitas antioksidan, dan merangsang penyerapan glukosa melalui jalur GLUT4. Meskipun demikian, efek saffron pada parameter kardiometabolik lainnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk dikonfirmasi. Secara keseluruhan, saffron dapat menjadi agen tambahan yang bermanfaat dalam pengelolaan diabetes, namun studi lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis optimal, durasi penggunaan, dan mekanisme aksi yang lebih rinci. Diperlukan lebih banyak uji klinis dengan sampel yang lebih besar dan durasi yang lebih lama untuk mengkonfirmasi efektivitas dan keamanan saffron sebagai terapi tambahan untuk diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2018). *Diagnosis and classification of diabetes mellitus* (37th ed.). American Diabetes Association. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- American Diabetes Association. (2022). Standards of medical care in diabetes—2022 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 40(1), 10–38. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
- Arasteh, A., Aliyev, A., Khamnei, S., Delazar, A., Mesgari, M., & Mehmannavaz, Y. (2010). Effects of hydromethanolic extract of saffron (*Crocus sativus*) on serum glucose, insulin, and cholesterol levels in healthy male rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4, 397–402.

Azimi, P., Ghiasvand, R., Feizi, A., Hosseinzadeh, J., Bahreynian, M., Hariri, M., & Khosravi-Boroujeni, H. (2016). Effect of cinnamon, cardamom, saffron and ginger consumption on blood pressure and a marker of endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Blood Pressure*, 25(3), 133–140. <https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1111020>

Caballero-Ortega, H., Pereda-Miranda, R., & Abdullaev, F. I. (2007). HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L.) sources. *Food Chemistry*, 100(3), 1126–1131. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.11.020>

Cerdá-Bernad, D., Valero-Cases, E., Pastor, J. J., & Frutos, M. J. (2022). Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: Effect on oxidative stress and mechanisms of action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(12), 3232–3249. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1865288>

Dehghan, F., Hajiaghaalipour, F., Yusof, A., et al. (2016). Saffron with resistance exercise improves diabetic parameters through the GLUT4/AMPK pathway in vitro and in vivo. *Scientific Reports*, 6, 25139. <https://doi.org/10.1038/srep25139>

DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)

Ebrahimi, F., Sahebkar, A., Aryaeian, N., Pahlavani, N., Fallah, S., Moradi, N., Abbasi, D., & Hosseini, A. F. (2019). Effects of saffron supplementation on inflammation and metabolic responses in type 2 diabetic patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 2107–2115. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S216666>

Faridi, S., Delirezh, N., & Abtahi Froushani, S. M. (2019). Beneficial effects of hydroalcoholic extract of saffron in alleviating experimental autoimmune diabetes in C57BL/6 mice. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 18, 38–47.

Gohari, A., Saeidnia, S., & Mahmoodabadi, M. (2013). An overview on saffron, phytochemicals, and medicinal properties. *Pharmacognosy Reviews*, 7(13), 61–66. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.112850>

Gregg, E. W., Zhuo, X., Cheng, Y. J., Albright, A. L., Narayan, K. V., & Thompson, T. J. (2014). Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: A modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(11), 867–874. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70161-5)

Kang, C., Lee, H., Jung, E. S., Seyedian, R., Jo, M., Kim, J., & Kim, E. (2012). Saffron (*Crocus sativus* L.) increases glucose uptake and insulin sensitivity in muscle cells via multipathway

mechanisms. *Food Chemistry*, 135(4), 2350–2358.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.089>

Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of type 2 diabetes—Global burden of disease and forecasted trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107–111.
<https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>

Kooti, W., Farokhipour, M., Asadzadeh, Z., Ashtary-Larky, D., & Asadi-Samani, M. (2016). The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: A systematic review. *Electronic Physician*, 8(1), 1832–1842. <https://doi.org/10.19082/1832>

Maqbool, M., Dar, M. A., Gani, I., Mir, S. A., & Khan, M. (2019). Herbal medicines as an alternative source of therapy: A review. *World Journal of Pharmaceutical and Pharmaceutical Sciences*, 3, 374–380.

Motamedrad, M., Shokouhifar, A., Hemmati, M., & Moossavi, M. (2019). The regulatory effect of saffron stigma on the gene expression of glucose metabolism key enzymes and stress proteins in streptozotocin-induced diabetic rats. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 14, 255–262. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.258492>

Nassar, S. A., Hashim, A. M., Al-Shaer, N. H., & Abd El-Salam, S. M. (2019). The ameliorative potential of saffron against histological and immunohistochemical changes in kidney of albino mice due to streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 77, 5733–5741.

Ojo, O. A., Ibrahim, H. S., Rotimi, D. E., Ogunlakin, A. D., & Ojo, A. B. (2023). Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 19, 100247. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>

Ouahhoud, S., Lahmass, I., Bouhrim, M., Khoulati, A., Sabouni, A., Benabbes, R., et al. (2019). Antidiabetic effect of hydroethanolic extract of *Crocus sativus* stigmas, tepals and leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Physiology and Pharmacology*, 23, 9–20.

Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., & Farkhondeh, T. (2017). Immunomodulatory and antioxidant effects of saffron aqueous extract (*Crocus sativus* L.) on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Indian Heart Journal*, 69(2), 151–159.
<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.12.007>

Shahdadi, H., Balouchi, A., & Dehghanmehr, S. (2017). Effect of saffron oral capsule on anxiety and quality of sleep of diabetic patients in a tertiary healthcare facility in southeastern Iran: A quasi-experimental study. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(11), 2749–2753. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i11.23>

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., & Magliano, D. J. (2022). IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>