



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum L.*) TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH DAN HISTOLOGI PANKREAS MENCIT
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh

Prenagia Aldina

NIM 112210101041

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum L.*) TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH DAN HISTOLOGI PANKREAS MENCIT
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi syarat-syarat untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Prenagia Aldina

NIM 112210101041

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Kedua orang tuaku, Ayahanda Triyono dan Ibunda Windy Arti Sari, dengan cinta, kasih sayang, perhatian, bimbingan dan doa beliau, skripsi ini dapat diselesaikan;
2. Guru-guruku sejak Sekolah Dasar hingga Perguruan Tinggi, yang telah memberikan ilmu dan membimbingku dengan penuh sabar ;
3. Almameter Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagi kamu. Dan boleh jadi kamu mencintai sesuatu, padahal ia amat buruk bagi kamu. Allah Maha mengetahui sedangkan kamu tidak mengetahui”

(Al-Baqarah: 216)

“Kekuatan tidak berasal dari kapasitas fisik, kekuatan berasal dari kemauan yang gigih.”(Mahatma Ghandi)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Prenagia Aldina

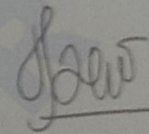
NIM : 112210101041

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul "*Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Mencit yang Diinduksi Aloksan*" adalah benar-benar karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 12 Agustus 2015

Yang menyatakan,



Prenagia Aldina

NIM 112210101041

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum L.*) TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH DAN HISTOLOGI PANKREAS MENCIT
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh

Prenagia Aldina

NIM 112210101041

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Fifteen Aprilia Fajrin, S.Farm.,M.Farm.,Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt

PENGESAHAN

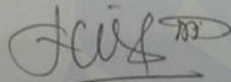
Skripsi berjudul "*Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (Nephelium Lappaceum L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Mencit yang Diinduksi Aloksan*" telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

hari, tanggal : Rabu, 12 Agustus 2015

tempat : Fakultas Farmasi, Universitas Jember

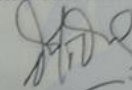
Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,



Fifteen Aprila F., S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 198204152006042002

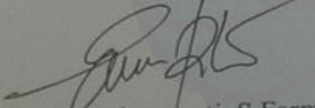
Dosen Pembimbing Anggota,



Diana Holidah S.F., Apt., M.Farm.
NIP. 197812212005012002

Tim Penguji

Dosen Penguji I,



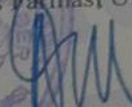
Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198403082008012003

Dosen Penguji II,



Afifah Machlaun, S.Farm., Apt., M.Sc.
NIP. 198501262008012003

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Mencit yang Diinduksi Aloksan; Prenagia Aldina, 112210101041; 2015; 68 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember

Diabetes melitus merupakan salah satu ancaman utama bagi kesehatan umat manusia pada abad 21. Indonesia sendiri menempati peringkat ke-7 dengan prevalensi diabetes melitus tertinggi di dunia. Penyakit diabetes melitus merupakan suatu sindrom terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Dari keseluruhan total jumlah penderita diabetes melitus didominasi oleh penderita diabetes melitus tipe II. Pada diabetes melitus tipe II terjadi resistensi insulin sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa, sehingga organ pankreas dapat digunakan sebagai parameter langsung karena berperan dalam sistem pengaturan glukosa dalam darah.

Di Asia Tenggara, kulit buah rambutan telah lama digunakan sebagai obat tradisional dalam pengobatan diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui seberapa besar aktivitas antidiabetes dan pengaruh pemberian ekstrak terhadap histologi pankreas antara berbagai dosis ekstrak etanol kulit buah rambutan yang dibandingkan dengan kontrol positif dan kontrol negatif. Jenis penelitian eksperimental pada penelitian ini adalah *true experimental laboratories* dengan menggunakan rancangan penelitian *Pre and Post Test Control Group Desain*. Sampel yang digunakan adalah mencit jantan yang memiliki kadar glukosa awal <176,0 mg/dL, kemudian dibagi dalam 6 kelompok perlakuan yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, dosis 200 mg/kgBB, dosis 400 mg/kgBB, dan dosis 600 mg/kgBB. Prosedur pengujian dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan

metode induksi aloksan. Hewan coba dikatakan diabetes melitus jika kadar glukosa darah lebih dari 176,0 mg/dL. Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan alat fotometer *biolyzer 100*.

Berdasarkan hasil analisis menggunakan *one way anova* dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji *Least Significant Different (LSD)* menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif terhadap kelompok kontrol positif; dosis 200 mg/kgBB; dosis 400 mg/kgBB; dan dosis 600 mg/kgBB baik data penurunan glukosa maupun data persentase kerusakan pulau Langerhans pada organ pankreas. Kelompok kontrol positif tidak memiliki perbedaan bermakna dengan dosis 200 mg/kgBB dan dosis 400 mg/kgBB, namun memiliki perbedaan yang bermakna dengan dosis 600 mg/kgBB. Persentase penurunan kadar glukosa darah terbesar dihasilkan oleh kelompok dosis 400 mg/kgBB yaitu sebesar 45,26 % dan dengan persen kerusakan pulau Langerhans terendah yaitu sebesar 7,96%.

Senyawa aktif yang diduga memiliki aktivitas sebagai antidiabetes adalah alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan fenol. Senyawa-senyawa aktif seperti fenol memiliki kemampuan sebagai antioksidan diduga mampu melindungi sel β pankreas dari efek toksik radikal bebas yang diproduksi dibawah kondisi hiperglikemia kronis. Flavonoid memiliki efek penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase melalui ikatan hidrosilasi dan substitusi pada cincin β . Senyawa alkaloid bekerja dengan menstimulasi hipotalamus untuk meningkatkan sekresi *Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH)*, sehingga sekresi *Growth Hormone (GH)* pada hipofisis meningkat. Terpenoidi dalam ekstrak etanol kulit buah rambutan juga membantu dalam mengurangi kerusakan pulau Langerhans pankreas dengan menghambat sintesis iNOS.

PRAKATA

Segala puji bagi Allah, Sang Maha Pencipta dan pengatur alam semesta, berkat Ridho-Nya, penulis akhirnya mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (Nephelium Lappaceum L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Mencit yang Diinduksi Aloksan*. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu prasyarat untuk dapat menyelesaikan pendidikan Strata Satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Dalam menyusun skripsi ini, tidak sedikit kesulitan dan hambatan yang penulis alami, namun berkat dukungan, dorongan dan semangat dari orang terdekat, sehingga penulis mampu menyelesaikannya. Oleh karena itu penulis pada kesempatan ini mengucapkan terimakasih sedalam-dalamnya kepada :

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyowulandari, S.Si., Apt. M.Farm.
2. Ibu Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Diana Holidah, S.F., M. Farm., Apt. Selaku Dosen Pembimbing Anggota sekaligus Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan perhatiannya dalam membantu penulisan skripsi ini.
3. Ibu Afifah Machlaurin, S.Farm., Apt., M.Sc. dan Ibu Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt. Selaku dosen penguji yang telah memberikan waktu, tenaga dan saran dalam penulisan skripsi ini.
4. Kedua orang tuaku tercinta Ayahanda Triyono dan Ibunda Windy Arti Sari yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan pengorbanannya baik dari segi moril, materi kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Kedua jagoanku Whempy dan Weno yang selalu mendukung dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Biomedik Crew, Mbak Dini, Mbak Indri, sahabat seperjuangan (Mely, Dio, Yuni, Yun, Yuniar, Putri) yang selalu membantu apapun yang terjadi.

6. Sahabat suka duka (Ocak, Ima, Aslyni, Putri, Binar, Cahya, dan Rosa) terimakasih untuk 4 tahun bareng terus berbagi canda, semangat, inspirasi, dan kegilaan yang akan dikenang sampe kapanpun.
7. Keluarga Kos BR. 29 (Ibu-Bapak kost, Mbak Lia, Atik, Diol, Ceha, Lona, Dika, Ika) yang sudah jadi keluargaku di rantau.
8. KKN 112 (Nita, Putri, Nandex, Lucas, Muna, Maul, Yatik, Oky, dan Rifan) untuk semua kenangan 45 hari di desa.
9. Keluarga MPM Fakultas Farmasi Universitas Jember untuk semua ilmu, pengalaman, dan rasa kekeluargaan.
10. Spesial untuk R. Medio Ramadhantya, karena telah dengan setia memberikan semangat yang mendorong penulis menjadi orang yang lebih baik.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu segala kritikan dan saran yang membangun akan penulis terima dengan baik. Penulis mengucapkan rasa terimakasih kepada semua pihak dan apabila ada yang tidak disebutkan penulis mohon maaf, dengan besar harapan bagi para pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini semoga segala amal dan kebbaikannya mendapatkan balasan yang berlimpah dari Allah SWT. Akhir kata semoga skripsi yang ditulis oleh penulis dapat bermanfaat khususnya bagi Penulis sendiri dan umumnya bagi pembaca.

Jember, 12 Agustus 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN BIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan Tentang Tanaman Rambutan	5
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Rambutan	5
2.1.2 Deskripsi Tanaman Rambutan	5
2.1.3 Kandungan Kimia dan Khasiat Kulit Buah Rambutan	6
2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus.....	7
2.2.1 Definisi Diabetes Melitus.....	7
2.2.2 Diagnosis Diabetes Melitus	7

2.2.3 Klasifikasi Diabetes Melitus	6
2.3 Tinjauan Tentang Pankreas.....	10
2.4 Tinjauan Tentang Obat Antidiabetes.....	11
2.5 Tinjauan Tentang Aloksan.....	14
2.6 Tinjauan Tentang Ekstraksi.....	15
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	18
3.1 Jenis Penelitian	18
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	18
3.3 Rancangan Penelitian.....	18
3.4 Penentuan Populasi dan Sampel	18
3.5 Besar Sampel.....	19
3.6 Alat dan Bahan	19
3.6.1 Alat.....	19
3.6.2 Bahan.....	19
3.7 Variabel Penelitian	20
3.7.1 Variabel Bebas	20
3.7.2 Variabel Terikat	20
3.7.3 Variabel Kendali	20
3.8 Definisi Operasional Penelitian	20
3.9 Prosedur Kerja	21
3.9.1 Pembuatan Simplisia Kering Kulit Buah Rambutan.....	21
3.9.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan	21
3.9.3 Pembuatan Larutan Aloksan 2,1 %	21
3.9.4 Pembuatan Muchilago CMC Na 1% (Kontrol Negatif)	22
3.9.5 Pembuatan Suspensi Gilbenklamid 1,3% (Kontrol Positif)	22
3.9.6 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan Dosis 200 mg/kgBB	22
3.9.7 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan Dosis 400 mg/kg BB	22

3.9.8 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan dosis 600 mg/kgBB	22
3.9.9 Perlakuan Terhadap Hewan Coba.....	23
3.9.10 Pembuatan Preparat Histologi Pankreas.....	24
3.10 Analisis Data	25
3.11 Skema Kerja.....	26
3.10.1 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan	26
3.10.2 Skema Penelitian	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	40
5.1 Kesimpulan	40
5.2 Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Buah Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L.....	6
Gambar 2.2 Histologi Pankreas.....	11
Gambar2.3 Struktur Kimia Aloksan.....	15
Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian	18
Gambar 3.2 Skema Pembuatan Ekstrak etanol kulit buah rambutan	26
Gambar 3.3 Skema Penelitian	27
Gambar 4.1 Gambar histologi pankreas mencit perbesaran 400x dengan irisan melintang.....	35

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Penentuan kriteria penderita diabetes melitus	8
Tabel 4.1 Kadar glukosa mencit sebelum dan sesudah perlakuan	29
Tabel 4.2 Persentase penurunan kadar glukosa darah mencit hari ke-15	31
Tabel 4.3 Persen kerusakan pulau Langerhans	36

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan zaman dan teknologi saat ini menyebabkan perubahan yang signifikan pada kehidupan manusia, terutama dalam gaya hidup. Gaya hidup yang cenderung tidak sehat dapat menyebabkan peningkatan prevalensi penyakit degeneratif, salah satunya yaitu penyakit diabetes melitus. Penyakit diabetes melitus merupakan suatu sindrom terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin (Guyton dan Hall, 2007). Sekresi insulin akibat rangsangan oleh peningkatan kadar glukosa di dalam darah mempunyai pola yang spesifik. Bila kadar glukosa dalam darah tiba-tiba meningkat maka dengan cepat pula insulin akan segera diekskresikan dengan tujuan untuk menurunkan keadaan hiperglikemia. Hiperglikemia kronik pada diabetes melitus berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Sudoyo *et al.*, 2007).

Diabetes melitus merupakan salah satu ancaman utama bagi kesehatan umat manusia pada abad 21. *World Health Organization* (WHO) membuat perkiraan bahwa pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes melitus di dunia yang berumur di atas 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan pada tahun 2030 diperkirakan jumlah itu akan membengkak menjadi 300 juta orang (Kemenkes RI, 2013). Suatu penelitian epidemiologik oleh WHO menyatakan bahwa perkiraan jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia pada tahun 2000 sebesar 8,4 juta orang, tahun 2003 sebesar 13,8 juta orang, dan tahun 2030 menjadi 21,3 juta orang yang menjadikan Indonesia sebagai peringkat ke-7 dengan prevalensi diabetes melitus tertinggi (Kemenkes RI, 2013).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi empat golongan yaitu diabetes melitus tipe I (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus* atau IDDM), diabetes melitus tipe II (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* atau NIDDM), diabetes melitus tipe lain, dan diabetes melitus gestasional. Dari keseluruhan total jumlah penderita diabetes melitus didominasi oleh penderita diabetes melitus tipe II sebesar 80%. Sebagian besar pengobatan untuk diabetes melitus terutama tipe II dilakukan dengan penggunaan obat antidiabetik oral (Muchid *et al.*, 2005). Pada diabetes melitus tipe II terjadi resistensi insulin sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa (Ndraha, 2014). Keadaan hiperglikemia dipercaya memicu kerusakan tidak hanya fungsi tapi juga struktur sel beta. Ada dua bentuk kelainan yang dapat dipantau pada kerusakan sel beta akibat hiperglikemia, yakni penurunan sekresi insulin dan penurunan ekspresi gen insulin. Keberhasilan menghambat munculnya hiperglikemia, berarti pula keberhasilan menahan laju peningkatan disfungsi sel beta serta kerusakan jaringan tubuh pada diabetes melitus (Brownlee, 2003). Organ pankreas dapat digunakan sebagai parameter langsung, karena pankreas berperan dalam sistem pengaturan glukosa dalam darah (Aisyatussoffi, 2013).

Komisi diabetes WHO merekomendasikan metode tradisional untuk pengobatan diabetes melitus agar diteliti lebih lanjut. Tanaman dengan efek hipoglikemik dapat memberikan sumber yang bermanfaat untuk komponen baru antidiabetik oral (Ogundipe *et al.*, 2003). Saat ini lebih dari 400 tanaman obat tradisional telah dilaporkan untuk pengobatan alternatif dan komplementer diabetes melitus, walaupun baru sedikit yang telah dikaji khasiatnya secara ilmiah (Subroto, 2006).

Di Asia Tenggara, selama berabad-abad kulit buah rambutan telah digunakan sebagai obat tradisional dalam pengobatan diabetes melitus. Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) mempunyai aktivitas antioksidan, antibakteri, dan anti virus Herpes Simplex tipe 1 (Palanisamy *et al.*, 2011b). Ekstrak kulit buah rambutan

(*N. lappaceum* L.) mengandung asam askorbat dan tinggi senyawa fenolik (antosianin, flavonoid, tanin, asam elagat, korilagin, dan geraniin). Antioksidan fenol dapat menangkap radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif (Muhtadi *et al.*, 2015). Stres oksidatif berperan dalam beberapa penyakit, termasuk diabetes melitus. Geraniin ditemukan sebagai senyawa utama yang diisolasi dari ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.). Geraniin dengan kemampuannya untuk mengurangi radikal bebas dapat menjadi pilihan dalam terapi pengaturan kadar glukosa dalam darah pada pasien diabetes melitus (Palanisamy *et al.*, 2011a).

Dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan dalam menurunkan kadar glukosa darah pada penyakit diabetes melitus dan adakah perbedaan kadar glukosa darah serta histologi pankreas setelah pemberian sediaan dosis ekstrak etanol kulit buah rambutan selama periode waktu tertentu.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian diatas dapat ditarik suatu permasalahan, yaitu :

- 1) Apakah ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum* L.) memiliki aktivitas sebagai antidiabetes terhadap mencit jantan yang diinduksi dengan aloksan?
- 2) Bagaimanakah perbedaan aktivitas antidiabetes ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum* L.) pada dosis (200 mg/kg BB, 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB) pada mencit jantan yang diinduksi aloksan?
- 3) Bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum* L.) terhadap histologi pankreas mencit jantan yang diinduksi aloksan ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

- 1) Untuk menguji aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) terhadap mencit jantan yang diinduksi dengan aloksan.
- 2) Untuk mengetahui perbedaan aktivitas antidiabetes ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) pada berbagai dosis yang diberikan (200 mg/kg BB, 400 mg/ kgBB dan 600 mg/kgBB) pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.
- 3) Untuk menjelaskan pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) terhadap histologi pankreas mencit jantan yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

- 1) Memberikan informasi tentang aktivitas antidiabetes ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*).
- 2) Kulit buah rambutan diharapkan menjadi salah satu alternatif dalam pengobatan penyakit diabetes.
- 3) Melandasi untuk penelitian lebih lanjut aktivitas antidiabetes dari kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) meliputi kandungan senyawa aktif yang memiliki efek antidiabetes beserta mekanisme kerjanya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Tanaman Rambutan

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Rambutan

Rambutan berasal dari Malaysia dan Indonesia. Rambutan banyak terdapat di daerah tropis seperti Afrika, Kamboja, Amerika Tengah, India, Indonesia, Malaysia, Filipina, Thailand, dan Sri Lanka. Kata rambutan berasal dari bentuk buahnya yang mempunyai kulit menyerupai rambut. Secara taksonomi tumbuhan rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dikelompokkan dalam klasifikasi sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Ordo	: Sapindales
Famili	: Sapindaceae
Genus	: Nephelium
Spesies	: <i>Nephelium lappaceum</i> L.

(Sumber : Plantamor, 2015)

2.1.2 Deskripsi Tanaman Rambutan

Pohon rambutan tumbuh dengan baik pada suhu rata-rata 25°C, tinggi dapat mencapai 8 m, namun biasanya tajuknya melebar hingga jari-jari 4 m. Pertumbuhan rambutan sangat dipengaruhi oleh ketersediaan air. Setelah masa berbuah selesai, pohon rambutan akan bersemi (*flushing*) dan akan menghasilkan cabang dan daun baru. Tahap ini sangat jelas teramati dengan warna pohon yang hijau muda karena didominasi oleh daun muda. Pertumbuhan ini akan berhenti ketika ketersediaan air

terbatas. Pohon rambutan memerlukan iklim lembab untuk tumbuh dengan curah hujan tahunan paling sedikit 2000 mm (Rukmana, 2002).

Tumbuhan ini menghasilkan bunga setelah 7 tahun jika ditanam dari biji, namun pada usia 2 tahun sudah dapat berbunga jika diperbanyak secara vegetatif. Rambutan biasanya berumah dua. Tumbuhan jantan tidak pernah bisa menghasilkan buah. Pembungaan rambutan dipengaruhi oleh musim atau ketersediaan air. Masa kering tiga bulan menghentikan pertumbuhan vegetatif dan merangsang pembentukan bunga. Di daerah Sumatera bagian utara, yang tidak mengenal musim kemarau rambutan dapat menghasilkan buah dua kali dalam setahun. Di tempat lain, bunga muncul biasanya setelah masa kering 3 bulan di Jawa dan Kalimantan biasanya pada bulan Oktober dan November (Rukmana, 2002).



Gambar 2.1 *Nephelium lappaceum* L. (sumber: Rukmana, 2002)

2.1.3 Kandungan Kimia dan Khasiat Kulit Buah Rambutan

Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) ditemukan mengandung senyawa golongan alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan kandungan tertinggi senyawa golongan fenolik dengan komponen utama geraniin (568 mg/g ekstrak), asam elagat (53,5 mg/g ekstrak), dan korilagin (71,9 mg/g ekstrak) (Thitilertdecha *et al.*, 2010). Senyawa geraniin dengan aktivitas penangkap radikal bebas yang tinggi dan kemampuan pro-oksidan yang rendah menjadikan geraniin

merupakan antioksidan yang ideal. Cara kerja antioksidan dalam menetralkan radikal bebas yakni melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stress oksidatif dengan mengeluarkan spesies oksigen yang potensial bersifat toksik (pro-oksidan) (Ruhe, 2001). Geraniin menunjukkan penghambatan enzim hidrolisis karbohidrat yaitu enzim alpha-glukosidase dan alpha-amilase. Geraniin merupakan salah satu komponen senyawa fenolik untuk mencegah poliol (penghambatan aldol reduktase), dan pembentukan AGE sehingga menjadikan ekstrak kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) obat yang ideal untuk terapi hiperglikemia pada individu diabetes (Palanisamy *et al.*, 2011a). Selain mempunyai aktivitas antioksidan, ekstrak kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) juga mempunyai aktivitas antibakteri dan anti virus Herpes Simplex tipe 1 (Palanisamy *et al.*, 2011b).

2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi

American Diabetes Association (ADA) tahun 2013 menyebutkan, diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes melitus adalah suatu sindroma klinik yang ditandai oleh poliuri, polidipsi, dan polifagi, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa ≥ 126 mg/dl atau postprandial ≥ 200 mg/dl atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl). Bila diabetes melitus tidak segera diatasi akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein, dan resiko timbulnya gangguan mikrovaskuler atau makrovaskuler meningkat (ADA, 2013).

2.2.2 Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus awalnya dipikirkan dengan adanya gejala khas berupa polifagia, poliuria, polidipsia, lemas, dan berat badan turun. Gejala lain yang

mungkin dikeluhkan pasien adalah kesemutan, gatal, mata kabur, dan impotensi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Mansjoer, 2000). Keluhan dan gejala yang khas ditambah hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu > 200 mg/dl atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus. Bila hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan, pemeriksaan TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) diperlukan untuk memastikan diagnosis diabetes melitus. Untuk diagnosis diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperiksa glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa darah 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis diabetes melitus pada hari yang lain atau TTGO yang abnormal. Konfirmasi tidak diperlukan pada keadaan khas hiperglikemia dengan dekomposisi metabolik akut, seperti ketoasidosis, berat badan yang menurun cepat, dan lain-lain (Mansjoer, 2000). Kriteria diagnosis diabetes melitus dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu 200 mg/dL (11,1 mmol/L) Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir Atau
2. Gejala klasik DM + Kadar glukosa plasma puasa 126 mg/dL (7,0 mmol/L) Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam Atau
3. Kadar gula plasma 2 jam pada TTGO 200 mg/dL (11,1 mmol/L) TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.

Sumber : PERKENI. (2011).

2.2.3 Klasifikasi

Klasifikasi diabetes melitus menurut *American Diabetic Association* (2013) adalah:

1) Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe ini sering disebut *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM) atau juvenil onset diabetes (Tjay dan Rahardja, 2010). Penyebab utamanya karena

kerusakan autoimun dari sel β pankreas. Penanda dari kerusakan sel β yang ada pada saat dilakukan diagnosis dari 90% individu termasuk sel islet antibodi, antibodi terhadap dekarboksilasi asam glutamat, dan antibodi terhadap insulin (Dipiro *et al*, 2008). Pada kondisi ini, insulin di dalam sirkulasi tidak ada, glukagon plasma meningkat, dan sel β pankreas gagal berespon terhadap semua rangsangan insulinogenik. Oleh karena itu, diperlukan insulin eksogen untuk memperbaiki kondisi katabolik, mencegah ketosis, dan mengurangi hiperglukagonemia serta peningkatan kadar glukosa darah (Tjay dan Rahardja, 2010).

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes ini sering disebut *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM), dimana penyakit dikarakteristikkan oleh adanya resistensi insulin atau kurangnya sekresi insulin. Kurangnya sekresi insulin posprandial disebabkan gangguan fungsi sel β pankreas dan kurangnya rangsangan untuk mensekresi insulin dari hormon usus (Dipiro *et al*, 2008). Pada kondisi seperti ini, pasien dapat diobati dengan antidiabetika oral dan kecenderungan terjadinya asidosis tidak ada. Sekitar 70-80% dari pasien diabetes melitus yang tergolong jenis ini dikarenakan faktor keturunan yang berperan besar (Tjay dan Rahardja, 2010).

3) Diabetes Melitus Tipe Lain

Tipe ini disebabkan oleh faktor lain, seperti efek genetik pada fungsi sel β pankreas pada kerja insulin, penyakit pankreas eksokrin, atau akibat penggunaan obat-obatan (Dipiro *et al*, 2008).

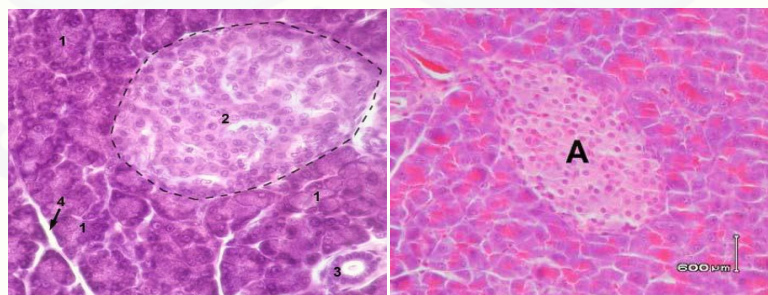
4) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus tipe ini terjadi sebagai akibat intoleransi glukosa yang didapat selama masa kehamilan. Deteksi klinis diperlukan sebagai terapi untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas janin (Dipiro *et al*, 2008). Kebanyakan wanita penderita diabetes melitus gestasional memiliki homeostatis glukosa yang normal selama paruh pertama (sampai bulan kelima) masa hamil. Pada paruh kedua masa hamil (antara bulan keempat dan kelima) mengalami defisiensi insulin relatif. Pada

umumnya kadar glukosa darah kembali normal setelah melahirkan. Penyebab diabetes melitus gestasional dianggap berkaitan dengan peningkatan kebutuhan energi dan kadar estrogen serta hormon pertumbuhan yang terus menerus tinggi selama kehamilan. Hormon pertumbuhan dan estrogen menstimulasi pelepasan insulin yang berlebihan mengakibatkan penurunan responsivitas seluler. Hormon pertumbuhan juga memiliki beberapa efek anti insulin, misalnya perangsangan glikogenolisis dan stimulasi jaringan adipose. Penderita diabetes melitus gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita diabetes melitus yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (Corwin, 2009).

2.3 Tinjauan Tentang Pankreas

Pankreas panjangnya kira-kira lima belas sentimeter, dengan berat 60-100 gram. Pankreas menyilang korpus vertebra mulai dari duodenum sampai limpa, berbentuk irregular dan dilukiskan menjadi tiga bagian yaitu kepala (caput), badan (corpus), dan ekor (cauda). Kaput pankreas merupakan bagian yang paling besar dan terdapat di sebelah kanan rongga abdomen dan di dalam lekukan duodenum. Korpus pankreas merupakan bagian utama pankreas, terletak di belakang lambung di depan vertebra lumbalis pertama. Cauda pankreas adalah bagian yang runcing di sebelah kiri (Pearce, 1999). Gambar berikut adalah contoh gambar histologi pankreas dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE).



Gambar 2.2 Gambar Histologi Pankreas: (1) asinus; (2) pulau Langerhans; (3) duktus intralobaris; (4) septa jaringan ikat interlobularis (sumber : www.medicinesia.com) (A) Gambar Pulau Langerhans Organ Pankreas Mencit Normal Dengan Perbesaran100x (Sumber : Akrom *et al*, 2014).

Pankreas adalah organ majemuk, campuran kelenjar endokrin dan eksokrin (Junqueira, 1995). Jaringan pankreas terdiri dari lobula sel sekretori yang tersusun mengitari saluran halus (Pearce, 1999). Pankreas merupakan campuran kelenjar eksokrin berupa asinus serous dan endokrin berupa pulau Langerhans (Junqueira, 1995).

a) Eksokrin Pankreas

Pankreas diliputi oleh jaringan ikat yang melanjutkan masuk ke bagian dalam dari kelenjar. sehingga seluruh bagian dari kelenjar terbagi dalam lobus. Jaringan pengikat yang membatasi disebut septum interlobaris. Jaringan pengikat itu membagi kelenjar dalam satuan yang lebih kecil (Junqueira, 1995). Sekret dari pars sekretoria ditampung di duktus interkalaris, lalu menuju duktus intralobularis, interlobularis, dan duktus lobaris (saluran utama kelenjar). Asinus berbentuk tubular atau seperti buah alpukat. Asinus dikelilingi lamina basal dan terdiri lima sampai delapan sel berbentuk piramid yang tersusun mengelilingi lumen sempit (duktus intralobularis).

Eksokrin pankreas mensekresi enzim sebagai berikut: tripsinogen yang memecah protein; lipase yang menghidrolisis lemak netral menjadi gliserol dan asam lemak; amilase yang menghidrolisis tepung dan karbohidrat lainnya (Junqueira, 1995). Pengaturan enzim pankreas diatur oleh hormon sekretin dan kolesitokinin yang dihasilkan oleh mukosa duodenum; serta nervus vagus. Sekretin menimbulkan sekresi cairan dalam jumlah besar, sedikit protein, non enzimatik, dan kaya akan bikarbonat (Junqueira, 1995). Kolesitokinin memacu pengeluaran granula zimogen yang berada di dalam sel acini.

b) Endokrin Pankreas

Pulau Langerhans adalah mikroorgan endokrin multi hormon dari pankreas, menempati 20% volume pankreas membentuk 1-2% berat pankreas. Pada manusia ada 1-2 juta pulau langerhans. Pulau langerhans banyak di dalam kauda dibandingkan korpus dan kaput (Ganong, 2002). Pulau langerhans tampak sebagai kelompok sel berbentuk bulat, pucat, dikelilingi simpai halus, tidak memiliki saluran, dengan

banyak pembuluh darah untuk penyaluran hormon kelenjar pankreas. Pulau-pulau kecil sel endokrin ditemukan berselang-seling diantara sel eksokrin pankreas (Ganong, 2002). Simpai serat-serat retikulin halus mengelilingi setiap pulau langerhans dan memisahkannya dari eksokrin pankreas yang berdekatan. Sel-sel parenkim dan pembuluh darah di inervasi oleh serat saraf autonom (Junqueira, 1995). Kebanyakan pulau Langerhans bergaris tengah 100-200 μm .

Pulau langerhans merupakan kumpulan sel ovoid $76 \times 1/5 \mu\text{m}$ yang tersebar di seluruh pankreas (Ganong, 2002). Semua sel dalam pulau berbentuk poligonal tak teratur, dengan inti bundar di tengah, mitokondria kecil berbentuk batang dan aparat golgi kecil. Ada 4 jenis sel berbeda dalam pulau ini, yaitu sel A, B, D dan F yang juga dinamai sel α , β , δ , PP (Polipeptida pankreas) (Pearce, 1999). Sel α mensekresikan glukagon, sel β mensekresikan insulin, sel δ mensekresikan somatostatin, sel PP menghasilkan polipeptida pankreas (Ganong, 2002).

2.4 Tinjauan Tentang Obat Antidiabetes

Berdasarkan cara kerjanya terdapat lima golongan obat antidiabetika oral yang sering digunakan, yaitu:

2.4.1 Derivat Sulfonilurea

Mekanisme kerjanya menstimulasi sel β dari pulau Langerhans sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Kepekaan sel β untuk kadar glukosa darah juga diperbesar melalui pengaruhnya atas protein transport glukosa (Tjay dan Rahardja, 2010). Sulfonilurea juga dapat meningkatkan jumlah insulin dengan mengurangi clearance hepatic dari hormon, merangsang pelepasan somatostatin serta menekan sekresi glukagon walau hanya sedikit (Goodman dan Gilman, 2006). Generasi pertama sulfonilurea adalah asetoheksamid, klorpropamid, tolbutamid, dan tolazamid, sedangkan generasi keduanya adalah glibenklamid dan glipizida (Dipiro *et al*, 2008).

Glibenklamid merupakan obat antidiabetes oral turunan sulfonilurea dengan efek antidiabetes yang cukup kuat (Siswandono, 2000). Glibenklamid memiliki potensi 200 kali lebih besar dibandingkan tolbutamid, masa paruhnya sekitar 4 jam.

Metabolismenya di hepar, pada pemberian dosis tunggal hanya 25% metabolitnya diekskresi melalui urin, sisanya melalui empedu dan dikeluarkan bersama tinja. Pada penggunaan dapat terjadi kegagalan primer dan sekunder, dengan seluruh kegagalan kira-kira 21% selama 1,5 tahun (Muchid *et al.*, 2005; Gunawan *et al.*, 2007). Glibenklamid diindikasikan untuk pengobatan diabetes melitus tipe II ringan hingga sedang (Muchid *et al.*, 2005).

Glibenklamid memiliki efek hipoglikemik yang poten sehingga pasien perlu diingatkan untuk melakukan jadwal makan yang ketat. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih keluar dari serum setelah 36 jam. Efek samping dari sulfonilurea jarang, biasanya terjadi pada sekitar 4% dari pasien yang memakai obat generasi pertama dan mungkin sedikit kurang sering pada pasien yang menerima obat generasi kedua.

2.4.2 Penghambat Kanal Kalium

Repaglinid dan nateglinid merupakan golongan meglitinid, mekanisme kerjanya sama dengan sulfonilurea tetapi struktur kimianya sangat berbeda. Golongan ini merangsang insulin dengan menutup kanal K yang *ATP-independent* di sel β pankreas (Gunawan *et al.*, 2007).

2.4.3 Derivat Biguanida

Golongan obat ini bekerja berdasarkan peningkatan kepekaan reseptor insulin sehingga absorpsi glukosa di jaringan perifer meningkat dan bersifat menekan nafsu makan. Contoh dari golongan ini adalah metformin. Metformin tidak memiliki efek yang signifikan terhadap sekresi glukagon, kortisol, hormon pertumbuhan, atau somatostatin. Metformin mengurangi kadar glukosa terutama oleh penurunan produksi glukosa hati dan dengan meningkatkan aksi insulin pada otot dan lemak. Efek samping dari metformin yang terjadi pada sampai dengan 20% dari pasien diare, antara lain perut tidak nyaman, mual, dan anoreksia (Tjay dan Rahardja, 2010).

2.4.4 Obat Thiazolidindion

Efek farmakologisnya berupa penurunan kadar glukosa dan insulin dengan jalan meningkatkan kepekaan bagi insulin dari otot, lemak, dan hati. Thiazolidindion meningkatkan transportasi glukosa ke dalam otot dan jaringan adiposa dengan meningkatkan sintesis dan translokasi bentuk - bentuk khusus dari transporter glukosa (Tjay dan Rahardja, 2010).

2.4.5 Penghambatan Alfa Glukosidase

Obat golongan penghambat enzim α -glikosidase ini dapat memperlambat absorpsi polisakarida (starch), dekstrin, dan disakarida di intestin. Dengan menghambat kerja enzim α -glikosidase di *brush border intestine*, dapat mencegah peningkatan glukosa plasma pada orang normal dan pasien diabetes melitus (Gunawan *et al.*, 2007).

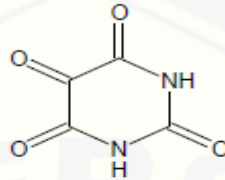
Karena kerjanya tidak mempengaruhi sekresi insulin, maka tidak akan menyebabkan efek samping hipoglikemia. Akarbose dapat digunakan sebagai monoterapi pada diabetes melitus usia lanjut atau diabetes melitus yang glukosa postprandialnya sangat tinggi. Di klinik sering digunakan bersama antidiabetik oral lain dan/atau insulin (Gunawan *et al.*, 2007).

Akarbose jarang dipakai karena dapat meningkatkan osmolaritas isi lumen usus, maka air akan tertarik ke dalam usus sehingga menimbulkan efek samping diare. Efek samping ini menjelaskan mengapa akarbose tidak sering digunakan seperti halnya golongan biguanid (metformin) (Tjay dan Rahardja, 2010).

2.5 Tinjauan Tentang Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paruh pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis

intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Aloxan (sumber : Szkudelski, 2001)

Aloxan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel β Langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel β Langerhans. Hasil dari proses reduksi aloksan adalah asam dialurat, yang kemudian mengalami reoksidasi menjadi aloksan, menentukan siklus redoks untuk membangkitkan radikal superoksida. Reaksi antara aloksan dengan asam dialurat merupakan proses yang diperantarai oleh radikal aloksan intermediet (HA^{\cdot}) dan pembentukan “compound 305”. Radikal superoksida dapat membebaskan ion ferri dari ferinitin, dan mereduksi menjadi ion ferro. Selain itu, ion ferri juga dapat direduksi oleh radikal aloksan. Radikal superoksida mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida, berjalan spontan dan kemungkinan dikatalisis oleh superoksida dismutase. Salah satu target dari oksigen reaktif adalah DNA pulau Langerhans pankreas. Kerusakan DNA tersebut menstimulasi *poly ADP-ribosylation*, proses yang terlibat pada *DNA repair*. Adanya ion ferro dan hidrogen peroksida membentuk radikal hidroksi yang sangat reaktif melalui reaksi fenton (Szkudelski, 2001).

2.6 Tinjauan Tentang Ekstraksi

Ekstraksi adalah jenis pemisahan satu atau beberapa bahan dari suatu padatan atau cairan. Proses ekstraksi bermula dari penggumpalan ekstrak dengan pelarut kemudian terjadi kontak antara bahan dan pelarut sehingga pada bidang datar antar

muka bahan ekstraksi dan pelarut terjadi pengendapan massa dengan cara difusi. Bahan ekstraksi yang telah tercampur dengan pelarut yang telah menembus kapiler-kapiler dalam suatu bahan padat dan melarutkan ekstrak larutan dengan konsentrasi lebih tinggi di bagian dalam bahan ekstraksi dan terjadi difusi yang memacu keseimbangan konsentrasi larutan dengan larutan di luar bahan. Ekstraksi dengan pelarut dapat dilakukan dengan cara dingin dan cara panas. Jenis-jenis ekstraksi tersebut sebagai berikut:

1) Cara Dingin

- a) Maserasi adalah pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada tempat ruangan atau kamar. Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada kesetimbangan (Depkes RI, 2000). Maserasi merupakan metode yang mudah dilakukan untuk menarik komponen-komponen yang terkandung dalam sampel dengan pelarut. Perendaman sampel tumbuhan akan mengakibatkan pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara didalam dan diluar sel sehingga metabolit sekunder yang berada di dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik dan ekstraksi senyawa akan sempurna karena dapat diatur perendaman yang dilakukan (Darwis, 2000).
- b) Perkolasi adalah ekstraksi pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya pada suhu ruang. Prosesnya didahului dengan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penampungan ekstrak) secara terus menerus samapai diperoleh ekstrak perkolat yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Ansel, 1989).

2) Cara Panas

- a) Refluk adalah ekstraksi pelarut pada temperatur didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

- b) Soklet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru dengan menggunakan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.
- c) Digesti adalah maserasi kinetik pada temperatur lebih tinggi dari temperatur kamar (sekitar 40-50°C).
- d) Destilasi uap adalah ekstraksi zat kandungan menguap dari bahan dengan uap air berdasarkan peristiwa tekanan parsial zat kandungan menguap dengan fase uap air dari ketel secara kontinyu sampai sempurna dan diakhiri dengan kondensasi fase uap campuran menjadi destilat air bersama kandungan yang memisah sempurna atau sebagian.
- e) Infus adalah ekstraksi pelarut air pada temperatur penangas air (96-98°C) selama 15-20 menit (Ansel, 1989).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

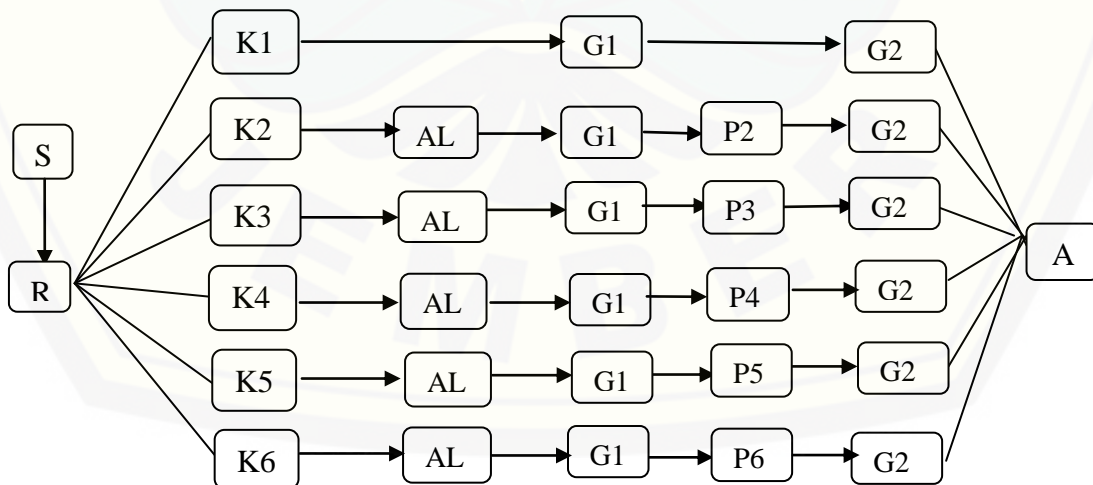
Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) pada mencit jantan ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh yang timbul akibat perlakuan yang berbeda.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi dan Laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penelitian dilakukan mulai bulan Februari 2015.

3.3 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *The Pretest and Posttest Control Group Desain*. Hewan coba diukur kadar glukosa darah sebelum dan setelah diberikan perlakuan. Rancangan penelitian ini terbagi atas kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 3.1 berikut.



Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

S : Populasi Mencit

R : Randomisasi mencit

K1 : Kelompok kontrol normal

K2 : Kelompok kontrol negatif

K3 : Kelompok Kontrol positif

K4 : Kelompok uji dosis 1

K5 : Kelompok uji dosis 2

K6 : Kelompok uji dosis 3

AL : Pemberian aloksan dosis 210 mg/kgBB secara i.p

G1 : Pengukuran kadar glukosa darah sebelum percobaan (*pre test*)

P2 : Pemberian CMC Na 1% dalam aquadest

P3 : Pemberian suspensi glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB dalam CMC Na 1% sebagai kontrol positif

P4 :Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan 200 mg/kg BB dalam CMC Na 1%

P5 :Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan 400 mg/kg BB dalam CMC Na 1%

P6 :Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan 600 mg/kg BB dalam CMC Na 1%

G2 : pengukuran kadar glukosa darah setelah percobaan (*Post test*)

A : Analisis data dengan uji statistik

3.4 Penentuan Populasi dan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian memiliki kriteria: mencit berkelamin jantan galur Balb-C berat badan 25-30 gram dan berumur 2-3 bulan. Pemilihan sampel dilakukan secara *random sampling* yang kemudian dibagi menjadi 6 kelompok. Pada penelitian ini digunakan 24 mencit untuk 6 kelompok.

3.5 Besar Sampel

Jumlah sampel dari tiap kelompok perlakuan akan dihitung menggunakan rumus Federer. Kelompok dosis berjumlah tiga (200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB) dengan tiga kelompok kontrol (normal, negatif, dan positif). Besar sampel dihitung dengan rumus Federer (Federer, 1991) :

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

Keterangan:

n= besar sampel tiap kelompok

t= banyaknya kelompok

$$(n-1) \times (6-1) \geq 15$$

$$(n-1) \times 5 \geq 15$$

$$n - 1 \geq 3$$

$$n \geq 4$$

Dengan demikian, setiap kelompok terdapat minimal 4 ekor mencit. Peneliti memilih untuk menggunakan 4 ekor mencit tiap kelompok dengan jumlah kelompok sebanyak 6 kelompok sehingga jumlah seluruh subjek penelitian sebanyak 24 ekor.

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan adalah maserator, *rotary evaporator*, neraca analitik digital, alat-alat gelas, mortir, stamper, alat injeksi untuk oral dan intraperitoneal, fotometer (*biolyzer 100*), gunting/scalpel, apendorf, mikropipet, mikrotom, *obyek glass*, *deck glass*, dan mikroskop.

3.6.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian adalah : kulit buah rambutan yang diperoleh dari daerah Jatiroto, Kabupaten Lumajang, Jawa Timur; etanol 70%;

aloksan; CMC Na 1%; glibenklamid; aquabidest; buffer formalin 10%; Hematoksilin-Eosin (HE); xylol; paraffin; NaCl 0,9%; dan kertas saring.

3.7 Variabel Penelitian

3.7.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol kulit buah rambutan.

3.7.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian adalah % penurunan kadar glukosa darah dan % kerusakan pulau Langerhans pankreas pada mencit.

3.7.3 Variabel Kendali

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah jenis kelamin mencit (jantan), jenis mencit (Balb-C), berat badan mencit (25-30 gram), umur mencit (2-3 bulan), pemeliharaan mencit, cara pemberian, suhu dan tekanan pada proses ekstraksi, dan lama pemberian.

3.8 Definisi Operasional Penelitian

- 1) Buah rambutan diperoleh dari daerah Jatiroto, Kabupaten Lumajang, Jawa Timur.
- 2) Bagian tanaman yang digunakan adalah kulit buah rambutan binjai yang telah matang, ditandai dengan warna merah pada seluruh bagian kulit buah.
- 3) Pelarut yang digunakan pada proses ekstraksi adalah etanol 70%.
- 4) Darah diambil dari mata saat *pretest* dan dari jantung saat *posttest* pada hewan coba. Kadar glukosa darah hewan coba diukur menggunakan fotometer di Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- 5) Hewan coba dikatakan diabetes jika kadar glukosa darahnya lebih dari kadar glukosa normal pada mencit yaitu ≥ 176 mg/dl (Soemardji, 2004). Bahan uji dikatakan memiliki aktivitas sebagai antidiabetes jika dapat menurunkan kadar

glukosa darah pada mencit diabetes dan berbeda signifikan dengan kontrol negatif.

- 6) Persen kerusakan pulau Langerhans pankreas diukur dengan menggunakan software imageJ, untuk membatasi area pengukuran sebesar luas *freehand* yang dibuat. Dari *freehand* yang dibuat, proses pengukuran dengan perintah *analyze particles*. Hasil akhir pengukuran akan menampilkan hasil pengukuran seluruh area yang diukur. Hasil pengukuran dari total luas area yang rusak dibandingkan dengan total luas area pulau Langerhans dianggap sebagai persen kerusakan pulau Langerhans pankreas.
- 7) Persen kerusakan pulau Langerhans dihitung berdasarkan kerusakan pankreas ditandai dengan terdapatnya vakuolisasi dan kongesti pada pulau Langerhans.

3.9 Prosedur Kerja

3.9.1 Pembuatan Simplisia Kering Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*)

Kulit buah rambutan dipisahkan dari buah rambutan dan dibersihkan dari kotoran yang menempel pada permukaan kulit buah dengan air secara berulang hingga bersih. Kulit buah rambutan dipotong kecil dan tipis, diangin-anginkan selama 4 hari pada suhu kamar kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 45°C selama 72 jam. Setelah kering, kulit buah rambutan digiling dengan alat penggiling menjadi serbuk kering.

3.9.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*)

Sebanyak 400 gram serbuk kulit buah rambutan diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 (b/v). Serbuk direndam selama 6 jam pertama sambil sekali-sekali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Maserat dipisahkan dengan penyaringan dan dilakukan pengulangan proses ekstraksi. Maserat yang diperoleh dikumpulkan dan diuapkan dengan rotavapor pada suhu 50°C selama 2 kali 8 jam. Kemudian dilakukan pemanasan diatas waterbath suhu 50°C untuk mengurangi kadar air dari ekstrak sampai bobot

ekstrak konstan. Ekstrak kental disimpan dalam wadah gelas tertutup rapat dan disimpan dalam lemari es.

3.9.3 Pembuatan Larutan Aloksan 2,1%

Sebanyak 210 mg aloksan monohidrat dilarutkan dengan 10 mL NaCl 0,9% dalam labu ukur. Larutan aloksan diinjeksikan pada mencit secara intraperitoneal dengan dosis 210 mg/kg BB mencit.

3.9.4 Pembuatan Muchilago CMC Na 1% (Kontrol Negatif)

Sebanyak 1 g CMC Na ditaburkan di atas 20 ml air panas (20 kali berat CMC Na) sampai mengembang. Diaduk sampai terbentuk masa yang kental. Ditambah air sampai 100 ml.

3.9.5 Pembuatan Suspensi Glibenklamid 1,3% (Kontrol Positif)

Ditimbang setara dengan tablet glibenklamid dengan berat 200 mg/tablet mengandung 5 mg glibenklamid, kemudian digerus dan ditimbang sebanyak 52 mg. Serbuk disuspensikan ke dalam muchilago CMC Na 1% sampai 10 mL. Diberikan pada mencit uji kelompok kontrol positif dengan dosis 1,3 mg/kgBB.

3.9.6 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) 2%

Sebanyak 200 mg ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) disuspensikan ke dalam muchilago CMC Na 1% sampai 10 mL. Diberikan pada mencit uji kelompok perlakuan I dosis 200 mg/kgBB satu kali perhari.

3.9.7 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) 4%

Sebanyak 400 mg ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) disuspensikan ke dalam muchilago CMC Na 1% sampai 10 mL. Diberikan pada mencit uji kelompok perlakuan I dosis 400 mg/kgBB satu kali perhari.

3.9.8 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) 6%

Sebanyak 600 mg ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) disuspensikan ke dalam muchilago CMC Na 1% sampai 10 mL. Diberikan pada mencit uji kelompok perlakuan I dosis 600 mg/kgBB satu kali perhari.

3.9.9 Perlakuan Terhadap Hewan Coba

Sejumlah 24 ekor mencit jantan galur Balb-C diadaptasikan selama 1 minggu. Populasi mencit dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu: kontrol normal, kontrol positif, kontrol negatif, perlakuan uji dosis 1 (200 mg/kgBB), perlakuan uji dosis 2 (400 mg/kgBB), dan perlakuan uji dosis 3 (600 mg/kgBB). Masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit yang dipilih secara random. Kelompok 2 sampai 6 dipuaskan selama $\pm 16-18$ jam namun tetap diberikan minum. Masing-masing mencit diberi tanda pada ekor dan diinduksi aloksan dosis 210 mg/kgBB secara intraperitoneal. Mencit diberi makan dan minum seperti biasa dan dipelihara selama 5 hari, pada hari kelima dilakukan pengukuran kadar glukosa darah, pengambilan darah melalui pembuluh darah mata dan kadar glukosa diukur menggunakan alat fotometer. Jika kadar glukosa ≥ 176 mg/dl, mencit digunakan dalam percobaan.

Mencit kemudian diberikan perlakuan setiap harinya selama 14 hari dengan prosedur sebagai berikut :

1. Kelompok 1 (K1): Mencit hanya diberi makan dan minum
2. Kelompok 2 (K2): Mencit diberi CMC Na 1%
3. Kelompok 3 (K3): Mencit diberi suspensi glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB (oral)
4. Kelompok 4 (K4): Mencit diberi suspensi ekstrak etanol kulit buah rambutan dosis 200 mg/kgBB (oral)
5. Kelompok 5 (K5): Mencit diberi suspensi ekstrak etanol kulit buah rambutan dosis 400 mg/kgBB (oral)

6. Kelompok 6 (K6): Mencit diberi suspensi ekstrak etanol kulit buah rambutan dosis 600 mg/kg BB (oral)

Selanjutnya pada hari ke 15 dilakukan pengambilan darah melalui jantung dengan melakukan proses pembedahan pada mencit kemudian darah diukur menggunakan alat fotometer. Perhitungan % penurunan kadar glukosa darah =

$$\frac{(\text{kadar glukosa darah hari ke } - 1) - (\text{kadar glukosa darah hari ke } - 15)}{(\text{kadar glukosa darah hari ke } - 1)} \times 100\%$$

3.9.10 Pembuatan Preparat Histologi Pankreas

Sampel pankreas yang telah difiksasi dalam buffer formalin 10% selama 24 jam. Sampel jaringan yang telah terfiksasi direndam dalam cairan etanol (alkohol) bertingkat untuk menghilangkan air dalam jaringan (dehidrasi). Sampel kemudian dipindahkan ke dalam xylol untuk menghilangkan alkohol (dealkoholisasi). Langkah terakhir yang dilakukan adalah memasukkan sampel jaringan ke dalam parafin panas yang menginfiltrasi jaringan.

Selama proses yang berlangsung selama 12-16 jam ini, jaringan yang awalnya lembek akan menjadi keras sehingga lebih mudah dipotong menggunakan mikrotom. Pemotongan dengan mikrotom ini akan menghasilkan lapisan dengan ketebalan 5 mikrometer. Lapisan ini kemudian diletakkan di atas kaca objek untuk diwarnai. Pewarnaan perlu dilakukan karena objek dengan ketebalan 5 mikrometer akan terlihat transparan meskipun di bawah mikroskop. Pewarna yang biasa digunakan adalah hematoksilin dan eosin. Hematoksilin akan memberi warna biru pada nukelus, sementara eosin memberi warna merah muda pada sitoplasma (Aisyatussoffi *et al.*, 2013).

Gambaran histologi pankreas diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Pengamatan secara mikroskopis histologi pankreas dilakukan dengan melihat tingkat kerusakan pulau Langerhans dilakukan dengan menggunakan aplikasi ImageJ. Pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan terhadap kerusakan sel beta pankreas mencit hiperglikemia disajikan dengan dokumentasi

pengamatan pulau Langerhans pankreas beserta persen luas area jaringan yang rusak. Penentuan persen kerusakan pulau Langerhans pankreas dilakukan dengan rumus (Andrie *et al.*, 2014) :

$$\frac{\text{Luas area kerusakan (vakuolisasi+kongesti)}}{\text{Luas Area pulau Langerhans}} \times 100\%$$

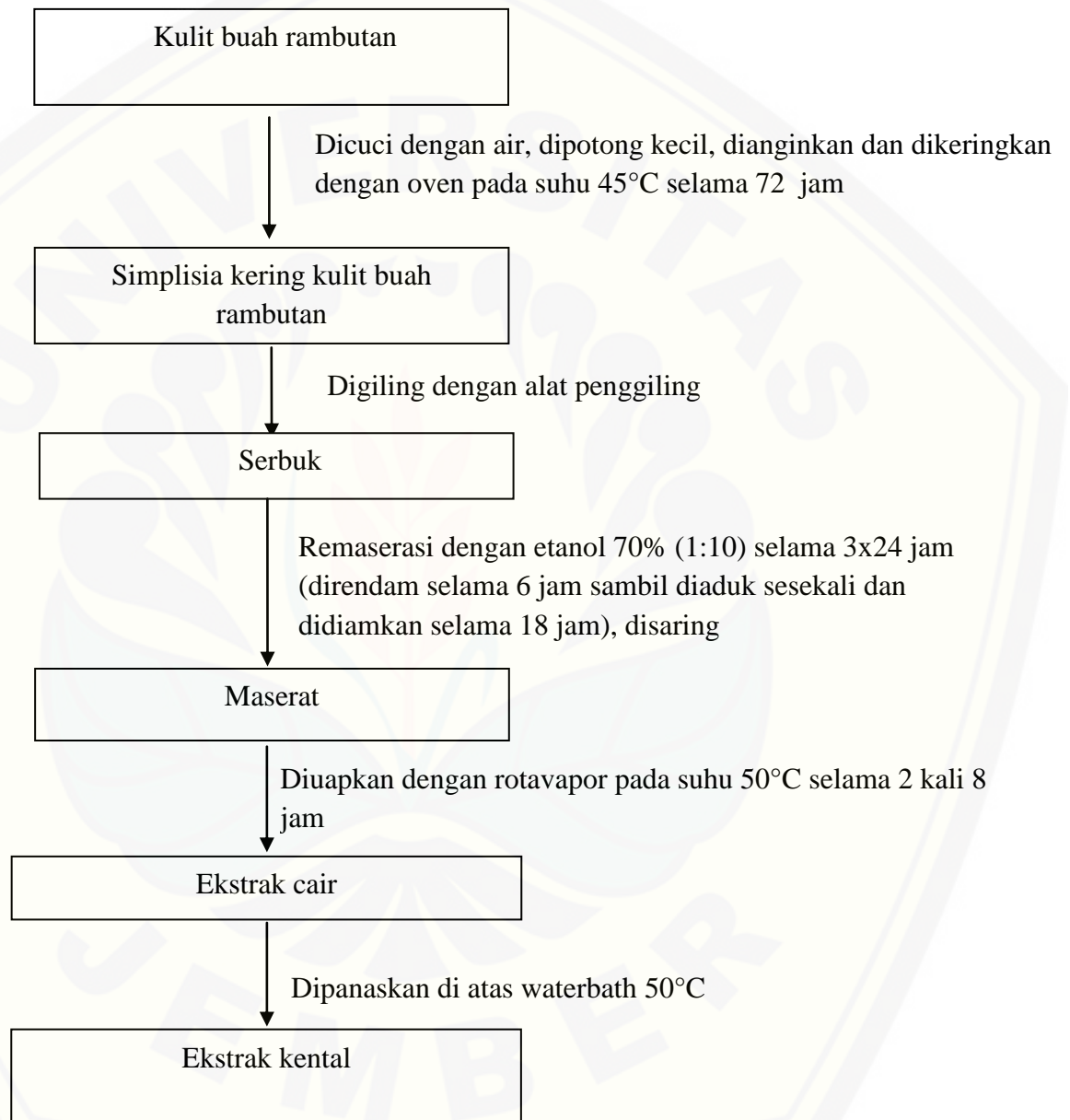
3.10 Analisis Data

Hasil pemeriksaan sediaan histologi pankreas dianalisis secara kualitatif oleh Ahli dan disajikan secara deskriptif dengan parameter pengamatan tanda-tanda kerusakan sel dengan adanya vakuola dan kongesti dalam sel. Hasil analisis kuantitatif dilaporkan sebagai persentase luas area yang rusak.

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah persentase penurunan kadar glukosa darah dan persentase luas area yang rusak. Persentase kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif. Analisis penelitian ini menggunakan software khusus statistik yaitu *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). Metode yang dipakai adalah *oneway* ANOVA pada taraf kepercayaan 95%. Apabila hasil uji anova memberikan hasil adanya perbedaan yang bermakna, maka bisa dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Different*) untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna. Hasil uji Anova satu arah dan LSD signifikan bila didapatkan harga $p < 0,05$ dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) (Santoso, 2008).

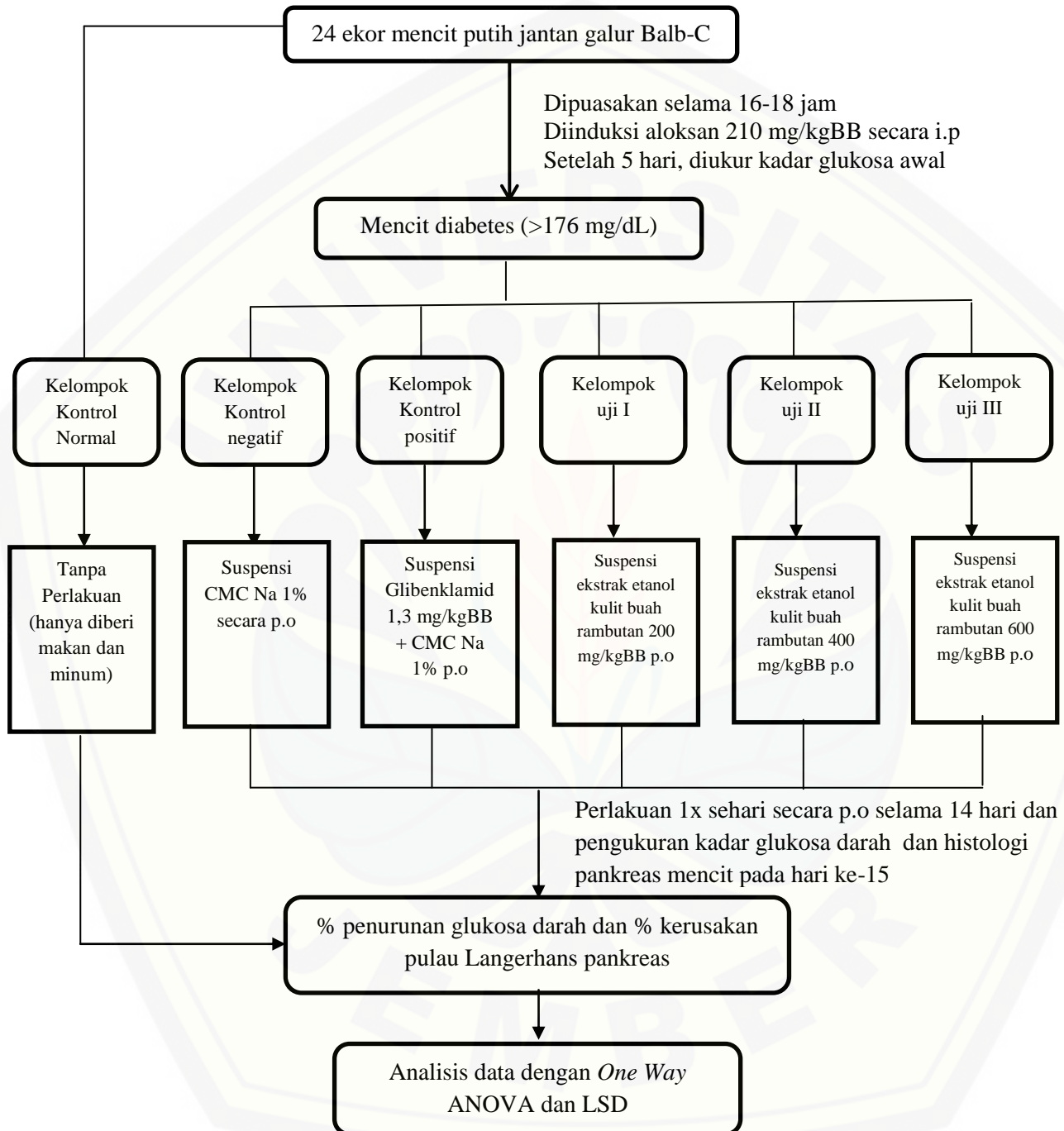
3.11 Skema Kerja

3.11.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan



Gambar 3.2 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan

3.11.2 Skema Penelitian



Gambar 3.3 Skema Penelitian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium Lappaceum L*) jenis binjai yang diperoleh dari kabupaten Lumajang, Jawa Timur. Tahap awal adalah sebanyak 400 g serbuk halus kulit buah rambutan dimaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70%. Pada hari ketiga, maserat dipiekatkan menggunakan rotavapor sampai semua pelarutnya terpisah, kemudian dipanaskan diatas *waterbath* pada suhu 50° C sehingga diperoleh ekstrak kental sebanyak 246,54 gram. Rendemen yang diperoleh sebesar 61,64%.

Ekstrak etanol kulit buah rambutan diperoleh dari proses ekstraksi yang merupakan penarikan kandungan kimia yang terdapat pada simplisia. Metode ekstraksi yang dipilih yaitu maserasi, karena cara ini lebih sederhana, mudah dikerjakan dan biaya yang diperlukan relatif murah (Voigt, 1994). Sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimal dari zat aktif dan seminimum mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan (Ansel, 1985). Salah satu kandungan kimia yang terdapat pada kulit buah rambutan yaitu fenol yang diduga mampu menurunkan glukosa darah. Harborne (1983) menyatakan bahwa komponen fenolik dapat diekstraksi dari bahan tumbuhan dengan menggunakan pelarut polar seperti air, etanol, dan metanol. Dipilih pelarut etanol 70% karena bersifat lebih polar dibandingkan dengan etanol 96% karena terdiri dari komponen air yang lebih banyak, dan senyawa yang terkandung didalam simplisia dapat tersari secara maksimal karena sebagian ada yang tertarik dalam etanol dan sebagian dalam air. Campuran etanol-air (etanol 70%) lebih optimal, karena bahan pengotor (gula, protein, dan asam-asam organik) hanya dalam skala kecil larut dalam cairan pengestraksi (Voigt, 1994). Etanol 70% juga dianggap lebih optimal karena maserasi dari bahan kering memerlukan pembasahan terhadap

simplisia sehingga lebih optimal dibandingkan etanol 96% karena mengandung komponen air yang lebih banyak (Djajanegara, 2009). Ekstrak dipisahkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* bertujuan untuk memperoleh ekstrak kental. Untuk menghilangkan sisa air yang masih terdapat didalam ekstrak maka di panaskan di atas *waterbath* dengan suhu tidak lebih dari 50°C. Suhu yang digunakan tidak lebih dari 50°C karena senyawa yang diduga memiliki aktivitas antidiabetes yaitu senyawa fenol sangat sensitif dan tidak stabil terhadap temperatur tinggi (Sari *et al.*, 2012).

Penelitian ini menggunakan mencit sebagai hewan percobaan karena mencit mudah ditangani dan relatif murah. Mencit jantan dipilih karena kondisi biologisnya lebih stabil dibandingkan dengan mencit betina. Sebelum perlakuan, hewan diaklimatisasikan dalam kondisi laboratorium selama satu minggu dengan diberikan makanan dan minuman yang cukup. Hewan diaklimatisasi agar mencit dapat beradaptasi dengan lingkungan barunya seperti kandang, makanan, minuman, dan sekitarnya (Thompson, 1990). Setelah aklimatisasi mencit dikelompokkan, dan dipuasakan terlebih dahulu untuk menentukan glukosa darah awal.

Mencit kelompok K2, K3, K4, K5, dan K6 dikondisikan mengalami diabetes melitus dengan cara induksi aloksan 210 mg/kgBB secara i.p. Rata-rata hasil pemeriksaan terhadap kadar glukosa darah mencit dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 4.1

Tabel 4.1 Kadar glukosa darah mencit sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok	Kadar glukosa darah \pm SD (mg/dL)	
	Hari ke-1	Hari ke-15
Kontrol normal (K1)	137,45 \pm 22,18	110,14 \pm 9,85
Kontrol negatif (K2)	643,32 \pm 31,38	602,81 \pm 41,58
Kontrol positif (K3)	495,31 \pm 84,81	289,11 \pm 94,87
ekstrak dosis 200 mg/kgBB (K4)	614,66 \pm 6,64	422,84 \pm 40,88
ekstrak dosis 400 mg/kgBB (K5)	655,66 \pm 2,98	358,27 \pm 6,91
ekstrak dosis 600 mg/kgBB (K6)	588,59 \pm 4,61	447,09 \pm 3,93

Mencit kelompok K2, K3, K4, K5, dan K6 setelah diinduksi aloksan mengalami kenaikan kadar glukosa darah di atas batas normal. Aloksan merupakan senyawa yang sering digunakan untuk penelitian diabetes menggunakan hewan coba. Pemilihan aloksan sebagai penginduksi diabetes melitus karena aloksan bersifat selektif merusak sel-sel β pulau langerhans pankreas dan kerjanya berlangsung secara cepat. Mekanisme aloksan merusak sel β pankreas dengan dua cara yaitu terbentuknya radikal bebas dan gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel β Langerhans. Hasil dari proses reduksi aloksan adalah asam dialurat, yang kemudian mengalami reoksidasi menjadi aloksan. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurat, menghasilkan sebuah siklus redoks dengan pembentukan radikal superoksida. Radikal-radikal bebas ini menjalani dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Radikal hidroksil H_2O_2 yang menyebabkan fragmentasi DNA pada pulau langerhans pankreas sehingga terjadi penurunan jumlah sel β pankreas yang mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin (Takasu *et al.*, 1991). Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel β Langerhans pankreas. Efek tersebut diikuti oleh beberapa kejadian : influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat aloksan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel β Langerhans, sehingga semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat (Szkudelski, 2001). Efek hipoglikemia dari aloksan (24-48 jam) terjadi disebabkan oleh penurunan kadar glukosa darah akibat pembebasan insulin secara besar-besaran dari sel beta pankreas kemudian diikuti efek hiperglikemia secara permanen setelah lewat 48 jam (Rerup, 1970).

Keadaan hiperglikemia kronik menyebabkan terjadinya resistensi insulin sehingga memicu peningkatan kadar glukosa darah (Arifin *et al.*, 2007). Hiperglikemia dapat memicu terjadinya stress oksidatif dengan meningkatkannya produksi *reactive oxygen species* (ROS). Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan (Ueno *et al.*, 2002). Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif (Setiawan dan Suhartono, 2005).

Mencit diberi perlakuan selama 14 hari dan pada hari ke-15 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah. Perubahan kadar glukosa darah setelah perlakuan selama 14 hari dapat dilihat dari rata-rata persentase penurunan kadar glukosa darah. Persen penurunan kadar glukosa darah yang didapatkan dari ke-6 kelompok uji dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Persentase penurunan kadar glukosa darah mencit pada hari ke-15

Kelompok	% penurunan kadar glukosa darah \pm SD
Kontrol normal	18,62 \pm 6,74 ^a
Kontrol negatif	6,34 \pm 4,2
Kontrol positif	42,33 \pm 12,62 ^{bc}
ekstrak dosis 200 mg/kgBB	30,95 \pm 4,3 ^{bd}
ekstrak dosis 400 mg/kgBB	45,26 \pm 11,34 ^c
ekstrak dosis 600 mg/kgBB	24,04% \pm 2,4 ^{ad}

Keterangan: huruf yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan menggunakan uji *one way anova* dan dilanjutkan uji LSD pada taraf kepercayaan 95%

Pada tabel 4.2 kontrol negatif menunjukkan rata-rata presentase penurunan terendah dibanding dengan 5 kelompok yang lain. Hal tersebut dikarenakan kontrol

negatif hanya diberi suspensi CMC Na 1% yang berfungsi sebagai *suspending agent* dan tidak memiliki aktivitas antidiabetes. Terjadinya penurunan kadar glukosa darah dikarenakan penggunaan dosis aloksan saat induksi hanya merusak sebagian sel β pankreas, sehingga sel-sel yang tidak mengalami kerusakan tetap dapat memproduksi insulin. Sel juga memiliki kemampuan untuk meregenerasi dirinya sendiri walaupun jumlah insulin yang dikeluarkan tidak sebanding dengan kadar glukosa yang terlalu tinggi, sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah meskipun tidak signifikan (Chaungale, 2007).

Persentase penurunan kadar glukosa darah tertinggi pada kelompok dosis 400 mg/kgBB sebesar 45,26%. Persentase penurunan kadar glukosa darah kelompok perlakuan dengan dosis 200 mg/kgBB yaitu sebesar 30,95% dan dosis 600 mg/kgBB sebesar 24,04%, dimana nilai tersebut berada dibawah nilai kelompok kontrol positif yaitu sebesar 42,33%. Pada kelompok kontrol positif yang diberi glibenklamid dengan dosis 1,3 mg/kgBB memiliki persentase penurunan kadar glukosa darah menciit yang sebanding dengan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol kulit buah rambutan 400 mg/kgBB, hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak memiliki aktivitas yang baik dan sama dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan kelompok kontrol positif yang diberi glibenklamid.

Kontrol positif yang digunakan adalah glibenklamid. Glibenklamid yang digunakan dalam kelompok kontrol positif adalah dosis 1,3 mg/kgBB. Glibenklamid digunakan karena merupakan obat diabetes yang sering digunakan pada pengobatan diabetes melitus. Glibenklamid merupakan salah satu obat turunan sulfonilurea dengan potensi menurunkan kadar glukosa darah lebih tinggi dibandingkan dengan sulfonilurea lain. Golongan obat ini disebut juga *insulin secretagogues*, kerjanya merangsang sekresi insulin dari granul sel-sel β Langerhans pankreas. Rangsangannya melalui iteraksi dengan *ATP-sensitivase K channel* pada membran sel-sel β yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca maka ion Ca^{++} akan masuk sel β , merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin (Ganiswara *et al.*, 2010).

Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan metode analisa varian (ANOVA) satu arah pada taraf kepercayaan 95% untuk menguji perbedaan antar kelompok terhadap kadar glukosa darah. Berdasarkan hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro wilk test* dan homogenitas didapatkan probabilitas menunjukkan hasil $p > 0,05$, sehingga variabel memiliki distribusi yang normal. Pengujian homogenitas bertujuan untuk mengetahui apakah objek yang diteliti mempunyai varian yang sama. Uji homogenitas variansi diperlukan sebelum membandingkan dua kelompok atau lebih, agar perbedaan yang ada bukan disebabkan oleh adanya perbedaan data dasar (Irianto, 2004). Pada uji homogenitas diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,086. Nilai $p > 0,05$ menunjukkan bahwa varian dua atau lebih kelompok data adalah homogen (Santoso, 2008), sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan varian antara kelompok yang dibandingkan dan data bersifat homogen sehingga dilanjutkan pada pengujian menggunakan metode *one way anova*.

Uji statistika *one way anova* dilakukan dengan menggunakan software SPSS 16.0. Hasil uji *one way anova* pada taraf kepercayaan 95% memiliki nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) dapat ditunjukkan pada lampiran C.3. Nilai signifikansi $< 0,05$ hal ini berarti bahwa data dalam penelitian memiliki perbedaan bermakna pada minimal satu pasang kelompok uji. Uji LSD dilakukan untuk mengetahui kelompok perlakuan yang mana saja yang berbeda bermakna.

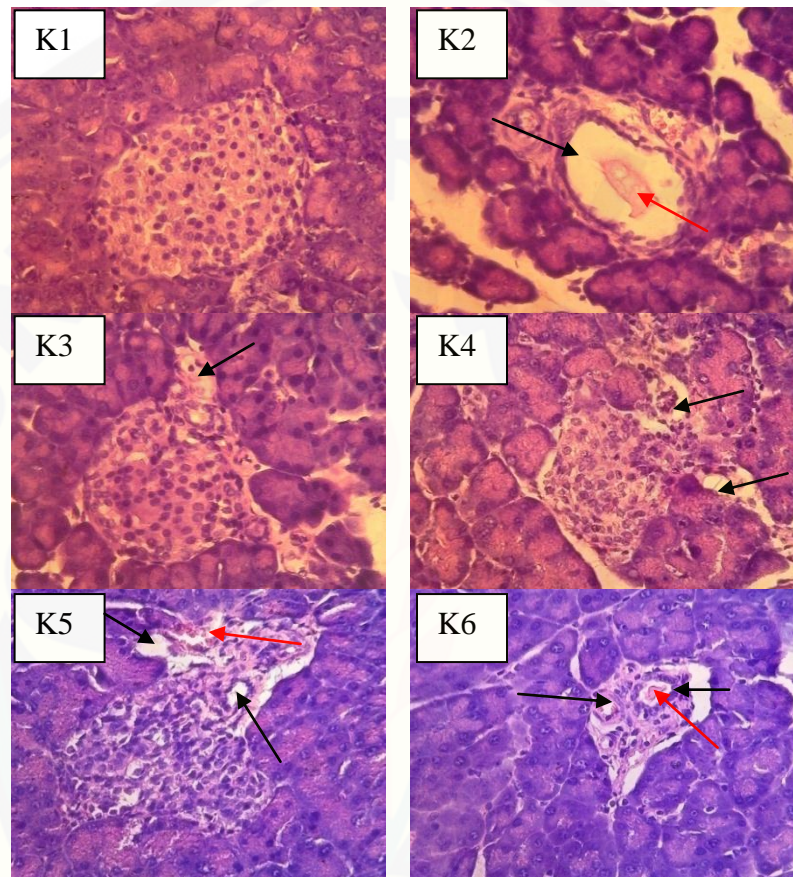
Data hasil analisis LSD (Lampiran C.4) menunjukkan hasil statistik kelompok perlakuan. Kelompok hewan coba yang diberi ekstrak etanol kulit buah rambutan pada dosis 200 mg/kgBB; 400 mg/kgBB; 600 mg/kgBB, kontrol normal, dan kontrol positif terdapat perbedaan yang bermakna dengan kontrol negatif. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan selama 14 hari dapat mempengaruhi kadar glukosa darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan. Kelompok perlakuan dosis 200 mg/kgBB tidak terdapat berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif, dan perlakuan dosis 600 mg/kgBB. Kelompok perlakuan dosis 400 mg/kgBB tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif.

Kelompok perlakuan dosis 600 mg/kgBB terdapat perbedaan yang signifikan dengan kontrol negatif, positif, dan perlakuan dosis 400 mg/kgBB. Kelompok kontrol positif tidak berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan dosis 200 mg/kgBB dan dosis 400 mg/kgBB. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak dengan dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB memiliki aktivitas yang baik dan sama dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan kelompok kontrol positif, sedangkan dengan dosis 600 mg/kgBB terdapat perbedaan yang signifikan. Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan dosis 600 mg/kgBB menunjukkan aktivitas antidiabetes yang menurun jika dibandingkan dengan dosis 200 mg/kgBB dan dosis 400 mg/kgBB.

Respon obat seharusnya akan meningkat sebanding dengan dosis yang ditingkatkan. Dosis meningkat namun tidak sebanding dengan respon hal ini disebabkan karena telah tercapai dosis yang sudah tidak dapat meningkatkan respon lagi. Hal ini sering terjadi pada obat bahan alam, karena terdiri dari berbagai macam komponen senyawa yang dikandungnya, dimana komponen-komponen tersebut saling bekerjasama untuk menimbulkan efek. Meningkatnya dosis maka jumlah senyawa kimia yang dikandung semakin banyak, sehingga kemungkinan dapat terjadi interaksi merugikan yang menyebabkan penurunan efek (Pasaribu *et al.*, 2012).

Penelitian ini tidak hanya mengamati pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan terhadap kadar glukosa darah hewan coba saja, namun dilakukan pengamatan terhadap histologi pankreas hewan coba pada semua perlakuan. Preparat histologi dibuat dengan metode blok parafin dengan pewarnaan *Hematoxylen-Eosin* agar pulau-pulau Langerhans dapat terlihat kontras. Preparasi organ pankreas dilakukan dengan pewarnaan *Hematoxylen-Eosin* yang disajikan pada gambar 4.1. Pankreas digunakan sebagai parameter langsung karena pankreas berperan dalam sistem pengaturan glukosa dalam darah. Pankreas memiliki sel-sel β yang bertugas mensekresi insulin. Pengaktifan kerja insulin disinyalir oleh adanya kelebihan kadar glukosa dalam darah (Dalimarta, 2007). Oleh karena itu persen kerusakan pulau Langerhans dapat direpresentasikan sebagai indikator adanya kerusakan maupun

adanya pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan terhadap organ pankreas pada kondisi hiperglikemik. Persen kerusakan pulau langerhans dapat dilihat pada tabel 4.3.



Gambar 4.1. Gambaran histologi pulau langerhans pankreas mencit perbesaran 400x dengan irisan melintang. Keterangan : (K1) Kontrol normal, (K2) Kontrol negatif, (K3) Kontrol positif, (K4) Ekstrak 200 mg/kgBB, (K5) Ekstrak 400 mg/kgBB, dan (K6) Ekstrak 600 mg/kgBB

—→ Vakuolisasi —→ Kongesti

Tabel 4.3 Persen kerusakan pulau Langerhans

Kelompok	% Kerusakan pulau Langerhans \pm SD
Kontrol negatif	30,25 \pm 6,47
Kontrol positif	8,61 \pm 2,36 ^{ab}
ekstrak dosis 200 mg/kgBB	13,08 \pm 3,95 ^{acd}
ekstrak dosis 400 mg/kgBB	7,96 \pm 1,64 ^{bc}
ekstrak dosis 600 mg/kgBB	16,79 \pm 3,57 ^d

Keterangan: huruf yang sama, menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan menggunakan uji *one way anova* dan dilanjutkan uji LSD pada taraf kepercayaan 95%

Tanda panah warna merah menunjukkan kongesti dan hitam menunjukkan vakuola pada gambar 4.1 menunjukkan kerusakan sel yang ditandai dengan adanya ruang kosong pada islet langerhans. Pada gambar K1 tidak terjadi kerusakan sel dan terlihat inti sel (warna ungu pada islet) sangat padat serta tidak terdapat vakuolisasi maupun kongesti yang mengindikasikan bahwa pulau langerhans dalam keadaan normal (tidak terjadi kerusakan). Pada gambar K2 terjadi kerusakan sel yang relatif parah yang ditunjukkan dengan persen kerusakan pulau Langerhans sebesar 30,25%, dimana hasil tersebut menunjukkan persen kerusakan terbesar dibandingkan K3, K4, K5, dan K6. Hal ini mengindikasikan bahwa mencit mengalami gangguan sekresi insulin yang mengarah pada gangguan homeostatis glukosa darah akibat kerusakan sel-sel pankreas sehingga mencit mengalami diabetes melitus. Kerusakan sel-sel pankreas ditandai dengan terdapatnya vakuola dan kongesti pada pulau Langerhans. Infiltrasi sel radang menunjukkan adanya peningkatan aliran darah dalam pulau Langerhans akibat pemberian aloksan yang bekerja pada sel β , sehingga dapat menyebabkan kongesti. Kerusakan sel menyebabkan perubahan-perubahan lisis yang melibatkan sitoplasma sel, yang dicirikan dengan adanya bentukan-bentukan vakuola (Jerry, 1983).

Pada hasil uji statistik diperoleh hasil $p > 0,05$, sehingga dapat diketahui bahwa ada perbedaan nyata antar perlakuan sebagaimana disajikan pada lampiran E.3.

Perlakuan K3, K4, K5, dan K6 nilai rata-rata persen kerusakan pulau Langerhans berada di bawah nilai kontrol negatif. Hasil tersebut dapat menunjukkan adanya pemulihan kondisi kerusakan pulau langerhans yang terlihat dengan semakin berkurangnya luas area kosong (lumen) dan peningkatan jumlah sel beta di dalam pulau langerhans. Penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan kerusakan pulau Langerhans pankreas pada perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambutan dengan dosis 200 mg/kg BB, dosis 400 mg/kgBB, dan dosis 600 mg/kgBB diduga karena adanya senyawa antioksidan yang dapat meredam kerusakan oksidatif akibat radikal bebas, sehingga dapat mencegah kerusakan sel β pankreas lebih lanjut (Winarsi, 2007).

Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) ditemukan mengandung senyawa golongan alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan kandungan tertinggi senyawa golongan fenolik dengan komponen utama geraniin, asam elagat, dan korilagin (Thitilertdecha *et al.*, 2010). Salah satu kandungan kimia yang terdapat pada kulit buah rambutan yaitu fenol yang diduga mampu menurunkan glukosa darah pada tubuh. Peran fenol sebagai antioksidan diduga mampu melindungi sel β pankreas dari efek toksik radikal bebas yang diproduksi dibawah kondisi hiperglikemia kronis. Antioksidan fenol dalam ekstrak etanol kulit buah rambutan berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara mencegah terjadinya oksidasi yang berlebihan sehingga kerusakan pada sel β pankreas dapat dicegah dan menjaga kandungan insulin didalamnya. Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein dan lemak. Beberapa penelitian terdahulu membuktikan bahwa antioksidan fenol teh hijau mampu mengurangi stres oksidatif dengan cara mencegah terjadinya reaksi berantai pengubahan superoksida menjadi hidrogen superoksida dengan mendonorkan atom hidrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) fenol untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Sabu *et al.*, 2002). Stres oksidatif secara langsung mempengaruhi dinding vaskular, sehingga berperan penting dalam patofisiologi terjadinya komplikasi diabetes tipe 2 (Soetedjo, 2009).

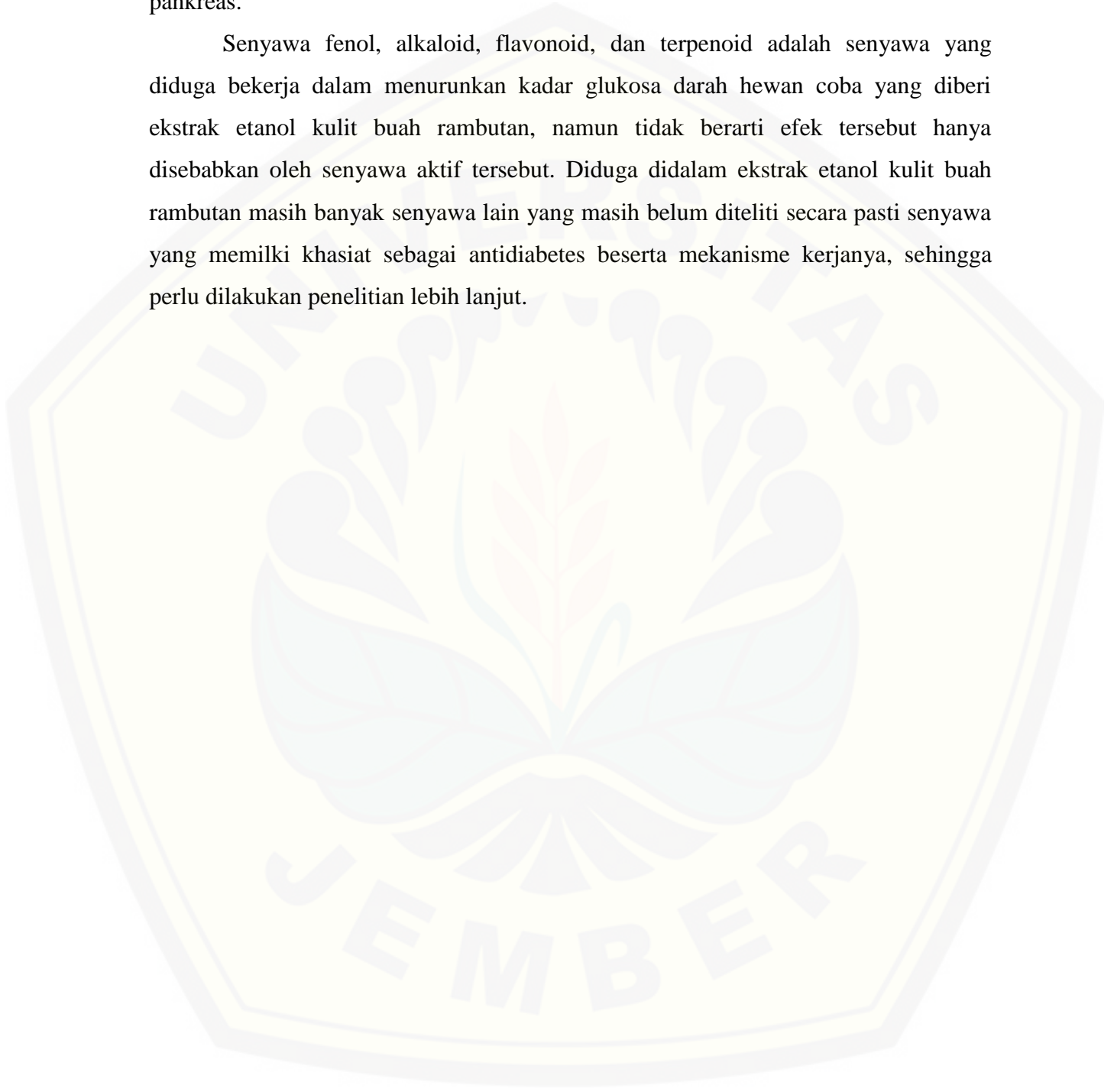
Peningkatan suplai antioksidan yang cukup akan membantu pencegahan komplikasi klinis diabetes melitus. Geraniin merupakan salah satu komponen senyawa fenolik yang terkandung didalam kulit buah rambutan yang dapat mencegah pada jalur poliol (penghambatan aldol reduktase), dan pembentukan AGE (Palanisamy *et al.*, 2011a) sehingga dapat menghambat tahap awal retinopati, nefropati, dan neuropati (Ueno *et al.*, 2002).

Senyawa lain pada ekstrak etanol kulit buah rambutan yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah flavonoid. Flavonoid memiliki efek penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase melalui ikatan hidrosilasi dan substitusi pada cincin β . Prinsip penghambatan ini serupa dengan *acarbose* yang selama ini digunakan sebagai obat untuk penanganan diabetes melitus, yaitu dengan menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat dan disakarida dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa (Ho dan Bray. 1999). Senyawa Alkaloid bekerja dengan menstimulasi hipotalamus untuk meningkatkan sekresi *Growth Hormone Releasing Hormone* (GHRH), sehingga sekresi *Growth Hormone* (GH) pada hipofisis meningkat. Kadar GH yang tinggi akan menstimulasi hati untuk mensekresikan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1). IGF-1 mempunyai efek dalam menginduksi hipoglikemia dan menurunkan glukoneogenesis sehingga kadar glukosa darah dan kebutuhan insulin menurun. IGF-1 melalui *negative feed back system* akan menormalkan kembali kadar GH (Bunting *et al.*, 2006).

Senyawa terpenoid di dalam ekstrak etanol kulit buah rambutan juga membantu dalam mengurangi kerusakan pulau Langerhans pankreas. Penelitian yang dilakukan oleh Cho *et al* (2009) senyawa terpenoid terbukti dapat menghambat terbentuknya TNF- α , sitokin, dan menghambat sintesis iNOS dengan cara menekan ekspresi mRNA iNOS. iNOS pada suatu jaringan menunjukkan terjadinya proses peradangan pada jaringan. iNOS merupakan enzim yang mengkatalisis reaksi pembentukan radikal NO (*Nitric Oxide*). Terhambatnya sintesis iNOS menyebabkan

produksi NO menjadi terhambat, sehingga dapat menurunkan kadar NO pada sel beta pankreas.

Senyawa fenol, alkaloid, flavonoid, dan terpenoid adalah senyawa yang diduga bekerja dalam menurunkan kadar glukosa darah hewan coba yang diberi ekstrak etanol kulit buah rambutan, namun tidak berarti efek tersebut hanya disebabkan oleh senyawa aktif tersebut. Diduga didalam ekstrak etanol kulit buah rambutan masih banyak senyawa lain yang masih belum diteliti secara pasti senyawa yang memiliki khasiat sebagai antidiabetes beserta mekanisme kerjanya, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilaksanakan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) memiliki aktivitas antidiabetes pada mencit yang diinduksi aloksan.
2. Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) dosis 400 mg/kgBB menurunkan kadar glukosa dengan persentase terbesar dan tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif.
3. Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) dapat meregenerasi jaringan pulau Langerhans pankreas paling baik pada dosis 400 mg/kgBB dengan persentase kerusakan pulau langerhans paling rendah yaitu sebesar 7,96%.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, saran yang diberikan oleh peneliti adalah :

1. Diperlukan skrining fitokimia untuk mengetahui senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.).
2. Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) dapat digunakan sebagai antidiabetes, namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kandungan senyawa aktif yang berperan dalam aktivitas antidiabetes beserta mekanisme aksinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyatussoffi, N. dan Abdulgani, N. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Struktur Histologi Pankreas dan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikemik. *Jurnal Sains Dan Seni POMITS* Vol. 2, No.1, (2013) 2337-3520.
- Akrom, Harjanti, P., dan Armansyah, T. 2014. Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Umbi Ketela Rambat (*Ipomoea Batatas*) (EEUKR) pada Mencit Swiss yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacia*, Vol. 4, No. 1, 2014 : 65-76.
- Andrie, M., Taurina, W., dan Ayunda, R. 2014. Uji Aktivitas Jamu Gendong Kunyit Asam (*Curcuma Domestica* Val.; *Tamarindus Indica* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin. *Traditional Medicine Journal*, Vol. 19(2), p 97-104 ISSN : 1410-5918
- American Diabetes Association. 2013. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. DOI: 10.2337/dc13-S011.Vol.36.
- Arifin, H., Mellisa, dan Almahdy, A. 2004. Efek antidiabetes ekstrak etanol daun *Eugenia cumini* L. *Jurnal JUMPA*, 13, 1, 32-37.
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta: UI Press pp: 605-18.
- Brownlee, M. 2003. A Radical Explanation for Glucose-Induced β Cell Dysfunction. *J Clin Invest* 112 : 1788-1790.
- Bunting, K., Wang, J.K., dan Shannan, M.F. 2006. Control of Interleukin-2-gene Transcription: a Paradigm For Inducible, Tissue Specific Gene Expressions. Interleukins, eds. G. Litwack. 74 : Elsevier Academic Press Inc pp 105-145
- Cho, W., Nam, J.W., Kang, H.J., Windono, T., Seo, E.K., dan Lee, K.T. 2009. Zedoarondiol isolated from the rhizome of *Curcuma heyneana* is involved in the inhibition of iNOS, Cox-2, and proinflammatorycytokines via thedownregulation of NF kappaBpathway in LPS-stimulated murine. *Int Immunopharmacol*. 9(9):1049-57.

- Clark, A. 2004. Morphology of Pancreas in Normal and Diabetic States. *International Text Book of Diabetes Mellitus, Third Edition*. John Wiley and Sons, Ltd: New York.
- Colca, J. 1983. Alloxan Inhibition of Ca²⁺ and Calmodulin Dependent Protein Kinase Activity in Pancreatic Islet. *Journal of Biological Chemistry*. 27: 50-28.
- Corwin, E.J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta : EGC.
- Dalimartha, S. 2007. *Tanaman Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Penebar Swadaya: Jakarta.
- Darwis, D. 2000. Uji Kandungan Fitokimia Metabolit Sekunder. Metode Lapangan dan Laboratorium. Workshop Pengembangan Sumberdaya Manusia dalam Bidang Kimia Organik Bahan Alam Hayati. Dirjen Dikti Depdiknas, Padang, 9-14.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., dan Posey, L.M. 2008. *Pharmacotherapy A Phathophysiologic Approach Seventh Edition*. United States of America : The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Edem, D.O. 2009. Hypoglycemic Effects of Ethanolic Extracts of Alligator Pear Seed (*Persea Americana Mill*) in Rats, *European Journal of Scientific Research*, 33,4 ,669-678.
- Federer, W. 1991. *Statistics and society: data collection and interpretation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker.
- Ganong, W. F. 2002. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Terjemahan Petrus Andrianto. Jakarta: EGC.
- Goodman dan Gilman. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. The Mc Graw Hill. USA. 2008.
- Gunawan, S, Setiabudy R., Nafrialdi, dan Elysabeth. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Gaya Baru.
- Guyton, A. C. dan Hall, J. E. 2007. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*. Jakarta : EGC.
- Harborne, J.B. 1987. *Metode Fitokimia : Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. ITB : Bandung.

- Ho, E. dan Bray, T.M. 1999. Antioxidants, NFKB Activation, and Diabetogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999 Dec: 222(3): 205-13
- International Diabetes Federation. 2005. *Panduan Global untuk Diabetes Tipe 2.* Available from: <http://www.idf.org>
- Irianto, A. 2004. *Statistik : Konsep Dasar, Aplikasi, dan Pengembangannya.* Jakarta : Kharisma Putra Utama.
- Jerry, R., Co1ca,.S., Kotagal, N., Brooks, C.L., Lacy, P.E., Landt, M., dan McDaniel,M.L. 1983. Alloxan Inhibition of a Ca²⁺- and Calmodulin-dependent Protein Kinase Activity in Pancreatic Islets, *The Journal Of Biological Chemistry*,258, 12, 7260-7263.
- Junqueira L.C. 1995. *Histologi dasar.* 1st ed. Jakarta: EGC, pp: 314-6
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Diabetes Melitus Penyebab Kematian Nomor 6 di Dunia : Kemenkes Tawarkan Solusi Cerdik Melalui Posbindu. <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/rilisberita> [3 April 2015]
- Marin L. 2008. Anatomy, Histologi, & Embrilogy of the Pancreas. <http://anatomypics.wordpress.com/2008/12/23/23-anatomy-histologyembriologi-of-the-pankreas/>
- Muchid, A., Umar, F., Ginting, N. M., Basri, C., Wahyuni, R., Helmi, R., Istiqomah, S. N., Lestari, S. B., Syamsudin, F., Pamela, D. S., Astuti, Fitra B., Retnohidayanti, D. dan Masrul. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus.* Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Muhtadi, Primarianti, A.U., dan Sujono, T.A. 2015. Antidiabetic Activity of Durian (*Durio zibethinus Murr.*) and Rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) Fruit Peels in Alloxan Diabetic Rats. *Procedia Food Science* 3 (2015) 255 – 261.
- N, Takasu, Komiya I., Asawa T., Nagasawa Y., dan Yamada. 1991. Streptozocin- and Alloxan-Induced H₂O₂ Generation and DNA Fragmentation in Pancreatic islets. H₂O₂ as Mediator for DNA Fragmentation. Japan: Department of Gerontology, Endocrinology, and Metabolism, School of Medicine, Shinshu University, Nagano-ken, *Pubmed Journal*, 40, 9, 1141-1145.

- Ndraha, S. 2014. Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksanaan Terkini. *Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Krida Wacana Jakarta* Vol. 27, No.2, Agustus 2014
- Ogundipe, O.O., Moody, J.O., Akiyemi, T.O., dan Raman, A. 2003. *Hypoglycemic potentials of methanolic extracts of selected plant foods in alloxanized mice.*
- Palanisamy, U., Cheng, H. M., Masilamani, T., Subramaniam, T., Ling, L. T., dan Radhakrishnan, A. K. 2011a. Rambutan rind in the management of hyperglycemia. *Food Research International* 44 (2011) 2278–2282
- Palanisamy, U., Cheng, H. M., Masilamani, T., Subramaniam, T., Ling, L. T., dan Radhakrishnan, A. K. 2011b. Rapid isolation of geraniin from *Nephelium lappaceum* rind waste and its anti-hyperglycemic activity. *Food Chemistry* 127 (2011) 21–27
- Pasaribu, F., Sitorus, P., dan Saiful Bahri, S. 2012. Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology, 2012 Vol.1 (1): 1-8*
- Pearce, E. 1999. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Terjemahan Sri Yuliani Handoyo. Jakarta: Gramedia.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2011. Konsensus pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. hlm.4-10, 15-29
- Plantamor. <http://www.plantamor.com/index.php?plant=40>[03 April 2015]
- Rerup, C.C. 1970. Drugs Producing Diabetes Through Damage of the Insulin Secreting Cells. *Pharmacological Reviews*, 22 ,4, 485-515.
- Ruhe, P dan McDonald, R. 2001. Use of Antioxidant Nutrient in The Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *Journal of The American College of Nutrition*, 20(5), 363-369.
- Rukmana, R. 2002. *Komunitas Unggulan dan Prospek Agrobisnis*. Jogjakarta: Penerbit Kanisius.
- Sabu, M.C., K. Smitha dan K. Ramadasan. 2002. Anti-diabetic Activity of Green Tea Polyphenols and Their Role In Reducing Oxidative Stress In Experimental Diabetes. *J. Ethnopharmacol* ;83, 109-116

- Samuagam, L., Khoo1, H.Eng., Akowuah, G.A., Okechukwu, P.N., dan Yim, H. S. 2014. HPLC Analysis Of Antioxidant Compounds In Some Selected Tropical Fruits' Peel. *Innovative Romanian Food Biotechnology* Vol. 14, Issue Of March, 2014.
- Sari, D.K., Wardhani, D.H., dan Prasetyaningrum, A. 2012. Pengujian Kandungan Total Fenol *Kappahycus Alvarezzi* dengan Metode Ekstraksi Ultrasonik dengan Variasi Suhu dan Waktu. *SNST ke-3 Tahun 2012* ISBN 978-602-99334-1-3
- Sartono. 2002. *Racun dan keracunan*. Jakarta: Widya Medika.
- Setiawan, B., dan Suhartono, E. 2005. Stres Oksidatif dan Peran Anti Oksidan pada Diabetes Melitus. *Majalah kedokteran Indonesia*. 55(2): 86-89.
- Siswandono, S.B. 2000. *Kimia Medisinal 2*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sutedjo, A.Y. 2009. *Buku Saku Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Yogyakarta : Amara Book.
- Subroto, A. 2006. *Ramuan Herbal untuk Diabetes Melitus*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Subowo. 1992. *Histologi Umum*. 2nd ed. Jakarta: bumi aksara, pp: 38-9.
- Sudoyo, W A., Setyohadi, B., Alwi, I., K. Simadibrata, M., dan Setiati S. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III (Edisi IV). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
- Szkudelski, T. 2001. The Mechanism Of Alloxan And *Streptozotocin* Action In β Cells Of The Rat Pancreas, *Physiology Research*, 50: 536-54.
- Thitilertdecha, N., Teerawatgulra, A., Kilburn, J.D., dan Rakariyatham, N. 2010. Identification of Major Phenolic Compounds from *Nephelium lappaceum* L. and their Antioxidant Activities. *Molecules* 15: 1453-1465.
- Thompson, E.P. 1990. *Bioscreening of Drug, evaluation Technique & Pharmacology*. New York: Weinheim Basel Cambridge.
- Tjay, T.H. dan Rahardja, K. 2010. *Obat-Obat Penting*, edisi keenam (cetakan ketiga). Jakarta : PT. Elex Media Komputindo.

Ueno, Y., Kizaki, M., Nakagiri, R., Kamiya, T., Sumi, H., dan Osawa, T. 2002. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *J Nutr* 2002;132:897-900.

Voight, 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi 5. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.

Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal*. Yogyakarta : Kanisius.



LAMPIRAN

LAMPIRAN A. Data Dosis dan Volume Suspensi Uji yang diberikan pada Hewan Coba

A.1 Kelompok Kontrol Negatif (CMC Na1%)

Sediaan muchilago CMC Na 1% = 1 g/100ml

Ditimbang 1g CMC Na dalam 100 ml

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-15 (g)	Volume sediaan (mL)
1	22	0,22	25	0,25
2	20	0,20	24	0,24
3	24	0,24	27	0,27
4	23	0,23	26,5	0,27

A.2 Kelompok Kontrol Positif (Glibenklamid 1,3 mg/kgBB)

Dosis terapi glibenklamid pada manusia 10 mg/kgBB

Konversi dosis pada mencit : $10 \text{ mg/kgBB} \times 0,0026 = 0,026\text{mg} / 20 \text{ g BB mencit}$
 $= 1,3 \text{ mg/kgBBmencit}$

Berat badan mencit rata-rata 20 g, maka :

Dosis : $1,3 \text{ mg}/1000\text{g} \times 20 \text{ g} = 0,026 \text{ mg}$

Volume sediaan : $0,026 \text{ mg}/0,13 \times 1 \text{ mL} = 0,2 \text{ mL}$

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-15 (g)	Volume sediaan (mL)
1	21	0,21	24	0,24
2	24	0,24	21	0,21
3	25	0,25	20,5	0,21
4	24	0,24	28	0,28

A.3 Kelompok Uji Ekstrak etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum* L,) (200mg/kgBB)

Misal:Sediaan suspense ekstrak total 2% = 2 g/100 mL = 20 mg/mL

Dosis ekstrak 200 mg/kgBB

Berat badan mencit rata-rata 20 g, maka :

Dosis untuk mencit 20 g : $20 \text{ g} / 1000 \text{ g} \times 200 \text{ mg} = 4 \text{ mg}$

Volume sediaan : $4 \text{ mg} / 20 \text{ mg} \times 1 \text{ ml} = 0,2 \text{ mL}$

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-15 (g)	Volume sediaan (mL)
1	26,8	0,27	28	0,28
2	25	0,26	28,8	0,29
3	28,2	0,28	26,8	0,27
4	29,9	0,3	32	0,32

A.4 Kelompok Uji Ekstrak etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum* L,) (400mg/kgBB)

Misal:Sediaan suspense ekstrak total 4% = 4 g/100 mL = 40 mg/mL

Dosis ekstrak 400 mg/kgBB

Berat badan mencit rata-rata 20 g, maka :

Dosis untuk mencit 20 g : $20 \text{ g}/1000\text{g} \times 400 \text{ mg} = 8 \text{ mg}$

Volume sediaan : $8 \text{ mg}/40\text{mg} \times 1 \text{ ml} = 0,2 \text{ mL}$

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-15 (g)	Volume sediaan (mL)
1	22,5	0,23	20,8	0,21
2	23	0,23	21,3	0,21
3	24,5	0,25	23,4	0,23
4	29,9	0,3	25	0,25

A.5 Kelompok Uji Ekstrak etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum* L,) (600mg/kgBB)

Misal: Sediaan suspensi ekstrak total 6% = $6 \text{ g}/100 \text{ mL} = 60 \text{ mg/mL}$

Dosis tunggalekstrak 600 mg/kgBB

Berat badan mencit rata-rata 20 g, maka :

Dosis untuk mencit 20 g : $20 \text{ g}/1000\text{g} \times 600 \text{ mg} = 12 \text{ mg}$

Volume sediaan : $12 \text{ mg}/60 \text{ mg} \times 1 \text{ ml} = 0,2 \text{ mL}$

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-15 (g)	Volume sediaan (mL)
1	26,7	0,27	22	0,22
2	28	0,28	29,2	0,3
3	25	0,25	24,2	0,24
4	23,4	0,23	25,3	0,25

LAMPIRAN B. Data Hasil Uji Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) (200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 600mg/kgBB) terhadap kadar glukosa darah mencit yang diinduksi aloksan

B.1 Kelompok Kontrol Normal

Replikasi	Hari ke-0		Hari ke-15		%Penurunan kadar glukosa darah
	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	
1	24	120,25	27,5	102,14	15,06%
2	21	158,77	24	123,04	22,58%
3	23	154,32	25	114,45	25,84%
4	25	166,44	28	103,52	11,09%
				Rata-rata	18,62%
				SD	6,74%

B.2 Kelompok Kontrol Negatif (CMC Na 1%)

Replikasi	Hari ke-0		Hari ke-15		%Penurunan kadar glukosa darah
	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	
1	27	663,13	28	649,67	2,03%
2	23,6	595,68	24,5	559,33	6,26%
3	21	657,58	23,5	624,50	5,03%
4	27,3	656,87	26,5	577,72	12,05%
				Rata-rata	6,34%
				SD	4,2%

B.3 Kelompok Kontrol Positif (Glibenklamid 1,3 mg/kgBB)

	Hari ke-0	Hari ke-15
--	-----------	------------

Replikasi	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	%Penurunan kadar glukosa darah
1	21,2	478,39	25,5	209,18	56,27%
2	22	587,69	24,5	350,08	40,43%
3	21,6	527,96	24	390,02	26,13%
4	22,5	387,18	25	207,15	46,50%
				Rata-rata	42,33%
				SD	12,62%

B.4 Data Hasil Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) dosis 200 mg/kgBB

Replikasi	Hari ke-0		Hari ke-15		%Penurunan kadar glukosa darah
	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	
1	26,8	654,87	28	417,55	36,24%
2	25	677,81	28,8	481,78	28,92%
3	28,2	529,26	26,8	390,02	26,31%
4	29,9	596,68	32	402,00	32,33%
				Rata-rata	30,95%
				SD	4,3%

B.5 Data Hasil Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) dosis 400 mg/kgBB

Replikasi	Hari ke-0		Hari ke-15		%Penurunan kadar glukosa darah
	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	
1	22,5	678,00	20,8	299,13	55,88%
2	23	629,23	213	304,03	51,68%
3	24,5	684,64	23,4	388,14	43,31%
4	29,9	630,77	25	441,78	30,16%
				Rata-rata	45,26%
				SD	11,34%

B.6 Data Hasil Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) dosis 600 mg/kgBB

Replikasi	Hari ke-0		Hari ke-15		%Penurunan kadar glukosa darah
	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	BB (g)	Glukosa (mg/dl)	
1	26,7	652,52	22	500,03	23,37%
2	28	550,23	29,2	431,64	21,55%
3	25	591,52	24,2	449,50	24,00%
4	23,4	560,10	25,3	407,21	27,30%
				Rata-rata	24,04%
SD					2,4%

LAMPIRAN C. Hasil Uji *One Way ANOVA***C.1 Test of Normality**

perlakuan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig,	Statistic	df	Sig,
persen penurunan	kontrol normal	,220	4	,	,945	4	,687
	kontrol negatif	,258	4	,	,950	4	,719
	kontrol positif	,190	4	,	,988	4	,946
	ekstrak 200 mg/kgBB	,181	4	,	,984	4	,924
	ekstrak 400 mg/kgBB	,214	4	,	,942	4	,669
	ekstrak 600 mg/kgBB	,259	4	,	,952	4	,731

a,Lilliefors Significance
Correction

C.2 Test of Homogeneity of Variances**Test of Homogeneity of Variances**

persen penurunan

Levene Statistic	df1	df2	Sig,
2,320	5	18	,086

C.3 ANOVA

ANOVA

persen penurunan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4336,352	5	867,270	13,858	,000
Within Groups	1126,477	18	62,582		
Total	5462,830	23			

C.4 Post Hoc Test

Multiple Comparisons

persen
penurunan
LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol normal	kontrol negatif	12,30000*	5,59384	,041	,5478	24,0522
	kontrol positif	-23,69000*	5,59384	,000	-35,4422	-11,9378
	ekstrak 200 mg/kgBB	-12,30750*	5,59384	,041	-24,0597	-,5553
	ekstrak 400 mg/kgBB	-26,61500*	5,59384	,000	-38,3672	-14,8628
	ekstrak 600 mg/kgBB	-5,41250	5,59384	,346	-17,1647	6,3397
kontrol negatif	kontrol normal	-12,30000*	5,59384	,041	-24,0522	-,5478
	kontrol positif	-35,99000*	5,59384	,000	-47,7422	-24,2378
	ekstrak 200 mg/kgBB	-24,60750*	5,59384	,000	-36,3597	-12,8553

	ekstrak 400 mg/kgBB	-38,91500*	5,59384	,000	-50,6672	-27,1628
	ekstrak 600 mg/kgBB	-17,71250*	5,59384	,005	-29,4647	-5,9603
kontrol positif	kontrol normal	23,69000*	5,59384	,000	11,9378	35,4422
	kontrol negatif	35,99000*	5,59384	,000	24,2378	47,7422
	ekstrak 200 mg/kgBB	11,38250	5,59384	,057	-,3697	23,1347
	ekstrak 400 mg/kgBB	-2,92500	5,59384	,607	-14,6772	8,8272
	ekstrak 600 mg/kgBB	18,27750*	5,59384	,004	6,5253	30,0297
ekstrak 200 mg/kgBB	kontrol normal	12,30750*	5,59384	,041	,5553	24,0597
	kontrol negatif	24,60750*	5,59384	,000	12,8553	36,3597
	kontrol positif	-11,38250	5,59384	,057	-23,1347	,3697
	ekstrak 400 mg/kgBB	-14,30750*	5,59384	,020	-26,0597	-2,5553
	ekstrak 600 mg/kgBB	6,89500	5,59384	,234	-4,8572	18,6472
ekstrak 400 mg/kgBB	kontrol normal	26,61500*	5,59384	,000	14,8628	38,3672
	kontrol negatif	38,91500*	5,59384	,000	27,1628	50,6672
	kontrol positif	2,92500	5,59384	,607	-8,8272	14,6772
	ekstrak 200 mg/kgBB	14,30750*	5,59384	,020	2,5553	26,0597
	ekstrak 600 mg/kgBB	21,20250*	5,59384	,001	9,4503	32,9547
ekstrak 600 mg/kgBB	kontrol normal	5,41250	5,59384	,346	-6,3397	17,1647
	kontrol negatif	17,71250*	5,59384	,005	5,9603	29,4647
	kontrol positif	-18,27750*	5,59384	,004	-30,0297	-6,5253
	ekstrak 200 mg/kgBB	-6,89500	5,59384	,234	-18,6472	4,8572
	ekstrak 400 mg/kgBB	-21,20250*	5,59384	,001	-32,9547	-9,4503

*, The mean difference is significant at the 0,05 level,

D. Tabel Persen Kerusakan Pulau Langerhans Pankreas

Replikasi	% Kerusakan Pulau Langerhans				
	kontrol (-)	Kontrol (+)	Dosis 200mg/kgBB	Dosis 400 mg/kgBB	Dosis 600mg/kgBB
1	34,62	13,51	8,15	7,4	14,56
2	21,29	9,79	16,17	10,16	21,78
3	29,73	8,18	16,36	8,03	13,9
4	35,34	8,97	11,6	6,25	16,9
Rata-rata \pm SD	30,25 \pm 6,47	8,61 \pm 2,36	13,08 \pm 3,95	7,96 \pm 1,64	16,79 \pm 3,57

LAMPIRAN E. Hasil Uji One Way Anova**E.1 Test of Normality**

kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
persen kerusakan pankreas	kontrol negatif	,251	4	,	,873	4	,310
	kontrol positif	,304	4	,	,865	4	,279
	ekstrak 200 mg/kgBB	,284	4	,	,876	4	,321
	ekstrak 400 mg/kgBB	,233	4	,	,964	4	,807
	ekstrak 600 mg/kgBB	,237	4	,	,881	4	,344

a,Lilliefors Significance Correction

E.2 Test of Homogeneity of Variances**Test of Homogeneity of Variances**

persen kerusakan pankreas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,898	4	15	,163

E.3 ANOVA

ANOVA

persen kerusakan pankreas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1243,030	4	310,757	19,805	,000
Within Groups	235,365	15	15,691		
Total	1478,395	19			

E.4 Post Hoc Test

Multiple Comparisons

persen kerusakan pankreas

LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol negatif	kontrol positif	20,13250*	2,80098	,000	14,1623	26,1027
	ekstrak 200 mg/kgBB	17,17500*	2,80098	,000	11,2048	23,1452
	ekstrak 400 mg/kgBB	22,28500*	2,80098	,000	16,3148	28,2552
	ekstrak 600 mg/kgBB	13,46000*	2,80098	,000	7,4898	19,4302
kontrol positif	kontrol negatif	-20,13250*	2,80098	,000	-26,1027	-14,1623
	ekstrak 200 mg/kgBB	-2,95750	2,80098	,308	-8,9277	3,0127
	ekstrak 400 mg/kgBB	2,15250	2,80098	,454	-3,8177	8,1227
	ekstrak 600 mg/kgBB	-6,67250*	2,80098	,031	-12,6427	-,7023
ekstrak 200 mg/kgBB	kontrol negatif	-17,17500*	2,80098	,000	-23,1452	-11,2048

	kontrol positif	2,95750	2,80098	,308	-3,0127	8,9277
	ekstrak 400 mg/kgBB	5,11000	2,80098	,088	-,8602	11,0802
	ekstrak 600 mg/kgBB	-3,71500	2,80098	,205	-9,6852	2,2552
ekstrak 400 mg/kgBB	kontrol negatif	-	2,80098	,000	-28,2552	-16,3148
	kontrol positif	22,28500*	2,80098	,454	-8,1227	3,8177
	ekstrak 200 mg/kgBB	-2,15250	2,80098	,088	-11,0802	,8602
	ekstrak 600 mg/kgBB	-5,11000	2,80098	,007	-14,7952	-2,8548
ekstrak 600 mg/kgBB	kontrol negatif	-	2,80098	,000	-19,4302	-7,4898
	kontrol positif	13,46000*	2,80098	,031	,7023	12,6427
	ekstrak 200 mg/kgBB	6,67250	2,80098	,205	-2,2552	9,6852
	ekstrak 400 mg/kgBB	3,71500	2,80098	,007	2,8548	14,7952

*, The mean difference is significant at the 0,05 level,

LAMPIRAN F. Tabel Perbandingan Luas Permukaan Hewan Percobaan dan Manusia *)

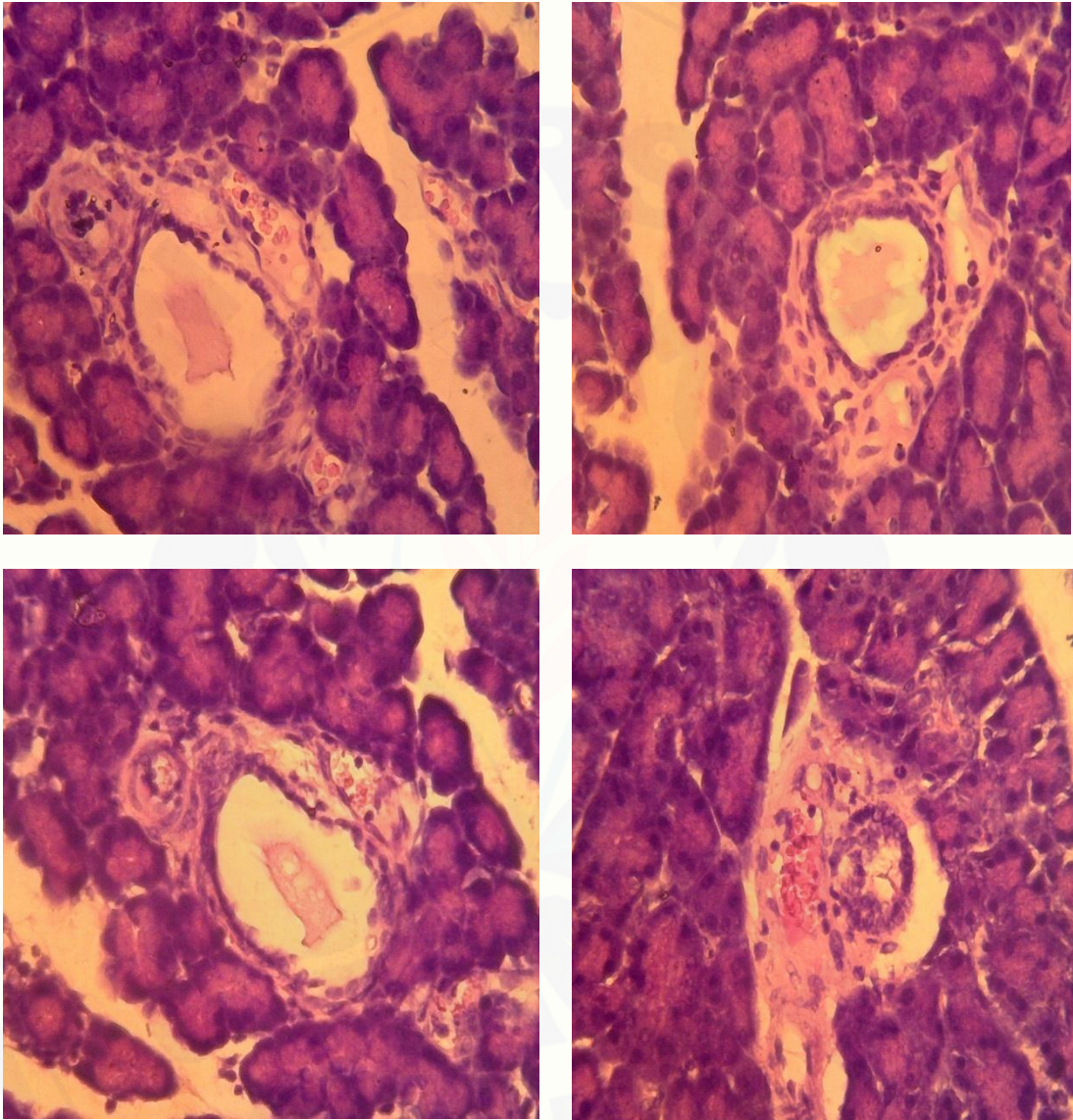
	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,25	27,8	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,014	1,0	1,74	3,9	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	2,4	4,5	14,2
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,10	0,22	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,16	0,32	1,0

Dikutipdari : Paget and Barnes, 1964, *A Pharmacometrics “ Evaluated of Activies ”*, New York : Academic Press

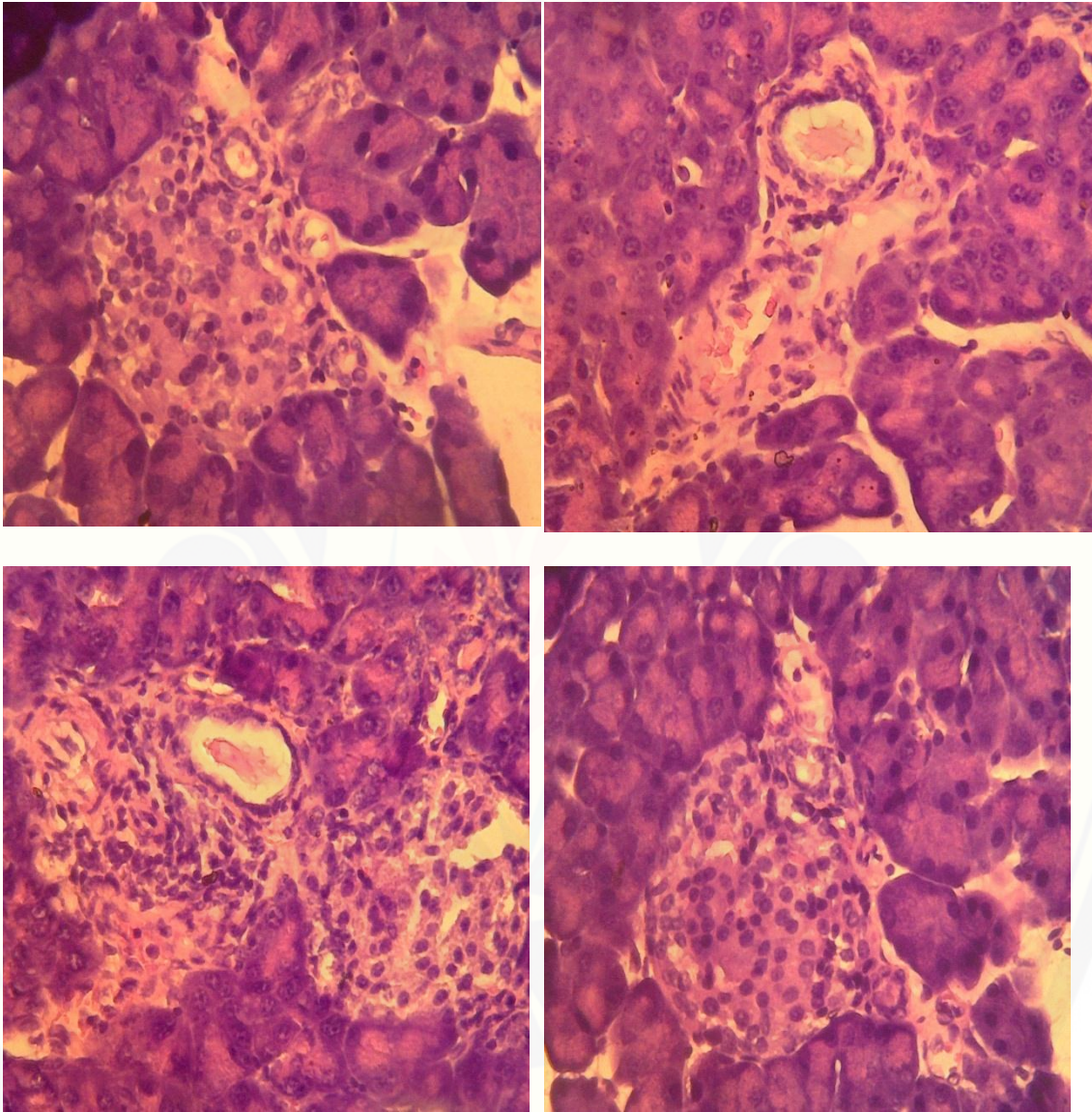
*) Digunakan untuk konversi dosis dari spesies hewan yang satu terhadap yang lain dengan satuan dosis perbobot bahan tertentu

GAMBAR G. Lampiran Foto Pankres Mencit yang Diinduksi Aloksan

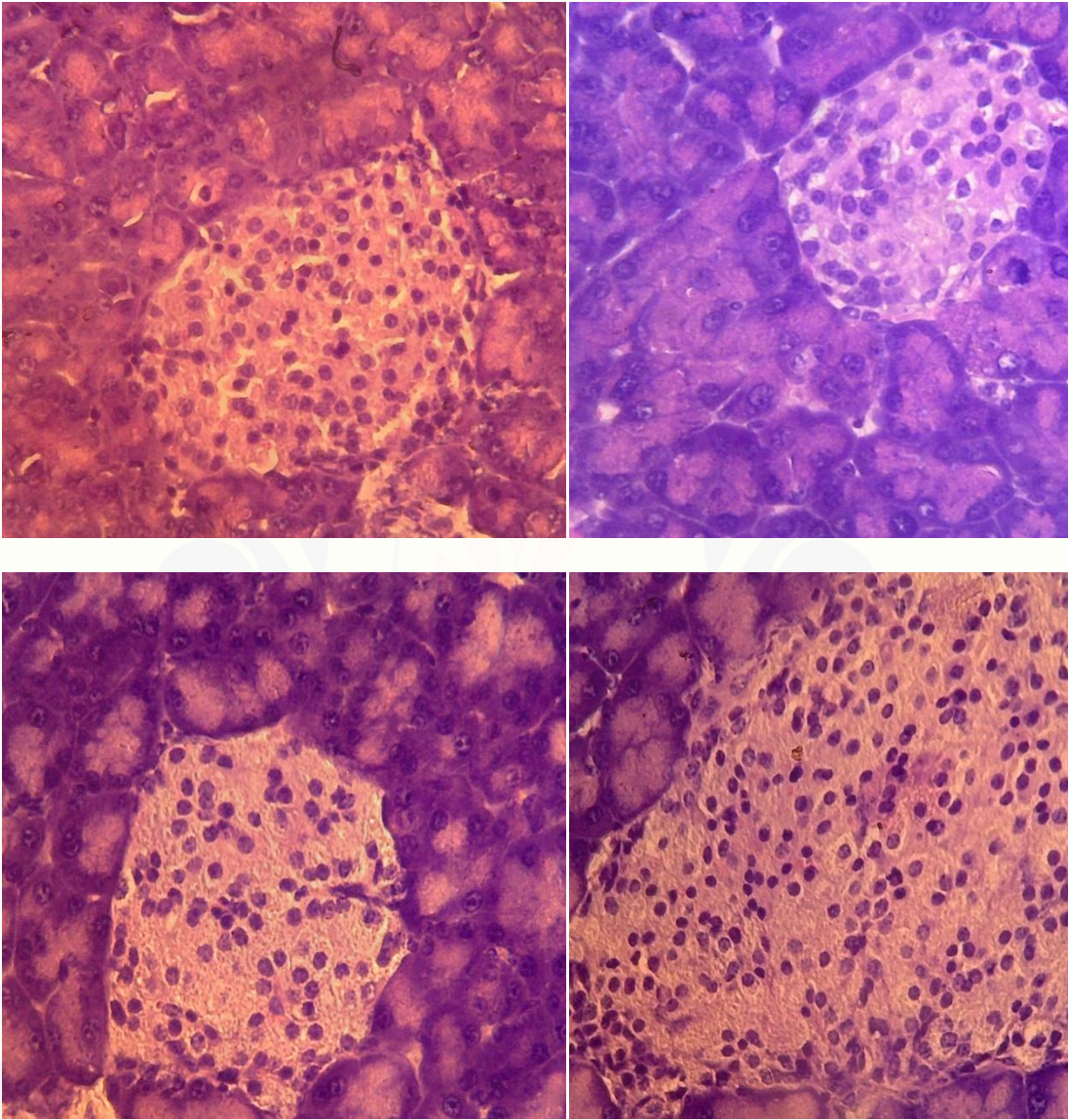
G.1 Kontrol Negatif



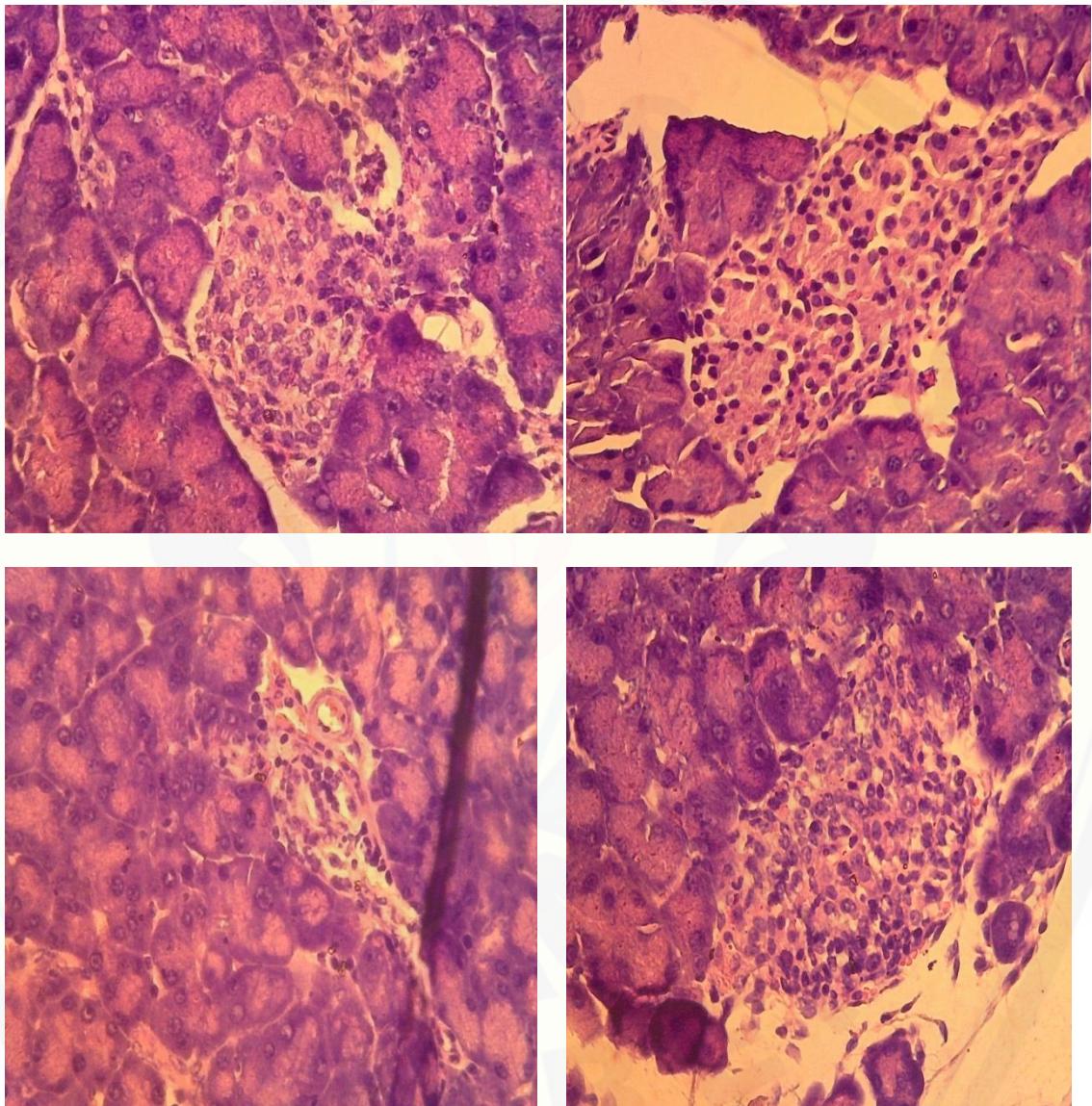
G.2 Kontrol Positif



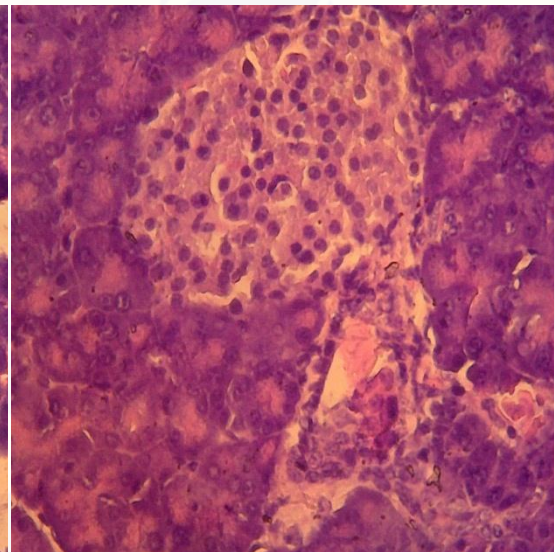
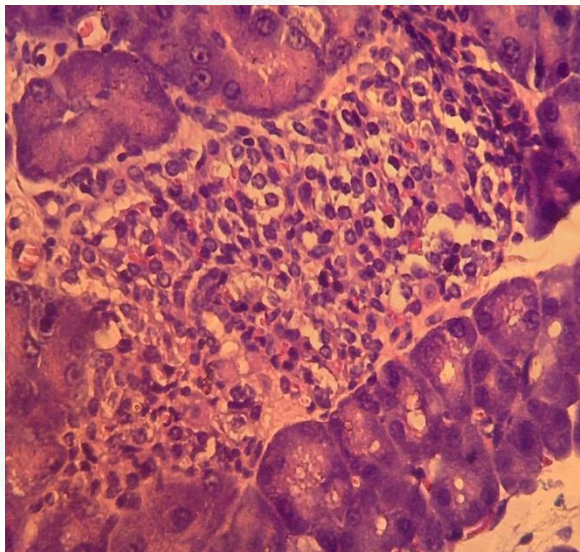
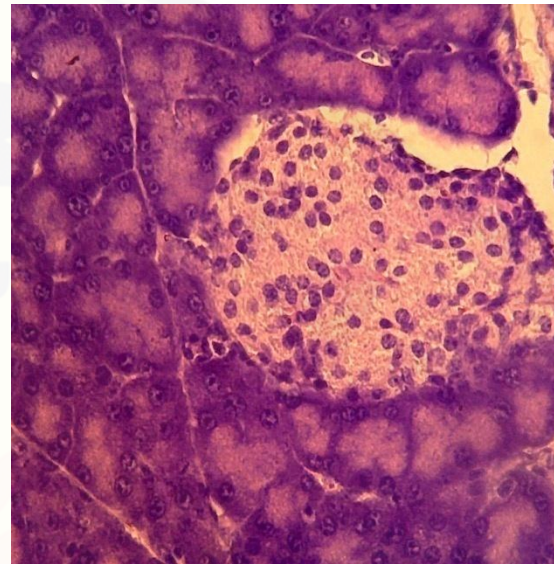
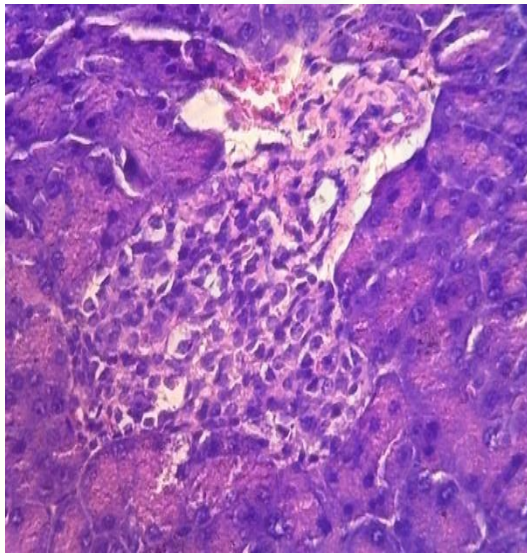
G.3 Kontrol Normal



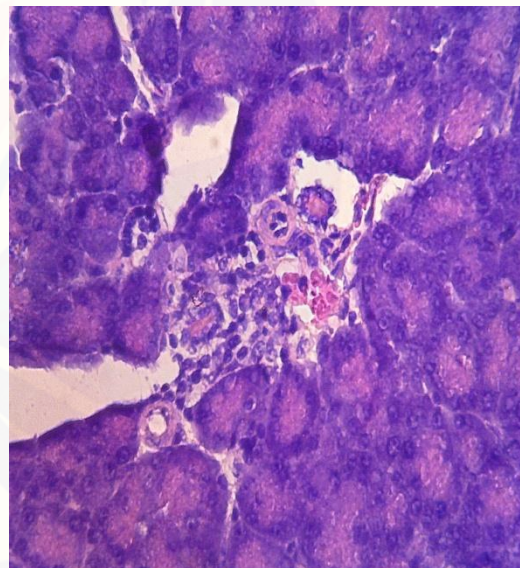
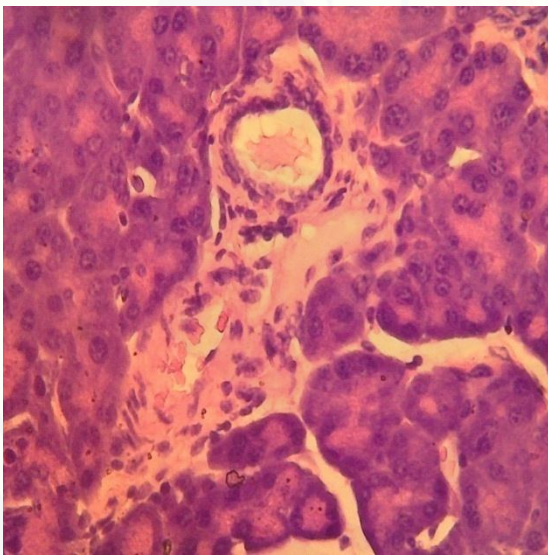
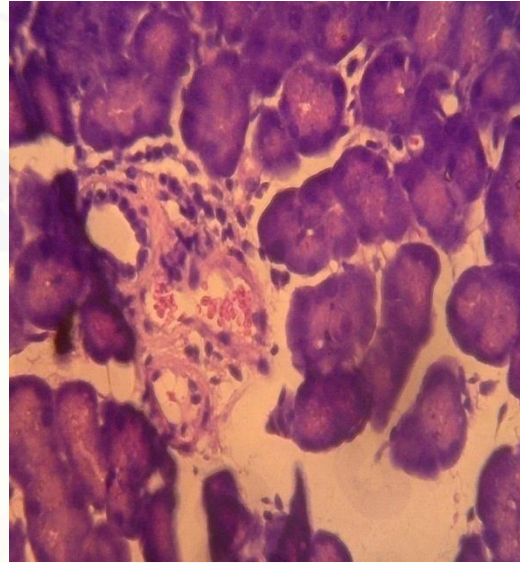
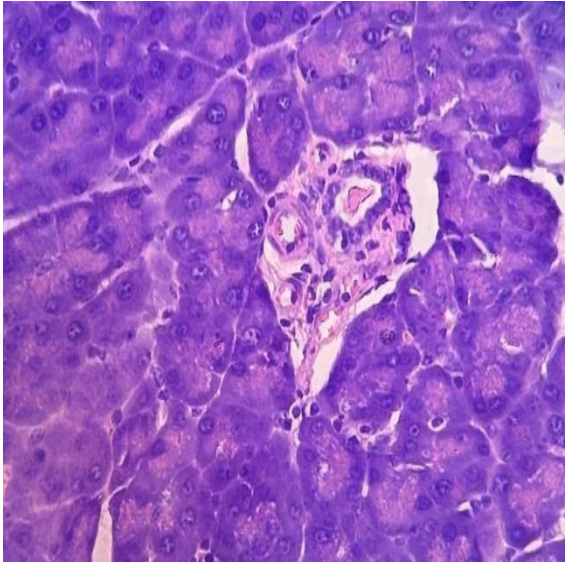
**G. 4 Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*)
dosis 200 mg/kgBB**



G. 5 Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) dosis 400 mg/kgBB



G. 6 Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum L.*) dosis 600 mg/kgBB



LAMPIRAN H. Gambar Penelitian



Kulit Buah Rambutan (*Nepheliumlappaceum* L.)



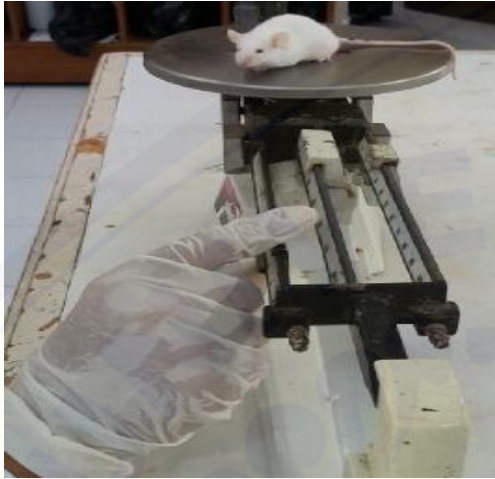
Proses pengeringan kulit buah rambutan



Proses Penguapan dengan rotavapour



Induksi Aloksan Secara i.p



Pengukuran BB hewan coba



Pembedahan hewan coba



Perlakuan Per Oral