



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP KADAR
HDL DAN LDL MENCIT DIABETES**

SKRIPSI

Oleh

**Dio Alvinda Pribowo
NIM 112210101051**

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



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP KADAR
HDL DAN LDL MENCIT DIABETES**

SKRIPSI

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

Oleh

Dio Alvinda Pribowo
NIM 112210101051

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Agama dan ilmu pengetahuan, agar keduanya dijadikan jalan untuk kebahagiaan dunia dan akhirat;
2. Kedua orang tuaku tercinta, Mama Werda Meliana dan Papa Catur Pribowo yang telah memberikan kasih sayang, mengajarkan tentang hidup, menyelesaikan masalah, dan tanggung jawab;
3. Adikku tercinta Verlinda Octavia Pribowo yang selalu memberikan semangat selama ini;
4. Guru-guruku sejak SD dan SMA, serta dosen-dosenku selama menjalani perkuliahan di Perguruan Tinggi yang telah memberikan ilmu dan dengan sabar membimbing selama ini;
5. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Orang-orang yang sukses telah belajar membuat diri mereka melakukan hal yang harus dikerjakan ketika hal itu memang harus dikerjakan, entah mereka menyukainya atau tidak.

(Aldus Huxley)

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan.

(QS.Al-Mujadalah:11)

Pagi mengajarkan kita bahwa segala sesuatu selalu diawali dengan rasa syukur dan embun adalah tanda keiklasannya.

(Harly Umboh)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dio Alvinda Pribowo

NIM : 112210101051

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (Nephelium Lappaceum L.) Terhadap Kadar HDL dan LDL Mencit Diabetes* adalah benar-benar hasil 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 adanya 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,

Dio Alvinda Pribowo

NIM. 112210101051

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP KADAR HDL DAN
LDL MENCIT DIABETES**

Oleh

Dio Alvinda Pribowo

NIM 112210101051

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Diana Holidah, S.F., M.Farm., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (Nephelium Lappaceum L.) Terhadap Kadar HDL dan LDL Mencit Diabetes* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

hari : Rabu

tanggal : 12 Agustus 2015

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Penguji

Pembimbing Utama,

Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt.

NIP. 197812212005012002

Penguji I,

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

NIP. 198403082008012003

Pembimbing Anggota,

Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt.

NIP. 198204152006042002

Penguji II,

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

NIP. 197604142002122001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Terhadap Kadar HDL dan LDL Mencit Diabetes; Dio Alvinda Pribowo, 112210101051; 2015; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diabetes melitus adalah penyakit metabolisme berupa kumpulan gejala yang timbul pada seseorang karena adanya peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal yang disebabkan gangguan metabolisme glukosa akibat kekurangan insulin. Komplikasi yang biasa terjadi pada diabetes melitus adalah dislipidemia, ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida dan menurunnya kadar HDL dan menurunnya kadar LDL. Kondisi tersebut dapat meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. Aterosklerosis adalah plak yang terbentuk oleh lemak, mempunyai inti lipid, dan berada didalam inti pembuluh darah. Apabila selubung itu ruptur menyebabkan angina tidak stabil, infark miokard, ataupun stroke.

Senyawa yang diduga dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes melitus adalah antioksidan, fenol dan flavonoid. Pemberian antioksidan dan golongan polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, dan mampu mengontrol kadar glukosa darah serta mencegah komplikasi diabetes. Salah satu tanaman yang diduga mengandung fenol dan flavonid dan dapat digunakan sebagai obat antidiabetes dan mencegah komplikasinya adalah tanaman rambutan, bagian tanaman yang digunakan adalah bagian kulit buahnya.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan terhadap perubahan kadar HDL dan LDL mencit diabetes serta mengetahui efek ekstrak etanol kulit buah rambutan pada

tiga dosis yang berbeda terhadap kadar HDL dan LDL mencit diabetes karena induksi aloksan.

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorik yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh yang ditimbulkan akibat perlakuan yang berbeda, menggunakan 24 ekor mencit yang dikelompokkan menjadi 6 kelompok. Sebelum perlakuan, mencit semua kelompok diinduksi menggunakan aloksan kecuali kelompok normal. Setelah lima hari induksi aloksan semua kelompok diambil darah melalui sinus orbitalis mata dan diuji kadar glukosa, HDL, dan LDL-nya. Kelompok pertama merupakan kelompok normal yang tidak diberikan perlakuan apapun, kelompok kedua diberikan CMC Na 1% sebagai kontrol negatif, kelompok ketiga diberikan glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB sebagai kontrol positif, kelompok empat diberikan ekstrak dosis 200 mg/kgBB, kelompok lima diberikan ekstrak dosis 400 mg/kgBB, dan kelompok enam diberikan ekstrak dosis 600 mg/kgBB. Semua hewan uji diberi perlakuan selama 14 hari. Selanjutnya pada hari ke-15 semua mencit dikorbankan dan diambil darah dari ventrikel kanan organ jantung dan diukur kadar glukosa, HDL, dan LDL-nya. Data dari hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan *oneway* ANOVA pada taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Different*) untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna.

Dari percobaan, dosis terendah ekstrak 200 mg/kgBB sudah mampu meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL, rata-rata peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL terbesar terjadi pada kelompok dosis 400 mg/kgBB, pada peningkatan dosis menjadi 600 mg/kgBB rata-rata peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL menjadi lebih kecil.

Kesimpulan yang diperoleh pada penelitian ini adalah ekstrak etanol kulit buah rambutan mampu meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL mencit diabetes. Rata-rata peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL terbesar ditunjukkan oleh dosis 400 mg/kgBB.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran ALLAH SWT atas segala rahmat dan karunia-nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (Nephelium Lappaceum L.) Terhadap Kadar HDL dan LDL Mencit Diabetes*. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Unej, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan tugas akhir ini;
2. Ibu Diana Holidah, S.F., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
3. Ibu Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku dosen penguji yang banyak memberikan masukan, perhatian dan waktunya selama penulisan tugas akhir ini;
4. Mama, Papa, dan adikku tercinta yang telah memberikan motivasi, semangat, inspirasi, dan kerja kerasnya;
5. Rekan-rekan kerja di Laboratorium Farmasi Klinik Rere, Mely, Yun, dan Yuni terima kasih atas semangat, kekompakan dan usaha selama ini;
6. Mbak Dinik dan Mbak Indri selaku teknisi yang sangat baik di Laboratorium Farmasi klinik atas bantuan-bantuannya;

7. Teman-teman terbaikku di kampus Farmasi Risti, Pipit, Mamae, Ajeng, Arum, Anggar, Yazida, Zuhro, Nikma, Binta, Astika, Zul, Estika, Orin, Rara, Puspita;
8. Sahabat-sahabatku Ana Surya, Ika Novita, Ajeng Desi, Anik Matul, Lailya, Sri Wida yang memberikan persahabatan yang indah dan selalu memberikan masukan positif;
9. Kawanku Rima Tri Wulan yang selalu memberikan dukungan dan semangat kerja keras;
10. Temanku Restu Ike Hidayati yang selalu memberikan motivasi dan selalu mengingatkan untuk terus berusaha;
11. Teman-teman KKN kelompok 100 Gozalli, Jaka, Resti, Bima, Dewi, Dandy, Reza, dan Laily yang selalu mendukung dan mendapatkan pengalaman hidup baru dengan mengenal kalian;
12. Teman-teman Farmasi angkatan 2011 dan semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penulisan skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat

Jember, 12 Agustus 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan Tentang Kulit Buah Rambutan.....	6
2.1.1 Deskripsi Tanaman Rambutan	6
2.1.2Klasifikasi Tanaman Rambutan	7
2.1.3Manfaat dan Kandungan KimiaTanaman Rambutan	8
2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus.....	9
2.2.1 Definisi Diabetes Melitus.....	9
2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	10
2.2.3 Penyebab Diabetes Melitus.....	11

2.2.4 Gejala Klinik Diabetes Melitus.....	12
2.2.5 Komplikasi Klinik Diabetes Melitus.....	12
2.3 Tinjauan Tentang Kolesterol.....	14
2.4 Tinjauan Tentang Hubungan Diabetes Melitus dengan Kadar Kolesterol.....	16
2.5 Tinjauan Metode Induksi Hewan Coba dengan Aloksan.....	17
2.6 Tinjauan Tentang Metode Pengukuran Glukosa dan Lipid	19
2.7 Tinjauan Tentang Obat Antidiabetes	21
2.8 Tinjauan Tentang Glibenklamid.....	23
2.9 Tinjauan Tentang Metode Ekstraksi Maserasi	24
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Jenis Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
3.3 Penentuan Populasi dan Sampel	26
3.4 Definisi Operasional Penelitian	27
3.5 Rancangan Penelitian.....	28
3.6 Alat dan Bahan	29
3.6.1 Alat.....	29
3.6.2 Bahan	29
3.7 Variabel Penelitian	30
3.8 Prosedur Kerja	30
3.8.1 Pembuatan Simplisia Kulit Buah Rambutan.....	30
3.8.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan	30
3.8.3 Pembuatan Larutan Aloksan	31
3.8.4 Pembuatan Mucilago CMC Na 1% (Kontrol Negatif)	31
3.8.5 Pembuatan Suspensi Glibenklamid (Kontrol Positif)	31
3.8.6 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan Dosis 200 mg/kgBB	32

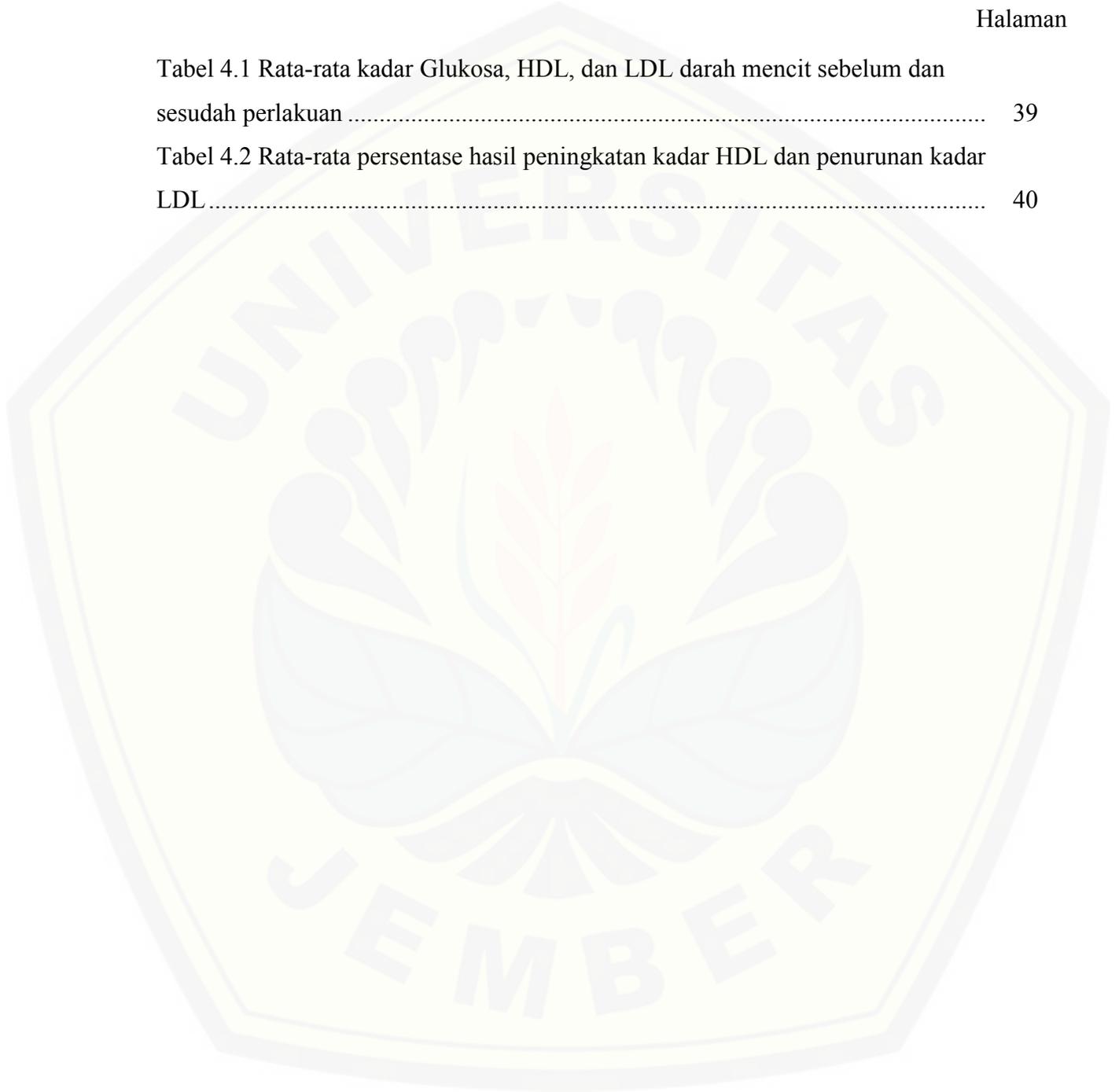
3.8.7 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan Dosis 400 mg/kgBB	32
3.8.8 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan Dosis 600 mg/kgBB	32
3.8.9 Perlakuan terhadap Hewan Coba	32
3.8.10 Pengukuran Kadar HDL dan LDL	33
3.9 Analisis Data	34
3.10 Skema Kerja.....	36
3.10.1 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan	36
3.10.2 Skema Penelitian.....	37
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
4.1 Hasil dan Analisis Data.....	38
4.2 Pembahasan	41
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	47
5.1 Kesimpulan.....	47
5.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN.....	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Buah Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L.).....	7
Gambar 2.2 Skema Pengangkutan Kolesterol oleh Lipoprotein.....	16
Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian	28
Gambar 3.2 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan	36
Gambar 3.3 Skema Penelitian.....	37

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Rata-rata kadar Glukosa, HDL, dan LDL darah mencit sebelum dan sesudah perlakuan	39
Tabel 4.2 Rata-rata persentase hasil peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL	40



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Data Dosis dan Volumr Suspensi Uji yang diberikan pada Hewan Coba.....	54
B. Data Hasil Uji Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L.) (200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 600 mg/kgBB) terhadap kadar HDL dan LDL pada mencit diabetes ...	58
C. Hasil Uji One Way ANOVA Kadar HDL	61
D. Hasil Uji One Way ANOVA Kadar LDL.....	63
E. Hasil LSD	65
F. Gambar	66

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perubahan pola kehidupan masyarakat modern merupakan salah satu faktor pemicu perkembangan penyakit degeneratif. Merokok, gaya hidup (diet/pola makan), kegemukan, dan obat-obatan merupakan berbagai faktor resiko terjadinya Penyakit Tidak Menular (PTM) seperti diabetes melitus, kolesterol, dan stroke (Depkes RI, 2013). Data WHO menunjukkan bahwa dari 57 juta kematian yang terjadi di dunia pada tahun 2008, sebanyak 36 juta atau hampir dua pertiganya disebabkan oleh PTM (Depkes RI, 2012). Penyebab kematian terbesar adalah penyakit kardiovaskuler (39%), diikuti kanker (27%), sedangkan penyakit pernafasan kronis, penyakit pencernaan dan PTM yang lain bersama-sama menyebabkan sekitar 30% kematian, serta 4% kematian disebabkan oleh diabetes melitus (Depkes RI, 2012).

Diabetes melitus adalah penyakit metabolisme yang merupakan suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang karena adanya peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal. Penyakit ini disebabkan gangguan metabolisme glukosa akibat kekurangan insulin baik secara absolut maupun relatif. Ada 2 tipe diabetes melitus yaitu diabetes tipe I merupakan diabetes yang umumnya didapat sejak masa kanak-kanak dan diabetes tipe II yaitu diabetes yang didapat setelah dewasa. Gejala diabetes antara lain rasa haus yang berlebihan (polidipsi), sering kencing (poliuri), sering merasa lapar (polifagi), berat badan yang turun dengan cepat, dan pada ibu-ibu yang melahirkan bayi besar dengan berat badan >4 kg (Depkes RI, 2013).

Jumlah penderita diabetes melitus di dunia semakin tahun semakin meningkat, dimana prevalensi penderita diabetes melitus di dunia pada tahun 2000 sejumlah 2,8% diprediksi meningkat menjadi 4,4% pada tahun 2030

(Ndraha, 2014). Menurut laporan WHO, Indonesia menempati urutan keempat terbesar dari jumlah penderita diabetes melitus dengan prevalensi 8,6% dari total penduduk sedangkan posisi urutan di atasnya yaitu India, China dan Amerika Serikat. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes melitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (PERKENI, 2011).

Prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan wawancara tahun 2013 adalah 2,1%. Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan tahun 2007 yang hanya sebesar 1,1%. Sebanyak 31 provinsi (93,3%) menunjukkan kenaikan prevalensi diabetes yang cukup berarti. Prevalensi tertinggi diabetes melitus pada umur ≥ 15 tahun menurut diagnosis dokter/gejala hasil Riskesdas tahun 2013 adalah provinsi Sulawesi Tengah dengan presentase sebanyak 3,7%. (Depkes RI, 2013)

Komplikasi yang biasa terjadi pada diabetes melitus adalah dislipidemia. Dislipidemia pada diabetes melitus ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida dan menurunnya kadar HDL kolesterol. Kadar LDL kolesterol tidak banyak berbeda dengan yang ditemukan pada individu non diabetes, namun lebih didominasi oleh bentuk yang lebih kecil dan padat (*small dense* LDL). Partikel-partikel LDL kecil padat ini secara intrinsik lebih bersifat aterogenik daripada partikel-partikel LDL yang lebih besar. Selanjutnya, karena ukurannya yang lebih kecil, kandungan di dalam plasma lebih besar jumlahnya, sehingga lebih meningkatkan risiko aterogenik (aterosklerosis) (Verges, 2009).

Menurut WHO, aterosklerosis adalah perubahan variabel intima arteri yang merupakan akumulasi fokal lemak (lipid), kompleks karbohidrat, darah, dan jaringan fibrous. Plak yang terbentuk tersebut, menonjol ke dalam lumen, kaya akan kolesterol dan mempunyai inti lipid yang dilapisi oleh selubung fibrosa. Apabila selubung itu ruptur, subintima berperan sebagai fokus untuk

trombosis dan oklusi arteri bisa menyebabkan angina tidak stabil, infark miokard, ataupun stroke (Neal, 2005).

Obat pilihan yang diberikan untuk diabetes melitus saat ini baik diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2 adalah menggunakan terapi insulin, selain itu juga menggunakan obat-obat jenis sekretagog insulin, dipeptidil peptidase, biguanid, thiazolidinediones, dan inhibitor α -glukosidase. Namun obat-obat penurun kadar glukosa ini masih memiliki efek samping seperti hipoglikemi, asidosis laktat, cedera sel hati, ketidaknyamanan saluran pencernaan, sakit kepala, dan pusing. Selain itu belum semua obat-obat kimia dapat mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut pada diabetes melitus karena hanya menstabilkan kadar glukosa darah tubuh, sehingga pengobatan dapat dilakukan secara tradisional atau pengobatan herbal yakni menggunakan tanaman mentah atau ekstrak tanaman (Merikan, 2009).

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional untuk mencegah komplikasi diabetes melitus adalah tanaman rambutan. Kulit buah rambutan memiliki kandungan antioksidan yang tinggi dan memiliki kandungan senyawa fenol seperti *geraniin*, *corilagin*, dan *ellagic acid*. (Palanisamy, 2008).

Pemberian antioksidan dan golongan polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, menurunkan ekspresi TNF- α , dan mampu mengontrol kadar glukosa darah serta mencegah komplikasi diabetes (Widowati, 2008). Pada penelitian ini digunakan kulit buah rambutan sebagai agen dislipidemia, karena diduga senyawa didalam kulit buah rambutan dapat mempengaruhi kadar HDL dan LDL pada mencit jantan yang mengalami diabetes melitus akibat induksi aloksan.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian diatas dapat ditarik suatu permasalahan, yaitu :

1. Apakah ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dapat mempengaruhi kadar HDL dan LDL mencit diabetes?
2. Bagaimanakah perbedaan pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar HDL dan LDL pada mencit diabetes dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap perubahan kadar HDL dan LDL mencit diabetes.
2. Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar HDL dan LDL yang diberikan pada mencit diabetes dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan informasi mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar HDL dan LDL.
2. Kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif dalam pengobatan penyakit diabetes melitus serta mencegah komplikasinya.

3. Melandasi penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas dari kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) meliputi senyawa aktif yang memiliki aktivitas antidislipidemia beserta mekanisme kerjanya.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Kulit Buah Rambutan

2.1.1 Deskripsi Tanaman Rambutan

Rambutan merupakan tanaman buah hortikultural berupa pohon, termasuk ke dalam famili Sapindaceae. Tanaman buah tropis basah ini dalam bahasa Inggris disebut dengan *hairy fruit*. Tanaman ini adalah tanaman buah-buahan asli dari Indonesia. Namun saat ini tanaman rambutan telah menyebar luas di daerah yang beriklim tropis seperti Filipina dan negara-negara Amerika Latin serta ditemukan pula di daratan yang mempunyai iklim sub-tropis (Ristek RI, 2012). Kata “rambutan” berasal dari bentuk buahnya yang mempunyai kulit menyerupai rambut. Rambutan banyak ditanam sebagai pohon buah, terkadang ditemukan sebagai tumbuhan liar terutama di luar Jawa. Tumbuhan tropis ini memerlukan iklim lembab dengan curah hujan merata mulai 2000-3500 mm dengan rata-rata suhu 22-32⁰C (Wall *et al.*, 2011).

Rambutan merupakan tanaman dataran rendah yang tumbuh subur pada ketinggian 500 meter di atas permukaan laut. Rambutan merupakan tanaman berupa pohon bercabang dengan tinggi 15-25 meter. Diameter batang sebesar 40-60 cm, dengan bentuk batang lurus dan kulit batang berwarna abu-abu kecoklatan. Tangkai daun memiliki panjang 1,5-16 cm dengan bentuk silinder dan terkadang beralur. Daun rambutan berwarna hijau pucat saat muda dan menjadi hijau gelap saat tua, memiliki panjang 5-20 cm dan lebar 2,5-11 cm (Lim, 2013).

Buah rambutan terbentuk setelah 3-4 bulan berbunga. Tangkai buah pendek dan tebal. Pada setiap tangkai buah terdiri dari satu buah utama dan satu buah tambahan yang terletak di luar buah pertama. Buah rambutan berbentuk bulat atau lonjong, berwarna hijau, merah, kuning, atau jingga. Buah berukuran panjang 3,5-8,0 cm, berdiameter 2,0-5,0 cm. Di permukaan buah

terdapat rambut lunak meruncing ujungnya berwarna merah atau kuning. Daging buah putih transparan, berair, dan melekat pada kulit biji. Bijinya keras berukuran panjang 2,5-3,2 cm, berdiameter 1,0-1,5 cm. Kulit biji tebal, keras, sifatnya mudah sampai sukar terkelupas dari kotiledon (Mahisworo *et al.*, 2001).



Gambar 2.1 Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) (Gilson, Inc)

2.1.2 Klasifikasi Tanaman Rambutan

Berikut klasifikasi rambutan berdasarkan taksonominya:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Sapindales
Famili	: Sapindaceae
Genus	: <i>Nephelium</i>
Spesies	: <i>Nephelium lappaceum</i> L.

Sumber : (Cronquist, 1981)

2.1.3 Manfaat dan Kandungan Kimia Tanaman Rambutan

Rambutan dapat dinikmati saat berupa buah segar ataupun saat sudah diawetkan, dapat diolah juga sebagai sorbets, jus, atau *wines*. Dari 100 g bagian buah yang dapat dimakan mengandung 80 g air; 1 g protein; 0,4 g lemak; 2,9 g glukosa; 3,1 g fruktosa; 9,8 g sukrosa; 70 g asam askorbat; 27 g serat diet; 0,8 mg niacin; 0,02 mg tiamin; 0,06 mg riboflavin; 140 mg kalium; 2 mg natrium; 10 mg magnesium; 0,1 mg besi; dan 0,6 mg seng (Wall *et al.*, 2011).

Nilai DRI (*The Dietary Reference Intake*) atau referensi asupan makanan untuk vitamin C adalah 100 mg untuk laki-laki dewasa dan 75 mg untuk wanita dewasa. Sehingga konsumsi 10-12 buah rambutan sudah bisa memenuhi asupan vitamin C pada laki-laki dewasa ataupun perempuan dewasa dilihat dari nilai DRI. Rambutan juga merupakan sumber mineral yang baik. Dari 100 g buah mengandung 1350249 mg kalium; 0,16-0,20 mg tembaga; dan 0,07-0,38 mg mangan. Memenuhi 20% DRI untuk Cu, 8-10% DRI untuk Mn; dan 2-6% DRI dari mineral K, P, Fe, dan Zn (Wall *et al.*, 2011).

Buah rambutan yang mentah digunakan sebagai obat penurun panas, dan untuk meringankan diare serta disentri dalam pengobatan tradisional. Daun rambutan digunakan untuk obat sakit kepala. Rebusan kulit batang digunakan sebagai obat sariawan dan rebusan akar digunakan sebagai obat penurun panas (Lim, 2013).

Buah rambutan mengandung karbohidrat, protein, lemak, fosfor, besi, kalsium, dan vitamin C. Biji mengandung lemak dan polifenol sedangkan daun serta kulit buah mengandung flavonoid, tanin dan saponin. Kulit batang mengandung tanin, saponin, flavonoid, senyawa-senyawa pektat, dan zat besi. (Kusumaningrum, 2012).

Ekstrak etanol kulit buah rambutan memiliki kandungan vitamin C yang tinggi, mengurangi autooksidasi asam linoleat sebanyak 50% dari total kandungan yang menunjukkan bahwa kulit buah rambutan merupakan antioksidan yang ideal. Ekstrak etanol kulit buah rambutan mengandung

fenolik sekitar 762-822 mg/g GAE (Palanisamy *et al.*, 2008). Sedangkan ekstrak metanol kulit buah rambutan mengandung fenolik sebesar 542 mg/g dari total ekstrak kering. Ekstrak metanol dari kulit buah rambutan mengandung senyawa EA (*Ellagic Acid*), *corilagin*, dan *geraniin* (Thitilertdecha *et al.*, 2010).

Berdasarkan penelitian dari Nugraha, (2008) dosis pemberian ekstrak kulit buah rambutan diberikan sebesar 200 mg/kgBB. Pemberian dosis ini dilakukan terhadap tikus wistar jantan yang dibuat mengalami kolesterol. Namun belum menunjukkan hasil yang optimal. Selanjutnya, menurut penelitian Muhtadi (2013) dosis ekstrak kulit rambutan yang digunakan sebesar 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Pada penelitian ini digunakan ekstrak etanol kulit buah rambutan yang diduga dapat menstabilkan kadar HDL dan LDL dengan dosis sebesar 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB. Dosis 200 mg/kgBB dipakai untuk membuktikan apakah dosis tersebut berefek terhadap kadar HDL dan LDL. Penggunaan dosis 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB adalah untuk menguji dosis diatas dan dibawah dosis terbesar pada penelitian sebelumnya yakni 500 mg/kgBB.

2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Apabila efektifitas insulin terganggu, akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa didalam darah (hiperglikemia) (Depkes RI, 2014).

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara, yaitu:

- 1) Jika keluhan klasik pada diabetes melitus ditemukan seperti rasa haus yang berlebihan (polidipsi), sering kencing (poliuri), sering merasa lapar (polifagi), menurunnya berat badan yang tidak diketahui penyebabnya, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.
- 2) Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
- 3) Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus (PERKENI, 2011).

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Golongan klinis diabetes melitus:

a. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes tipe ini dikenal dengan diabetes *insulindependent* atau merupakan diabetes yang bergantung pada insulin. Hal ini terjadi karena adanya destruksi sel β -langerhans karena sebab autoimun. Pada DM tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali.

b. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes ini dikenal dengan *noninsulin dependent diabetes*, individu yang mengalami diabetes melitus tipe 2 ini biasanya mengalami resistensi insulin bukan defisiensi insulin, yang merupakan turunya

kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati.

c. Diabetes melitus gestasional

DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (ADA, 2015).

d. Diabetes melitus tipe lain

DM tipe ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada efek genetik fungsi sel beta, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain (ADA, 2010).

2.2.3 Penyebab Diabetes Melitus

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko diabetes melitus:

- a. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain riwayat keluarga dengan diabetes melitus, resiko menderita diabetes melitus meningkat seiring dengan pertambahan usia, riwayat pernah menderita diabetes gestasional, riwayat berat badan lahir dengan berat badan rendah (kurang dari 2500g).
- b. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi antara lain obesitas, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi (tekanan darah diatas 140/90 mmHg), dislipidemia (kadar kolesterol HDL=35 mg/dL dan trigliserida \geq 250 mg/dL), memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, diet tidak sehat (dengan tinggi gula dan rendah serat) (Depkes RI, 2008).

2.2.4 Gejala Klinik Diabetes Melitus

a. Poliuri (banyak buang air kecil)

Kadar glukosa darah yang tinggi akan menyebabkan banyak mengeluarkan urine. Hal ini terjadi karena kadar glukosa yang tinggi tidak bisa ditoleransi lagi oleh ginjal, karena sifat glukosa yang suka air maka glukosa akan menarik air dan akan dikeluarkan bersamaan melalui urine. Urine yang dikeluarkan dalam jumlah banyak akan sangat mengganggu penderita terutama pada malam hari.

b. Polidipsi (banyak minum)

Polidipsi adalah seringnya seseorang minum karena rasa haus yang tinggi. Perasaan haus dialami oleh penderita karena banyak urine yang dikeluarkan, untuk menghilangkan rasa haus tersebut, maka penderita diabetes melitus akan banyak minum.

c. Polifagi (banyak makan)

Kalori dari makanan yang dimakan setelah dimetabolisme menjadi glukosa dalam darah tidak seluruhnya dapat dimanfaatkan. Oleh sebab itu, penderita selalu merasa lapar dan penderita akan selalu banyak makan.

d. Penurunan berat badan

Gejala atau keluhan lain yang dapat diamati adalah kesemutan, gatal di daerah kemaluan, keputihan, infeksi yang sulit sembuh, bisul yang hilang timbul, penglihatan kabur, cepat lelah, dan mudah mengantuk (Depkes RI, 2008).

2.2.5 Komplikasi pada Diabetes Melitus

a. Kerusakan saraf (Neuropati)

Sistem saraf tubuh kita terdiri dari susunan saraf pusat, yaitu otak dan sumsum tulang belakang, susunan saraf perifer di otot, kulit, dan

organ lain, serta susunan saraf otonom yang mengatur otot polos di jantung dan saluran cerna. Hal ini biasanya terjadi setelah glukosa darah terus tinggi, tidak terkontrol dengan baik, dan berlangsung sampai 10 tahun atau lebih. Apabila glukosa darah berhasil diturunkan menjadi normal, terkadang perbaikan saraf bisa terjadi. Namun bila dalam jangka yang lama glukosa darah tidak berhasil diturunkan menjadi normal maka akan melemahkan dan merusak dinding pembuluh darah kapiler yang memberi makan ke saraf sehingga terjadi kerusakan saraf yang disebut neuropati diabetik (*diabetic neuropathy*).

b. Kerusakan ginjal (Nefropati)

Ginjal bekerja selama 24 jam sehari untuk membersihkan darah dari racun yang masuk ke dan yang dibentuk oleh tubuh. Bila ada nefropati atau kerusakan ginjal, racun tidak dapat dikeluarkan, sedangkan protein yang seharusnya dipertahankan ginjal bocor ke luar. Semakin lama seseorang terkena diabetes dan makin lama terkena tekanan darah tinggi, maka penderita makin mudah mengalami kerusakan ginjal. Gangguan ginjal pada penderita diabetes juga terkait dengan neuropati atau kerusakan saraf.

c. Kerusakan mata (Retinopati)

Penyakit diabetes bisa merusak mata penderitanya dan menjadi penyebab utama kebutaan. Ada tiga penyakit utama pada mata yang disebabkan oleh diabetes, yaitu: 1) retinopati, retina mendapatkan makanan dari banyak pembuluh darah kapiler yang sangat kecil. Glukosa darah yang tinggi bisa merusak pembuluh darah retina; 2) katarak, lensa yang biasanya jernih bening dan transparan menjadi keruh sehingga menghambat masuknya sinar dan makin diperparah dengan adanya glukosa darah yang tinggi; dan 3) glaukoma, terjadi peningkatan tekanan dalam bola mata sehingga merusak saraf mata.

d. Penyakit pembuluh darah perifer

Kerusakan pembuluh darah di perifer atau di tangan dan kaki, yang dinamakan *Peripheral Vascular Disease* (PVD), dapat terjadi lebih dini dan prosesnya lebih cepat pada penderita diabetes daripada orang yang tidak menderita diabetes. Denyut pembuluh darah di kaki terasa lemah atau tidak terasa sama sekali (Ndraha, 2014).

2.3 Tinjauan Tentang Kolesterol

Kolesterol merupakan suatu senyawa lemak yang lunak seperti lilin (*wax*). Sebagian besar kebutuhan kolesterol tubuh dibuat oleh hati, tetapi kolesterol tambahan juga didapat dari makanan seperti kuning telur, daging, ayam, makanan laut, dan susu. Kolesterol dalam makanan merupakan hasil pencernaan lemak yang menghasilkan trigliserida dan asam lemak bebas. Semua senyawa lemak ini diserap oleh tubuh melalui usus ke dalam darah (Rusilanti, 2014).

Dalam kondisi normal, kolesterol yang dibentuk oleh tubuh jumlahnya dua kali lipat dari kadar kolesterol makanan yang kita konsumsi. Kadar kolesterol dalam darah dan jaringan digunakan sebagai sumber energi, membentuk dinding sel-sel dalam tubuh, dan sebagai bahan dasar pembentukan hormon-hormon steroid. Namun, sebagian kolesterol kembali ke dalam hati untuk diubah menjadi asam empedu dan garamnya. Pada akhirnya, sebagian lagi akan dibuang melalui feses. Apabila terjadi gangguan dalam konsumsi kolesterol, tubuh akan mempertahankan keseimbangannya dengan mekanisme yang melibatkan faktor-faktor di atas (Rusilanti, 2014).

Lemak tidak larut dalam air, agar lemak dapat diangkut dalam aliran darah, lemak harus berikatan dengan protein untuk membentuk ikatan makromolekul yang disebut lipoprotein. Kompleks lipoprotein dalam darah disebut sebagai partikel lipoprotein yang berfungsi sebagai alat pengangkut lemak dalam darah. Susunan tingkat kadar lipoprotein dalam plasma tergantung pada

keseimbangan antara asupan lemak dari makanan, proses dalam hati, dan pemanfaatan dalam jaringan. Ada 4 jenis lipoprotein, yakni:

1. Kilomikron

Kilomikron merupakan lipoprotein densitas rendah yang paling banyak berisi trigliserida yang berasal dari makanan. Kilomikron yang dihasilkan dalam usus masuk ke sirkulasi sistemik melalui saluran limfatik, trigliserida dihidrolisis oleh lipoprotein lipase, suatu enzim yang berlokasi di permukaan endotel pembuluh darah kapiler.

2. Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

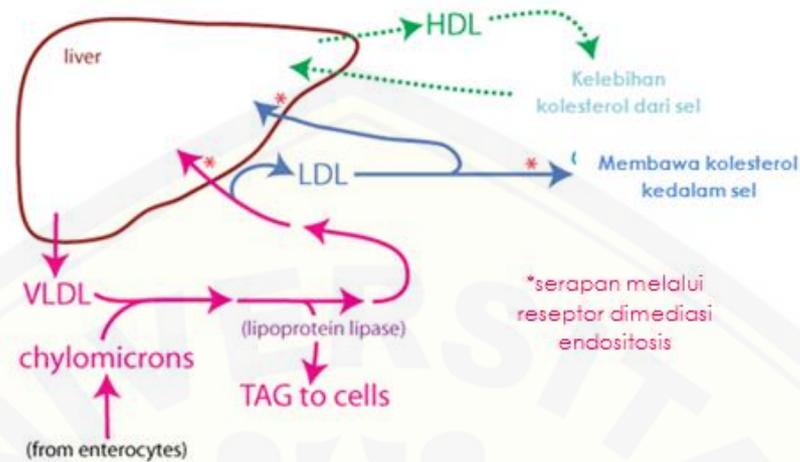
VLDL adalah golongan lipoprotein yang berasal dari hati dan memiliki fungsi untuk mentranspor trigliserida yang dibuat didalam jaringan. Seperti halnya dengan kilomikron, trigliserida dari VLDL didegradasi oleh lipoprotein lipase.

3. Low Density Lipoprotein (LDL)

Kolesterol LDL merupakan transpor kolesterol yang utama, mengangkut sekitar 70-80% kolesterol total dari hepar ke jaringan perifer. Pembebasan kolesterol dalam LDL kedalam jaringan akan menekan sintesis molekul kolesterol yang baru. Defisiensi aktivitas reseptor LDL menyebabkan terjadinya hiperkolesterolemia.

4. High Density Lipoprotein (HDL)

Kolesterol HDL berfungsi sebagai pembawa kolesterol dari jaringan perifer ke hati untuk metabolisme (katabolisme) yang selanjutnya dikeluarkan dari tubuh. Kadar HDL yang sangat tinggi (sampai 95%) berkorelasi positif dengan lamanya masa hidup. Tingkat kadar kolesterol HDL plasma dianggap rendah apabila kadarnya ≤ 35 mg/dL (Rahardjo, 2009).



Gambar 2.2 Skema Pengangkutan Kolesterol oleh Lipoprotein
(<http://courses.washington.edu>)

2.4 Tinjauan Tentang Hubungan Diabetes Melitus dengan Kadar Kolesterol

Kondisi diabetes melitus (hiperglikemia) yang terjadi dalam jangka waktu lama, akan menyebabkan perubahan fungsi dan metabolisme tubuh termasuk metabolisme lemak yang akan menimbulkan komplikasi-komplikasi lainnya. Kondisi diabetes melitus adalah kondisi dimana berkurangnya kadar insulin dalam darah. Apabila kadar insulin kecil, maka glukosa tidak bisa diproses menjadi energi akibatnya kadar glukosa dalam darah akan berlebih. Glukosa yang berlebih akan merusak pembuluh darah, karena glukosa tidak bisa diproses menjadi energi. Maka energi terpaksa dibuat dari sumber lain seperti lemak dan protein. Akibatnya, kolesterol yang terbentuk pada rantai metabolisme lemak dan protein bisa menumpuk dan mengancam pembuluh darah. Prevalensi hiperkolesterolemia (hiperlipidemia) pada diabetes melitus sangat tinggi yakni 20-90%. Pada diabetes melitus, kadar kolesterol/lemak yang meningkat akan mempercepat terjadinya

penyakit vaskuler aterosklerotik. Hal tersebut merupakan komplikasi utama diabetes melitus jangka panjang pada manusia (Baraas, 2003).

Seseorang yang menderita diabetes mellitus tipe 2 memiliki modifikasi penting dari *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL), partikel yang mungkin berperan penting dalam terjadinya aterosklerosis. Meskipun kadar kolesterol LDL plasma biasanya normal pada pasien diabetes tipe 2, LDL menunjukkan signifikansi peningkatan waktu tinggal plasma yang dapat meningkatkan deposisi kolesterol dalam dinding arteri. Selain itu, kelainan kualitatif penting dari LDL, yang berpotensi aterogenik, yang diamati pada pasien diabetes tipe 2 adalah bentuk LDL kecil padat dan kaya trigliserida, akibatnya LDL teroksidasi dan terglikasi. Semua ini adalah modifikasi kualitatif LDL yang memperkuat terjadinya aterosklerosis (Verges, 2009).

HDL atau *high density lipoprotein* kolesterol plasma menurun pada diabetes tipe 2 terkait dengan peningkatan katabolisme partikel HDL. Salah satu mekanisme yang berpengaruh terjadinya peningkatan katabolisme HDL adalah hipertrigliseridemia, mempromosikan melalui *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) mengirim trigliserida (TG) ke HDL sehingga mengarah ke pembentukan substrat trigliserid kaya HDL yang sangat baik untuk lipase hepatic. Penurunan tingkat adiponektin plasma yang diamati pada diabetes tipe 2 mungkin merupakan mekanisme lain yang terlibat dalam penurunan kolesterol HDL. Selain itu, kelainan kualitatif HDL adalah peningkatan trigliserida dan *glycation*, yang dapat merusak kolesterol HDL dan menyebabkan transportasi kolesterol terbalik (Verges, 2009).

2.5 Tinjauan Metode Induksi Hewan Coba dengan Aloksan

Aloksan adalah derivat *oxygenated pyrimidin* dan juga derivate *barbituric acid* (*5-ketobarbituric acid*). Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-

tetraoxypyrimidin atau 2,4,6,5-pirimidinetetron. Aloksan adalah senyawa yang sangat hidrofil, asam lemah, tidak stabil dalam larutan *buffer*, mempunyai waktu paruh 1,5 menit dan pada pH 7,4 suhu 37⁰C akan terdekomposisi menjadi *alloxanic acid*. Aloksan mempunyai dua mekanisme penyebab diabetes yakni kerusakan sel β -pankreas dan terbentuknya radikal bebas (Lenzen, tanpa tahun).

Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel β -langerhans . Meningkatnya konsentrasi kalsium sitosol juga disebabkan karena aloksan menginduksi pengeluaran kalsium dari mitokondria yang kemudian menyebabkan terganggunya proses oksidasi sel β -langerhans . Karena rusaknya sel β -langerhans maka insulin tidak terbentuk sehingga kadar glukosa darah meningkat. Hal ini seperti proses yang terjadi pada diabetes melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel β dengan meningkatkan permeabilitas. Kerusakan membran akan mempermudah terjadinya kerusakan sel β -langerhans sehingga produksi insulin menurun. Selain itu dalam penelitian lain disebutkan bahwa aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel β -langerhans sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel β -langerhans . Berkurangnya granula-granula pembawa insulin menyebabkan metabolisme glukosa terganggu sehingga kadar glukosa darah akan meningkat (Yuriska, 2009).

Cara membuat hewan coba mengalami diabetes melitus adalah dengan menginduksi mencit secara langsung melalui injeksi intraperitoneal (kedalam rongga perut) dengan dosis sebesar 210 mg/kgBB. Dosis pemberian aloksan secara intravena pada hewan coba adalah sebesar 65 mg/kgBB, sedangkan dosis pemberian aloksan secara intraperitoneal atau subkutan adalah 2 sampai 3 kali

lebih besar dari dosis pemberian secara intravena (Szkudelski, 2001). Berdasarkan penelitian sebelumnya dari Puspita (2014) dosis aloksan yang digunakan adalah dosis 210 mg/kgBB karena dosis tersebut lebih optimal dibandingkan dosis 195 mg/kgBB dan sudah dilakukan optimasi di Laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas Universitas Jember. Pengujian kadar glukosa dari hewan coba dapat dilakukan pada hari ke-3 atau hari ke-5 setelah induksi aloksan (Lundquist *et al.*, 1967).

Ada 3 fase dari efek aloksan, 2 sampai 3 jam setelah induksi aloksan hewan coba akan mengalami hiperglikemi. 24 sampai 48 jam setelah induksi aloksan hewan coba mengalami fase hipoglikemi, kemudian setelah 48 jam hewan coba akan mengalami hiperglikemia akhir (Goldner *et al.*, 1944).

Aloksan di dalam tubuh mengalami metabolisme oksidasi reduksi menghasilkan radikal bebas dan radikal aloksan. Radikal ini mengakibatkan kerusakan pada sel β -langerhans . Pada pulau Langerhans terlihat pengurangan jumlah massa sel, beberapa pulau Langerhans mengalami kerusakan, dimana ukuran menjadi lebih kecil bahkan ada yang hancur dan menghilang. Akibat kerusakan sel β , sel β tersebut tidak mampu menghasilkan insulin sehingga terjadi penyakit diabetes yang dikarakterisasi dengan keadaan hiperglikemia. Namun, terdapat variasi kerusakan pulau Langerhans akibat induksi aloksan. Hal ini dapat dipengaruhi oleh cara pemberian (intravena, sub-kutan, intraperitoneal) dan ketahanan dari masing-masing individu hewan (Szkudelski, T. 2001).

2.6 Tinjauan Tentang Metode Pengukuran Glukosa dan Lipid

Ada dua macam teknik utama untuk mengukur kadar glukosa yakni dengan cara kimia dan cara enzimatik. Cara-cara kimia memanfaatkan sifat mereduksi molekul glukosa yang tidak spesifik. Pada cara-cara enzimatik, glukosa oksidase bereaksi dengan substrat spesifiknya, yakni glukosa, dengan membebaskan hidrogen peroksida yang banyaknya diukur secara tak langsung.

Nilai-nilai yang ditemukan dalam cara reduksi adalah 5-15 mg/dl lebih tinggi dari yang didapat dengan cara-cara enzimatik, karena disamping glukosa terdapat zat-zat mereduksi lain dalam darah. Sistem-sistem indikator yang dipakai pada berbagai metode enzimatik yang otomatis berpengaruh kepada hasil penetapan, jadi juga kepada nilai rujukan (Widmann, 1989).

Pemeriksaan glukosa darah pada penelitian menggunakan *strip test* atau *Blood Glucose Test Meter*. Dimana alat yang digunakan adalah lancet, kapas alcohol, reagen kering strip test. *Strip test* menggunakan enzim glukosa oksidase dan didasarkan pada teknologi biosensor yang spesifik untuk pengukuran glukosa, tes strip mempunyai bagian yang dapat menarik darah utuh dari lokasi pengambilan/tetes darah kedalam zona reaksi. Glukosa oksidase dalam zona reaksi kemudian mengoksidasi glukosa didalam darah. Intensitas arus elektron terukur oleh alat dan terbaca sebagai konsentrasi glukosa didalam sampel darah.

Pengukuran lipid dari darah dapat dilakukan menggunakan Spektrometri Massa MALDI-TOF dan spektroskopi P-NMR. Darah disentrifuge dan diambil serumnya. Selanjutnya serum diperlakukan sedemikian rupa dan ditambahkan reagen-reagen tertentu. Baru kemudian dilakukan pengujian menggunakan Spektrometri Massa MALDI-TOF dan spektroskopi P-NMR. Spektroskopi P-NMR hanya mampu membedakan dua komponen utama dari lipoprotein. Spektrometri Massa MALDI-TOF memberikan informasi tentang lemak dan komposisi asam lipoprotein. Namun, sensitivitas dari Spektrometri Massa MALDI-TOF lebih tinggi dan bahkan lipid yang tidak mengandung fosfat dapat terdeteksi oleh Spektrometri Massa sehingga membuat MALDI-TOF MS alat analisis unggul dibandingkan dengan spektroskopi P-NMR (Schiller *et al.*, 2001)

Pemeriksaan kadar lipid menggunakan alat Fotometer. Fotometer merupakan alat analisis biokimia semiotomatis dan digunakan sebagai analisis untuk laboratorium skala kecil. Alat ini digunakan untuk mengukur parameter kimia klinik pada serum pasien maupun hewan coba (seperti mencit, tikus dan kelinci). Parameter kimia klinik yang dapat diukur meliputi profil lipid (kolesterol

total, HDL, LDL dan lainnya), profil hati (SGOT/PT) dan parameter lainnya (Widmann, 1989).

2.7 Tinjauan Tentang Obat Antidiabetes

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Obat hipoglikemik oral, berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi 5 golongan:

a. Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*): sulfonilurea dan glinid

1) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel β pankreas, dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang. Namun masih boleh diberikan kepada pasien dengan berat badan lebih. Untuk menghindari hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti orang tua, gangguan faal ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular, tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang.

2) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia *post prandial*.

b. Peningkat sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidindion

1) Tiazolidindion

Tiazolidindion (pioglitazon) berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-g), suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung kelas I-IV karena dapat memperberat edema/retensi cairan dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien yang menggunakan tiazolidindion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala.

c. Penghambat glukoneogenesis (metformin)

1) Metformin

Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), di samping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Terutama dipakai pada penyandang diabetes yang obesitas. Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin $>1,5$ mg/dL) dan hati, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebro-vaskular, sepsis, renjatan, gagal jantung). Metformin dapat memberikan efek samping mual. Untuk mengurangi keluhan tersebut dapat diberikan pada saat atau sesudah makan. Selain itu harus diperhatikan bahwa pemberian metformin secara titrasi pada awal penggunaan akan memudahkan dokter untuk memantau efek samping obat tersebut.

d. Penghambat absorpsi glukosa (penghambat glukosidase alfa)

Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Acarbose tidak menimbulkan efek samping hipoglikemia. Efek samping yang paling sering ditemukan ialah kembung dan flatulens.

e. DPP-IV inhibitor

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP-1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Namun demikian, secara cepat GLP-1 diubah oleh enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), menjadi metabolit GLP-1-(9,36)-amide yang tidak aktif (PERKENI, 2011).

2.8 Tinjauan Tentang Glibenklamid

Glibenklamid merupakan salah satu obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea generasi II. Waktu paruh dari glibenklamid hanya sekitar 4 jam, namun efek hipoglikemiknya berlangsung 12-24 jam. Oleh karena itu, glibenklamid cukup diberikan satu kali sehari dengan dosis minimum 5 mg/hari. Mekanisme kerja glibenklamid yaitu dengan merangsang sekresi hormon insulin dari granul sel β Langerhans pankreas. Interaksi glibenklamid dengan *ATP-sensitive K channel* pada membran sel β menimbulkan depolarisasi membran yang selanjutnya akan membuka kanal kalsium (Ca). Dengan terbukanya kanal Ca, maka ion Ca^{2+} akan masuk ke dalam sel β kemudian merangsang granul untuk mensekresikan insulin di dalamnya.

Glibenklamid memiliki efek samping berupa gangguan saluran cerna dan sakit kepala. Gejala hematologik termasuk trombositopenia, agranulositosis, dan anemia aplastik dapat terjadi meskipun jarang. Glibenklamid dapat meningkatkan sekresi ADH (*Anti Diuretik Hormone*), menyebabkan hiponatremia dan fotosensitivitas yang jarang terjadi. Hipoglikemia dapat terjadi bila dosis tidak tepat atau diet terlalu ketat, juga pada gangguan fungsi hati atau ginjal, atau pada pasien usia lanjut dengan fungsi ginjal dan hati yang tidak lagi sempurna.

Absorpsi glibenklamid melalui saluran cerna cukup efektif. Untuk mencapai kadar optimal di plasma, glibenklamid akan lebih efektif bila diminum 30 menit sebelum makan. Sekitar 90-99% glibenklamid terikat pada protein plasma, terutama albumin. Glibenklamid diekskresikan melalui feses atau diekskresikan sebagai metabolit melalui urine (Sukandar, 2009).

2.9 Tinjauan Tentang Metode Ekstraksi Maserasi

Maserasi adalah proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Maserasi bertujuan untuk menarik zat-zat berkhasiat yang tahan pemanasan maupun yang tidak tahan pemanasan. Secara teknologi maserasi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi dilakukan dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan atau suhu kamar.

Maserasi berasal dari bahasa latin *Macerace* yang berarti mengairi dan melunakkan. Maserasi merupakan cara ekstraksi yang paling sederhana. Dasar dari maserasi adalah melarutnya bahan kandungan simplisia dari sel yang rusak, yang terbentuk pada saat penghalusan, ekstraksi (difusi) bahan kandungan dari sel yang masih utuh. Setelah selesai waktu maserasinya, artinya keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan masuk kedalam cairan, telah tercapai maka proses difusi segera berakhir. Selama maserasi atau proses perendaman dilakukan pengocokan berulang-ulang. Upaya ini menjamin keseimbangan konsentrasi bahan ekstraksi yang lebih cepat didalam cairan. Sedangkan keadaan diam selama maserasi menyebabkan terjadinya perpindahan bahan aktif. Secara teoritis pada suatu maserasi tidak memungkinkan terjadinya ekstraksi absolut. Semakin besar perbandingan simplisia terhadap cairan pengestraksi, akan semakin banyak hasil yang diperoleh.

Kerugiannya adalah pengerjaannya lama dan penyarian kurang sempurna. Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian

konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Depkes RI, 2000).



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Uji aktivitas ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap perubahan kadar HDL dan LDL pada mencit jantan yang diinduksi aloksan, ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorik yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh yang ditimbulkan akibat perlakuan yang berbeda.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi Farmasi dan Laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember yang berlangsung mulai bulan Desember 2014.

3.3 Penentuan Populasi dan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian adalah mencit jantan galur Balb-C sebanyak 24 ekor mencit dengan berat badan 20-30 gram dan berumur 2-3 bulan.

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

Besar sampel dihitung dengan rumus Federer:

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

Keterangan:

n= besar sampel tiap kelompok

t= banyaknya kelompok

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

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

$$n - 1 \geq 3$$

$$n \geq 4$$

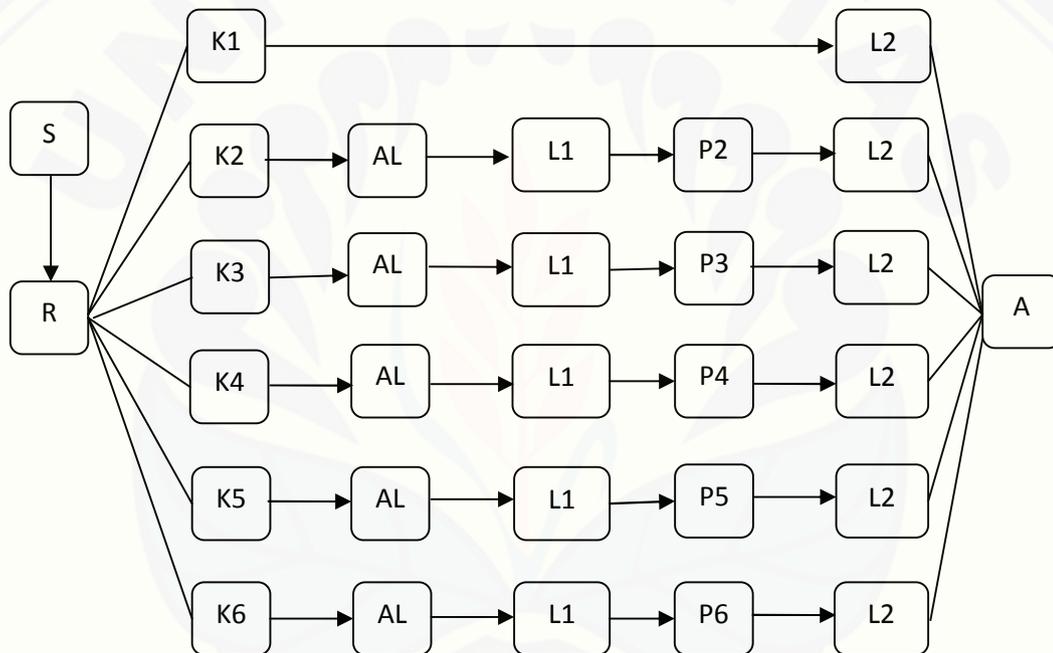
Dengan demikian, setiap kelompok terdapat minimal 4 ekor mencit. Peneliti memilih untuk menggunakan 4 ekor mencit tiap kelompok dengan jumlah kelompok sebanyak 6 kelompok sehingga jumlah seluruh subjek penelitian sebanyak 24 ekor.

3.4 Definisi Operasional Penelitian

- a. Bagian tanaman yang digunakan adalah kulit buah rambutan yang berwarna merah yang diperoleh dari daerah Lumajang, Jawa Timur.
- b. Kadar HDL dan LDL mencit adalah hasil pengukuran perubahan jumlah HDL (*High Density Lipoprotein*) dan LDL (*Low Density Lipoprotein*) serum mencit (dalam satuan mg/dL). Darah yang dibutuhkan sebagai sampel diambil dari bagian mata mencit pada saat *pretest* dan dari bagian ventrikel kiri jantung pada saat *posttest*.
- c. Hewan coba dikatakan diabetes jika kadar glukosa darahnya melebihi kadar glukosa normal pada mencit yakni ≥ 200 mg/dl (Utami, 2009).
- d. Obat yang digunakan dalam percobaan adalah obat standar yang biasa digunakan untuk mengobati diabetes melitus yakni glibenklamid
- e. Masa percobaan adalah waktu pemberian aloksan, ekstrak kulit buah rambutan, dan obat standar yang dilakukan setiap hari selama 14 hari, dan pada hari ke-15 seluruh hewan coba dikorbankan.

3.5 Rancangan Penelitian

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



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
- L1 : Pengukuran kadar lipid 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 rambutan dosis 200 mg/kg BB
- P5 : Pemberian ekstrak etanol kulit rambutan dosis 400 mg/kg BB
- P6 : Pemberian ekstrak etanol kulit rambutan dosis 600 mg/kg BB
- L2 : pengukuran kadar lipid setelah percobaan (*Post test*)
- A : Analisis data dengan uji statistik.

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan adalah maserator, *rotary evaporator*, timbangan analitik digital, alat-alat gelas, mortir, stamper, alat injeksi untuk *intraperitoneal*, sonde, Fotometer (*Biolyzer 100*), alat glukodr, gunting/scalpel, *apendorf*, *micropipet*.

3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah simplisia kulit buah rambutan, etanol 70%, kain kasa, aquadest, aloksan, CMC Na 1%, glibenklamid, NaCl 0,9%, reagen *HDL-Chol*, reagen *LDL-Chol*, dan reagen *Cholesterol*.

3.7 Variabel Penelitian

3.7.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB.

3.7.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar HDL dan LDL mencit jantan galur Balb-C.

3.7.3 Variabel Kendali

Variabel kendali pada penelitian ini adalah jenis kelamin mencit (jantan), jenis mencit (galur Balb-C), berat badan mencit (20-30 gram), umur mencit (2-3 bulan), pemeliharaan mencit, cara pemberian, suhu dan tekanan pada proses ekstraksi, frekuensi dan volume pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan, pemberian aloksan, dan lama pemberian.

3.8 Prosedur Kerja

3.8.1 Pembuatan Simplisia Kulit Buah Rambutan

Kulit buah rambutan dicuci, dipotong kecil-kecil, diangin-anginkan selama 2 hari, disortasi, dikeringkan/dioven dengan suhu 50⁰C selama 48 jam, dan kemudian dihaluskan atau diblender.

3.8.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan

Sebanyak 400 g serbuk halus kulit buah rambutan diremaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 (b/v). Serbuk direndam selama 6 jam pertama sambil sesekali diaduk. Kemudian didiamkan selama 18 jam dengan pelarut etanol 70%, maserat dipisahkan dengan penyaringan. Ampas dari hasil maserasi pertama diekstraksi kembali

menggunakan pelarut etanol 70%. Maserat disaring dari ampasnya dengan menggunakan kain kasa. Filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan cara diuapkan menggunakan rotavapor 50⁰C selama 2×8 jam, diuapkan diatas waterbath dan dipanaskan didalam oven untuk mengurangi kadar air, hingga didapatkan ekstrak kental etanol kulit buah rambutan dengan bobot konstan.

3.8.3 Pembuatan Larutan Aloksan

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

3.8.4 Pembuatan Mucilago CMC Na 1% (Kontrol Negatif)

Sebanyak 1 g CMC Na ditaburkan diatas 20 mL air panas (20 kali berat CMC Na) sampai mengembang. Diaduk sampai terbentuk masa kental dan ditambahkan air hingga 100 mL.

3.8.5 Pembuatan Suspensi Glibenklamid dosis 1,3 mg/kgBB (Kontrol Positif)

Dari 1 tablet glibenklamid 200 mg dengan kandungan 5 mg glibenklamid/tablet yang telah dihaluskan, ditimbang 52 mg serbuk tablet glibenklamid. Disuspensikan ke dalam mucilago CMC Na 1% sampai 10 mL. Suspensi glibenklamid diberikan pada mencit uji kelompok kontrol positif dengan dosis 1,3 mg/kg BB peroral.

3.8.6 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan Dosis 200 mg/kgBB

Sebanyak 200 mg ekstrak kental etanol kulit buah rambutan disuspensikan kedalam mucilago CMC Na 1% sampai 10 mL.

3.8.7 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan Dosis 400 mg/kgBB

Sebanyak 400 mg ekstrak kental etanol kulit buah rambutan disuspensikan kedalam mucilago CMC Na 1% sampai 10 mL.

3.8.8 Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan Dosis 600 mg/kgBB

Sebanyak 600 mg ekstrak kental etanol kulit buah rambutan disuspensikan kedalam mucilago CMC Na 1% sampai 10 mL.

3.8.9 Perlakuan terhadap Hewan Coba

Sejumlah 24 ekor mencit jantan galur Balb-C diadaptasikan selama 1 minggu. Kemudian populasi mencit dibagi menjadi 6 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit yang dipilih secara random. Semua mencit dipuasakan 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 3 hari, pada hari ketiga dilakukan pengukuran kadar glukosa darah, pengambilan darah melalui pembuluh darah mata dan kadar glukosa diukur menggunakan alat Fotometer. Jika kadar glukosa ≥ 200 mg/dl, mencit digunakan dalam percobaan. Sebelum perlakuan dilakukan juga pengukuran kadar HDL dan LDL dari darah yang diambil melalui mata

dan diukur menggunakan alat Fotometer terlebih dahulu sebagai data pembandingan setelah perlakuan.

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

1. Kelompok 1 (K1) : Mencit hanya diberikan makan dan minum
2. Kelompok 2 (K2) : Mencit diberikan CMC Na 1% (secara oral)
3. Kelompok (K3) : Mencit diberikan suspensi glibenklamid dosis 1,3 mg/kg BB (secara oral)
4. Kelompok (K4) : Mencit diberikan suspensi ekstrak etanol kulit buah rambutan dosis 200 mg/kgBB (secara oral)
5. Kelompok (K5) : Mencit diberikan suspensi ekstrak etanol kulit buah rambutan dosis 400 mg/kgBB (secara oral)
6. Kelompok (K6) : Mencit diberikan suspensi ekstrak etanol kulit buah rambutan dosis 600 mg/kgBB (secara oral)

Selanjutnya pada hari ke 15 dilakukan pengambilan darah melalui jantung pada mencit, kemudian darah mencit diukur kadar HDL dan LDL menggunakan alat Fotometer.

3.8.10 Pengukuran kadar HDL dan LDL

1. Mengambil darah dari bagian mata mencit sebanyak $\pm 0,5$ ml dan ditampung kedalam apendorf
2. Darah yang ditampung didiamkan selama 30 menit
3. Darah didalam apendorf disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm Mengambil serum dari darah yang telah disentrifuge
4. Menyiapkan apendorf untuk reagen *HDL-Chol* dan reagen *LDL-Chol*. Reagen HDL dan LDL yang digunakan masing-masing

sebanyak 100 µl. Memasukkan reagen masing-masing kedalam apendorf, selanjutnya ditambahkan serum darah yang sudah disentrifuge. Untuk HDL membutuhkan 50 µl serum, sedangkan untuk LDL membutuhkan 10 µl serum

5. Campuran reagen dan serum disentrifuge lagi dengan kecepatan 4000 rpm. Untuk HDL membutuhkan waktu 10 menit, sedangkan LDL membutuhkan waktu 15 menit
6. Menyiapkan reagen *cholesterol* didalam tabung reaksi. Reagen *cholesterol* yang dipakai sebanyak 500 µl
7. Campuran reagen HDL dengan serum dan LDL dengan serum diambil masing-masing 50 µl dan dimasukkan kedalam tabung reaksi yang berisi reagen *cholesterol*
8. Campuran diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruang (20⁰C-25⁰C)
9. Selanjutnya dapat langsung dilakukan pengukuran kadar HDL ataupun LDL menggunakan Fotometer.

3.9 Analisis Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah persentase perubahan kadar HDL dan LDL.

$$\% \text{ Peningkatan kadar HDL} = \frac{\text{data hari ke 15} - \text{data hari ke 0}}{\text{data hari ke 0}} \times 100\%$$

$$\% \text{ Penurunan kadar LDL} = \frac{\text{data hari ke 0} - \text{data hari ke 15}}{\text{data hari ke 0}} \times 100\%$$

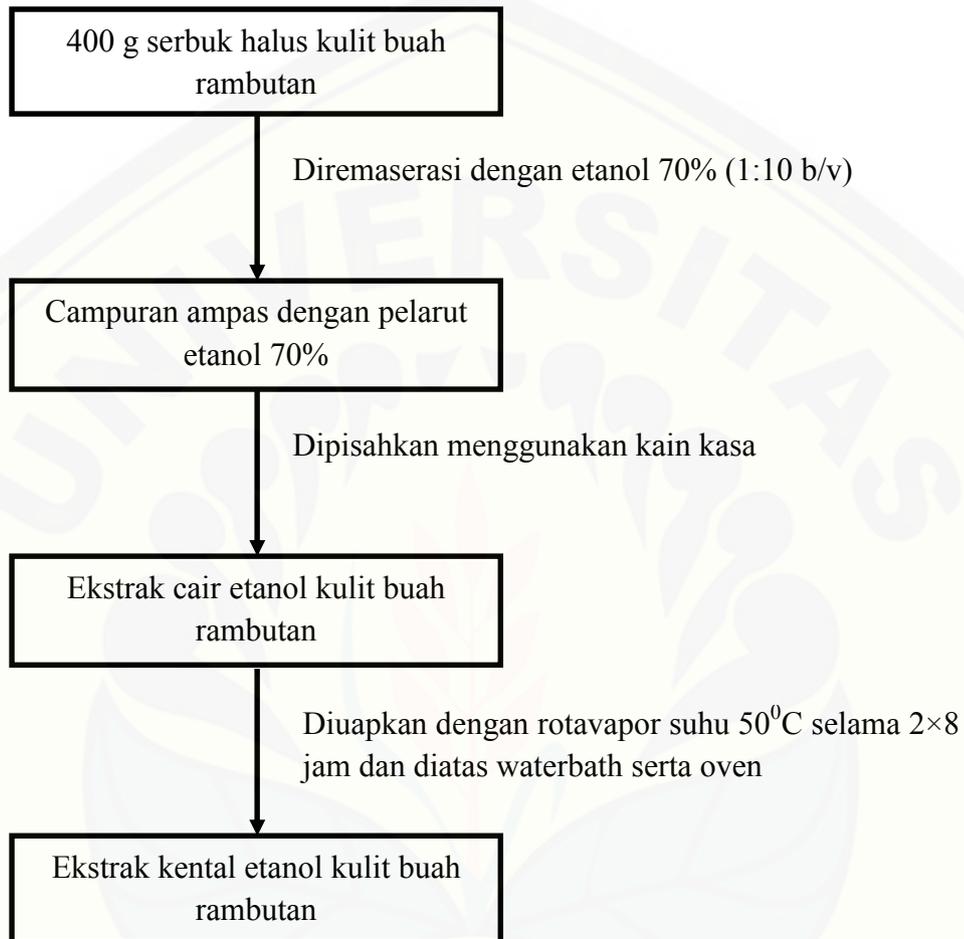
Persentase perubahan kadar kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif. Analisis penelitian ini menggunakan software khusus statistik yaitu *Statistical Product and Service Solution* (SPSS).

Metode yang digunakan 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).



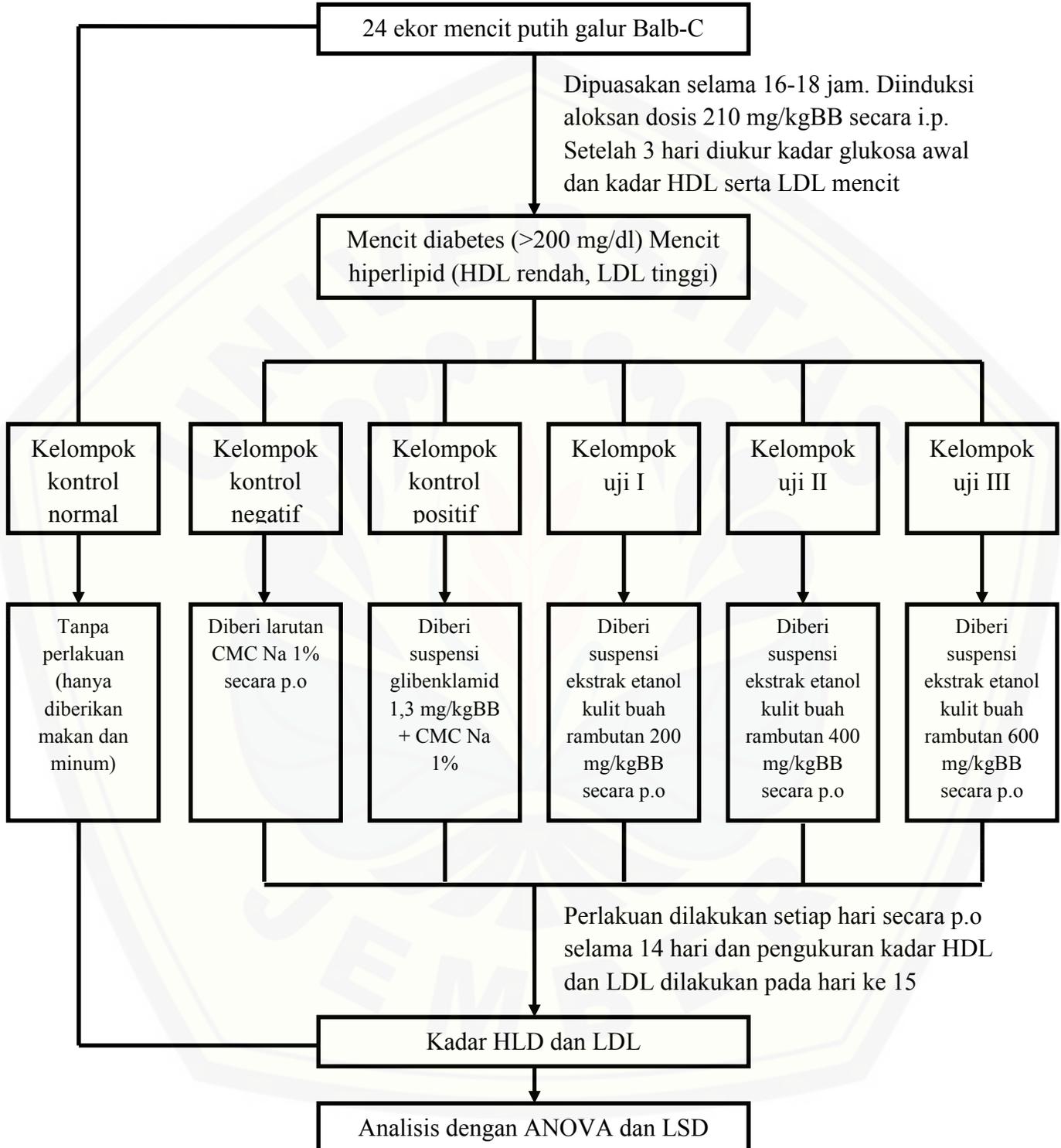
3.10 Skema Kerja

3.10.1 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan



Gambar 3.2 Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan

3.1.1 Skema Penelitian



Gambar 3.3 Skema Penelitian

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil dan Analisis Data

Pada penelitian ini digunakan kulit buah rambutan untuk diketahui pengaruhnya terhadap perubahan kadar HDL dan LDL pada mencit diabetes yang diinduksi aloksan, tahap awal dalam penelitian adalah pembuatan ekstrak etanol kulit buah rambutan. Rambutan yang digunakan adalah rambutan yang berasal dari kabupaten Lumajang, Jawa Timur. Sebanyak 400 g serbuk halus kulit buah rambutan diremaserasi dengan 4 liter pelarut etanol 70% (1:10). Ampas dari hasil maserasi pertama diekstraksi kembali sebanyak dua kali. Filtrat yang diperoleh dipekatkan hingga mendapatkan ekstrak kental etanol kulit buah rambutan sebanyak 246,54 gram dan rendemen yang diperoleh sebesar 61,64%.

Percobaan pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah rambutan dilakukan pada mencit yang diberikan perlakuan ekstrak dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB, dengan glibenklamid sebagai kontrol positif selama 14 hari. Rata-rata hasil pemeriksaan terhadap kadar glukosa, HDL dan LDL darah mencit dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.1 Rata-rata kadar Glukosa, HDL, dan LDL darah mencit sebelum dan sesudah perlakuan

Perlakuan	Rata-rata kadar Glukosa \pm SD (mg/dL)		Rata-rata kadar HDL \pm SD (mg/dL)		Rata-rata kadar LDL \pm SD (mg/dL)	
	Hari ke-0	Hari ke-15	Hari ke-0	Hari ke-15	Hari ke-0	Hari ke-15
Normal	137,45 \pm 22,18	115,04 \pm 8,44	66,00 \pm 11,33	68,67 \pm 10,75	87,96 \pm 17,80	80,44 \pm 17,93
Kontrol (-) CMC Na 1%	668,57 \pm 66,12	615,31 \pm 42,57	65,03 \pm 10,30	60,61 \pm 7,94	106,98 \pm 10,94	113,06 \pm 9,13
Kontrol (+) Glibenklami d 0,65mg	493,31 \pm 84,81	289,11 \pm 94,88	41,22 \pm 7,71	67,62 \pm 7,70	111,03 \pm 24,40	92,01 \pm 24,35
Dosis 200 mg/kgBB	614,65 \pm 66,39	422,84 \pm 40,88	59,62 \pm 20,49	66,71 \pm 22,68	101,42 \pm 11,38	86,14 \pm 10,66
Dosis 400 mg/kgBB	655,65 \pm 29,75	358,27 \pm 69,05	55,04 \pm 18,71	71,48 \pm 23,75	128,24 \pm 27,03	91,24 \pm 19,53
Dosis 600 mg/kgBB	581,84 \pm 54,76	466,34 \pm 41,85	66,36 \pm 6,86	84,56 \pm 9,08	102,03 \pm 16,58	91,33 \pm 11,33

Persentase kadar lipid darah digunakan untuk mengetahui besarnya penurunan kadar LDL dan peningkatan kadar HDL darah antar masing-masing kelompok. Persentase kadar lipid tersebut dibuat rata-rata. Persen rata-rata peningkatan HDL dan rata-rata penurunan LDL yang didapatkan dari semua kelompok uji dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Rata-rata persentase hasil peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL

Kelompok Perlakuan	Rata-rata % kenaikan kadar HDL \pm SD	Rata-rata % penurunan kadar LDL \pm SD
Kontrol normal	4,23 \pm 1,60 ^a	7,76 \pm 5,00 ^a
Kontrol (-) CMC Na 1%	-6,49 \pm 4,13 ^a	-5,87 \pm 2,64
Kontrol (+) Gliben 1,3mg	66,64 \pm 16,76	17,54 \pm 4,88 ^b
Dosis 200 mg/kgBB	12,00 \pm 2,20 ^a	15,14 \pm 2,63 ^{abc}
Dosis 400 mg/kgBB	30,28 \pm 8,15 ^b	28,05 \pm 11,21
Dosis 600 mg/kg BB	26,30 \pm 10,45 ^b	10,05 \pm 4,22 ^{abc}

Keterangan: Notasi yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan.

Dari hasil pemeriksaan kadar HDL dan LDL yang didapat, selanjutnya dilakukan analisis ANOVA. ANOVA satu arah (*oneway* ANOVA) digunakan apabila data terdistribusi normal dan homogen. Uji normalitas bertujuan untuk mengetahui apakah populasi sampel terdistribusi normal atau tidak (Siregar, 2013). Pengujian homogenitas bertujuan untuk mengetahui apakah dua atau lebih kelompok data sampel berasal dari populasi yang memiliki variasi yang sama. Dari hasil analisis, didapatkan bahwa data terdistribusi secara normal dan homogen dengan signifikansi lebih besar dari 0,05. Oleh karena itu, hasil data ini memenuhi syarat untuk dilakukan analisis menggunakan metode *oneway* ANOVA (Santoso, 2008).

Pada pengujian ini dilakukan penentuan kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan dalam kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL pada hewan coba sehingga digunakan uji LSD (*Least Significantly Difference*). Dari hasil uji Anova didapatkan signifikansi 0,000 ($p < 0,005$) yang ditunjukkan pada lampiran C.4 dan D.4.

Hasil analisis uji LSD untuk HDL didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok dosis kecuali kelompok kontrol normal serta terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif dengan semua kelompok dosis. Kelompok kontrol normal menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok dosis 200 mg/kgBB, kelompok dosis 400 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok dosis 600 mg/kgBB. Hasil uji analisis LSD untuk LDL didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok dosis. Kelompok kontrol normal menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok dosis 200 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB. Kelompok kontrol positif menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB, dan kelompok dosis 200 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok dosis 600 mg/kgBB.

4.2 Pembahasan

Ekstraksi kulit buah rambutan dalam penelitian ini menggunakan pelarut yang bersifat polar yakni etanol. Etanol merupakan pelarut universal yang dapat menarik senyawa-senyawa yang larut dalam pelarut nonpolar hingga polar (Synder,1997). Etanol 70% adalah campuran dua bahan pelarut yaitu etanol dan air dengan kadar etanol 70% (v/v). Etanol 70% dipilih sebagai pelarut karena dianggap lebih optimal dalam proses maserasi simplisia kering, kandungan air dari etanol 70% lebih banyak dibandingkan etanol 95% sehingga lebih mudah membasahi simplisia (Djajanegara, 2009). Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif dengan optimal. Senyawa yang akan digunakan dan diduga sebagai antidiabetes adalah senyawa fenol, fenol adalah senyawa dengan gugus hidroksil yang memiliki sifat polar, sehingga untuk mengekstrak senyawa fenol dipilih pelarut polar. Pelarut etanol 70%

merupakan pelarut polar, sehingga tepat digunakan untuk mengekstrak senyawa fenolik (Voigt, 1984).

Pada penelitian digunakan mencit galur Balb-C sebagai hewan coba, mencit merupakan hewan yang paling umum digunakan pada penelitian laboratorium sebagai hewan percobaan, yaitu sekitar 40-80%. Mencit memiliki banyak keunggulan sebagai hewan percobaan, yaitu siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi dan mudah dalam penanganannya (Moriwaki, 1994). Pada penelitian digunakan mencit jantan, penggunaan mencit ini dimaksudkan untuk menghindari adanya keragaman biologis sehingga dapat mempengaruhi hasil percobaan. Apabila digunakan mencit jantan dan betina ada kemungkinan terjadi perbedaan kecepatan metabolisme, sehingga akan berpengaruh pada data akhir yang didapatkan (Sugiarso, 1993).

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, diketahui semua kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol normal mengalami diabetes, yang ditandai dengan kadar glukosa ≥ 200 mg/dL setelah induksi aloksan (data *pretest*). Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa aloksan mampu meningkatkan kadar glukosa darah mencit. Aloksan merupakan senyawa yang sering digunakan untuk menginduksi hewan coba agar mengalami diabetes. Aloksan bersifat toksis selektif terhadap sel β -langerhans. Aloksan 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. Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus SH, glutathion tereduksi (GSH), sistein dan senyawa sulfhidril terikat protein (misalnya *SH-containing enzyme*). 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 (Szkudelski, 2001).

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 seperti 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, lebih lanjut membuka kanal kalsium tergantung voltase dan 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. Kondisi tersebut selanjutnya dapat menyebabkan insulin meningkat dan terjadi hiperinsulinemia (Szkudelski, 2001; Walde *et al.*, 2002). Hiperinsulinemia adalah keadaan dimana terjadi penurunan jumlah insulin dalam tubuh yang menyebabkan terjadinya kondisi diabetes melitus. Dengan induksi aloksan juga terjadi peningkatan kadar lipid pada tikus diabetes secara signifikan pada hari ketiga setelah induksi aloksan (Kuttan, 2004).

Kadar glukosa yang didapat dari percobaan ≥ 200 mg/dL yang menandakan mencit mengalami diabetes melitus. Kondisi diabetes melitus ditandai dengan menurunnya kadar insulin dalam darah. Apabila kadar insulin kecil, maka glukosa tidak bisa diproses menjadi energi akibatnya kadar glukosa dalam darah berlebih, karena glukosa tidak bisa diproses menjadi energi. Maka energi terpaksa dibuat

dari sumber lain seperti lemak dan protein. Akibatnya, kadar kolesterol/lemak meningkat (Baraas, 2003).

Kolesterol yang meningkat menyebabkan LDL mengalami signifikansi peningkatan waktu tinggal di plasma yang dapat meningkatkan deposisi kolesterol dalam dinding arteri. LDL (khususnya *small dense* LDL) bersifat paling aterogenik dan lebih mudah menembus dinding endotel pembuluh darah dibandingkan lipoprotein lain yang lebih besar. Salah satu akibat disfungsi endotel adalah peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah. Hal ini mengakibatkan influks dan akumulasi lipoprotein plasma dalam intima yang dapat menyebabkan terbentuknya plak aterosklerosis (Andi, 1995; Diaz *et al.*, 1997). HDL menurun pada kondisi diabetes melitus terkait dengan peningkatan katabolisme partikel HDL (Verges, 2009). Apabila terjadi penurunan kadar HDL maka pembersihan kolesterol berlebih akan berkurang dan mengakibatkan meningkatnya jumlah kolesterol di jaringan ataupun pembuluh darah. Jumlah kolesterol yang tinggi dan menumpuk adalah penyebab aterosklerosis (Fredenrich, *et al.*, 2003; Lewis, *et al.*, 2005).

Hasil pengukuran kadar glukosa pada hari ke-15 setelah pemberian ekstrak menunjukkan terjadinya penurunan pada semua kelompok perlakuan. Kontrol negatif yang hanya diberikan CMC Na 1% juga mengalami penurunan kadar glukosa. Kontrol negatif mengalami penurunan kadar glukosa disebabkan karena regenerasi sel β -langerhans yang masih dapat mensekresi insulin akibat jumlah dosis induksi aloksan yang tidak merusak seluruh sel β -langerhans (Carolus, *et al.*, 2014). Kelompok kontrol positif dan semua kelompok perlakuan dosis mengalami penurunan kadar glukosa yang menunjukkan bahwa obat dan ekstrak dapat memberikan efek.

Diketahui dari hasil percobaan, dosis terendah ekstrak 200 mg/kgBB sudah mampu meningkatkan kadar HDL sebesar 12,00% dan menurunkan kadar LDL sebesar 15,14%, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak dapat berefek meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL. Kelompok dosis 400 mg/kgBB memiliki

rata-rata peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL terbesar, dengan nilai masing-masing 30,28% dan 28,05%. Dari nilai rata-rata persentase peningkatan kadar HDL kelompok dosis 400 mg/kgBB memiliki nilai lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dengan nilai peningkatan sebesar 66,64%. Hasil analisis statistik HDL dosis 400 mg/kgBB memiliki perbedaan yang signifikan dengan semua kelompok perlakuan kecuali kelompok dosis 600 mg/kgBB, sehingga pengaruh terhadap peningkatan kadar HDL dosis 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB hampir sama. Secara statistik penurunan kadar LDL dosis 400 mg/kgBB berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan. Berdasarkan nilai rata-rata, penurunan kadar LDL lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang hanya sebesar 17,54%, sehingga dapat disimpulkan efek menurunkan kadar LDL dosis 400 mg/kgBB lebih besar daripada kontrol positif. Analisis statistik dari LDL dosis 600 mg/kgBB memiliki perbedaan yang tidak signifikan dengan kontrol normal, kontrol positif, dan dosis 200 mg/kgBB, berarti aktivitas menurunkan kadar LDL dosis 600 mg/kgBB kecil.

Dari hasil dapat diketahui bahwa ekstrak etanol kulit buah rambutan dapat menurunkan kadar glukosa dan meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL. Berdasarkan Palanisamy (2008), kulit buah rambutan memiliki kandungan antioksidan tinggi, salah satunya adalah fenol. Pemberian antioksidan dan komponen senyawa polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, radikal bebas yang ditangkap menyebabkan sel β -langerhans akan mengalami regenerasi, sehingga dapat memproduksi insulin dan dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Antioksidan juga memiliki efek mencegah terjadinya oksidasi LDL sehingga produksi LDL akan berkurang dan mencegah penumpukan lipid dalam darah (Tiwari, 2002).

Kandungan kulit buah rambutan yang diduga juga berperan sebagai antioksidan yaitu flavonoid. Flavonoid inilah yang dapat mencegah terjadinya stress oksidatif. Flavonoid yang terdapat pada ekstrak kulit buah rambutan diduga dapat menghambat proses terjadinya peroksidasi lipid pada tahap

inisiasi, sehingga radikal bebas tidak dapat berkembang menjadi radikal bebas yang baru. Flavonoid dapat memberikan atom hidrogen secara cepat ke radikal lipida (R^* , ROO^*) atau mengubahnya ke bentuk lebih stabil (Murray *et al.*, 2009).

Dari semua dosis yang diujikan pada penelitian semua memiliki efek, namun peningkatan dosis dari 400 mg/kgBB menjadi 600 mg/kgBB menyebabkan penurunan efek dari ekstrak. Peningkatan dosis obat seharusnya akan meningkatkan respon yang sebanding dengan dosis yang ditingkatkan, namun dengan meningkatnya dosis peningkatan respon pada akhirnya akan menurun, karena sudah tercapai dosis yang sudah tidak dapat meningkatkan respon lagi. Hal ini sering terjadi pada obat bahan alam, karena komponen senyawa yang dikandungnya tidak tunggal melainkan terdiri dari berbagai macam senyawa kimia, dimana komponen-komponen tersebut saling bekerjasama untuk menimbulkan efek. Namun dengan peningkatan dosis, jumlah senyawa kimia yang dikandung semakin banyak, sehingga kemungkinan terjadi interaksi merugikan yang menyebabkan penurunan efek (Pasaribu *et al.*, 2012). Selain itu bisa juga terjadi peningkatan efek antagonis dari dalam senyawa yang terkandung didalam ekstrak. Sehingga efek agonis lebih rendah daripada efek antagonis pada dosis 600 mg/kgBB, yang menyebabkan terjadinya penurunan aktivitas.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan beberapa hal, yaitu:

1. Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) mampu meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL pada mencit diabetes.
2. Aktivitas terbesar yakni pada dosis 400 mg/kgBB, dengan rata-rata peningkatan kadar HDL sebesar 30,28% dan rata-rata penurunan LDL sebesar 28,05%.

5.2 Saran

1. Dari hasil penelitian yang diperoleh, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa aktif kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL beserta mekanisme kerja senyawa aktif tersebut.
2. Perlu dilakukan standardisasi terhadap ekstrak etanol kulit buah rambutan.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dengan rentang dosis yang lain, serta melakukan uji toksisitas terhadap berbagai dosis ekstrak kulit buah rambutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-neaimy, K., S., A. 2011. Comparative Effect of Metformin and Glibenclamide on Lipid Profile in Type 2 Diabetic Patients. *Tikrit Journal of Pharmaceutical Sciences*. 7(1): 46-50.
- American Diabetes Association. 2010. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care.
- American Diabetes Association. 2015. Standards of Medical Care in Diabetes. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education American Diabetes Association*.
- Andi, W. 1995. *Parameter Risiko Penyakit Vaskuler Aterosklerotik Koroner dan Serebral*. Forum Diagnosticum Prodia 3.
- Anonim. *Cholesterol, Lipoproteins and the Liver*. <http://courses.washington.edu/conj/bess/cholesterol/liver.html>. [5 Juli 2015].
- Baraas, F. 2003. *Mencegah Serangan Penyakit Jantung dengan Menekan Kolesterol*. Jakarta: Kardia Iqratama.
- Carolus, F. P., Fatimawali, Defny, S. W. 2014. Uji Efektivitas Ekstrak Kulit Batang Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT Vol. 3 No. 3*.
- Cronquist, A. 1981. *The Integrated System of Classification of Flowering Plants*. New York: New York Botanical Garden.
- Daliamartha, S. 2005. *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Bogor: Penebar Swadaya.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Diktorat Jendral POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Pedoman Teknis Penemuan dan Tatalaksana Penyakit Diabetes Melitus*. Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2012. *Data dan Informasi Kesehatan Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Situasi dan Analisis Diabetes*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. <http://www.depkes.go.id>. [21 April 2015].
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2015. *Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Melitus di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. <http://www.depkes.go.id>. [16 April 2015].
- Diaz, M. N., Frei, B., Vita, J. A., Keaney, J. F. 1997. Antioxidants and Atherosclerotic Heart Disease. *New England Journal of Medicine* Vol 337 no 6: 408.
- Djajanegara, I., Priyo, W. 2009. *Pemakaian Sel Hela dalam Uji Sitotoksitas fraksi Etanol Biji Mimba (Azadirachta indica)*. Majalah Ilmiah Biologi Universitas Jenderal Soedirman.
- Fredenrich, A., Bayer, P. 2003. Reverse Cholesterol Transport, High Density Lipoprotein and HDL Cholesterol: Recent Data. *Diabetes Metab* 29: 201-5.
- Ganiswara, S. G. 1995. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Gilson. 2011. *Rapid Isolation of Geraniin from Nephelium lappaceum Rind Waste Using the Gilson GX-281 Preparative HPLC Purification System*. Gilson Inc. World Headquarters.
- Goldner, M. G., George, G. 1943. *Mechanism of the Diabetogenic Action of Alloxan*. Chicago: From The Department of Medicine University of Chicago.

- Koestadi. 1989. *Kimia Klinik Teori dan Praktek Darah*. Kediri: AAK Bhakti Wiyata.
- Kusumaningrum, Y. N. 2012. *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Rambutuan (Nephelium Lappaceum) Terhadap Staphylococcus aureus & Escherichia coli*. Bogor: Departemen Biokimia Fakultas MIPA IPB.
- Kuttan, R. and Sabu, M. C. 2004. Antidiabetic Activity of *Aegle marmelos* and its Relationship with its Antioxidant Properties. *Indian J Physiol Pharmacol*; 48 (1), Page No.81–88.
- Lenzen, S. *Alloxan and Streptozotocin Diabetes*. <http://www.saw-leipzig.de>. [16 April 2015].
- Lewis, G. F., Rader, D. J. 2005. New Insights into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res* 96: 1221-32.
- Lundquist, I., Rerup, C. 1967. On the Development of Alloxan Diabetes in Mice. *Amsterdam: European Journal Of Pharmacology* 2 (1967) 35-41. *North-Holland Publishing Comp*.
- Lim, T. K. 2013. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 6, Fruits (Nephelium lappaceum L.)*. Springer Science and Business Media Dordrecht.
- Mahisworo, Susanto, K., dan Anung, A. 2001. *Bertanam Rambutan, Edisi Revisi*. Jakarta: PT Penebar Swadaya.
- Merikan, I. B. 2009. *Management of Type 2 Diabetes Mellitus (4th Edition)*. Malaysia: Medical Development Division Ministry of Health Malaysia.
- Moriwaki, K. (1994). *Genetic in Wild Mice. Its Application to Biomedical Research*. Tokyo: Karger.
- Muhtadi, Haryoto, Sujono, T. A, 2013. *Pemanfaatan Kulit dan Biji Buah Beberapa Tumbuhan Asli Indonesia untuk Bahan Obat Herbal*. Surakarta: Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Murray, R. K., Granner, D. K., dan Rodwell, V. W. 2009. *Biokimia Harper*, Ed. 27. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Ndraha, S. 2014. *Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini*. Jakarta: Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Krida Wacana.
- Neal, M. J. 2005. *At a Glance Farmakologi Medis*. Jakarta: PT. Gelora Aksara Pratama Penerbit Erlangga.
- Nugraha, A. 2008. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Rambutan (Nephelium lappaceum L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Serum pada Tikus Wistar*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Palanisamy, U., Ming, Ch H., Masilamani, T., Subramaniam, T., Teng, L. L., dan Radhakrishnan. 2008. Rind of the Rambutan, *Nephelium lappaceum*, a Potential Source of Natural Antioxidants. *Food Chemistry* 109: 54-63.
- Palanisamy, U., Manaharan, T., Teng, L. L., Radhakrishna A., Subramaniam, T., Masilamani, T. 2011. Rambutan Rind in the Management of Hyperglycemia. *Food Research International* 44: 2278-2282
- Pasaribu, F., Panal, S., Saiful, B. 2012. Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology, Vol.1 (1): 1-8*.
- PERKENI. 2011. *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Puspita, J. D. 2014. *Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Maja (Aegle marmelos L.) pada Mencit Jantan yang Diinduksi Aloksan*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Rahardjo, R. 2009. *Kumpulan Kuliah Farmakologi, Edisi 2*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Rusilanti. 2014. *Kolesterol Tinggi Bukan Untuk Ditakuti*. Jakarta: Fmedia (Imprint Agro Media Pustaka).
- Santoso, S. 2008. *Panduan Lengkap Menguasai SPSS 16*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- Sari, R. O. L. 2006. *Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya*. Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. III, No.1, 01-07.

- Schiller, J., Zschörnig, O., Petkovi, M., Müller, M., Arnhold, J., Arnold, K. 2001. Lipid Analysis of Human HDL and LDL by MALDI-TOF Mass Spectrometry and P-NMR. Jerman: Institute of Medical Physics and Biophysics, Medical Department, University of Leipzig. *Journal of Lipid Research*: Volume 42, 2001.
- Setiawan, B., Eko, S. 2005. *Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus*. Maj Kedokt Indon, Volum: 55, Nomor: 2.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia; dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Jakarta: EGC.
- Siregar, S., 2013. *Statistika Parametrik untuk Penelitian Kuantitatif: Dilengkapi dengan Perhitungan Manual dan Aplikasi SPSS Versi 17*. Jakarta: PT Bumi Aksara.
- Soegondo, S. 2004. *Prinsip Pengobatan Diabetes, Insulin dan Obat Hipoglikemik Oral. Dalam: Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sugiarso, N.C. 1993. Profil Aktivitas Farmakologi dari Kayu Bidara Laut (*Strychnos ligustrina* B1). *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*. Volume 2(1): 2-4
- Sukandar, E. Y., Andrajati, R., Sigit, J. I., Adnyana, I. K., Setiadi, A. A., dan Kusnandar. 2009. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT.ISFI.
- Snyder, C. R., J. J. Kirkland, and J. L. Glajach. 1997. *Practical HPLC Method Development, Second Edition*. Dalam : Padmasari, P.D., Astuti, K.W., dan Warditiani, N.K. 2013. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). *Jurnal Farmasi Udayana*. Halaman: 1-7.
- Szkudelski, T. 2001. *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas*. Poland: Department of Animal Physiology and Biochemistry, University of Agriculture. *Physiol. Res.* 50: 536-546, 2001.
- Tamimy. 2006. *Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (Nephellium lappaceum L.) Terhadap Peredaman Radikal Bebas DPPH Secara Spektrofotometri*. Yogyakarta: Sinar Tampak.
- Thitilertdecha, Teerawutgulrag, Kilburn, dan Rakariyatham. 2010. *Identification of Major Phenolic Compounds from Nephelium lappaceum L. and Their*

Antioxidant Activities. United Kingdom: School of Chemistry, University of Southampton.

Tiwari, A.K., J.M. Rao. 2002. Diabetes Mellitus and Multiple Therapeutic Approaches of Phytochemicals: Present Status and Future Prospect. *Current Science*: vol 83. 1 (30-38).

Utami, E. T. 2009. Efek Kondisi Hiperglikemik terhadap Struktur Ovarium dan Siklus Estrus Mencit (*Mus musculus L*). Jember: *Jurnal Ilmu Dasar*, Vol. 10 No. 2: 219-224.

Verges, B. 2009. *Lipid Modification in Type 2 Diabetes: The Role of LDL and HDL*. France: *Fundamental & Clinical Pharmacology* 23: 681–685.

Voigt. 1984. *Buku Ajar Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan oleh Soendani Noeroto S. Yogyakarta: UGM Press.

Walde, S. S., Dohle, C., Schott-Ohly, P., Gleichmann, H. 2002. Molecular Target Structures in Alloxan-Induced Diabetes in Mice. *Life Sciences*. 71. 1681–1694.

Wall, M. M., Sivakumar,D., Korsten,L. 2011. *Rambutan (Nephelium lappaceum L.)*. US: Departement of Agriculture.

Widmann, F. 1989. *Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Jakarta.

Widowati, W. 2008. *Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes*. Bandung: Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kedokteran Dasar (LP2IKD) Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranata.

Yuriska, A. 2009. *Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

LAMPIRAN

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

A.1 Kelompok Kontrol Normal (Tanpa Perlakuan)

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-14 (g)	Volume sediaan (mL)
1	24	0,24	27,5	0,27,5
2	21	0,21	24	0,24
3	23	0,23	25	0,25
4	25	0,25	28	0,28

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

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

Ditimbang 1g CMC Na dalam 100 ml air sebagai pelarut

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-14 (g)	Volume sediaan (mL)
1	27	0,27	28	0,28
2	23,6	0,24	24,5	0,25
3	21	0,21	23,5	0,24
4	27,3	0,27	26,5	0,27

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

Dosis terapi glibenklamid pada manusia 10 mg/kgBB

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

Menggunakan tablet glibenklamid dengan kandungan 5 mg tiap tablet

Bobot 1 tablet glibenklamid 200 mg, maka:

$1,3 \text{ mg/} 5 \text{ mg} \times 200 \text{ mg} = 52 \text{ mg}$

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

$0,026 \text{ mg/} 0,2 \text{ ml} \times 10 \text{ ml} = 1,3 \text{ mg glibenklamid}$

Tablet glibenklamid digerus, diambil dan ditimbang sebanyak 52 mg, dilarutkan dalam pelarut muchilago CMC Na 1% ad 10 ml.

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-14 (g)	Volume sediaan (mL)
1	21,2	0,21	25,5	0,26
2	22	0,22	24,5	0,25
3	21,6	0,22	24	0,24
4	22,5	0,23	25	0,25

A.4 Kelompok Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 200 mg/kgBB

Berat badan mencit rata-rata 20 g, maka:

Volume maksimal sediaan untuk 1 mencit $20 \text{ g} = 0,2 \text{ ml}$

Ekstrak yang dibuat sebanyak:

$200 \text{ mg/} 1000 \text{ g} \times 20 \text{ g} = 4 \text{ mg}$

$4 \text{ mg/} 0,2 \text{ ml} \times 10 \text{ ml} = 200 \text{ mg}$

Ekstrak yang ditimbang sebanyak 200 mg dilarutkan dalam muchilago CMC Na 1% ad 10 ml.

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-14 (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.5 Kelompok Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 400 mg/kgBB

Berat badan mencit rata-rata 20 g, maka :

Volume maksimal sediaan untuk 1 mencit 20g = 0,2 ml

Ekstrak yang dibuat sebanyak:

$$400 \text{ mg}/1000 \text{ g} \times 20 \text{ g} = 8 \text{ mg}$$

$$8 \text{ mg}/0,2 \text{ ml} \times 10 \text{ ml} = 400 \text{ mg}$$

Ekstrak yang ditimbang sebanyak 400 mg dilarutkan dalam muchilago CMC Na 1% ad 10 ml.

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-14 (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	26,3	0,26	25	0,25

A.6 Kelompok Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 600 mg/kgBB

Berat badan mencit rata-rata 20 g, maka :

Volume maksimal sediaan untuk 1 mencit 20g = 0,2 ml

Ekstrak yang dibuat sebanyak:

$$600 \text{ mg}/1000 \text{ g} \times 20 \text{ g} = 12 \text{ mg}$$

$$12 \text{ mg}/0,2 \text{ ml} \times 10 \text{ ml} = 600 \text{ mg}$$

Ekstrak yang ditimbang sebanyak 600 mg dilarutkan dalam muchilago CMC Na 1% ad 10 ml.

Replikasi	BB hari ke-1 (g)	Volume sediaan (mL)	BB hari ke-14 (g)	Volume sediaan (mL)
1	20,7	0,21	23,3	0,23
2	28	0,28	29,2	0,29
3	25	0,25	24,2	0,24
4	23,4	0,23	25,3	0,25

LAMPIRAN B. Data Hasil Uji Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) (200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 600 mg/kgBB) terhadap kadar HDL dan LDL pada mencit diabetes

B.1 Kelompok Kontrol Normal

Hewan Uji	Hari ke-0				Hari ke-15				%Kenaikan HDL	%Penurunan LDL
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)		
1	24	120,25	68,04	68,88	27,5	102,14	71,12	60,65	4,53	11,95
2	21	158,77	81,20	106,91	24	123,04	82,88	94,58	2,07	11,53
3	23	154,32	56,56	98,69	25	114,45	59,92	96,63	5,94	2,09
4	25	116,44	58,20	77,38	28	103,52	60,76	69,90	4,40	9,67
Rata-rata		137,45	66,00	87,96		115,04	68,67	80,44	4,23	7,76
SD		22,18	11,33	17,80		8,44	10,75	17,93	1,60	5,00

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

Hewan Uji	Hari ke-0				Hari ke-15				%Kenaikan HDL	%Penurunan LDL
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)		
1	27	663,10	55,44	108,97	28	649,92	51,24	115,14	-7,57	-5,66
2	23,6	595,68	64,12	91,49	24,5	560,60	62,72	99,72	-2,18	-8,99
3	21	657,58	61,04	117,19	23,5	624,50	58,30	120,18	-4,49	-2,55
4	27,3	656,87	79,52	110,26	26,5	577,72	70,19	117,19	-11,73	-6,28
Rata-rata		668,57	65,03	106,98		615,31	60,61	113,06	-6,49	-5,87
SD		66,12	10,30	10,94		42,57	7,94	9,13	4,13	2,64

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

Hewan Uji	Hari ke-0				Hari ke-15				%Kenaikan HDL	%Penurunan LDL
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)		
1	21,2	478,39	35,24	91,49	25,5	309,18	63,28	76,07	79,57	16,85
2	22	587,69	48,16	115,14	24,5	350,08	68,04	88,41	41,28	23,22
3	21,6	527,96	33,88	93,55	24	390,02	58,70	76,07	73,26	18,68
4	22,5	387,18	47,60	143,92	25	207,15	78,27	127,47	64,43	11,43
Rata-rata		493,31	41,22	111,03		289,11	67,62	92,01	64,64	17,54
SD		84,81	7,71	24,40		94,88	7,70	24,35	16,76	4,88

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

Hewan Uji	Hari ke-0				Hari ke-15				%Kenaikan HDL	%Penurunan LDL
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)		
1	26,8	654,87	53,20	113,64	28	417,55	58,24	94,66	9,47	16,70
2	25	677,81	37,16	86,35	28,8	481,78	42,00	70,79	13,02	18,01
3	28,2	529,26	61,88	100,83	26,8	390,02	70,84	87,38	14,48	13,34
4	29,9	596,68	86,24	104,86	32	402,00	95,76	91,74	11,04	12,51
Rata-rata		614,65	59,62	101,42		422,84	66,71	86,14	12,00	15,14
SD		66,39	20,49	11,38		40,88	22,68	10,66	2,20	2,63

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

Hewan Uji	Hari ke-0				Hari ke-15				%Kenaikan HDL	%Penurunan LDL
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)		
1	22,5	678,00	75,32	104,86	20,8	299,13	97,76	84,30	29,79	19,60
2	23	629,23	30,80	140,84	21,3	304,03	40,04	78,13	30,00	44,53
3	24,5	684,61	61,70	106,91	23,4	388,14	74,48	82,24	20,71	23,07
4	26,3	630,77	52,36	160,37	25	441,78	73,64	120,28	40,64	24,99
Rata-rata		655,65	55,04	128,24		358,27	71,48	91,24	30,28	28,05
SD		29,75	18,71	27,03		69,05	23,75	19,53	8,15	11,21

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

Hewan Uji	Hari ke-0				Hari ke-15				%Kenaikan HDL	%Penurunan LDL
	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	BB (g)	Glukosa (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)		
1	20,7	652,52	76,44	121,30	23,3	500,03	96,32	101,77	20,64	16,10
2	28	550,23	61,04	110,00	29,2	431,64	85,96	99,72	40,83	9,35
3	25	591,52	64,12	85,32	24,2	449,50	81,20	78,13	26,64	8,43
4	23,4	560,10	63,84	91,49	25,3	407,21	74,76	85,70	17,10	6,34
Rata-rata		581,84	66,36	102,03		466,34	84,56	91,33	26,30	10,05
SD		54,76	6,86	16,58		41,85	9,08	11,33	10,45	4,22

LAMPIRAN C. Hasil Uji *Oneway* ANOVA Kadar HDL

C.1 Test of Normality

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
HDL kontrol normal	.291	4	.	.933	4	.610
kontrol negatif	.186	4	.	.978	4	.889
kontrol positif	.245	4	.	.916	4	.514
dosis 200 mg/kgBB	.178	4	.	.981	4	.906
dosis 400 mg/kgBB	.264	4	.	.946	4	.694
dosis 600 mg/kgBB	.237	4	.	.913	4	.501

a. Lilliefors Significance Correction

C.2 Test of Homogeneity of Variance

Test of Homogeneity of Variances

HDL

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.323	5	18	.086

C.3 ANOVA

ANOVA

HDL

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	12528.344	5	2505.669	31.245	.000
Within Groups	1443.510	18	80.195		
Total	13971.854	23			

C.4 LSD HDL

Multiple Comparisons

HDL LSD		Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) Kelompok	(J) Kelompok				Lower Bound	Upper Bound
kontrol normal	kontrol negatif	10.72750 [*]	6.33226	.107	-2.5761	24.0311
	kontrol positif	-60.40000 [*]	6.33226	.000	-73.7036	-47.0964
	dosis 200 mg/kgBB	-7.76750	6.33226	.236	-21.0711	5.5361
	dosis 400 mg/kgBB	-26.05000 [*]	6.33226	.001	-39.3536	-12.7464
kontrol negatif	dosis 600 mg/kgBB	-22.06750 [*]	6.33226	.003	-35.3711	-8.7639
	kontrol normal	-10.72750	6.33226	.107	-24.0311	2.5761
	kontrol positif	-71.12750 [*]	6.33226	.000	-84.4311	-57.8239
	dosis 200 mg/kgBB	-18.49500 [*]	6.33226	.009	-31.7986	-5.1914
kontrol positif	dosis 400 mg/kgBB	-36.77750 [*]	6.33226	.000	-50.0811	-23.4739
	dosis 600 mg/kgBB	-32.79500 [*]	6.33226	.000	-46.0986	-19.4914
	kontrol normal	60.40000 [*]	6.33226	.000	47.0964	73.7036
	kontrol negatif	71.12750 [*]	6.33226	.000	57.8239	84.4311
dosis 200 mg/kgBB	dosis 200 mg/kgBB	52.63250 [*]	6.33226	.000	39.3289	65.9361
	dosis 400 mg/kgBB	34.35000 [*]	6.33226	.000	21.0464	47.6536
	dosis 600 mg/kgBB	38.33250 [*]	6.33226	.000	25.0289	51.6361
	kontrol normal	7.76750	6.33226	.236	-5.5361	21.0711
dosis 400 mg/kgBB	kontrol negatif	18.49500 [*]	6.33226	.009	5.1914	31.7986
	kontrol positif	-52.63250 [*]	6.33226	.000	-65.9361	-39.3289
	dosis 200 mg/kgBB	-18.28250 [*]	6.33226	.010	-31.5861	-4.9789
	dosis 600 mg/kgBB	-14.30000 [*]	6.33226	.037	-27.6036	-9.964
dosis 600 mg/kgBB	kontrol normal	26.05000 [*]	6.33226	.001	12.7464	39.3536
	kontrol negatif	36.77750 [*]	6.33226	.000	23.4739	50.0811
	kontrol positif	-34.35000 [*]	6.33226	.000	-47.6536	-21.0464
	dosis 200 mg/kgBB	18.28250 [*]	6.33226	.010	4.9789	31.5861
dosis 600 mg/kgBB	dosis 600 mg/kgBB	3.98250	6.33226	.537	-9.3211	17.2861
	kontrol normal	22.06750 [*]	6.33226	.003	8.7639	35.3711
	kontrol negatif	32.79500 [*]	6.33226	.000	19.4914	46.0986
	kontrol positif	-38.33250 [*]	6.33226	.000	-51.6361	-25.0289
dosis 200 mg/kgBB	dosis 200 mg/kgBB	14.30000 [*]	6.33226	.037	.9964	27.6036
	dosis 400 mg/kgBB	-3.98250	6.33226	.537	-17.2861	9.3211

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

LAMPIRAN D. Hasil Uji *Oneway* ANOVA Kadar LDL**D.1 Test of Normality**

Tests of Normality

kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL kontrol normal	.324	4	.	.795	4	.094
kontrol negatif	.218	4	.	.978	4	.892
kontrol positif	.193	4	.	.990	4	.959
dosis 200 mg/kgBB	.253	4	.	.904	4	.451
dosis 400 mg/kgBB	.357	4	.	.808	4	.117
dosis 600 mg/kgBB	.316	4	.	.880	4	.339

a. Lilliefors Significance Correction

D.2 Test of Homogeneity of Variance**Test of Homogeneity of Variances**

LDL

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.239	5	18	.095

D.3 ANOVA**ANOVA**

LDL

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2523.710	5	504.742	14.969	.000
Within Groups	606.960	18	33.720		
Total	3130.670	23			

D.4 LSD LDL

Multiple Comparisons

LDL
LSD

(i) kelompok	(j) kelompok	Mean Difference (i-j)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol normal	kontrol negatif	14.68000*	4.10609	.002	6.0534	23.3066
	kontrol positif	-8.73500*	4.10609	.047	-17.3616	-.1084
	dosis 200 mg/kgBB	-6.33000	4.10609	.141	-14.9566	2.2966
	dosis 400 mg/kgBB	-19.23750*	4.10609	.000	-27.8641	-10.6109
	dosis 600 mg/kgBB	-1.24500	4.10609	.765	-9.8716	7.3816
kontrol negatif	kontrol normal	-14.68000*	4.10609	.002	-23.3066	-6.0534
	kontrol positif	-23.41500*	4.10609	.000	-32.0416	-14.7884
	dosis 200 mg/kgBB	-21.01000*	4.10609	.000	-29.6366	-12.3834
	dosis 400 mg/kgBB	-33.91750*	4.10609	.000	-42.5441	-25.2909
	dosis 600 mg/kgBB	-15.92500*	4.10609	.001	-24.5516	-7.2984
kontrol positif	kontrol normal	8.73500*	4.10609	.047	.1084	17.3616
	kontrol negatif	23.41500*	4.10609	.000	14.7884	32.0416
	dosis 200 mg/kgBB	2.40500	4.10609	.565	-6.2216	11.0316
	dosis 400 mg/kgBB	-10.50250*	4.10609	.020	-19.1291	-1.8759
	dosis 600 mg/kgBB	7.49000	4.10609	.085	-1.1366	16.1166
dosis 200 mg/kgBB	kontrol normal	6.33000	4.10609	.141	-2.2966	14.9566
	kontrol negatif	21.01000*	4.10609	.000	12.3834	29.6366
	kontrol positif	-2.40500	4.10609	.565	-11.0316	6.2216
	dosis 400 mg/kgBB	-12.90750*	4.10609	.006	-21.5341	-4.2809
	dosis 600 mg/kgBB	5.08500	4.10609	.231	-3.5416	13.7116
dosis 400 mg/kgBB	kontrol normal	19.23750*	4.10609	.000	10.6109	27.8641
	kontrol negatif	33.91750*	4.10609	.000	25.2909	42.5441
	kontrol positif	10.50250*	4.10609	.020	1.8759	19.1291
	dosis 200 mg/kgBB	12.90750*	4.10609	.006	4.2809	21.5341
	dosis 600 mg/kgBB	17.99250*	4.10609	.000	9.3659	26.6191
dosis 600 mg/kgBB	kontrol normal	1.24500	4.10609	.765	-7.3816	9.8716
	kontrol negatif	15.92500*	4.10609	.001	7.2984	24.5516
	kontrol positif	-7.49000	4.10609	.085	-16.1166	1.1366
	dosis 200 mg/kgBB	-5.08500	4.10609	.231	-13.7116	3.5416
	dosis 400 mg/kgBB	-17.99250*	4.10609	.000	-26.6191	-9.3659

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

LAMPIRAN E. Hasil LSD

Tabel Hasil Uji LSD HDL

Perlakuan	Kontrol	K (-)	K (+)	D 200	D 400	D 600
Kontrol		NS	(*)	NS	(*)	(*)
Kontrol (-)	-		(*)	(*)	(*)	(*)
Kontrol (+)	-	-		(*)	(*)	(*)
D 200	-	-	-		(*)	(*)
D 400	-	-	-	-		NS
D 600	-	-	-	-	-	

Tabel Hasil Uji LSD LDL

Perlakuan	Kontrol	K (-)	K (+)	D 200	D 400	D 600
Kontrol		(*)	(*)	NS	(*)	NS
Kontrol (-)	-		(*)	(*)	(*)	(*)
Kontrol (+)	-	-		NS	(*)	NS
D 200	-	-	-		(*)	NS
D 400	-	-	-	-		(*)
D 600	-	-	-	-	-	

(*) = Berbeda Signifikan

NS= Tidak Berbeda Signifikan

LAMPIRAN F. Gambar



Simplisia basah



Simplisia kering



Proses rotavapour ekstrak



Penimbangan bobot mencit



Induksi mencit

