

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% BIJI RAMBUTAN
(*Niphelium lappaceum* L.) BINJAI TERHADAP KENAIKAN KADAR HDL
DAN PENURUNAN KADAR LDL PADA MENCIT (*Mus musculus*)
JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri
Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**Oleh:
MALINDA FARIKATUL IBRIZAH
NIM. 13620122**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2017**

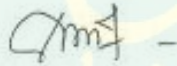
**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% BIJI RAMBUTAN
(*Niphelium lappaceum* L.) BINJAI TERHADAP KENAIKAN KADAR HDL
DAN PENURUNAN KADAR LDL PADA MENCIT (*Mus musculus*)
JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

SKRIPSI

Oleh:
MALINDA FARIKATUL IBRIZAH
NIM. 13620122

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal, 21 Desember 2017

Dosen Pembimbing I



Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si
NIP. 19671113 199402 2 001

Dosen Pembimbing II



Umaivatus Syarifah, M.A.
NIP. 19820925 200901 2 005



Romaidi, M.Si, D.Sc
NIP. 19810201 200901 1 019

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% BIJI RAMBUTAN
(*Niphelium lappaceum* L.) BINJAI TERHADAP KENAIKAN KADAR HDL
DAN PENURUNAN KADAR LDL PADA MENCIT (*Mus musculus*)
JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**


SKRIPSI

Oleh:
MALINDA FARIKATUL IBRIZAH
NIM. 13620122

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal, September 2017

Penguji Utama	<u>Dr. drh. Hj. Bayvinatul Muchtaromah, M.Si</u> NIP. 19710919 200003 2 001	
Ketua Penguji	<u>Kholifah Holil, M.Si</u> NIP. 19751106 200912 2 002	
Sekretaris Penguji	<u>Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si</u> NIP. 19671113 199402 2 001	
Anggota Penguji	<u>Umaivatus Svarifah, M.A</u> NIP. 19820925 200901 2 005	

Mengetahui,
Ketua Jurusan Biologi


Romaidi, M.Si, D.Sc
NIP. 19810201 200901 1 019

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Malinda Farikatul Ibrizah

NIM : 13620122

Jurusan : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahan skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan dengan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 21 Desember 2017
Yang membuat pernyataan,



Malinda Farikatul Ibrizah
Malinda Farikatul Ibrizah
NIM 13620122

MOTTO

**SELALU BERUSAHA MENJADI YANG LEBIH BAIK,
MESKIPUN TIDAK ADA MANUSIA YANG SEMPURNA**

ISTIQOMAH DALAM MENJAGA KALAMNYA



HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan syukur

الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

Karya kecil ini kupersembahkan
untuk orang-orang yang ada disekitar
dan

Persembahan yang istimewa

Untuk Bapak, Ibuk, abah, umi, kakak, dan mas
Luthfi

Yang telah memberikan kasih sayang, cinta, doa,
semangat, motivasi

Untuk selalu belajar dan belajar

serta

untuk keluarga, guru-guru saya, sahabat dan
teman-teman semua

semoga selalu istiqomah dalam kebaikan

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah robbil ‘alamiin. Alhamdulillah robbil ‘alamiin. Alhamdulillah robbil ‘alamiin. Segala puji hanya milik sang Maha Kuasa Maha Pemberi Petunjuk, Allah SWT. atas segala nikmat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam semoga tercurahkan kepada Baginda Rasulullah Muhammad SAW.

Banyak yang bertanya “Bagaimana untuk memulai sesuatu?” atau berkata “Memulai sesuatu itu sulit ya”. Padahal yang terpenting adalah bagaimana kita bisa ISTIQOMAH-seperti penyusunan karya ini-dalam keingintahuan agar dapat terus belajar, belajar dan belajar. Penyusunan karya ini memang tidaklah mudah bagi penulis yang penuh kekurangan bahkan dengan semangat yang kadang naik dan turun. Akan tetapi sesuatu yang sudah dimulai haram untuk tidak selesai karena Allah tak akan bosan untuk membimbing dan memberikan petunjuk-Nya. Dengan semangat inilah penulis berjuang dan berusaha untuk menyelesaikan karya ini.

Penyusunan dan penyelesaian skripsi ini tentu tidak lepas dari bimbingan, bantuan, saran, kritikan dan dukungan dari berbagai pihak karena kekurangan dan keterbatasan pengetahuan penulis. Oleh karena penulis haturkan *jazakumullah khairan katsiranwa jazakumullah ahsanal jaza’* kepada:

1. Bapak, ibuk, abah, umi orang tua hebat dan tak kenal putus asa yang selalu memotivasi penulis. Semoga Allah membalas kebaikan beliau berdua dan memberikan tempat yang mulia di surga-Nya kelak. Mas Nib, mas Ali, mas Anam, Mbak Yin, Mbak Lik, Mbak Lis, Mas Luthfi dan keluarga semuanya yang selalu memotivasi dan mendoakan penulis.
2. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Semoga beliau menjadi pemimpin yang dapat dijadikan suri tauladan bagi semua.
3. Dr.Sri Harini, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Semoga beliau selalu diberi kekuatan untuk memimpin fakultas dengan baik.
4. Romaidi, M.Si, D.Sc selaku Ketua Jurusan Biologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang menjabat selama penulis menempuh studi. Semoga beliau dapat memajukan Biologi ke depannya.
5. Prof. Dr. H. Mudjia Raharjo, M.Si, Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si dan Dr. Evika Sandi Savitri, M.P yang telah memberikan ilmu kepada penulis semoga Allah selalu melindungi beliau.
6. Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si selaku dosen pembimbing I dan Umayyatus Syarifah, M.A. selaku dosen pembimbing II (Pembimbing agama). Terima kasih atas semua ilmu, bimbingan, kritik, saran dan kesabaran beliau dalam menuntun penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

7. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si dan Kholifah Holil, M.Si selaku dosen penguji yang telah memberikan ilmu, kritik dan saran yang membangun sehingga membantu penyelesaian skripsi ini.
8. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P selaku dosen wali penulis yang selalu memotivasi dan memberikan saran hinggapenyelesaian skripsi ini.
9. Muhammad Basyaruddin, M.Si selaku laboran Fisiologi Hewan yang telah banyak membantu penulis dan tim selama penelitian. Terimakasih atas ilmu dan bimbingannya semoga Allah membalas dengan balasan yang terbaik.
10. Seluruh dosen, Laboran dan Staf Administrasi Jurusan Biologi yang telah membantu dan memberikan kemudahan, terimakasih atas semua ilmu dan bimbingannya.
11. Khairun nisa, Leni Susilo Andriani, Maria Kusumawati, dan Zainuri selaku teman satu tim penelitian yang sama-sama belajar, berjuang, berusaha, membantu untuk menyelesaikan skripsi ini. Terimakasih atas pengalaman yang kalian berikan semoga Allah selalu menunjukkan kalian jalan yang terbaik.
12. Silvia, Nisa, Fida, Laila, Faieq, Aida teman-teman terdekat penulis yang selalu memberikan motivasi dalam penyelesaian skripsi ini. Semoga Allah selalu memberikan ridho di setiap langkah kalian.
13. Imam Subandi yang telah membantu selama penulis melakukan penelitian.
14. Teman-teman Keluarga Besar Biologi D, terimakasih telah menjadi sahabat bahkan keluarga selama penulis menempuh studi. Kebersamaan, kekompakan, canda, tawa dan tangis kalian yang menghiasi perjalanan menuju S.Si.
15. Seluruh teman-teman Jurusan Biologi angkatan 2013, yang berjuang bersama-sama menyelesaikan laporan sampai menyelesaikan skripsi dan menyelesaikan studi sampai memperoleh gelar S.Si
16. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang ikut membantu dan memberikan dukungan baik moril maupun materiil dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga kebaikan dibalas dengan hadiah yang istimewa dari Allah SWT. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi manfaat bagi penulis khususnya dan bagi para pembaca pada umumnya serta dapat menambah khasanah ilmu pengetahuan. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan ilmu yang bermanfaat dan melimpahkan rahmat serta ridlo-Nya. Aamiin.

Malang, 21 Desember
2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
البحثمختلص.....	xvii
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan masalah.....	6
1.3 Tujuan penelitian.....	7
1.4 Hipotesis.....	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.6 Batasan masalah	8
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Melitus	9
2.1.1 Definisi	9
2.1.2 Patofisiologi Diabetes Melitus	9
2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	10
2.2 Dislipidemia Diabetik	12
2.2.1 Definisi	12

2.2.2	Klasifikasi Dislipidemia	12
2.2.3	Penyebab Dislipidemia.....	13
2.3	Diet Tinggi Lemak	14
2.4	Lipid dan Pengaturannya	15
2.4.1	Definisi	15
2.4.2	Fosfolipid.....	16
2.4.3	Trigliserida	16
2.4.4	Kolesterol	17
2.4.5	Asam Lemak.....	19
2.4.6	Lipoprotein.....	20
2.4.6.1	<i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL).....	21
2.4.6.2	<i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	22
2.4.6.3	Kilomikron	23
2.4.6.4	<i>Very Low Density Lipoprotein</i> (VLDL)	24
2.4.6.5	Apoprotein	25
2.4.7	Metabolisme Lipid	25
2.4.8	Transportasi Lipid	26
2.5	Hewan Model Diabetes Melitus Tipe 2	28
2.6	Rambutan (<i>Niphelium lappaceum</i> L.).....	29
2.6.1	Deskripsi.....	29
2.6.2	Klasifikasi.....	30
2.6.3	Morfologi Tanaman.....	30
2.6.4	Biji Rambutan (<i>Niphelium lappaceum</i> L.) Binjai.....	33
2.6.4.1	Kandungan Fitokimia Biji Rambutan	33
2.6.4.2	Potensi Biji Rambutan (<i>Niphelium lappaceum</i> L.).....	35
2.8	Streptozotosin.....	38
2.9	Metformin	40
2.8.1	Definisi.....	40
2.8.2	Mekanisme Metformin.....	40
2.9	Hubungan antara glukosa dengan HDL dan LDL.....	42
2.10	Hubunungan Antara glukosa dengan resistensi insulin	44

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian.....	45
3.2 Waktu dan Tempat.....	45
3.3 Variabel Penelitian.....	45
3.4 Populasi Penelitian.....	46
3.5 Alat dan Bahan.....	46
3.5.1 Alat.....	46
3.5.2 Bahan.....	47
3.6 Waktu dan Pelaksanaan Kegiatan.....	47
3.7 Prosedur Penelitian.....	47
3.7.1 Prosedur Pembuatan Mencit Model Diabetes Melitus Tipe 2.....	47
3.7.2 Pembuatan <i>High Fat Diet</i> (HFD).....	49
3.7.3 Pembuatan Larutan Streptozotosin.....	49
3.7.4 Pembuatan Ekstrak.....	49
3.8 Pemberian Terapi Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan Binjai.....	49
3.8.1 Prosedur Pemberian Terapi.....	50
3.8.2 Perhitungan Metformin.....	51
3.8.3 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0.5%.....	52
3.8.3.1 Pengukuran Kadar HDL dan LDL.....	52
3.9 Analisis Data.....	53

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (<i>Niphelium lappaceum</i> L.) terhadap Kenaikan Kadar HDL.....	55
4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (<i>Niphelium lappaceum</i> L.) terhadap Kenaikan Kadar LDL.....	59

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan.....	67
5.2 Saran.....	67

DAFTAR PUSTAKA.....	68
----------------------------	-----------

LAMPIRAN.....	76
----------------------	-----------

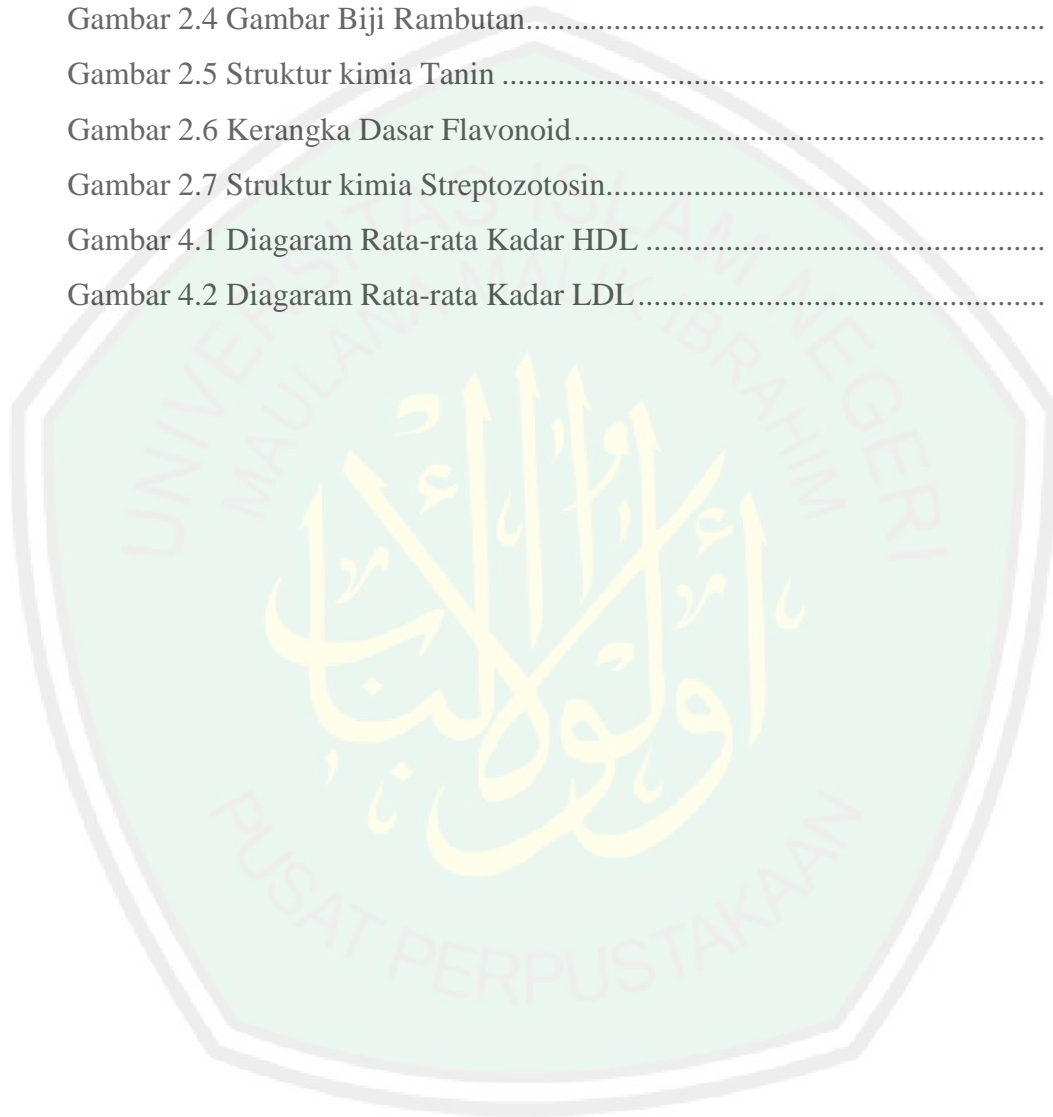
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Acuan Kadar Kolesterol Manusia	18
Tabel 2.2 Senyawa Fitokimia dari Daun, Buah, dan Biji Rambutan	33
Tabel 4.1 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Rata-rata Kadar HDL.....	56
Tabel 4.2 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Rata-rata Kadar LDL	60



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patogenesis Diabetes Tipe 2.....	11
Gambar 2.2 Metabolisme Lipoprotein	20
Gambar 2.3 Gambar Pohon Rambutan	33
Gambar 2.4 Gambar Biji Rambutan.....	33
Gambar 2.5 Struktur kimia Tanin	35
Gambar 2.6 Kerangka Dasar Flavonoid.....	35
Gambar 2.7 Struktur kimia Streptozotosin.....	39
Gambar 4.1 Diagram Rata-rata Kadar HDL	56
Gambar 4.2 Diagram Rata-rata Kadar LDL.....	60



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.Kerangka Konsep	76
Lampiran 2.Alur Penelitian.....	77
Lampiran 3.Dokumentasi Penelitian.....	78
Lampiran 4.Kadar pengukuran HDL dan LDL.....	81
Lampiran 5.Analisis <i>One Way ANOVA</i> Kadar HDL dan LDL.....	82



ABSTRAK

Ibrizah, Malinda Farikatu. 2017. **Pengaruh pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Niphelium lappaceum L.*) Binjai Terhadap Kenaikan Kadar HDL dan Penurunan Kadar LDL Serum Darah Mencit (*Mus musculus*) Jantan yang diinduksi Streptozotosin.** Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) Dr. Retno Susilowati, M.Si (II) Umayyatus Syarifah, M.A.

Kata kunci: Biji rambutan (*Niphelium lappaceum L.*) binjai, Diabetes melitus tipe 2, HDL, LDL.

Diabetes melitus tipe 2 (DM) 2 adalah penyakit metabolik yang ditandai adanya gejala hiperglikemia akibat kelainan insulin oleh sel β pankreas dan resistensi insulin. Biji rambutan mengandung senyawa flavonoid dan tanin yang digunakan untuk mengobati DM 2. Senyawa dari flavonoid dan tanin diduga dapat mencegah dislipidemia pada diabetes ditandai dengan kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL. Diharapkan ekstrak biji rambutan binjai dengan dosis tertentu dapat memberikan efek yang menguntungkan bagi kondisi DM 2.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan digunakan ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum L.*) binjai dengan P0 (Na CMC 0,5%), P1 (ekstrak dosis 15 mg/kgBB + Na CMC 0,5%), P2 (ekstrak dosis 19,2 mg/kgBB + Na CMC 0,5%), P3 (ekstrak dosis 23,4 + Na CMC 0,5%), K+ (metformin) dan K- (mencit sehat). Hewan yang digunakan adalah mencit jantan galur wistar berumur 3-4 bulan dengan berat 20-25 gram. Parameter dalam penelitian ini meliputi kadar HDL dan LDL serum darah mencit. Data dianalisis dengan *One Way Anova* dan *Duncan Multiple Range Test (DMRT)* 5%.

Hasil penelitian dari uji *One Way Anova* diperoleh $p < 0,05$. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai terhadap kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL serum darah mencit. Dosis pemberian ekstrak biji rambutan binjai yang paling efektif untuk meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan kadar kolesterol LDL adalah dosis 19,2 mg/kgBB dengan pengaruh yang sangat nyata.

ABSTRACT

Farikatulibrizah, Malinda. 2017. **The extract influence ethanol 70% seeds rambutan (*Niphellium lappercum* L.)Binjai to rising hdl levels and lower levels of ldl blood serum mice (*mus musculus*) male induced streptozotosin.***Skripsi*. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) Dr. Retno Susilowati, M.Si (II) Umayyatus Syarifah, M.A.

Keywords: the seeds of rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai, diabetes milletus type 2, HDL, LDL.

Diabetes milletus type 2 (DM) 2 is Is the disease metabolic characterized the symptoms hiperglikemia due to abnormality insulin by cells β the pancreas and insulin resistance. Seeds rambutan compound containing flavonoid and tannin used to treat DM 2. A compound of flavonoid and tannin expected to prevent dislipidemia in diabetes characterized by kenaikan HDL levels and lower levels of LDL. It is expected that an extract of seeds rambutan binjai with certain dosages to give the effect of that is favorable to the condition of dm 2.

The research is of an experimental research that uses the design of random complete (ral) with 6 treatment sand 4 tests. Treatment used extract ethanol 70% seeds rambutan (*Niphelium lappaceum* l.) binjai with P0 (na cmc 0.5 %), P1 (extract doses 15 mg / kgBB + Na CMC 0.5 %), P2 (extract doses 19.2 mg / kgBB + Na CMC 0.5 %), P3 (extract doses 23,4 + Na CMC 0.5 %), k + (metformin and K- (mice healthy). Animal used is mice male galur wistar was 3-4 months weight 20-25 grams. Parameter in this research include hdl and ldl levels the blood serum mice. Data analyzed by one way anova and ducan multiple range test (DMRT) 5 %.

The results of the anova one way obtained $P < 0,05$. The result showed that any impact of extract ethanol 70% seeds rambutan binjai against kenaikan HDL levels and lower levels of LDL blood serum mice. A dose of extract of seeds rambutan binjai most effective to improve HDL cholesterol levels and lowering LDL cholesterol levels is a dose 19,2 mg / kgBB by the influence of a clear.

التجريد

فريحة الإبريزة، ماليندا. ٢٠١٧. تأثير إعطاء إستخراج الايثانول 70٪ حبّ رامبوتانيينجاي على زيادة مستويات HDL وانخفاض مستويات LDL مصل دم الفئران المُستَحْتُ بستريتوزوتوسين. البحث. قسم البيولوجيا كلية العلوم والتكنولوجيا جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة: (1) الدكتورة ريتنو سوسيلواتي الماجستر, (2) أُمِّيَّة الشريفة الماجستر.

الكلمات الرئيسية: حبّ رامبوتان بينجاي, مرض السُّكَّرِي نوع 2, HDL, LDL.

مرض السُّكَّرِي نوع 2 هو مرض الأيض مُتَّصِفٌ بوجود أعراض ارتفاع السكر في الدم بسبب شذوذ الانسولين من قِبَل خلايا β البنكرياس و مقاومة الانسولين. حبّ رامبوتان بذور رامبوتان يحتوي على مركبات الفلافونويد والتانين يستخدم لعلاج مرض السُّكَّرِي نوع 2. مُرَكَّبَات الفلافونويد والتانين تُشْتَبِهَن في مَنع دسليبيديا في مرض السكري مُتَّصِفٌ بزيادة مستويات HDL وانخفاض مستويات LDL. من المتوقع أنّ حبّ رامبوتانيينجاي جرعة مُعَيَّنَة إعطاء تأثير مفيد لحالة مرض السُّكَّرِي نوع 2. وكان هذا البحث بحث تجريبي باستخدام تصميم عشوائي كامل مع 6 معالجات و 4 مكررات. المعالجة تستخدم لاستخراج الايثانول 70٪ حبّ رامبوتان بينجاي مع P0 (نا سمك 0.5٪)، P1 (استخراج جرعة 15 ملغ/كغم + نا سمك 0.5٪)، P2 (استخراج جرعة 19.2 ملغ/كغم + نا سمك 0.5٪)، P3 (الجرعة 23,4 + نا سمك 0.5٪)، K + (ميتفورمين) و K- (فئران صحية). الحيوان المستخدم هو فئران غالور ويستار عمره بين 3-4 أشهر ووزنه 20-25 غراما. وتشمل المعلمات في هذا البحث مستويات HDL و LDL مصل الدم من الفئران. البيانات مُحَلَّلَة بوانوايانوفا و دوكان اختبار مجموعة متعددة 5٪.

تم الحصول على نتائج اختبار وانوايانوفا $p < 0.05$. وأظهرت النتائج وجود تأثير إعطاء إستخراج الايثانول 70٪ حبّ رامبوتانيينجاي على زيادة مستويات HDL وانخفاض مستويات LDL مصل دم الفئران. أكثر الفعالية من جرعة إعطاء إستخراج حبّ رامبوتانيينجاي هي جرعة 19,2 mg/kgBB مع تأثير حقيقي جدا.

BAB I

PENDUHLUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang umum diderita oleh masyarakat negara maju maupun berkembang. Penyakit diabetes melitus (DM) terbagi menjadi dua tipe. Diabetes melitus tipe 1, dicirikan oleh kerusakan selektif dari sel-sel beta pankreas penghasil insulin sehingga pankreas tidak bisa memproduksi insulin. Sedangkan diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit metabolik yang ditandai adanya gejala hiperglikemia akibat kelainan insulin oleh sel β pankreas dan resistensi insulin. Pada diabetes tipe 2 pankreas masih relatif cukup menghasilkan insulin tetapi bekerja kurang sempurna (Jones, dkk. 2006).

Resistensi insulin yang mempengaruhi metabolisme tubuh terjadi perubahan proses produksi dan pembuangan lipoprotein plasma. Lipoprotein adalah molekul yang terdiri dari protein dan lipid. Di jaringan lemak terjadi penurunan efek insulin sehingga lipogenesis berkurang dan lipolisis meningkat (Rismayanthi, 2010). Hal ini akan memicu terjadinya *glucotoxicity* disertai *lipotoxicity* yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar LDL kolesterol. Dalam keadaan hiperglikemia, oksidasi LDL berlangsung lebih cepat. Hal ini diakibatkan oleh peningkatan kadar glukosa darah kronis (Marks *et al.*, 2004).

Kelainan metabolisme lipid akibat DM ditandai dengan peningkatan fraksi lipid dalam plasma yang disebut dengan *dislipidemia*, keadaan ini terjadi akibat gangguan metabolisme lipoprotein yang sering disebut sebagai *lipid triad* meliputi peningkatan konsentrasi *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) atau trigliserida,

penurunan konsentrasi *High Density Lipoprotein* (HDL), dan terbentuknya *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang lebih bersifat aterogenik (Shahab, 2010).

Aktivitas pemecahan lemak (lipolisis) pada penderita DM berada dalam kondisi tidak terkontrol sehingga menyebabkan tingginya kadar asam lemak bebas, trigliserida (hipertrigliserida) dan kolesterol (hiperkolesterolemia) yang menumpuk di dinding pembuluh arteri yang memicu resiko komplikasi penyakit kardiovaskuler seperti atherosklerosis, hipertensi, dan serangan jantung (Hermawan, 2004).

Adanya asam lemak bebas yang berlebihan membuat kompetisi oksidasi antara asam lemak dan glukosa untuk mengalami oksidasi, dimana oksidasi asam lemak lebih banyak terjadi. Hal ini menyebabkan penurunan penyerapan glukosa menuju sel, sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi (Dewiyati, 2015). Hiperglikemik yang berlangsung lama menyebabkan terjadinya peningkatan stres oksidatif, IL-1 β dan NF-kB mengakibatkan peningkatan apoptosis sel β sehingga terjadi kegagalan fungsi sel β pulau Langerhans (Heriyansah, 2013).

Penderita penyakit diabetes akan mengalami kenaikan LDL dan penurunan HDL, karena peningkatan konsumsi lemak jenuh dan kolesterol yang tinggi dalam makanan (hiperkolesterolemia) (Tsalisafrina, dkk., 2006). Kondisi tersebut meningkatkan lemak tubuh yang akan mengubah respon tubuh terhadap insulin sehingga berpotensi menyebabkan penolakan (resistensi) dari insulin (Fairudz dan Nisa, 2015).

LDL atau kolesterol jahat adalah kolesterol yang berdensitas rendah, lengket, dan dapat menggumpal pada pembuluh darah. LDL merupakan kolesterol

jahat karena dapat membentuk plak aterosklerosis yang dapat mempersempit pembuluh darah. HDL adalah kolesterol baik yang memiliki densitas tinggi yang tidak menggumpal, sehingga dapat membersihkan kolesterol jahat dalam darah (Fairudz dan Nisa, 2015).

Kelainan pada fraksi lipid ini memunculkan niat peneliti untuk mengamati hasil pembentukan asam lemak bebas yang berlebihan, khususnya kadar kolesterol HDL dan LDL pada penderita diabetes melitus setelah pemberian terapi, kadar kolesterol HDL dan LDL merupakan tolak ukur yang sangat penting untuk mengetahui seberapa parah kelainan metabolisme glukosa dan lipid pada penderita diabetes melitus sehingga bisa menimbulkan dislipidemia. Rasulullah SAW bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: *“Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit, melainkan akan menurunkan pula obat untuk penyakit tersebut.”* (H.R. Bukhari: 5678).

Hadits tersebut memerintahkan manusia untuk melakukan upaya dengan cara mencari obat sesuai penyakit yang dideritanya (al-Jauziyah, 2008). Meskipun kesembuhan penyakit merupakan jaminan dari Allah SWT, tetapi sebagai hamba-Nya kita dianjurkan untuk mengusahakan kesembuhan bahkan mencegah timbulnya penyakit. Manusia dapat memanfaatkan hasil ciptaan-Nya untuk memenuhi kebutuhan hidup termasuk dalam pengobatan penyakit.

Pengobatan alternatif yang dapat digunakan sebagai pengganti antidislipidemia adalah penggunaan obat herbal dari tumbuhan. Menurut Karlina.dkk (2013), efek samping yang ditimbulkan lebih sedikit atau bahkan

tidak ada daripada penggunaan obat dari bahan kimia. Allah SWT telah memberikan petunjuk bahwa dalam tumbuhan terdapat sesuatu yang dapat diambil pelajaran dan dimanfaatkan manusia sebagaimana yang tertulis dalam al-Quran surat asy-Syuara' (26):7.

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَيْفَ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: “Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuhan-tumbuhan yang baik?”. (Q.S. Asy-Syuara' (26):7)

Lafadz كريم artinya baik dan mulia. Adapun asal katanya الكرام dalam Bahasa Arab adalah الفضل yang berarti keutamaan (al-Qurthubi, 2009). Menurut Shihab (2002), kata كريم digunakan untuk menggambarkan segala sesuatu yang baik bagi setiap objek yang disifatinya dan diartikan bahwa tumbuhan yang baik yaitu tumbuhan yang memiliki manfaat. Al-Quthb (2004) menyatakan bahwa tumbuh-tumbuhan memiliki kemuliaan yang berasal dari Allah SWT. Hal ini mengisyaratkan kepada manusia untuk menerima ciptaan Allah SWT dengan sikap yang memuliakan, bukan melalaikan dan meremehkannya. Biji yang merupakan bagian dari tumbuhan sebagaimana biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai biasanya hanya dianggap sebagai limbah yang tidak bermanfaat, namun biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai juga mengandung berbagai jenis senyawa aktif yang telah diketahui khasiatnya dan dikembangkan sebagai obat.

Biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai terbukti mengandung senyawa polifenol sebagai antidiabetes (Dalimartha, 2005). Pada penelitian Soeng (2015), menyebutkan bahwa biji rambutan mengandung flavonoid berupa

kuersetin dan tanin yang bersifat antidiabetes sebagai antioksidan serta anti inflamasi.

Menurut penelitian yang dilakukan (Narita, 2015) biji rambutan binjai mempunyai efek hipoglikemik karena mempunyai kandungan flavonoid sebagai antidislipidemia pada diabetes yang dapat menurunkan glukosa darah dan sebagai antioksidan melalui mekanisme secara langsung dan tidak langsung. Secara langsung dengan cara menekan perubahan Alpha lipoprotein-A1 (Apo-A1) dan menekan pembuangan Apo-A1 yang dilakukan oleh hepar. Flavonoid juga menurunkan kolesterol plasma, mengurangi pembentukan VLDL hasil sintesis hepar, yang akibatnya akan meningkatkan kadar HDL kolesterol.

Flavonoid sebagai antidislipidemia juga menurunkan LDL dengan cara menghambat sekresi dari Alpha lipoprotein-B100 (Apo-B100) ke intestinum, sehingga jumlah Apo B akan mengalami penurunan, Apo-B merupakan pembentukan VLDL dan LDL. Ketika Apo-B menurun VLDL dan LDL juga akan menurun (Narita, 2015).

Pemilihan pelarut dan tingkat kepolaran pelarut yang tepat diperlukan untuk memperoleh kandungan antioksidan seperti flavonoid, tanin, steroid dan keloid serta kandungan lain dari bahan yang diekstrak secara maksimal. Setiap bahan memerlukan pemilihan pelarut dan tingkat kepolaran pelarut yang berbeda. Kesuksesan dari hasil pengambilan komponen aktif dari tumbuhan didasarkan dari tipe pelarut yang digunakan dalam ekstraksi (Patria dan Soegihardjo, 2013)

Pernyataan tersebut sesuai dengan hasil penelitian (Pratiwi, dkk., 2013) bahwa ekstrak etanol 70% memiliki kemampuan lebih baik dalam meredam

radikal bebas. Hal ini karena senyawa yang berperan sebagai antioksidan lebih bersifat polar dan etanol 70% memiliki sifat polar. Proses ekstraksi biji rambutan dengan pelarut etanol 70% lebih efektif dalam menembus dinding sel sehingga mampu menarik komponen polifenol untuk keluar dari dalam sehingga mampu terekstrak lebih optimal (Patria dan Soehardjo, 2013).

Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan penelitian mengenai potensi biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 dilihat dari kadar HDL dan LDL mencit (*Mus musculus*) jantan yang diberi paka diet tinggi lemak dan diinduksi *Streptozotosin*. Penelitian ini menggunakan dosis 15 mg/kgBB; 19,2 mg/kgBB, dan 23,4 mg/kgBB. Hal ini mengacu dari penelitian Melvina (2015), dalam penelitiannya yang menggunakan dosis 11,2 mg/kgBB; 23,4 mg/kgBB, dan 46,8 mg/kgBB. Pada penelitian lain (Anggita, 2015) dalam penelitiannya menggunakan dosis 15 mg/kgBB + Na CMC 0,5%; 30 mg/kgBB + Na CMC 0,5%, dan 45 mg/kgBB + Na CMC 0,5%.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah ada pengaruh ekstrak biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai terhadap kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL darah mencit yang diberi pakan diet tinggi lemak dan diinduksi *Streptozotosin*?
2. Berapa dosis pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai yang paling efektif mempengaruhi kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL darah mencit yang diberi pakan diet tinggi lemak dandiinduksi *Streptozotosin*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai terhadap kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL darah mencit yang diberi pakan diet tinggi lemak dandiinduksi *Streptozotosin*.
2. Mengetahui dosis pemberian ekstrak biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai terhadap kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL darah mencit yang diberi pakan diet tinggi lemak dandiinduksi *Streptozotosin*.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai mampu menurunkan kadar kolesterol-LDL dan menaikkan kolesterol-HDL serum darah mencit model diabetes melitus.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapat dari penelitian ini adalah:

1. Secara teoritas, penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai kadar HDL dan LDL darah mencit yang diberi pakan diet tinggi lemak dandiinduksi *Streptozotosin*.
2. Secara aplikasi, penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan terapi atau obat pada penderita diabetes melitus.

1.6 Batasan Penelitian

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Ekstrak etanol 70% yang digunakan berasal dari biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) jenis binjai yang dibuat dalam 4 dosis perlakuan yaitu 15 mg/kgBB; 19,2 mg/kgBB, dan 23,4 mg/kgBB dengan 4 ulangan selama 30 hari.
2. Pemberian ekstrak diberikan secara oral pada minggu ke-8 sampai minggu ke-12.
3. Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) jantan berumur 3-4 bulan dengan berat rata-rata 20-30 gram.
4. Hewan coba DM tipe 2 didapatkan dengan perlakuan injeksi STZ dengan dosis 40 mg/kgBB.
5. Parameter dalam penelitian ini meliputi jumlah kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL yang diukur menggunakan spektrofotometer, serum darah mencit diambil dari organ jantung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

DM tipe 2, pankreas dapat menghasilkan cukup jumlah insulin untuk metabolisme glukosa, tetapi tubuh tidak mampu untuk memanfaatkan secara efisien. Seiring waktu, produksi insulin menurun dan kadar glukosa darah meningkat (Adhi, 2011). Orang dengan jenis diabetes tipe 2 biasanya resisten terhadap insulin, faktor yang diduga menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia ini adalah adanya kombinasi antara kelainan genetik, inaktifitas, faktor lingkungan, dan faktor makan (Tjekyan, 2007).

2.1.2 Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit gangguan metabolik yang menimbulkan kondisi tubuh menjadi hiperglikemia (Andriawan, dkk. 2014). Menurut WHO (2010), DM merupakan penyakit kronik akibat dari pankreas yang tidak dapat memproduksi insulin yang cukup atau kondisi dimana tubuh penderita tidak dapat menggunakan insulin.

Pada DM tipe 2 terjadi 2 defek fisiologi yaitu abnormalitas sekresi insulin, dan resistensi kerjanya pada jaringan sasaran. Pada DM tipe 2 terjadi 3 fase urutan klinis. Pertama, glukosa plasma tetap normal meskipun terjadi resistensi insulin karena insulin meningkat. Pada fase kedua, resistensi insulin cenderung memburuk sehingga meskipun terjadi peningkatan konsentrasi insulin, tetapi terjadi intoleransi glukosa dalam bentuk hiperglikemia setelah makan. Pada fase ketiga, resistensi insulin tidak berubah, tetapi

sekresi insulin menurun, sehingga menyebabkan hiperglikemia puasa dan DM yang nyata (Foster, 2000).

Keterlibatan sintesis lemak terstimulasi insulin dalam hati dengan transport lemak melalui VLDL menyebabkan penyimpanan lemak sekunder dalam otot. Sebagian besar pasien DM tipe 2 mengalami obesitas yang menyebabkan resistensi insulin. Peningkatan oksidasi lemak akan mengganggu ambilan glukosa dan sintesis glikogen. Keterlambatan penurunan pelepasan insulin dapat disebabkan oleh efek toksik glukosa terhadap pulau Langerhans atau akibat defek genetik (Hani, 2008).

Penderita DM 2 yang relatif tidak obesitas dapat mengalami hiperinsulinemia dan pengurangan kepekaan insulin. Hal ini membuktikan bahwa obesitas bukan penyebab resistensi satu-satunya DM tipe 2. Pada DM tipe 2, massa sel β utuh, sedangkan populasi sel α meningkat, sehingga menyebabkan peningkatan rasio sel α dan β . Hal ini menyebabkan kelebihan relatif glukagon di banding insulin (Foster, 2000).

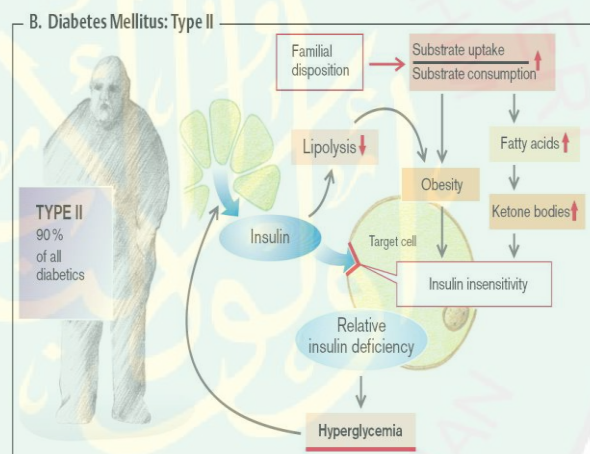
2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes Melitus yang diperkenalkan oleh American Diabetes Association (ADA) dan disahkan oleh WHO (2008) adalah:

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 merupakan keadaan hiperglikemia yang diakibatkan terjadinya destruksi sel β pankreas. Penyebab destruksi sel β pankreas dibagi menjadi dua yaitu, 95% dari seluruh kasus DM tipe 1 disebabkan oleh autoimun dan kurang dari 5% oleh idiopatik. DM tipe 1 ini bisa dikatakan sebagai gangguan

proses katabolisme karbohidrat dimana insulin tidak ada di sirkulasi darah, glukagon plasma meningkat dan sel β pankreas gagal untuk merespon stimulasi insulinogenik. Akibat tidak adanya insulin, hepar, otot dan lemak tidak dapat mengabsorpsi nutrisi serta tidak dapat melanjutkan distribusi glukosa, asam amino dan asam lemak ke dalam sirkulasi darah. Hal tersebut berdampak pada terbentuknya benda keton. Sehingga pada penderita DM Tipe 1 sangat bergantung pada pemberian insulin setiap harinya. Biasanya DM Tipe 1 ini terjadi pada anak-anak atau remaja muda dengan puncak kejadian saat usia anak belum bersekolah dan lagi sekitar masa pubertas (Dipiro, dkk., 2007) seperti pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Patogenesis Diabetes tipe 2 (Dipiro, dkk., 2007).

2. Diabetes mellitus tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan kelompok penyakit heterogen ditandai dengan adanya resistensi insulin, gangguan sekresi insulin dan peningkatan produksi glukosa. Resistensi insulin bisa diakibatkan oleh faktor penuaan, gaya hidup, dan obesitas sentral. Maka dari itu penderita DM tipe 2 ini tidak selalu mutlak membutuhkan insulin untuk seumur hidup (Dipiro, dkk., 2007).

3. Diabetes Gestational

Diabetes gestational merupakan diabetes yang terjadi saat kehamilan. Intoleransi glukosa mungkin terjadi saat hamil dan berhubungan dengan resistensi insulin dimana akan terjadi perubahan metabolisme pada akhir kehamilan. Usia akhir kehamilan merupakan saat-saat dimana kebutuhan insulin meningkat sehingga bila terjadi diabetes akan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. DM gestational biasanya terdeteksi pertama kali pada usia kehamilan trimester II atau III (setelah usia kehamilan 3 atau 6 bulan) dan umumnya hilang dengan sendirinya setelah melahirkan. Diabetes gestational terjadi pada 3-5% wanita hamil (American Diabetes Association, 2015).

2.2 Dislipidemia Diabetik

2.2.1 Definisi

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL. Dislipidemia bukan penyakit, lebih tepat disebut sebagai kekacauan metabolik akibat sekunder dari beberapa macam penyakit dan ini kemudian akan berdampak pada terjadinya aterosklerosis dan selanjutnya akan menyebabkan penyakit kardiovaskular (Gordon, 2003).

2.2.2 Klasifikasi Dislipidemia

Klasifikasi dislipidemia berdasarkan patogenesis penyakit (Grundy, 2006):

1. Dislipidemia primer, yaitu kelainan penyakit genetik dan bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah.
2. Dislipidemia sekunder, yaitu Dislipidemia yang disebabkan oleh penyakit atau suatu keadaan tertentu seperti hiperkolesterolemia disebabkan oleh hipotiroidisme, sindrom nefrotik, penyakit hati obstruktif, kehamilan, anoreksia nervosa dan profiria akut intermiten. Hipertrigliseridemia disebabkan oleh diabetes melitus, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, miokard infark, disglobulinemia, sindrom nefrotik, kelainan autoimun, dan kehamilan.

2.2.3 Penyebab Dislipidemia

Penyebab dislipidemia dibagi 2, yaitu (Bahri, 2004):

A. Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer berkaitan dengan gen yang mengatur enzim dan apoprotein yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein maupun reseptornya. Kelainan ini biasanya disebabkan oleh mutasi genetik. Dislipidemia primer meliputi hiperkolesterolemia poligenik, hiperkolesterolemia turunan, Dislipidemia remnan, hiperlipidemia kombinasi turunan, sindroma kilomikron, hipertrigliseridemia turunan, peningkatan kolesterol HDL, peningkatan apolipoprotein B.

B. Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder disebabkan oleh penyakit atau keadaan tertentu seperti hiperkolesterolemia disebabkan oleh hipertiroidisme, sindrom nefrotik, penyakit hati obstruktif, kehamilan, anoreksia nervosa dan

profiria akut intermiten. Hipertriglisideremia disebabkan oleh diabetes melitus, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, miokard infark, disglobulinemia, sindrom nefrotik, kelainan autoimun, dan kehaliman.

2.3 Diet Tinggi Lemak

Pola makan yang baik seharusnya mengandung nutrisi yang sehat dan seimbang dengan komposisi: 50% karbohidrat dengan indeks glikemik rendah, 30% lemak (60% berupa *monounsaturated fatty acids* (MUFA) dan 10% *polyunsaturated fatty acids* (PUFA), 20% protein. Pada kenyataannya sering kali kita mempunyai pola makan yang tidak seimbang karena terlalu banyak mengandung karbohidrat dengan indeks glikemik yang tinggi seperti roti-rotian, gula makanan penutup, dan juga tinggi lemak hewani dan terlalu sedikit makanan berserat dan buah (Pangkahila, 2011).

Energi tinggi yang dikonsumsi lewat masukan lemak jenuh yang tinggi menyebabkan kelebihan kalori dan lemak. Jika terjadi kelebihan lemak maka kelebihan lemak tersebut akan disimpan sebagai cadangan energi pada sel lemak dan jaringan lemak (adiposit dan jaringan adiposa). Kelebihan lemak biasa berasal dari asupan *lipose* (minyak hewani dan minyak nabati). Adiposit dan jaringan adipose menyimpan sejumlah lemak termasuk trigliserida dan kolesterol. Jaringan adipose dan adiposit berfungsi sebagai organ endokrin aktif dan sel immune (*immune stand point*). Hiperteropi adiposit dan akumulasi jaringan adipose membentuk adiposity patogenik dan efek jaringan adipose yang disebut *Adiposopathy*, menstimulasi peningkatan TNF- α sehingga mengakibatkan

peningkatan sirkulasi lipid, patogenesis ini yang sekarang dipercaya sebagai landasan teori relasi kelebihan lemak tubuh dan dislipidemia (Bays *et al.*, 2013).

2.4 Lipid dan Pengaturannya

2.4.1 Definisi

Lemak, disebut juga lipid adalah suatu zat yang kaya akan energi, berfungsi sebagai sumber energi yang utama untuk proses metabolisme tubuh. Lemak yang beredar di dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari asupan makanan dan lemak yang dibentuk oleh tubuh (hasil produksi organ hati), yang bisa disimpan di dalam sel-sel lemak (adiposit) dan juga jaringan adipose sebagai cadangan energi (Nugroho, 2009).

Fungsi lemak adalah (Lichtenstein *et al.*, 2006):

- 1) Sebagai penyusun struktur membran sel. Dalam hal ini lipid berperan sebagai barrier untuk sel dan mengatur aliran material-material.
- 2) Sebagai bantalan lemak. Lipid disimpan sebagai jaringan adipose.
- 3) Sebagai kelenjar endokrin yang menghasilkan adiponektin, leptin, *Tumor Necrosis Factor a*. Hormon mengatur komunikasi antar sel, sedangkan vitamin membantu regulasi proses-proses biologis.

Secara umum, fungsi lemak adalah sebagai sumber energi, pelindung organ tubuh, pembentukan sel, sumber asam lemak esensial, alat angkut vitamin larut dalam lemak, menghemat protein, memberi rasa kenyang dan kelezatan, sebagai pelumas, dan memelihara suhu tubuh (Nugroho, 2009).

Secara klinis, lemak yang penting adalah (Lichtenstein *et al.*, 2006):

1. Fosfolipid
2. Trigliserida (lemak netral)
3. Kolesterol
4. Asam lemak

2.4.2 Fosfolipid

Fosfolipid merupakan derivat dari asam folat. Fosfolipid adalah senyawa lemak yang mengandung gugusan fosfat, yang termasuk golongan ini adalah lecithin, sphingon, dan sphingomyelin. Kira-kira separuh dari fosfolipid plasma adalah lecithin. Kadar fosfolipid plasma biasanya meninggi bersamaan dengan meningginya kadar kolesterol plasma. Lecithin biasa didistribusikan bersamaan dengan asupan makanan dan banyak terdapat pada es krim, snak kraker dan stabilisator makanan (Krause's, 2012).

2.4.3 Trigliserida

Trigliserida terbentuk dari 3 asam lemak dan gliserol, trigliserida merupakan ester gliserol. Apabila terdapat satu asam lemak dalam ikatan dengan gliserol maka dinamakan monogliserida. Trigliserida merupakan lemak pada daging, produk susu, dan minyak goreng, serta merupakan sumber energi utama bagi tubuh. Trigliserida juga ditemukan dalam simpanan lemak tubuh dan berasal dari pecahan lemak di hati. Seperti halnya kolesterol, trigliserida juga merupakan lemak yang bersirkulasi dalam darah.

2.4.4 Kolesterol

Kolesterol adalah salah satu lemak tubuh yang berada dalam bentuk bebas dan ester dengan asam lemak, serta merupakan komponen utama selaput sel otak dan saraf (Murray *et al.*, 2003):

1. sebagai bahan pembentuk dinding sel.
2. Membuat asam empedu untuk mengemulsikan lemak.
3. Untuk membuat vitamin D.

Berperan sebagai bahan pembuat hormon-hormon seks dan kortikosteroid atau hormon yang dapat mempengaruhi volum dan tekanan darah, kadar gula darah, otot, serta kekebalan tubuh).

Delapan puluh persen kolesterol dihasilkan dari dalam tubuh (pembentukan oleh hati) dan 20% sisanya dari luar tubuh (makanan yang dikonsumsi). Kolesterol adalah produk khas hasil metabolisme hewan dan produk pengolahannya seperti kuning telur, daging, hati, otak, susu, keju, mentega, dan lain-lain. Kolesterol yang berasal dari makanan jarang dalam bentuk kolesterol bebas, biasanya berbentuk kolesterol dengan asam lemak atau sering disebut ester kolesterol. Kolesterol hanya terdapat pada sel-sel hewan dan manusia, tidak terdapat pada sel tumbuh-tumbuhan (Murray *et al.*, 2003). Berikut patokan kadar kolesterol pada tikus seperti diperlihatkan oleh table 2.1 (Riesanti. dkk, 2015):

Kolesterol total (mg/dl)	
54	Yang diinginkan
55 – 94	Batas tinggi
≥ 95	Tinggi
Kolesterol LDL (mg/dl)	
7-27,2	Normal
27,2 - 53	Mendekati Optimal
84 – 112	Tinggi
≥ 112	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL (mg/dl)	
≥ 35	Rendah
≥ 55	Tinggi
Trigliserida (mg/dl)	
<35	Normal
36 – 140	Tinggi
≥ 140	Sangat Tinggi

Tabel 2.1 Acuan kadar kolesterol manusia (Riesanti. dkk, 2015)

Sel-sel jaringan tubuh memerlukan kolesterol untuk tumbuh dan berkembang secara semestinya. Sel-sel ini menerima kolesterol dari LDL (*Low Density Lipprotein*). Meskipun demikian jumlah kolesterol yang dapat diterima atau diserap oleh sel ada batasnya. Bila kita makan banyak lemak jenuh atau bahan makanan yang kaya akan kolesterol, maka kadar LDL dalam darah akan tinggi.

Kolesterol dibentuk melalui asetat yang diproduksi dari nutrient dan energi beserta hasil metabolisme lainnya. Disamping kolesterol, asam lemak akan menjadi lemak tubuh dalam proses metabolisme energi. Apabila sumber energi berlebih, maka mengakibatkan pembentukan asetat sebagai perantara dan lemak tubuh akan bertambah. Demikian juga pembentukan kolesterol, sehingga pada mereka yang mengalami kegemukan akan membentuk kolesterol tubuh lebih

banyak 20% dari orang yang berat badannya normal. Pembentukan kolesterol melalui asetat merupakan proses yang kompleks, diantaranya yang memegang peranan penting adalah enzim reduktase HMG-CoA. Kolesterol sendiri membatasi kerja enzim HMG-CoA. Selain itu, kolesterol juga dapat mengawasi produksi kolesterol di dalam tubuh. Membatasi konsumsi kolesterol akan dapat menaikkan produksi kolesterol di dalam tubuh apabila sistem kerja enzim tidak normal (Bahri, 2004).

Dalam keadaan normal, kolesterol disintesis dalam tubuh sejumlah dua kali dari kadar kolesterol dalam makanan yang dimakan. Kolesterol yang disintesis kemudian beredar di dalam tubuh melalui darah. Tetapi, ada juga kolesterol kembali ke dalam hepar untuk diubah menjadi asam empedu dan garamnya. Hasilnya sintesis kolesterol disimpan dalam jaringan tubuh (Wahyudi, 2015).

2.4.5 Asam Lemak

Asam lemak merupakan asam monokarboksilat rantai panjang. Adapun rumus umum dari asam lemak adalah: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ atau $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{-COOH}$ rentang ukuran dari asam lemak adalah C_{12} sampai dengan C_{24} (Rader dan Hobbs, 2005).

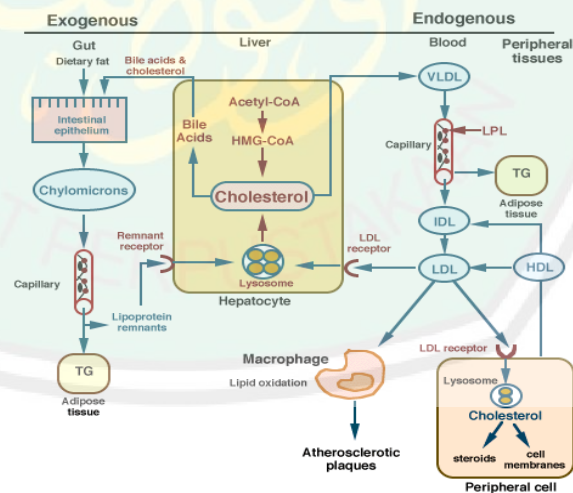
Ada dua macam asam lemak yaitu (Rader dan Hobbs, 2005):

- 1) Asam lemak jenuh (*saturated fatty acid*). Asam lemak ini tidak memiliki ikatan rangkap.
- 2) Asam lemak tak jenuh (*unsaturated fatty acid*). Asam lemak ini memiliki satu atau lebih ikatan rangkap.

2.4.6 Lipoprotein

Pada umumnya lemak tidak larut dalam air, yang berarti juga tidak larut dalam plasma darah. Agar lemak dapat diangkut ke dalam peredaran darah, maka di dalam plasma darah lemak akan berikatan dengan protein spesifik membentuk suatu kompleks makro molekul yang larut dalam air. Ikatan antara lemak (kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid) dengan protein ini disebut Lipoprotein (Mahley, 2003). Mekanisme metabolisme protein dapat dilihat pada gambar 2.2.

Berdasarkan komposisi, densitas, dan mobilitasnya, lipoprotein dibedakan menjadi kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Setiap jenis lipoprotein memiliki fungsi yang berbeda dan dipecah serta dibuang dengan cara yang sedikit berbeda (Rader dan Hobbs, 2005).



Gambar 2.2 Metabolisme lipoprotein (Todar, 2008)

2.4.6.1 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

LDL adalah lipoprotein yang merupakan alat transportasi kolesterol yang utama, mengangkut sekitar 70-80% dari kolesterol total, yang merupakan metabolit VLDL. Apolipoprotein utama LDL adalah ApoB100. Fungsi LDL yaitu membawa kolesterol dari hepar ke jaringan perifer termasuk ke sel otot jantung, otak, dan lain-lain agar dapat berfungsi sebagaimana mestinya (untuk sintesis membran plasma dan hormon steroid). Rangkaian proses penyediaan kolesterol pada jaringan ekstrahepatik disebut LDL reseptor pathway, sedangkan rangkaian proses pengembalian kolesterol ke hepar dari jaringan perifer disebut *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur tersebut dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (Mayes dan Bothan, 2003).

Partikel LDL mengandung trigliserida sebanyak 10% dan kolesterol 60%. Kadar LDL plasma tergantung dari banyak faktor termasuk kolesterol dalam makanan, asupan lemak jenuh, kecepatan produksi dan eliminasi LDL dan VLDL. Bila kita makan banyak lemak jenuh atau bahan makanan yang kaya akan kolesterol, maka kadar LDL dalam darah kita tinggi. Kelebihan LDL akan mudah melekat pada dinding sebelah dalam (intima) pembuluh darah dengan risiko penumpukan atau pengendapan kolesterol LDL pada dinding pembuluh darah arteri, yang diikuti dengan terjadinya aterosklerosis. Makin kecil ukuran LDL atau makin tinggi kepadatannya, makin mudah pula LDL tersebut menyusup ke dalam intima. LDL demikian disebut LDL kecil padat (small dense LDL). Oleh karena sifat di atas, maka LDL disebut kolesterol jahat (Rader dan Hobbs, 2005).

Ambilan LDL terjadi karena adanya reseptor LDL. LDL mengalami katabolisme melalui jalur reseptor dan jalur non reseptor. Jalur katabolisme reseptor dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen. Bila katabolisme LDL oleh hepar dan jaringan perifer berkurang maka kadar kolesterol plasmanya meningkat. Peningkatan kadar kolesterol sebagian disalurkan ke dalam makrofag yang akan membentuk sel busa (*foam cells*) yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis (Rader dan Hobbs, 2005)

2.4.6.2 High Density Lipoprotein (HDL)

HDL berfungsi membawa kolesterol dari jaringan perifer ke hati sehingga dapat dimetabolisme lalu dibuang ke dalam kandungan empedu sebagai asam (cairan) empedu, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang. Komponen HDL ialah 13% kolesterol, kurang dari 5% trigliserida dan 50% protein. Kadar HDL kira-kira sama pada laki-laki dan perempuan sampai pubertas, kemudian menurun pada laki-laki sampai 20% lebih rendah daripada kadar pada perempuan. Pada individu dengan nilai lipid yang normal, kadar HDL relatif menetap sesudah dewasa (kira-kira 45 mg/dl pada pria dan 54 mg/dl pada perempuan). HDL penting untuk membersihkan trigliserida dan kolesterol, dan untuk transportasi serta metabolisme ester kolesterol dalam plasma. Kadar tinggi HDL dihubungkan dengan penurunan insiden penyakit dan kematian karena aterosklerosis. Oleh karena itu, HDL disebut kolesterol baik. Mekanisme proteksi HDL terhadap penyakit jantung koroner belum diketahui dengan jelas. Kadar HDL menurun pada kegemukan, perokok, penderita diabetes yang tidak terkontrol dan pada pemakaian kombinasi estrogen-progestin. HDL mengandung Apo AI, AII,

AIV, C, dan E. Apo AI dan AIV merupakan aktivator enzim LCAT. HDL memberikan Apo E dan Apo C, dan menerima Apo AI dan Apo AIV dari kilomikron di dalam sirkulasi darah (Rader dan Hobbs, 2005).

Fungsi HDL antara lain:

- 1) Mengangkut kelebihan kolesterol dari jaringan ekstrahepatik dan sel pembersih (*scavenger cells*), dan setelah berinteraksi dengan enzim LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transferase*) melepaskan kolesterol ke VLDL remnant dan hepar yang kemudian akan dikeluarkan ke dalam empedu.
- 2) Sebagai sumber apoprotein untuk metabolisme VLDL remnant dan kilomikron remnant.
- 3) Diduga sebagai sumber bahan pembentukan prostasiklin yang bersifat anti thrombosis.
- 4) Meningkatkan sintesis reseptor LDL.

Inti HDL adalah kolesterol ester yang dibentuk dalam sirkulasi melalui pengambilan kolesterol di jaringan perifer dengan pertolongan enzim LCAT (Rader dan Hobbs, 2005).

2.4.6.3 Kilomikron

Kilomikron merupakan lipoprotein yang mengangkut lemak menuju ke hati. Kilomikron dibentuk di usus halus dengan komposisi asam lemak dari trigliserida. Lipoprotein dengan berat molekul terbesar ini lebih dari 80% nya terdiri dari trigliserida yang berasal dari makanan, terutama makanan yang mengandung trigliserida dan kurang dari 5% terdiri dari kolesterol ester. Pada waktu mencapai darah, kilomikron berinteraksi dengan LPL (Lipoprotein Lipase)

yang terdapat pada permukaan endotel kapiler, jaringan lemak dan otot. Akibat interaksi ini trigliserida dapat dilepaskan dari kilomikron, dan diangkut oleh HDL ke hepar untuk di metabolisme. Kilomikron membawa trigliserida dari makanan ke jaringan lemak dan otot rangka, dan membawa kolesterol makanan ke hati (Rader dan Hobbs, 2005).

Lapisan permukaan kilomikron terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, Apo-48, Apo AI, Apo AII, Apo AIV, sedangkan bagian inti kilomikron terdiri dari trigliserida dan kolesterol. Di dalam plasma, Apo C dan Apo E ditransfer ke kilomikron dari HDL sehingga membentuk kilomikron. Apo CII memediasi hidrolisis trigliserida melalui pengaktifan LPL, sehingga terbentuk kilomikron remnant yang kaya kolesterol miskin trigliserida dan asam lemak bebas (Maley *et al.*, 2003 Rader dan Hobbs, 2005).

Kilomikron remnant akan diambil oleh hepatosit dengan bantuan Apo E, sehingga kolesterol digunakan oleh hepatosit untuk membentuk asam empedu atau membentuk asam empedu disatukan ke dalam membran, diekskresikan sebagai kolesterol ke dalam empedu atau membentuk lipoprotein (Lichtenstein dan Jones, 2001 ; Rader dan Hobbs, 2005). Sedangkan Asam lemak bebas kemudian diambil oleh berbagai jaringan untuk disimpan sebagai trigliserida (Mahley *et al.*, 2003).

2.4.6.4 Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

VLDL merupakan trigliserida endogen. Lipoprotein ini terdiri dari 60 persen trigliserida endogen dan 10-15 persen kolesterol. Lipoprotein ini dibentuk dari asam lemak bebas di hati, yang berfungsi sebagai alat transportasi lemak dari

hepar ke jaringan. Trigliserida merupakan bagian terbesar dari VLDL dan ukuran VLDL ditentukan oleh jumlah trigliserida yang ada (Rader dan Hobbs, 2005).

Apolipoprotein utama VLDL adalah Apo B100. Trigliserida VLDL dihidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) dan diubah menjadi VLDL remnant (Mahley *et al.*, 2005). VLDL remnant dapat ditangkap kembali oleh hepar melalui reseptor atau tetap dalam sirkulasi dan setelah diambil komponen trigliseridanya dihidrolisis oleh hepatic lipase (HL) menjadi partikel IDL dan LDL (Rader dan Hobbs, 2005).

2.4.6.5 Apoprotein

Transportasi antar organ dari lipid eksogen dan endogen di dalam lipoprotein diatur oleh apoprotein. Peran apoprotein (Lichtenstein dan Jones, 2006):

1. Meningkatkan kelarutan lipoprotein di dalam air.
2. Mengatur transportasi dan aktivitas lipoprotein dengan memodulasi aktivitas enzim dan membantu klirens (removal) lipoprotein dari sirkulasi ke organ-organ melalui reseptor khusus.

2.4.7 Metabolisme Lipid

Hasil akhir dari pemecahan lipid dari makanan adalah asam lemak dan gliserol. Jika sumber energi dari karbohidrat telah mencukupi, maka asam lemak mengalami esterifikasi yaitu membentuk ester dengan gliserol menjadi trigliserida sebagai cadangan energi jangka panjang. Jika sewaktu-waktu tidak tersedia sumber energi dari karbohidrat barulah asam lemak dioksidasi, baik asam lemak dari diet

maupun jika harus memecah cadangan trigliserida jaringan. Proses pemecahan trigliserida ini dinamakan lipolisis. Proses oksidasi asam lemak dinamakan oksidasi beta dan menghasilkan asetil KoA. Selanjutnya sebagaimana asetil KoA dari hasil metabolisme karbohidrat dan protein, asetil KoA dari jalur inipun akan masuk ke dalam siklus asam sitrat sehingga dihasilkan energi. Di sisi lain, jika kebutuhan energi sudah mencukupi, asetil KoA dapat mengalami lipogenesis menjadi asam lemak dan selanjutnya dapat disimpan sebagai trigliserida (Alberti, 2005).

Beberapa lipid non gliserida disintesis dari asetil KoA. KoA mengalami kolesterogenesis menjadi kolesterol, selanjutnya kolesterol mengalami steroidogenesis membentuk steroid. Asetil KoA sebagai hasil oksidasi asam lemak juga berpotensi menghasilkan badan-badan keton (asetoasetat, hidroksi butirat dan aseton). Proses ini dinamakan ketogenesis. Badan-badan keton dapat menyebabkan gangguan keseimbangan asam-basa yang dinamakan asidosis. Keadaan ini dapat menyebabkan kematian (Alberti, 2005).

2.4.8 Transportasi Lipid

Setelah metabolisme lipid selesai maka akan diangkut dalam darah. Lipid dalam darah diangkut dengan dua cara, yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen. Jalur eksogen yang berperan adalah kilomikron dan jalur endogen yang berperan adalah VLDL, IDL dan HDL (Mayes *et al.*, 2003).

1. Jalur eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas dalam bentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut kilomikron.

Kilomikron ini akan diangkut dalam saluran limfe lalu ke dalam darah melalui duktus thorasikus. Di dalam jaringan lemak dan otot, trigliserida dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibat hidrolisis ini maka akan terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnant. Asam lemak bebas akan menembus sel endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida sebagai cadangan atau dioksidasi menjadi energi.

Kilomikron remnant adalah kilomikron yang telah dihilangkan sebagian trigliseridanya sehingga ukurannya mengecil tetapi jumlah ester kolesterolnya tetap. Kilomikron remnant ini akan dibersihkan oleh hati dari sirkulasi dengan mekanisme endositosis oleh lisosom. Hasil metabolisme ini berupa kolesterol bebas yang akan digunakan untuk sintesis sebagai struktur (membran plasma, myelin, hormon steroid dan sebagainya), disimpan dalam hati sebagai kolesterol ester lagi disekresi ke empedu (kolesterol atau asam empedu) yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu. Kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen. Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), dibuang dari aliran darah oleh hati.

2. Jalur Endogen

Trigliserida dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL kaya trigliserida. VLDL akan mengalami hidrolisis

dalam sirkulasi oleh lipoprotein yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi VLDL remnant. VLDL remnant diambil oleh hati atau diubah menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Partikel IDL kemudian diambil oleh hati atau mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu LDL. LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. HDL tugasnya mengambil kolesterol bebas di jaringan perifer.

Kolesterol bebas di dalam HDL diesterifikasi oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester. Kolesterol ester ini akan mengalami perpindahan dari HDL ke LDL atau IDL begitu juga trigliserida yang terdapat pada partikel VLDL dan IDL dipindahkan ke partikel HDL melalui enzim *Cholesteroleser Transfer Protein* (CETP) sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transport kolesterol (*reverse cholesterol transport*) dari perifer menuju hati untuk diurai lalu dibuang ke dalam kandung empedu sebagai asam (cairan) empedu, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang. Aktivitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiaterogenik.

2.5 Hewan Model Diabetes Melitus Tipe 2

Hewan model diabetes melitus tipe 2 merupakan model yang dirancang untuk digunakan dalam percobaan diabetes melitus. Mencit model dapat dibuat dengan pemberian diet tinggi lemak yang terdiri dari lemak, karbohidrat dan protein dengan konsentrasi lemak lebih banyak. Selanjutnya hewan diinjeksi *streptozotosin* dosis 40 mg/kgBB. Kemudian setelah 5-12 hari diukur kadar gula (Zhang *et al.*, 2008)

Diet tinggi lemak (HFD) berperan dalam perkembangan resistensi insulin yang mana merupakan satu diantara penanda penting dari DM tipe 2. Sedangkan di saat yang sama, injeksi STZ dosis 40 mg/kgBB berperan dalam pengurangan sekresi insulin yang sesuai dengan tahap lanjut dari DM tipe 2 (Zhang *et al.*, 2008). Kriteria hewan model yang dinyatakan berhasil jika kadar glukosa plasama 2 jam pada TTOG \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) (Purnamasari, 2009). Selanjutnya dalam penelitian Zhang *et al.* (2008) juga menyatakan bahwa pembuatan tikus model DM 2 dinyatakan berhasil jika berat badan dari tikus model sebesar \geq 300 gram.

2.6 Rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) Binjai

2.6.1 Deskripsi

Rambutan merupakan tanaman buah hortikultural berupa pohon yang termasuk ke dalam famili *Sapindaceae*. Rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai termasuk tanaman tropis yang berasal dari Indonesia dan telah menyebar ke daerah beriklim tropis lainnya seperti Filipina, Malaysia, dan Negara-negara Amerika Latin serta ditemukan pula di daratan yang mempunyai iklim sub-tropis (Depkes RI, 2013). Kata “Rambutan” berasal dari bentuk buahnya yang mempunyai kulit menyerupai rambut. Tumbuhan tropis ini memerlukan iklim lembab dengan curah hujan merata 2000-3500 mm dengan rata-rata suhu 22-32⁰C (Wall, 2011).

Rambutan banyak ditanam sebagai pohon buah, terkadang ditemukan sebagai tumbuhan liar, terutama di luar Jawa. Rambutan merupakan tanaman dataran rendah hingga ketinggian 300-600 mdpl. Rambutan mampu tumbuh

dengan tinggi mencapai 8 m, bercabang-cabang, dan daunnya berwarna hijau. Pohon rambutan merupakan pohon hijau abadi, menyukai suhu tropika hangat (suhu rata-rata 25 derajat Celsius). Pertumbuhan rambutan dipengaruhi oleh ketersediaan air. Setelah masa berbuah selesai, pohon rambutan akan bersemi (flushing) menghasilkan cabang dan daun baru. Tahap ini sangat jelas teramati dengan warna pohon yang hijau muda karena didominasi oleh daun muda. Pertumbuhan ini akan berhenti ketika ketersediaan air terbatas dan tumbuhan beristirahat tumbuh (Himawan, 2015).

2.6.2 Klasifikasi

Menurut Undang (2010), rambutan diklasifikasikan dalam sistematik tumbuhan sebagai berikut:

Kerajaan *Plantae*

Divisi *Magnoliophyta*

Kelas *Magnoliopsida*

Subkelas *Rosidae*

Bangsa *Sapindales*

Famili *Sapindaceae*

Genus *Niphelium*

Spesies *Niphelium lappaceum*

2.6.3 Morfologi Tanaman

Satu diantara tanda-tanda bagi orang yang beriman yaitu diciptakan-Nya berbagai jenis tanaman agar manusia memanfaatkan sebaik mungkin. Satu diantara tanaman yang bermacam-macam itu adalah biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai. Tanaman rambutan mempunyai tinggi antara 15-25 meter,

ranting bercabang-cabang. Tanaman ini tumbuh di 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 15-16 cm dengan bentuk silinder dan terkadang beralur (Lim, 2013). Karakteristik lain dari tumbuhan telah disebutkan dalam al-Quran surat al-An'am (6) ayat 99:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ ۗ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ ۗ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ

Artinya: *“Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman.”*(Q.S. Al-An'am (6): 99).

Ayat di atas tidak menyebutkan morfologi tumbuhan secara langsung, tetapi menyebutkan beberapa aspek morfologi yang ada pada tumbuhan yaitu seperti kata “خضرا” (hijau), “حبا” (biji-bijian yang banyak) dan “قنوان” (tangkai-tangkai yang menjulang) (al-Mahalli dan as-Suyuti, 2008). Kata “خضرا” (hijau), menunjukkan warna daun yang dimiliki tumbuhan secara umum seperti halnya daun rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) akan tetapi setiap tumbuhan memiliki ciri khas sendiri. Menurut Napitupulu dan Wisaksono (2008), daun rambutan

(*Niphelium lappaceum* L.) binjai berwarna hijau pucat saat muda dan menjadi hijau gelap saat tua, memiliki panjang 5-20 cm dan lebar 2,5-11 cm serta teksturnya halus.

Kata “حبا” bermakna biji-bijian yang banyak. Biji yang merupakan alat perkembangbiakan juga menjadi ciri khas suatu tumbuhan. Ciri khas tersebut meliputi warna, bentuk serta susunan biji tersebut (al-Mahalli dan as-Suyuti, 2008). Biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) juga memiliki ciri khas yaitu berbentuk bulat dengan diameter 2,5-5 cm, keping biji berwarna putih kecoklatan (Napitupulu dan Wisaksono, 2008). Karakteristik morfologi juga ditunjukkan oleh kata “قنوان” yang artinya tangkai-tangkai. Kata tersebut diartikan sebagai tunas-tunas buah yang tumbuh dari pucuknya (al-Mahalli dan as-Suyuti, 2008). Tunas-tunas buah yang dimaksud dalam ayat ini adalah bunga sebagai alat reproduksi tumbuhan. Bunga rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) merupakan bunga majemuk, berbentuk malai, berkelamin dua, tumbuh di ujung ranting, benang sari berjumlah dua belas, dan ruang kepala sari berjumlah empat serta bunga berwarna putih kekuningan dengan diameter 1-1,5 cm (Napitupulu dan Wisaksono, 2008).

Karakteristik lain dari tumbuhan yang disebutkan pada ayat tersebut adalah kata “انظروا الي ثمره” yang berarti perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah. Allah SWT memerintahkan untuk memperhatikan buah suatu tumbuhan karena setiap tumbuhan memiliki ciri khas pada buahnya yang di dalamnya terdapat pelajaran (al-Mahalli dan as-Suyuti, 2008). Buah rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) 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 (Chandra dkk., 2013).



Gambar 2.3.4. Gambar pohon rambutan dan biji rambutan (Himawan, 2015).

2.6.4 Biji Rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) Binjai

2.6.4.1 Kandungan Fitokimia Biji Rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) Binjai

Biji rambutan mengandung senyawa saponin, tanin, flavonoid, alkaloid, dan fenol (Arukwe dkk., 2012). Kandungan lengkapnya dapat dilihat pada Tabel

2.3. Senyawa Fitokimia Dari Daun, Buah, dan Biji rambutan (mg/100 g)

Senyawa Aktif	Daun	Buah	Biji
Saponin	1,29	0,14	19,21
Tanin	0,68	0,12	0,24
Flavonoid	9,13	4,25	1,90
Alkaloid	0,51	0,14	0,72
Fenol	3,41	2,94	6,14

Sumber: Arukwe dkk., (2012).

Ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai mengandung polifenol, tanin, flavonoid, saponin, alkaloid, dan steroid (Vidyasagar dan Nanda, 2011). Kandungan tersebut memiliki banyak manfaat salah satunya sebagai antidiabetes. Kandungan metabolit sekunder yang ada dalam biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai dan berpotensi sebagai antidiabetes adalah sebagai berikut:

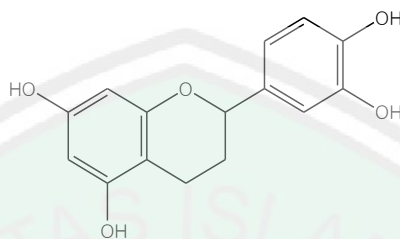
a. Saponin

adalah suatu glikosida yang ada pada banyak macam tanaman. Saponin ada pada seluruh tanaman dengan konsentrasi tinggi pada bagian-bagian tertentu dan dipengaruhi oleh varietas tanaman dan tahap penanaman. Saponin merupakan senyawa aktif permukaan dan bersifat seperti sabun. Senyawa ini dapat dideteksi karena kemampuannya membentuk busa dan menyebabkan hemolisis pada darah (Thitilertdecha, 2008).

b. Tanin

Tanin merupakan senyawa polifenol yang terdapat dalam rambutan pula yang mana senyawa tanin merupakan senyawa polifenol yang larut dalam air, gliserol, metanol, hidroalkoholik dan propilena glikol, tetapi tidak dapat larut dalam benzena, kloroform, ester, petroleum ester dan karbon disulfida. Sedangkan flavonoid merupakan kelompok senyawa fenol yang terbanyak ditemukan di alam. Senyawa ini umumnya ditemukan pada tanaman yang berwarna merah, ungu, biru, atau kuning. Sebagian besar senyawa flavonoid di alam ditemukan dalam bentuk glikosida. Glikosida adalah kombinasi antara suatu gula dan suatu alkohol yang saling berikatan melalui ikatan glikosida. Gula yang terikat pada

flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid akan larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dimetilformamida, dan air (Thitilertdecha, 2008).

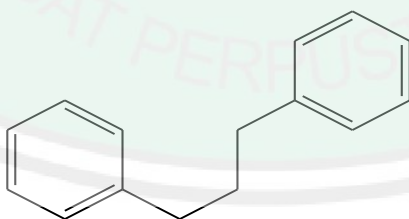


Gambar 2.5 Struktur senyawa tanin (Robinson, 1995)

c. Flavonoid

Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia $C_6-C_3-C_6$. Kerangka flavonoid terdiri dari satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen (Abdi, 2010).

Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia $C_6-C_3-C_6$. Kerangka flavonoid terdiri dari satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen (Abdi, 2010).



Gambar 2.6 Kerangka Dasar Flavonoid (Robinson, 1995)

2.6.5 Potensi Biji Rambutan Sebagai Antidiabetes

Biji merupakan bagian dari tumbuhan yang berfungsi sebagai alat perkembangbiakan. Namun, menurut beberapa penelitian biji tidak hanya

digunakan sebagai alat perkembangbiakan, namun juga digunakan sebagai sumber obat hayati. Firman Allah SWT mengenai biji tumbuh-tumbuhan terdapat dalam al-Quran surat al-An'am (6): 95.

إِنَّ اللَّهَ فَالِقُ الْحَبِّ وَالنَّوَى ۖ يُخْرِجُ الْحَيَّ مِنَ الْمَيِّتِ وَمُخْرِجُ الْمَيِّتِ مِنَ الْحَيِّ ۗ ذَلِكُمْ اللَّهُ ۗ فَأَنَّى تُؤْفَكُونَ

Artinya: “*Sesungguhnya Allah menumbuhkan butir tumbuh-tumbuhan dan biji buah-buahan. Dia mengeluarkan yang hidup dari yang mati dan mengeluarkan yang mati dari yang hidup. (yang memiliki sifat-sifat) demikian ialah Allah, Maka mengapa kamu masih berpaling?*” (Q.S. Al-An'am (6): 95)

Kata “النوي” menurut al-Jazairi (2007) diartikan bahwa Allah SWT telah membelah biji-bijian dari buah-buahan sehingga darinya keluar tumbuhan. Hal ini menunjukkan bahwa biji merupakan alat perkembangbiakan yang berada di dalam buah begitu pula dengan biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai. Biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai terdiri dari 65% daging buah (mesokarp), 20% biji (endokarp), dan 15% kulit buah (perikarp) (Prasetyowati dkk., 2010). Biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai terdiri dari dua keping (*cotyledon*) dan dilapisi kulit biji yang tipis berwarna kekuningan. Bijinya tersusun oleh jaringan *parenchyma* yang mengandung sel-sel minyak dan butir tepung sebagai bahan cadangan makanan, ukuran bijinyasekitar 5-6 cm (Ilozue dkk., 2014) dengan diameter 2,5-5 cm dan keping bijinya berwarna putih kemerahan (Napitupulu dan Wisaksono, 2008).

Menurut hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Zulhipri (2007) dalam Thitilertdecha (2008) terhadap simplisia serta ekstrak etanol biji rambutan menunjukkan adanya senyawa golongan polifenol, tanin, flavonoid, triterpenoid,

kuinon, monoterpenoid, dan seskuiterpenoid. Flavonoid inilah yang diduga sebagai agen antidiabetes. Flavonoid adalah senyawa organik alami yang ada pada tumbuhan secara umum.

Sejumlah studi telah dilakukan untuk menunjukkan efek hipoglikemik dari flavonoid dengan menggunakan model eksperimen yang berbeda, hasilnya tanaman yang mengandung flavonoid telah terbukti memberi efek menguntungkan dalam melawan penyakit diabetes melitus, baik melalui kemampuan mengurangi penyerapan glukosa maupun dengan cara meningkatkan toleransi glukosa (Brahmachari, 2011). Kandungan flavonoid dan senyawa polifenol dalam ekstrak etanol biji rambutan bersifat sebagai antidiabetes, flavonoid itu sendiri merangsang sekresi insulin dan meregenerasi kerusakan sel β pankreas untuk antihiperlikemik (Jindal, 2005 dalam Sari 2006). Berdasarkan penelitian Soeng (2012) mengenai potensial kandungan ekstrak rambutan, terutama bijinya menunjukkan antioksidan yang paling tinggi. Antioksidan secara umum juga berpengaruh pada glukosa darah, mekanisme antioksidan dalam antihiperlikemik yaitu mengurangi stres oksidatif pada terjadinya diabetes, selain itu antioksidan bekerja dengan cara mengurangi glukosa dalam darah dan meningkatkan kadar insulin plasma (Widowati, 2008).

Flavonoid merupakan senyawa polar karena mempunyai gugus hidroksil atau gula, sehingga dapat larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dan air (Markham, 1988). Berdasarkan sifat flavonoid yang dapat larut dalam pelarut polar, maka dalam penelitian ini digunakan pelarut polar, yaitu pelarut etanol. Etanol digunakan sebagai

penyaring dalam proses ekstraksi karena etanol mempunyai kelebihan lebih selektif, kapang dan bakteri sulit tumbuh dalam etanol di atas 20%, tidak beracun, netral, absorpsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air dalam segala perbandingan, sedangkan kerugian etanol lebih mahal.

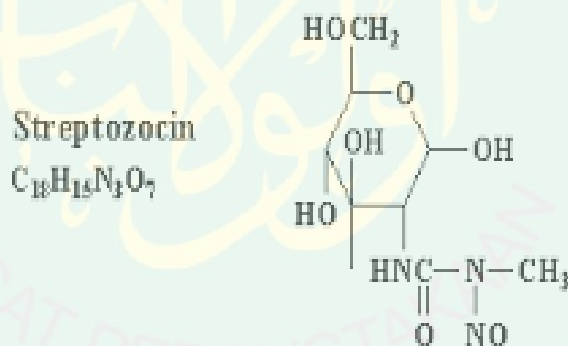
Etanol dapat melarutkan alkaloida basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, antrakinon, flavonoid, steroid, dammar dan klorofil (DEPKES, 1986). Etanol merupakan pelarut universal yang dapat menarik senyawa-senyawa yang larut dalam pelarut non-polar hingga polar (Synder, 1997). Etanol 70% adalah campuran dua bahan pelarut yaitu etanol dan air dengan kadar etanol 70%. Etanol 70% dipilih sebagai pelarut karena dianggap lebih optimal dalam proses maserasi simplisia kering dan kandungan air dari etanol 70% lebih banyak dibandingkan etanol 95% sehingga lebih mudah membasahi simplisia (Djajanegara, 2009). Etanol 70% juga sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif dengan optimal. Pelarut etanol 70% merupakan pelarut polar, sehingga tepat untuk digunakan dalam mengekstrak senyawa fenolik (Voigt, 1984).

2.7 Streptozotosin

Streptozotosin (STZ) atau 2-Deoxy-2-[[*(methylnitrosoamino)-carbonylamino*]-*D-glucopyranose*] adalah salah satu agen diabetogenik dengan kemampuan toksiknya yang dapat mendestruksi sel β pankreas. Secara struktur, STZ adalah derivat *N-nitrosurea* dari *D-glukosamin* yang diisolasi dari *Streptomyces acharomogenes* (Raza, 2013). STZ ini dapat disebut juga sebagai salah satu agen antineoplastik sintetik yang digunakan untuk obat kemoterapi

pada kanker, khususnya kanker Pulau Langerhans pankreas (Akbarzadeh *et al.*, 2007).

STZ memiliki banyak sekali pengaruh terhadap proses biologis yaitu seperti produksi kerusakan sel akut dan kronik, karsiogenik, teratogenik dan mutagenesis. Biasanya zat ini digunakan untuk menginduksi hewan percobaan menjadi mirip dengan kondisi diabetes. Dosis yang sering digunakan antara 40-60 mg/kg intravena namun efektif juga melalui intraperitoneal dengan dosis yang sama. Kerja dari STZ ini secara langsung membuat kerusakan pada proses diagranulasi dan menurunkan kapasitas sekresi insulin pada sel β pankreas dengan menggunakan GLUT-2 sehingga dapat menyebabkan kerusakan DNA (Zafar *et al.*, 2010).



Gambar 2.7. Struktur kimia *streptozotocin* ($C_8H_{15}N_3O_7$) (Lenzen, 2008).

Saat STZ berada dalam sel, akan meningkatkan guanil siklase dan menambah formasi cGMP dan membebaskan nitrit oksida. Nitrit oksida merupakan stress oksidatif yang dapat merusak sel. Kemudian adanya defosforilasi ATP meningkatkan substrat xantin oksidase dimana sel β sangat peka terhadap enzim ini. Xantin oksidase akan memproduksi hydrogen peroksida dan

radikal hidroksil. Akhirnya gabungan antara nitrit oksidasi dan macam-macam zat oksigen reaktif tersebut mengaktifkan fragmentasi DNA (Szkudelski, 2001). Selain itu, STZ dapat merusak DNA dengan proses metilasi DNA yang akan membentuk ion karbonium (CH_3^+) kemudian mengaktifkan kinerja enzim *poly ADP-ribose synthetase* (PARP). Dengan adanya aktivitas dari NAD^+ dan persediaan yang akhirnya terjadi nekrosis dari sel β pankreas (Eleazu, 2013).

2.8 Metformin

2.8.1 Definisi

Metformin adalah golongan dimetil biguanide merupakan OHO yang dipakai untuk menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 2, penggunaannya bertujuan untuk menurunkan resistensi insulin dengan memperbaiki sensitivitas insulin terhadap jaringan. Dengan demikian metformin diindikasikan sebagai obat pilihan pertama pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Yunir, 2008).

2.8.2 Mekanisme kerja metformin

Mekanisme kerja metformin menambah *up-take* di perifer dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin, menekan produksi glukosa oleh hati, menurunkan oksidasi *Fatty Acid* dan meningkatkan pemakaian glukosa dalam usus melalui proses non oksidatif. Ekstrak laktat yang terbaik akan diekstraksi oleh hati dan digunakan sebagai bahan baku glukoneogenesis. Keadaan ini mencegah terjadinya efek penurunan kadar glukosa yang berlebihan (Bailey, 1996).

Efek metformin yang terakhir bisa melindungi terhadap hipoglikemia. Aktivitas enzim AMP yang diaktivasi oleh protein kinase (AMPK) tampaknya menjadi mekanisme yang menurunkan serum lipid dan konsentrasi glukosa darah. Hal tersebut kemudian menekan lipogenesis dan menurunkan lemak seluler sintesis asam di hati dan otot, yang pada gilirannya meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi kadar glukosa darah (Yunir, 1996).

Banyak tahapan reaksi biokimiawi yang terjadi pada proses metabolisme glukosa, baik pada sel hati, otot, atau jaringan lemak. Setiap tahapan metabolisme ini dapat mempengaruhi terjadinya hiperglikemia, sehingga setiap tahap ini dapat dilakukan intervensi untuk menurunkan proses terjadinya hiperglikemia. Penyebab hiperglikemia pada diabetes antara lain karena peningkatan glukoneogenesis dan glikoneogenesis di dalam hati dan penurunan ambilan glukosa di jaringan otot atau lemak. Metformin dapat menurunkan glukoneogenesis dan glikoneogenesis di dalam hati (Bailey, 1996).

Peran metformin pada tingkat seluler di dalam hati dalam menurunkan glukosa darah dapat dijelaskan berdasarkan hasil penelitian Zhou (2001) yang telah menemukan peran enzim *adenosine-monophosphate-activated-protein kinase* (AMPK) pada metabolisme karbohidrat dan lemak di dalam sel hati. Pada keadaan normal enzim AMPK akan diaktifkan oleh *adenosin trifosfat* (AMP) yang terbentuk dari proses pemecahan *adenosin trifosfat* (ATP) menjadi adenosin monofosfat (AMP) pada siklus pembentukan energi di dalam mitokondria. Aktivitas AMPK oleh metformin akan menghambat enzim *asetil-koenzim A carboxylase*, yang berfungsi pada proses metabolisme lemak. Proses ini akan

menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim-enzim yang berperan pada lipogenesis. Selain itu enzim AMPK di hati akan menurunkan *expresi sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1) suatu *transcription factor* yang berperan pada patogenesis resistensi insulin, dislipidemia, dan steatosis hati (perlemakan). Jadi AMPK ini mempunyai peran yang dominan pada proses metabolisme glukosa dan lemak di dalam hati, dan mungkin berperan pula pada beberapa mekanisme yang menunjukkan keuntungan dari metformin, seperti peningkatan ekspresi dari *hexokinase* di dalam otot dan peningkatan *glucose transporter* (GLTU) dalam sel (Yunir, 2008).

2.9 Hubungan antara glukosa dengan HDL dan LDL

Pada penderita diabetes akan mengalami penumpukan lemak yang tinggi sehingga kadar glukosa tinggi karena penguraian lipid tidak mampu ditekan. Hal ini akan menyebabkan peningkatan konsentrasi kilomikron dalam plasma sebesar 1-2% dari total plasma dalam waktu satu jam setelah makan. Kilomikron memiliki fungsi yang sangat penting untuk mengangkut lipid yang terbentuk dari proses pencernaan dan penyerapan menuju ke hati. Triasilgliserol yang disintesis di hati (sebagai lipid endogen) diangkut keseluruh jaringan oleh (VLDL). Triasilgliserol selanjutnya dilepas sebagai asam lemak di jaringan ekstrahepatik, sedangkan kolesterol dilepaskan di hati bersama lipid yang diangkut oleh sisa kilomikron. Triasilgliserol yang berada di kapiler jaringan akan dihidrolisis oleh lipoprotein lipase dengan bantuan apo C-2, menghasilkan asam lemak dan gliserol (Harsa, 2014).

Sintesis triasilgliserol menghasilkan rangsangan untuk pembentukan dan sekresi VLDL. Triasilgliserol secara normal tidak terkumpul di hati, tetapi diangkut dari hati oleh VLDL. IDL merupakan lipoprotein yang disintesis dari VLDL dan merupakan bakal zat dari LDL. LDL mengalami hidrolisis sehingga triasilgliserol berkurang dan intinya menyusut dan berubah menjadi LDL sehingga kadar LDL akan meningkat. LDL merupakan lipoprotein yang kaya akan kolesterol serta terbentuk dari metabolisme VLDL (Harsa, 2014).

LDL berikatan dengan reseptor apo-B100, apo-E reseptor LDL. Setelah berikatan dengan reseptor, LDL diambil dalam keadaan utuh melalui proses endositosis. LDL selanjutnya dipecah didalam lisosom yang melibatkan hidrolisis apo protein dan ester kolesterol yang diikuti oleh translokasi kolesterol kedalam sel. Reseptor tidak dihancurkan tetapi kembali kepermukaan sel. Aliran masuk kolesterol kedalam sel menghambat kerja *Hydroxy Methil Glutaryl Co enzim A* (HMG-KoA) sintase serta *Hydroxy Methil Glutaryl Co enzim A* reduktase dengan cara terkoordinasi, sehingga menghambat sintesis kolesterol dan menghambat sintesis kolesterol dan merangsang aktifitas *Asil-KoA Kolesterol Asil Transferase* (ACAT) yang mengurangi reseptor LDL. Pengambilan kolesterol melalui reseptor LDL tidak menyebabkan terjadinya penumpukan kolesterol di dalam sel (Guyton and Hall, 2006).

HDL disekresi oleh intestinum dan hati yang hanya mengandung apolipoprotein A, dan tidak mengandung apolipoprotein C atau alipoprotein E, apolipoprotein C atau apolipoprotein E disintesis di hepar dan dipindahkan ke HDL intestinum ketika HDL memasuki plasma darah. Siklus HDL terlibat dalam

pengeluaran kolesterol dari jaringan ke hepar yang dikenal dengan pengangkutan balik kolesterol. Siklus tersebut melibatkan ambilan dan esterifikasi kolesterol oleh HDL₃ yang menjadi lebih besar dan kurang rapat dengan membentuk HDL₂. HDL dan triasilgliserol dihidrolisis oleh enzim lipase hepatic sehingga melepaskan muatan ester kolesterol ke hepar, tempat partikel tersebut menjadi lebih rapat dan terbentuklah HDL₃ yang memasuki kembali siklus tersebut. Apo-A1 bebas akan dilepas dan masuk kembali ke dalam sirkulasi membentuk pre β -HDL setelah berikatan dengan fosfolipid dan kolesterol dalam jumlah yang minimal (Guyton and Hall, 2006).

Pre β -HDL merupakan bentuk HDL yang paling poten dalam menginduksi aliran keluar kolesterol dari jaringan untuk membentuk HDL discoid yang memiliki kemampuan mengambil lebih banyak kolesterol untuk membentuk HDL₃. Peningkatan kadar triasilgliserol yang berasal dari lipid eksogen menyebabkan peningkatan pembentukan VLDL serta IDL, sehingga pembentukan VLDL serta IDL juga meningkat. Kondisi ini menyebabkan terjadinya gangguan keseimbangan penyimpanan dan pengangkutan kolesterol di jaringan perifer. Peningkatan penyimpanan kolesterol dietary (kolesterol eksogen) di jaringan perifer menyebabkan penurunan konsentrasi HDL yang berperan menginduksi pengeluaran kolesterol dari jaringan perifer (Harsa, 2014).

2.10 Hubungan antara Glukosa dengan Resistensi Insulin

Resistensi insulin berarti ketidakanggapan insulin memberi efek biologik yang normal pada kadar gula darah. Dikatakan resistensi insulin bila dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah

yang normal. Sekresi insulin oleh sel beta tergantung oleh 3 faktor utama yaitu, kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *Voltage-sensitive Calcium Channels* sel beta pankreas. Mekanisme kerja ketiga faktor ini sebagai berikut: Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah turun, *ATP sensitive K channels* di membran sel beta akan terbuka sehingga ion kalium akan meninggalkan sel beta, dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga *Ca-channels* tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel beta sehingga perangsangan sel beta untuk mensekresi insulin menurun (Enrico, 2006).

Sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap oleh sel beta melalui *glucose transporter 2* (GLUT2) dan dibawa ke dalam sel. Di dalam sel, glukosa akan mengalami fosforilase menjadi glukosa-6 fosfat (G6P) dengan bantuan enzim penting, yaitu glukokinase. Glukosa 6 fosfat kemudian akan mengalami glikolisis dan akhirnya akan menjadi asam piruvat (Enrico, 2006).

Insulin yang dilepaskan ke dalam darah akan menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, serta menekan produksi glukosa oleh hepar. Insulin disekresikan oleh sel beta pankreas, oleh karena itu jika terjadi kelainan pada sel beta pankreas akan menyebabkan keadaan hiperglikemi yang akan mengurangi kemampuan metabolisme karbohidrat dan terjadilah diabetes mellitus (Soewolo, 2000).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan, bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai terhadap kadar kolesterol HDL dan kadar LDL mencit jantan yang diinduksi Streptozotisin model diabetes melitus tipe 2.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli sampai September 2017 bertempat di Laboratorium Fisiologi Hewan Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang dan Laboratorium Biomedik Universitas Muhammadiyah Malang.

3.3 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Variabel bebas : ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai dengan dosis yang berbeda, perlakuan yang digunakan adalah kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+) (metformin 1,3 mg/kgBB+ Na CMC 0,5%), P0 (dosis 0 mg/kgBB), P1 (dosis 15 mg/kgBB + Na CMC 0,5%), P2 (dosis 19,2 mg/kgBB + Na CMC 0,5%), P3 (dosis 23,4 mg/kgBB + Na CMC 0,5%).



2. Variabel terikat : kadar kolesterol HDL dan Kolesterol LDL mencit jantan (*Mus musculus* L.) binjai diabetes melitus.
3. Variabel kendali : mencit (*Mus musculus* L.) galur wistar, jenis kelamin jantan umur 3-4 bulan dengan berat badan antara 20-30 gram yang diaklimatisasi dengan kandang selama 2 minggu pada minggu pertama sampai minggu ke dua dengan diberi makan pellet BR1 serta diberi pakan *High Fat Diet* (HFD) selama 4 minggu mulai minggu ke tiga sampai minggu ke tujuh dan diberi minum secara *ad libitum*.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus* L) galur wistar, jenis kelamin jantan, umur 3-4 bulan dengan berat badan antara 20-30 gram sebanyak 24 ekor.

3.5 Alat dan Bahan

3.5.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang hewan coba (bak plastik) ukuran 30 x 25 x 10 cm, tempat makan dan minum, timbangan analitik, gelas ukur, gelas beaker, pipet tetes, *rotary evaporator* (*vacuum evaporator*), aluminium foil, spatula, tissue, tabung reaksi, tabung erlenmeyer, seperangkat alat bedah, spuit, mikropipette, tube, inkubator, sentrifuge, tabung ependorf, kaca benda, stopwatch, mikroskop dan spektrofotometer.

3.5.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus* L.) jenis kelamin jantan yang berumur 3-4 bulan dengan berat badan 20-30 gram yang diperoleh dari toko hewan mencit di daerah Soekarno Hatta Malang, biji rambutan jenis binjai, chloroform, alkohol 70%, CMC Na (*Carboxymethyl cellulose natrium*) 0,5%, larutan pereaksi kolesterol (merk BioSystems), larutan presipitan HDL (merk BioSystems) dan larutan presipitan LDL, metformin, asam sitrat, NaOH, pakan mencit BR 1, minyak sapi, *Streptozotocin* (STZ), etanol 70%, larutan fisiologi NaCl 0,9%, dan aquades.

3.6 Waktu dan Pelaksanaan Kegiatan

	Minggu ke				
	1-2	3-7	9	9-13	14
Kegiatan Penelitian	Aklimatsasi	Pembuatan mencit model DM 2 (terdiri dari pemberian diet tinggi lemak dan injeksi STZ)	Inklusi dengan TTGO	Pemberian terapi ekstrak etanol 70% biji rambutan	Pengukuran kadar HDL dan LDL

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Prosedur Pembuatan Mencit Model Diabetes Melitus Tipe 2

1. Disiapkan alat dan bahan yang dibutuhkan
2. Diaklimatisasi mencit selama 14 hari (minggu pertama dan ke dua) dengan diberi pakan normal BR 1 dan minum ad-libitum.

3. Diberi pakan diet tinggi lemak dan minum ad-libitium (kecuali kontrol negatif) mulai minggu ke tiga selama 4 minggu, setelah itu mencit dipuasakan semalam.
4. Kadar glukosa darah dicek setelah dipuasakan selama 6 jam menggunakan alat *Blood Glucose Test Meter GlucoDr (Accu Check)*. Alat diset kodenya sesuai dengan kode *GlucoDrTM Test Strip* yang digunakan, selanjutnya darah dari ekor mencit diteteskan pada strip dibiarkan selama 11 detik dan dibaca skala yang terlihat pada layar, dimana satuan skala pengukuran yang terbaca mg/dl.
5. Setelah pemberian diet tinggi lemak (kecuali kontrol negatif), pada minggu ke tujuh diinduksi streptozotosin (STZ) secara intraperitoneal dengan dosis 40 mg/kgBB yang dilakukan secara berulang setiap hari dengan dosis yang sama selama 5 hari. Setelah 10 hari pemberian STZ mencit diperiksa kadar glukosa darah pada menit ke 30, menit ke 60, menit ke 90 dan menit ke 120. Keadaan hiperglikemia yang bermakna akan dijumpai antara hari ke 5-12 setelah induksi, biasanya dilakukan pada hari ke-10 setelah penginduksian (Purwanto, 2014). Kadar glukosa melebihi 140 mg/dl dianggap diabetes (Dalimartha, 2007). Cara menginduksi STZ mencit diposisikan menghadap kearah atas hingga terlihat bagian abdomennya. Pada bagian atas abdomen mencit disemprot dengan etanol 70%, kemudian kulit dicubit hingga terasa bagian ototnya lalu disuntik.
6. Setelah 10 hari pemberian STZ diberikan pembebanan glukosa untuk mengetahui terjadi resistensi insulin atau tidak. Dosis glukosa yang

diberikan sebesar 0,8 mg/kgBB. Hewan coba dikatakan sudah mengalami diabetes melitus apabila rata-rata glukosa darah tiap pengukuran 140-200 mg/dl.

3.7.2 Pembuatan *High Fat Diet* (HFD)

Pembuatan mencit model diabetes melitus diawali dengan pembuatan model mencit hiperlipidemia dengan perlakuan *High Fat Diet* (HFD) merujuk pada Zhang. *et al.* (2008) terdiri dari 650 gram lemak sapi bagian abdomen kemudian diblender hingga halus setelah itu ditimbang hingga mencapai 400 gram, selanjutnya dicampurkan dengan pakan BRI sebanyak 800 gram. Masing-masing mencit mendapatkan pakan diet tinggi lemak 20 gram perhari.

3.7.3 Pembuatan Larutan Streptozotosin(STZ)

Pembuatan mencit model diabetes dilakukan dengan pemberian STZ secara intraperitoneal dosis 40 mg/kgBB selama 5 hari berturut-turut dalam 0,02 M *buffer* salin sitrat. Selanjutnya diukur pH larutan, jika kurang dari 4 maka ditambahkan dengan larutan NaOH dan sebaliknya jika pH lebih dari 4 maka ditambah dengan asam sitrat hingga pH mencapai 4 (Purwanto, 2015).

3.7.4 Pembuatan Ekstrak

3.8 Pemberian Terapi Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Niphelium lappaceum* L.)

Sampel biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai sebanyak 120 gram dikeringkan dengan menggunakan oven yang bersuhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ selama 2x24 jam sehingga menjadi simplisia, kemudian dihaluskan dengan blender hingga

halus dan diayak dengan ayakan ukuran 60 mesh. Setelah diperoleh serbuk biji rambutan yang halus dan seragam, selanjutnya masuk pada proses ekstraksi, diawali dengan proses maserasi dengan pelarut etanol 70%.

Masing-masing 60 gram serbuk biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai direndam menggunakan 300ml pelarut etanol 70% selama 24 jam dan diaduk menggunakan shaker selama 3 jam, kemudian disaring. Proses tersebut diulangi dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak pekat. Kemudian ekstrak pekat ditimbang sampai diperoleh berat untuk menyakinkan bahwa pelarut telah menguap dan didiamkan minimal 2 hari dengan ditutup aluminium foil yang dilubangi.

3.8.1 Prosedur Pemberian Terapi

1. Perhitungan Dosis

Ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai untuk pengobatan dalam penelitian ini diberikan secara peroral dengan dosis: 15 mg/kgBB + Na CMC 0,5%; 19,2 mg/kgBB + Na CMC 0,5% dan 23,4 mg/kgBB + Na CMC 0,5%. Dosis tersebut berdasarkan penelitian Melvina (2015) yang menyatakan bahwa dosis 23,4 mg/kgBB optimum menurunkan kadar glukosa, dan penelitian Anggita (2015) yang menyatakan bahwa dosis 15 mg/kgBB optimum dalam menurunkan kadar glukosa.

2. Dalam penelitian terdapat 6 kelompok perlakuan meliputi:

- a. Kelompok P0 (DM 2) diberi Na CMC 0,5% (tanpa ekstrak etanol 70% biji rambutan).

- b. Kelompok P1 (DM 2) diberi ekstrak etanol 70% biji rambutan secara peroral dosis 15 mg/kgBB + Na CMC 0,5%.
- c. Kelompok P2 (DM 2) diberi ekstrak etanol 70% biji rambutan secara peroral dosis 19,2 mg/kgBB + Na CMC 0,5%.
- d. Kelompok P3 (DM 2) diberi ekstrak etanol 70% biji rambutan secara peroral dosis 23,4 mg/kgBB.
- e. Kelompok K (+) (DM 2) diberi metformin secara peroral dosis 1.3 mg/gBB + Na CMC 0,5%.
- f. Kelompok K (-) (mencit sehat) diberi Na CMC 0,5%.

3. Cara Pemberian Terapi Pada Hewan Coba

Ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai dengan dosis berbeda dan metformin dengan dosis yang sudah ditentukan, dilarutkan dengan Na CMC 0,5% diberikan secara oral sebanyak 1 ml/mencit setiap hari. Untuk mencit kelompok K (-) hanya diberi Na CMC 0,5% sebanyak 1 ml/mencit setiap hari. Pemberian dilakukan selama 30 hari.

3.8.2 Perhitungan Metformin

Dosis pemberian metformin pada manusia untuk pengobatan berat badan di atas 70 kg adalah 500mg. Konversi dosis manusia (70kg) ke mencit (20g)= 0,0026. Dosis pemberian metformin pada mencit didapat sebesar 1,3 mg/g BB.

3.8.3 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%

Sediaan larutan Na CMC 0,5% dibuat dengan menaburkan 500 mg Na CMC kedalam 10 ml aquades panas, kemudian dibiarkan selama kurang lebih 15 menit sampai berwarna bening dan berbentuk menyerupai jel. Selanjutnya diaduk hingga menjadi massa yang homogen yang diencerkan dalam labu ukur dengan aquades hingga volume 100 ml.

3.8.3.1 Pengukuran Kadar HDL dan LDL

Pengukuran kadar kolestrol HDL dan LDL serum mencit putih dilakukan dengan cara:

1. Hewan coba dibius dengan kloroform kemudian dibedah untuk diambil darah dari jantungnya. Pengambilan darah mencit sebanyak 1 cc.
2. Selanjutnya disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 2000 rpm untuk mendapatkan serum.
3. Kadar kolestrol HDL dan LDL plasma darah mencit putih diukur menggunakan Metode *direct homogenous assay*. Metode ini menggunakan dua larutan utama, yaitu larutan sampel berupa plasma dan larutan reagen yang terdiri dari larutan blangko dan larutan standar (plasma).
4. Penentuan Kadar Kolesterol-HDL

Peneliti memeriksa kolesterol-HDL dengan Metode *Direct Homogenous assay* yaitu diambil 1 ml darah mencit yang dihomogenkan dengan kecepatan 1500 rpm selama 10 menit untuk memisahkan serum dari darah. Diambil serum kemudian ditaruh di yellowtrip.

Serum yang sudah ada diambil 10 μl dengan ditambahkan reagen 20 μl (1:2), kemudian disentrifugasi untuk mendapatkan supernatant. Setelah didapatkan supernatant selanjutnya diambil 2 μl kedalam plet ditambahkan reagen 200 μl . Langkah selanjutnya diinkubator selama 30 menit dengan suhu 37 °C. Kemudian di spektrofotometer dengan gelombang 500 nm selama 2 menit.

5. Penentuan kadar kolestrol LDL

Peneliti memeriksa kolestrol LDL secara langsung dengan Metode *Direct Homogenous assay* yaitu diambil 1 ml darah mencit yang dihomogenkan dengan kecepatan 1500 rpm selama 10 menit untuk memisahkan serum dari darah. Diambil serum kemudian ditaruh di yellowtrip.

Serum yang sudah ada diambil 10 μl dengan ditambahkan reagen 100 μl (1:10), kemudian disentrifugasi untuk mendapatkan supernatant. Setelah didapatkan supernatant selanjutnya diambil 2 μl kedalam plet ditambahkan reagen 200 μl . Langkah selanjutnya diinkubator selama 30 menit dengan suhu 37 °C. Kemudian di spektrofotometer dengan gelombang 500 nm selama 2 menit.

3.9 Analisis Statistik

Data yang didapat dianalisis secara statistik dengan uji *One Way Anova* dengan $P = 0,05$ dan dilanjutkan dengan *Post Hoc Tests* menggunakan program *SPSS 17.0*. *One Way Anova* adalah uji untuk menentukan apakah *mean* kelompok

perlakuan dalam penelitian ini berbeda secara nyata, sedangkan *Post Hoc Tests* digunakan untuk mengetahui pasangan *mean* yang paling berbeda antar kelompok. Prosedur yang digunakan dalam *Post Hoc Tests* adalah data pada semua kelompok juga dianalisis statistik menggunakan *Paired Samples T Tests*. Uji ini digunakan untuk mengetahui apakah ekstrak biji rambutan mampu menurunkan kadar glukosa darah ke nilai yang normal.



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) Binjai Terhadap Kadar HDL Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan Yang Diinduksi Streptozotosin

Penyakit DM seringkali disertai dengan adanya kelainan metabolisme lipid berupa meningkatnya fraksi lipid dalam plasma, keadaan ini terjadi karena adanya gangguan *lipid triad* meliputi peningkatan konsentrasi *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) atau trigliserida, penurunan konsentrasi *High Density Lipoprotein* (HDL), dan terbentuknya *Low Density Lipoprotein* (LDL) (Shahab, 2010).

Berdasarkan data rata-rata pengukuran kadar HDL serum darah mencit jantan DM 2 dengan pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai setelah diuji normalitasnya dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* Tes diperoleh signifikansi > 0.05 ($0.788 > 0.05$) (Lampiran 5). Hal ini menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji homogenitas dengan uji *Homogenitas Levene*.

Hasil uji homogenitas menunjukkan signifikansi > 0.05 ($0.060 > 0.05$). Hal ini menunjukkan data yang diperoleh telah homogen. Data yang diperoleh selanjutnya diuji dengan menggunakan uji *ANOVA One-Way* dengan taraf signifikansi 5% (Lampiran 5).

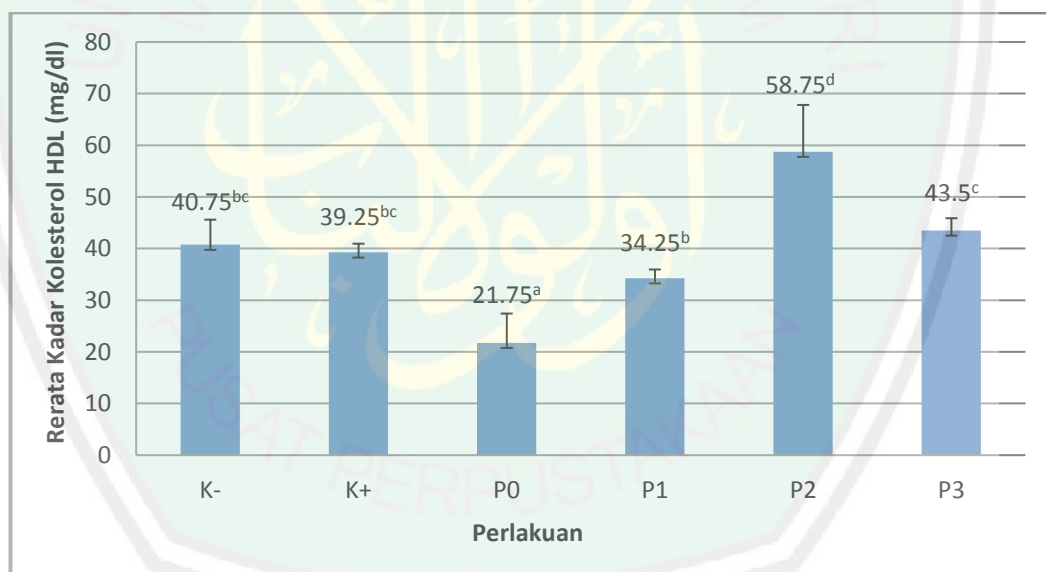
Hasil uji *ANOVA One-Way* menunjukkan nilai signifikansi < 0.05 ($0.00 < 0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesa nol (H_0) ditolak dan hipotesa 1 (H_1) diterima. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai secara signifikan dapat mempengaruhi kadar HDL

serum darah mencit DM 2. Data yang diperoleh selanjutnya diuji dengan uji *Duncan*, dapat dilihat pada tabel 4.1

Tabel 4.1. Hasil Uji *Duncan Multiple Range Test* Rata-Rata Kadar HDL

Perlakuan	N	Rata-rata \pm SD mg/dl
P0 (DM 2) Na CMC 0,5%	4	21.75 \pm 5.68 ^a
PI (DM) 2 EBRB secara peroral dosis 15 mg/kg BB+Na CMC 0,5%	4	34.25 \pm 1.71 ^b
K+ (DM) 2 metformin secara peroral dosis	4	39.25 \pm 1.71 ^{bc}
K- (Sehat)	4	40.75 \pm 4.87 ^{bc}
P3 (DM) 2 EBRB secara peroral dosis 23,4 mg/kg BB+Na CMC 0.5%	4	43.50 \pm 2.38 ^c
P2 (DM) 2 EBRB secara peroral dosis 19,2 mg/kg BB+Na CMC 0.5%	4	58.75 \pm 9.07 ^d

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan, P= nilai signifikansi 0,5%.



Gambar 4.8. Nilai rata-rata perubahan kadar HDL pada serum darah mencit DM 2 setelah pemberian terapi ekstrak etanol biji rambutan binjai (*Niphelium lappaceum* L.) binjai

Berdasarkan hasil uji DMRT 5% dapat dilihat bahwa kadar HDL yang diberi perlakuan ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai (EBRB) ada yang berpengaruh dan ada yang tidak berpengaruh. Pada P3 (dosis 23,4 mg/kg BB) dengan nilai kadar 43.5 mg/dl tidak berpengaruh terhadap mencit diabetes karena nilainya tidak berbeda nyata dengan K- (mencit sehat) yaitu sebesar 40.75 mg/dl, tetapi efektif menaikkan kadar HDL.

Hasil yang berpengaruh terhadap mencit diabetes yaitu pada perlakuan P2 (dosis 19,2 mg/kg BB) karena berbeda nyata dengan semua perlakuan (P0, K+, K-, P1, P2, dan P3) dengan nilai 58.75 mg/dl. Hasil perlakuan P2 merupakan hasil yang paling tinggi untuk menaikkan kadar HDL serum pada mencit diabetes.

Menurut Riesanti, dkk (2015) dalam penelitiannya mengatakan bahwa tikus mempunyai kadar kolesterol total normal dengan nilai 10-54 mg/dl. Sedangkan kadar kolesterol HDL plasma darah tikus yang normal adalah ≥ 35 mg/dl.

Obat merupakan senyawa kimia yang mempunyai dua sifat yang berlawanan yakni jika jumlahnya sesuai akan menyembuhkan, namun jika jumlahnya melebihi takaran/dosis maka dapat bersifat toksik. Penggunaan obat harus sesuai batasan dan ukuran (dosis) tertentu agar tidak membahayakan tubuh. Hal ini sebagaimana yang telah dijelaskan Allah SWT bahwa segala sesuatu yang diciptakan-Nya memiliki batas dan sesuai dengan ukurannya seperti firman-Nya dalam al-Quran surat al-Qamar (54): 49.

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ

Artinya: “*Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran.*” (Q.S. Al-Qamar (54): 49)

Kata “قدر” menurut bahasa dapat berarti kadar tertentu. Menurut Shihab (2002) ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah SWT telah menciptakan segala sesuatu menurut ukuran yang terbatas dan tidak berlebih-lebihan (Shihab, 2002). Hal ini juga dapat diartikan sebagai dosis atau takaran jika berhubungan dengan obat. Pada penelitian ini ditunjukkan bahwa dosis pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai sebesar 19,2 mg/kg BB dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL.

HDL berfungsi membawa kolesterol dari jaringan perifer ke hepar sehingga dapat dimetabolisme lalu dibuang ke dalam kandungan empedu sebagai asam (cairan) empedu, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang. Kolesterol bebas di dalam HDL diubah oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester. Kolesterol ester ini akan mengalami perpindahan dari HDL ke VLDL atau IDL, begitu juga trigliserida yang terdapat pada partikel VLDL dan IDL dipindahkan ke partikel HDL melalui enzim *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transport kolesterol dari perifer menuju hepar untuk diurai lalu dibuang ke dalam kandung empedu sebagai cairan, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang HDL kembali meningkat (Mayes *et al.*, 2003).

Kolesterol dibentuk melalui asetat yang diproduksi dari nutrient dan energi beserta hasil metabolisme lainnya. Disamping kolesterol, asam lemak akan menjadi lemak tubuh dalam proses metabolisme energi. Apabila sumber energi berlebih, maka mengakibatkan pembentukan asetat sebagai perantara dan lemak

tubuh akan bertambah. Demikian juga pembentukan kolesterol, sehingga pada mereka yang mengalami kegemukan akan membentuk kolesterol tubuh lebih banyak 20% dari orang yang berat badannya normal.

Dalam keadaan normal, kolesterol disintesis dalam tubuh sejumlah dua kali dari kadar kolesterol dalam makanan yang dimakan. Kolesterol yang disintesis kemudian beredar di dalam tubuh melalui darah. Tetapi, ada juga kolesterol kembali ke dalam hepar untuk diubah menjadi asam empedu dan garamnya. Hasilnya sintesis kolesterol disimpan dalam jaringan tubuh (Wahyudi, 2015).

4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) Binjai Terhadap Kadar LDL Mencit (*Mus musculus*) Jantan Yang Diinduksi Streptozotosin.

Berdasarkan data rata-rata pengukuran kadar LDL pada serum darah mencit DM 2 dengan pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai setelah diuji normalitasnya dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* Test, signifikansi (P) > 0.05% ($0.819 > 0.05$) (lampiran 5). Hal ini menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji homogenitas dengan uji Homogenitas Levene.

Hasil uji homogenitas menunjukkan signifikansi > 0.05 ($0.265 > 0.05$) (lampiran 5). Hal ini menunjukkan data yang diperoleh telah homogen. Data yang diperoleh selanjutnya diuji dengan menggunakan uji *ANOVA One-Way* dengan taraf signifikansi 5% (lampiran 5).

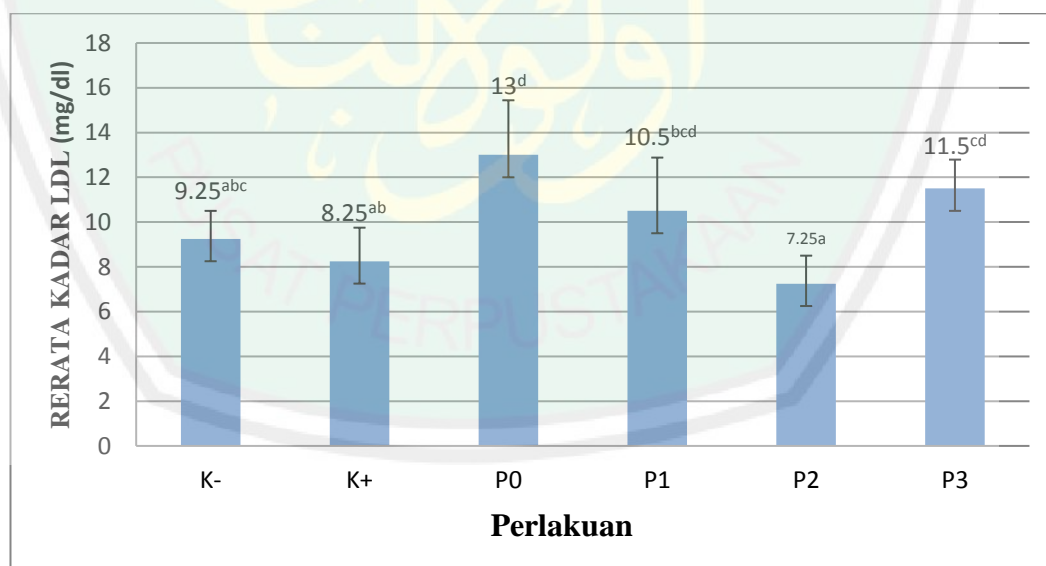
Hasil uji *ANOVA One-Way* menunjukkan nilai signifikansi < 0.05 ($0.02 < 0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesa nol (H_0) ditolak dan hipotesa 1 (H_1) diterima. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol 70% biji

rambutan binjai secara signifikan dapat mempengaruhi kadar LDL pada serum darah mencit DM 2. Seperti pada tabel pengujian *Duncan Multiple Range Test* 4.2 berikut:

Tabel 4.2. Hasil Uji *Duncan* Rata-Rata Kadar LDL

Perlakuan	N	Rata-rata \pm SD mg/dl
P2 (DM) 2 EBRB secara peroral dosis 19,2 mg/kg BB+Na CMC 0.5%	4	7.25 \pm 1.26 ^a
K+ (DM) 2 metformin secara peroral dosis	4	8.25 \pm 1.50 ^{ab}
K- (Sehat)	4	9.25 \pm 1.25 ^{abc}
PI (DM) 2 EBRB secara peroral dosis 15 mg/kg BB+Na CMC 0,5%	4	10.5 \pm 2.38 ^{bcd}
P3 (DM) 2 EBRB secara peroral dosis 23,4 mg/kg BB+Na CMC 0.5%	4	11.5 \pm 1.29 ^{cd}
P0 (DM 2) Na CMC 0,5%	4	13.00 \pm 2.45 ^d

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan yang signifikan, P= nilai signifikansi 0,5%.



Gambar 4.8. Nilai rata-rata perubahan kadar LDL pada serum darah mencit DM 2 setelah pemberian terapi ekstrak etanol biji rambutan binjai (*Niphelium lappaceum* L.) binjai

Berdasarkan hasil uji DMRT 5% dapat dilihat bahwa kadar LDL yang diberi perlakuan ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai (EBRB) ada yang berpengaruh dan ada yang tidak berpengaruh. Pada perlakuan P1 dan P3 (dosis 15 dan dosis 23,4 mg/kg BB) dengan nilai kadar 10.5 mg/dl dan 11.5 mg/dl tidak berpengaruh terhadap mencit diabetes karena nilainya tidak berbeda nyata dengan K- (mencit sehat) yaitu sebesar 40.75 mg/dl, tetapi efektif menaikkan kadar HDL.

Hasil yang berpengaruh terhadap mencit diabetes yaitu pada perlakuan P2 (dosis 19,2 mg/kg BB) karena berbeda nyata dengan semua perlakuan (P0, K+, K-P1, P2, dan P3) dengan nilai 13 mg/dl. Hasil perlakuan P2 merupakan hasil yang paling tinggi untuk menurunkan kadar HDL serum pada mencit diabetes.

Menurut Riesanti, dkk (2015) dalam penelitiannya mengatakan bahwa tikus mempunyai kadar kolesterol total normal dengan nilai 10-54 mg/dl. Sedangkan kadar kolesterol HDL plasma darah tikus yang normal adalah antara 7-27,2 mg/dl.

Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, hormon *sensitive lipase* akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hepar sebagai bahan baku pembentukan trigliserida, yang kemudian menjadi bagian dari VLDL (Adam, 2010).

Trigliserida yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari LDL di dalam sirkulasi. Hal ini akan menghasilkan LDL yang kaya

trigliserida tetapi kurang kolesterol ester. Triglicerida yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim hepatik lipase (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL yang kecil padat, yang dikenal dengan LDL kecil padat. Ketika partikel LDL kecil padat meningkat di dalam tubuh, kadar LDL juga akan meningkat karena partikel LDL kecil padat ini sifatnya mudah teroksidasi (Sudoyo, 2006).

Pada keadaan normal enzim AMPK akan diaktifkan oleh *adenosin trifosfat* (AMP) yang terbentuk dari proses pemecahan *adenosin trifosfat* (ATP) menjadi adenosin monofosfat (AMP) pada siklus pembentukan energi di dalam mitokondria.

Aktivitas AMPK oleh metformin akan menghambat enzim *asetil-koenzime A carboxylase*, yang berfungsi pada proses metabolisme lemak. Proses ini akan menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim-enzim yang berperan pada lipogenesis. Selain itu enzim AMPK di hepar akan menurunkan *expresi sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1) suatu *transcription factor* yang berperan pada patogenesis resistensi insulin, dislipidemia, dan steatosis hepar (perlemakan). Jadi AMPK ini mempunyai peran yang dominan pada proses metabolisme glukosa dan lemak di dalam hepar, dan mungkin berperan pula pada beberapa mekanisme yang menunjukkan keuntungan dari metformin, seperti peningkatan *glucose transporter* (GLTU) dalam sel (Yunir, 2008).

LDL adalah lipoprotein yang merupakan alat transportasi kolesterol yang utama, mengangkut sekitar 70-80% dari kolesterol total, yang merupakan

metabolit VLDL. Apolipoprotein utama LDL adalah ApoB100, fungsi LDL yaitu membawa kolesterol dari hepar ke jaringan perifer termasuk ke sel otot jantung, dan otak.

Pengambilan LDL terjadi karena adanya reseptor LDL. LDL mengalami katabolisme melalui jalur reseptor dan jalur non reseptor. Jalur katabolisme reseptor dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen. Bila katabolisme LDL oleh hepar dan jaringan perifer meningkat maka kadar kolesterol plasmanya akan menurun.

Penurunan LDL dan peningkatan HDL sebagai indikasi kesembuhan dari penyakit diabetes tidak hanya berasal dari usaha manusia untuk mengobati penyakit tersebut, namun juga karena pertolongan dari Allah SWT. Allah SWT telah menjamin kesembuhan suatu penyakit sebagaimana firman-Nya dalam al-Quran surat asy-Syuara' (26): 80.

يَشْفِينَهُ هُوَ مَرِيضًا إِذَا

Artinya: *“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkanku.”* (Q.S. Asy-Syuara' (26): 80)

Kata “إذا” (apabila) mempunyai makna kemungkinan atau kepastian, sedangkan kata “مریضًا” (aku sakit) bermakna disandarkan penyakit kepada diri sendiri, dan kata “هو” (Dialah) bermakna disandarkan kepada Pencipta (Allah), sehingga kalimat “dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku” yaitu besar kemungkinan kesembuhan penyakit bersumber pada Allah SWT (Shihab, 2002). Allah SWT telah memberi petunjuk untuk penyembuhan suatu penyakit yang berasal dari hasil ciptaan-Nya agar dapat dimanfaatkan sebagai obat. Salah

satu contohnya adalah pemanfaatan biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.)binjai untuk mengatasi penyakit diabetes.

Dalam hal ini manusia diberi kesempatan yang luas untuk mengambil manfaat yang lebih banyak dari alam semesta dengan cara berfikir dan berusaha untuk meningkatkan ilmu pengetahuan. Adapun cara-cara yang bisa ditempuh antara lain mengungkap apa saja kandungan dan manfaat dari tumbuh-tumbuhan yang diciptakan Allah SWT seperti biji rambutan, khususnya untuk kepentingan pengobatan.

Perbedaan pemberian dosis EBRB berpengaruh terhadap kadar HDL dan LDL serum darah mencit, kandungan aktif biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai tersebut diduga mampu digunakan sebagai antidislipidemic diabetes melalui mekanisme secara langsung dan tidak langsung.

Flavonoid secara langsung menaikkan HDL dengan cara menekan perubahan Alpha lipoprotein-A1 (Apo-A1) dan menekan pembuangan Apo-A1 yang dilakukan oleh hepar. Hal ini akan meningkatkan level Apo-A1 sebagai prekursor pembeduk HDL, akan tidak menghambat perubahan hepatic ester kolesterol HDL. Apo-A1 merupakan senyawa apolipoprotein yang akan ikut membentuk pre-beta HDL yang kemudian akan diubah menjadi alfa-HDL yang matur melalui proses esterifikasi kolesterol bebas menjadi kolesterol ester dengan bantuan enzim *lecithin-cholesterol acyltransferase*. Agar rasio HDL selalu lebih besar dari LDL, flavonoid juga menurunkan kolesterol plasma, mengurangi pembentukan VLDL hasil sintesis hepar, yang akibatnya akan meningkatkan kadar HDL kolesterol (Narita, 2015).

Flavonoid sebagai antidislipidemia juga menurunkan LDL dengan cara menghambat sekresi dari Alpha lipoprotein-B100 (Apo-B100) ke intestinum, sehingga jumlah Apo B akan mengalami penurunan, Apo-B merupakan pembentukan VLDL dan LDL. Ketika Apo-B menurun VLDL dan LDL juga akan menurun (Narita, 2015).

Secara tidak langsung, flavonoid dapat digunakan sebagai antidislipidemik diabetes dengan cara menurunkan kadar glukosa dan sebagai antioksidan. Pada beberapa penelitian menyebutkan peran flavonoid melalui 2 mekanisme. Pertama, menurunkan kadar glukosa dengan cara mencegah glukoneogenesis dengan menekan enzim fruktosa-1,6-bifosfatase dan fruktosa 6-fosfatase. Pada proses ini penguraian lipid ditekan sehingga pembentukan glukosa dari non karbohidrat berkurang, glukosa darah akan stabil sehingga insulin akan bekerja dengan normal tanpa terjadinya resistensi insulin yang mengakibatkan dislipidemia berupa lipid triad. Ketika glukosa darah stabil, partikel kilomikron dalam darah berkurang sehingga pembentukan VLDL yang akan menghasilkan IDL sebagai bahan dari LDL akan berkurang juga, dengan demikian LDL yang terbentuk akan semakin sedikit dan berangsur turun, sedangkan HDL akan semakin meningkat (Abu, 2012).

Kedua, sebagai antioksidan dengan cara menangkal atau mengikat radikal. Mekanisme menangkal radikal yaitu dengan menekan pembentukan radikal untuk mencegah kerusakan oksidatif, sehingga sel β pankreas akan membaik. Dengan kondisi pankreas yang membaik produksi insulin juga akan stabil. Sedangkan mengikat radikal bebas yaitu menghambat perkembangan

radikal bebas dengan cara menyumbangkan atom hidrogen atau elektron untuk membuat radikal bebas lebih stabil. Dengan radikal bebas yang stabil (turun) maka peroksidasi lipid dan oksidasi LDL juga akan turun sehingga pengambilan LDL yang termodifikasi oleh makrofag melalui reseptor scavenger akan berkurang yang mengakibatkan akumulasi kolesterol turun sehingga LDL turun dan HDL naik (Brown, 1983).

Selain flavonoid, tanin juga mempunyai efek antidislipidemia sebagai penurun kadar glukosa dengan cara melindungi usus terhadap asam lemak tak jenuh. Proses perlindungan yang dilakukan tanin berupa pepadatan lapisan lendir saluran pencernaan sehingga menghambat penyerapan zat-zat makanan (termasuk lemak dan kolesterol) oleh saluran pencernaan, akibatnya menghambat asupan glukosa yang berlebih dan laju peningkatan glukosa darah sehingga glukosa darah akan turun (Qian He, 2004).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai dapat mempengaruhi kadar kolesterol HDL dan kolesterol LDL serum darah mencit model diabetes melitus tipe 2.
2. Dosis pemberian ekstrak biji rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) binjai yang paling efektif untuk meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan kadar kolesterol LDL adalah dosis 19,2 mg/kg BB/hari dengan pengaruh yang sangat nyata terhadap kadar kolesterol HDL. Dosis 23,4 mg/kg BB/hari cukup efektif untuk menaikkan kadar kolesterol HDL, tetapi tidak lebih baik untuk menurunkan kadar kolesterol LDL di banding dosis 19,2 mg/kgBB/hari.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan terhadap kenaikan kadar HDL dan penurunan kadar LDL serum mencit pada diabetes, ekstrak biji rambutan mampu menaikkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL. Selanjutnya perlu dilakukan pengujian tentang struktur histologi organ seperti ginjal, pankreas dan hepar yang diberi ekstrak biji rambutan ((*Niphelium lappaceum* L.) binjai sebagai antidislipidemia pada diabetes dengan metode pewarnaan HE.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam. 2010. *Dislipidemia*. Dalam: AW Sudoyo, B Setiyohadi, I Alwi, M Simadibrata K, S Setiadi (eds). *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III. Edisi 5*. Jakarta: Interna Publishing.
- Abdi, Redha. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Perannya dalam Sistem Biologis. *Jurnal Belian*. Vo. 9.No. 2. Hal: 196-202.
- Adhi, Bayu TI, Rodiyatul F.S dan Hermansyah. 2011. An Early Detection Method of Type-2 Diabetes Mellitus in Public Hospital. *Telkomnika*: Vol. 9, No. 2.
- Afika, Melvina. Herri, S Sastramihardja. Anita Indriyanti. 2015. Efek Ekstrak Etanol Biji Rambutan (*Niphelium lappaceum L*) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Puasa Mencit Model Diabetes. *Jurnal Pendidikan Dokter*. ISSN 2460-657X.
- Akbarzadeh A, Nourouzian D, Mehrabi MR, Jamshadi, Farhangi A, 2007. Induction of Diabetes by Streptozotocin in Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 22 (2): 60-64
- Alberti, K. G., Zimmet, P., and Shaw, J. 2005. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome-A New Worldwide Definition. *Lancet* 366 (9491).
- American Diabetes Association. 2015. Diabetes Care. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. Vol 38.
- Andriawan, Ignatius. R. Andrie, Muhammad. Susilowati, R. Pramono, S. 2014. Evaluasi Efek Anti-Diabetes Melitus Ekstrak Terpurifikasi *Andrographis paniculata* (Burm.F.) Nees Dan Andrografolid Dengan Parameter Indeks Homa-Ir. *Jurnal Traditional Medica*. Vol. 19.No. 1. Hal: 19-23.
- Anggita, prilia. Syivia. Wahyu Widowati. 2015. Efek Ekstrak Biji Rambutan (*Niphelium lappaceum*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Swiss Webster Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal biomedical*. Vol. 2. No. 5.
- Arukwe, U., dkk. 2012. Chemical Composition of *Persea americana* Leaf, Fruit and Seed. *IJRRAS*. Vol. 11.No. 2.
- Asih, Ida R.S. Sudiarta I Wayan, dan Suci Ade A.W. 2015. Aktivitas Antioksidan Senyawa Golongan Flavonoid Ekstrak Etanol Daging Buah Terong Belanda (*Salanum betaceum Cav*). *Jurnal Kimia* 9 (1): 35-40.
- Bahri, A. 2004. *Dislipidemia Sebagai Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner*. E-USU Repositor. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Bailey C, Turner. 1996. Metformin. *English journal Medicine*: Vol. 334. No. 9.

- Bays H.E., *et al.* 2013. Obesity, Adiposity and Dyslipidemia: A Concensus Statement from The National Lipid Association. *Journal of Clinical lipidolog*: Vol. 7.
- Bacarizky, Fiizhda. 2015. Studi Awal: Gamabaran Histologik Pankreas, Hepar dan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi Streptozotocin dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin. *Skripsi*.
- Banjarnahor, Eka dan Wangko, sunny. 2012. Sel Beta Pankreas Sintesis dan Sekresi Insulin. *Jurnal Biomedik*. Vol. 4.No. 3. Hal: 156-162.
- Brahmachari, G. Candra. 2013. Bio- Flavonoids With Promising Antidiabetic Potentials: A Critical Survey, *Research Signpost*, 187-212.
- Brown, M.S and J.L.goldsetein. 1983. Lipoprotein Metabolisme in Macrophage. *Annu rev Biochem*. 52:223-261.
- Dalimartha, S. 2007. *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Depertemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Depertemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depertemen Kesehatan Republik Indonesia.2008. *Pedoman Teknis Penemuan dan Tatalaksana Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Depertemen Kesehatan Republik Indonesia.2008. *Pedoman Teknis Penemuan dan Tatalaksana Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Diptiro, J.T., *et al.* 2005. *Pharmacotherapy Handbook Sixth edition*. USA: The Mc.Graw Hill Company.
- Dewiyeti Susi. 2015. Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus* L.) Hiperglikemik. *Jurnal Penelitian Sains*. Vol. 17. No. 2.
- Dipiro, J.T. 2007. *Pharmacotherapy Handbook Sixth edition*. USA: The M.cGraw Hill Company.
- Djajanegara, I, Priyo, W. 2009. *Pemakaian Sel Hela dalam Uji Sitotoksitas Fraksi Etanol Biji Mimba (Azadirachta indica)*. Majalah Ilmiah Biologi Universitas Jenderal Soedirman.
- Eckardstein, A.V. Huang, Y. Kastelein, John J.P. Geisel Jose. Albert K. Miccoli. Nosedo, Giorgio. 1998. Lipid-Free Apolipoprotein (Apo) A-I Is Converted Into Alpha-Migrating High Density Lipoprotein-Depleted Plasma Of Normalipidemic Donors And Apo A-I Deficient Patients But Not Of Tangier Disease Patients. *Atherosclerosis*. 138

- Eleazu, CO. Elazu KC, Chukwuma. 2013. Review of the Mechanism of Cells Death Resulting from Streptozotocin Challenge in Experimental Animals, its Practical Use and Potential Risk to Humans. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorder*.12:16
- Endrinaldi dan Asterina. 2012. Pengaruh Pemberian Ekstrak Pepaya terhadap Kadar Kolesterol Total, LDL dan HDL Darah Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *Majalah Kedokteran Andalas*. Vol. 36. No. 1
- Fairudz dan Nisa, 2015. Pengaruh Serat Pangan terhadap Kadar Kolesterol Penderita Overweight. *Majority*. Volume 4. Nomor 8.
- Foster, 2000. *Diabetes Mellitus: Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Companies.
- Gordon, M.H. 2003. *The Mechanism of Antioxidants Action In Vitro*. Di dalam B.J.F. Hudson, editor. *Food Antioxidants*. London: Elsevier
- UNDIP PERKENI.
- Grundy, S. M. 2006. *Nutrition in the Management of Disorder of Serum Lipids and Lipoprotein. Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th. Lippincott Williams and Wilkins: Baltimore.
- Guyton AC and Hall JE, 2006. *Keseimbangan Diet; Aturan Pemberian Makanan; Obesitas dan Kelapan ; Vitamin dan Mineral*. Jakarta: EGC.
- Hani isyfi. 2008. Uji Efek Ekstrak Etanol 70% Daun Sembung (*Blumea balsamifera* LDC.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Kelinci Jantan. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Harsa, 2014. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. Volume 3. Nomor 1.
- Hawarima Victoria dan Ety Apriliana. 2016. Kandungan Buah Rambutan (*Niphelium lappaceum* L.) sebagai Antibakteri terhadap *E. coli* Penyebab Diare. *Majority*. Vol. 5 (2).
- Heriansyah, Teuku. 2013. Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) Jantan. *Jurnal Kedokteran Sylah Kuala*. Vol. 13. No. 13.
- Himawan, 2015. Penentuan Kadar Asam Lemak Bebas Minyak Biji Rambutan Melalui Reaksi Esterifikasi Pada Variasi Lama Waktu Reaksi. *Skripsi*.
- Ilozue N. M., Ikezu U. P. dan Ugwu Okechukwu P. C. 2014. Antimicrobial and Phytochemical Screening of The Seed Extracts of *Persea americana* Mill. (Avocado Pear). *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. Vol. 9. Issue 2.

- Jauziyah, Ibnul Qayyim. 2008. *Praktek Kedokteran Nabi SAW*. Yogyakarta: Hikam Pustaka Abdollahi.
- Jazairi, Syaikh Abu Bakar Jabir. 2008. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar Jilid 4*. Jakarta: Darus Sunnah.
- Josten, S. Mutmainah. Hardjoeno.2006. Profil Lipid Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Indonesia Journal of Clinical Phatology and Medical Laboratory*. Vol. 13.No. 1. Hal: 20-22.
- Karlina, Chrystie Yudha, Muslimin Ibrahim, Guntur Trimulyono. 2013. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herba Krokot (*Portulaca oleracea* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Lentera Bio*. Vol. 2.No. 1.
- Kumalasari, N.D. 2005. Pengaruh Berbagai Dosis Filtrat Daun Putri Malu (*Mimosa pudica*) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus (*Rattus norvegicus*). *Skripsi Tidak diterbitkan*. Malang: Program Studi Pendidikan Biologi Jurusan MIPA FKIP UMM.
- Kusumaningrum, YN. 2012. Aktivitas antibakteri ekstrak kulit rambutan (*Niphelium lappaceum*) terhadap *staphylococcus aureus* dan *escherichia coli*[Tesis]. Bogor:
- Kusumawati, Diah. 2004. *Bersahabatlah dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Lenzen, S. 2008. The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*. 51: 216-226
- Lichtenstein, A. H. and Jones, P.J.H. 2006. *Lipids Absorption and Transport. I Present Knowledge in Nutrition. 8th Ed*. Washington DC: ILSI Press.
- Lim, T.K. 2013. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 6, Fruits (Niphelium lappaceum* L.). Springer Science and Business Media Dordrecht. Baqarizky, Fiizhda. 2015. Gambaran Histopatologik Pankreas, Hepar, dan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus Streptozotocin Dengan Pewarnaan Hemaktosilin Eosin. *Skripsi*.
- Al-Mahally, Jalaluddin dan Imam As-Sayuthi.2008. *Tafsir Jalaluddin*. Bandung: Sinar Baru Algensindo
- Mahisworo, Susanto, K dan Anung, A. 2001. *Bertanam Rambutan, Edisi Revisi*. Jakarta: PT Peneber Swadaya.
- Mahley, R. W., Weisgraber, K.H and Farese, R.V. 2003. *Disorder of Lipid Metabolism. In Wiliam Textbook of Endocrinology. 10th Ed*. Saunders: Philadelphia.

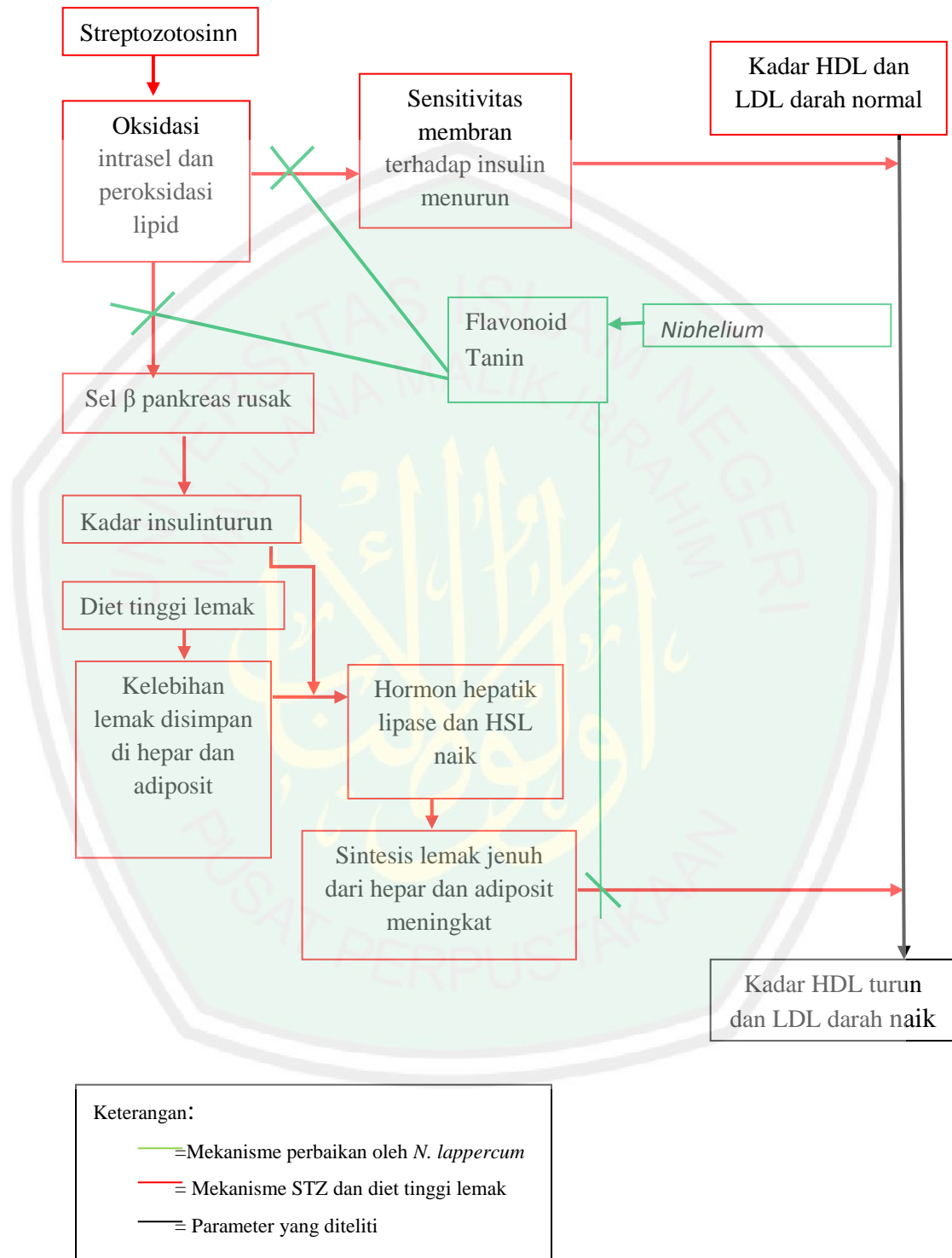
- Malole MBM dan Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor: Institut Pertanian Bogor. Markham, 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. Bandung: ITB
- Marks R. Blanche skurnick. Yolette sterling. Manuela Pedra. Debra Bigg. 2004. Fasting Insulin Levels as a Measure of Insulin Resistance in American.
- Mayes P. A dan Botham KM. 2003. *Lipid Transport and Stroge*. Harper's illustrated Biochemistry. 26th Ed. USA. Mc Graw Hill.
- Markham, KR. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. Bandung: ITB.
- Murray, R. K., Mays P.A., Gannar D.K., Rodwell V.W. 2003. *Haper's Biochemistry*. 26th Ed. Appleton & Lange Medical Books.
- Napitupulu, R., dan Wisaksono, S.L. 2008. *Taksonomi Koleksi Tanaman Obat Kebun Tanaman Obat Citeureup*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Narita, Ekananda A.R. 2015. Bay Leaf Dyslipidemia Therapy. *Jurnal Majoraty*. Vol. 4.No. 4.
- Nazir M. 1988. *Metode Penelitian Edisi ke-3*. Jakarta: Ghalia Indonesia.
- Noviyanti, Finisia. Decroli, Eva, dan Sastri, Susila. 2015. Perbedaan Kadar LDL-Kolesterol pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan dan tanpa Hipertensi di RS Dr. M. Djamil Padang Tahun 2011. *Jurnak Kesehatan Andalas*. 2015.
- Nugroho, 2009. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi dan Mekanisme aksi diabetogenik. *Biodeversitas*. Vol. 7. No. 4: 378-382
- Onder G, and C Pedone. 2008. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Result from The Italian Group of Pharmacoepidemiology in The Eldery (GIFA). *Journal of American Geriatrics Society*. 50:1962-8.
- Pangkahila, W. 2011. *Anti Aging Medicine: Tetap Muda dan Sehat. Cetakan ke-1*. Jakarta: Penerbit Buku Kompas.
- Patria dan Soegihardjo, 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Radikal 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil (Dpph) Dan Penetapan Kandungan Fenolik Total Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanolik Daun Benalu (*Dendrophthoe Pentandra* L. Miq.) Yang Tumbuh Di Pohon Kepel (*Stelechocarpus Burahol* (Bl.) Hook. F.). *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*. Vol. 10 No. 1 ISSN 1693-5683. Hlm. 51-60.
- Powers, Scott K. and Jackson, Malcolm J., 2008. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiology Rev*: Vol. 88.

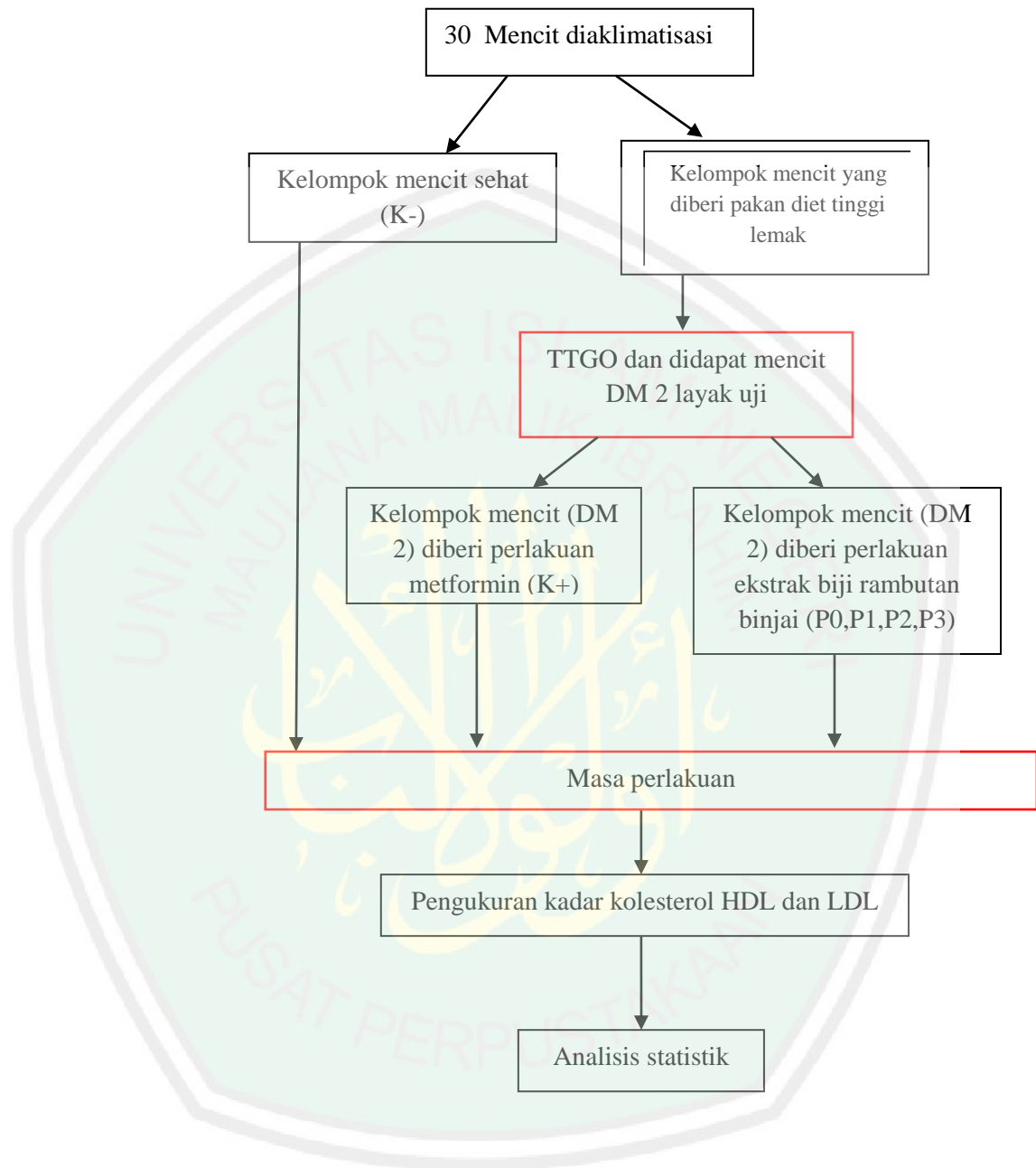
- Pratiwi, Dina. Wahdaningsih S. Isnindar. Restianti, Eka. 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Daun Bawang Mekah (*Eleutherine Americana* Merr.) Dengan Metode Dpph (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil). *Tradisional Medicine*. 18 (1). P: 9-16. ISSN: 1410-5918.
- Prameswari, Okky M dan Widjanarko, Simon Bambang. 2014. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. Vol. 2.No. 2. Hal: 16-27.
- Purnamasari, Diyah. 2009. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Edisi V. Jakarta: Pusat Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam. *Journal of Zhejiang University SCIENCE*: Vol. 5, NO. 6.
- Purwanti, Ni Wayan Nia Ariska. Jirna, I Nyoman. Arjani Ida A.M. 2016. Analisis Hubungan Kadar Gula Darah Puasa Dengan Kadar Kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) Pada Pasien *Diabetes Mellitus* Tipe 2 Di RSUP Sanglah. *Jurnal Meditory*. Vol. 4. No. 2
- Qian He. 2004. Antioxidant Power of Phytochemicals from *Psidium guajava* leaf.
- Qurthubi, Syaikh Imam. 2009. *Tafsir Al-Qurthubi*. Jakarta Selatan: Pustaka Azzam.
- Quthb, Sayyid. 2002. *Tafsir Fi Zhilalil Qur'an*. Jakarta: Gema Insani.
- Rader, D. J. And Hobbs, H.H. 2005. *In Harrion;s Principles of International Medicine*. 16th Ed. New York: Mc Graw-Hill.
- Raza H, Jhon A. 2013. *Streptozotocin-Induced Cytotoxicity, Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Human Hepatoma HepG2 Cells*. Volume. 13. Issue 5751-5767.
- Rismayanthi, Cerika. 2010. Terapi Insulin Sebagai Alternatif Pengobatan Bagi Penderita Diabetes. *Medikoria*. Vol. VI.No. 2. Hal: 29-36.
- Rukmana, H. R. 1997. *Rambutan*. Yogyakarta: Kanisius.
- Setyaningrum, Fitriana Annisa. 2007. *Biji Rambutan (Niphelium lappaceum) Penyakit dan Memelihara Kesehatan Tubuh*. Surakarta: Pustaka Al-Ummat.
- Shahab, A. 2010. *Diagnosis dan Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (disarikan dari Konsensus Pengolahan Diabetes Mellitus di Indonesia)*: Perkeni.
- Shihab, M Quraisy. 2002. *Wawasan Al-Qur'an*. Bandung: Mizan.

- Siregar, Ratih Nur Hidayah. 2015. The Effect of Eugenia Polyantha Extract on LDL Cholesterol. *Jurnal Majority*. Vol. 4. No. 5.
- Soeng Sylvia, Endang Evacuasiyany, Wahyu Widowati, Nurul Fauziah. 2012. Antioxidant and hypoglycemic properties of extract and fractions of rambutan seeds (*Nephelium lappaceum* l.). *Abstract Biomedical Engineering Journal*.
- Soeng Sylvia, Endang Evacuasiyany, Wahyu Widowati, Nurul Fauziah. 2015. Inhibitory potential of rambutan seeds extract and fractions on adipogenesis in 3T3-L1 cell line. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*. Vol. 5, No.1.
- Suharmiati dan Roosihermiatie,B. 2012. Pengobatan Diabetes Mellitus Menggunakan Ekstrak Daun Eugenia Polyantha Pada Mencit yang Diinduksi Aloksa. *Menida Kedokteran Hewan*.
- Suryowinoto. S. 2005. *Mengenal Beberapa Tanaman yang Digunakan Masyarakat Sebagai Antidiabetik untuk Menurunkan Kadar Gula dalam Darah*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan. Synder, 1997.
- Synder, 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. *Physiol Res* (50): 536-46.
- Thitilertdecha, 2008. Antioxidant and Antibacterial Activities of (*Niphelium lappaceum* L.) extracts., Food Science and Technology, Elsevier,
- Tjekyan, Suryadi R.M. 2007. Risiko Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kalangan Peminum Kopi di Kota Madya Palembang Thun 2006-2007. Departmen of Public Health and Community Medicine, Medical Faculty, Sriwijaya University. *Makarya Kesehatan*: Vol. 11. No. 2.
- Tjitrosoepomo, G. 1992. *Morfologi Tumbuhan*: Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Tsalissavina, Iva. Djoko Wahono. Dian Handayani. 2006. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Trigliserida Dan HDL Darah Pada *Rattus Novergicus Galur Wistar*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. XXII. No.2.
- Voigt. 1984. *Buku Ajar Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan oleh Soendani Noeroto S. Yogyakarta: UGM Press.

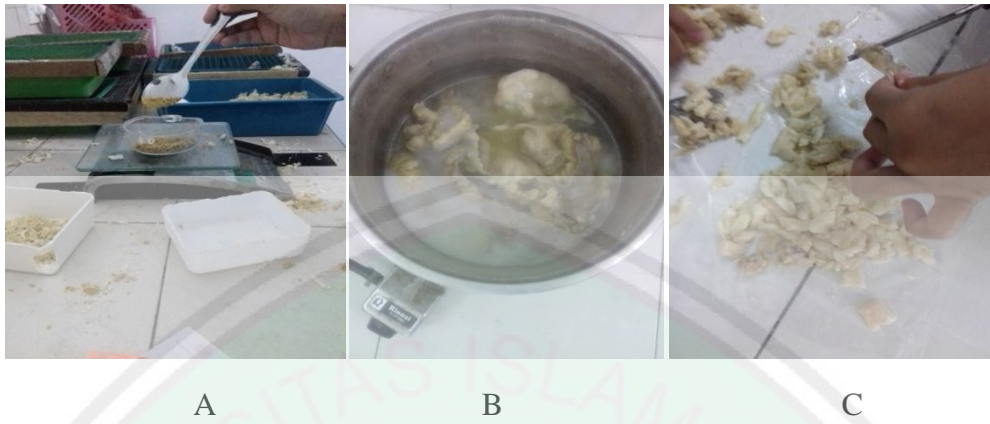
- Vidyasagar, N.C. dan Nanda R.K. 2011. Synthesis of Some Flavonoid Derivatives and Study of Their Antioxidant and In Vivo Antidiabetic Activity. *CIOF*. Vol. 1.No.1.
- Wall, M., Sivakumar, D., Korsten, L. 2011. *Rambutan (Niphelium lappaceum L.)*. US: Departement of Agriculture.
- WHO (World Health Organization). 2008. *Waist Circumference And Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation*. Geneva (SWT): WHO Organization.
- Widowati W, Herlina T, Ratnawati H, Tjandrawati M, Chandra R. 2011. Antioxidant activities and platelet aggregation inhibitor of black tea *Camellia sinensis* L extract and fractions. *Med Plants* 2011;3:21-6.
- Yunir, Em. 2008. Perkembangan Terkini Metformin Sebagai Obat Anti Diabetik Oral. *Dexa Medica*: No. 1. Vol. 2.
- Zafar M, Naqvi SN. 2010. *Effects of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weigh of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats: A Comparative Study*. 28 (1): 111-116.
- Zhang, Ming, Lv, Xiao-Yan, Li, Jing, Xu, Zhi-Gang, and Chen, Li. 2008. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Experimental Diabetes Research*. Volume 2008.
- Zhou, Gaochao, Robert Myers, Ying Li, Yuli Chen, Xiaolan Shen, Judy Fenyk-Melody, Margaret Wu, John Ventre, Thomas Doebber, Nobuharu Fujii, Nicolas Musi, Michael F. Hirshman, Laurie J. Goodyear, and David E. Moller. 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of Clinical Investigation*: Vol. 108, No. 08.
- Zulhipri, Tjandra, Oetarini, Rusliati Tati. 2011. *Uji Aktivitas Antioksidan Dan Profil Fitokimia Kulit Rambutan Rapih (Niphellium lapperceum)*. Jakarta: Universitas Jakarta.

Lampiran 1 Kerangka Konsep



Lampiran 2 Alur penelitian

Lampiran 3. Dokumentasi



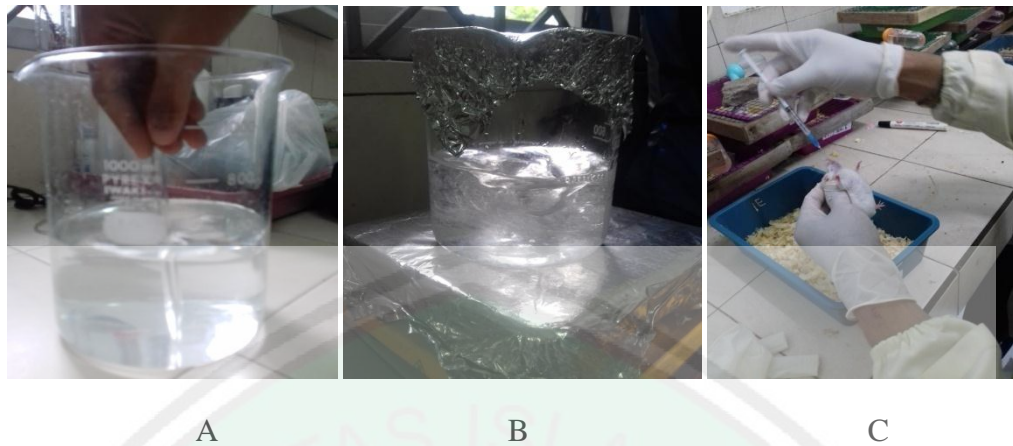
Gambar 1. Pembuatan pakan diet tinggi lemak

- a. menimbang pakan BR1 5gram
- b. perebusan gajih sapi bagian ginjal
- c. pemotongan gajih agar lebih mudah diblendir



Gambar 2. pemberian STZ dan tes toleransi glukosa oral

- a. proses induksi STZ
- b. inklusi dengan tes toleransi glukosa oral



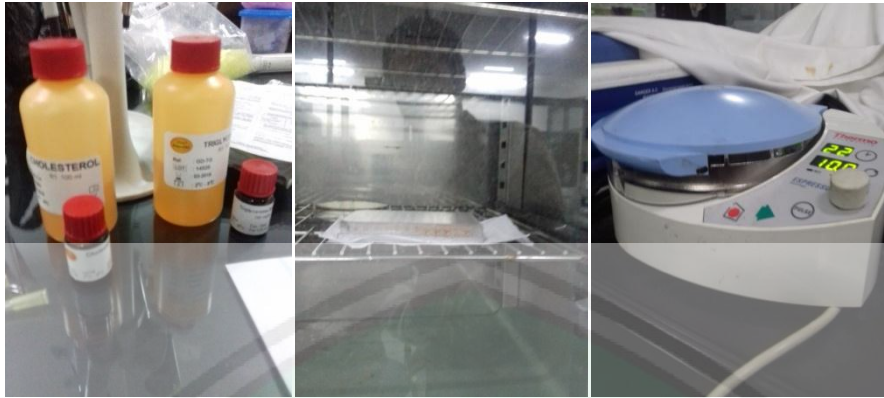
Gambar 3. Terapi ekstrak biji rambutan dan pembuatan larutan Na CMC 0,5 %

- a. proses homogenkan Na CMA 0,5% dengan akuades
- b. pemanasan larutan Na CMC 0,5%
- c. terapi ekstrak etanol biji rambutan



Gambar 4. Proses dislokasi mencit

- a. pembedahan mencit yang sudah di dislokasi
- b. pengambilan darah dari bagian jantung
- c. pemisahan serum dengan vortex



A

B

C

Gambar 5. Pengukuran kadar HDL dan LDL

- a. Persiapan reagen untuk pengukuran HDL dan LDL
- b. Inkubator *blood analyzer*
- c. pengukuran HDL LDL dengan spektrofotometer

Lampiran 4. Data Pengukuran Kadar LDL dan HDL

1. Kadar HDL

Perlakuan	Ulangan				Rata-rata (mg/dl)
	1	2	3	4	
K(-)	47	42	38	36	40.75
K(+)	41	40	37	39	39.25
P0	30	21	18	18	21.75
P1	35	36	34	32	34.25
P2	72	54	52	57	58.75
P3	41	45	42	46	43.5

2. Kadar LDL

Perlakuan	Ulangan				Rata-rata (mg/dl)
	1	2	3	4	
K(-)	8	9	9	11	9.25
K(+)	7	9	7	10	8.25
P0	11	14	11	16	13
P1	12	7	11	12	10.5
P2	7	9	6	7	7.25
P3	13	10	12	11	11.5

Keterangan:

- a. K(-) (mencit sehat) diberi Na CMC 0,5%
- b. K(+) (DM)2 diberi metformin secara peroral dosis 1.3mg/g BB + Na CMC 0,5%.
- c. P0 (DM)2 diberi Na CMC 0,5% (tanpa ekstrak etanol 70% biji rambutan)
- d. P1 (DM)2 diberi ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai secara peroral dosis 15 mg/kg BB + Na CMC 0.5%.
- e. P2 (DM)2 diberi ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai secara peroral dosis 19,2 mg/kg BB + Na CMC 0.5%.
- f. P3 (DM) 2 diberi ekstrak etanol 70% biji rambutan binjai secara peroral dosis 23,4 mg/kg BB + Na CMC 0.5%.

Lampiran 5. Hasil Analisis ANOVA Rata-rata Kadar HDL dan LDL

1. Kadar HDL

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
HDL	24	39.7083	12.10634	18.00	72.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		HDL
N		24
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	39.7083
	Std. Deviation	12.10634
	Absolute	.133
Most Extreme Differences	Positive	.133
	Negative	-.110
Kolmogorov-Smirnov Z		.653
Asymp. Sig. (2-tailed)		.788

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					K-	4		
K+	4	39.2500	1.70783	.85391	36.5325	41.9675	37.00	41.00
P0	4	21.7500	5.67891	2.83945	12.7136	30.7864	18.00	30.00
P1	4	34.2500	1.70783	.85391	31.5325	36.9675	32.00	36.00
P2	4	58.7500	9.06918	4.53459	44.3189	73.1811	52.00	72.00
P3	4	43.5000	2.38048	1.19024	39.7121	47.2879	41.00	46.00
Total	24	39.7083	12.10634	2.47120	34.5963	44.8204	18.00	72.00

Test of Homogeneity of Variances

HDL

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.623	5	18	.060

ANOVA

HDL

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2922.208	5	584.442	23.443	.000
Within Groups	448.750	18	24.931		
Total	3370.958	23			

HDL

Duncan

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
P0	4	21.7500			
P1	4		34.2500		
K+	4		39.2500	39.2500	
K-	4		40.7500	40.7500	
P3	4			43.5000	
P2	4				58.7500
Sig.		1.000	.097	.269	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

2. Analisis kadar LDL

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
LDL	24	9,9583	2,52774	6,00	16,00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		LDL
N		24
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	9,9583
	Std. Deviation	2,52774
Most Extreme Differences	Absolute	.129
	Positive	.129
	Negative	-.118
Kolmogorov-Smirnov Z		.632
Asymp. Sig. (2-tailed)		.819

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Descriptives

LDL

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					K-	4		
K+	4	8,2500	1,50000	,75000	5,8632	10,6368	7,00	10,00
P0	4	13,0000	2,44949	1,22474	9,1023	16,8977	11,00	16,00
P1	4	10,5000	2,38048	1,19024	6,7121	14,2879	7,00	12,00
P2	4	7,2500	1,25831	,62915	5,2478	9,2522	6,00	9,00
P3	4	11,5000	1,29099	,64550	9,4457	13,5543	10,00	13,00
Total	24	9,9583	2,52774	,51597	8,8910	11,0257	6,00	16,00

Test of Homogeneity of Variances

LDL

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.419	5	18	.265

ANOVA

LDL

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	90.708	5	18.142	5.805	.002
Within Groups	56.250	18	3.125		
Total	146.958	23			

LDL

Duncan

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
P2	4	7,2500			
K+	4	8,2500	8,2500		
K-	4	9,2500	9,2500	9,2500	
P1	4		10,5000	10,5000	10,5000
P3	4			11,5000	11,5000
P0	4				13,0000
Sig.		.146	.104	.104	.073

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.