

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% BIJI RAMBUTAN
(*Nephelium lappaceum* L) TERHADAP KENAIKAN KADAR SOD DAN
PENURUNAN MDA PANKREAS MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

Oleh:

KHAIRUN NISA

NIM. 13620127



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

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% BIJIRAMBUTAN
(*Nephelium lappaceum* L) TERHADAP KENAIKAN KADAR SOD DAN
PENURUNAN MDA PANKREAS MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

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

Oleh:

**KHAIRUN NISA
NIM. 13620127**

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

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% BIJI RAMBUTAN
(*Nephelium lappaceum* L) TERHADAP KENAIKAN KADAR SOD DAN
PENURUNAN MDA PANKREAS MENCIT (*Mus musculus*)
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

Oleh:
KHAIRUN NISA
NIM. 13620127

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji:
28 Desember 2017

Dosen Pembimbing I



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

Dosen Pembimbing II



Umayyatus syarifah, M.A
NIP. 19820925 200901 2 005

Mengetahui,
Ketua Jurusan Biologi



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

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% BIJI RAMBUTAN
(*Nephelium lappaceum* L) TERHADAP KENAIKAN KADAR SOD DAN
PENURUNAN MDA PANKREAS MENCIT (*Mus musculus*)
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

Oleh:

KHAIRUN NISA

NIM. 13620127

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal 28 Desember 2017**

Penguji Utama	Dr. drh. Hj. Bayyinatul M. M.Si	()
	NIP.19710919 200003 2 001	
Ketua Penguji	Kholifah Holil, M. Si	()
	NIP. 19751106 200912 2 002	
Sekretaris Penguji	Dr. Retno Susilowati, M. Si	()
	NIP. 19671113 199402 2 001	
Anggota Penguji	Umayyatus syarifah, M.A	()
	NIP. 19820925 200901 2 005	

**Mengetahui dan Mengesahkan,
Ketua Jurusan Biologi**



Romaidi, M.Si, D.Sc

NIP. 19810201 200901 019

ORISINIL PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Khairun Nisa

NIM : 13620127

Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Biologi

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Terhadap Kenaikan Kadar SOD Dan Penurunan MDA Pankreas Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Streptozotocin

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian saya ini tidak terdapat unsur-unsur penjiplakan karya penelitian atau karya ilmiah yang pernah dilakukan atau dibuat oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan tugas akhir/skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia bertanggung jawab dan menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Malang, 28 Desember 2017

Yang Membuat Pernyataan



Khairun Nisa

NIM. 13620127

MOTTO

Man jadda wajada

Siapa yang bersungguh-sungguh dia akan mendapatkannya.



LEMBAR PERSEMBAHAN

Alhamdulillah puji syukur kupanjatkan kepada Allah SWT yang Maha Kuasa dan Maha Berkehendak atas segala sesuatu dengan kasih sayangnya yang selalu memberi petunjuk kepadaku

Kupersembahkan karya ini untuk...

Ayahanda dan Ibundaku (Bpk. Hanafi dan Ibu. Masniah), kepada beliau berdua secara khusus ku ucapkan terimakasih, penghargaan dan penghormatan yang setinggi-tingginya atas pendidikan dan do'a yang mereka berikan.

Saudaraku (Miftahul Jannah, Ahmad Rasgid Ridha dan M. Erwin) yang selalu memberi hiburan, tawa dan canda.

Kepada pengasuh Pondok Omahq Ustad Sholihin dan Ustadzah Nikmah yang sudah membimbing selama menimba ilmu di asrama tak lupa pula kepada ustadzah khilfatin nabawiyah yang sangat sabar membimbing saya untuk mempelajari kalam kalamnya

Serta untuk teman-teman Omahq (mb Fauziyah, Laila, fida, siti, diah mb winda, dan fitriyah) yang selalu menyemangati

Teman teman seperjuangan dalam penelitian (Zainuri, Linda, Maria dan Leni) yang membantu menyelesaikan penelitian ini dan tak lupa Imam Subandi yang ikut serta membantu penelitian

Tim "coro" (Lela, fida, linda, ueha, aida, faiq dan oka) yang telah berjuang keras untuk menyelesaikan penelitian ini.

Sahabat-sahabatku Biologi 2013, khususnya teman-teman peneliti Fisiologi Hewan UIN Maliki Malang terimakasih atas semangat yang tak henti-hentinya.

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah kepada Allah Swt. dengan rahmat, hidayah dan Izin-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si). *Shalawat* serta salam semoga tercurahkan kepada Nabi Muhammad saw yang telah membimbing kita dari zaman kebodohan menuju zaman kebenaran.

Penulis mengucapkan rasa syukur dan ucapan terimakasih kepada berbagai pihak yang telah banyak memberikan bantuan dan dorongan semangat serta berperan dalam penyelesaian skripsi ini. Dengan segala usaha serta bantuan, bimbingan maupun arahan dan hasil diskusi dari berbagai pihak dalam proses penyelesaian penulisan skripsi ini, maka penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Alhamdulillah, terimakasih kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya serta baginda Rasulullah SAW yang telah membawa dan mengajarkan agama Islam melalui khalifah dan sahabatnya
2. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag selaku Rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Sri Harini, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Romaidi, M.Si, D.Sc selaku Ketua Jurusan Biologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
5. Dr. Hj. Retno Susilowati M.Si selaku dosen pembimbing I peneliti dan Umayyatus Syarifah M.Ag. selaku dosen pembimbing II (Pembimbing agama). Terima kasih atas semua bimbingan dan kesabaran beliau dalam menuntun penulisan skripsi ini semoga bahagia dunia akhirat.
6. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P. selaku dosen wali peneliti di Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

7. Dr.drh. HjBayyinatul Muchtaromah M, M.Si dan Kholifah Kholil, M.Si yang telah banyak memberikan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan karya ilmiah ini.
8. Segenap Dosen serta seluruh Laboran khususnya laboran Fisiologi Hewan mas Basyaruddin M.Si, Joko Trisilo Wahono, S.Pd (Biomedik FIK UMM), dan jajaran staf Fakultas Sains dan Teknologi UIN Malik Ibrahim Malang yang telah banyak membantu baik bimbingan, saran atau sarana dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
9. Bapak dan Ibu tercinta, Hanafi dan Masniah berkat do'a Bapak dan Ibu yang tak pernah berhenti memotivasi setiap langkah positif dalam hidupku.
10. Teman-teman Biologi angkatan 2013 khususnya kelas D yang selama ini menjadi teman seperjuangan dalam meraih mimpi, serta untuk semua pihak yang belum saya sebutkan dan telah membantu, saya ucapkan terimakasih.
11. Segenap pihak yang secara langsung maupun tidak langsung telah membantu dalam proses penelitian serta penulisan skripsi ini sehingga dapat segera diselesaikan dengan baik.

Semoga Allah swt memberikan pahala yang sepadan atas semua pengajaran, didikan dan bimbingan beliau semua.

Semoga apa yang ditulis dalam penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pembaca, khususnya bagi saya pribadi. Disini penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kesalahan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis berharap kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini.

Malang, 28 Desember 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT.....	xvii
المخلص.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Hipotesis Penelitian.....	8
1.5 Manfaat Penelitian	9
1.6 Batasan Masalah.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Mellitus	10
2.2. Klasifikasi Diabetes Mellitus	12
2.3 Diabetes Mellitus Tipe 2	13
2.4 Radikal Bebas.....	16
2.5 Malondealdehida.....	19

2.6 Hubungan Diabetes dan Radikal Bebas	22
2.7 Antioksidan	24
2.7.1 Superoksida Dismutase	27
2.8. Diet Tinggi Lemak	30
2.9. Streptozotocin	32
2.10 Pankreas dan Stres Oksidatif.....	33
2.11 Tanaman Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L)	37
2.11.1 Klasifikasi Tanaman Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L.).....	37
2.11.2 Morfologi Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L.)	37
2.11.3 Kandungan Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L.)	40
2.11.4 Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L.) Sebagai Antioksidan.....	41
2.11.5 Keterkaitan Biji Rambutan dengan Antidiabetes	43
2.11.6 alfa-Glukosidase.....	44
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	46
3.2 Variabel Penelitian	46
3.3 waktu dan tempat penelitian.....	47
3.4 Alat dan Bahan	47
3.4.1 Alat.....	47
3.4.2 Bahan	48
3.5 Prosedur Penelitian.....	48
3.5.1 Pembuatan mencit Model Diabetes Mellitus Tipe 2.....	48
3.5.2 Pembuatan <i>High Fat Diet</i> (HFD).....	50
3.5.3 Pembuatan Streptozotocin (STZ).....	51
3.5.4 Pembuatan Ekstrak Etanol	51
3.6 Pemberian Terapi Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan.....	52
3.6.1 Pemberian terapi.....	52
3.6.2 Penentuan Dosis Metformin.....	53
3.6.3 Pembuatan Sediaan Larutan NA CMC 0,5%	53
3.7. Pengukuran Kadar SOD dan MDA.....	53
3.7.1 Pengukuran Kadar MDA.....	53

3.7.2 Pengukuran Kadar SOD	54
3.8 Analisis Data	54

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Pemberian Esktrak Etanol 70% Biji Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L) Terhadap Kenaikan kadar SOD Pankreas Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin	55
4.2 Pengaruh Pemberian Esktrak Etanol 70% Biji Rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i> L) Terhadap Kenaikan kadar SOD Pankreas Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin	62

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan	67
5.2 Saran.....	67

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 4.1 Diagram nilai rata-rata perubahan kadar SOD pada pankreas mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi Streptozotocin57
- Gambar 4.2 Mekanisme aktivasi NRF2 oleh senyawa fitokimia61



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil Uji Duncan dan rata-rata kadar SOD pankreas mencit (<i>Mus musculus</i>).....	56
Tabel 4.2 Hasil rata-rata kadar MDA.....	63



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Kerangka Pemikiran

Lampiran 2 Alur Penelitian

Lampiran 3 Data Kadar SOD dan MDA

Lampiran 4 Perhitungan Statistik Hasil Penelitian Kadar SOD dengan

SPSS One Way Anova dan Uji Lanjut Duncan

Lampiran 5 Uji Normalitas Kadar MDA

Lampiran 6 Dokumentasi Penelitian

Lampiran 7 Bukti Konsultasi



ABSTRAK

Nisa, Khairun. 2017. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Terhadap Kenaikan Kadar SOD dan Penurunan kadar MDA Pankreas Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Streptozotocin**. Skripsi Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang Pembimbing Biologi: Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si ; Pembimbing Agama: Umayyatus Syarifah, M.A.

Kata Kunci: Etanol 70 %, Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) , SOD, MDA, DM, streptozotocin

Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) merupakan tanaman yang dapat digunakan sebagai obat herbal, salah satunya sebagai antidiabetik. Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) diketahui memiliki senyawa fenol, flavonoid dan tanin. Senyawa dari golongan fenol, flavonoid dan tanin dapat memperbaiki kondisi stres oksidatif pada diabetes yang ditandai dengan peningkatan SOD dan Penurunan kadar MDA.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Pemberian Perlakuan ekstrak etanol 70% Biji Rambutan dengan P0 (DM + CMC 0,5%), P1 (DM + EBR 15 mg/kgBB), P2 (DM+ EBR 19,2 mg/kgBB), P3 (DM+ EBR 23,4 mg/kgBB), K- (kontrol negatif) dan K+ (kontrol positif, metformin). Parameter penelitian ini meliputi kadar SOD dan MDA pankreas

Berdasarkan hasil DMRT menunjukkan terdapat perbedaan antar perlakuan ekstrak etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) terhadap kadar SOD dan Analisis secara deskriptif terjadi penurunan terhadap kadar MDA. Dosis yang menunjukkan kadar SOD tertinggi dan kadar MDA terendah yaitu dosis 19,2 mg/kgBB

ABSTRACT

Nisa, Khairun. 2017. **Effect of Administration of 70% Ethanol Extract of Rambutan Seed (*Nephelium lappaceum* L) On The Increase of SOD Level and The Decrease of MDA Level of Pancreas of a Streptozotocin-induced Mouse (*Mus musculus*)**. Thesis Department of Biology Faculty of Science and Technology State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang Biology Supervisor: Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si; Religious Supervisor: Umaiatus Syarifah, M.A.

Keywords: 70 % Ethanol , Rambutan seed (*Nephelium lappaceum* L) , SOD, MDA, DM, streptozotocin

Rambutan seed (*Nephelium lappaceum* L) is a plant that can be used as herbal medicine, one of them is as an antidiabetic. Rambutan seed (*Nephelium lappaceum* L) is known to contain phenol, flavonoid and tannin compounds. Compounds of phenols, flavonoids and tannins group can repair the condition of oxidative stress in diabetes characterized by the increase of SOD level and the decline of MDA Level.

This research was experimental research by using a completely randomized design (RAL) with 6 treatments and 4 repetitions. The administration of 70% ethanol extract of Rambutan seed with P0 (DM + CMC 0.5%), P1 (DM + EBR 15 mg/kgBB), P2 (DM + EBR 19.2 mg/kgBB), P3 (DM + EBR 23.4 mg/kgBB), K- (negative control) and K+ (positive control, metformin)..

Based on DMRT results showed the existence of differences among all treatments of 70% ethanol extract of Rambutan seeds (*Nephelium lappaceum* L) on SOD level and in the descriptive analysis there was a decrease on MDA Level. The dose showing the highest SOD level and the lowest MDA level was the dose of 19.2 mg/kgBB.

المخلص

النساء، خير. 2017. التأثير من إعطاء الإيثانول 70% بذر الرامبوتان (*Nephelium lappaceum*) على زيادة المستوي SOD وانخفاض المستوي MDA البنكرياس من الفئران (*Mus musculus*) المستقرؤ بالإستربتوزوتوسين. البحث الجامعي. قسم الأحياء كلية العلوم والتكنولوجيا الجامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج مشرف الأحياء: الدكتورة الحاجة ريتنو سوسيلواتي الماجيستر؛ مشرف الدين: أميبة الشريفة الماجيستر.

كلمات البحث: الإيثانول 70%، بذر الرامبوتان (*Nephelium lappaceum*)، SOD، DM، MDA، الإستربتوزوتوسين

بذر الرامبوتان (*Nephelium lappaceum*) هو النبات التي يمكن استخدامه كدواء العشبية، أحدها كمكافحة السكري. من المعروف أن بذر الرامبوتان (*Nephelium lappaceum*) لديه مركبات الفينول، الفلافونويد والتانين. مركبات الفينول، الفلافونويد والتانين يمكن التحسين لإجهاد التأكسدي في حالة السكري يشار بالزيادة في SOD والانخفاض في MDA.

هذا البحث البحث التجريبي باستخدام التصميم العشوائي الكامل (RAL) مع 6 معالجات و 4 مكررات. إعطاء المعالجة من مقتطف الإيثانول في 70% بذر الرامبوتان مع P0 (DM + CMC)، P1 (DM + EBR 15 mg/kgBB)، P2 (DM+ EBR 19,2 mg/kgBB)، P3 (DM+، 0,5%)، EBR 23,4 mg/kgBB) (السيطرة الإيجابية) K- (السيطرة الإيجابية، متمورفين) K+. تشمل معلمات هـ

بناء على نتائج DMRT تشير إلى وجود الاختلاف بين المعالجة في مقتطفات الإيثانول 70% من بذر الرامبوتان (*Nephelium lappaceum* L) على المستوي SOD، و التحليل الوصفي لانخفاض المستوي MDA. أظهرت الجرعة أن المستوي SOD أعلى و المستوي MDA أقل اي الجرعة 19.2 mg/kgBB

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pola makan merupakan salah satu faktor kesehatan bagi tubuh yang perlu diperhatikan untuk menjaga keseimbangan tubuh agar selalu dalam keadaan sehat dan Homeostatis. Kesalahan pola makan yang tidak sehat dan berlebihan seperti pemilihan makanan yang tidak tepat akan berakibat buruk bagi kesehatan tubuh dan mengganggu keseimbangan tubuh (Homeostatis), menurut Campbell (2004), homeostatis adalah suatu keadaan dinamis, suatu keterkaitan antara gaya luar cenderung mengubah lingkungan internal dan mekanisme kontrol internal yang melawan perubahan tersebut. Apabila terdapat ketidakseimbangan, maka akan terjadi suatu kelainan yang disebut penyakit. Sebagaimana Islam mengajarkan bagaimana seharusnya manusia hidup menjaga keseimbangan pola makan dan minum sebagaimana firman Allah dalam surat al-A'raf (07) : 31:

يٰۤاٰدَمُ خُذْ زِينَتَكَ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلْ وَاشْرَبْ وَلَا تُسْرِفْ ۗ اِنَّهٗ لَا
تُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ ﴿٣١﴾

Artinya: “Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di Setiap (memasuki) mesjid, Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.”

Kata (وكلوا و اشربوا) diartikan sebagai *makan dan minumlah*,” dan ayat seterusnya. Sebagian ulama salaf mengatakan, Allah Ta’ala telah menyatukan seluruh kalimat pada ayat ini : (وكلوا و اشربوا و لاتسرفوا) “*Makan dan minumlah dan jangan kamu berlebih-lebihan.*” Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah SWT

mbolehkan makan dan minum sesuatu yang direzekikan oleh Allah SWT, dengan tidak berlebih-lebihan dan sombng termasuk memakan semua makanan yang disukai manusia dan diharamkan olehnya (Katsir, 2002). Sifat dari berlebih-lebihan dalam mengkonsumsi makanan bisa merusak tubuh manusia apabila tidak disertai aktivitas fisik, hal ini ini dapat menjadi faktor munculnya berbagai penyakit salah satunya yaitu penyakit diabetes, yang disebabkan penumpukan lemak sehingga memicu resistensi insulin . Diabetes dapat terjadinya dikarenakan terlalu banyak mengkonsumsi makanan yang tidak bergizi secara berlebihan tanpa disertai aktivitas fisik, sehingga dapat mengganggu kerja insulin dalam penyerapan glukosa, hormon insulin yang terganggu dapat menyebabkan diabetes (Hairi,2013)

Ayat ini juga menjadi pokok dasar-dasar pengobatan, yaitu adanya perintah untuk makan dan minum sebagai penopang kehidupan. Namun diharamkan berlebihan, sebab berlebihan dalam makan dan minuman akan menimbulkan berbagai penyakit salah satunya diabetes (Al-Jazairi, 2008).

Penyakit diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit yang ditimbulkan sebagai akibat kelainan metabolisme karbohidrat, dimana glukosa darah tidak dapat digunakan dengan baik, sehingga menyebabkan hiperglikemia (Suyono, 2002). Diabetes melitus (DM) atau disebut diabetes saja merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah

(Hiperglikemia). Terdapat dua kategori utama diabetes melitus yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1, dulu disebut insulin dependent atau *juvenile/childhood-onset* diabetes, ditandai dengan kurangnya produksi insulin, dimana terjadi kerusakan pada insulin. Diabetes tipe 2, dulu disebut *non-insulin-dependent* atau *adult-onset* diabetes, disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh. Diabetes tipe 2 merupakan 90% dari seluruh diabetes. Sedangkan diabetes gestasional adalah hiperglikemia yang didapatkan saat kehamilan. Toleransi glukosa terganggu (TGT) atau *impaired glucose Tolerance* (IGT) merupakan kondisi transisi antara normal dan diabetes. Orang dengan IGT atau IFG beresiko tinggi berkembang menjadi diabetes tipe 2 (Posdatin, 2014).

Diabetes tipe 2 sering dialami sebagian orang yang memiliki pola hidup yang tidak teratur dan mengalami obesitas tinggi disebabkan kurangnya kurangnya sensitivitas terhadap insulin, DM tipe 2 merupakan sindrom kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin. Berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin ini merupakan ketidakmampuan reseptor insulin sel untuk menyediakan transporter glukosa. Hal ini membuat glukosa darah tidak dapat masuk ke sel sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang dikenal dengan istilah hiperglikemia (Annisa, 2014).

Keadaan hiperglikemia pada penderita diabetes dapat mengakibatkan stress oksidatif disebabkan peningkatan radikal bebas ROS yang tidak seimbang dengan jumlah antioksidan didalam tubuh sebagaimana menurut Mustofa (2015) Keadaan hiperglikemia pada diabetes menyebabkan peningkatan pembentukan radikal

bebas dan penurunan sejumlah anti oksidan dan akhirnya terjadi peristiwa yang disebut stres oksidatif. Hiperglikemia dapat menginduksi peningkatan radikal bebas melalui autooksidasi glukosa, pembentukan *Advance Glycation End product* (AGEs), dan peningkatan aktivitas jalur polyol (sorbitol).

Stres oksidatif dapat ditunjukkan dengan meningkatnya malondialdehid (MDA) serum maupun jaringan, Peningkatan dan penurunan kadar MDA menjadi tolak ukur untuk menentukan peroksidasi lipid pada suatu jaringan dan organ yang disebabkan peningkatan ROS Groop *et al.*, (2001) menyebutkan tubuh target radikal bebas atau ROS adalah ikatan ganda karbon-karbon dari PUFA. Ikatan ganda ini melemahkan karbon-hidrogen, dan memudahkan pemindahan hidrogen oleh radikal bebas, kemudian radikal bebas dapat memisahkan atom hidrogen dan terbentuk radikal lipid, yang mengalami oksidasi menghasilkan suatu radikal lipid peroksil. Radikal peroksil dapat bereaksi dengan PUFA yang lainnya dan menghasilkan suatu lipid hidroperoksida dan radikal lipid lainnya. Lipid hidroperoksida tidak stabil dan fragmentasinya menghasilkan produk seperti MDA.

MDA merupakan salah satu produk final dari peroksidasi lipid. Senyawa ini terbentuk akibat degradasi radikal bebas hidroksil (OH⁻) terhadap asam lemak tak jenuh yang nantinya ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif (Halliwell, 2006). Peningkatan MDA ini menandakan adanya proses peroksidasi lemak yang berpotensi besar terjadinya komplikasi baik mikro maupun makrovaskular (Marjani, 2010) salah satu kerusakan makrovaskular yang terjadi yaitu kerusakan pada sel pankreas, kerusakan pada sel- β pankreas disebabkan

akumulasi ROS akibat peningkatan glukosa, Pada diabetes tipe 2, ROS menurunkan sintesis insulin dan mengaktifkan jalur apoptosis sel β (Drews, 2010). ROS yang terdapat pada sel β pankreas dapat berasal dari kerja mitokondria, (NADPH oksidase), sitokin, dan sel fagositik. Seperti yang terjadi pada sel lain, molekul oksigen yang melewati kompleks I dan III membran mitokondria saat transpor elektron dapat kehilangan satu elektronnya, sehingga terbentuk molekul anion superoksida atau yang dikenal dengan ROS dan merusak jaringan (Annisa,2014)

Tubuh memiliki mekanisme tersendiri untuk meredam radikal bebas yaitu superoksida dimutase, antioksidan yang bekerja dengan cara menyeimbangkan radikal bebas atau spesies oksigen Reaktif (ROS) dengan reaksi enzimatik dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil dengan cara SOD mengkatalisis reaksi dismutasi radikal bebas anion superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen sehingga tidak berbahaya (Halliwell,2006).

Enzim SOD melindungi sel-sel tubuh dan mencegah terjadinya proses peradangan yang diakibatkan oleh radikal bebas. Sebenarnya enzim ini telah ada dalam tubuh, namun memerlukan bantuan zat-zat gizi mineral seperti mangan (Mn), seng (Zn), dan tembaga (Cu) agar bisa bekerja. Oleh sebab itu, jika ingin menghambat timbulnya gejala penyakit degeneratif, mineral-mineral tersebut harus tersedia dalam jumlah yang cukup (Winarsi, 2007)

Peningkatan dan penurunan kadar SOD berpengaruh pada radikal bebas didalam tubuh. Namun pada penderita diabetes radikal bebas terus meningkat sehingga pertahanan antioksidan didalam tubuh menurun (Mustofa,2015). Jadi,

pengukuran SOD dapat dipakai untuk membantu diagnosis penyakit seperti kanker, jantung koroner, hepatitis, diabetes, distrofi muscular, abnormalitas hemoglobin, schizophrenia, depresi, dan *down syndrome* (Winarsi, 2007).

Peningkatan stress oksidatif akibat hiperglikemia dapat diatasi dengan pemberian antioksidan yang tinggi untuk meningkatkan pertahanan antioksidan didalam tubuh sehingga dapat menurunkan kadar radikal bebas. Antioksidan merupakan senyawa yang dalam kadar rendah mampu menghambat terjadinya proses oksidasi (Murray,2000)

Pemanfaatan bahan alam dapat digunakan sebagai salah satu alternatif untuk mengobati penyakit akibat stres oksidatif dengan cara meningkatkan antioksidan didalam tubuh selain itu juga dapat digunakan sebagai terapi untuk pengobatan penyakit diabetes melitus tipe 2. Pengobatan bahan alam dari tumbuhan juga memiliki efek samping lebih sedikit daripada obat-obatan sintesis dan lebih aman digunakan dalam jangka waktu yang lama.

Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai alternatif untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 dengan meningkatkan antioksidan didalam tubuh yaitu biji tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Penelitian uji kandungan metabolit senyawa sekunder biji rambutan yang dilakukan dilakukan oleh Yuda (2015) , biji rambutan mengandung senyawa fenol, flavonoid dan tanin yang dapat meningkatkan antioksidan.

Kandungan senyawa fenol pada biji rambutan berpotensi sebagai antidiabetes sebagaimana penelitian yang pernah dilakukan (Soeng, 2015) ekstrak biji rambutan berpotensi sebagai antidiabetes dengan menghambat aktivitas

enzim α -glukosidase pada usus halus yang berperan pada penyerapan karbohidrat. Yuda (2015) menambahkan ekstrak biji rambutan fenol, flavonoid dan tanin dapat digunakan sebagai antidiabetes dengan antioksidan, radikal bebas dan aktivitas hiperglikemia. Penelitian lain mengenai penghambatan aktivitas α -glukosidase yang dilakukan febrinda (2013) senyawa fenol dan flavonoid dapat menghambat aktivitas α -glukosidase dalam penyerapan karbohidrat.

Proses ekstraksi biji rambutan dengan menggunakan etanol 70% dapat membuat kandungan fenol terekstrak lebih tinggi, sebagaimana penelitian yang pernah dilakukan Soeng (2015) ekstrak etanol 70% pada biji rambutan dapat menghasilkan senyawa fenol dengan konsentrasi lebih tinggi. Berdasarkan penelitian Melvina (2015) yang menyatakan bahwa dosis 23,4 mg/kgBB merupakan dosis yang paling optimal menurunkan kadar glukosa, namun penelitian lain yang dilakukan Anggita (2015) yang menyatakan bahwa dosis 15 mg/kgBB merupakan optimal dosis yang paling dalam menurunkan kadar glukosa. Berdasarkan pemaparan tersebut maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol biji rambutan terhadap kadar kenaikan SOD dan penurunan MDA mencit jantan yang diinduksi streptozotocin.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar kenaikan SOD dan penurunan MDA pankreas mencit Jantan yang diinduksi streptozotocin ?

2. Berapa dosis pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang berpengaruh terhadap kenaikan kadar SOD dan penurunan MDA pankreas mencit Jantan yang diinduksi streptozotocin ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian untuk mengetahui

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar kenaikan SOD dan penurunan kadar MDA mencit Jantan yang diinduksi streptozotocin
2. Untuk mengetahui dosis pemberian ekstrak etanol biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang berpengaruh terhadap kadar kenaikan SOD dan penurunan kadar MDA mencit Jantan yang diinduksi streptozotocin

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar kenaikan SOD dan penurunan kadar MDA mencit Jantan yang diinduksi streptozotocin
2. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar kenaikan SOD dan penurunan kadar MDA mencit Jantan yang diinduksi streptozotocin

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini adalah:

- 1 Secara teoritis dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai kadar SOD dan MDA dengan pemberian ekstrak biji rambutan
- 2 Dapat digunakan sebagai acuan dalam bidang farmasi untuk pengobatan diabetes

1.6 Batasan Masalah

Batasan penelitian dalam penelitian ini adalah :

1. Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus* L.) jenis kelamin jantan, umur 2-3 bulan dengan berat badan rata-rata 20-30 gram.
2. Bahan yang digunakan untuk menginduksi DM adalah streptozotocin 40 mg/kgBB yang diberikan 4 kali penginduksian setelah diaklimasi.
3. Ekstrak yang digunakan adalah biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dengan dosis 0 mg/kgBB, 15 mg/kgBB, 19,2 mg/kgBB dan 23,4 mg/kgBB diberikan setiap hari selama 30 hari setelah diinduksi streptozotocin.
4. Parameter yang diamati adalah kadar SOD (*Superoxida dismutase*) dan MDA (Malondialdehid) pada organ pankreas yang diinduksi streptozotocin

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi akibat gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau gangguan produksi, gangguan pengambilan glukosa darah oleh sel otot dan sel hati, atau produksi glukosa berlebihan dari hati (Ramaiah, 2003). Kelainan ini ditandai dengan 3P, yakni poliuria (banyak kencing), polidipsia (banyak minum), dan polifagia (banyak makan) (Misnadiarly, 2006:10).

Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan metabolisme yang disebabkan oleh terjadinya kerusakan pada sel-sel pulau Langerhans dalam kelenjar pankreas, sehingga hormon insulin disekresikan dalam jumlah yang sedikit, bahkan tidak sama sekali (Price dan Wilson, 2005). Diabetes melitus juga dapat disebabkan oleh terjadinya penurunan sensitifitas reseptor hormon insulin pada sel (Arulselvan dkk., 2006).

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. Fase pertama, glukosa plasma tetap normal meski pun terjadi resistensi insulin karena insulin meningkat. Fase kedua, resistensi insulin cenderung memburuk sehingga meski terjadi peningkatan konsentrasi insulin, tetap terjadi intoleransi glukosa dalam bentuk hiperglikemia setelah makan. Fase ketiga, resistensi insulin tidak berubah, tetapi sekresi insulin menurun, sehingga menyebabkan hiperglikemia puasa dan DM yang nyata (Foster, 2000).

Sekresi insulin oleh sel β pankreas bergantung pada tiga faktor utama yakni, kadar glukosa darah *ATP-sensitive K channels* dan *voltage-sensitive calcium channels* sel β pankreas. Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah menurun, *ATP-sensitive K channels* pada membran sel β akan terbuka sehingga ion kalium akan meninggalkan sel β , dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga *Ca-channels* tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel β sehingga merangsang sel β untuk mensekresi insulin menurun. Sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap oleh sel β melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan dibawa ke dalam sel (Ganong, 2008). GLUT 2 terutama didapatkan pada sel hepar dan sel β pankreas, mempunyai afinitas yang rendah terhadap glukosa sehingga baru akan mulai bekerja pada saat terjadi hiperglikemi. Hal ini mencegah timbulnya pelepasan insulin serta ambilan glukosa oleh hepar pada saat puasa (Opara, 2005).

Konsentrasi glukosa darah menentukan aliran lewat glikolisis siklus asam sitrat dan pembentukan ATP. Peningkatan konsentrasi ATP akan menghambat saluran K^+ yang sensitif terhadap ATP sehingga menyebabkan depolarisasi membran sel beta, keadaan akan meningkatkan aliran masuk Ca^{2+} lewat saluran Ca^{2+} yang sensitif terhadap voltase dan dengan demikian menstimulasi ekositosis insulin (Stryer, 2000).

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 hati. Insulin disekresikan oleh sel β pankreas. Oleh karena itu jika terjadi kelainan pada sel β pankreatis akan menyebabkan produksi insulin berhenti atau terganggu. Defisiensi insulin ini akan menyebabkan keadaan hiperglikemi yang akan mengurangi kemampuan metabolisme karbohidrat dan terjadilah diabetes mellitus (Soewolo, 2000).

2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut American Diabetes Association (ADA) tahun 2015, klasifikasi DM dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu :

1. Diabetes Melitus tipe 1

Akibat kerusakan sel beta pankreas, sehingga dapat menyebabkan defisiensi insulin, diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. Gangguan produksi insulin pada DM Tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel β pulau Langerhans yang disebabkan oleh reaksi otoimun.

2. Diabetes Melitus tipe 2

Akibat gangguan sekresi insulin yang dapat menyebabkan resistensi insulin, diabetes Tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan DM Tipe 1. Penderita DM Tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes, umumnya berusia di atas 45 tahun, tetapi akhir-akhir ini penderita DM Tipe 2 di kalangan remaja dan anak-anak populasinya meningkat, berbeda dengan

DM Tipe 1, pada penderita DM Tipe 2, terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup didalam darahnya, disamping kadar glukosa yang juga tinggi. Jadi, awal patofisiologis DM Tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insuli gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “Resistensi Insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, antara lain sebagai akibat dari obesitas, gaya hidup kurang gerak (*sedentary*), dan penuaan

3. Gestasional Diabetes Melitus (GDM)

Diabetes Mellitus Gestasional (GDM, *Gestational Diabetes Mellitus*) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua.

2.3 Diabetes Tipe 2

Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemi akibat insensivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal, karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka diabetes mellitus tipe II dianggap sebagai non insulin dependent diabetes mellitus (Slamet, 2006). Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan

sekresi insulin oleh sel β pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Departemen Kesehatan, 2005).

Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel β langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 2. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Harding, 2003).

Pada awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel β pankreas. Kerusakan sel-sel β pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Harding, 2003).

Sekresi insulin pada orang non diabetes meliputi 2 fase yaitu fase dini (fase 1) yang terjadi dalam 3-10 menit pertama setelah makan. Insulin yang disekresi pada fase ini adalah insulin yang disimpan dalam sel beta dan fase lanjut (fase 2) adalah sekresi insulin dimulai 20 menit setelah stimulasi glukosa. Pada fase 1, pemberian glukosa akan meningkatkan sekresi insulin untuk mencegah kenaikan kadar glukosa darah, dan kenaikan glukosa darah selanjutnya akan merangsang fase 2 untuk meningkatkan produksi insulin. Makin tinggi kadar glukosa darah

sesudah makan makin banyak pula insulin yang dibutuhkan, akan tetapi kemampuan ini hanya terbatas pada kadar glukosa darah dalam batas normal (Merentek, 2006).

Pada DM tipe 2, sekresi insulin difase 1 tidak dapat menurunkan glukosa darah sehingga merangsang fase 2 untuk menghasilkan insulin lebih banyak, tetapi sudah tidak mampu meningkatkan sekresi insulin sebagaimana pada orang normal. Gangguan sekresi sel β menyebabkan sekresi insulin pada fase 1 tertekan, kadar insulin dalam darah turun menyebabkan produksi glukosa oleh hati meningkat, sehingga kadar glukosa darah puasa meningkat. Secara berangsur-angsur kemampuan fase 2 untuk menghasilkan insulin akan menurun. Dengan demikian perjalanan DM tipe 2, dimulai dengan gangguan fase 1 yang menyebabkan hiperglikemi dan selanjutnya gangguan fase 2 dimana tidak terjadi hiperinsulinemi akan tetapi gangguan sel β (Masharani, 2001).

Pada kadar glukosa darah puasa 80-140 mg kadar insulin puasa meningkat tajam, akan tetapi jika kadar glukosa darah puasa melebihi 140 mg maka kadar insulin tidak mampu meningkat lebih tinggi lagi, pada tahap ini mulai terjadi kerusakan sel β menyebabkan fungsinya menurun. Pada saat kadar insulin puasa dalam darah mulai menurun maka efek penekanan insulin terhadap produksi glukosa hati khususnya glukoneogenesis mulai berkurang sehingga produksi glukosa hati makin meningkat dan mengakibatkan hiperglikemi pada puasa. Faktor-faktor yang dapat menurunkan fungsi sel β diduga merupakan faktor yang didapat (*acquired*) antara lain menurunnya massa sel β , malnutrisi

masa kandungan dan bayi, adanya deposit amilyn dalam sel beta dan efek toksik glukosa (*glucose toxicity*) (Groop, 2001).

2.4 Radikal Bebas

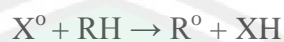
Radikal bebas dapat berasal dari dalam tubuh (endogenous), maupun luar tubuh (eksogenous). Dalam tubuh, radikal bebas dapat terbentuk dari reaksi reduksi normal dalam mitokondria, peroksisom, detoksifikasi senyawa senobiotik, metabolisme obat-obatan, dan fagositasi. Sementara itu, dari luar tubuh, radikal bebas dapat berasal dari asap rokok, radiasi, inflamasi, latihan olahraga yang berlebihan, refursi, dan karsinogen (Tejasari, 2000).

Radikal bebas adalah senyawa kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya. Senyawa kimia ini memiliki satu atau lebih elektron bebas, sehingga dalam jumlah banyak dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang kemudian berpotensi menimbulkan kerusakan sel dan dilaporkan berperan penting pada proses kerusakan hati (Danusantoso, 2003).

Stres oksidatif menyebabkan ketidakseimbangan dalam sistem pembentukan dan penangkapan radikal bebas sehingga menurunkan aktivitas antioksidan. (Kaleem dkk., 2006). Peroksidasi lipid sebagai akibat dari stres oksidatif yang terjadi melalui tiga tahap merupakan reaksi berantai yang terus menghasilkan pasokan radikal bebas yang dapat merusak jaringan dan dapat menyebabkan penyakit degeneratif seperti kanker, penyakit inflamasi, diabetes,

penuaan dan lain-lain. Peroksidasi lipid terjadi melalui tiga tahap reaksi berantai, yaitu (Murray dkk., 2000):

1. Inisiasi



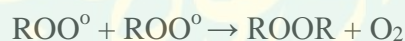
Pada tahap ini, dengan adanya oksigen bebas akan terjadi pengambilan atom H dari *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) yang terdapat pada membran sel sehingga menyebabkan kerusakan pada sel.

2. Propagasi



Hasil dari reaksi ini akan menjadi inisiator baru untuk bereaksi dengan PUFA yang lain sehingga menghasilkan produk radikal baru.

3. Terminasi



Tahap ini mengkombinasikan dua radikal menjadi suatu produk non radikal. Stres oksidatif timbul akibat reaksi metabolik yang menggunakan oksigen dan mengakibatkan gangguan pada keseimbangan antara oksidan dan antioksidan sel. Halliwell (2006) mendefinisikan stres oksidatif adalah suatu keadaan ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, dimana jumlah radikal bebas lebih banyak bila dibandingkan dengan antioksidan.

Radikal bebas mirip dengan oksidan dalam sifatnya sebagai penerima elektron (menarik elektron). Radikal bebas lebih berbahaya daripada oksidan

oleh karena reaktifitas yang tinggi dan kecenderungannya membentuk radikal bebas yang baru. Radikal bebas apabila berjumpa dengan molekul lain akan membentuk radikal bebas yang baru lagi dan seterusnya sehingga terjadi reaksi rantai (Nedeljkovic, dkk. 2003).

Jika produksi radikal bebas melebihi dari kemampuan antioksidan intrasel untuk menetralkannya maka kelebihan radikal bebas sangat potensial menyebabkan kerusakan sel. Seringkali kerusakan ini disebut sebagai kerusakan oksidatif, yaitu kerusakan biomolekul penyusun sel yang disebabkan oleh reaksinya dengan radikal bebas. Adanya peningkatan stres oksidatif berdampak negatif pada beberapa komponen penyusun membran sel, yaitu kerusakan pada lipiad membran membentuk malonaldehida (MDA), kerusakan protein, karbohidrat, dan DNA (Kevin *et al.*, 2006). Stres oksidatif terjadi akibat ketidakseimbangan antara prooksidan (*free radical*) dan kemampuan scavenger tubuh (*body's scavenging ability*) atau antioksidan (Agarwal, dkk. 2005).

Radikal menyebabkan gangguan metabolit dan gangguan sel berupa gangguan fungsi DNA dan protein, sehingga menyebabkan mutasi atau sitotoksik dan perubahan laju aktivitas enzim. Radikal bebas dapat meningkatkan peroksidasi lipid yang kemudian akan mengalami dekomposisi menjadi malondialdehyde (MDA) dalam darah. Uji MDA dapat digunakan untuk mengukur peroksidasi yang terjadi pada membran lipid. Profil MDA dalam serum berfungsi sebagai sebuah penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas (Inoue, 2001).

Stres oksidatif didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana terdapatnya ketidakseimbangan antara proses oksidasi oleh radikal bebas dan proses penetralan oleh antioksidan dalam tubuh. Pada keadaan stress oksidatif terbentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang terdiri dari radikal bebas oksigen (super oksida) dan derivatnya (radikal hidroksil) yaitu O_2^- , OH dan H_2O_2 . *Reactive Oxygen Species* (ROS) adalah suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya (Winarsi, 2007).

Adanya elektron yang tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangan, dengan cara menyerang dan mengikat elektron molekul yang berada di sekitarnya. Bila elektron yang terikat radikal bebas berasal dari senyawa yang berikatan kovalen akan sangat berbahaya karena ikatan akan digunakan secara bersama-sama pada orbit luarnya, umumnya senyawa yang memiliki ikatan kovalen adalah makro molekul seperti lipid, protein, dan yang paling rentan terhadap serangan radikal bebas adalah asam lemak tak jenuh. Senyawa radikal bebas di dalam tubuh merusak asam lemak tak jenuh ganda pada membran sel bahkan menyebabkan kerusakan sel (Winarsi, 2007).

2.5 Malondialdehida (MDA)

Akibat serangan radikal bebas akan terbentuk produk oksidatif yang sering digunakan sebagai marker untuk menilai stress oksidatif. Dengan mengukur kadar marker di dalam tubuh dapat diketahui kondisi patologis yang terjadi pada tubuh seseorang. Biomarker dapat ditemukan dalam darah, urin, dan cairan tubuh lainnya. Beberapa marker petanda yang digunakan antara lain malondialdehid, 4-

hidroksenal akibat peroksidasi lipid, isoprostan akibat kerusakan asam arakidonat, 8-hidroksiguanin dan thiaminglikol akibat kerusakan DNA (Janero,1990).

Tingginya kadar MDA dapat dipengaruhi banyak hal, antara lain tingginya kadar peroksidasi lipid dimana MDA sebagai produk akhirnya. Selain itu dipengaruhi juga oleh terjadinya dekomposisi asam amino, kompleks karbohidrat, pentosa, heksosa, dan biosintesis prostaglandin. Akan tetapi, peroksidasi dari asam lemak tiga atau banyak ikatan ganda khusus arakidonat dipercaya sebagai sumber utama. Analisa malondialdehida merupakan analisa radikal bebas secara tidak langsung dan merupakan analisa yang cukup mudah untuk menentukan jumlah radikal bebas yang terbentuk. Analisa radikal bebas secara langsung sangat sulit dilakukan, karena radikal bebas ini sangat tidak stabil. Reaksi ini berlangsung sangat cepat sehingga pengukurannya sangat sulit bila dalam bentuk senyawa radikal bebas (Leily, *et al.*, 2007).

MDA merupakan salah satu produk final dari peroksidasi lipid. Senyawa ini terbentuk akibat degradasi radikal bebas hidroksil (OH⁻) terhadap asam lemak tak jenuh yang nantinya ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif. Proses terbentuknya MDA dapat dijelaskan sebagai berikut, radikal bebas oksigen (O₂) diproduksi melalui reaksi enzimatik dan non-enzimatik. Sel-sel tubuh yang dapat membentuk radikal bebas oksigen dan H₂O₂ adalah polimorfonuklir, monosit dan makrofag (Halliwell, 2003)

MDA adalah produk dekomposisi dari PUFA peroksidasi. Analisis Malondialdehida merupakan analisis radikal bebas secara tidak langsung dan merupakan analisis yang cukup mudah untuk menentukan jumlah radikal bebas

yang terbentuk. Analisis radikal bebas secara langsung sangat sulit dilakukan, karena radikal ini sangat tidak stabil dan cenderung untuk merebut elektron senyawa lain agar lebih stabil. Reaksi ini berlangsung sangat cepat sehingga pengukurannya sangat sulit bila dalam bentuk senyawa radikal bebas. MDA menunjukkan deteksi *free oxygen radical* dalam berbagai macam kondisi patologi (Winarsi, 2007).

MDA sangat cocok sebagai biomarker untuk stres oksidatif karena beberapa alasan, yaitu: (1) pembentukan MDA meningkat sesuai dengan stres oksidatif, (2) kadarnya dapat diukur secara akurat dengan berbagai metode yang telah tersedia, (3) bersifat stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, (4) pengukurannya tidak dipengaruhi oleh variasi dan tidak dipengaruhi oleh kandungan lemak dalam diet, (5) merupakan produk spesifik dari peroksidasi lemak, dan (6) terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua jaringan jaringan tubuh dan cairan biologis, sehingga memungkinkan untuk menentukan referensi interval (Winarsi, 2007).

Mekanisme pembentukan MDA melalui peroksidasi lipid diawali dengan penghilangan atom hidrogen (H) dari molekul lipid tak jenuh rantai panjang oleh gugus radikal hidroksil (OH), sehingga lipid bersifat radikal. Kemudian radikal lipid ini bereaksi dengan atom oksigen (O_2) membentuk radikal peroksil (OO), yang selanjutnya menghasilkan MDA (dengan ikatan tak jenuh lebih dari tiga) (Yustika, 2013).

2.6 Hubungan Diabetes dan Radikal Bebas

Berbagai komplikasi dapat diakibatkan oleh rendahnya kontrol diabetes. Komplikasi tersebut antara lain berupa penyakit vaskular sistemik (percepatan aterosklerosis), penyakit jantung, penyakit mikrovaskular pada mata sebagai penyebab kebutaan dan degenerasi retina (retinopati diabetik), katarak, kerusakan ginjal sebagai penyebab gagal ginjal serta kerusakan saraf tepi (neuropati diabetik) (Halliwell, 2003).

Biasanya begitu diabetes terdeteksi, sindrom ini sudah berkembang dan telah terdapat satu atau dua komplikasi. Luasnya komplikasi pada diabetes tampaknya berkorelasi dengan konsentrasi glukosa darah sehingga glukosa berlebih diduga menjadi penyebab utama kerusakan jaringan (Rahman, 2007). Fenomena ini dapat disebabkan oleh kemampuan hiperglikemia secara *in vivo* dalam modifikasi oksidatif berbagai substrat. Selain itu, hiperglikemia juga terlibat dalam proses pembentukan radikal bebas (Droge, 2002)

Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan (Ueno, 2002). Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif (Nuttall, 1990).

ROS dan RNS dalam keadaan fisiologik terbentuk sebagai hasil dari mekanisme pertahanan tubuh seperti pada proses fagositosis, fungsi netrofil, dan stress yang menyebabkan vasorelaksasi. Produksinya yang berlebihan akan menyebabkan stres oksidatif yang mengakibatkan keadaan patologik seperti kerusakan protein, lipid dan DNA yang mengakibatkan disfungsi dan kerusakan sel permanen (Moussa, 2008).

Radikal superoksida pada DM dapat mengakibatkan berbagai kerusakan melalui pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs), jalur poliol, jalur heksosamin dan Protein Kinase C (PKC) yang pada akhirnya menimbulkan komplikasi penyakit mikrovaskular (penyakit serebrovas-kular, penyakit arteri koroner dan penyakit pembuluh darah perifer dan sebagian besar aterosklerosis), dan penyakit mikrovaskuler (termasuk retinopati dan nefropati, neuropati perifer dan otonom) serta penyakit ekstremitas bawah (Kaneto dkk., 2010).

Stres oksidatif pada DM dapat terjadi melalui jalur non enzimatik, jalur enzimatik dan jalur mitokondria. Jalur non enzimatik berasal dari sifat oksidatif glukosa itu sendiri. Keadaan hiperglikemia secara langsung akan menyebabkan peningkatan produksi ROS. Glukosa dapat mengalami autooksidasi membentuk radikal hidroksil. Glukosa dapat bereaksi dengan protein membentuk *Amadori products* yang selanjutnya diikuti oleh pembentukan AGEs. Dalam keadaan hiper glikemia, terjadi peningkatan metabolisme glukosa melalui jalur poliol (sorbitol) yang juga meningkatkan produksi radikal superoksida (Mustofa, 2015).

Jalur-jalur enzimatik pada DM dapat meningkatkan produksi ROS dan RNS, seperti jalur NOS, NADPH oxidase dan xanthine oxidase. Sumber lain produksi nonenzimatik dari ROS dan RNS adalah dari rantai respirasi mitokondria. Selama berlangsung proses fosforilasi oksidatif, elektron akan ditransfer dari pengangkut elektron NADH dan FADH₂ melewati bagian dalam membran mitokondria menuju oksigen untuk membentuk ATP. Dalam keadaan normal, radikal superoksida akan segera dieliminasi melalui mekanisme pertahanan tubuh (Srvidya dkk, 2009).

2.7 Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat spesies oksigen reaktif/spesies nitrogen reaktif (ROS/RNS) dan juga radikal bebas, sehingga antioksidan dapat mencegah penyakit-penyakit yang dihubungkan dengan radikal bebas seperti karsinogenesis, kardiovaskular dan penuaan. Dengan kata lain, antioksidan adalah senyawa yang dapat melawan dan menetralkan radikal bebas dan memperbaiki kerusakan oksidatif pada molekul biologis (Janero, 1990).

Adapun sumber sumber antioksidan berasal dari antioksidan alami dan antioksidan sintetik. Antioksidan alami adalah antioksidan yang berasal dari tumbuhan yang sering dikonsumsi dan telah diisolasi. Antioksidan yang terdapat dalam tumbuhan mempunyai kandungan vitamin C, vitamin E, polifenol, karoten, bioflavonoid, katekin. Sedangkan antioksidan sintetik adalah antioksidan yang digunakan dalam bahan makanan sebagai penjaga mutu dan pencegahan dari perubahan sifat kimia makanan akibat proses oksidasi yang terjadi, terutama pada

saat penyimpanan. misalnya adalah Butylated Hidroxyanisol (BHA), Butylated Hidroxytoluene (BHT), dan lain-lain (Janero,1990).

a. Antioksidan Primer

Antioksidan ini berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas baru karena dapat merubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum sempat bereaksi (Winarsi, 2007). Tubuh dapat menghasilkan antioksidan berupa enzim yang aktif bila didukung oleh nutrisi pendukung atau mineral yang disebut juga ko-faktor. Antioksidan-antioksidan primer yang berperan sebagai kofaktor yaitu (Algameta, 2009):

1. Superoksida dismutase (SOD)

Antioksidan ini merupakan enzim yang bekerja bila ada mineral-mineral seperti tembaga, mangan yang bersumber pada kacang-kacangan, padi-padian.

2. Glutathione peroksidase

Enzim tersebut mendukung aktivitas enzim SOD bersama-sama dengan enzim katalase dan menjaga konsentrasi oksigen akhir agar stabil dan tidak berubah menjadi pro-oksidan. Glutathione sangat penting sekali melindungi selaput-selaput sel.

3. Katalase

Enzim katalase di samping mendukung aktivitas enzim SOD juga dapat mengkatalisa perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan air.

b. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder merupakan senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar. Contoh antioksidan sekunder adalah vitamin E, vitamin C, dan betakaroten yang dapat diperoleh dari buah-buahan (Arulselvan dan Subramanian, 2007).

c. Antioksidan Tersier

Antioksidan tersier merupakan senyawa yang memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Biasanya yang termasuk kelompok ini adalah enzim (Winarsi, 2007).

Radikal bebas diproduksi dalam tubuh secara terus menerus sebagai hasil dari proses metabolisme normal dan interaksi dengan rangsangan lingkungan. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) dapat dieliminasi melalui sejumlah mekanisme antioksidan enzimatik dan non enzimatik.

Superoksida dismutase (SOD) segera mengubah superoksida menjadi H_2O_2 yang kemudian akan mengalami detoksifikasi menjadi air oleh enzim katalase (CAT) didalam lisosom atau oleh enzim glutathione (GSH) peroxidase di dalam mitokhondria. Enzim lain yang penting adalah glutathione reductase, yang meregenerasi glutathione yang digunakan sebagai donor hidrogen oleh enzim glutathione peroxidase selama eliminasi H_2O_2 (Kumalaningsih,2007)

Kumalaningsih (2007) menjelaskan bahwa mekanisme kerja antioksidan Secara umum adalah menghambat oksidasi lemak. Oksidasi lemak terdiri dari tiga tahap, yakni inisiasi, propagasi, dan terminasi. Pada tahap inisiasi terjadi

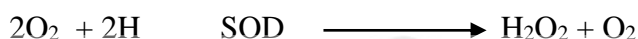
pembentukan radikal asam lemak, yaitu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif. Pada tahap propagasi radikal asam lemak akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi yang akan menyerang asam lemak menghasilkan hidroperoksida dan radikal asam lemak baru. Antioksidan akan segera bereaksi dengan radikal asam lemak untuk memutuskan alur pembentukan radikal bebas yang baru.

2.7.1 Superoksida Dismutase

Antioksidan endogen utama pada sel-sel tubuh adalah enzim superoksida dismutase (SOD). Enzim SOD merupakan enzim antioksidan endogen yang mempunyai peranan penting secara langsung melindungi sel dari gangguan radikal bebas, dan secara tidak langsung memelihara keseimbangan oksigen yang bersifat toksik (Wresdiyati *et al.*, 2002)

Superoksida dismutase (SOD) adalah antioksidan yang bekerja dengan cara membersihkan radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS) dengan reaksi enzimatik dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. SOD mengkatalisis reaksi dismutase radikal bebas anion superoksida (O_2^-) menjadi H_2O_2 dan O_2 . Jika SOD dalam tubuh normal atau meningkat, maka radikal bebas dalam tubuh dapat dikendalikan. Namun, jika SOD menurun mengakibatkan meningkatnya produksi radikal bebas di dalam tubuh sehingga menurunkan enzim-enzim antioksidan intrasel dan menyebabkan kerusakan sel. Kerusakan sel dapat berakhir pada kematian sel sehingga terjadi percepatan timbulnya berbagai penyakit

degeneratif. SOD mengkatalis dismutasi radikal anion superoksida menjadi hidrogen peroksida (Turko, 2001).



Sumber enzimatik stres oksidatif berasal dari proses biokimia yakni oksidasi glukosa. Hiperglikemia dapat langsung menyebabkan peningkatan pembentukan ROS. Glukosa dapat mengalami autoksidasi dan menghasilkan $\bullet OH$. Selain itu, glukosa bereaksi dengan protein dalam enzimatis yang mengarah ke pengembangan produk Amadori diikuti dengan pembentukan AGEs. Pada hiperglikemia, metabolisme glukosa ditingkatkan melalui jalur poliol (sorbitol) yang juga menghasilkan produksi dari O_2 (Turko, 2001).

Sumber enzimatik stres oksidatif berasal dari regenerasi augmentasi pada diabetes termasuk NOS, NADP Hoksidase dan xantinoksidase. Semua isoform dari NOS membutuhkan lima kofaktor / kelompok prostetik seperti flavin adenine di nukleotida (FAD), flavin mononukleotida (FMN), heme, BH4 dan Ca^{2+} . Jika NOS memiliki substrat L-argine atau salah satu dari kofaktornya, maka NOS dapat menghasilkan O_2^- (Guzik, 2002).

Spesies reaktif dapat dihilangkan oleh sejumlah enzimatis dan mekanisme antioksidan nonenzimatik. Sebagaimana dibahas di atas, SOD segera mengkonversi O_2 untuk H_2O_2 , yang kemudian diubah menjadi air oleh katalase dalam lisosom atau glutathione peroksidase dalam mitokondria. Enzim lain yang penting adalah glutathione reduktase yang menghasilkan glutation yang digunakan sebagai donor hidrogen selama penghapusan H_2O_2 (Maritim, 2003).

Mekanisme kerja SOD akan menangkap senyawa oksigen reaktif seperti superoksida anion (O_2) radikal menjadi hidrogen peroksida, lalu glutathion peroksidase mengubahnya menjadi air. Namun jika mekanisme pertahanan tubuh menurun atau dengan meningkatnya usia mengakibatkan penurunan jumlah kedua enzim tersebut dalam tubuh, sehingga radikal bebas tidak dapat seluruhnya ditangkap (Nurawati, 2002).

Enzim SOD memegang peranan penting sebagai antioksidan endogen. Berdasarkan mekanismenya, enzim ini digolongkan sebagai antioksidan primer yang berperan mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. (Nurawati, 2002).

Enzim SOD melindungi sel-sel tubuh dan mencegah terjadinya proses peradangan yang diakibatkan oleh radikal bebas. Sebenarnya enzim ini telah ada dalam tubuh, namun memerlukan bantuan zat-zat gizi mineral seperti mangan (Mn), seng (Zn), dan tembaga (Cu) agar bisa bekerja. Oleh sebab itu, jika ingin menghambat timbulnya gejala penyakit degeneratif, mineral-mineral tersebut harus tersedia dalam jumlah yang cukup (Winarsi, 2007)

Penurunan kadar SOD berimplikasi pada beberapa kondisi dan penyakit seperti reumatid arthritis, anemia fanconi, infeksi saluran pernafasan, katarak dan infertile. Jadi, pengukuran SOD dapat dipakai untuk membantu diagnosis penyakit seperti kanker, jantung koroner, hepatitis, diabetes, distrofi muscular, abnormalitas hemoglobin, schizophrenia, depresi, dan *down syndrome* (Winarsi, 2007).

2.8 Diet Tinggi Lemak

Tsallisavrina (2006), melaporkan bahwa pemberian diet tinggi karbohidrat dan lemak jenuh ternyata dapat meningkatkan kadar trigliserida dalam tubuh dan bisa menyebabkan terjadinya kondisi medis seperti diabetes mellitus, hipotiroid dan gangguan ginjal. Beberapa studi menunjukkan hubungan trigliserida dengan penyakit jantung. Kenaikan kadar trigliserida ini akan mempengaruhi viskositas dari sel darah merah dan kondisi ini akan berakibat terjadinya penyakit jantung koroner. Rasio antara Trigliserida dan HDL merupakan parameter yang lebih baik untuk mengetahui kemungkinan serangan penyakit jantung daripada perbandingan antara LDL dengan HDL.

Penelitian tentang pemberian diet tinggi lemak dilakukan oleh Aziz (2009) pemberian diet tinggi karbohidrat dan diet tinggi lemak dalam jangka waktu tertentu berpengaruh terhadap perubahan berat badan, respon glukosa darah dan kepadatan sel beta pankreas. Konsumsi diet tinggi karbohidrat dan diet tinggi lemak berdampak terhadap kenaikan berat badan, gangguan metabolisme glukosa, dan sensitivitas insulin. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Panchal (2011), dimana diet tinggi karbohidrat dan diet tinggi lemak menstimulasi terjadinya sindroma metabolik, yang ditandai dengan gangguan toleransi glukosa, dislipidemia, hiperinsulinemia, dan peningkatan kadar plasma leptin.

Diet tinggi karbohidrat dan lemak memberikan respon terhadap kenaikan kadar glukosa darah pada tikus wistar. Di samping itu, diet tinggi lemak juga berdampak terhadap perubahan kadar glukosa darah. (Aziz, 2009). Laju

kerusakan sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti konsumsi diet tinggi karbohidrat, diet tinggi lemak, dimana akan menyebabkan peningkatan glukosa darah dan plasma insulin, dyslipidemia, serta insulin resisten (Aziz, 2009).

Konsumsi lemak yang tinggi dapat memicu resistensi insulin yang dapat menghambat pemecahan glukosa sehingga terjadi hiperglikemia, Resistensi insulin merupakan sindrom yang heterogen, dengan faktor genetik dan lingkungan berperan penting pada perkembangannya. Selain resistensi insulin berkaitan dengan kegemukan, terutama gemuk diperut, Sindrom ini juga ternyata dapat terjadi pada orang yang tidak gemuk. Faktor lain seperti kurangnya aktifitas fisik, makanan mengandung lemak, juga dinyatakan berkaitan dengan perkembangan terjadinya kegemukan dan resistensi insulin (Merentek, 2006).

Pemberian diet tinggi lemak dapat memicu terjadinya obesitas, Pada penderita obesitas yang disertai resistensi insulin ditemukan adanya akumulasi trigliserid dan asam lemak dalam otot (intramyoselular) dan diduga menghambat kerja insulin pada tingkat seluler dengan menghambat translokasi *glucose transporter 4* intraseluler ke membran sel. Sedangkan deposisi trigliserid pada hati (steatosis) akibat peningkatan distribusi asam lemak bebas melalui sirkulasi portal kehati, meningkatkan glukoneogenesis dan menyebabkan kegagalan kerja insulin. Jaringan adipose yang selama ini hanya dikenal sebagai organ tempat penyimpanan asam lemak bebas seperti trigliserid ternyata juga merupakan organ endokrin yang menghasilkan beberapa hormon disebut adipokine, yang mempengaruhi sensitivitas insulin walaupun peran masing-masing adipokine

dalam terjadinya resistensi insulin belum sepenuhnya jelas. Termasuk didalamnya adalah Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), leptin, resistin, interleukin-6, dan adiponektin. Tidak seperti yang lainnya, adiponektin ternyata unik oleh karena dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Groop, 1999).

2.9 Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* yang dapat digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 maupun tipe 2. Streptozotocin mempunyai efek sitotoksik sehingga dapat merusak sel β pankreas (Goodman dan Gilman, 2008). Injeksi dosis tunggal streptozotocin 200 mg/kgBB dapat menginduksi diabetes tipe 1, sedangkan pemberian dosis 40 mg/kgBB selama 5 hari dapat menginduksi DM tipe 2 (Etuk EU, 2010).

STZ dapat diberikan secara intravena atau intraperitoneal. STZ menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasilkan perubahan DNA sel β pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosourea mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. STZ merupakan donor NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat *siklus krebs* dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria.

Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas (Szkudelski, 2001).

Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel β pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih lanjut meningkatkan produksi asam urat. Xantin oksidase mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dari pembangkitan anion superoksida, terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel β pankreas (Szkudelski, 2001).

Streptozotocin (STZ) yang diinjeksi secara intraperitoneal berperan sebagai diabetogenik yang akan masuk ke sel β pankreas melalui glucose transporter (GLUT-2). Injeksi STZ menyebabkan alkilasi DNA yang akan mengakibatkan kerusakan DNA. Kerusakan DNA tersebut nantinya akan memicu peningkatan radikal superoksida aktif dalam mitokondria sel β pankreas sehingga lama kelamaan sel β pankreas akan mengalami proses nekrosis. Kerusakan sel-sel β pankreas akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin (Szkudelski, 2001).

2.10 Pankreas dan Stress Oksidatif

Pankreas terletak retroperitoneal melintang di abdomen bagian atas dengan panjang sekitar 25 cm dan berat 120 gram. Pankreas terdiri atas bagian kepala atau caput yang terletak di cekungan deodenum, diikuti corpus di tengah, dan cauda arah ke depan menuju ligamentum lienorenalis. Ada sebagian kecil dari

pankreas yang berada di bagian belakang Arteri Mesenterica Superior yang disebut dengan *processus uncinatus* (Moore & Agur, 2012)

Pankreas terdiri atas dua jaringan utama yaitu: 1) asini, yang mensekresi getah pencernaan ke dalam deodenum dan 2) pulau Langerhans yang tidak mengeluarkan sekretnya keluar, tetapi mensekresi insulin dan glukagon langsung ke darah (Guyton, 1994). Banyak organ, seperti pankreas, melakukan fungsi endokrin maupun fungsi eksokrin. Sel-sel eksokrin hanya meliputi 1-2% dari bobot pankreas. Sisa organ lainnya adalah jaringan yang menghasilkan ion bikarbonat dan enzim-enzim pencernaan yang dibawa oleh usus halus melalui duktus pankreas. Tersebar diantara jaringan eksokrin ini adalah pulau-pulau Langerhans, suatu kumpulan sel-sel endokrin yang mensekresikan hormon secara langsung ke dalam sistem sirkulasi. Masing-masing pulau mempunyai populasi sel-sel α , yang mensekresikan hormon peptida glukagon, dan populasi sel-sel β , yang mensekresikan hormon insulin (Campbell, 2004).

Sel α , memproduksi glukagon yang berfungsi mengubah glukosa menjadi glikogen. Pada saat tubuh kelebihan glukosa maka glukagon yang akan mengubah glukosa menjadi glikogen kemudian disimpan dalam sel hati dan otot. Sel β memproduksi insulin yang merupakan hormon terdiri dari rangkaian asam amino. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel β , insulin disintesis dan kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai dengan kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah (Ganong, 2008).

Respon sekresi insulin terhadap peningkatan konsentrasi glukosa darah memberikan mekanisme umpan balik yang sangat penting untuk pengaturan

konsentrasi glukosa darah, yaitu kenaikan glukosa darah, meningkatkan sekresi insulin dan insulin selanjutnya sebagai transport glukosa ke dalam sel (Guyton & Hall, 2008). Baik insulin maupun glukagon mempengaruhi konsentrasi glukosa darah melalui berbagai mekanisme, insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara merangsang hampir semua sel tubuh kecuali sel-sel otak untuk mengambil glukosa darah, peningkatan glukosa darah di atas batas normal (sekitar 90/100 mg/dL pada manusia) merangsang pankreas untuk mensekresi insulin yang memicu sel-sel targetnya untuk mengambil kelebihan glukosa dari darah. Ketika konsentrasi glukosa darah turun di bawah titik batas, maka pankreas akan merespon dengan cara mensekresikan glukagon yang mempengaruhi hati untuk menaikkan kadar glukosa darah (Campbell, 2004).

Sekresi insulin oleh sel β tergantung oleh 3 faktor utama yaitu, kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *Voltage-sensitive Calcium Channels* sel β pankreas. Mekanisme kerja ketiga faktor ini sebagai berikut: Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah turun, *ATP sensitive K channels* di membran sel β akan terbuka sehingga ion kalium akan meninggalkan sel β (*K-efflux*), dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga *Ca channels* tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel β sehingga perangsangan sel β untuk mensekresi insulin menurun. Resistensi insulin berarti ketidakmampuan insulin memberi efek biologik yang normal pada kadar gula darah tertentu. Dikatakan resisten insulin bila dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah yang normal (Merentek, 2006).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan penurunan progresif fungsi sel β dan resistensi insulin kronis. Pada pulau langerhans pankreas pasien DM tipe 2, ditemukan deposit amiloid yang berasal dari islet amyloid peptide protein, Oligomer IAPP menyebabkan apoptosis sel β melalui kebocoran kanal ion non-selektif pada membran sel. Peningkatan apoptosis pada penderita DM tipe 2 juga dapat disebabkan oleh hiperglikemia. Paparan glukosa konsentrasi tinggi menyebabkan peningkatan apoptosis sel pulau langerhans pankreas (IAPP), disebut juga amilin. Peptida tersebut menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel β , terutama jika dalam bentuk IAPP oligomer kecil (Merentek, 2006)..

Dalam perkembangan penyakit DM tipe 2, terdapat lima tahapan kerusakan sel β . Tahap pertama merupakan tahap kompensasi, terjadi peningkatan sekresi insulin untuk mempertahankan kadar gula darah normal. Tahap kedua merupakan tahap mulai terjadi kenaikan glukosa yang ditandai dengan kehilangan sel β dan kerusakan fungsi. Tahap ketiga merupakan tahap tidak stabil, kadar glukosa meningkat pesat. Tahap keempat merupakan tahap dekompensasi stabil dengan kerusakan sel β makin parah. Pada tahap kelima, terjadi dekompensasi yang makin parah. Kerusakan sel β berujung pada terjadinya ketosis (Annisa, dkk, 2014)

Kadar glukosa darah yang tinggi dapat memperparah kerusakan sel-sel islet langerhans karena dapat meningkatkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti metabolisme glukosa melalui autooksidasi glukosa, fosforilasi oksidatif, dan peningkatan stres oksidatif pada sel-sel β (Suarsana *et al.*, 2010).

2.11 Tanaman Rambutan (*Nephelium lappaceum* L)

2.11.1 Klasifikasi Tanaman Rambutan

Berikut klasifikasi rambutan (*Nephelium lappaceum*) menurut Dasuki (1991) di dalam bukunya Sistematik Tumbuhan Tiggi yaitu:

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

2.11.2 Morfologi Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

Allah SWT menciptakan bermacam-macam jenis tumbuh-tumbuhan dengan morfologi dan ciri khas masing-masing. Allah SWT berfirman dalam surat Thaha (20) :53 yaitu:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً

فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾

Artinya :Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam.

Kata (أزوج) pada ayat diatas menjelaskan bahwasanya Allah menciptakan berbagai jenis tumbuh-tumbuhan, seperti tumbuhan berkeping dua (dikotil) semacam kacang-kacangan, atau tumbuhan berkeping satu seperti pisang, nanas, palem dan lain-lain (Shihab, 2002). Kata (نبات شتى) diartikan sebagai jenis tumbuhan yang bermacam-macam jenis dengan aneka warna, rasa, bau (al-Jazairi, 2007)., sebagaimana pada buah rambutan yang memiliki ciri khas sendiri yaitu kulitnya memiliki duri halus menyerupai rambut dan berwarna merah, menurut Prihatman (2000), rambutan termasuk tanaman tropis yang berasal dari Indonesia dan telah menyebar ke daerah beriklim tropis lainnya seperti Filipina, Malaysia dan negara-negara Amerika Latin. Pertumbuhan rambutan sangat dipengaruhi oleh iklim, terutama ketersediaan air dan suhu. Intensitas curah hujan berkisar antara 1.500-2.500 mm/tahun dan merata sepanjang tahun. Suhu optimal bagi pertumbuhan rambutan adalah 25° C pada siang hari. Intensitas cahaya matahari sangat berperan penting, karena berkaitan erat dan mempengaruhi suhu lingkungan. Kelembaban udara yang dibutuhkan oleh rambutan tergolong rendah, karena pada kelembaban udara yang rendah, udara akan menjadi kering kering sedikit uap air, dan kondisi tersebut cocok untuk pertumbuhan rambutan.

Menurut Setiawan (2003), rambutan mempunyai tinggi antara 15-25 m, ranting bercabang-cabang, dan daunnya berwarna hijau. Buah bentuknya bulat lonjong, panjang 3-5 cm dengan duri temple (rambut) lemas sampai kaku. Kulit buah berwarna hijau, dan menjadi kuning atau merah kalau sudah masak. Dinding buah tebal. Biji berbentuk elips, terbungkus daging buah berwarna putih

transparan yang dapat dimakan dan banyak mengandung air. Rasanya bervariasi dari masam sampai manis dan kulit biji tipis berkayu.

Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dicirikan dengan bentuk pohon, duduk daun berseling, anak daun bulat lonjong. Bunga muncul pada ujung ranting. Buah dengan duri tempel yang bengkok, panjang dan lemas (bulu). Biji buah ditutupi oleh daging buah yang berkembang dari arilus (Setiaawan, 2003).

Buah rambutan terbungkus oleh kulit yang memiliki rambut di bagian luarnya (eksokarp). Warnanya hijau ketika masih muda, lalu berangsur kuning hingga merah ketika masak atau ranum. Endokarp berwarna putih, menutupi daging. Bagian buah yang dimakan, daging buah, sebenarnya adalah salut biji atau aril, yang bisa melekat kuat pada kulit terluar biji atau lepas, buah rambutan termasuk buah buni, sebagaimana menurut Tjitrosoepomo (2000) yang disebut buah buni ialah buah yang dindingnya mempunyai dua lapisan, ialah lapisan luar yang tipis agak menjangat atau kaku seperti kulit (belulang) dan lapisan dalam yang tebal, lunak, dan berair, seringkali dapat dimakan. Biji-bijinya terdapat bebas dalam bagian yang luna itu. Buah buni dapat terjadi dari satu atau beberapa ruang. Yang kulit buahnya tidak begitu tebal, seringkali mempunyai sifat yang agak kaku seperti kulit, tidak lunak dan tidak berdaging, biji terdapat bebas di dalamnya misalnya buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L).

2.11.3 Kandungan Rambutan (*Nephelium lappaceum* L)

Kandungan metabolit tanaman rambutan secara kualitatif didapatkan dari analisis fitokimia. Sampel yang digunakan adalah ekstrak etanol 70% dan ekstrak air kulit rambutan. Hasil pengujian fitokimia menunjukkan ekstrak etanol 70% dan ekstrak air mengandung senyawa tanin, alkaloid, saponin, flavonoid dan triterpenoid tetapi tidak mengandung senyawa steroid. Ekstrak kulit rambutan mempunyai kandungan terbanyak yaitu senyawa tanin dan saponin. Tanin pada kulit buah rambutan merupakan tanin yang terhidrolisis serta kadar tanin total pada rambutan adalah sebanyak 23,25% (Kusumaningrum, 2012).

Biji rambutan mengandung fenol dan beberapa senyawa golongan flavonoid yang telah berhasil diisolasi dari ekstrak etanol biji rambutan yaitu senyawa flavonol tersubstitusi gula pada posisi 7-O dengan gugus hidroksil pada posisi 3, 5, dan 4', senyawa flavonol tersubstitusi pada 3-O dan 7-O dengan gugus hidroksil pada posisi 5 dan 4'; dan senyawa flavonoid tersubstitusi pada 5-O (Thitilerdecha et al., 2008).

Biji rambutan juga mengandung fenol cukup tinggi. Komposisi zat-zat kimia dalam biji rambutan tersebut menghasilkan khasiat hipoglikemik (menurunkan kadar gula dalam darah) sehingga biji rambutan banyak digunakan untuk pengobatan alternatif guna menormalkan kadar gula darah penderita kencing manis (diabetes melitus yang cenderung tinggi). Selain itu, minyak dari biji rambutan dapat digunakan untuk produksi lilin dan sabun (Khasanah, 2011).

Ekstrak etanol 70% biji rambutan mengandung antioksidan seperti flavonoid, fenol dan tanin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian

yang dilakukan Fika (2016) biji rambutan mengandung senyawa flavonoid dan tanin yang dapat menurunkan kadar glukosa. Penelitian yang dilakukan Soeng (2014) dan Zulhifri (2010) biji rambutan mengandung flavonoid dan tanin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat α -glukosidase dan dapat dijadikan antidiabetik yang digunakan sebagai terapi target untuk mengurangi hiperglikemia. (Febrianto,2012)

2.11.4 Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Sebagai Antioksidan

Allah SWT menciptakan berbagai macam tumbuhan dengan kandungan yang berbeda dan mempunyai manfaat yang berbeda pula. Kandungan dari setiap tumbuhan dapat digunakan sebagai pengobatan salah satu tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan yaitu biji rambutan sebagai antioksidan.

Allah SWT menjelaskan dalam firmanNya dalam surat Al-Hajj (22):5

وَتَرَى الْأَرْضَ هَامِدَةً فَإِذَا أَنْزَلْنَا عَلَيْهَا الْمَاءَ اهْتَزَّتْ وَرَبَتْ وَأَنْبَتَتْ مِنْ كُلِّ

زَوْجٍ بَهِيحٍ ﴿٥﴾

Artinya : dan kamu Lihat bumi ini kering, kemudian apabila telah Kami turunkan air di atasnya, hiduplah bumi itu dan suburlah dan menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang indah.

kata dari (زوج بهيج) memiliki makna dari segala macam tumbuh-tumbuhan yang indah dan bagus bentuknya (Al-Jazairi, 2007). Maksud dari kata indah dan bagus adalah Allah SWT menumbuhkan apa apa yang dikandungnya berupa

warna, berbagai jenis buah-buahan dan tanam-tanaman yang memiliki manfaat sehingga patut dikaji dan dipelajari (Ibnu Katsir, 2003)

Tanaman yang dimaksud dalam tafsir tersebut berupa tanaman yang bermanfaat bagi makhluk hidup dan tidak bersifat merugikan, termasuk di dalamnya adalah tanaman yang dimanfaatkan sebagai pengobatan. Sebagian besar tanaman mengandung ratusan jenis senyawa kimia, baik yang telah diketahui jenis dan khasiatnya ataupun yang belum diketahui jenis dan khasiatnya. Senyawa kimia merupakan salah satu bahan dasar dalam pembuatan obat dari berbagai hasil pengkajian menunjukkan bahwa tanaman daerah tropis mempunyai potensi yang cukup besar untuk dikembangkan sebagai obat (Al-Muyassar, 2008).

Rambutan (*Nephelium lappaceum*) pada bagian kulit dan biji diambil ekstraknya untuk didapatkan aktivitas antioksidan dan antibakteri. Aktivitas potensial yang ditemukan pada ekstrak kulit dan ekstrak biji dengan menggunakan pelarut untuk ekstraksi antioksidan dan antibakteri zat yang pelarut terbaik untuk diekstrak saat dibandingkan dengan pelarut lainnya. Hasil ini memberikan ekstraksi yang tinggi dan juga antioksidan dan aktivitas antibakteri yang kuat. (Thitilertdecha *et al.*, 2008).

Kulit buah dan biji rambutan dapat diekstrak dengan menggunakan pelarut etanol. Etanol merupakan pelarut yang termasuk golongan polar. Pelarut polar merupakan pelarut yang dapat melarutkan senyawa flavanoid dan tanin yang terkandung dalam kulit buah dan biji rambutan yang mana dapat meningkatkan antioksidan di dalam tubuh (Khasanah, 2011).

Flavonoid mempunyai kerangka dasar 15 atom karbon yang terdiri dari

dua cincin benzen (C_6) terikat pada suatu rantai propana (C_3) sehingga membentuk suatu susunan $C_6-C_3-C_6$. Kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C_6 (cincin benzen tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga-karbon (Lenny, 2006). Pada tumbuhan tingkat tinggi flavonoid terdapat baik dalam bagian vegetatif maupun dalam bunga (Robinson, 1995). Sebagian besar flavonoid alam ditemukan dalam bentuk glikosida dimana unit flavonoid terikat pada satu gula. Glikosida adalah kombinasi antara suatu gula dan suatu alkohol yang saling berikatan melalui ikatan glikosida (Lenny, 2006).

2.11.5 Keterkaitan Biji Rambutan dengan Antidiabetes.

Biji rambutan dapat digunakan sebagai antidiabetes, beberapa penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak biji rambutan dapat digunakan sebagai antidiabetes dalam mengatur glukosa dalam darah, Penelitian yang dilakukan Afika (2015) menunjukkan ekstrak biji rambutan dengan dosis 2,34 mg/KgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit hiperglikemia yang diinduksi aloksan. Penelitian lain yang dilakukan oleh Yuda (2015) berdasarkan hasil pengujian kandungan metabolit sekunder, diketahui bahwa ekstrak mengandung senyawa fenol, flavonoid, dan tanin. Berdasarkan pengujian kadar glukosa darah, ekstrak biji rambutan terbukti memiliki aktivitas penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes.

Kandungan komponen pada biji rambutan berupa triterpenoid, terpenoid, flavonoid, fenol dan tanin dapat digunakan sebagai antidiabetes dengan menghambat α -glukosidase dan α -amylase, α -glukosidase berperan penting dalam

hidrolisis oligosakarida dan disakarida didalam usus kecil menjadi glukosa darah (Soeng, 2015).

Penelitian akan kandungan senyawa fenol terbukti dapat menghambat enzim enzim α -glukosidase dalam penyerapan karbohidrat dan rabsorpsi glukosa sehinga dapat memperbaiki kondisi hiperglikemia (Febrinda, 2013). Penelitian lain yang dilakukan Thu Pan *et al* (2013) golongan flavonoid dapat menghambat aktivitas α -glukosidase, adalah melalui ikatan hidroksilasi dan substitusi pada cincin β . Prinsip penghambatan ini yaitu menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa.

2.12.6 Alfa-Glukosidase

Alfa-Glukosidase adalah enzim yang bertanggung jawab terhadap penguraian pati dan disakarida menjadi glukosa. Pati dicerna oleh enzim di dalam usus menjadi gula yang lebih sederhana, kemudian diserap ke dalam tubuh dan meningkatkan kadar gula darah (Chisholm-Burn, et al., 2008). Inhibitor α -Glukosidase secara kompetitif menghambat enzim α -glukosidase di usus dan mengurangi lonjakan kadar gula darah setelah makan dengan memperlambat pencernaan dan absorpsi pati dan disakarida (Katzung et al., 2009). Penghambatan pada enzim α -glukosidase dapat menunda penyerapan karbohidrat pada saluran pencernaan, sehingga dapat mencegah peningkatan konsentrasi glukosa darah setelah makan (Chisholm-Burn, et al., 2008).

Penghambat aktivitas enzim α -glukosidase merupakan salah satu jalur terapi pengobatan DM untuk menurunkan kadar glukosa darah postprandial. Penghambatan kinerja enzim α -glukosidase akan menyebabkan penundaan dalam penguraian oligosakarida dan disakarida menjadi monosakarida (Shinde et al., 2008) sehingga gula darah dalam tubuh penderita DM akan menurun.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar SOD dan MDA pankreas mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan yang digunakan adalah:

- 1 K(-) : Kontrol Negatif (Tanpa ekstrak)
- 2 K(+) : DM + Metmorfin
- 3 P0 : DM + Na CMC 0,5%
- 4 P1 : DM + ekstrak etanol 70% biji rambutan secara peroral dosis 15 mg/kgBB
- 5 P2 : DM + ekstrak etanol 70% biji rambutan secara peroral dosis 19,2 mg/kgBB
- 6 P3 : DM + ekstrak etanol 70% biji rambutan secara peroral dosis 23,4 mg/kgBB

3.2. Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar SOD dan MDA pankreas mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin meliputi :

Variabel bebas : Ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dengan dosis yang berbeda dengan perlakuan

Variabel Terikat : Kadar SOD dan MDA

Variabel kendali : Mencit (*Mus musculus* L.) jantan Galur *Balb-C* berumur 2-3 bulan dan berat badan 20-30 gram sebanyak 24 ekor.

3.3. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar SOD dan MDA pankreas mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin ini dilaksanakan pada bulan Agustus 2017 sampai November 2017 di Laboratorium Fisiologi Hewan Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang dan Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

3.4. Alat dan Bahan

3.4.1 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, mikropipet, tube, inkubator,

sentrifuge, tabung ependorf, kaca benda, stopwatch, mikroskop dan spektrofotometer.

3.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jenis kelamin jantan yang berumur 3-4 bulan dengan berat badan 20-30 gram yang diperoleh dari toko hewan mencit daerah Soehat Malang, biji rambutan, chloroform, alkohol 70%, CMC Na (Carboximethyl 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%, Xanthine Oksidase, TBA, TCA dan aquades

3.5. Prosedur Penelitian

3.5.1 Pembuatan Hewan Model Tipe 2

1. Dipersiapkan hewan coba dengan cara diadaptasikan (aklimatisasi) pada kondisi laboratorium tempat penelitian, dilakukan selama 7 hari (minggu pertama) dan diberi pakan normal dan minum ad-libitum, mencit ditempatkan dengan 5 ekor tiap kandang
2. Pada minggu ketiga hewan coba (kecuali kontrol negatif) diberi perlakuan pakan diet tinggi lemak (high fat diet) dan minum ad-libitum selama 4 minggu setelah aklimatisasi, setiap tikus mendapat 5 gram pakan diet

tinggi lemak, setelah 4 minggu pemberian diet tinggi lemak, mencit dipuaskan semalam.

3. Tiap 1 minggu sesekali hewan coba di cek kadar glukosa darahnya. Pengukuran glukosa darah 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 yang berhubungan dengan kemudian dibiarkan selama 6 detik dan dibaca skala yang terlihat pada layar, dimana satuan skala pengukuran yang terbaca mg/dl. Sebelum dilakukan kadar glukosa darah yang diukur adalah kadar glukosa darah puasa. Kadar glukosa darah puasa normal pada mencit adalah 100 mg/dl.
 - a. Hewan uji kadar glukosa darah < 200 mg/dl dieksklusi dari populasi sampel
 - b. Hewan uji yang glukosa darahnya > 200 mg/dl dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok. Masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit.
4. Hewan uji (kecuali kontrol negatif) diinduksi streptozotocin (STZ) secara intraperitoneal dengan dosis 40 mg/kgBB yang dilakukan secara berulang setiap hari dengan dosis yang sama sebanyak 4 kali atau 4 hari ke depan selama 5 hari. Kemudian mencit diperiksa kadar glukosa darah puasa dan keadaan hiperglikemia yang bermakna akan dijumpai 5-12 hari setelah induksi, biasanya dilakukan pada hari ke-10 setelah penginduksian (Purwanto, 2014). Kadar glukosa melebihi 140 mg/dl dianggap diabetes (Dalimartha, 2007). 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, jarum dimasukkan pada bagian abdomen dan dicoba digerakkan, apabila terasa berat maka sudah masuk pada daerah intraperiotenal. Setelah yakin pada daerah intraperiotenal, maka STZ segera dimasukkan secara perlahan. Selanjutnya abdomen mencit disemprot dengan etanol 70% kembali.

5. Setelah 5 hari dari pemberian STZ dilakukan tes toleransi glukosa darah untuk membuktikan keberhasilan pembuatan hewan coba model diabetes mellitus tipe 2. Tes ini dilakukan dengan cara hewan coba diinduksi glukosa, kemudian kadar glukosa darahnya diukur pada menit ke- 30, 60, 90 dan 120. 0.195 mg/20 grBB. Hewan coba dikatakan sudah mengalami diabetes mellitus tipe 2 apabila rata-rata glukosa darah tiap pengukuran > 200 Mg/dl.

3.5.2 Pembuatan High Fat Diet (HFD)

Pembuatan mencit model diabetes mellitus tipe 2 diawali dengan pembuatan model mencit hiperlipidemia dengan perlakuan *High Fat Diet* (HFD) merujuk pada Zhang (2008) terdiri dari 75 gram lemak sapi kemudian dipanaskan hingga mencair dengan api kecil kemudian ditimbang hingga mencapai 50 gram, selanjutnya dicampurkan dengan pakan BRI sebanyak 118 gram. Masing-masing mencit mendapatkan pakan diet tinggi lemak 5,6 gram perhari.

3.5.3 Pembuatan Larutan Streptozotocin (STZ)

Umumnya untuk membuat mencit model diabetes dilakukan dengan pemberian STZ secara intraperitoneal dosis 40 mg/kgBB/hari selama 4 kali berturut-turut dalam 0,02 M *buffer* salin sitrat pH 4,5. Hanya mencit dengan kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL yang digunakan dalam penelitian. 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). Untuk mengetahui takaran dosis yang dapat diinjeksikan terhadap mencit, maka dapat diketahui sebagai berikut:

Jumlah mencit x BB (berat badan) atau $25 \times 20 = 500$ mg

STZ = 40 mg/kgBB = $\frac{500}{1000} \times 40 = 20$ mg (kebutuhan STZ mencit tiap hari)

Penginduksian STZ dilakukan sebanyak 4 kali, jadi $20 \text{ mg} \times 4 = 80$ mg

Penginduksian STZ tiap ekor = $\frac{20}{1000} \times 40 = 0,8$ mg.

3.5.4 Pembuatan Ekstrak Etanol

Sampel atau simplisia biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dilarutkan dalam etanol 70%. Masing-masing 60 gram serbuk biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) direndam menggunakan 300 ml pelarut etanol 70% selama 24 jam dan diaduk menggunakan shaker selama 3 jam, kemudian disaring. Proses tersebut diulangi hingga diperoleh filtrate yang bening. Filtrate ekstrak yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak pekat. Kemudian ekstrak pekat ditimbang sampai diperoleh

berat konstan untuk menyakinkan bahwa pelarut telah menguap dan didiamkan selama minimal 2 hari dengan ditutup aluminium foil yang dilubangi.

3.6. Pemberian Terapi Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

3.6.1 Pemberian Terapi

1 Perhitungan Dosis

Ekstrak etanol 70% biji rambutan untuk pengobatan dalam penelitian ini diberikan secara peroral dengan dosis: 15 mg/kgBB, 19,2 mg/kgBB dan 23,4 mg/kgBB. 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 Cara pemberian Terapi

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

3.6.2 Penentuan dosis metformin

Pemberian dosis metformin didapatkan sebesar 1,3 mg/20 gr diberikan pada perlakuan kontrol positif mencit (*Mus musculus*) untuk melihat pengaruh obat sintetik terhadap kadar SOD dan MD

3.6.3 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.

3.7 Pengukuran Kadar SOD dan MDA Pankreas

3.7.1 Pengukuran Kadar MDA

Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan metode Thiobarbituric Acid (TBA), dimulai dengan penggerusan organ pankreas dengan berat 0,5 gram ke dalam mortar dingin dan ditambahkan larutan NaCl 0,9%. Homogenat yang terbentuk disentrifugasi dengan kecepatan 800 rpm selama 20 menit. Supernatan diambil sebanyak 100 μ L dimasukkan ke dalam microtube, ditambahkan 550 μ L aquades, 100 μ L TCA 4% 100 μ L HCL 1N, serta 100 μ L Na-Thio dan dihomogenkan dengan vortex. Mulut tabung ditutup dengan aluminium foil dan dipanaskan dalam water bath 100°C. Setelah

dingin, dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit dan supernatan diambil untuk dipindah ke microtube baru, dan diukur absorbansinya dengan alat spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum ($\lambda_{\text{maks}} = 532 \text{ nm}$).

3.7.2 Pengukuran Kadar SOD

Superoxide dismutasi (SOD), diambil 10 mg organ dihomogenkan, ditambahkan 1 ml PBS, ditampung di opendof, ditambah Xerotine 100 μl , Xerotine Oksidase 100 μl , NBT 100 μl , diinkubasi T 30°C sebelum 30 menit, di sentrifuge 3500 rpm selama 10 menit, diambil supernatan, ditambahkan PBS 3500 ml, di spektro menggunakan maks (500-600 nm)

3.8 Analisis Data

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* keenam 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 (*Nephelium lappaceum* L) Terhadap Kadar SOD Pankreas Mencit yang di Induksi Streptozotocin

Keadaan hiperglikemia pada diabetes menyebabkan penurunan antioksidan dan kenaikan kadar radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif, hiperglikemia dapat menginduksi peningkatan radikal bebas melalui autooksidasi glukosa, pembentukan Advance Glycation End product (AGEs), dan peningkatan aktivitas jalur polyol (sorbitol) (Suastuti,2015). Pankreas merupakan salah satu organ target yang dapat rusak akibat radikal bebas, kerusakan pada sel- β pankreas disebabkan akumulasi ROS akibat peningkatan glukosa, Pada diabetes tipe 2, ROS menurunkan sintesis insulin dan mengaktifkan jalur apoptosis sel β Pankreas (Drews, 2010).

Salah satu indikator kerusakan oksidatif seringkali diukur dengan pengukuran enzim superoksida dismutase (SOD) dan peroksidasi lipid yaitu malondialdehid (MDA). Data yang diperoleh dari hasil perhitungan kadar SOD pada pankreas mencit (*Mus musculus*) kemudian diberi perlakuan berupa ekstrak biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dengan 3 dosis berbeda dapat dilihat pada lampiran 4.

Data yang diperoleh selanjutnya diuji dengan menggunakan analisis variansi (ANOVA) dengan taraf signifikansi 5%. Hasil uji variansi (ANOVA) dapat dilihat pada Lampiran 4. Lampiran 4 menunjukkan nilai signifikansi $p < 0,05$ ($0,008 < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesa nol (H_0) ditolak

dan hipotesa 1 (H_1) diterima. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian perlakuan ekstrak etanol 70 % biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dapat mempengaruhi kadar SOD pada pankreas mencit yang diinduksi streptozotocin.

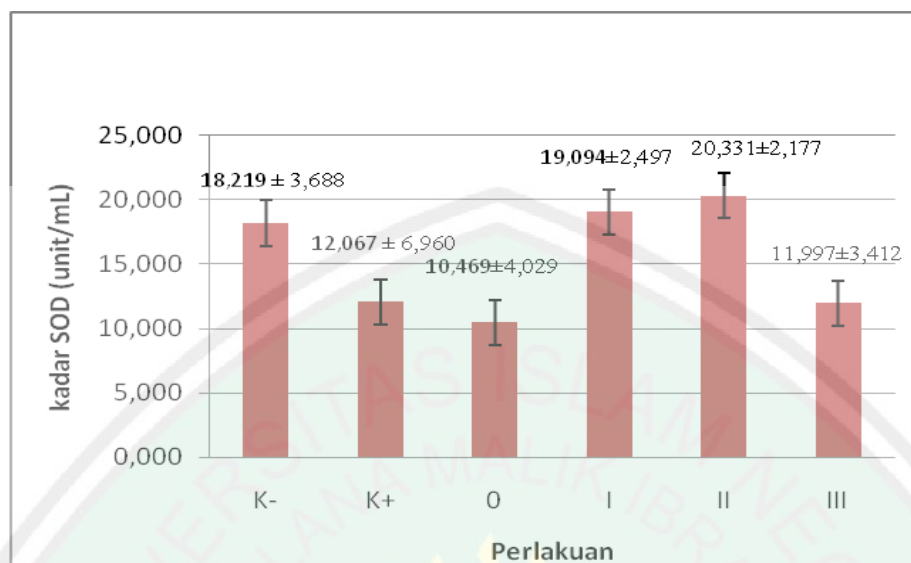
Untuk dapat mengetahui ada tidaknya perbedaan pada tiap perlakuan serta dosis yang paling efektif, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji DMRT pada taraf signifikansi 5%. Tabel 4.1 berikut ini adalah ringkasan hasil perhitungan DMRT mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol 70 % biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L)

Tabel 4.1. Hasil Uji Duncan dan Rata-Rata Kadar SOD Pankreas Mencit (*Mus musculus*)

Kelompok perlakuan	N	Rata-rata \pm SD (unit/mL)
P0 (Dosis 0 mg/kgBB)	4	10,469 \pm 4,029 ^a
P3 (Dosis 23,4 mg/kgBB)	4	11,997 \pm 3,412 ^{ab}
K+ (Kontrol Positif)	4	12,066 \pm 6,960 ^{ab}
K- (Kontrol negatif)	4	18,219 \pm 3,688 ^{bc}
P1 (Dosis 15 mg/KgBB)	4	19,094 \pm 2,497 ^c
P2 (Dosis 19,2 mg/KgBB)	4	20,33 \pm 2,177 ^c

Keterangan : Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan

Dari tabel 4.1 dapat ditunjukkan bahwa terdapat perbedaan antar perlakuan pemberian Ekstrak etanol 70% biji rambutan terhadap kenaikan kadar SOD pankreas mencit (*Mus musculus*) yang di Induksi Streptozotocin. Kontrol negatif berbeda nyata dengan P0 (tanpa ekstrak). P0 (tanpa ekstrak) juga berbeda nyata dengan P1 dan P2.



Gambar 4.1 Diagram nilai rata-rata perubahan kadar SOD pada pankreas mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin setelah pemberian ekstrak biji rambutan

Dari hasil penelitian menunjukkan pada perlakuan P0 dengan dosis 0 mg/KgBB tanpa perlakuan terapi ekstra etanol 70% biji Rambutan berbeda nyata dengan kontrol negatif yang menunjukkan terjadinya stres oksidatif pada perlakuan P0 tanpa terapi, hal ini disebabkan terjadi hiperglikemia (peningkatan glukosa), glukosa yang meningkat menyebabkan gangguan keseimbangan glukosa, Glukosa yang telah masuk ke dalam sel akan langsung dimetabolisme melalui mekanisme glikolisis menjadi asam piruvat. Karena glukosa yang masuk ke dalam sel meningkat, asam piruvat yang dihasilkan pun juga meningkat. Kemudian, asam piruvat akan masuk ke dalam mitokondria untuk dimetabolisme lebih lanjut melalui siklus asam trikarboksilat (TCA). Siklus ini menyebabkan terbentuknya donor elektron. Donor elektron utama adalah NADH yang mendonorkan elektron pada kompleks I, dan FADH₂ yang mendonorkan elektron.

Pada sistem dapat menyebabkan elektron keluar atau bocor dari rantai respirasi. Elektron yang keluar akan berinteraksi dengan O_2 membentuk anion superoksida yang merupakan prekursor ROS. Dengan demikian, donor elektron yang meningkat akan menghasilkan kebocoran elektron yang besar pula sehingga meningkatkan ROS. ROS yang tinggi akan menghasilkan keadaan stres oksidatif di dalam mitokondria sel β pankreas (Drews, 2010).

Pada kondisi normal radikal bebas didalam tubuh diseimbangkan dengan aktivitas antioksidan enzimatik, yaitu dengan mengubah radikal bebas menjadi senyawa lain yang tidak berbahaya bagi tubuh, salah satu diantaranya yaitu superoksida dismutase (SOD), SOD mengkatalisis reaksi dismutasi radikal bebas anion superoksida (O_2^-) menjadi H_2O_2 dan molekul oksigen sehingga tidak berbahaya bagi sel (Halliwell, 2006). Hal ini terlihat pada kontrol negatif. Kontrol negatif menunjukkan perbedaan nyata dengan perlakuan P0 tanpa pemberian ekstrak. Pada P0 terjadi peningkatan ROS berlebih sehingga SOD tidak mampu megkatalis radikal bebas hal ini ditunjukkan pada notasi yang berbeda pada uji duncan tabel 4.1

Peningkatan ROS menjadikan sumber hidrogen peroksida yang mampu menghambat Cu/ZnSOD. Akibat yang ditimbulkan berupa peningkatan aktivitas radikal superoksida serta kerusakan enzim superoksida dismutase (SOD) yang dapat menyebabkan penurunan aktivitas SOD (Setiawan, 2005). Superoxide dismutase (SOD) merupakan suatu antioksidan endogen yang bekerja pada tahap awal reaksi biokimia yang menghasilkan ROS. Sehingga SOD disebut antioksidan utama dan pertama yang melindungi tubuh terhadap radikal bebas.

Sebagai antioksidan, SOD bekerja mengkatalisa radikal superoksida (O_2^-) yang terdismutasi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) (Dharma, 2012). Hal ini menyebabkan Aktivitas SOD dijadikan indikator pengukuran tingkat stres oksidatif didalam tubuh (Lisa, 2015). Berdasarkan tabel 4.1 menunjukkan perbedaan nyata kadar SOD pada dosis P1 (15mg/kgBB) dan P2 (19,2mg/KgBB) dibandingkan kontrol positif dan P0 (tanpa ekstrak) hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi ekstrak etanol 70% biji rambutan dapat meningkatkan kadar SOD pada pankreas mencit yang diinduksi streptozotocin.

Ekstrak etanol 70% biji rambutan mengandung antioksidan seperti flavonoid, fenol dan tanin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian yang dilakukan Fika (2016) biji rambutan mengandung senyawa fenol, flavonoid dan tanin yang dapat menurunkan kadar glukosa. Penelitian yang dilakukan Soeng (2015) dan Zulhifri *et al* (2010) biji rambutan mengandung flavonoid dan tanin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat α -glukosidase dan dapat dijadikan antidiabetik yang digunakan sebagai terapi target untuk mengurangi hiperglikemia. (Febrianto, 2012)

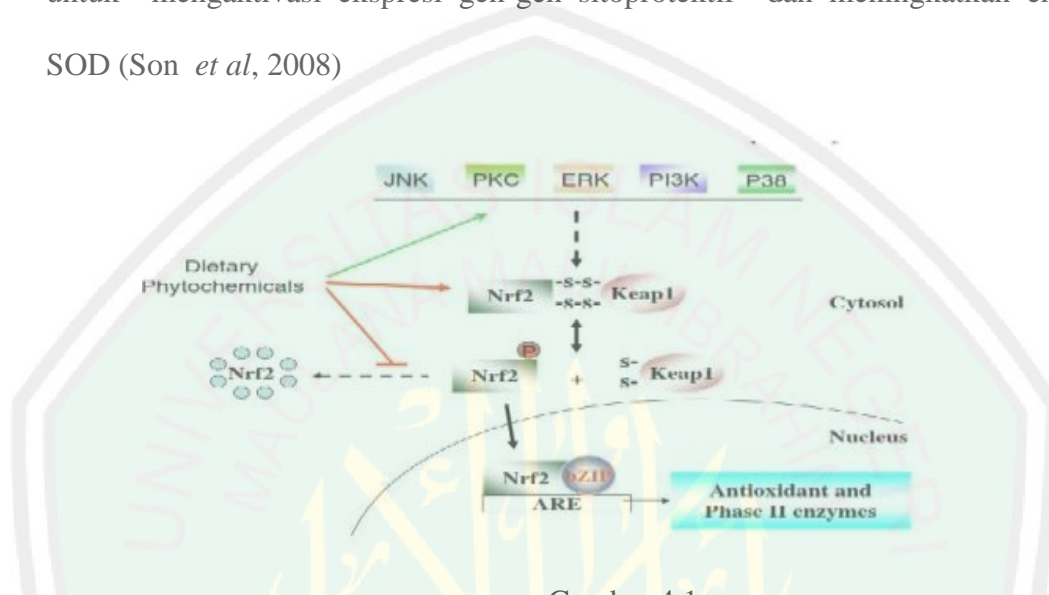
Sebagai antidiabetik kandungan flavonoid, fenol dan tanin pada biji rambutan dapat menghambat α -glukosidase dalam pengaturan kadar glukosa (Febrinda *et al*,2013). α -glukosidase adalah enzim utama pada penyerapan karbohidrat katalis hidrolisis dari ikatan 1,4- α -glukosidase dalam karbohidrat dengan melepaskan α -glukosidase dan memicu kenaikan kadar glukosa darah setelah makan. karbohidrat akan dicerna oleh enzim didalam mulut dan usus menjadi gula yang lebih sederhana kemudian diserap ke dalam tubuh dan

meningkatkan kadar gula darah. Proses pencernaan karbohidrat tersebut menyebabkan pankreas melepaskan enzim alpha-glukosidase ke dalam usus yang akan mencerna karbohidrat menjadi menjadi oligosakarida yang kemudian akan diubah lagi menjadi glukosa oleh enzim alpha-glukosidase yang dikeluarkan oleh sel-sel usus halus yang kemudian diserap ke dalam tubuh. Dengan dihambatnya kerja enzim alpha-glukosidase, kadar glukosa dalam darah dapat dikembalikan dalam batas normal (Bosenberg, 2008). penghambatan α -glukosidase bisa menunda penyerapan karbohidrat intestinal dan memperlambat kenaikan glukosa darah (Wu C, *et al*, 2012). Pada penderita DM terhambatnya aktivitas enzim ini menyebabkan berkurangnya glukosa yang diserap oleh usus sehingga berkurang pula glukosa yang masuk kedalam aliran darah (Purwatresna, 2002)

Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan secara langsung yaitu dengan menurunkan produksi ROS, flavonoid menyumbangkan atom hidrogen, sehingga flavonoid akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi senyawa yang lebih stabil (Wayan, 2012). Mekanisme flavonoid secara tidak langsung yaitu melalui aktivasi *nuclear factor erythroid 2 related factor 2* (Nrf²) yang mengakibatkan peningkatan gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan seperti gen SOD (Jawi, 2012). Dalam kondisi normal, Nrf2 terikat pada Keap1 dan terdapat dalam sitoplasma bersama protein aktinsitoskeleton (Mann *et al.*, 2007).

Sebaliknya, Nrf2 yang terpapar oleh senyawa yang bertindak sebagai inducer seperti antioksidan, inducer tersebut kemudian bereaksi dengan sistein pada Keap1 mengakibatkan pelepasan Nrf2 dari Keap1. Nrf2 kemudian

mengalami translokasi menuju nukleus dan berikatan dengan *Antioxidant Response Element* (ARE) bersama protein *small musculoaponeurotic fibrosarcoma* (sMaf) untuk mengaktivasi ekspresi gen-gen sitoprotektif dan meningkatkan enzim SOD (Son *et al*, 2008)



Gambar 4.1

Mekanisme aktivasi Nrf2/ARE oleh Senyawa Fitokimia (Son,*et al*, 2008)

Nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 merupakan suatu basic region-leucine zipper (bZIP) transcription factor dan anggota Cap 'n' Collar (CNC) family, yang juga termasuk NF-E2, Nrf1, Nrf3, Bach1 dan Bach2. Nrf2 menengahi respon seluler akibat terpapar berbagai macam inducer seperti oksidan atau xenobiotic dengan cara berikatan pada elemen dari promotor gen sitoprotektif. Nrf2 diaktivasi oleh perubahan kondisi redoks sel dan berfungsi memulihkan homeostasis dengan mengontrol antioksidan, xenobiotic, dan enzim sitoproteksif lainnya (Baird *et al*, 2011).

Selain flavonoid, biji rambutan juga mengandung senyawa tanin dan fenol yang dapat mengurangi kadar glukosa darah, dengan menghambat enzim α -glukosidase yang berperan dalam reabsorpsi glukosa (Bosenberg, 2008). Penelitian

lain akan kandungan senyawa fenol terbukti dapat menghambat enzim enzim α -glukosidase dalam penyerapan karbohidrat dan rabsorpsi glukosa sehinga dapat memperbaiki kondisi hiperglikemia (Febrinda, 2013). Perbaikan kondisi hiperglikemia dalam darah dapat menurunkan kadar ROS dan meningkatkan kadar SOD (Wiryanana, 2008).

4.2. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Terhadap Kadar MDA Pankreas yang di Induksi Streptozotocin

Selain dengan pengukuran kadar SOD, stres oksidatif juga dapat dilakukan dengan pengukuran kadar malondealdehid (MDA), Malondialdehid terbentuk dari peroksidasi lipid (lipid peroxidation) pada membran sel yaitu reaksi radikal bebas (radikal hidroksil) dengan *poly unsaturated fatty acid* (PUFA). Peningkatan MDA ini menandakan adanya proses peroksidasi lemak yang berpotensi menjadi penyebab komplikasi baik mikro maupun makrovaskular (Marjani, 2010).

Data yang diperoleh dari hasil pengukuran kadar MDA pada pankreas Mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin kemudian diberi perlakuan Ekstrak etanol 70% biji dapat dilihat pada lampiran 5. Pada lampiran 5 bahwa data tidak terdistribusi secara normal kemudian dilakukan transformasi data. Setelah dilakukan transformasi data dan diuji normalitasnya dengan uji Kolmogorov-Smirnov, test signifikansinya menunjukkan $P < 0,05$ ($0,034 < 0,05$) hal ini menunjukka bahwa data tetap tidak terdistribusi secara normal sehingga tidak perlu diuji parametrik dan non parametrik. Tabel 4.2 menunjukkan ringkasan data secara deskriptif

Tabel 4.2 Hasil rata-rata kadar MDA Pankreas mencit

Perlakuan	Rata-Rata \pm SD (ng/ml)
P2 (Dosis 19,2 mg/kg/BB)	0.103 \pm 0,025
P1(Dosis 15 mg/kgBB)	0,111 \pm 0,024
K- (Kontrol negatif)	0,178 \pm 0,054
P3 (Dosis 23,4 mg/KgBB)	0,510 \pm 0,029
K+(Metmorfin 1,3 mg/KgBB)	0,512 \pm 0,117
P0 (Dosis 0 mg/KgBB)	1,674 \pm 0,127

Dari penelitian yang dilakukan, pengukuran kadar MDA tertinggi pada perlakuan P0 yaitu tanpa perlakuan pemberian ekstrak terapi, kadar MDA perlakuan P0 lebih tinggi dibandingkan kontrol negatif hal ini menunjukkan P0 mengalami stres oksidatif akibat meningkatnya radikal bebas, peningkatan radikal bebas yang berlebih menyebabkan peningkatan pembentukan proses peroksidasi lipid meningkat sehingga produksi MDA juga meningkat (Yustika, 2013) Hal ini menyebabkan MDA seringkali digunakan sebagai pengukuran stres oksidatif (Halliwel, 2003)

Mekanisme pembentukan MDA melalui peroksidasi lipid diawali dengan penghilangan atom hidrogen (H) dari molekul lipid tak jenuh rantai panjang oleh gugus radikal hidroksil (OH), sehingga lipid bersifat radikal. Kemudian radikal lipid ini bereaksi dengan atom oksigen (O₂) membentuk radikal peroksil (OO), yang selanjutnya menghasilkan MDA (dengan ikatan tak jenuh lebih dari tiga) (Yustika, 2013).

Pada perlakuan P0 mengalami stres oksidatif melalui jalur hiperglikemia yang disebabkan kerusakan sel β pankreas akibat penumpukan radikal bebas yang dihasilkan dari induksi streptozotocin. Kerusakan sel β pankreas menyebabkan defisiensi insulin sehingga menyebabkan hiperglikemia (Kashiwagi, 2001). Keadaan hiperglikemia dapat menginduksi peningkatan radikal bebas di dalam tubuh yang akan menyebabkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan melalui siklus reaksi redoks yang bergantung pada $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ (Gawel *et al.*, 2004). Reaksi antara radikal bebas hidroksi dengan membran lipid, yang disebut dengan peroksidasi lipid akan menyebabkan kerusakan membran sel dan menghasilkan radikal MDA dan hidrogen peroksida (H_2O_2).

Penurunan MDA pada perlakuan P1 dan P2 dibandingkan perlakuan P0 (tanpa ekstrak) dan kontrol positif. Hal ini menunjukkan ekstrak etanol 70% biji rambutan dapat menurunkan kadar MDA pankreas mencit (*Mus musculus*). Ekstrak etanol 70% biji rambutan dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid pada tahap inisiasi dan propagasi. Pada tahap inisiasi, peroksidasi lipid dapat dicegah oleh peredam radikal bebas. Sementara pada tahap propagasi diputus oleh peredam radikal peroksi seperti antioksidan flavonoid ($\text{LOO} + \text{FL}\cdot\text{OH} \longrightarrow \text{LOOH} + \text{FL}\cdot\text{O}$, FL-OH adalah flavonoid) (Middleton Jr *et al.*, 2000)

Mekanisme lain dalam menurunkan kadar MDA yaitu dengan peningkatan antioksidan endogen seperti kadar SOD. Flavonoid dapat meredam pembentukan ROS dan memperbaiki kondisi hiperglikemia sehingga dapat meningkatkan kadar

SOD dan menetralkan senyawa radikal bebas maka, kadar malondialdehyde pun dapat diturunkan dan terjadi perbaikan stres oksidatif (Jawi, 2008).

Peningkatan kadar SOD dan penurunan kadar MDA mengacu pada perbaikan kondisi stres oksidatif, karena diperlukan keseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas didalam tubuh untuk mencegah stres oksidatif dan mencegah kerusakan jaringan pada tubuh (Bahri, 2011)

Hal ini berkaitan dengan firman Allah dalam surat Al-Infithar 83: (7-8)

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

Artinya : yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang, 8. dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu.

Kata (رب) bersumber dari akar kata (غرك) memiliki arti yang berbeda namun pada akhirnya mengacu makna pengembangan, peningkatan, ketinggian, kelebihan serta memperbaiki keadaan makhluknya dalam hal ini adalah peningkatan kadar SOD dan penurunan kadar MDA dapat memperbaiki keadaan makhluknya melalui perbaikan kondisi stres oksidatif (Shihab, 2002)

Kata (فعدلك) terambil dari kata (عدل) yang antara lain berarti seimbang. Kata disamping dapat berarti menjadikan anggota tubuh seimbang, serasi hingga tampak harmonis. Namun, keseimbangan tentunya bukan pada anggota tubuh saja tapi juga pada mekanisme mekanisme lain yang terjadi didalam tubuh salah satunya yaitu keseimbangan antioksidan dan jumlah radikal bebas yang

dihasilkan. Berdasarkan hasil pengamatan pada kadar SOD dan MDA diketahui bahwa kadar SOD tertinggi yaitu $20,33 \pm 20,337$ U/ml dan kadar MDA terendah yaitu 0,103 ng/ml pada perlakuan pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan dengan dosis 19,2 mg/kgBB, sehingga dosis efektif pemberian ekstrak etanol biji rambutan yaitu pada dosis 1 dan 2.

Setiap obat memiliki dosis masing masing sebagai mana tertera dala surat al Qamar (54):

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ .

Artinya: *Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran.*

Berdasarkan kata (خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ) ayat ini dijelaskan bahwa sesungguhnya Allah SWT menciptakan segala sesuatu menurut ukuran, maksud dari kata tersebut segala sesuatu yang ada di bumi ini sudah ada ukuran (As-Suyuthi, 2010). Penetapan ukuran diartikan yaitu kejadian takdir dan segala sesuatu sudah ada ketetapan dan perhitungan oleh Allah SWT, ayat tersebut bisa dijadikan landasan dalam ilmu sains khususnya dalam bidang kedokteran di dalam penggunaan dosis bisa diukur dosis yang dapat mengobati ataupun meracuni. Penelitian ini membahas dosis yang paling efektif adalah dosis P1 (15 mg/KgBB) dan dosis P2 (19,2 mg/KgBB). Kata (قَدَرٍ) dari segi bahasa berarti kadar tertentu yang telah ditetapkan terhadap segala sesuatu dengan suatu sistem, kata ini dapat bermakna yaitu dosis tertentu yang telah ditetapkan dalam pengaturan kadar SOD dan MDA yang mengatur perbaikan kondisi stres oksidatif (Shihab, 2003).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Ada pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum L*) terhadap kenaikan kadar SOD dan penurunan Kadar MDA mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin.
2. Dosis pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum L*) yang optimal pada kenaikan kadar SOD dan Penurunan kadar MDA mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin yaitu dosis 19,2 mg/KgBB.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka disarankan perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang sitoksitas potensi ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum L*) dengan dosis 23,4 mg/KgBB terkait dengan dosis optimal dan interval dosis yang digunakan serta dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum L*) terhadap struktur kerusakan organ maka perlu diamati histologi pankreas mencit (*Mus musculus*) menggunakan pewarnaan HE

DAFTAR PUSTAKA

- Afika, M., Sastramihardja, H. S., Indriyanti, R. A. 2015. Efek Ekstrak Etanol Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum*L.) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Puasa Mencit Model Diabet. *Prosiding Pendidikan Dokter* ISSN: 2460-65
- Agarwal, Ashok.,2005 Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* Vol. 3, No.1 : 1-8.
- Algameta, Elfara Diaz. 2009. Uji Aktivitas Antioksidan Tablet Everescent Dewandaru (*Eugenia unifolia* L.) dan Sambiloto (*Andrographis paniculata* L.) pada Tikus yang Dibebani Glukosa. *Skripsi*. Solo: UMS.
- Al-Qarni, A. 2008. *Tafsir Muyassar, Jilid 1. Terjemahan Tim Qitshi Press*. Jakarta :Qisthi Press.
- Annisa, Chyntia, Fabianto, 2014, Hipoksia Berpeluang Mencegah Kerusakan Sel β Pankreas pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: *Tinjauan Biologi Molekular*, vol 41 No 3
- Arulselvan, S., Perumal Pillai, E.B., Subramanian, K. and Santhakumar, A.R. 2006. "Strength Behaviour in Brick Joints". *Proceedings of National Conference on 2006 Coimbatore Institute of Technology*
- American Diabetes Association. 2015. Diabetes Care. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. Vol 38.
- Aziz AA, Kenney LS, Goulet B, Abdel-Aal E-S. 2009; Dietary Starch Type Affects Body Weight and Glycemic Control in Freely Fed but Not Energy-Restricted Obese Rats. *The Journal of Nutrition*. Vol 139(10):1881-9
- Bahri, samsul, 2011 Pengaruh Pemberian Bentuk Sediaan Pegagan Terhadap Kadar SOD dan MDA Otak Tikus Putih Betina yang Di induksi Aloxan. *Skripsi*. Malang : Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
- Baird, L., Albena, T., dan Dinkova-Kostova. 2011. The Cytoprotective Role of the Keap Nrf2 Pathway. *Arch Toxicol*. 85:241–72
- Brownlee M, Robertson RP, Harmon J. . 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*: Vol 20 : 414-813
- Bosenberg LH. The mechanism of action of oral antidiabetic drugs: a review of recent literature *Metabolism and Diabetes of South Africa*. 2008. *The Journal of Endocrinology*. Vol 13(3):80-8

- Campbell, Neil A, 2004. *Biologi, (Terj.): Manalu, W. Biologi. Edisi kelima jilid III*. Jakarta : Erlangga.
- Dalimartha, Setiawan, 2003), *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia, Jilid 3*. Jakarta, Puspa Swara
- DepKes RI, 2005, *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Meliitus* Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik, Direktorat Jendral Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, 21-34, Jakarta.
- Dharma. 2012. peran antioksidan endogen dan eksogen terhadap kesehatan. *Jurnal Medical*, vol 39 (10)
- Drews G, Krippeit-Drews P, Düfer M. Oxidative stres and beta-cell dysfunction. *Eur J Physiol*. 2010; 460:703–18.
- Droge W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82: 47-95
- Etuk, E.U. (2010). Animals Models for Studying Diabetes Mellitus. *Agriculture and Biology Journal of North America*.1(2):130-134.
- Febrianto NA, Abdullah WNW, Yang TA. 2012. Effect of fermentation time and roasting process on the antioxidant properties of rambutan (*Nephelium lappaceum*) seed fat. *Archives Des Sc Vol* ; 65: 694-702
- Febrinda Andi, Made Astawan, Tutik dan Nancy, 2013, Kapasitas Antioksidan dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak, *Jurnal Teknol dan Industri Pangan* vol 24 no 2
- Fika, Hilmiyatu Durry, 2016, Uji Efek Anti Hiperglikemik Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Pada Tikus Jantan dengan Metode Aloksan. *Skripsi*. Jakarta :Universitas Syarif Hidayatullah
- Foster,D.W. 2000. *Diabetes Mellitus:Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Companies.
- Ganong, WF. 2008, Fisiologi Kedokteran Edisi 22. Jakarta : EGC.
- Gawel S., M. Wardas, E. Niedworok and P. Wardas. 2004. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. *Wiad Lek*, 57(9-10): 453-55
- Ghoffar, M. Abdul. 2002. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 3*. Jakarta: Pustaka Imam Asy-Syafi'i
- Groop LC. 2001. *Type 2 diabetes mellitus: Pathogenesis and Treatment. In Endocrinology and Metabolism*. Mc Graw-Hill, England. 2001: pp 607-14.

- Guyton AC. 1994. *Fisiologi Kedokteran (Textbook of Medical Physiology)*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran (EGC).
- Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM, 2002, Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, , 105(14):1656-1662.
- Hairi. 2013. Hubungan Antara Tingkat Pengetahuan Tentang Diabetes Mellitus Dengan Gaya Hidup Penderita Diabetes Mellitus Tipe II Di Desa Nyatnyono, Kecamatan Ungaran Barat, Kabupaten Semarang. *Thesis* :Universitas Negeri Semarang
- Harjanto.2003. Petanda biologis dan faktor yang mempengaruhi derajat stres oksidatif pada latihan olahraga aerobik sesaat, *Disertasi* surabaya : program pasca sarjana universitas airlangga
- Halliwell, 2003 *Free Radical in Biology, and Medicine*, New York.: Oxford University Press,.
- Harding, Anne Helen, 2003. Dietary Fat and Risk of Clinic Type Diabetes. *American Journal of Epidemiology*. 15(1)
- I Wayan S, I Made J. 2012. Ekstrak Air Daun Ubijalar Ungu Memperbaiki Profil Lipid dan Meningkatkan Kadar SOD Darah Tikus yang Diberi Makanan Tinggi Kolesterol [*skripsi*]. Bali: Universitas Udayana.
- Inoue M, 2001, *Protective Mechanisms Against Reactive Oxygen Species*, In: *Arias IM The Liver Biology And Pathobiology* Lippincott Williams and Wilkins 4th ed. Philadelphia
- Janero DR (1990) Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indexes of lipid-peroxidation and peroxidative tissue-injury. *Free Radic. Biol. Med.* 9: 515-540.
- Jawi, I Made dan Dewa Ngurah Suprpta. 2008. Ubi Jalar Ungu Menurunkan Kadar MDA dalam Darah dan Hati Mencit setelah Akti vitas Fisik Maksimal *Jurnal Veteriner*
- Junaidi, Najib. 2010. *Tafsir Jalalain*. Surabaya : PT. eLBA Fitrah Mandiri Sejahtera
- Kashiwagi, 2001. Complications of Diabetes Mellitus and oxidative stress. *JMAJ*.44(12) 521-528
- Kaleem, M. 2006. *Antidiabetic and Antioxidant Activity of Annona squamosa Extract in Streptozotocin-induced Diabetic Rats*. Aligarh: Aligarh Muslim.

- Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, dan Matsuoka T 2010. *Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis*. *Mediators Inflamm*. 2010. 2010: 453892
- Kevin C, Kregel, Hannah J, Zhang. 2006. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 292:R18-R36.
- Khasanah, A.N., 2011. Uji Aktivitas Penangkap Radikal Ekstrak Etanol, Fraksi - Fraksi dari Kulit Buah dan Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Serta Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid Totalnya. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Kumalaningsih, S. 2007. *Antioksidan Alami*. Surabaya: Tribus Buana
- Kusumaningrum, YN. Aktivitas antibakteri ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) terhadap staphylococcus aureus & escherichia coli [Tesis]. Bogor:
- Leily Amalia, Ikeu Ekayanti. 2007, *Effectiveness of Various Antioxidant Supplements on Reducing Oxidative Status (Level of Plasma Malondialdehyd (MDA) among Extension Students of Bogor Agriculture University)*.
- Lisa. 2015. Melatonin Menghambat Penurunan Aktivitas Superoksida Dismutase Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Dengan Aktivitas Fisik Berlebih. *Thesis*. Pascasarjan Udayan: Denpasar
- Mann, G. E., Niehueser-Saran, J., Watson, A., Gao, L., Ishii, T., Winter, P. de., dan Siow, R. C. M. 2007. Nrf2/ARE Regulated Antioxidant Gene Expression in Endothelial and Smooth Muscle Cells in Oxidative Stress: Implications for Atherosclerosis and Preeclampsia. *Acta Physiologica Sinica*. 59 (2):117-27.
- Maritim A, Sanders R, Watkins JI: Effects of alpha-lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem* 2003, 14(5):288-294.
- Marjani A. 2010. Lipid peroxidation alterations in type 2 diabetic patients. Pakistan, *Journal of Biological Sciences*. 13(15): 30-723.
- Masharani U., Karam J.H. 2001. *Pancreatic hormones & diabetes mellitus*. In *Greenspan F.S., Gardner D.G., eds. Basic & clinical endocrinology. 6 thed*. New York: Mc. Graw Hill. p. 623-48
- Merentek, E., 2006, Resistensi Insulin Pada Diabetes Mellitus Tipe 2, *Cermin Dunia Kedokteran*, No 150, 39-41, Poliklinik Endrokrin Metabolik, Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Gowa, Makasar.

- Middleton Jr, E., C.Kandaswami, and T .C.Theoharides. 2000. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacological Review*. Vol 52: 673–751
- Misnadiarly. 2006. *Diabetes Melitus: ulcer, Gangrene, Infeksi*, Jakarta: Pustaka Obor
- Moussa SA 2008. Oxidative stress in Diasbetes mellitus. Romanian, *J Bhiophys*, Vol. 18, No. 3, P. 225–236, Bucharest.
- Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 2000. *Harper's Illustrated Biochemistry* (25th ed.). New York: McGraw-Hill
- Mustofa, 2015, Pemendekan Telomer Pada Penderita Diabetes Melitus (DM), *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 23 (3)
- Nijveldt R, van Nood E, van Hoorn DEC, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen AM. 2001. Flavonoids: a Review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin. Nutr.* 74:418–425
- Nuttal SL, Dunne F, Kendal MJ, Martin U. 1999, Age-independent oxidative stress in elderly patiens with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Q J Med*;92:33-8.
- Nurawati, D. 2002. Profil Imunohistokimia Enzim Antioksidan Copper, zinc superoksida dismutase (Cu, Zn-SOD) pada ginjal tikus hiperkolesterolemia. *Skripsi*. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan, IPB
- Opara, Imanuel.2005. *Nutrition and Diabetes Pathophysiology and Management*. London: Taylor and Francis
- Posdatin. 2014. *Waspada Diabetes "Eat Well Live Well"*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Price, S and Wilson, L. 2005. *Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6*. Jakarta: EGC.
- Prihatman, Kemal. 2000. *Tentang Budidaya pertanian Rambutan (Nephelium lappeceum)*. Jakarta : Kantor Deputi Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Permasalahannya Ilmu Pengetahuan dan Teknologi
- Purwatresna, E. 2012. *Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air Dan Etanol Daun Sirsak Secara Invitro Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase*. Bogor:IPB
- Rahman, S., M, Rabbani., Sahidullah., Muhammad., Iqbal. 2007. Studies on In vitro Culture Characteristics of adherent baby Hamster Kidney-21 (BHK-21) Cell lines. *International Journal of Agriculture and Biology*
- Ramaiah, S. 2003. *Diabetes*. Jakarta :Penebar Swadaya

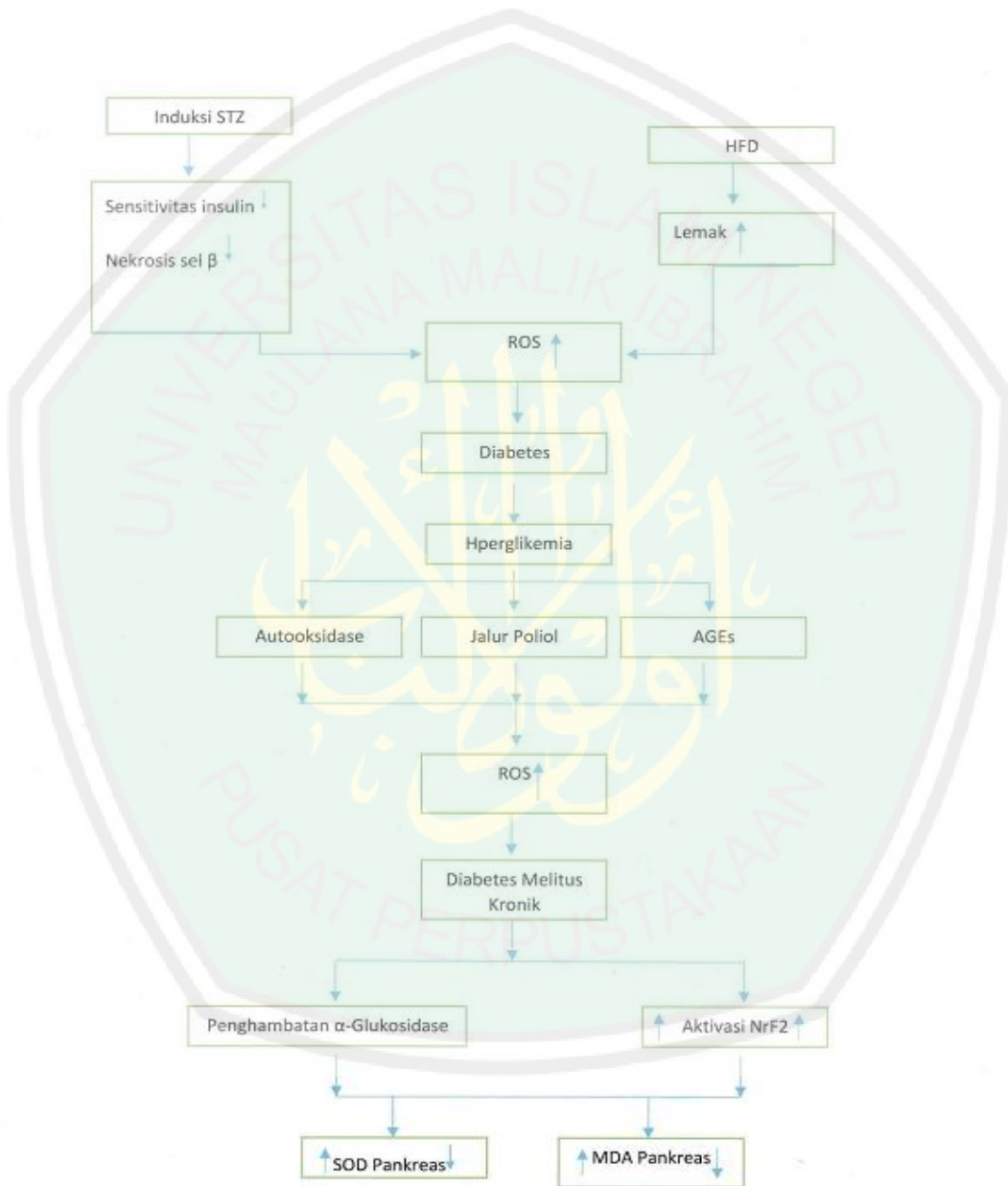
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 2003;52:581–7
- Setiawan.2005.Bambang dan Suhartanto Eko. stres oksidatif dan peran antioksidan pada diabetes melitus. *Jurnal Kedokteran Indon*. Vol 55 (2)
- Shihab, M Quraish. 2002. *Tafsir Al-Mishbah Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an Volume 8*. Jakarta: Lentera Hati
- Shihab, M Quraish. 2003. *Tafsir Al-Mishbah Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an Volume 13*. Jakarta: Lentera Hati
- Slamet. 2006. *Diabetes melitus di Indonesia Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta : Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Soewolo. 2000. *Pengantar Fisiologi Hewan*. Jakarta: Departemen Pendidikan Nasional
- Soeng, S.Endang.dan wahyu.2015. Inhibitory Potential of Rambutan Seeds Extract and Fractions on Adipogenesis in 3T3-L1 Cell Line. *Journal of Experimental and Integrative Medicine* Vol. 5 Issue 1
- Son,T.G.,Camandola,S. dan Mattson, M. P. 2008. Hormetic Dietary Phytochemicals. *Neuromol Med*. 10: 236-46
- Suastuti. 2015. Pemberian Ekstrak Daun Sirsak Untuk Memperbaiki Kerusakan Sel Beta Pankreas Melalui Penuruna Kadar Glukosa Darah, Advanced Glycation And Product Dan 8-Hidroksi-2-DioksiGuanosin Pada Tikus Wistar Hiperglikemia. *Jurnal Kimia* Vol 9 (2):289-295
- Suryani, Nany, Endang, Tinny, dan Aulanni`am. 2013. Pengaruh Ekstrak Biji Metanol terhadap Peningkatan Kadar Insulin, Penurunan Ekspresi TNF- α dan Perbaikan Jaringan Pankreas Tikus Diabetes. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. 27, No. 3
- Vidya AR, Yadev AK, Dhanbal SP 2009.Antioxidant and antimicrobial activity of rhizome of *Curcuma aromatica* and *Curcuma zedaria*, Leaves of *Arbutilon indicum*. *Arch. Pharm. Res*. 1(1): 14-19.
- Suarsana, Bambang, Tutik, 2010, Suratman, dan Amali Fityan. 2007. *Tafsir Alqur'an Al-Aisar (Jilid 4)* .Jakarta Timur : Darus Sunnah Press
- Szkudelski T. 2001. The mecanism of alloxan and streptozotocin action in betha cell oft ratp. *Physiology*. 50 : 536-546.
- Tejasari. 2000. Efek proteksi bioaktif oleoresin rimpang jahe (*Zingiber officinale roscoe*) terhadap fungsi limfosit secara in- vitro [disertasi]. Bogor: Program Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor.

- Thitilertdecha, N., A. Teerawutgulrag, dan N. Rakariyatham. 2008. Antioxidant and Antibacterial Activities of *Nephelium lappaceum* L. extracts, *Molecules*, Chiang Mai University, Thailand
- Tjitrosoepomo, Gembong, 2000, *Morfologi Tumbuhan*, Yogyakarta: Gajah Mada University
- Tjokroprawiro, A. 2007 *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Surabaya : Universitas Airlangga Press
- Tsallisavrina, 2016, ; Ilmu Gizi Kesehatan, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. XXII, No.2
- Turko IV, Marcondes S, Murad F: 2001 Diabetes-associated nitration of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281(6):H 2289-2294
- Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. 2002, Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *J Nutr*; 132:897-900
- Winarsi, Henry, 2007, *Antioksidan Alami & Radikal Bebas*, Yogyakarta : Kanisius
- Wirjana, 2008 Peranan Terapi Insulin Intensif Terhadap Interleukin 6 (IL-6) Dan Luaran Klinik Pada Penderita Kritis Dengan hiperglikemia. *Jurnal Penyakit Dalam*, Volume 9 Nomor 2
- Wresdiyati T, Mamba K, Adnyane IKM, Aisyah US. 2002. The effect of stress condition on the intracellular anti-oxidant copper, zinc-superoxide dismutase in the rat kidney: an immunohistochemical study. *Hayati* 9: 85-88.
- Wu C, Shen J, He P, Chen Y, Li L, Zhang L, Li Y, Fu Y, Dai R, meng W, Deng Y, 2012,. The α -glucosidase inhibiting isoflavones isolated from *Belamcanda chinensis* leaf extract. *Rec Nat Prod*; 6(2):110-120
- Yuda, A. A. G. P., Rusli R., dan Ibrahim A. 2015. Kandungan Metabolit Sekunder dan efek Penurunan Glukosa Darah Ekstrak Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Sains dan Kesehatan* Vol. 1 No. 3
- Yustika. 2013. Kadar Malonaldehid (MDA) dan Gambaran Histologi Pada Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Pasca Induksi Cyclosporine-A, *KIMIA. Student Journal Universitas Brawijaya Malang*. Vol.1. No. 2, pp. 222-228
- Zainudin, Nafi. 2007. *Tafsir Alqur'an Al-Aisar*. Jakarta Timur : Darus Sunnah Press

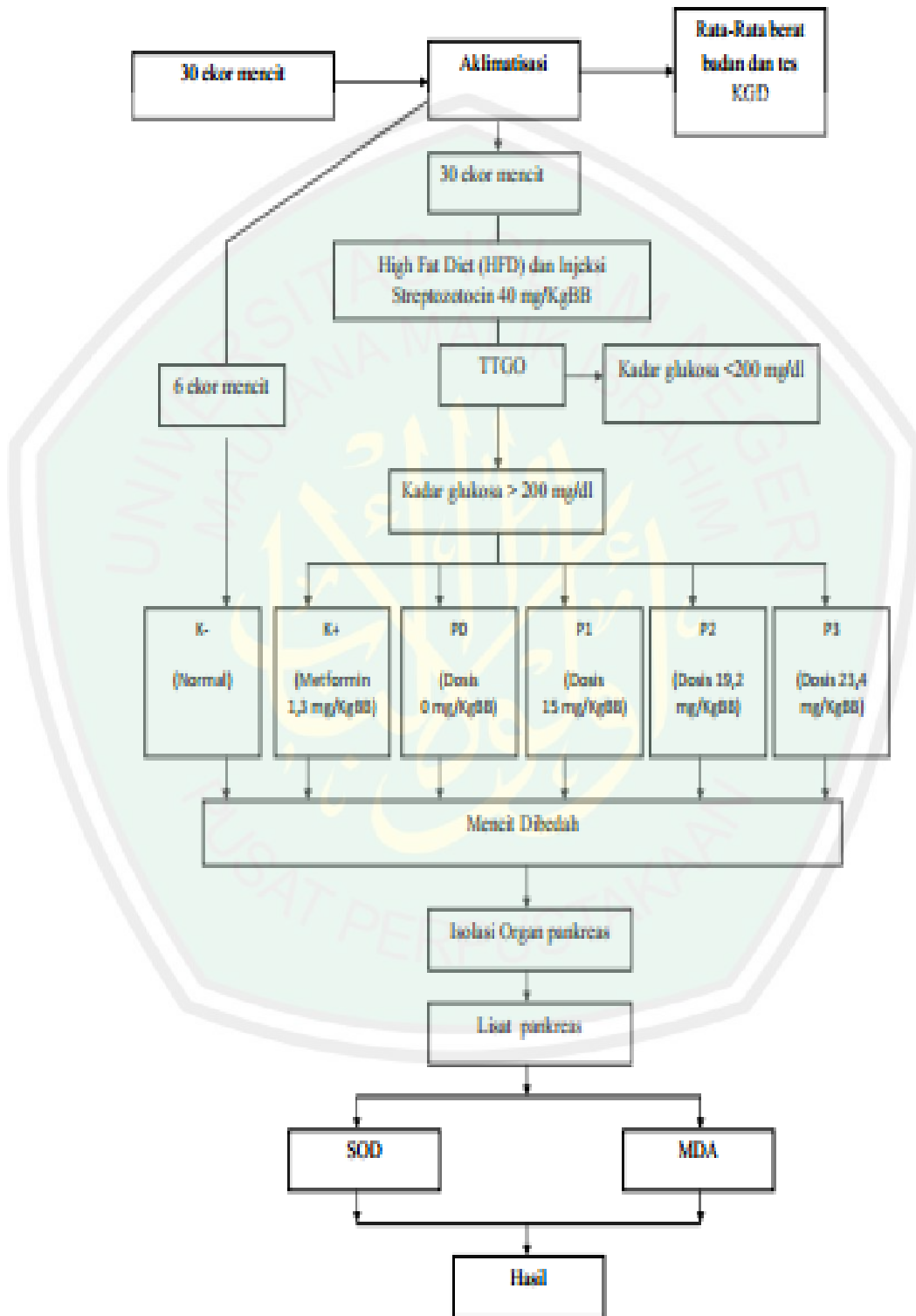
- Zulhifri, kartika, I.R, Sumaji. I. 2007. Uji Fitokimia dan Aktivitas Antidiabetes ekstrak Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dengan berbagai Pelarut. *Jurnal kedokteran dan kesehatan fakultas kedokteran Universitas Tarumanegara* Vol. 13 No 03
- Zhang, Ming, Lv, Xiao-Yan, Li, Jing, Xu, Zhi-Gang, 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



Lampiran 1 Kerangka pemikiran



Lampiran 2 Alur Penelitian



Lampiran 3 Data Kadar SOD dan MDA Pankreas Mencit

1. Data Kadar SOD Pankreas Mencit

perlakuan	kadar SOD				Jumlah	rata-rata
	1	2	3	4		
K-	14,678	21,622	15,4	21,178	72,878	18,220
K+	14,567	9,178	20,344	4,178	48,267	12,067
P0	6,9	16,233	8,956	9,789	41,878	10,470
P1	20,289	21,289	19,233	15,567	76,378	19,095
P2	17,067	21,456	21,511	21,289	81,323	20,331
P3	8,4	16,233	10,289	13,067	47,989	11,997

2. Data Kadar MDA Pankreas Mencit

perlakuan	kadar MDA				Jumlah	rata-rata
	1	2	3	4		
K-	0,198	0	0,357	0,156	0,711	0,178
k+	1,163	0,443	0,203	0,238	2,047	0,512
P0	1,131	1,788	0,99	2,788	6,697	1,674
P1	0,065	0,062	0,114	0,202	0,443	0,111
P2	0,013	0,118	0,12	0,161	0,412	0,103
P3	1,801	0,054	0	0,187	2,042	0,511

Lampiran 4 :Perhitungan Statistik Hasil Penelitian Kadar SOD dengan SPSS One Way Anova dan Uji Lanjut Duncan

1 Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		perlakuan	ulangan	kadarSOD
N		24	24	24
Normal Parameters ^a	Mean	3.5000	2.5000	15,36304
	Std. Deviation	1.74456	1.14208	5,414807
Most Extreme Differences	Absolute	.138	.169	.152
	Positive	.138	.169	.124
	Negative	-.138	-.169	-.152
Kolmogorov-Smirnov Z		.678	.829	.744
Asymp. Sig. (2-tailed)		.748	.498	.637
a. Test distribution is Normal.				

2 Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

kadarSOD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.155	5	18	.105

3 Uji One Way Anova

ANOVA

kadarSOD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	371.608	5	74.322	4.419	.008
Within Groups	302.755	18	16.820		
Total	674.363	23			

4 Uji Duncan

kadarSOD

Duncan

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
P0	4	10,46950		
P3	4	11,99725	11,99725	
k+	4	12,06675	12,06675	
k-	4		18,21950	18,21950
P1	4			19,09450
P2	4			20,33075
Sig.		.609	.056	.500

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Lampiran 5 : Uji Normalitas Kadar MDA

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadarMDA
N		24
Normal Parameters ^a	Mean	,51467
	Std. Deviation	,725541
Most Extreme Differences	Absolute	.315
	Positive	.315
	Negative	-.239
Kolmogorov-Smirnov Z		1.544
Asymp. Sig. (2-tailed)		.017
a. Test distribution is Normal.		

Hasil uji normalitas menunjukkan $P = < 0,05$, data tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan transformasi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		transformasi
N		24
Normal Parameters ^a	Mean	,14526
	Std. Deviation	,165412
Most Extreme Differences	Absolute	.291
	Positive	.291
	Negative	-.190
Kolmogorov-Smirnov Z		1.425
Asymp. Sig. (2-tailed)		.034
a. Test distribution is Normal.		

Data tetap tidak terdistribusi secara normal sehingga dilanjutkan dengan analisis deskripti

Lampiran 6 Dokumentasi Penelitian



Penimbangan Pakan



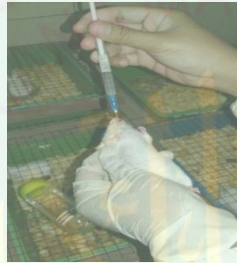
Pembuatan HFD



Penyuntikan STZ



Pengukuran KGD



Pemberian Terapi



Pembedahan



Pembuatan lisat



pembuatan lisat



Pengukuran kadar

Lampiran 7 Bukti Konsultasi



KEMENTERIAN AGAMA
 UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
 FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI
 Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp (0341) 558933. Fax. (0341) 558933

KARTU KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Khairun Nisa
 NIM : 13620127
 Program Studi : S1 Biologi
 Semester : Ganjil/ Genap TA 2013
 Pembimbing : Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si.
 Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap Kenaikan Kadar SOD dan Penurunan Kadar MDA Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Streptozotocin.

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1	27-04-2017	Konsultasi Judul	1.
2	28-04-2017	Revisi Judul	2.
3	04-05-2017	Konsultasi Bab I	3.
4	10-05-2017	Revisi Bab I	4.
5	15-05-2017	Konsultasi Bab III	5.
6	17-05-2017	Revisi Bab III dan Konsultasi Bab II	6.
7	18-05-2017	Revisi Bab II dan III	7.
8	19-05-2017	Revisi Bab I, II, dan III	8.
9	22-05-2017	Acc Bab I, II, dan III	9.
10	28-11-2017	Konsultasi Data	10.
11	01-12-2017	Revisi Data	11.
12	04-12-2017	Konsultasi Bab IV	12.
13	05-12-2017	Revisi Bab IV	13.
14	07-12-2017	Revisi Bab IV dan Konsultasi Bab V	14.
15	11-12-2017	ACC Keseluruhan	15.
16	05-01-2017	ACC Revisi Keseluruhan Hasil Sidang	16.

Ketua Jurusan,



ROMAIDI, M. Si., D.Sc
 NIP. 198102012009011019

Malang,20....
 Pembimbing Skripsi,

Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si
 NIP. 196711131994022001



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

KARTU KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Khairun Nisa
NIM : 13620127
Program Studi : S1 Biologi
Semester : Ganjil/ Genap TA 2013
Pembimbing : Umayiyatus Syarifah, M.A.
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap Kenaikan Kadar SOD dan Penurunan Kadar MDA Pankreas Mencit yang Diinduksi Streptozotocin.

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1	08-05-2017	Konsultasi Bab I Agama	
2	12-05-2017	Revisi Bab I dan Bab II Agama	
3	19-05-2017	ACC Bab I, II, dan Agama	
4	04-01-2018	Konsultasi Bab IV Agama	
5	05-01-2018	Revisi Bab IV Agama	
6	08-01-2018	ACC Keseluruhan Hasil Sidang	

Ketua Jurusan,

Malang,.....20...
Pembimbing Skripsi,



ROMAIDI, M. Si, D.Sc
NIP. 198102012009011019

Umayiyatus Syarifah, M.A.
NIP. 198209252009012005