PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BIJI RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP KADAR SOD DAN MDA HEPAR MENCIT (*Mus* musculus) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

SKRIPSI

Disusun oleh :

Ahmad Zainuri

NIM. 13620107

JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2019

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BIJI RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP KADAR SOD DAN MDA HEPAR 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:

AHMAD ZAINURI
NIM. 13620107

JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BIJI RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP KADAR SOD DAN MDA HEPAR MENCIT (*Mus* musculus) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

SKRIPSI

Oleh :

AHMAD ZAINURI

NIM. 13620107

Telah disetujui dan disahkan :

22 Januari 2019

Dosen Pembimbing I	Dosen Pembimbing II
Dr. Retno Susilowati, M.Si	Umaiyatus Syarifah, M.A
NIP. 19671113 199402 2 001	NIP. 19820925 200901 2 005

Mengetahui,

Ketua Jurusan Biologi

Romaidi, M.Si, D.Sc

NIP. 19810201 200901 019

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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

SKRIPSI

Oleh :

Ahmad Zainuri
NIM. 13620107

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memproleh Gelar Sarjana (S.Si)

Tanggal 04 Januari 2019

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	**Umaiyatus Syarifah, M.A**	( )
	NIP. 19820925 200901 2 005	

Mengetahui dan Mengesahkan,
Ketua Jurusan Biologi

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ORISINIL PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama	: Ahmad Zainuri
NIM	: 13620107
Fakultas/Jurusan	: Sains dan Teknologi/Biologi
Judul Penelitian	: Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (Nephelium Lappaceum L) Terhadap Kadar SOD Dan MDA Mencit (Mus musculus) yang Diinduksi Streptozotocin

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian saya 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, 20 Desember 2018

Yang membuat pernyataan



Ahmad Zainuri

NIM. 13620107

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

MOTTO

"People who managed to take advantage of the mistakes that he did, and will try again to perform in a different way. "

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

LEMBAR PERSEMBAHAN

Alhamdulillah puji syukur kupanjatkan kepada Allah SWT yang Maha Kuasa dan Maha Berkehendak atas segala sesuatu dengan kasih sayang-Nya yang selalu memperi petunjuk kepadaku

Kupersembahkan karya ini untuk...

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

Saudaraku satu-satunya yang selalu memberi hiburan, tawa dan canda.

Kepada dosen pembimbing saya ibu retno yang selalu memberikan ilmu pengetahuan dan selalu memotivasi saya dalam mengerjakan skripsi ini

Serta untuk teman-teman Kontrakan (Jamil,Mutik, Ongky, Hari, Saitel, dan teman-teman lainnya) yang selalu menyemangati

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

Terkhusus "Coro Bermartabatku"(Ari aka budi, Terry aka Hanif, Rara aka Fery, Faiz aka Agus, Bintang aka Iwan, Putro aka Bambang, Faiqotul, Faizah, Ubed) yang telah menemani mulai dari nol sampai sejauh ini.

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillâhirobbil'âlamîn, puja dan puji syukur 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 Umaiyatus 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.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

7. Dr.drh. Hj Bayyinatul Muchtaromah, 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, Sasmito dan Warsi berkat doa 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, 20 Desember 2018

Penulis

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR ISI

JUDUL PENELITIAN 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

الملخص xviii

BAB I 1

PENDAHULUAN 1

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 6

1.3 Tujuan Penelitian 6

1.4 Hipotesis Penelitian 7

1.5 Manfaat Penelitian 7

1.6 Batasan Masalah 7

BAB II 10

TINJAUAN PUSTAKA 10

2.1 Diabetes Melitus 10

2.1.1 Patofisiologi Diabetes Melitus 10

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus 12

2.1.3. Diabetes Melitus Tipe 2 14

2.2 Radikal Bebas 16

2.3 Antioksidan 19

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.4 Diet Tinggi Lemak 23
2.6 Hepar dan Stres Oksidatif 25
2.7 Tanaman Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 27
2.7.1 Deskripsi Tanaman Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 27
2.7.2 Klasifikasi Tanaman Rambutan 29
2.7.3 Rambutan sebagai Antioksidan 30
2.7.4 Hipotesis Efek Biji Rambutan Sebagai Antidiabetes 31
2.8 Hewan Coba 32
2.8.1 Mencit (*Mus muscullus* L.) 32
2.8.2 Klasifikasi Mencit (*Mus muscullus* L.) 35
BAB III 37
METODE PENELITIAN 37
3.1. Rancangan Penelitian 37
3.2. Variabel Penelitian 37
3.3. Waktu dan Tempat Penelitian 38
4.3 Alat dan Bahan 38
4.3.1 Alat 38
3.4.2 Bahan 39
3.5 Prosedur Penelitian 39
3.5.1 Pembuatan Hewan Model Tipe 2 39
3.5.2 Pembuatan High Fat Diet (HFD) 41
3.5.3 Pembuatan Larutan Streptozotocin (STZ) 41
3.5.4 Pembuatan Ekstrak Etanol 42
3.6 Pemberian Terapi Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 42
3.6.1 Pemberian Terapi 42
3.6.2 Penentuan dosis metformin 43
3.6.3 Pembuatan Sediaan Larutan NA CMC 0,5% 43
3.7 Pengukuran Kadar SOD dan MDA Hepar 44
3.7. 1 Pengukuran Kadar MDA 44
3.7.2 Pengukuran Kadar SOD 44
3.8 Analisis Data 45
BAB IV 46

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

HASIL DAN PEMBAHASAN 46

4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (Nephelium lappaceum L) Terhadap Kadar SOD Hepar Mencit yang di Induksi Streptozotocin 46

4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (Nephelium lappaceum L) Terhadap Kadar MDA Hepar Mencit yang di Induksi Streptozotocin 52

BAB V 58

PENUTUP 58

5.1 Kesimpulan 58

5.2 Saran 58

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme pelepasan insulin.....11

Gambar 2.2. Skema mekanisme umum dari stres oksidatif pada hepar.....27

Gambar 2.3. Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L).....29

Gambar 2.4. Mencit (*Mus muscullus* L.).....33

Gambar 4.1. Diagram nilai rata-rata perubahan kadar SOD pada hepar mencit DM 2 setelah pemberian terapi ekstrak etanol 70% biji rambutan yang diinduksi streptozotocin.....47

Gambar 4.2 Aktivasi Nrf2 (Respon terhadap ROS, Nrf2 bertranslokasi ke nukleus dan berikatan pada ARE).....51

Gambar 4.3 : Diagram nilai rata-rata perubahan kadar MDA pada hepar mencit DM 2 setelah pemberian terapi ekstrak etanol 70% biji rambutan yang diinduksi streptozotocin.....53

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR TABEL

Table 2.1. Data Biologi Mencit.....34

Tabel 4.1. Hasil Uji Duncan Rata-Rata Kadar SOD Hepar Mencit.....47

Tabel 4.2 : Hasil uji *Mann-Whitney* Rata-rata Kadar MDA Hepar Mencit.....53

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Alur Penelitian

Lampiran 2 Data Kadar SOD dan MDA Hepar Mencit

Lampiran 3 Perhitungan Statistik Hasil Penelitian Kadar SOD dengan SPSS One Way Anova dan Uji Lanjut Duncan

Lampiran 4 Uji Normalitas Kadar MDA

Lampiran 5 Perhitungan Statistik Hasil Penelitian Kadar MDA dengan SPSS Non Parametric Test Kruskal-Wallis dan Uji Lanjut Mann-Whitney

Lampiran 6 Dokumentasi Penelitian

Lampiran 7 Bukti Konsultasi

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRAK

Zainuri, Ahmad. 2018. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Terhadap Kenaikan Kadar SOD dan Penurunan kadar MDA Hepar Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Streptozotocin**. Skripsi Jurusan Biologi Fakultas Malang Pembimbing Biologi: Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si ; Pembimbing Agama: Umaiyatus 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 bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* terhadap kenaikan kadar SOD dan penurunan kadar MDA mencit, serta untuk mengetahui dosis efektif pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* terhadap kadar SOD dan MDA mencit. 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 hepar. Berdasarkan hasil DMRT menunjukkan terdapat perbedaan antar perlakuan ekstrak etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) pada kadar SOD dan terhadap kadar MDA (Uji Kruskall-Wallis). Dosis yang menunjukkan kadar SOD tertinggi dan kadar MDA terendah yaitu dosis 19,2 mg/kgBB

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRACT

Zainuri, Ahmad. 2018. The Influence of Giving Extract of Rambutan Seeds (*Nephelium lappaceum* L) against SOD Levels and MDA Levels of Mice (*Mus musculus*) Liver induced by Streptozotocin. Thesis, the Department of Biology Advisor: Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si; Religious Advisor: Umaiyatus Syarifah, M.A.

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

Rambutan Seeds (Nephelium lappaceum L) are plants that can be used as herbal medicines, one of which is antidiabetic. Rambutan seeds (Nephelium lappaceum L) have been known to have phenol compounds, flavonoids and tannins. Compounds from phenol groups, flavonoids and tannins can improve oxidative stress conditions in diabetes that are characterized by SOD and MDAs. The research aims at determining the influence of 70% ethanol extract of rambutan seeds (Nephelium lappaceum L.) against increasing SOD levels of and decreasing MDA of mice, and determining the effective dose of 70% ethanolic extract of rambutan seeds (Nephelium lappaceum L.) against SOD and MDA of mice. The research was an experimental study using a completely randomized design (CRD) with 6 treatments and 4 replications. The treatment of 70% ethanol extract of Rambutan seeds was 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). The parameters of the research included liver SOD and MDA levels. Based on the results of DMRT, there was a difference between the treatment of 70% ethanol extract of Rambutan Seeds (Nephelium lappaceum L) against SOD levels and the Test decreased in MDA levels (Kruskall-Wallis). The dose that showed the highest SOD level and the lowest MDA level was the dose of 19.2 mg / kgBB

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ملخص البحث

زينوري ، أحمد. 2018. تأثير إعطاء الاستخراج الايثانول 70٪ لبذور الرامبوتان (Nephelium lappaceum L) على زيادة مستويات SOD وانخفاض مستويات MDA للكبدي الفئران (Mus musculus) الناجم بستربتوزوتوسين (Streptozotocin). البحث الجامعي. قسم الأحياء مالانج. الدكتورة ريتنو سوسيلواتى، الحجة الماجستير، وأمية الشريفة، الماجستير

الكلمات الرئيسية: الإيثانول 70٪ ، بذور رامبوتان (Nephelium lappaceum L) ، SOD، MDA، DM، ستربتوزوتوسين

بذور الرامبوتان (Nephelium lappaceum L) هو نبات الذى يستخدم كأدوية عشبية ، واحده مضاد لمرض السكر. عرف بذور الرامبوتان (Nephelium lappaceum L) له مركبات الفينول والفلافونويد والتانينات. يمكن للمركبات من مجموعات الفينول والفلافونويد والتانينات ان يحسنوا ظروف الإجهاد التأكسدي في مرض السكري التي تتميز بزيادة SOD وانخفاض مستويات MDA .يهدف هذا البحث إلى تحديد تأثير الاستخراج الإيثانول 70٪ لبذور الرامبوتان (Nephelium lappaceum L.)على زيادة مستويات SOD وانخفاض MDA للفئران، وتحديد الجرعة الفعالة لاعطاء استخراج الإيثانول 70٪ لبذور الرامبوتان (Nephelium lappaceum L.) لزيادة مستويات SOD و انخفاض MDA للفئران .هذا البحث دراسة تجريبية باستخدام تصميم عشوائي الكامل (CRD) مع 6 معالجات و 4 مكررات. معالجة استخراج الايثانول 70٪ لبذور الرامبوتان مع P0 0.5 DM + CMC)٪(، P1 (15 DM + EBR 15ملغم/كغ ب ب) P2 (19،2 DM+ EBR ملغم/كغ بب)) P3 (23،4 DM+ EBR ملغم/كغ بب)، K- (التحكم السلبي) + K (التحكم الإيجابي) ، ميتفورمين). تضمنت معالمة هذا البحث مستويات SODو MDA الكبدي. دلت نتائج DMRT أن اختلاف بين علاج استخراج الايثانول 70 ٪ لبذور الرامبوتان (Nephelium lappaceum L) على مستويات SOD واختبار كروسكال-واليس مع انخفاض في مستويات MDA . الجرعة التي تظهر أعلى مستوى SOD وأدنى مستوى MDAهي جرعة 19.2 ملغم /كغم بب

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit akibat pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (DM 1) atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif karena sensitifitas reseptor hormon insulin pada sel menurun (DM 2), sehingga terjadi peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah (Hiperglikemia) (Posdatin, 2014 ; Arulselvan *et al.*, 2006). Hiperglikemia pada penderita diabetes dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang, disfungsi, dan kelainan beberapa organ tubuh terutama pembuluh darah, syaraf, hati, ginjal, dan mata (Arisandi, 2004).

Diabetes tipe 2 umumnya diderita sebagian orang dengan kebiasaan hidup yang tidak teratur dan mengalami obesitas tinggi disebabkan kurangnya sensitivitas sel terhadap insulin. Penderita DM tipe 2 mengalami kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat berkurangnya sensitivitas sel maupun jaringan terhadap insulin. Berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin diakibatkan ketidakmampuan reseptor insulin sel untuk menyediakan transporter glukosa. Kondisi ini membuat glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam sel dan glukosa ini beredar dalam peredaran darah menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang dikenal dengan instilah hiperglikemia (Annisa, 2013).

Keadaan hiperglikemia pada penderita diabetes mengakibatkan stres oksidatif karena terjadi peningkatan kadar radikal bebas yang tidak seimbang

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dengan jumlah antioksidan dalam tubuh (Suastuti, 2015). Lebih lanjut Suastuti (2015) dan Tsalisavrina (2006) menjelaskan bahwa hiperglikemia mampu memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau radikal bebas melalui autoosidasi glukosa, pembentukan *Advance Glycation End product* (AGEs), dan peningkatan aktivitas jalur polyol (sorbitol).

Radikal bebas yang berlebihan dapat berbahaya bagi tubuh karena dapat merusak makromolekul sel seperti karbohidrat, protein, dan DNA. Kerusakan makromolekul ini umumnya terjadi di hepar yang selanjutnya dapat mengakibatkan kematian sel (Halliwel dan Gutteridge, 1999). Kerusakan sel hepar terjadi pada asam lemak tak jenuh fosfolipid membran sel, sehingga terbentuk peroksida lipid. Pada akhir rangkaian degradasi peroksida lipid akan terbentuk etana, metana, dan malonaldehid (MDA). MDA ini dapat dijadikan sebagai indikator peningkatan peroksida lipid yang terbentuk akibat radikal bebas karena MDA merupakan seyawa sitotoksik, artinya beracun atau berbahaya bagi sel. peroksidasi lipid dalam hal ini juga dapat menggambarkan derajat stres oksidatif yang terbentuk dari rekasi radikal bebas melalui pemutusan rantai asam lemak (Cochrane, 1991; Sukmawati, 2005; Rahardjani, 2010). Peningkatan MDA yang menandakan adanya proses peroksidasi lipid ini berpotensi besar untuk terjadinya komplikasi, baik mikro maupun makrovaskular (Marjani, 2010).

Penelitian Ruwiastuti (2001) menunjukkan bahwa kadar SOD dalam jaringan hati tikus yang berada dalam kondisi stres menunjukkan adanya penurunan. Penurunan kadar SOD dibawah kondisi stres merupakan kondisi yang merugikan mengingat fungsi SOD sebagai antioksidan penangkal radikal

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

superoksida yang jumlahya meningkat pada kondisi stres oksidatif. Untuk menanggulangi penurunan kadar SOD ini perlukan adanya upaya, salah satunya dengan cara mengkonsumsi bahan makanan yang mengandung antioksidan. Selama ini diabetes diobati menggunakan glibenklamid, namun perlu disadari bahwa penggunaan obat dalam jangka panjang sering kali menimbulkan efek samping yang dapat merugikan tubuh.

Secara normal, tubuh mempunyai mekanisme sistematis dalam menanggulangi pembentukan radikal bebas atau untuk mempercepat degradasi senyawa MDA, mekanisme ini dapat berupa sistem enzimatis seperti peningkatan enzim superoksida dismutase (SOD) (Fridovich, 1975). SOD adalah salah satu antioksidan endogen yang sangat punya andil dalam mengkatalis radikal bebas anion *superoxide* menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen (Mates *et al.*, 1999). Dengan aktivitasnya, SOD mampu meredam stres oksidatif, sehingga dapat melindungi sel-sel yang ada di dalam tubuh (Arkhesi, 2008).

Peningkatan stres oksidatif akibat hiperglikemia dapat diatasi dengan pemberian antioksidan yang tinggi sehingga dapat menurunkan kadar radikal bebas, salah satu tumbuhan yang berpotensi meningkatkan antioksidan dan menurunkan kadar gula darah yakni biji rambutan, Rambutan (*Nephelium lappaceum L*) kaya akan kandungan kimia seperti zat besi, kalsium, karbohidat, fosfor, lemak, perotein dan vitamin C. Pengobatan menggunakan biji rambutan pernah dilakukan Afika (2012) yaitu ekstrak etanol pada dosis 23,4/kgBB mencit dapat menurukan kadar glukosa darah pada mencit diabetes. Biji rambutan mengandung senyawa metabolit sekunder fenol, tanin, dan flavonoid yang mampu

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

menurunkan kadar glukosa (Fika, 2016; Yuda *et al.*, 2015; Zulhipri *et al.*, 2007). Ketiganya dapat berperan sebagai antioksidan yang mampu menurunkan kadar radikal bebas penyebab stres oksidatif. Desminarti (2012) menambahkan bahwa antioksidan dapat mencegah kerusakan akibat adanya radikal bebas, karena mempunyai potensi untuk menanggulangi proses oksidatif sebagai dampak negatif adanya radikal bebas.

Allah SWT menjelaskan dalam firmanNya dalam Surat Asy-Syu"araa" (26): 7

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: *"Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?".*

Kata (زَوْجٍ كَرِيم) memiliki makna yakni tumbuh-tumbuhan yang baik, yaitu Allah telah meciptakan berbagai jenis tumbuhan dengan berbagai kegunaan yang dapat dimanfaatkan oleh manusia sebagai makanan, bahan bangunan, kerajinan, obat, dan sebagainya. Tidak ada yang tidak memiliki manfaat, bahkan dalam hal ini, tanaman rambutan yang umumnya dimanfaatkan buahnya untuk dikonsumsi, ternyata bijinya juga diduga memiliki aktivitas antioksidan.

Menurut tafsir jalalain kata tumbuh-tumbuhan yang baik berupa tanaman, buah-buahan dan hewan. Tanaman yang dimaksud dalam tafsir tersebut berupa tanaman yang bermanfaat bagi makhluk hidup dan tidak bersifat merugikan, termasuk didalamnya adalah tanaman yang dimanfaatkan sebai pengobatan. Sebagaimana besar tanaman mengandung ratusa jenis senyawa kimia, baik yang telak diketahui maupun yang belum diketahui jenis dan khasiatnya. Senyawa kimia merupakan salah satu bahan dasar dalam pembuatan obat dari berbagai hasil

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

pengkajian menunjukkan bahwa tanaman daerah tropis mempunyai potensi yang cukup besar untuk dikembangkan sebagi obat (Al-Qarni, 2008). Pemaparan ini tentu dapat menjadi penjelas bahwa rambutan merupakan salah satu tumbuhan yang baik yang telah diciptakan Allah dengan berbagai manfaat, terutama organ bijinya yang dapat dimanfaatkan untuk tujuan pengobatan.

Ekstrak biji rambutan memiliki kandungan flavonoid, yakni metabolit sekunder yang dapat berperan sebagai antioksidan, yakni menangkal radikal bebas dan mampu menangani stres oksidatif akibat hiperglikemia pada penderita DM. Sehingga dapat dikatakan senyawa flavonoid dalam biji rambutan bersifat antidiabetes dan ekstrak biji rambutan sangat potensial untuk dikembangkan sebagai terapi pengobatan alternatif bagi penderita DM tipe 2 dengan karakteristik hiperglikemia (Thtilerdecha *et al*., 2008 dan Zulhifri, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh Maisuthisakul *et al.*, (2008) membuktikan bahwa tingginya senyawa fenolik dan flavonoid dari beberapa tanaman menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat. Penelitian yang dilakukan Endah (2015) bahwa flavonoid dari daun sirsak diduga dapat menurunkan kadar MDA pada mencit sampai dengan mendekati kadar normal.

Berdasarkan pemaparan-pemaparan yang telah tersaji sebelumnya, perlu dilakukan penelitian mengenai potensi biji tanaman rambutan untuk pengobatan DM 2 dilihat dari kadar SOD dan MDA hepar mencit putih (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi streptozotocin, sebab salah satu indikasi keberhasilan terapi pengobatan penyakit diabetes melitus adalah peningkatan kadar SOD sebagai antioksidan dan penurunan kadar MDA sebagai radikal bebas (Suarsan, 2011).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Zhang (2008) mejelaskan bahwa pemberian injeksi streptozotocin 2 kali dengan dosis 30 mg/kgBB dengan interval mingguan akan memberikan efek diabetes melitus tipe 2, sehingga untuk kemudian dalam penelitian ini digunakan streptozotocin untuk mendapatkan efek diabetes pada hewan coba mencit jantan. Selanjutnya dalam penelitian ini digunakan pemilihan dosis rendah sampai tinggi ekstrak etanol 70% rambutan sebagai terapi pengobatan DM tipe 2 untuk mendapatkan dosis yang paling efektif dalam meningkatkan kadar SOD hepar dan menurunkan kadar MDA hepar.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah

1 Apakah ada pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* terhadap kenaikan kadar SOD mencit Jantan Model DM tipe 2 ?

2 Apakah ada pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* terhadap penurunan kadar MDA mencit Jantan Model DM tipe 2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian untuk mengetahui

1 Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* terhadap kenaikan kadar SOD mencit Jantan Model DM tipe 2.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2 Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* terhadap penurunan kadar MDA mencit Jantan Model DM tipe 2.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah

1 Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* terhadap kenaikan kadar SOD mencit Jantan Model DM tipe 2.

2 Ada pengaruh pemberian ekstrak 70% biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* terhadap penurunan kadar MDA mencit Jantan Model DM tipe 2.

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah

1. Secara teoritis, penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi ilmiah mengenai kadar SOD dan MDA setelah pemberian ekstrak biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* .
2. Secara aplikatif, penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan acuan terapi pada penderita diabetes melitus tipe 2.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Ekstrak etanol 70% yang digunakan berasal dari bagian biji rambutan *(Nephelium lappaceum L.)* yang dibuat dalam 4 dosis perlakuan (0 mg/kgBB, 15 mg/kgBB, 19,2 mg/kgBB, 23,4 mg/kgBB) dengan 4

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ulangan.

2. Hewan coba yang digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus*) jantan, berumur 3- bulan dengan berat badan rata-rata 20-30 g.
3. Hewan coba DM tipe 2 didapatkan dengan perlakuan injeksi STZ dengan dosis 30 mg/kgBB (Zhang, 2008).
4. Ekstrak etanol 70% biji rambutan diperoleh dengan metode maserasi dengan perbandingan 60 gr biji rambutan dengan 300 ml pelarut etanol 70%.
5. Pengukuran kadar SOD dan MDA dilakukan pada organ hepar menggunaan uji *One Way ANOVA.*

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Patofisiologi Diabetes Melitus

Penyakit diabetes melitus adalah salah satu jenis penyakit yang disebabkan karena meningkatnya kadar glukosa darah sebagai akibat dari rendahnya sekresi insulin, gangguan efek insulin, atau keduanya. Diabetes melitus bukan merupakan penyakit patogen, melainkan penyakit yang menyebabkan gangguan pada metabolisme. Ciri-ciri umum penderita diabetes adalah meningkatnya kadar glukosa darah, terlalu banyak mengeluarkan urin, cepat haus, kekurangan berat badan, terganggunya penglihatan, dan insulin berkurang sampai pada infeksi (Buraerah, 2010).

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

Diabetes melitus merupakan penyakit yang umum diderita oleh masyarakat negara maju maupun berkembang. Diabetes melitus sendiri dibagi menjadi dua tipe, yaitu Diabetes Melitus tipe 1 (DM 1) dan Diabetes Melitus tipe 2 (DM 2). DM 1 merupakan kerusakan jaringan maupun organ tubuh yang disebabkan oleh adanya kerusakan sel β pankreas, sedangkan DM 2 merupakan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

diabetes yang disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat dengan konsumsi makanan tinggi lemak kurang serat serta kurangnya olahraga (Posdatin, 2014).

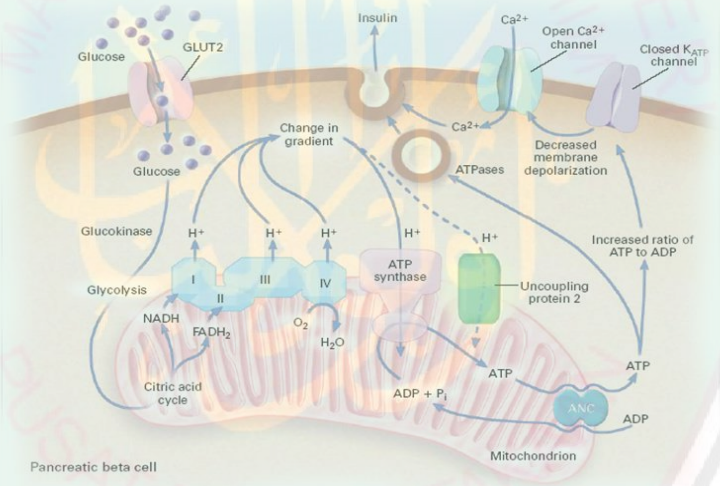
Pada DM tipe 2 terjadi 2 defek fisiologi yaitu abnormalitas sekresi insulin dan resistenssi kerjanya pada jaringan sasaran. Pada DM tipe 2 terjadi 3 fase urutan klinis. Pertama, glukosa plasma tetap normal meskipun terjadi resistensi insulin karena insulin meningkat. Pada fase kedua, resistensi insulin cenderung memburuk sehingga meskipun terjadi peningkatan kosentrasi insulin, tetap terjadi intoleransi glukosa dalam bentuk hiperglikemia setelah makan. Pada fase ketiga, resistensi insulin tidak berubah, tetapi sekresi insulin menurun, sehingga menyebabkan hiperglikemia puasa dan DM yang nyata (Foster, 2000).

Sekrei insulin oleh sel β pankreas bergantung pada 3 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 (K-effluk), dengan demikian memprtahankan 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. Sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap oleh sel β melalui *glucose transporter* 2 (GLUT 2) dan dibawa kedalam sel (Ganong, 2002). Opara (2005) menambahkan bahwa GLUT 2 terutama didapatkan sel hepar dan sel β pankreas, mempunyai afinitas yang rendah terhadap glukosa sehingga baru akan mulai

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

bekerja pada saat terjadi hiperglikemi. Hal ini mencegah timbulnya pelepasan insulin serta pengambilan glukosa oleh hepar pada saat puasa.

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



Gambar 2.1 Mekanisme pelepasan insulin (Stryer, 2000)

Insulin yang dilepaskan ke dalam darah akan menurunkan kosentrasi glukosa dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa dijaringan 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. Kekurangan insulin ini

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dapat menyebabkan keadaan hiperglikemi yang akan mengurangi kemampuan metabolisme karbohidrat dan terjadilah diabetes melitus (Soewolo, 2000).

2.1.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut Diabetes Melitus tipe 2 adalah penyakit meningkatnya glukosa dalam darah diakibatkan oleh insensitivitas sel terhadap insulin. DM 2 ini dikategorikan sebagai non insulin dependent karena insulin tetap dihasilkan oleh sel β pankreas. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau dalam kondisi normal (Slamet, 2006).

Diabetes Melitus tipe 2 adalah gangguan atau penyakit metabolik yang disebabkan oleh kenaikan kadar glukosa darah akibat terjadinya penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Teixeria (2011) menambahkan bahwa diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaaan ini biasanya disebut sebagai " resistensi insulin".

Resistensi insulin ini banyak trejadi karena pola hidup yang kurang sehat, obesitas, kurangnya olahraga serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 bisa juga terjadi produksi glukosa hepatik yang berlebihan namun tidak sampai merusak sel-sel β pulau langerhans secara autoimun. Terganggunya fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 ini hanya bersifat sementara tidak permanen (Harding, 2003).

Pada awal terjadinya diabetes melitus tipe 2, sel β pankreas menunjukkan adanya gangguan pada fase pertama sekresi insulin, maksudnya adalah resistensi

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

insulin tidak dikompensasi sekresi insulin. Apabila tidak segera ditangani, maka akan terjadi kerusakan pada sel-sel β pankreas. Jika kerusakan sel-sel β pankreas terjadi secara terus-menerus maka akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga penderita harus mendapatkan insulin eksogen. Umumnya penderita diabetes tipe 2 ini memang mengalami 2 faktor tersebut yakni, resistensi insulin dan defisiensi insulin (Harding, 2003).

Ada 2 fase sekresi insulin pada orang yang bukn penderita diabetes yakni, fase 1 (fase dini), fase ini terjadi 3-10 menit setelah makan. Insulin yang disekresikan pada fase ini adalah insulin yang disimpan dalam sel β (siap pakai). Pemberian glukosa akan meningkatkan sekresi iinsulin untuk mencegah kenaikan kadar glukosa darah, dan kenaikan glukosa darah. Fase 2 (fase lanjut) adalah sekresi insulin dilakukan 20 menit setalah stimulasi glukosa. Fase 1 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 dalam batas normal (Merentek, 2006).

Pada DM tipe 2, sekresi insulin di fase 1 hanya bisa merangsang fase 2 untuk meningkatkan produksi insulin, dan tidak dapat menurunkan glukosa darah, sehingga insulin yang dihasilkan makin banyak, tetapi tidak mampu meningkatkan sekresi insulin pada orang normal. Gangguan sekresi sel β menyebabkan sekresi insulin pada fase 1 tertekan, kadar insulin dalam darah turun menyebabkam produksi glukosa oleh hati meningkat, sehinga kadar glukosa darah puasa meningkat. Lama-kelamaan kemampuan fase 2 untuk menghasilkan insulin

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

akan berkurang. Dengan demikian patofisiologi DM 2, dimuli dengan terganggunya fase 1 yang menyebabkan terjadinya hipergikemi kemudian pada fase 2 yakni terjadi gangguan sel β (Masharani, 2001).

Groop (2001) menjelaskan bahwa ada hubungan antara kadar glukosa darah dengan kadar insulin puasa. Pada kadar glukosa darah puasa 80-140 mg%, kadar insulin meningkat pada saat puasa, namun jika kadar glukosa darah puasa melebihi 140 mg% maka kadar insulin tidak mampu meningkat lebih tinggi lagi, pada tahap ini sel β mulai kelelahan sehingga fungsinya menurun. Pada saat kadar insulin puasa dalam darah mulai menurun maka efek penekanan insulin terhadap produksi glukosa hati khususnya glukogenesis mulai berkurang sehingga produksi glukosa hati makin meningkat dan mengakibatkan hiperglikemi pada saaat puasa. Faktor-faktor yang menyebabkan penurunan fungsi sel β diduga merupakan faktor yang didapat (*acquired*) antara lain menurunnya massa sel beta, malnutrisi masa kandungan dan bayi, adanya deposit amilyn dalam sel beta dan efek toksik glukosa (*glucose toxity*).

2.1.3. Keterkaitan antara Diabetes dan Hepar

Diabetes tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin, resistensi insulin, serta kenaikan kadar glukosa dalam hati. Pada awalnya terdapat resistensi sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Insulin pada awalnya menempelkan dirinya kepada reseptor-reseptor permukaan sel, selanjutnya terjadi reaksi intraseluler yang menyebabkan mobilisasi pembawa GLUT 4 glukosa dan meningkatkan transpor glukosa menembus membran sel. Pada penderita diabetes tipe 2 terjadi kelainan dalam mengikat insulin oleh reseptor pada membran sel. Sehinga terjadi

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

penggabungan yang tidak normal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transpor glukosa (Price, 2006).

Pada saat terjadi defisiensi insulin, glukosa tidak dapat masuk dalam sel-sel, sehingg kadar glukosa darah meningkat, namun glukosa tersebut tidak dapat digunakan untuk membuat energi yang dibutuhkan oleh sel-sel. Dikarenakan glukosa tidak dapat dipakai, maka lemak dan protein lebih banyak dipecah untuk menghasilkan energi yang dibutuhkan, sehinngga terjadi glukoneogenesis (Hutagulung, 2004 dalam Umniyah, 2007). Pemecahan glikogen juga dilakukan oleh hepar, untuk memenuhi kebutuhan glukosa yang kurang mencukupi karena kurangnya insulin. Telalu banyaknya produksi glukosa ini menyebabkan hiperglikemia pada penderita diabetes melitus. Karena terlalu kerasnya kerja hati dalam memecah glikogen ini pada akhirnya menyebabkan kelainan fungsi hati (Sherlock, 1993).

Diabetes melitus ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme lipid, kemudian menyebabkan kelainan pada sel-sel hati. Kelainan pada sel hati ini disebabkan adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh pemecahan lipid. Pemecahan lipid ini akan meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas yang selanjutnya dipakai sumber energi oleh hati. Hal ini akan menyebabkan resistensi insulin. Asam lemak bebas dihati dapat menyebabkan peroksidasi lipid yang dibentuk oleh radikal bebas (Tolman *et al*, 2007).

Jika radikal bebas lebih banyak dari antioksidan intrasel maka akan menyebabkan kerusakan sel. Kerusakan sel ini biasanya disebut kerusakan oksidatif, dimana kerusakan biomolekul penyusun sel yang disebabkan oleh

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

reaksinya dengan radikal bebas. Terjadinya peningkatan stress oksidatif memiliki dampak negatif pada beberapa komponen penyusun membran sel, yaitu kerusakan protein, DNA, karbohidrat dan kerusakan pada lipid yang dapat membentuk malonaldehid (MDA) (Kevin *et al*., 2006). Aktivitas antioksidan seperti SOD dapat menurun apabila terjadi ketidakseimbangan dalam sistem pembentukan dan penangkapan radikal bebas yang disebabkan oleh stress oksidatif (Kaleem dkk., 2006).

2.2 Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan zat kimia yang tidak memiliki pasangan. Ada radikal bebas dari dalam tubuh, ada juga yang dari luar tubuh. Radikal bebas didalam tubuh bisa terbentuk akibat adanya reaksi reduksi normal dalam proksisom, fagositasi, detoksifikasi senyawa senobiotik, mitokodria dan obat-obatan. Sedangkan dari luar tubuh radikal bebas dihasilkan oleh asap rokok, refursi, inflamasi, karsinogen dan olahraga yang berlebihan (Tejasari, 2000).

Radikal bebas merupakan sekumpulan zat kimia yang sangat reaktif karena memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan (Fessenden, 1994). ROS (*Reactive Oxygen Species*) merupakan rdikal bebas yang sebagian besar yang dibentuk dari hasil metabolisme didalam tubuh. ROS terdiri dari superoksida, hidroksil, peroksil, hidrogen peroksida, singlet oksigen, oksida nitrit, peroksinitrit, dan asam hipoklorit. Superoksida adalah radikal bebas yang paling sering dibentuk di dalam tubuh (Parwata, 2015).

Dikarenakan radikal bebas ini memiliki elektron bebas, sehingga dalam jumlah yang cukup banyak akan menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif ini

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

disebabkan adanya ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksidan, sehingga dapat menimbulkan kerusakan sel, dan stress oksidatif ini berperan pada kerusakan hepar (Elgaml dan Hashish, 2014).

Stress oksidatif juga terjadi akibat menurunnya jumlah oksigen dan nutrisi, sehingga menyebabkan proses iskemik dan kerusakan mikrovaskular. Keadaan ini disebut dengan *Reperfusion Injury*. Hal ini juga dapat memicu terjadinya kerusakan jaringan karena produksi radikal bebas yang berlebih dari hasil metabolisme lemak dan protein yang tersimpan di dalam tubuh karena kekurangan asupan antioksidan dari luar tubuh (Parwata, 2015).

Aktivitas antioksidan dapat menurun apabila terjadi ketidakseimbangan dalam sistem pembentukan dan penangkapan radikal bebas yang disebabkan oleh stress oksidatif (Kaleem dkk., 2006). Kerusakan lemak (peroksidasi lipid) sebagai akibat dari stress oksidatif yang terjadi melalui tiga tahap merupakan reaksi berantai yang terus menghasilkan radikal bebas yang dapat merusak jaringan dan dapat menyebabkan penyakit kronis seperti diabetes, kanker, penuaan, penyakit inflamasi dan lain-lain. Perosidasi lipid terjadi melalui tiga tahap reaksi berantai, yaitu (Murray dkk., 2000) :

1. Inisiasi

$$X^o + RH \rightarrow R^o + XH$$

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2. Propagasi

$ROO^o + RH \rightarrow ROOH + R^o$, dan seterusnya

Hasil dari reaksi ini akan menjadi inisiator baru untuk bereaksi dengan PUFA yang lain, sehingga terbentuk radikal baru

3. Terminasi

$ROO^o + ROO^o \rightarrow ROOR + O_2$

$ROO^o + R^o \rightarrow ROOR$

$R^o + R^o \rightarrow RR$

Pada tahap ini dua radikal dikombinasikan menjadi suatu produk yakni non radikal.

Stress oksidatif dapat muncul akibat dari reaksi metabolik yang menggunakan oksigen dan dapat menimbulkan gangguan terhadap keseimbangan antara antioksidan dan oksdan sel. Halliwel (2006) menjelaskan bahwa stress oksidatif adalah suatu keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, dimana jumlah oksidan lebih banyak dari pada antioksidannya.

Radikal bebas juga dapat menyebabkan gangguan sel berupa malfungsi DNA, dan protein, sehingga dapat menyebabkan mutasi dan perubahan laju aktivitas enzim, serta dapat menyebabkan gangguan metabolit (Kinanti, 2011). Peningkatan peroksidasi lipid akan mengalami dekomposisi menjadi malonaldehid (MDA) dalam darah yang dibabkan oleh radikal bebas. Pengukuran peroksidasi lipi yang terjadi pada membran lipid dapat diuji menggunakan uji MDA. Profil MDA dalam serum dapat digunakan sebagai penanda keruskan seluler akibat radikal bebas (Inoue, 2001).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Secara normal, tubuh mempunyai mekanisme sistematis dalam menanggulangi pembentukan radikal bebas atau untuk mempercepat degradasi senyawa MDA, mekanisme ini dapat berupa sistem enzimatis seperti peningkatan enzim superoksida dismutase (SOD) (Fridovich, 1975). SOD adalah salah satu antioksidan endogen yang sangat punya andil dalam mengkatalis radikal bebas anion *superoxide* menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen (Mates *et al.*, 1999). Dengan aktivitasnya, SOD mampu meredam stres oksidatif, sehingga dapat melindungi sel-sel yang ada di dalam tubuh (Arkhesi, 2008).

2.3 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang dapat 'membunuh' elektron atau pemberi elektron dalam pengertian kimianya. Sedangkan dalam pengertian biologisnya antioksidan adalah semua senyawa yang dapat menghambat dan menonaktifkan serangan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan radikal bebas (Winarsi, 2007). Antioksidan adalah senyawa yang dapat meredam reaksi oksidasi atau suatu zat kimia yang dapat menangkap atau menetralkan radikal bebas serta melindungi jaringan dari kerusakan akibat radikal bebas (Murray, 2000). Antioksidan merupakan senyawa yang memiliki struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya secara gratis terhadap molekul "pengganggu" radikal bebas tanpa mengganggu dan dapat memutuskan reaksi yang disebabkan oleh radikal bebas. Antioksidan banyak ditemukan pada buah - buahan maupun sayur – sayuran (Yuliarti, 2008).

Antioksidan terbagi menjadi 2 macam yakni, antioksidan endogen dan anti oksidan eksogen. Antioksidan endogen, diproduksi oleh tubuh sendiri, sedangkan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

antioksidan eksogen, berasal dari luar tubuh. Antioksidan yang diproduksi tubuh terdiri dari 3 enzim yakni, glutathione peroksidase, (GSH Px), katalase, Superoksida Dismutase (SOD), serta non enzim yaitu senyayawa nonenzim protein kecil glutation. Antioksidan endogen dalam meredam radikal bebas dibantu oleh antioksidan eksogen, misalnya dari makanan, vitamin E, C, A, seng, koenzim Q10, selenium, mangan, betakaroten dan senyawa flavonoid yang diperoleh dari tumbuh-tumbuhan (Kumalaningsih, 2006).

Antioksidan dapat dibedakan menjadi 3 bersarkan mekanisme kerjanya yaitu (Simanjutak dan Sudaryati, 1998) :

1. Antioksidan endogen/enzimatis (antioksidan primer)

   antioksidan jenis ini berfungsi untuk meredam terbentuknya radikal bebas baru karena dapat merubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum radikal bebas akan beraksi (Winarsi, 2007). Tubuh dapat menghasilkan kofaktor yakni, antioksidan berupa enzim aktif dan didukung oleh nutrisi atau mineral pendukungnya. Kofaktor dibagi menjadi bebrapa bagian yaitu (Algameta, 2009) :

   a. Glutathione peroksidase

      Glutathione peroksidase memiliki fungsi sangat penting sekali yakni melindungi selaput-selaput sel. Enzim ini mendukung aktivitas enzim SOD bersama-sama dengan enzim katalase dan menjaga kosentrasi oksigen agar lebih stabil dan tidak berubah menjadi pro-oksidan.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

b. Katalase

Enzim katalase ini dapat mengkatalisa perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan air sera mendukung aktivitas enzim SOD (Arulselvan dan Subramania, 2007).

c. Superoksida Dismutase (SOD)

Enzim ini dapat bekerja apabila ada mineral-mineral seperti tembaga, mangan yang bersumber dari tumbuh-tumbuhan seperti, padi-paadian dan kacang-kacangan. Superoksida dismutase adalah enzim yang mengandung ion-logam yang dapat mengkatalis reaksi reduksi radikal anion superoksida (O_2*) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2). Enzim ini cukup stabil pada kondisi basa, masih mempunyai aktivitas walaupun disimpan sampai 5 tahun pada suhu 5^oC namun tidak stabil pada kondisi panas. Aktivitas SOD tertinggi ditemukan di hepar, ada juga di kelenjar adrenalin, darah, ginjal, otak, paru-paru, lambung, pankreas, timus, usus, ovarium dan limfa (Murray, 2009). Enzim SOD adalah enzim yang termasuk ke dalam antioksidan endogen yang berperan penting dalam melindungi sel dari serangan radikal bebas, dan secara tidak langsung dapat mempertahankan keseimbangan oksigen yang bersifat toksik (Wresdiyati *et al*., 2002).

Cara kerja masing-masing SOD dipengaruhi oleh derajat stress oksidatif pada bagian subseluler. Kerja dari enzim SOD ini tergantung dari banyaknya hasil peroksidasi lemak dari setiap organ sel.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Rendahnya produk oksidasi lipid digambarkan oleh tingginya kerja enzim SOD. SOD teridentifikasi sebagai eritrocuprein, indofenol oksidase, dan tetrazolium oksidase. Gen SOD terletak pada kromosom 21, 6, dan 4, secara berurutan (21q22.1, 6q25.3 dan 4p15.3-p15.1) dan memiliki fungsi sebagai penghantar reaksi dismutasi dari anion superoksida (O2*) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan molekul oksigen (O_2) (Murray, 2009).

2. Antioksidan eksogen/nonenzimatis (antioksidan sekunder)

   Antioksidan eksogen/nonenzimatis adalah senyawa yang memiliki fungsi untuk menangkap radikal bebas dan mencegah adanya reaksi berkelanjutan sehingga tidak terjadi kerusakan yang lenih besar. Contoh dari antioksidan ini adalah vitamin C, vitamin E dan beta karoten yang terdapat didalam buah-buahan.

3. Antioksidan Tersier

   Antioksidan tersier adalah senyawa yang memperbaiki jaringan-jaringan dan sel-sel yang rusak yang disebabkan oleh radikal bebas. Umumnya yang termasuk dalam kelopok ini adalah enzim (Winarsi, 2006).

Stress oksidatif dapat menyebabkan sistem pembentukan dan penangkal radikal bebas tidak seimbang, sehingga dapat menurunkan kerja dari antioksidan (Kaleem, 2006). Secara umum enzim atioksidan akan menangkap reaksi aktivitas oksigen pada sel. Perubahan jaringan dan aktivitas enzim antioksidan dapat disebabkan oleh penginduksian dari penyakit diabetes melitus. Penangkapan metabolit oksigen atau penngkatan sintesis molekul antioksidan dapat dilakukan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

oleh agen hipoglemik herbal atau hipoglikemik dari tumbuh-tumbuhan (Abidin, 2003). Menurut Mahadewi (2015) tanaman rambutan khusunya bijinya dapat digunakan sebagai antidiabetes karena pada biji rambutan terdapat kandungan polifenol yang dapat menurunkan hiperglikemi. Wijanarko (2007) menambahkan bahwa progresifitas diabetes melitus dapat dikurangi dengan cara kandungan polifenol yang terdapat dalam biji rambutan dapat mengurangi aktivitas radikal bebas.

2.4 Diet Tinggi Lemak

Penelitian yang dilakukan oleh Pawlak *et al* (2001) menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi lemak selama 8 atau 16 minggu menginduksi terjadinya obesitas, hipertensi, gangguan toleransi glukosa, dan disfungsi endotel. Penelitian Panchal (2011) menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi lemak (20% karbohidrat, 59% lemak dan 21%) selama 4 minggu menunjukkan peningkatan insulin dan gangguan toleransi glukosa.

Mengkonsumsi makanan yang mengandung lemak secara terus-menerus akan menyebabkan berbagai masalah pada kesehatan tubuh seperti kegemukan, diabetes melitus dan juga penyakit kardiovaskular (Cordain *et al*., 2005). Kebiasaan buruk mengkonsumsi makanan berlemak dalam jangka waktu yang lama dapat berpengaruh pada kesehatan hepar dan dapat menyebabkan penyakit hati non-alkohol (NAFLD/*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) yang merupakan penyebab utama tidak berfungsinya hepar dan bisa meluas, mulai dari oerlemakan hepar sampai sirosis hepar (Farrell & Larter, 2006).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Akumulasi trigliserida di hepar dapat menyebabkan perlemakan hepar. Asam lemak bebas dari makanan maupun lipolisis perifer, dan juga secara *de novo* dapat membentuk trigliserida. Meningkatnya lipolisis disebabkan oleh adanya resistansi insulin, sehingga hepar dipenuhi oleh asam lemak bebas. Jika terjadi kerusakan sel-sel hepar, terjadilah (steatohepatitis) yang diperantarai berbagai sitokinin. Steatohepatitis disebabkan oleh radikal bebas kemudian terjadi stress oksidatif (Nurman, 2007).

2.5 Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) adalah antibiotik yang biasanya digunakan dalam percobaan diabetes melitus, antibiotik ini dihasilkan oleh golongan bakteri *Streptomyces achromogenes* (Rakieten *et al.*, 1963 dalam Kanter, 2004). Banyak dosis dan jenis perlakuan induksi STZ dapat menentukan kerusakan yang ditimbulkan pada hewan coba (Srinivasan, 2007). Induksi STZ pada penderita diabetes dapat menimbulkan kerusakan dan kematian pada sel beta pankreas (Lanzen, 2008).

Sifat toksik yang dimiliki oleh STZ dapat memicu pengeluaran radikal bebas sehingga menyebabkan stress oksidatif didalam membran sel. Di dalam membran plasma, STZ secara khusus masuk dan terakumulasi dalam sel beta pankreas yang dibantu oleh ikatan transporter glukosa 2 (GLUT2) (Lanzen, 2008). 2-4 hari setelah penginduksian STZ sel beta pankreas akan mengalami kerusakan, kerusakan ini dapat ditandai dengan bengkaknya pankreas serta degenerasi sel beta pulau langerhans (Akbarzadeh, 2007).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

STZ merupakan pendonor NO (*nitric oxide*) yang bertanggungjawab terhadap kerusakan sel, kerusakan ini disebabkan karena meningkatnya aktivitas guanilil siklase dan pembentukan CGMP. STZ menghasilkan NO ketika melakukan metabolisme di dalam sel. STZ juga mempunyai kontribusi dalam kerusakan sel beta pankreas akibat oksigen reaktif yang dihasilkan oleh STZ. Aktivitas STZ didalam mitokondria membentuk anion superoksida dan terjadi peningkatan aktivitas xantin oksidase. STZ menghambat *siklus krebs* serta menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Kemudian, dikarenakan produksi ATP mitokondria yang terbatas, sehingga menyebabkan kekurangan nukleotida sel beta pankreas (Szkudelski, 2001).

2.6 Hepar dan Stres Oksidatif

Produksi berbagai jenis gula akan meningkat melalui proses glikolisis dan jalur poliol disebabkan oleh kedaan hiperglikemia. Semua jenis gula pereduksi mampu menjalankan reaksi glikasi pada bermacam protein. Glukosa sebagai gula pereduksi dpat menjadi agen yang bersifat toksik, dikarenakan glukosa memiliki gugus karbonil. Gula pereduksi juga menimbulkan kerusakan pada lipid-amino seperti fosfatidiletanolamin, serta DNA (Anderson *et al*., 1999).

Pada penderita diabetes ditemukan kerusakan oksidatif pada DNA yang bekerja sama dengan peroksidasi asam lemak membran serta antioksidan yang rendah (Ueno *et al.,* 2002). Peristiwa ini bahkan sudah ditemukan sejak pradiabetes, yakni ketika resistensi insulin muncil atau ketika toleransi glukosa terganggu. Peroksidasi asam lemak didalam membran plasma semakin tinggi disebabkan oleh tingginya derajat resistansi insulin (Facchini *et al.,* 2000).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

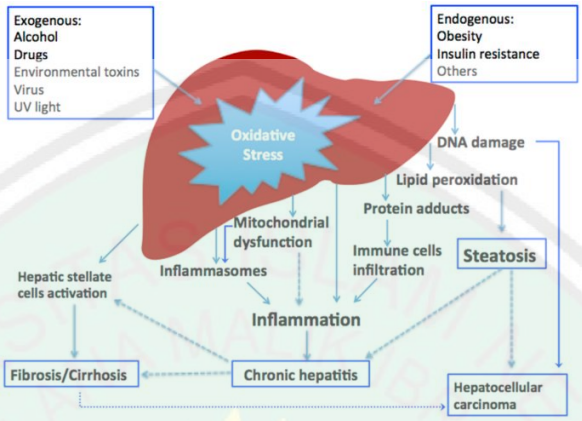
Terangguanya metabolisme lemak pada penderita diabetes menyebabkan kelainan pada sel-sel hepar. Adanya resistansi insulin yang dihasilkan oleh lipolisis menyebabkan kelainan pada sel-sel hepar. Lipolisis ini akan mengakibatkan sirkulsi asam lemak bebas yang kemudian diambil oleh hepar. Pembentukan radikal bebas akibat peroksidasi lemak disebabkan oleh asam lemak di hepar (Tolman *et al*., 2007).

Hepar menjadi sering terpapar zat-zat toksik dikarenakan fungsinya dalam mendetoksifikasi bahan toksik. Oleh karena itu, banyak terjadi kerusakan sel-sel hepar karena paparan zat toksik tersebut (Anshor dkk., 2013). Zat zat toksik seperti STZ dapat meyebabkan ROS meningkat sehingga terjadi stress oksidatif, kemudian menyebabkan kerusakan hepar. Gabungan antara induksi STZ dan diet tinggi lemak menyebabkan kerukana hepar pada hewan coba model DM 2. Sel-sel parenkim merupakan sel utama yang mengalami kerusakan saat terjadi stres oksidatif di hepar. Hal ini dikarenakan oleh ROS yang menyerang organ hepar, sehingga menyebabkan stress oksidatif (Lie *et al*., 2015).

Salah satu penyebab stess oksidatif dalah superoksida radikal (O2-). Menurut Tangvarasittichal (2015) organ yang efektif mengkonsumsi oksigen menjadi O2- adalah jantung, otak, gnjal, otot rangka dan hepar. Tangvarasittichal (2015) menambahkan bahwa hepar kira-kira mengeluarkan O2 (0,1-0,2%) menjadi O2-superoksida radikal (O2-) yang merupakan " orang tua dari molekul ROS". Protein hepar, lemak serta DNA disekitar struktur seluler dipengaruhi oleh ROS. Proses tersebut menybabkan abnormalitas truktural dan fungsional di hepar.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Stress oksidati hampir selalu menyebabkan penyakit kronis pada hepar. Hal ini seperti yang terlihat pada gambar 2.2 (Lach dan Michalak, 2014).



Gambar 2.2. Skema mekanisme umum dari stres oksidatif pada hepar (Li et al., 2015).

Stress oksidatif dapat menyebabkan kerusakan yang menghasilkan ekspresi gen yang tidak berpasangan didalam mitokondria hepar. Awal terjadinya stress oksidatif adalah aktivasi CYP2E1 yang mnyebabkan ROS (terutama superoksida dan radikal hidrioksil) keluar sehingga menyebabkan stress oksidatif serta kematian sel (Lach dan Michalak., 2014). Kemudian sumber dari penyakit hepar non-alkohol (NAFLD) yakni, ekspresi 2E1 sitokrom dari isoform P450 (CYP2E1) yang menyebabkan keadaan redox (Santos *et al*., 2013).

2.7 Tanaman Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

2.7.1 Deskripsi Tanaman Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

Rambutan merupaka tanaman asli dari Asia Tenggara, meliputi negara Indonesia dan Malaysia. Kemudian dari negara tersebut menyebar ke negara tetangganya yaki, vVietnam, Thailand, dan juga Filipina. Selain di Asia Tenggara, tanaman rambutan di tanam di Sri Lanka, Florida, Amerika Selatan, Amerika Tengah, Hawaii, dan Kepulauan Karibia (Grant, 200). Selanjutnya tanaman

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

rambutan mulai menyebar ke seluruh dunia pada abad ke -20, khususnya daerah Australia, Afrika dan Amerika yang memiliki iklim tropis (Ghilean, 2005).

Tanaman rambutan ini tumbuh di suhu tropika yang hangat yaitu kisaran 250^{o}C, tinggi dari tanaman ini mencapai 15-25 meter, umumnya mempunya tajuk lebar serta jari-jari lingkaran tajuk lebih dari 4 meter. Air menjadi suply paling penting bagi pertumbuhan rambutan. Cabang akar memiliki cabang kecil, cabang kecil ini ditumbuhi bulu-bulu yang sangat halus. Memiliki akar tunggang yang mencapai 6 meter panjangnya. Memiliki dua bagian daun yakni, tangkai dan badan daun. Badan daun memiliki tulang dan urat yang tertutup oleh daging daun. Setelah masa berbuah, tanaman rambutan akan bersemi kembali dengan cabang baru dan daun baru. Pada tahap ini tanaman rambutan jelas terlihat dengan warna hijau mudanya, karena daun yang tumbuh masih sangat hijau dan muda (Prahasta, 2009). Sedangkan pada bunganya termasuk dalam jenis bunga majemuk. Bunga ini muncul di ujung cabang ketiak daun. Bunga tanaman rambutan memliliki ukaran kecil yang berwarna putih kekuning-kuningan, tersusun dalam bentuk malai (tandan). Terdiri dari 50-2000 kuntum bunga pada setiap tandannya (Rukmana, 2005).

Buah tanaman rambutan mempunyai bentuk lonjong, dinding buah tebal. Mempunyai panjang 4-5 cm, degan duri yang lemas, tidak tajam, ada pula yang durinya kaku. Memiliki tangkai panjang yang bergantung pada dahan pohon rambutan. Kulit buah rambutan berwarna hijau ketika masih muda dan merah ketika sudah matang. Jika sudah matang memiliki aroma yang khas. Buah rambutan dibungkus oleh kulit yang mempunyai rambut di bagian luarnya

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

(eksokarp). Kemudian ada endokarp yang berwarna putih yang menutupi daging buah. Bagian buah adalah yang umumnya dimakan, kemudian daging buah (aril atau salut biji), yang biasanya memelekat kuat pada kulit terluar biji atau kadang terlepas kalau sudang kering. Musim rambutan biasanya terjadi pada bulan maret hingga mei, itupun jika pertumbuhannya baik. Durian dan mangga adalah buah yang hampir sama masa berbuahnya dengan rambutan (Prahasta, 2009)



.

Gambar 2.3. Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) (Gilson, 2011)

2.7.2 Klasifikasi Tanaman Rambutan

Berikut klasifikasi rambutan berdasarkan taksonominya:

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Subkelas : Rosidae

Ordo : Sapindales

Famili : Sapindaceae

Genus : *Nephelium*

Spesies : *Nephelium lappaceum* L. (Cronquist, 1981).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.7.3 Rambutan sebagai Antioksidan

Golongan senyawa polifenol, alkaloid, triterpenoid, monoterpenoid, flavonoid, seskuiterpenoid, tanin terkandung dalam biji rambutan, sedangkan pada ekstraknya terdeteksi adanya senyawa saponin (Kusumaningrum, 2012). Saponin adalah suatu glikosida yang terkandung di berbagai tanaman. Tingginya kosentrasi saponin terdapat pada bagian tertentu dan bisa juga dipengaruhi oleh bebrapa fator yakni, varietas tanaman dan juga pada proses penanamannya. Saponin bersifat seperti sabun dan mempunyai senyawa aktif permukaan. Senyawa ini menyebabkan hemolisis pada darah dan juga dapat membentuk busa (Thitilertdecha, 2008).

Salah satu kandungan dari biji rambutan adalah triterpenoid. Triterpenoid adalah senyawa yang memiliki peranan sebagai antioksidan. Mekanisme triterpenoid sebagai antioksidan adalah dengan cara menangkap ROS, misalnya superoksida dan mengkelat logam (Fe^{2+} dan $Cu^{2+)}$ (Topcua *et al.*,2007). Penelitian dari Abrosca *et al*, (2006) menunjukan bahwa senyawa triterpenoid dari annurca apel memliki aktivitas sebagai antioksidan dan dapat menghambat peroksidasi lemak.

Tanin adalah senyawa yang larut dalam air, gliserol, tetapi tidak larut dalam benzena,eter, kloroform dan karbon disulfida. Senyawa ini juga terdapat dalam kandungan biji rambutan. Sedangkan flavonoid adalah kelompok senyawa fenol yang banyak terkandung dalam tumbuhan yang hidup di alam. Senyawa ini biasanya ditemukan pada tanaman yang berwarna biru, kuning, merah, dan ungu. Biasanya senyawa flavonoid pada tumbuhan ditemukan dalam bentuk glikosida.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Kombinasi suatu gula dan suatu alkohol yang saling berikatan akan membentuk glikosida. Flavonoid yang memiliki kandungan gula umunya aan larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dan air (Thitilertdecha, 2008). Falvonoid juga diduga sebagai agen antidiabetes (Jack, 2012).

2.7.4 Hipotesis Efek Biji Rambutan Sebagai Antidiabetes

Menurut Zuhrotun (2007) dalam Thitilertdecha (2008) menyatakan bahwa hasil skrining fitokimia terhadap simplisia dan ekstrak etanol biji rambutan menunjukkan adanya senyawa golongan polifenol, tanin, flavonoid, triterpenoid, kuinon, monoterpenoid dan seskuiterpenoid. Flavonoid yang terkandung dalam biji rambutan diduga dapat dijadikan sebagai agen antidiabetes. Secara umum tumbuh-tumbuha mengandung senyawa organik alami yakni flavonoid. Flavonoid sendiri memiliki peran penting dalam pencegahan pada penderita diabetes melitus dan koplikasinya (Jack, 2012). Flavonoid ini termasuk kedalam senyawa polar karena mempunyai gula atau gugus hidroksil, sehingga dapat larut dalam air, dimetilsulfoksida, butanol, aseton, metanol dan etanol (Markham, 1988).

Etanol sering digunakan sebagai penyari dalam proses ekstraksi karena mempunyai beberapa kelebuhan yakni, lebih selektif dari kapang dan kuman, tidak beracun, netral, absorbansinya baik, dapat larut dalam air, namun harga etanol sangat mahal. Etanol dapat melarutkan minyak menguap, kurkumin, alkaloida basa, klorofil, steroid, antrakinon, dan dammar (Depkes RI, 1986).

Beberapa studi telah dilakukan untuk menunjukkan efek hipoglemik dari falvonoid dengan menggunakan model eksperimen yang berbeda, hasilnya tumbuhan yang mengandung flavonoid telah terbukti dapat memberikan efek

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang menguntungkan seperti melawan penyakit diabetes melitus. Kemampuan flavonoid terhadap penderita diabetes melalui bebrapa cara yakni, dengan mengurangi penyerapan glukosa dan meningkatkan toleransi glukosa (Brachmachari, 2011).

Biji rambutan memiliki kandungan flavonoid dan senyawa polyphenol yang diduga sebagai agen antidiabetes dan antiobesitas, mekanisme dari flavonoid itu sendiri dapat merangsang sekresi insulin dan memperbaiki kerusakan sel beta pankreas (Chauhan *et al*., 2008). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Soeng (2015) biji rambutan memiliki antioksidan yang paling tinggi. Secara umum glukosa darah dapat dipengaruhi oleh mekanisme antioksidan, mekanisme antioksidan dalam antihiperglikemik yakni, menurangi stress oksidatif pada terjadinya diabetes. Selain itu, antioksidan juga dapat meningkatkan kadar insulin plasma seta mengurangi glukosa dalam darah (Widowati, 2008).

2.8 Hewan Coba

2.8.1 Mencit (*Mus muscullus* L.)

Hewan coba pada saat ini telah banyak dipergunakan sebagai pendukung penelian yang berbasis kesehatan, hewan coba sangat berperan dalam penelitian karena tidak bisa secara langsung melakukan uji terhadap manusia. Salah satu hewan coba sering digunakan oleh para peneliti adalah mencit (*Mus musculus*), karena selain murah, perkembangbikan hewan ini juga sangat banyak.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 2.4. Mencit (*Mus muscullus* L.).

Hewan coba merupakan suatu tempat atau kunci dalam sebuah perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu tentang kesehatan. Setelah melihat beberapa kemungkinan peranan hewan coba, maka dengan tidak tersedianya ataupun berkurangnya hewan coba maka dapat menurunkan pengembangan dalam bidang kesehatan yang meliputi obat-obatan dan vaksin, bahkan riset-riset yang telah dilakukan dapat gagal, dikarenakan kekurangan hewan coba. Padahal penelitian tentang vaksin dan obat sangat bermanfaat bagi manusia. Oleh karena itu, hewan coab digunakan sebagai bahan eksperimen sebagai bentuk relevansi terhadap manusia (Nazir, 1988). Dalam memperlakukan hewan coba ketika digunakan dalam penelitian harus mengerti etika tentang hewan coba. Efek farmakologis dari suatu senyawa bioaktif terhadap hewan coba dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yakni, (Malole, 1989) :

1. Faktor internal pada hewan coba meliputi : umur, jenis kelamin, berat badan, kesehatan, nutrisi dan sifat genetiknya.
2. Faktor-faktor lain yakni, faktor lingkungan yang meliputi : kebersihan kandang, jumlah populasinya, oksigen, dan cara perawatannya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Respon hewan coba terhadap senyawa bioaktif yang di uji dapat berubah ketika faktor internal dan eksternal berubah. Penanganan hewan coba harus baik agar hasil percobaan yang didapatkan juga baik. Teknik pemberian senyawa bioaktif terhadap hewan coba juga mempengaruhi respon hewan coba, terutama dari segi efeknya. Cara pemberian yang digunakan tentu bergantung kepda bahan atau bentuk sediaan yang akan diberikan, takaran sediaan yang akan diberikan serta hewan coba yang akan dipergunakan. Senyawa bioaktif harus melalui proses absorpsi terlebih dahulu, sebelum senyawa bioaktif dapat mencapai tempat kerjanya (Malole, 1989).

Hewat mencit merupakan salah satu hewan pengerat dan mudah untuk dikembang biakkan, yang memiliki karakteristik sebagai berikut (Kusumawati, 2004) :

Table 2.1. Data Biologi Mencit

No	Kriteria	Jumlah
1	Berat Lahir	05-1,0 gram
2	Berat Dewasa	20-40 gram (jantan); 18-35 gram (betina)
3	Lama Hidup	1-2 tahun, bisa sampai 3 tahun
4	Lama Bunting	19-21 hari
5	Umur disapih	21 hari
6	Siklus Kelamin	Poliestrus
7	Siklus Estrus	4-5 hari
8	Lama Estrus	12-24 jam
9	Perkawinan	4 betina dengan 1 jantan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

10	Jumlah Anak	Rata-rata 6 dan ada yang sampai 15
11	Aktivitas	Nokturnal (Malam)
12	Suhu (Rektal)	35-39^{0}C (rata-rata 37,4^{0}C)

Sumber: Kusumawati, 2004.

Hewan yang paling sering digunakan dalam penelitian kesehatan adalah mencit jenis *Mus musculus*. Berat badan mencit pada umur empat minggu bisa mencapai 18-20 gram, jantung terdiri atas empat ruang dengan dinding atrium yang tipis, tidak memiliki kelenjar keringat dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Hewan mencit memiliki karakter yang lebih aktif pada malam hari. Hewan mencit paling sering digunakan dalam penelitian biomedis, mencapai sekitar 60-80%, karena hewan mencit ini harganya murah serta mudah dikembang biakkan (Kusumawati, 2004).

2.8.2 Klasifikasi Mencit (*Mus muscullus* L.)

Klasifikasi mencit (*Mus muscullus* L.) dapat diketahui sebagai berikut (Kusumawati, 2004):

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Genus : *Mus*

Spesies : *Mus Musculus* L.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Allah SWT menciptakan bermacam-macam hewan. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an surah An-nur (24): 45 yang berbunyi:

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِنْ مَاءٍ فَمِنْهُمْ مَنْ يَمْشِي عَلَى بَطْنِهِ وَمِنْهُمْ مَنْ يَمْشِي عَلَى رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَنْ يَمْشِي عَلَى أَرْبَعٍ يَخْلُقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ إِنَّ اللَّهَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ

Artinya :"*Dan Allah telah menciptakan semua jenis hewan dari air, maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaki-Nya, sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu".*

Lafad (وَمِنْهُمْ مَنْ يَمْشِي عَلَى رِجْلَيْنِ) yang bermakna " dan sebagian dengan dua kaki", merupakan makhluk yang diciptakan Allah seperti manusi, itik, ayam dan lain-lainnya. Sedangkan lafadz (وَمِنْهُمْ مَنْ مْشِي عَلَى أَرْبَعٍ) yang bermakna "sebagian lainnya berjalan dengan empat kaki" contohnya hewan ternak. Allah SWT telah menciptakan berbagai macam hewan, ada yang melata, berjalan dengan perutnya, berjalan dengan kedua kakinya serta berjalan dengan empat kakinya. Mencit adalah salah satu hewan yang berjalan dengan empat kaki. Hewan mencit termasuk kedalam hewan dari kelas mamalia yang umumnya digunakan sebagai percobaan. Mencit merupakan ciptaan Allah SWT yang dapat digunakan sebagai percobaan sebagai pengganti manusia. Oleh karena itu, hewan mencit ini harus kita lestarikan kehidupannya dan juga ketika digunakan sebagai bahan percobaan harus ada etika pada hewan coba.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum L*) terhadap kenaikan kadar SOD dan MDA hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh streptozotocin ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancagan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 kali ulangan. Perlakuan yang digunakan yaitu

1. K(-) : Kontrol Negatif (Tanpa ekstrak)
2. K(+) : DM + Metformin
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 yang digunakan dalam penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) terhadap kenaikan kadar SOD dan penurunan kadar MDA hepar mencit (*Mus* musculus) yang diinduksi oleh stretozotocin meliputi :

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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

Variabel terikat : Kadar SOD dan MDA

Variabel kendali : Mencit (*Mus musculus*) jantan Galur *Balb*-C berumur 2-3 bulan dan berat bdadan 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 kenaikan kadar SOD dan penurunan kadar MDA hepar mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh streptozotocin ini dilakukan pada bulan Agustus – bulan November 2017 di Laboratorium Fisiologi Hewan Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim dan Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

4.3 Alat dan Bahan

4.3.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan coba ukuran 30 x 25 x 10 cm, tempat makan dan minum, timbangan analitik, pipet tetes, *rotry evaporator*, breaker gelas, spatula, tisu, alat bedah, tabung reaksi, tabung enlemeyer, gelas ukur, tabung ependorf, mikroskop, spuit, kaca benda, sentrifigasi, inkubator, tube, mikropipett, dan spektrofotometer.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.4.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) yang berjenis kelamin jantan, berumur 3-4 bulan dengan berat badan 20-30 gram yang dibeli dari toko hewan mencit di daerah Soekarno Hatta, Malang, biji rambutan, alkohol 70%, CMC Na (*Carboxilmethyil Cellulose Natrium*) 0,5%, chloroform, metformin, STZ (*Streptozotocin*), larutan pereaksi kolesterol (merk BioSystems), larutan presipitan HDL, asam sitrat, *Xantin Oxidase*, TBA, TCA, Aquades, minyak sapi, NaOH, etanol 70% larutam fisiologi NaCl 0,9%, dan pakan mencit BR 1.

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Pembuatan Hewan Model Tipe 2

1. Dipersiapan hewan coba dengan cara aklimatisasi (penyesuaian keadaan) pada kondisi laboratorium tempat yang digunakan untuk penelitian, tahap aklimatisati ini dilakukan selama 7 hari dan diberi pakan normal dan minum ad-libitum, tiap kandang diisi dengan 5 ekor mencit.
2. Pada minggu ketiga hewan coba (kecuali kontrol negatif) diberi perlakuan pakan diet tinggi lemak dan minum ad-libitum selama 4 minggu setelah aklimatisasi, setiap tikus diberi 5 gram pakan diet tinggi lemak, setelah 4 minggu pemberian diet tinggi lemak, mencit dipuasakan semalaman.
3. Setiap 1 minggu sekali hewan coba diperiksa kadar glukosa darahnya menggunakan alat *Blood Glucose Test Meter GlucoDr* (*Accu Check*). Pertama-tama di set dulu kodenya sesuai dengan *GlucoDrTM Test Strip* yang digunakan, kemudian dipotong bagian ekor mencit sedikit saja

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

sampai keluar darah, selanjutnya darah tersebut diteteskan pada strip yang sudah terhubung dengan alat tadi, dibiarkan sampai muncul angka pada alat test tersebut. Satuan skala pengukurannya adalah mg/dl. Sebelum dilakukan pengukuran kadar glukosa darah, darah yang diukur adalah kadar glukosa darah puasa. Kadar glukosa darah puasa normal pada mencit yakni 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 (selain kontrol negatif) diinduksi streptozotocin (STZ) secara intraperiotenal 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 di cek kadar glukosa darah puasanya dan keadaan hiperglikemi yang bermakna akan dijumpai 5-12 hari setelah induksi, biasanya dilakukan pada hari ke-10 setelah penginduksian (Purwanto, 2014). Kadar Glukosa darah melebihi > 140 mg/dl atau glukosa darah puasa menunjukkan nilai >120 mg/dl maka bisa didiagnosis sebagai diabetes melitus (Subiyono, 2016). Mencit diposisikan menghadap kearah atas hingga terlihat bagian bawahnya. Pada bagian atas abdomen disemprotkan etanol 70%, kemudian dicubit kulitnya hingga terasa ada otot, dimasukkan jarum ke bagian abdomen dan digerakkan, apabila terassa beras maka sudah masuk pada daerah intraperiotenal. Setelah yakin

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

pada daerah intraperiotenal, maka STZ dimasukkan secara perlahan, kemudian bagian bawah mencit disemprot etanol 70% lagi.

5. Setelah pemberian STZ ditunggu selama 5 hari, kemudian dilakukan tes toleransi glukosa darah yang bertujuan untuk keberhasilan membuat hewan coba model diabetes melitus 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 melitus tipe 2 apabila rata-rata glukosa darah tiap pengkuran > 200 mg/dl.

3.5.2 Pembuatan High Fat Diet (HFD)

Pembuatan mencit model diabetes melitus tipe 2 diawali dengan membuat lemak dalam darah mencit mencit dengan perlakuan *High Fat Diet* (HFD). Menurut Zhang (2008) menerangkan bahwa 75 gram lemak sapi dipanaskan sampai mencair hingga tersisa 50 gram, kemudian selanjutnya dicampurkan dengan pakan BR 1 sebanyak 118 gram. 5,6 gram perhari pakan diet tinggi lemak diberikan kepada mencit.

3.5.3 Pembuatan Larutan Streptozotocin (STZ)

Pada umumnya untuk membuat mencit model diabetes dilakukan pemberian STZ secara intraperitonial 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. Kemudian diukur pH larutan, jika kurang dari 4 maka ditambahan dengan larutan NaOH dan sebaliknya jika pH lebih dari 4 maka ditambah deengan asam sitrat hingga

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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 x 20 = 500 mg

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

Penginduksian STZ dilakukan sebanyak 4 kali, jadi 20 mg x 4 = 80 mg

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

3.5.4 Pembuatan Ekstrak Etanol

Simplisia atau sampel biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dilarutakn dalam etano 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, kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak yang pekat. Selanjutnya ekstrak pekat ditimbang sampai diperoleh berat konstan untuk meyakinkan bahwa pelarut telah menguap dan didiamkan selama minimal 2 hari dengan ditutup alumunium foil yang dilubangi.

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

3.6.1 Pemberian Terapi

1 Perhitungan Dosis

Dalam penelitian ini ekstrak etanol 70% biji rambutan diberikan secara peroral denga dosis yaitu, 15 mg/kgBB, 19,2 mg/kgBB dan 23,4 mg/kgBB.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Dosis tersebut merujuk pada penelitian yang dilakukan Afika (2015) yang menyatakan bahwa dosis optimum dalam menurunkan kadar glukosa adalah dosis 15 mg/kgBB.

2 Cara pemberian Terapi

Ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dengan dosis berbeda dan metformin dengan dosis yang sudah ditentukan, dilarutkan dengan Na CMC 0,05%, selanjutnya diberikan secara oral sebanyak 1,5 ml/mencit setiap hari. Untuk mencit kelompok kontrol negatif hanya diberi Na CMC sebanyak 1,5 ml/mencit tiiap hari. Pemberian ini dilakukan selama 1 bulan (30 hari).

3.6.2 Penentuan dosis metformin

Untuk melihat pengaruh obat sintetik terhadap kadar SOD dan MDA mencit di berikan perlakuan yakni pemberian dosis metformin didapatkan sebesar 1,3 mg/20 gr diberikan pada perlakuan kontrol positif mencit (*Mus musculus*)

3.6.3 Pembuatan Sediaan Larutan NA CMC 0,5%

Pembuatan larutan Na CMC 0,5% dibuat dengan memasukkan 500 mg Na CMC kedalam 10 ml aquades panas, kemudian dibiarkan selama 15 menit (sampai terlihat berwarna bening) hinnga bentuknya seperti gel. Selanjutnya diaduk hingga menjadi massa yang homogen, kemudian diencerkan dalam labu ukur dengan aquades hingga volume 100 ml.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.7 Pengukuran Kadar SOD dan MDA Hepar

3.7. 1 Pengukuran Kadar MDA

Metode Thiobarbituric merupakan metode yang digunakan dalam mengukur kadar MDA. Hal pertama yang dilakukan adalah menggerus organ hepar dengan berat 0,5 gram kedalam mortar dngin kemudian ditambahkan larutan Nacl 0,9%. Selanjutnya di sentrifugasi dengan kecepatan 800 rpm selama 20 menit. Supernatan hasil sentrifugasi diambil sebanyak 100 µL dan dimasukkan ke dalam microube serta ditambah kan aquades 550 µL, 100 µL TCA 4% HCL 1N, 100 µL Na-Thio dan dihimogenkan dengan vortex. Mulut tabung ditutup dengan alumunium foil dan dipanaskan dalam water bath 100^{o}C. setelah dingin, di sentrifugasi dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit dan supernatan diambil dan dipindahkan ke microtube baru. Selanjutnya diukur absorbansinya menggunakan spectrofotometer pada panjang gelombang maksimum (λmaks = 532 nm).

3.7.2 Pengukuran Kadar SOD

Dalam mengukur SOD hal pertama yang dilakukan adalah mengambil 10 mg organ hepar dan dihomogenkan, ditambahan 1 ml PBS, di tampung di tabung ependorf, ditambahkan Xeritine 100 µl, Xantin Oxidase 100 µl, NBT 100 µl, diinkubasi T 30^{o}C sebelum 30 menit, disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 10 menit, kemudian diambil supernatan, ditambahkan PBS 3500 ml, dan diukur dengan spectrofotometer menggunakan maks (500-600 nm).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.8 Analisis Data

Data yang sudah didapatkan kemudian dianalisi secara statistik dengan uji *One Way Anova* dengan p= 0,05 dan dilanjutkan dengan *Post Hoc Test menggunakan* program *SPSS 17.0. One Way Anova* adalah uji yang digunakan untun menentukan perbedaan secara nyata pada *mean* keenam kelompok perlakuan. Sedangkan *Post Hoc Test* adalah analisis statistik data pada semua kelompok menggunakan *Paired Sample T Test*. Uji ini digunakan untuk mengetahui apakah ekstrak etanol 70% biji rambutan mampus menurunkan kadar glukosa ke nilai normalnya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Terhadap Kadar SOD Hepar Mencit yang di Induksi Streptozotocin

Berdasarkan data rata-rata pengukuran kadar SOD pada hepar mencit DM 2 dengan pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan yang diinduksi streptozotocin didapatkan hasil yakni, uji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* diperoleh signifikansi >0,05 (0,167 > 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal. Kemudian dilakukan uji homogenitas (Levene), hasil uji homogenitas diperoleh signifikansi > 0,05 (0,129 > 0,05), hal ini menunjukkan bahwa data yang didapatkan telah homogen. Selanjutnya data diuji menggunakan uji *ANOVA One-Way* dengan taraf signifikan 5%.

Hasil *ANOVA One-Way* menunjukkan nilai signifikansi < 0,05 (0,00 < 0,05), sehingga hipotesa nol (H_0) ditolak dan hipotesa 1 (H_1) diterima. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan secara signifikan dapat mempengaruhi kadar SOD pada hepar mecit DM 2 yang diinduksi streptozotocin, seperti yang ditunjukkan pada gambar 4.1.

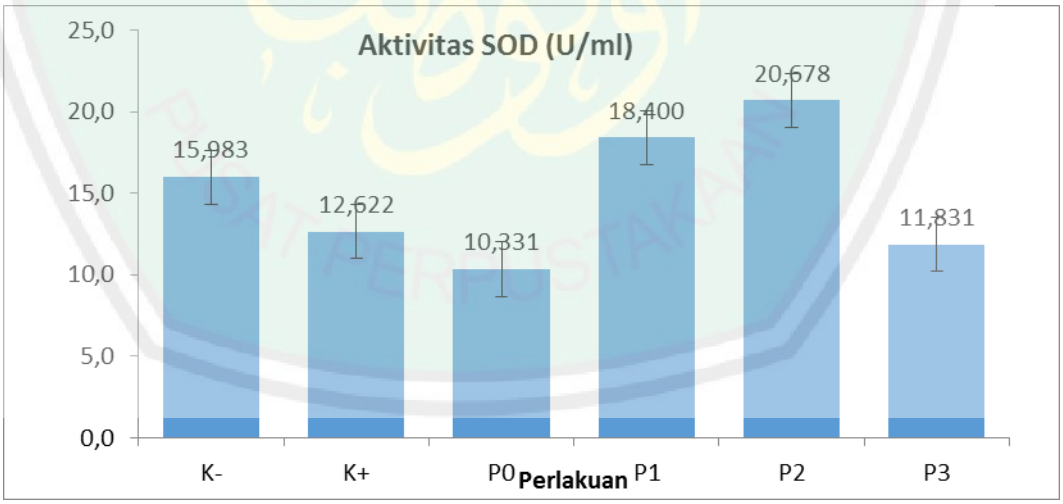
Uji Duncan kemudian dilakukan untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang berpengaruh terhadap kadar SOD hepar. Hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata (P > 0,05) antar perlakuan seperti yang terlihat pada tabel 4.1. Kontrol negatif (K-) berbeda nyata dengan P0 (tanpa ekstrak). P0 juga berbeda nyata dengan perlakuan P1 da P2.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Tabel 4.1. Hasil Uji Duncan Rata-Rata Kadar SOD Hepar Mencit

Kelompok perlakuan	N	Rata-rata SD
P0 (Dosis 0 Mg/kgBB)	4	10,331 ± 0,47[a]
P3 (Dosis 23,4 Mg/kgBB)	4	11,831 ± 1,01[a]
K+ (Kontrol Positif)	4	12,622 ± 2,69[b]
K- (Kontrol Negatif)	4	15,983 ± 1,74[b]
P1 (Dosis 15 Mg/kgBB)	4	18,400 ± 2,75[c]
P2 (Dosis 19,2 Mg/kgBB)	4	20,678 ± 2,94[c]

Keterangan : Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan, P = nilai signifikansi



Gambar 4.1. Diagram nilai rata-rata perubahan kadar SOD pada hepar mencit DM 2 setelah pemberian terapi ekstrak etanol 70% biji rambutan yang diinduksi streptozotocin.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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, hiperglikemia menjadi sebab terjadinya stres oksidatif ini. Sesuai dengan pernyataan Suastuti (2015) yang menyebutkan bahwa hiperglikemia dapat disebabkan oleh kelainan sekresi maupun gangguan kerja insulin. Hiperglikemia dalam diabetes dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas dan menurunkan kadar antioksidan seperti SOD, keadaan ini akan berujung pada peristiwa stres oksidatif. Selanjutnya, Lach dan Michalak (2014) menyebutkan bahwa stres oksidatif dapat membahayakan mitokondria hepar karena dapat membentuk ekspresi gen yang tidak berpasangan. Peristiwa stres oksidatif di hepar ini dimulai dengan aktivasi CYP2E1. Aktivasi ini dapat menghasilkan ROS atau *Reactive Oxygenated Species* (terutama superoksida dan radikal hidroksil) yang dapat memicu stres oksidatif dan kematian sel.

Cossarizza *et al.,* (2009) menjelaskan bahwa ROS adalah molekul yang selalu dibentuk sebagai hasil dari proses metabolisme pada umumnya. Turrens *et al.,* (1980) menambahkan bahwa dalam kondisi normal, kadar ROS dalam tubuh diseimbangkan oleh kerja antioksidan enzimatik, salah satunya superoksida dismutase (SOD). Dharma (2012) menyebutkan bahwa SOD menyeimbangkan kadar ROS dengan cara mengkatalis radikal superoksida (O_2-) yang terdismutasi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Selanjutnya, H_2O_2 dipecah oleh enzim *gluthation peroxidase* (GPx) dan katlase menjadi H_2O dan O_2 (Singh *et al.*, 2012).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

SOD adalah jenis enzim dalam cairan intraseluler yang ikut mendegradasi senyawa radikal bebas intraseluler (Wresdiyati, 2006). SOD menjadi antioksidan primer yang mampu mencegah pembentukan radikal bebas baru. Hal ini disebabkan karena SOD mampu merubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum sempat bereaksi (Winarsi, 2005). Aktivitas SOD sebagai antioksidan ini menjadi indikator pengukuran tingkat stres oksidatif dalam tubuh (Lisa, 2015).

Data dalam tabel 4.1 menunjukkan bahwa kadar SOD berbeda nyata pada dosis P1 (15 mg/kgBB) dan P2 (19,2 mg/KgBB) dibandingkan kontrol positif dan P0. Adanya perbedaan nyata ini membuktikan bahwa pemberian terapi ekstrak etanol 70% biji rambutan mampu meningkatkan kadar SOD hepar mencit yang diinduksi streptozotocin. Peningkatan kadar SOD ini disebabkan oleh kandungan zat bioaktif pada biji rambutan berupa senyawa metabolit sekunder fenol, tanin, dan flavonoid yang mampu menurunkan kadar glukosa (Fika, 2016; Yuda *et al.*, 2015; Zulhipri *et al.*, 2007).

Flavonoid adalah senyawa aktif jenis intermediet antioksidan yang berperan sebagai antioksidan hidrofilik dan lipofilik (Middleton *et al.*, 2000). Yeum (2009) menyebutkan bahwa antioksidan hidrofilik dan lipofilik mampu secara sinergis melindungi sistem biologis dan mengurangi dampak dari aktivitas ROS. Antioksidan lipofilik seperti tokoferol dapat menangkap radikal oksigen yang mampu menghambat inisiasi dan propagasi reaksi rantai oksidatif dalam sistem hidrofilik. Flavonoid menangkap dapat ROS secara langsung, mencegah regenerasi ROS, dan secara tidak langsung mampu meningkatkan aktivitas enzim

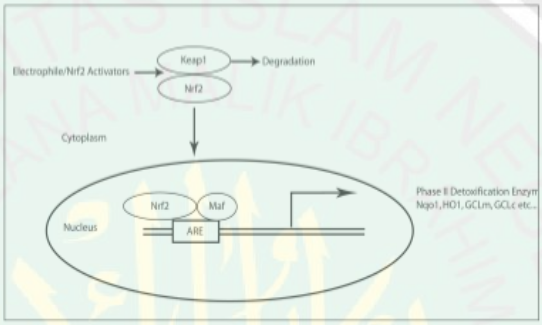
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

antioksidan seluler. Pencegahan terbentuknya ROS oleh flavonoid terjadi dengan mekanisme penghambatan kerja enzim *Xantin oksidase* dan *nicotinamide Adenine Dinucleotide Phospahe* (NADPH) *oxidase* serta mengkelat logam (Fe^{2+} dan Cu^{2+}). Dengan mekanisme ini, reaksi redoks yang dapat membentuk radikal bebas dapat dicegah (Akhlaghy dan Bandy, 2009). Lebih jelas Sugito (2012) memaparkan bahwa kenaikan kadar SOD dalam hepar diakibatkan komponen fenolik yang menginduksi secara berturut-turut enzim antioksidan, *antioxidant receptor element (ARE)* dan DNA untuk menghasilkan enzim antioksidan. Komponen fenolik suatu tanaman diduga dapat memicu ekspresi gen enzim antioksidan seperti Mn-SOD dan Cu/Zn-SOD hepar sehingga aktivitasnya meningkat. Wu *et al* (2004) menambahkan bahwa komponen fenolik merupakan antioksidan hidrofilik yang secara mudah mampu mendonorkan satu atom hidrogen pada ROO*.

Jawi (2012) menyebutkan bahwa mekanisme flavonoid secara tidak langsung adalah dengan aktivasi *Nuclear factor erythroid 2 related factor 2* (Nrf^2) yang menjadikan kenaikan gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan seperti gen SOD Niture *et al (*2009) menambahkan terkait mekanisme peningkatan kadar SOD melalui perbaikan stres oksidatif terjadi dengan mekanisme penghambatan *Nuclear Respiratory Factor 2* (Nrf2) sistein 151 dan fosforilasi yang dimediasi PKC dan *Serine* 40 Nrf2 untuk mengeluarkan Nrf2 dari *Inhibitory Nuclear Respiratory Factor 2* (INrf2). Aktivasi dari Nrf2 kemudian ditranslokasi pada nukleus, berikatan pada *Antioxidant Respond Element (*ARE) dan meregulasi kembali ekspresi gen enzimatik seperti SOD yang mampu

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

melindungi dan memperbaiki kerusakan sel akibat stres oksidatif. Kinerja flavonoid dalam meningkatkan antioksidan endogen ini telah dibuktikan dalam penelitian *in vitro* melalui peningkatan faktor transkripsi Nrf^2 yang meningkatkan ekspresi protein HO1. Peningkatan faktor transkripsi Nrf^2 ini sebelumnya diawali dengan aktivasi ERK, JNK dan P38 (Maher dan Hanneken, 2005 ; Huang *et al.*, 2013).



Gambar 4.2 Aktivasi Nrf2 (Respon terhadap ROS, Nrf2 bertranslokasi ke nukleus dan berikatan pada ARE) (Joshi G dan Johson JA, 2012)

Nrf2 sendiri merupakan kofaktor transkripsi sitoprotektif penting. Nrf2 akan diaktifkan ketika stres retikulum endoplasma maupun dengan adanya oksidan dan elektrofil. Nrf2 terdiri dari 6 domain yaitu Neh1 yang merupakan domain dengan struktur bZIP yang dibutuhkan untuk berikatan dengan DNAdan membentuk dimer. Neh2, yakni sisi yang berinteraksi dengan keap1. Neh3,4,5 memperantai aktivitas transaktivasi Nrf2 dengan berikatan pada CREB binding protein (CBP) dan domain Neh6 yang berperan dalam regulasi negatif (Kobayashi M dan Yamamoto M, 2005).

Biji rambutan selain mengandung flavonoid juga mengandung fenol dengan kadar yang cukup tinggi. Komposisi senyawa kimia dalam biji rambutan dapat menurunkan kadar gula dalam darah sehingga biji rambutan banyak

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dimanfaatkan sebagai obat alternatif untuk menormalkan kadar gula darah penderita diabetes melitus yang cenderung tinggi (Khasanah, 2011).

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

Berdasarkan data rata-rata pengukuran kadar MDA pada hepar mencit DM 2 dengan pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan yang diinduksi streptozotocin setelah diuji menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* didapatkan hasil nilai signifikansi < 0,05 (0,00 < 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi secara normal, kemudian dilakukan transformasi data dan didapatkan hasil signifikansi yakni < 0,05 (0,00 < 0,05), data tetap tidak terdistribusi secara normal. Sehingga dilakukan uji alternatif lain yakni uji non parametrik *Kruskall-Wallis* (Petri dan Sabin, 2000). Uji ini digunakan untuk membandingkan dua variabel atau lebih yang tidak berpasangan (Dahlan, 2009). Perhitungan uji *Kruskall-Wallis* seperti yang tersaji pada lampiran 5 menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,001 < 0,05, sehingga menunjukkan hasil bahwa hipotesa nol (H_0) ditolak dan hipotesa satu (H_1) diterima. Hal ini menunjukan bahwa pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan secara signifikan dapat mempengaruhi kadar MDA pada hepar mencit DM 2, seperti yang tersaji pada gambar 4.2.

Hasil hipotesa nol (H0) ditolak dan hipotesa satu (H1) diterima menjadikan perlu adanya uji lanjutan yakni *Post Hoc Multiple Comparisons* dengan metode *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang

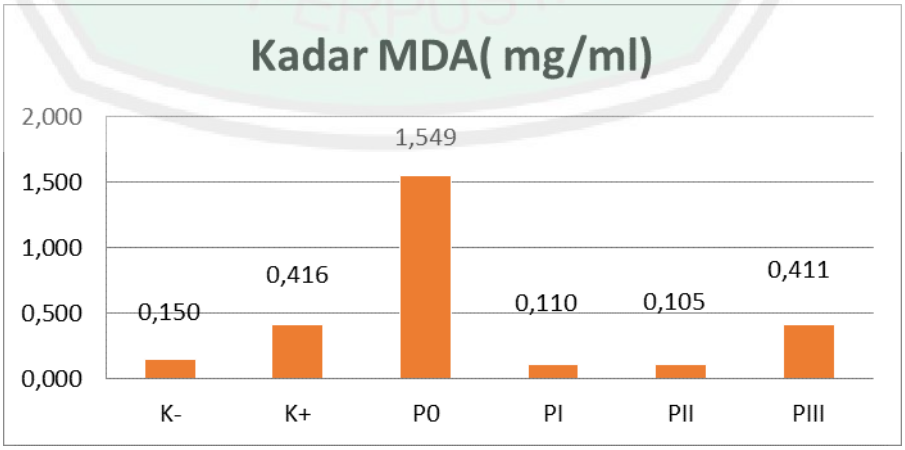
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

berpengaruh terhadap kadar MDA hepar mencit. Sesuai dengan yang tersaji pada tabel 4.2, terjadi perbedaan yang nyata antar perlakuan (perlakuan < 0,05).

Tabel 4.2 : Rata-rata Kadar MDA Hepar Mencit

Perlakuan	N	Rata-rata ± SD (mg/ml)
P2	4	0,105 ± 0,013
P1	4	0,110 ± 0,011
K-	4	0,150 ± 0,014
P3	4	0,411 ± 0,024
K+	4	0,416 ± 0,016
P0	4	1,549 ± 0,363

Keterangan : Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan, P= nilai signifikansi (0,05)



CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Gambar 4.3 : Diagram nilai rata-rata perubahan kadar MDA pada hepar mencit DM 2 setelah pemberian terapi ekstrak etanol 70% biji rambutan yang diinduksi streptozotocin.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, kadar MDA tertinggi ditunjukkan pada perlakuan P0 (tanpa ekstrak). Kadar MDA P0 yang lebih tinggi dibandingkan dengan K- (Kontrol negatif) ini menunjukkan bahwa mencit yang diberi perlakuan P0 mengalami stres oksidatif akibat peningkatan radikal bebas. Diabetes melitus menyebabkan peningkatan sintesis lemak dalam hati (Guyton, 1997). Akumulasi asam lemak dalam hati ini kemudian dapat memicu pembentukan radikal bebas (Tolman dkk, 2007). Stres oksidatif merupakan suatu keadaan patologis akibat kerusakan jaringan tubuh karena peningkatan jumlah radikal bebas yang tidak normal (Yustika, et al., 2013).

Senyawa radikal bebas terutama hidoksil (OH^-) menyebabkan peroksidasi lipid dan menghasilkan produk senyawa malonaldehid (MDA) (Muller, 2006). MDA adalah senyawa sitotoksik yang terbentuk dari akhir tahapan proses peroksidasi lipid. Dengan sifat sitotoksik ini, MDA menjadi senyawa petunjuk terjadinya stres oksidatif karena mampu menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel (Asni *et al.*, 2009; Huang *et al.*, 2011).

Mekanisme pembentukan MDA melalui peroksidasi lipid dimulai dengan hilangnya atom hidrogen (H) dari molekul lipid tak jenuh rantai panjang oleh gugus radikal hidroksil (OH^-), menyebabkan lipid bersifat radikal. Selanjutnya, radikal lipid bereaksi dengan atom oksigen (O_2) membentuk radikal peroksil (OO) yang pada akhirnya menghasilkan MDA (dengan ikatan tak jenuh lebih dari tiga) (Yustika, 2013). Yunus (2001) menambahkan bahwa MDA dapat terbentuk

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

apabila radikal bebas hidroksil seperti ROS bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut memutus rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik yang merusak membran sel.

Berdasarkan tabel 4.2, kadar MDA pada P1 dan P2 lebih kecil dibandingkan dengan P0 dan K+. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% biji rambutan dapat menurunkan kadar MDA pada hepar mencit. Sama halnya dengan meningkatnya kadar SOD pada pembahasan sebelumnya, penurunan kadar MDA ini juga disebabkan oleh kandungan flavonoid dalam biji rambutan yang berfungsi mentransfer atom H^+ (Middleton *et al.*, 2000). Flavonoid merupakan pendonor hidrogen pada radikal bebas, menyebabkan kestabilan radikal berenergi rendah (Castelluccio *et al*., 1996).

Ekstrak etanol 70% biji rambutan mampu mencegah 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 peroksil seperti antioksidan flavonoid (LOO + FL-OH, LOOH + FL-O , FL-OH adalah flavonoid) (Middleton *et al*., 2000). Mekanisme lain dalam menurunkan kadar MDA juga bisa dilakukan dengan cara meningkatkan antioksidan endogen yakni SOD, seperti yang telah dipaparkan sebelumnya pada pembahasan 4.1.

Hasil penelitian Nugraheni et al. (2011) menunjukkan bahwa triterpenoid dapat menghambat peroksidasi lipid pada tahap inisiasi dengan menghambat radikal peroksil serta di tahap akhir dengan menghambat produk sekunder,

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

misalnya malondialdehid. Bastona dan Leroux (2007); Ghosh et al. (2010) melaporkan triterpenoid dapat menghambat aktivitas enzim sitokrom P450 sehingga proses peroksidasi lipid akibat radikal bebas dapat dicegah.

Allah berfiman dalam surat al-Qamar (54) ayat 49 yang berbunyi :

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَٰهُ بِقَدَرٍ

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

Lafadz (خَلَقْنَٰهُ بِقَدَرٍ) menjelaskan bahwa Allah menciptakan segala sesuatu dengan ukurannya masing-masing, semua tidak tercipta dengan ukuan yang sama (Shihab, 2002). Dalam hal ini kaitannya dengan dosis efektif atau dosis yang sesuai ukuran dalam menaikkan kadar SOD dan MDA pada hepar mencit menggunakan ekstrak etanol 70% biji rambutan adalah dosis 15 Mg/kgBB (P1) dan dosis 19,2 Mg/kgBB (P2). Kata (بِقَدَرٍ) dari segi bahasa berarti kadar tertentu yang telah ditetapkan terhadap segala sesuatu dengan suatu sistem (Shihab, 2002). Dalam hal ini, kata tersebut dapat bermakna dosis tertentu yang telah ditetapkan atau yang sesuai dalam pengaturan kadar SOD dan MDA sel hepar dalam mengatur kondisi stres oksidatif.

Semua penyakit datang dari sang Maha Kuasa Allah SWT, begitu pula obatnya, namun untuk memperoleh kesembuhan diperlukan usaha dan do'a (Al-Jauziyah, 2008). Penelitian ini menjadi usaha tersendiri untuk menangani peristiwa stres oksidatif yang dialami penderita diabetes melitus tipe 2 dalam mencari dosis yang paling efektif untuk menaikkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA menggunakan ekstrak etanol 70% biji rambutan.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Allah berfirman dalam surah Al-An'am (6) ayat 95 :

إِنَّ اللّٰهَ فَالِقُ الْحَبِّ وَالنَّوٰىۗ يُخْرِجُ الْحَيَّ مِنَ الْمَيِّتِ وَمُخْرِجُ الْمَيِّتِ مِنَ الْحَيِّۗ ذٰلِكُمُ اللّٰهُۖ فَاَنّٰى تُؤْفَكُوْنَ

Artinya : *Sesungguhnya Allah menumbuhkan butir tumbuh-tumbuhan dan biji buah-buahan. Dia mengeluarkan yang hidup dari yang mati dan mengeluarkan yang mati dari yang hidup. (Yang memiliki sifat-sifat) demikian ialah Allah, maka mengapa kamu masih berpaling?*

Kata (وَالنَّوَى) bermakna biji-bijian, ayat ini menunjukkan bukti kekuasaan Allah yakni tentang penciptaan biji. Allah menumbuhkan buah-buahan dari biji-bijian. Buah-buahan bisa memiliki manfaat bagi manusia, begitu pula dengan bijinya (Shihab, 2002). Contohnya seperti pada penelitian ini yakni dengan menggunakan biji rambutan yang diekstrak kemudian digunakan sebagai obat herbal untuk penyakit diabetes tipe 2 dengan cara menaikkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA. Biji rambutan sendiri mengandung senyawa flavonoid yang diduga sebagai agent antidiabetes (Thitilertdecha, 2008).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Ada pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) terhadap kenaikan kadar SOD mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh streptozotocin. Hal ini dibuktikan dengan adanya kenaikan kadar SOD pada dosis 19,2 mg/kgBB.
2. Ada pengaruh ekstrak etanol 70% biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) terhadap penurunan kadar MDA mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh streptozotocin. Hal ini dibuktikan dengan adanya penurunan kadar MDA pada dosis 19,2 mg/kgBB.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji rambutan (Nephelium lappaceum L), terhadap profil dan tingkat kerusakan organ dengan mengamati histologi hepar serta kadar enzim tresnsaminase mencit (*Mus musculus*) menggunakan pewarna HE (Hematoxyline-Eosin).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR PUSTAKA

Abidin, A. D., & Mahdi. 2003. *Penatalaksanaan Penyakit Alergi (1 ed.).* Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Abrosca BD, Fiorentino A, Monaco P, Oriano P, Pacifico S. 2006. Annurcoic acid: a new antioxidant ursane triterpene from fruits of cv. Annurca apple. *Food Chemistry* 98: 285–290.

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

Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi SH, Farhangi A, Verdi A. 2007. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian J Clin Biochem*. 22 (2) : 60-64

Akhlaghi M, Bandy B. 2009. Review Article : Mechanisms of Flavonoid Protection Againt Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal Molecullar and Cellular Cardiology* 46 : 309-317

American Diabetes Association. 2015. Diabetes Care. *The Journal of Clinical and Aplied Research and Education.* Vol 38.

Anderson MM, Requena JR, Crowley JR, Thorpe SR, Heinecke JW. 1999. The myeloperoxidase of human phagocytes generates N(carboxymethyl)lysine on proteins: a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *J Clin Invest*, 104(1):103-13.

Annisa, Chyntia, Fabianto, 2014. *Hipoksia Berpeluang Mencegah Kerusakan Sel ß Pankreas pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Tinjauan Biologi Molekular,* vol 41 No 3

Anshor T, Dominius A, Irwanda, Imiawan M. 2013. Supresi Ekspresi CYP1A1 dan CYP1A2 pada Hepatoculluler Carcinoma Melalui Potensi Formula Herbal Rekombinasi Gynura Procumbens dan Kulit Jeruk Pontianak (Citrus nobilis var. microcarpa) sebagai Agen Kempreventif Keganasan Hepar. *IMKU2*. (1): 1-1.

Arisandi, R. 2004. *Anatomi dan Fisiologi Pankreas*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.

Arkhaesi, N. 2008. Kadar Malondialdehyde (MDA) Serum Sebagai Indikator Prognosis Keluaran Pada Sepsis Neonatorum. *Tesis.* Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak Universitas Diponegoro Semarang.

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*

Asni, E., *dkk.* 2009. Pengaruh Hipoksia Berkelanjutan Terhadap Kadar Malondialdehid, Glutation Tereduksi, dan Aktivitas Katalase Ginjal Tikus. *Maj Kedokt Indon. 59(12): 595-600.*

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Brahmachari G. 2011. Bio-Flavonoids with Promising Anti-Diabetic Potentials: A Critical Survey: Opportunity, Challenge, and Scope of Natural Products. *Medicine Chemistry: 187-212.*

Buraerah, Hakim. 2010. Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan. *Jurnal Ilmiah Nasional*

Castelluccio, C., G.P. Bolwell, C. Gerrish, and C. Rice-Evans. 1996. Differential distribution of ferulic acid to the major plasma constituens in relation to its potential as an antoxidant. *J. Biochem. 316: 691694.*

Chauhan Alka, Meera Agarwal, Sonalika Kushwaha *et al*,. 2008. Antifertility studies of Aegle marmelos Corr., an Indian medicinal plant on male albino rats. *Egyptian Journal of Biology* 10, pp. 28-33.

Cochrane, G. C., 1991. Cellular injury by oxydant. *Am.J.Med*. 3 : 23-30

Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watskin BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. 2005. Origin and evolution of the wetern diet: health implication for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 81(2):341-354.

Cossarizza A. Ferraresi R, Troiano L, Rosi E, Gibellini L, Bertoncelli L, Nasi M, Pinti M. Simukaneous. 2009. Analysis of Reactive Oxygen Species and Reduced Gluthatione Content in Living Cells by Polychromatic Flowcytometry. *Nat protoc*. Vol 4.

Depkes RI, 1986. *Sediaan Galenik, 10-11*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

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.

Desminarti, S., Rimbawan, Anwar, F. & Winarto, A., 2012, Efek Bubuk Tempe Instan Terhadap Kadar Malonaldehid (MDA) Serum Tikus Hiperglikemik. *Jurnal Kedokteran Hewan. Vol.6 (2),* 72-74.

Dharmadasa, R.M., Siriwardana, A., Samarasinghe, K., Adhihetty P. 2013. Standardization of Gyrinops walla Gaertn (Thymalaeaceae) : Newly Discovered, Fragrant Industrial Potential, Endemic Plant from Sri Langka. *Word Journal of Agricultural Research*, Vol. 1 (6) : 101-3.

Duharman, Tohar Panjaitan, Budhi Prasetyo, Dan Leenawaty Limantara. 2012. *Peranan Karotenoid Alami Dalam Menangkal Radikal Bebas Di Dalam Tubuh*. Universitas sumatera utara.

Elgaml, Shimaa. A., & Hashish, Emad. A. 2014. Clinicopathological studies of Thymus vulgaris Extract Against Cadmium Induced Hepatotoxicity in Albino Rats. *Global Journal of Pharmacology 8 (4): 501-509*

Endah, Rarangsari N. 2015. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Anona muricata* L) Terhadap Sod dan Histologi Hepat Tikus (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim, Malang.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento C, Abbasi F, Reaven GM. 2000. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr* 72:776-9.

Farrell GC, Larter CZ. 2006. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 43(2 Suppl 1):S99-S112

Fatimah, R N. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority. Volume 4 (5)*

Fessenden, R. J., dan Fessenden, J. 1994. *Kimia Organik Jilid 2 Edisi ke-3*. Jakarta: Erlangga.

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.

Fridovich I. 1975. Superoxide Dismutase. *Ann Rev Biochem*. 44. 147-159

Ganong, WF. 2008. *Fisiologi Kedokteran Edisi 22*. Jakarta : EGC.

Ghilean, S Prance and Mark Nesbitt. 2005. *The Cultural History of Plants*. Routledge, New York

Grant T. McQuate, *et al*. 2000. *Field Infestation of Rambutan Fruits by Internal-Feeding Pests in Hawaii*. Entomological Society of America

Groop LC. 2001. *Type 2 diabetes mellitus: Pathogenesis and Treatment. In Endocrinology and Metabolism*. Mc Graw-Hill, England. 2001: pp 607-14.

Guyton A. C., Hall J. E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* Edisi 9. Jakarta – EGC

Halliwel B, Gutteridge JMC. 1999. *Free Radical in Biology and Medicine 3rd ed*. New York: Oxford University Press.

Halliwell, B. 2006. Reactive Spesies and Anti-oxidants: Redox Biology is a Fudamental Theme of Aerobic Life. *Plant Physiol*.

Harding, Anne Helen *et al.* 2003. Dietary Fat adn Risk of Clinic Type Diabetes. *American Journal of Epidemiology*. 15(1)

Huang B, Ban X, He J, Tong J, Tian J, Wang Y. 2011. Hepatoprotective and Antioxidant Activity of Ethanolic Extracts of Edible Lotus (*Nelumbo Nucifera Gaertn)* Leaves. *Food Chem.* 120 : 873-878

Huang CS, Lii CK, Lin AH, Yeh YW, Yao HT, Li CC. 2013. Protection By Chrysin, Apigenin, And Luteolin Against Oxidative Stress Is Mediated By The Nrf2-Dependent Up-Regulation Of Heme Oxygenase 1 And Glutamate Cysteine Ligase In Rat Primary Hepatocytes. *Arch Toxicol*. 87 : 167-78

Inoue M, 2001,*Protective Mechanisms Against Reactive Oxygen Species, In: Arias IM The Liver Biology And Pathobiology* Lippincott Williams and Wilkins 4th ed. Philadelphia

Jack. 2012. Synthesis of Antidiabetic Flavonoids and Their Derivative. *Medical Research page 180*

Al-Jauziyah, Ibnu Qayyim. 2008. *Praktek Kedokteran Nabi SAW*. Yogyakarta: Hikam Pustaka Abdollahi.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Jawi, I Made dan Dewa Ngurah Suprapta. 2008. Ubi Jalar Ungu Menurunka Kadar MDA dalam Darah dan Hati Mencit setelah Aktivitas Fisik Maksimal. *Jurnal Veteriner*

Joshi G, Johson JA. 2012. The Nrf2-ARE Pathway : A Valuable Therapeutic Target For The Treatment of Neurodegenerative Disease. *Recent Path CNS Drug Discov.* 7(3) : 218-229

Kaleem, M. 2006. *Antidiabetic and Antioxidant Activity of Annona squamosa Extract in Streptozotocin-induced Diabetic Rats*. Aligarh: Aligarh Muslim.

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.

Kinanti, A.S.2011. Pengaruh suplementasi vitamin E dan DL methionine dalam ransum terhadap performa ayam broiler pada kondisi cekaman panas. *Skripsi*. Departemen Ilmu Nutrisi dan Teknologi Pakan, Fakultas Peternakan, Institut Pertanian Bogor. Bogor.

Kobayashi M, Yamamoto M. 2005. Molecular Mechanism Activating The Nrf2-Keap1 Pathway of Antioxidant Gene Regulation. *Antioxidant and Redox Signaling*. 7(3-4).

Kumalaningsih, S. 2006. *Antioksidan Alami*. Surabaya: Tribus Buana

Kusumaningrum, YN. Aktivitas antibakteri ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) terhadap staphylococcus aureus & escherichia coli *[Tesis]*. Bogor:

Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Pres

Lach, Halina Cichoz and Michalak, Agata. 2014. Oxidative Stress as A Crucial Factor in Liver Diseases. *World Journal of Gastroenterology*.

Lanzen S. 2008. The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes. *Diabetologia*. 51: 216-26

Li, Sha, Hor-Yue Tan, Ning Wang, Zhang-jin Zhang, Lixing Lao, Chi-woon Wong and Yibin Feng. 2015. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Disease. *J. Mol. Sci. Vol:16. 26087-26124*

Lisa. 2015. Melatonin Menghambat Penurunan Aktivitas Superoksida Dismutase Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Dengan Aktivitas Fisik Berlebih. *Thesis*. Pascasarjan Udayan: Denpasar

Mahadewi Prila Anggita. 2015. Efek Ekstrak Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit *Swiis Webstrer* Jantan yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Tidak diterbitkan. Bandung. Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha.

Maher P, Hanneken A. 2005. Flavonids Protect Retinal Ganglion Cell From Oxidative Stress-induced Death. *Invest Ophthalmol Vis sci*. 46(12) : 4796-803

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Maisuthisakul, P. 2008. Antiradical Scavenging Activity And Polyphenolic Compounds Extracted From Thai Mango Seed Kernels. *Asian Journal of Food and AgroIndustry* 1: 87-96.

Malole, M.M.B, Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan – Hewan Percobaan Laboratorium*. Bogor : IPB. DitJen Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi.

Marjani A. 2010. Lipid peroxidation alterations in type 2 diabetic patients. Pakistan, *Journal of Biological Sciences*. 13(15): 30-723.

Markham, K.R., 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata*. Bandung : ITB.

Masharani U., Karam J.H. 2001. *Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In Greenspan F.S., Gardner D.G., eds. Basic & clinicalendocrinology. 6 thed*. New York: Mc. Graw Hill. p. 623-48

Mates JM, Gomez CP, Castro IN. 1999. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin Biochem. 32(8):595-603.*

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

Muller, S. 2006. Redox Antioxidant System Of Malaria Parasite Plasmodium. *Microreview Rolecoler Microbiology* 53(5): 1291-1305

Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 2000. *Harper's Illustrated Biochemistry* (25th ed.). New York: McGraw-Hill

Murray R. K., Granner D.K., Rodwell V.W. 2009. *Biokimia Harper, (Andri Hartono)..Edisi 27. Penerbit Buku Kedokteran*. Jakarta : EGC.

Nazir, M. 1988. *Metode Penelitian Edisi ke-3*. Jakarta : Ghalia Indonesia.

Ngatidjan. 1991. *Petunjuk Laboratorium Metode Laboratorium dalam Toksikologi*. Yogyakarta: Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM, pp: 94-152.

Niture, S.K.; Jain, A.K.; Jaiswal, A.K. 2009. Antioxidant-Induced Modification Of Inrf2 Cysteine 151 And PKC Mediated Phosphorylation Of Nrf2 Serine 40 Are Both Required For Stabilization And Nuclear Translocation Of Nrf2 And Increased Drug Resistance. *J. Cell Sci*. Vol 122. 4452–4464.

Nurman A, dan Margareta A. Huang. 2007. Perlemakan Hati Non-Alkoholik. *Universa Medicina* Vol 26, No 4

Opara, Imanuel.2005. *Nutrition and Diabetes Pathophysiology and Management*. London: Taylor and Francis

Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V. 2011. High-Carbohydrate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome and Cardiovascular Remodeling in Rats. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology*. 57(1) : 51-64

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Pawlak DB, Bryson JM, Denyer GS, Brand-Miller JC. 2001. High Glycemic Index Starch Promotes Hypersecretion Of Insulin And Higher Body Fat In Rats Without Affecting Insulin Sensivity. *The Journal Of Nutrition*. 131(9): 99-104.

Petrie dan Sabin. 2000. *Medical Statistic at A Glance*. USA: Blackwell Sciences.

Prahasta,Arief. 2009. *Agrisbisnis Rambutan*. Pustaka Grafika. Jakarta

Price, S and Wilson, L. 2005. *Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6*. Jakarta: EGC.

Posdatin. 2014. *Waspada Diabetes "Eat Well Live Well"*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.

Purwanto, Bambang. 2014. Model Hewan Coba untuk Penelitian Diabetes. Jakarta : PT. Revka Putra Media.

Qarni, Al, Aidh. 2008. *Tafsir Muyassar*. Jakarta: Qisthi Press.

Rahardjani, Kamilah Budi. 2010. Hubungan Antara Malondialdehyde (MDA) dengan Hasil Luaran Sepsis Neonatorum. *Jurnal Sari Pediatri*, 12(2) : 82-87

Rukmana, R dan Yuyun Yuniarsih, O. 2002. *Rambutan Komoditas Unggulan & Prospek Agribisnis*. Penerbit Kanisius, Yogyakarta.

Ruwiastuti VD. 2001. Deteksi Secara Imunohistokimia Antioksidan Copper,Zinc–Superoxide Dismutase (Cu,Zn-SOD) Pada Hati Tikus Di Bawah Kondisi Stres *Skripsi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.

Santos JC, Valentim IB, de Araújo OR, Ataide Tda R, Goulart MO. 2013. Development of Nonalcoholic Hepatopathy: Contributions of Oxidative Stress and Advanced Glycation end Products. *Int J Mol Sci.*

Setiawan, Bambang dan Suhartanto Eko. 2005. 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

Slamet. 2006. *Diabetes melitus di Indonesia Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta : Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI.

Simanjuntak D, Sudaryati E. 1998. Aspek Pencegahan Radikal Bebas Melalui Antioksidan. *Maj Kedokt Indon.*

Singh Manju, Divya Shrivastava and Raosaheb Kale. 2012. *Antioxidant Potential of Asparagus Adscendens*.

Soewolo. 2000. *Pengantar Fisiologi Hewan*. Jakarta: Departemen Pendidikan Nasional

Soeng, S.*et al*, 2015. Inhibitory Potential of Rambutan Seeds Extract andFractions on Adipogenesis in 3T3-L1 Cell Line. *Journal of Experimental and Integrative Medicine* Vol. 5 Issue 1

Srinivasan K, Ramarao P. 2007. Animal models in type 2 diabetes research : an overview. *Indian J Med Res* 125 : 451-72

Stryer, L. 2000. *Biokimia : Metabolisme Glikogen*. Jakarta : EGC

Suastuti D.A, Dewi K. S. P, Ariati Ni Komang. 2015. Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) Untuk Memperbaiki Kerusakan Sel Beta

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Pankreas Melalui Penurunan Kadar Glukosa Darah, Advanced Glycation And Product Dan 8-Hidroksi-2-Dioksiguanosin Pada Tikus Wistar Hiperglikemia. *Jurnal Kimia 9 (2).*

Subiyono, Martaningsih M. Atik, Gabrella Deni. 2016. Gambaran Kadar Glukosa Metode GOD-PAP (*GlucoseOxidase-Peroxidase Aminoantypirin*) Sampel Serum dan Plasma EDTA (*Ethylen Diamin Terta Acetat*). *Teknolabjurnal*. Vol 5, No 1, pp 45-48

Sugito. 2012. Aktivitas antioksidan bilogis sorgum dan jewawut serta aplikasinya pada penyakit degeneratif. *Jurnal Pembangunan Manusia. Vol 6. No 1*.

Sukmawati, D. 2005. Stress oksidatif, antioksidan vitamin dan kesehatan. *Saintika Medika 2: 239-253.*

Szkudelski T. 2001. The mechanisms of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 50 : 537-46

Tangvarasittichal, Surapon. 2015. Oxidative Stress, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Type 2 Diabetes Mellitus. *World journal of Diabetes*. 6 (3): 456-480.

Teixeria, L. 2011. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammantory properties. *Biomed Central Cardiovascular Diabetology. 10(2);1-15.*

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

Tolman, Keith G, Vivian F, Anthony P, Meng H Tan. 2007. Spectrum Of Liver Disease in Type 2 Diabetes And Management Of PattientWith Diabetes And Liver Disease. *Diabetes Care. Volume 30. Number 3*.

Topcua T, Ertasb A, Kolakb U, Öztürk M, Ulubelen A. 2007. Antioxidant activity tests on novel triterpenoids from Salvia macrochlamys. *ARKIVOC* 7: 195-208.

Tsalissavrina I, Wahono D, handayani D. 2006. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Triglserida dan HDL Darah pada Rattus novergicus galur wistar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya. 22(2):81-90.*

Turrens JF. Boveris A. 1980. Generation of Superoxide Anion by NADH Dehydrogenase of Bovine Heart Mitochondria. *Biochem J*. 191(2); 421-7

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

Umniyah, I.L. 2007. Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Camelia sinensis* Kuntze) Terhadap Kadar Transaminase (SGPT dan SGOT) pada Hepar Mencit (*Mus*

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

musculus) Diabetes. *Skripsi*. Tidak diterbitkan. Malang : Jurusan Biologi, UIN Malang

Widowati, W. 2008. Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes. *JKM. Vol 7, No 2*

Wijarnako, D.A. 2007. Efek Infusa Biji Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Universitas Kristen Maranatha

Winarsi, Henry. 2007. *Antioksidan Alami & Radikal Bebas*. Yogyakarta : Kanisius

Wresdiyati T, Mamba K, Adnyane IKM, Aisyah US. 2002. The Effect Of Stress Condition On The Intracellular Anti-Oxidant Copper, Zinc-Superoxide Dis-Mutase In The Rat Kidney: An Immunohistochemical Study. *Hayati* 9: 85-88.

Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. 2004. Liphopilic and Hydrophilic Antioxidant Capacities of Common Food in the United States. *Journal of Agriculture Food Chemistry* 52 : 4026- 4037

Yeum KJ, Russel RM, Krinsky NI, Aldini. 2009. Synergistic Interactions Of Antioxidant Nutrient In A Biological Model System. *Nutrition* 25(7-8) : 839-846

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

Yuliarti, Nurheti. 2008. *Racun di Sekitar Kita*. ANDI : Yogyakarta

Yunus, Moch. 2001. Pengaruh Antioksidan Vitamin C Terhadap MDA Eritrosit Tikus Wistar Akibat Latihan Anaerobik. *Jurnal Pendidikan Jasmani, (1): 9-16.*

Yustika, A. R., Aulanni'am, dan S. Prasetyawan. 2013. Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Histologi pada Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Pasca Induksi Cylosporine-A. *Kimia Student Journal 1(2): 222-228*

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*.

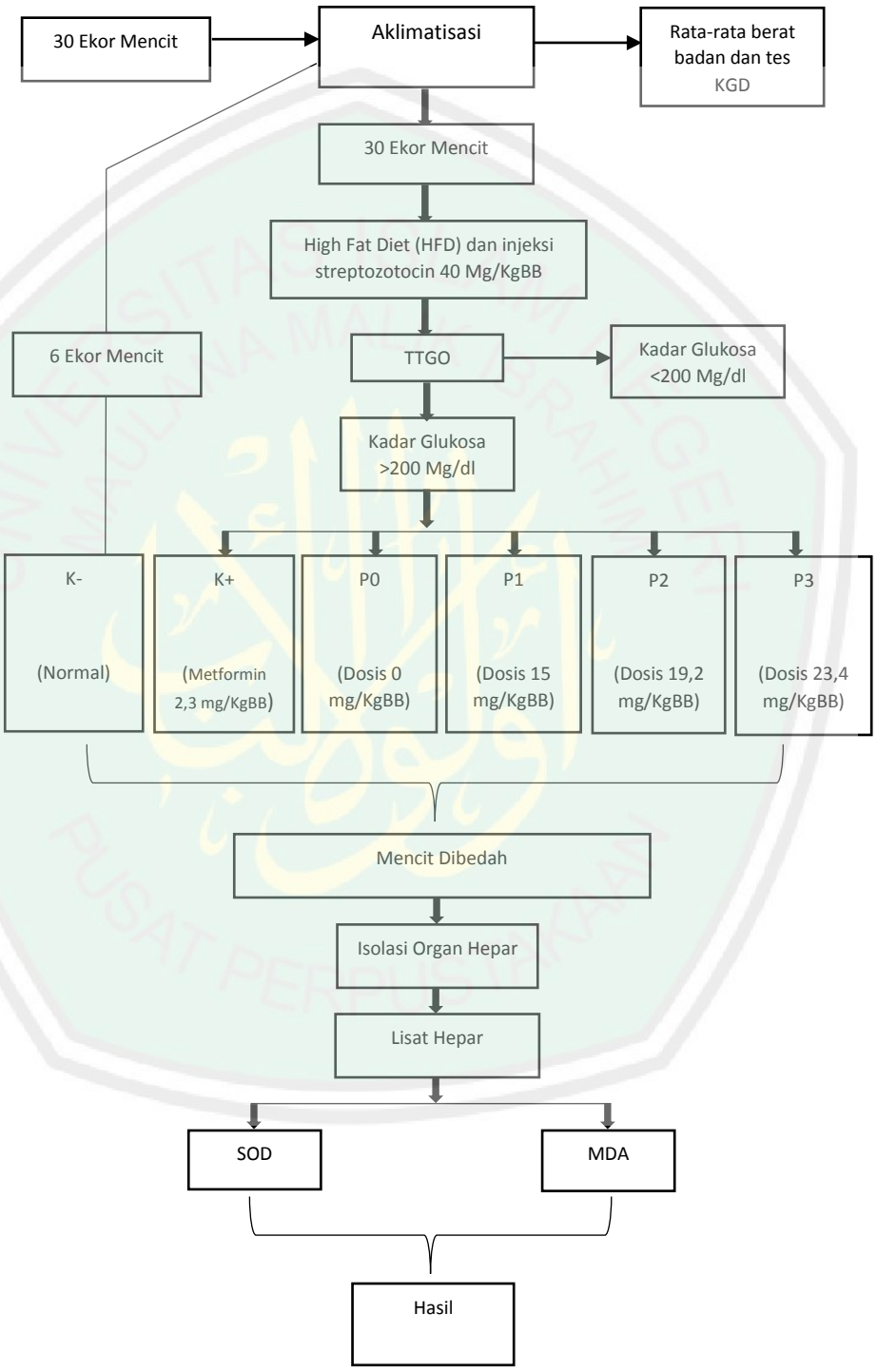
Zulhifri, Kartika, I.R, Sumaji. I. 2007. Uji Fitokimia dan Aktivitas Antidiabetes ekstrak Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dengan berbagai Pelarut. *Jurnal kedokteran dan kesehatan fakultas kedokteran Universitas Tarumanegara* Vol. 13 No 03

Zulkarnain. 2013. Perubahan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus *Sprague dowly* Yang Diinduksi Streptozotocin Dosis Rendah. *Jurnal Kedokteran Sylah Kuala.* Volume 13 Nomer 2

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian



CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 2 : Data Kadar SOD dan MDA Hepar Mencit

1. Data SOD

Perlakuan	Kadar SOD				Jumlah	Rata-rata
	1	2	3	4		
K-	13,400	16,511	16,844	17,178	63,933	15,983
K+	12,289	10,511	11,178	16,511	50,489	12,622
P0	10,067	10,956	9,900	10,400	41,323	10,331
P1	16,178	17,844	17,178	22,400	73,600	18,400
P2	17,067	19,511	23,400	22,733	82,711	20,678
P3	11,511	10,567	12,400	12,844	47,322	11,831

2. Data MDA

Perlakuan	Kadar MDA				Jumlah	Rata-rata
	1	2	3	4		
K-	0,174	0,182	0,205	0,296	0,857	0,189
K+	0,536	0,520	0,496	0,512	2,064	0,516
P0	1,554	1,842	1,764	1,034	6,194	1,549
P1	0,112	0,104	0,098	0,124	0,438	0,110
P2	0,124	0,094	0,098	0,104	0,420	0,105
P3	0,462	0,478	0,426	0,432	1,798	0,450

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 3 : 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	kadar_sod
N		24	24	24
Normal Parameters[a,b]	Mean	3,50	2,50	14,97408
	Std. Deviation	1,745	1,142	4,234509
Most Extreme Differences	Absolute	,138	,169	,151
	Positive	,138	,169	,151
	Negative	-,138	-,169	-,115
Kolmogorov-Smirnov Z		,138	,169	,151
Asymp. Sig. (2-tailed)		,200[c,d]	,074[c]	,167[c]

a. Test distribution is Normal.

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,993	5	18	,129

Kadar SOD

3. Uji one Way Anova

ANOVA

kadar_sod

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	329,044	5	65,809	14,208	,000
Within Groups	83,371	18	4,632		
Total	412,414	23			

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4. Uji Duncan

kadar_sod

Duncan[a]

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
P0	4	10,33075		
P3	4	11,83050		
K+	4	12,62225		
K-	4		15,98325	
P1	4		18,40000	18,40000
P2	4			20,67775
Sig.		,170	,130	,152

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 4 : Uji Normalitas Kadar MDA

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar_mda
N		24
Normal Parameters[a,b]	Mean	,48629
	Std. Deviation	,528571
Most Extreme Differences	Absolute	,296
	Positive	,296
	Negative	-,229
Kolmogorov-Smirnov Z		,296
Asymp. Sig. (2-tailed)		,000[c]

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,b]	Mean	,06047
	Std. Deviation	,045692
Most Extreme Differences	Absolute	,215
	Positive	,215
	Negative	-,169
Kolmogorov-Smirnov Z		,215
Asymp. Sig. (2-tailed)		,006[c]

a. Test distribution is Normal.

Data tetap tidak terdistribusi secara normal karena nilai signifikansi < 0,05 (0,00 < 0,05), sehingga dilakukan uji alternatif lain yakni, uji non parametrik *Kruskal Wallis.*

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 5 : Perhitungan Statistik Hasil Penelitian Kadar MDA dengan SPSS Non Parametric Test Kruskal-Wallis dan Uji Lanjut Mann-Whitney

1. Uji Kruskal-Wallis

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kadar_mda	24	,48629	,528571	,094	1,842
perlakuan	24	3,50	1,745	1	6

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank
kadar_mda	K-	4	10,50
	K+	4	18,50
	P0	4	22,50
	P1	4	5,13
	P2	4	3,88
	P3	4	14,50
	Total	24	

Test Statistics[a,b]

	kadar_mda
Kruskal-Wallis H	21,851
df	5
Asymp. Sig.	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: perlakuan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2. Mann-Whitney test K- dengan K+

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K-	4	2,50	10,00
	K+	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

3. Mann-Whitney test K- dengan P0

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K-	4	2,50	10,00
	P0	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4. Mann-Whitney test K- dengan P1

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K-	4	6,50	26,00
	P1	4	2,50	10,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

5. Mann-Whitney test K- dengan P2

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K-	4	6,50	26,00
	P2	4	2,50	10,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

6. Mann-Whitney test K- dengan P3

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K-	4	2,50	10,00
	P3	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

7. Mann-Whitney test K+ dengan P0

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K+	4	2,50	10,00
	P0	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

8. **Mann-Whitney test K+ dengan P1**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K+	4	6,50	26,00
	P1	4	2,50	10,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

9. **Mann-Whitney test K+ dengan P2**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K+	4	6,50	26,00
	P2	4	2,50	10,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

10. **Mann-Whitney test K+ dengan P3**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	K+	4	6,50	26,00
	P3	4	2,50	10,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

11. **Mann-Whitney test P0 dengan P1**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	P0	4	6,50	26,00
	P1	4	2,50	10,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

12. **Mann-Whitney test P0 dengan P2**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	P0	4	6,50	26,00
	P2	4	2,50	10,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

13. **Mann-Whitney test P0 dengan P3**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	P0	4	6,50	26,00
	P3	4	2,50	10,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

14. **Mann-Whitney test P1 dengan P2**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	P1	4	5,13	20,50
	P2	4	3,88	15,50
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	5,500
Wilcoxon W	15,500
Z	-,735
Asymp. Sig. (2-tailed)	,462
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,486[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

15. **Mann-Whitney test P1 dengan P3**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	P1	4	2,50	10,00
	P3	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

16. **Mann-Whitney test P2 dengan P3**

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_mda	P2	4	2,50	10,00
	P3	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics[a]

	kadar_mda
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029[b]

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 6 : Dokumentasi Penelitian



Penimbangan Pakan



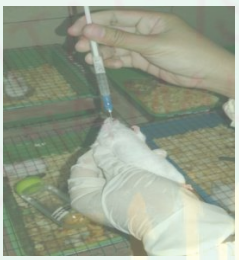
Pembuatan HFD



Penyuntikan STZ



Pengukuran KGD



Pemberian Terapi



Pembedahan



Pembuatan lisat



pembuatan lisat



Pengukuran kadar

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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 : Ahmad Zainuri
NIM : 13620107
Program Studi : S1 Biologi
Semester : Ganjil/Genap TA 2013
Dosen 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 Hepar Mencit (Mus Muscullus) Yang Diinduksi Oleh Streptozotocin.

No	Tanggal	Uraian Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1	27-04-2017	Konsultasi Judul	1.
2	28-04-2017	Revisi Judul	2.
3	05-05-2017	Konsultasi Bab 1	3.
4	08-05-2017	Revisi Bab 1	4.
5	12-05-2017	Revisi Bab 1	5.
6	16-08-2017	Konsultasi Bab II dan III	6.
7	19-08-2017	Revisi Bab II dan III	7.
8	29-05-2017	Acc Bab I,II,dan III	8.
9	13-09-2018	Konsultasi Data	9.
10	09-10-2018	Revisi Data	10.
11	28-11-2018	Konsultasi Bab IV	11.
12	05-12-2018	Revisi Bab IV dan Konsultasi Bab V	12.
13	19-12-2018	Konsultasi Sebelum Sidang	13.
14	16-01-2019	Revisi Hasil Sidang	14.

Malang, ...

Ketua Jurusan

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

Pembimbing Skripsi

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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 : Ahmad Zainuri
NIM : 13620107
Program Studi : S1 Biologi
Semester : Ganjil/Genap TA 2013
Dosen Pembimbing : Umaiyatus Syarifah, M.A
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Biji Rambutan (Nephelium lappaceum L.) terhadap Kenaikan Kadar SOD dan Penurunan Kadar MDA Hepar Mencit (Mus Muscullus) Yang Diinduksi Oleh Streptozotocin.

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1	12-08-2017	Konsultasi Agama BAB I dan II	
2	18-08-2017	Revisi Agama BAB I dan II	
3	21-10-2018	Konsultasi Agama BAB IV	
4	24-10-2018	Revisi Agama BAB IV	
5	17-01-2019	Revisi Agama Hasil Sidang	

Malang,.....

Ketua Jurusan

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

Pembimbing Skripsi

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG