

**AKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK ETANOLIK BATANG
BROTOWALI (*Tinospora crispa* (L) Miers) DAN FRAKSI ETANOLIK
DAUN KEPEL (*Stelechocarpus burahol* (BI) Hook. F. & Th) TERHADAP
NEKROSIS DAN JUMLAH SEL β PANKREAS
TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



Oleh:

Exaudian Flourens Lerebulan

16102896A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**AKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK ETANOLIK BATANG
BROTOWALI (*Tinospora crispa* (L) Miers) DAN FRAKSI ETANOLIK
DAUN KEPEL (*Stelechocarpus burahol* (BI) Hook. F. & Th) TERHADAP
NEKROSIS DAN JUMLAH SEL β PANKREAS
TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Study Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Exaudian Flourens Lerebulan
16102896A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**AKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK ETANOLIK BATANG
BROTOWALI (*Tinospora crispa* (L) Miers) DAN FRAKSI ETANOLIK
DAUN KEPEL (*Stelechocarpus burahol* (BI) Hook. F. & Th) TERHADAP
NEKROSIS DAN JUMLAH SEL β PANKREAS
TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh:

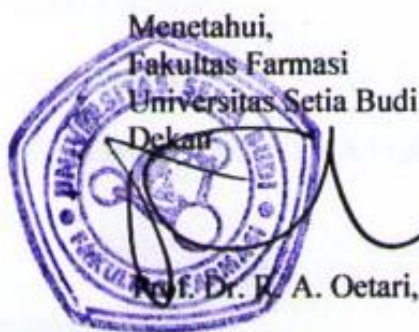
Exaudian Flourens Lerebulan

16102896A

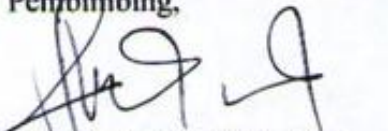
Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal: 16 Juni 2014

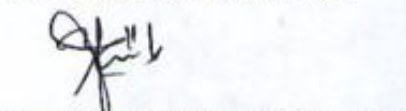


Pembimbing,



Titik Sunarni, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,



Fransiska Leviana, M.Sc., Apt

Penguji:

1. Jason Merari P., M.Si., MM., Apt.

2. Mamik Ponco Rahayu, M.Si., Apt.

3. Fransiska Leviana, M.Sc., Apt.

4. Titik Sunarni, M.Si., Apt.

1.



2.



3.



4.



HALAMAN PERSEMBAHAN

“So, wheter you eat or drink or whatever you do, do it all for the glory of God (1 Corinthians 10: 31)”

“Sebab kamu tahu, bahwa dalam persekutuan dengan Tuhan jerih payah mu tidak sia-sia” (1 Korintus 15: 58b)

Skripsi ini ku persembahkan untuk:

TUHAN YESUS KRISTUS Sahabat sejati dan Penolong ku

Orang tua ku tersayang, papa Sefnath Lerebulan dan mama J.E.R.E. Limahelu

Kakak ku tersayang Garry Almendo Lerebulan

Adik ku tersayang Stefanny Riesky Lerebulan

Dan seluruh keluarga besar PMK Katharos. Terima kasih buat semangat dan dukungan doanya, Gbu.



**I'm nothing without Jesus
Be your self
a.l.w.a.y.s do your best**

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiblanan dan penelitian/ karya ilmiah/ skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 16 Juni 2014

Exaudian. F. Lerebulan

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“AKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK ETANOLIK BATANG BROTOWALI (*Tinospora crispa* (L) Miers) DAN FRAKSI ETANOLIK DAUN KEPEL (*Stelechocarpus burahol* (BI) Hook. F. & Th) TERHADAP NEKROSIS DAN JUMLAH SEL β PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN”** guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta. Penulis berharap skripsi ini bermanfaat bagi kemajuan dunia pendidikan khususnya di bidang Farmasi.

Terselesainya skripsi ini tidak terlepas dari andil banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, maka dengan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Winarso Soeryolegowo, SH., M.Pd., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A.Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi S-1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Titik Sunarni, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan petunjuk dan bimbingannya kepada penulis.
5. Fransiska Leviana, M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah memberikan nasihat dan dorongan kepada penulis.
6. Jason Merari P., MSi., MM., Apt., dan Mamiék Ponco Rahayu, M.Si., Apt., selaku Penguji yang telah memberikan masukan demi kesempurnaan penyusunan skripsi.
7. Keluargaku tercinta, buat papa ku tersayang SEFNATH LEREBULAN yang sudah bekerja keras untuk memenuhi kebutuhanku, buat mamaku tersayang J.E.R.E. Limahelu yang selalu setia mendampingi, mendukung dan

memberikan semangat, buat kakak ku tersayang GARRY ALMENDO LEREBULAN dan adik ku tersayang STEFANNY RIESKY LEREBULAN terima kasih buat semangat dan dukungan doanya. Terima kasih juga buat cinta dan sayangnya. Miss you <3

8. Sahabat-sahabat ku tersayang: Alva, Felisia, Vincent, Suster Erna, Enni dan Dika, terima kasih buat dukungan semangat, bantuan dan doanya.
9. Keluarga besar Katharos (PD Sunday '13, Kelompok PD FIC) kakak-kakak dan adik-adik terima kasih buat semangat dan doanya, keep Spirit Of Excellent.
10. Teman-teman S-1 Farmasi, teori 1 angkatan 2010, fighting . . . ^^
11. Seluruh staf laboratorium yang sudah membantu dalam pelaksanaan praktik skripsi, terima kasih buat bantuannya.
12. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Tak ada gading yang tak retak, begitu pula dengan penulisan skripsi ini. Penulis menyadari banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun. Penulis berharap semoga apa yang telah penulis kemukakan berguna baik bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya.

Surakarta, 16 Juni 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Tanaman Brotowali (<i>Tinospora crispa</i> (L) Miers)	7
1. Klasifikasi tanaman.....	7
2. Nama lain dan nama daerah	7
3. Deskripsi tanaman	7
4. Khasiat tanaman	8
5. Kandungan kimia tanaman.....	8
5.1. Alkaloid	8
5.2. Flavonoid	9
5.3. Saponin	9
5.4. Tanin.....	9

B. Tanaman Kepel (<i>Stelechocarpus burahol</i> (BL.) Hook. F. & TH.	9
1. Klasifikasi tanaman	9
2. Nama lain dan nama daerah	10
3. Deskripsi tanaman	10
4. Khasiat tanaman	10
5. Kandungan kimia	10
5.1. Flavonoid.	11
5.2. Polifenol	11
C. Metode Penyarian.....	11
1. Simplisia.....	11
2. Penyarian.....	11
3. Pelarut	12
3.1. Air.....	12
3.2. Etanol.....	12
4. Cara-cara penyarian	12
4.1. Soxhlet.....	12
4.2. Infusa	13
D. Diabetes Melitus.....	14
1. Pengertian diabetes melitus.....	14
2. Patofisiologi diabetes melitus	14
2.1. Hipoglikemia.....	14
2.2. Hiperglikemia.....	14
3. Tanda dan gejala diabetes mellitus	15
4. Klasifikasi diabetes melitus.....	15
4.1. Diabetes melitus tipe 1	15
4.2. Diabetes melitus tipe 2	15
4.3. Diabetes melitus tipe 3 (lain-lain)	16
4.4. Diabetes melitus tipe 4 (<i>diabetes melitus gestasional</i>)	16
5. Komplikasi pada diabetes melitus.....	17
6. Diagnosa diabetes melitus.....	18
6.1. Glukosa plasma puasa (FPG, <i>fasting plasma glucose</i>)	18
6.2. Pemeriksaan toleransi glukosa oral (OGTT, <i>oral glucose tolerance test</i>).....	18
6.3. Glukosa plasma vena sewaktu	18
7. Terapi diabetes melitus	18
7.1. Insulin.....	18
7.2. Obat Anti Diabetik (OAD).....	19
7.2.1. Golongan Sulfonilurea	19
7.2.2. Meglitinide	19
7.2.3. Biguanide	19
7.2.4. Tiazolidinedione.....	20
7.2.5. Penghambat glukosidase alfa	20
E. Glibenklamid.....	20
1. Kelarutan	20
2. Indikasi dan kontraindikasi	20
3. Dosis dan aturan pakai	21

4. Mekanisme kerja	21
5. Efek samping.....	21
F. Alokasan	21
G. Stress Oksidatif	23
H. Hewan Percobaan.....	24
1. Klasifikasi hewan percobaan.....	24
2. Karakteristik utama tikus	25
3. Kandang dan perawatan	25
I. Histopatologi Organ Pankreas.....	26
1. Pengertian histopatologi.....	26
2. Struktur dan anatomi pankreas.....	26
3. Kerusakan pankreas	28
4. Metode pembuatan preparat histopatologi	29
5. Nekrosis	29
J. Landasan Teori	30
K. Hipotesis.....	32
BAB III METODE PENELITIAN.....	33
A. Populasi dan Sampel	33
B. Variabel Penelitian.....	33
1. Identifikasi variabel utama	33
2. Klasifikasi variabel utama.....	34
3. Definisi operasional variabel utama.....	35
C. Alat, Bahan dan Hewan Percobaan	36
1. Alat.....	36
2. Bahan.....	37
2.1. Bahan sampel	37
2.2. Bahan kimia	37
3. Hewan percobaan	37
D. Jalannya Penelitian.....	37
1. Determinasi tanaman.....	37
2. Pengambilan bahan tanaman.....	38
3. Pembuatan serbuk batang brotowali dan daun kepel	38
4. Penetapan susut pengeringan pada tanaman	38
5. Pembuatan ekstrak	39
5.1. Pembuatan ekstrak etanolik batang brotowali	39
5.2. Pembuatan fraksi etanolik daun kepel	39
6. Identifikasi kandungan senyawa kimia	39
6.1. Identifikasi organoleptis.....	39
6.2. Identifikasi kandungan kimia.....	40
6.2.1. Identifikasi alkaloid.....	40
6.2.2. Identifikasi flavonoid	40
6.2.3. Identifikasi saponin	40
7. Pembuatan sediaan uji.....	40
7.1. Alokasan	40
7.2. CMC Na 0,5%	40

7.3. Glibenklamid.....	41
7.4. Ekstrak etanolik batang brotowali.....	41
7.5. Fraksi etanolik kepel	41
7.6. Kombinasi ekstrak etanolik batang brotowali: fraksi etanolik daun kepel.	41
8. Penentuan dosis.....	41
8.1. Aloksan	41
8.2. Glibenklamid.....	42
8.3. Ekstrak etanolik batang brotowali.....	42
8.4. Fraksi etanolik daun kepel	42
8.5. Kombinasi ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel.....	42
9. Pengelompokan dan perlakuan hewan uji.....	42
E. Histopatologi Organ Pankreas.....	45
1. Pembuatan preparat histopatologi	45
2. Pemeriksaan histopatologi	47
F. Analisa Statistik	48
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	49
A. Hasil determinasi tanaman brotowali dan kepel	49
1. Determinasi tanaman brotowali	49
2. Determinasi tanaman kepel.....	49
B. Hasil pengambilan bahan	50
C. Hasil pengeringan batang brotowali dan daun kepel	50
D. Hasil penetapan kadar susut pengeringan serbuk batang brotowali dan daun kepel	51
E. Hasil pembuatan ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel	52
1. Pembuatan ekstrak etanolik batang brotowali.....	52
2. Pembuatan fraksi etanolik daun kepel.....	52
F. Hasil identifikasi kualitatif kandungan kimia	53
G. Hasil pemeriksaan ekstrak batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel	54
1. Hasil pemeriksaan organoleptis	54
2. Hasil pemeriksaan susut pengeringan	55
H. Hasil pemeriksaan persentase nekrosis sel β pankreas	55
BAB V.....	66
A. Kesimpulan	66
B. Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1.Struktur glibenklamid	20
2.Struktur kimia aloksan	23
3.Letak sel dalam pulau Langerhans	28
4. Sel yang normal dan sel yang mengalami piknosis	30
5. Skema pengujian antidiabetes dengan pemberian aloksan	44
6. Histogram rata-rata persentase nekrosis antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Diabetes melitus: skema klasifikasi, menurut Corwin (2009).....	17
2. Sel pulau pankreas dan produksi sekretorinya (Katzung 2002)	27
3. Hasil pengeringan batang brotowali dan daun kepel.....	51
4. Hasil penetapan kadar susut pengeringan dalam serbuk baang brotowali dan daun kepel.....	51
5. Hasil ekstraksi batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel	53
6. Hasil identifikasi kualitatif kandungan kimia ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel	54
7. Hasil pemeriksaan susut pengeringan ekstrak batang brotowali dan fraksi daun kepel.....	55
8. Jumlah inti piknosis, inti total dan rata-rata persentase nekrosis sel β pankreas pada masing-masing kelompok perlakuan	56
9. Jumlah sel β normal dan rerata diamaeter pulau Langerhans pankreas dari tiap kelompok perlakuan	61

INTISARI

LEREBULAN, E.F. 2014. AKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK ETANOLI BATANG BROTOWALI (*Tinospora crispa* (L) Miers) DAN FRAKSI ETANOLIK DAUN KEPEL (*Stelechocarpus burahol* (BI) Hook. F. & Th) TERHADAP NEKROSIS DAN JUMLAH SEL β PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Batang brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers) biasa digunakan untuk mengatasi diabetes mellitus. Daun kepel (*Stelechocarpus burahol* (BI) Hook. F. & Th) diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas penghambatan persentase nekrosis, peningkatan rerata diameter dan peningkatan jumlah sel β normal pankreas dari ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel maupun kombinasinya pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

Kondisi diabetes pada hewan uji diinduksi dengan aloksan dosis 125 mg/kg BB. Kelompok perlakuan dibagi menjadi 8 kelompok, yaitu: kontrol normal, kontrol negatif CMC-Na 0,5%, kontrol positif glibenklamid (0,09 mg/200 g BB), ekstrak etanolik batang brotowali (100 mg/200 g BB), fraksi etanolik daun kepel (18 mg/200 g BB), dosis kombinasi ekstrak etanolik batang brotowali – fraksi etanolik daun kepel (75 mg/200 g BB : 4,5 mg/200 g BB, 50 mg/200 g BB: 9 mg/200 g BB, 25 mg/200 g BB: 13,5 mg/200 g BB). Diberikan perlakuan selama 14 hari dan pada hari ke-15 hewan uji dikorbankan dan pankreasnya dibuat preparat histologi. Data yang diperoleh dianalisa dengan *Kolmogorov-Smirnov* ($p > 0.05$) dilanjutkan *One Way Anova* ($p < 0.05$) dan *Duncan Post Hoc Test*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis ekstrak etanolik batang brotowali 100 mg/200 g BB dan kombinasi dosis 75 mg/200 g BB tikus : 4,5 mg/200 g BB merupakan dosis tunggal dan dosis kombinasi yang paling baik, dilihat dari persentasenya yang paling rendah dan terjadinya peningkatan rerata diameter pulau Langerhans dan jumlah sel β normal.

Kata kunci: ekstrak etanolik, fraksi etanolik, batang brotowali, daun kepel, nekrosis pankreas

ABSTRACT

LEREBULAN, E.F. 2014. ACTIVITY COMBINATION ETANOLIC EKSTRACT OF BROTOWALI STEMS (*Tinospora crispa* (L) Miers) AND ETHANOLIC FRACTION OF KEPEL LEAF (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th) FOR NECROSIS AND AMOUNT OF PANCREAS β CELLS OF RATS WITH INDUCED BY ALLOXAN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Brotowali stem (*Tinospora crispa* (L) Miers) commonly used to treat diabetes mellitus. Kepel leaves (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th) are known to have antioxidant activity. This study aims to determine the inhibitory activity and an increase in mean diameter of the islets of Langerhans and the percentage of necrosis and normal pancreatic β -cell count of ethanolic extract of stem brotowali and ethanolic fractions of kepel leaves or a combination there of in alloxan-induced diabetic rats. Diabetic animals were conducted by induction of alloxan dose 125 mg/ kg bw.

The conditions of diabetic in test animals induced with alloxan dose 125 mg / kg bw. The treatment group were divided into 8 groups: normal control, negative control of 0.5% CMC-Na, positive control of glibenclamide (0.09 mg/200 g BW), ethanolic extract of brotowali stem (100 mg/200 g BW), fraction ethanolic of Kepel leaf (18 mg/200 g BW), ethanolic extract combination dose of stem brotowali - ethanolic fraction of Kepel leaves (75 mg/200 g BW: 4.5 mg/200 g BW, 50 mg/200 g BW: 9 mg / 200 g BW, 25 mg/200 g BW: 13.5 mg/200 g BW). Given treatment for 14 days and on 15th day test animals were sacrificed and histological preparations made his pancreas. The data obtained were analyzed with the Kolmogorov-Smirnov test ($p > 0.05$), followed One Way ANOVA ($P < 0.05$) and *Duncan Post Hoc Test*.

The results showed that a dose ethanolic extract of brotowali stem of 100 mg/200 g BW and dose combination of 75 mg/200 g BW rat: 4.5 mg/200 g BW is a single dose and dose combinations are best, in terms of percentage of the lowest nekrosisnya, an increase in mean diameter of the islets of Langerhans and count of β -cell normal.

Key word: etanolic extract, etanolic fraction, brotowali stems, kepel leaf, pancreas necrosis

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) sering juga dikenal dengan nama kencing manis atau penyakit gula. Kumpulan gejala yang timbul pada diri seseorang yang disebabkan oleh adanya peningkatan glukosa darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Suyono *et al* 2005).

Pada penderita diabetes melitus terjadi perubahan histopatologi pulau Langerhans. Perubahan ini dapat terjadi secara kualitatif dan kuantitatif. Kuantitatif seperti pengurangan jumlah atau ukuran maupun secara kualitatif seperti nekrosis, degenerasi dan *amyloidosis* (penumpukan protein amyloid pada suatu organ yang menyebabkan penyakit). Kerusakan sel β pankreas dapat disebabkan oleh banyak faktor. Faktor tersebut antara lain faktor genetik, infeksi oleh kuman, faktor nutrisi, zat diabetogenik seperti aloksan dan streptosotozin serta radikal bebas (stress oksidatif). Kerusakan sel β pankreas menyebabkan tubuh tidak bisa menghasilkan insulin sehingga menyebabkan kadar glukosa darah meningkat (Suarsana *et al* 2010). Aloksan merupakan induktor diabetes yang bersifat toksik terutama pada sel β pankreas sehingga dapat menyebabkan hewan percobaan seperti tikus menderita diabetes. Kerusakan sel β menyebabkan tubuh tidak dapat menghasilkan insulin sehingga kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemi). Kondisi hiperglikemi memicu pembentukan ROS (*reactive oxygen*

specific) yang dapat menyebabkan stress oksidatif yang memperparah kerusakan sel β pankreas (Robertson *et al* 2003).

Menurut Ismini dan Zubaidah (2013), gambaran histopatologi pankreas pada kelompok tikus yang normal adalah kondisi pulau Langerhans sel pankreas dalam keadaan relatif baik yang ditandai dari kondisi islet Langerhans yang relatif rapat. Sedangkan pada kelompok diabetes, kondisi islet Langerhans mengalami kerusakan yang ditandai dari adanya ruang-ruang kosong di bagian tengah pulau Langerhans. Menurut Nurdiana (1998) ruang-ruang kosong pada islet Langerhans disebabkan karena nekrosis dari sel β . Nekrosis yaitu kematian sel akibat kerusakan yang fatal ditandai oleh kerusakan struktur dan fungsi sel secara menyeluruh yang diikuti dengan lisisnya sel dan peradangan jaringan. Hal ini yang mengindikasikan bahwa tikus mengalami gangguan sekresi insulin.

Banyak penelitian yang dilakukan untuk mencari pengendalian terhadap diabetes melitus, di antaranya adalah dengan melakukan penelitian bahan-bahan tradisional yang dipercaya memiliki khasiat dalam mengendalikan diabetes (Uray 2009).

Tanaman tradisional yang biasa digunakan masyarakat sebagai obat antidiabetik salah satunya adalah brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers). Tanaman ini merupakan tanaman merambat yang tumbuh liar di ladang dan hutan atau sering ditanam oleh masyarakat pedesaan sebagai tanaman obat. Tanaman ini banyak ditemukan pada daerah beriklim tropis, seperti negara-negara di Asia Tenggara seperti Indonesia dan Thailand (Siregar 2010). Rebusan dari batang brotowali juga dikenal oleh masyarakat Indonesia secara tradisional dan telah

digunakan oleh beberapa penderita DM dalam menurunkan kadar glukosa darah (Syukur & Hernani 2003).

Menurut Mardiasuti (2002), brotowali dapat digunakan sebagai antidiabetik karena brotowali dapat menurunkan kadar glukosa darah secara efektif dalam waktu 15 hari. Pemberian infus batang brotowali dengan konsentrasi 10% dan 20% dapat memperkecil kerusakan pada organ ginjal yang terjadi akibat penyakit diabetes melitus. Brotowali mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin (Depkes 2001).

Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan adalah tanaman kepel (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F & Th). Kepel adalah salah satu jenis buah (Lamoureux 1980) yang sampai saat ini belum banyak dibudidayakan. Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa tanaman kepel memiliki kandungan senyawa aktif antioksidan yang cukup tinggi (Tisnadjaja *et al* 2006).

Menurut Hutapea *et al* (1994), kepel mengandung senyawa flavonoid dan polifenol. Kepel mengandung banyak senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan (Sunarni *et al* 2007). Flavonoid sebagai antioksidan mampu mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi stres oksidatif sehingga dapat mengurangi resistensi insulin dan mencegah perkembangan disfungsi dan kerusakan sel β pankreas (Kaempe *et al* 2013). Sedangkan kandungan senyawa polifenol pada penelitian yang dilakukan oleh Ridwan *et al* (2012) mampu meningkatkan toleransi glukosa oral dan menurunkan kadar glukosa darah mencit DM walaupun tidak sampai batas normal. Ada indikasi bahwa polifenol dapat

menghambat kerusakan sel β pankreas akibat stress oksidatif yang dihasilkan oleh hiperglikemia kronis.

Pada penelitian ini, menggunakan aloksan sebagai induktor diabetes yang mampu merusak sel β pankreas (Szkudelski 2001). Dosis aloksan yang digunakan menurut penelitian sebelumnya adalah 125 mg/ kg BB yang disuntikkan secara intraperitoneal (Yuriska 2009). Dosis ekstrak batang brotowali yang digunakan menurut Sivakumar dan Rajan (2010), yaitu 500 mg/ kg BB tikus dapat meminimalkan tingkat radikal bebas pada tikus diabetes dibandingkan dengan tikus normal. Dosis fraksi etanolik daun kepel yang digunakan menurut Riandini (2013) adalah 18 mg/ 200 g BB tikus yang dapat menghambat persentase terjadinya nekrosis pada hati tikus jantan galur Wistar akibat pemberian parasetamol dengan dosis berlebih. Penggunaan kombinasi antara ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel memiliki aktivitas yang sinergis sehingga diharapkan mampu menghambat persentase terjadinya nekrosis yang terjadi pada tikus diabetes, dan dapat meningkatkan jumlah sel-sel β pankreas pada tikus diabetes akibat induksi aloksan. Dengan adanya kombinasi dosis diharapkan mampu meminimalkan pemberian dosis dibandingkan dengan pemberian dosis tunggal.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini yaitu:

Pertama, apakah pemberian ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel maupun kombinasinya dapat menurunkan persentase nekrosis serta meningkatkan jumlah sel β pankreas dan diameter pulau Langerhans tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan?

Kedua, berapakah dosis ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel maupun kombinasinya yang memiliki efektivitas dalam menghambat persentase nekrosis pada organ pankreas tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

Pertama, untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel maupun kombinasinya yang dapat menurunkan persentase nekrosis serta meningkatkan jumlah sel β dan diameter pulau Langerhans pada organ pankreas tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

Kedua, untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel maupun kombinasinya yang memiliki efektivitas setara dengan kontrol positif dalam menghambat persentase nekrosis pada organ pankreas tikus jantan putih galur Wistar yang diinduksi aloksan.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai gambaran histopatologi pankreas akibat pemberian ekstrak etanolik batang brotowali dan fraksi etanolik daun kepel serta kombinasinya pada tikus diabetes melitus. Sehingga dapat digunakan sebagai dasar ilmiah dalam pengembangan antidiabetes.