

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NAGA  
MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) TERHADAP KADAR GLUKOSA  
DARAH DAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS  
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



**Oleh:**  
**Etik Puji Hastuti**  
**20144166A**

**FAKULTAN FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2018**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NAGA  
MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) TERHADAP KADAR GLIKOSA  
DARAH DAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS  
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**SKRIPSI**

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai*

*Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)*

*Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi*

*Universitas SetiaBudi*

**Oleh:**

**Etik Puji Hastuti**

**20144166A**

**FAKULTAN FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2018**

## PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

### PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh:  
**Etik Puji Hastuti**  
**20144166A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 5 Juli 2018



Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., M.M., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama

Dr. Titik Sunarni, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping

A blue ink signature of the name 'Dwi Ningsih'.

Dwi Ningsih, M.Farm., Apt.

Penguji :

1. Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt. 1. .... 2. ....
2. Mamik Ponco Rahayu, M.Si., Apt.
3. Sri Rejeki Handayani, M.Farm., Apt. 3. .... 4. ....
4. Dr. Titik Sunarni, M.Si., Apt. 4. ....

## **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 orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari peneliti/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 30 Mei 2018



Etik Puji Hastuti

## PERSEMBAHAN

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kadar kesanggupannya.”*

*(Q.S. Al-Baqarah: 286)*

*“barang siapa keluar untuk mencari ilmu maka dia berada di jalur Allah.”*

*(HR. Tirmidzi)*

*“Never forget what you are, the rest of world will not. Wear it like an armor and it can never be used to hurt you.”*

*(Tyrion Lannister)*

Saya persembahkan karya tulis ini kepada :

1. Allah SWT atas segala limpahan ridhlo, hidayah dan inayah-Nya.
2. Kedua orang tuaku: Bapak Mulyono dan Ibu Endang yang telah memberikan dukungan moril maupun materi serta do'a dalam setiap langkahku.
3. Mas Dedy Sugiarto yang selalu memberikan motivasi dan semangat.
4. Teman-teman seperjuangan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, khususnya Yuliani, Ulfa, Bety dan Soraya.
5. Almamater, Bangsa dan Negaraku tercinta.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN”**. Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh derajat sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. Titik Sunarni, M.Si., Apt., selaku Pembimbing Utama yang telah banyak memberikan bimbingan serta arahan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Dwi Ningsih, M.Farm., Apt., selaku Pembimbing Pendamping yang dengan sabar membimbing penulis, sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak dan Ibu dosen panitia penguji skripsi yang telah memberikan masukan demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam menyusun skripsi ini. Kritik dan saran dari siapapun yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi siapapun yang mempelajarinya.

Surakarta, 30 Mei 2018



Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
PERSEMBAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tanaman Buah Naga Merah .....	5
1. Klasifikasi tanaman .....	5
2. Nama lain.....	5
3. Morfologi tanaman .....	5
4. Kegunaan tanaman.....	6
5. Kandungan kimia tanaman .....	6
B. Tinjauan Fitokimia.....	7
1. Flavonoid.....	7
2. Saponin .....	7
3. Alkaloid .....	7
4. Tanin .....	8
5. Terpenoid .....	8

6.	Steroid.....	8
C.	Simplisia .....	9
1.	Pengertian .....	9
2.	Pengeringan .....	9
D.	Ekstraksi.....	10
E.	Diabetes Melitus .....	10
1.	Definisi .....	10
2.	Tanda dan gejala .....	11
3.	Diagnosa .....	11
4.	Klasifikasi .....	11
4.1.	DM tipe 1 .....	11
4.2.	DM tipe 2.....	12
4.3.	DM gestasional .....	12
4.4.	DM tipe lain.....	13
5.	Komplikasi.....	13
5.1.	Komplikasi akut.....	13
5.2.	Komplikasi kronis.....	13
5.3.	Komplikasi spesifik .....	13
6.	Terapi .....	14
6.1.	Insulin .....	14
6.2.	Obat antidiabetik oral .....	14
F.	Glibenklamid .....	16
1.	Kelarutan.....	16
2.	Indikasi dan kontraindikasi.....	16
3.	Dosis dan aturan pakai .....	16
4.	Mekanisme kerja.....	16
5.	Efek samping .....	16
G.	Diabetogenik .....	16
H.	Pankreas .....	17
I.	Hewan Uji .....	18
1.	Sistematika tikus.....	18
2.	Karakteristik utama tikus .....	18
3.	Pengambilan darah.....	19
J.	Metode Glukometer .....	19
K.	Histopatologi Organ Pankreas .....	20
1.	Pengertian histopatologi .....	20
2.	Struktur dan anatomi pankreas .....	20
3.	Kerusakan pankreas .....	21
4.	Histopatologi pankreas .....	21
4.1.	Jumlah pulau Langerhans .....	21
4.2.	Nekrosis .....	21
5.	Metode pembuatan preparat histopatologi.....	22
L.	Landasan Teori .....	22
M.	Hipotesis .....	24

BAB III METODE PENELITIAN.....	25
A. Populasi dan Sampel .....	25
1. Populasi.....	25
2. Sampel .....	25
B. Variabel Penelitian.....	25
1. Identifikasi variabel utama .....	25
2. Klasifikasi variabel utama .....	25
3. Definisi operasional variabel utama .....	26
C. Alat dan Bahan.....	27
1. Alat .....	27
2. Bahan .....	27
2.1. Bahan sampel.....	27
2.2. Bahan kimia.....	27
2.3. Hewan percobaan.....	27
D. Jalannya Penelitian .....	28
1. Determinasi tanaman buah naga merah .....	28
2. Pengumpulan, pengeringan dan pembuatan serbuk.....	28
3. Pembuatan ekstrak etanol kulit buah naga merah.....	28
4. Penetapan kadar air.....	28
5. Penetapan susut pengeringan .....	29
6. Penetapan bobot jenis .....	29
7. Identifikasi kandungan senyawa .....	29
7.1. Identifikasi Flavonoid.....	29
7.2. Identifikasi tanin .....	29
7.3. Identifikasi saponin.....	29
7.4. Identifikasi alkaloid .....	30
7.5. Identifikasi terpenoid/steroid.....	30
8. Penentuan dosis .....	30
8.1. Dosis aloksan monohidrat.....	30
8.2. Dosis suspensi glibenklamid .....	30
8.3. Dosis sediaan uji .....	30
9. Pembuatan sediaan uji .....	31
9.1. Aloksan .....	31
9.2. CMC Na 0,5% .....	31
9.3. Glibenklamid .....	31
9.4. Ekstrak etanol kulit buah naga merah.....	31
10. Perlakuan hewan uji .....	31
11. Histopatologi organ pankreas .....	32
11.1. Fiksasi organ.....	32
11.2. Dehidrasi .....	32
11.3. Clearing.....	32
11.4. Infiltrasi parafin .....	33
11.5. Embedding .....	33
11.6. Pewarnaan hematoxylin eosin .....	33
11.7. Rehidrasi .....	33

11.8. Staining .....	33
11.9. Rehidrasi .....	33
11.10. Clearing.....	33
11.11. Pengamatan jaringan dengan mikroskop .....	34
E. Analisa Statistik .....	34
F. Alur Penelitian .....	35
G. Alur Pemeriksaan Histopatologi .....	36
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	37
A. Tanaman Buah Naga Merah .....	37
1. Hasil determinasi tanaman buah naga merah .....	37
2. Hasil pembuatan serbuk kulit buah naga merah .....	37
3. Hasil pembuatan ekstrak etanol kulit buah naga merah .....	38
4. Hasil penetapan kadar air.....	38
5. Hasil penetapan susut pengeringan.....	39
6. Hasil penetapan bobot jenis .....	40
7. Hasil identifikasi kandungan kimia .....	40
B. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus .....	41
C. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Organ Pankreas Tikus .....	28
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
A. Kesimpulan .....	54
B. Saran .....	54
 DAFTAR PUSTAKA .....	55
LAMPIRAN .....	61

## **DAFTAR GAMBAR**

Halaman

- |   |    |
|---|----|
| 1. Grafik hasil pengukuran penurunan kadar glukosa darah pada berbagai kelompok perlakuan ..... | 47 |
| 2. Profil histopatologi pankreas tikus dengan pewarnaan HE.....                                 | 50 |

## DAFTAR TABEL

Halaman

1. Hasil rendemen bobot kering terhadap bobot basah kulit buah naga merah.....	37
2. Hasil rendemen ekstrak etanol kulit buah naga merah .....	38
3. Hasil penetapan kadar air serbuk dan ekstrak etanol kulit buah naga merah.....	39
4. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak etanol kulit buah naga merah .....	39
5. Hasil penetapan bobot jenis .....	40
6. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak etanol kulit buah naga merah .....	40
7. Data kuantitatif rata-rata hasil pengukuran kadar glukosa darah pada berbagai kelompok perlakuan .....	43
8. Selisih kadar glukosa darah setelah pemberian larutan uji .....	45
9. Persentase penurunan kadar glukosa darah.....	46
10. Rata-rata persentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans.....	51

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat determinasi tanaman .....	61
2. Surat keterangan hewan uji .....	62
3. Surat <i>Ethical clearance</i> .....	63
4. Foto serbuk dan ekstrak kulit buah naga merah.....	64
5. Foto alat yang digunakan .....	65
6. Foto hewan dan sediaan uji .....	66
7. Hasil persentase rendemen bobot kering terhadap bobot basah kulit buah naga merah .....	67
8. Hasil rendemen ekstrak etanol kulit buah naga merah .....	68
9. Hasil penetapan kadar air serbuk kulit buah naga merah.....	69
10. Hasil penetapan kadar air ekstrak etanol kulit buah naga merah.....	70
11. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk kulit buah naga merah.....	71
12. Hasil penetapan susut pengeringan ekstrak etanol kulit buah naga merah.....	72
13. Hasil penetapan bobot jenis .....	73
14. Hasil identifikasi kandungan kimia.....	74
15. Hasil penimbangan berat badan tikus .....	76
16. Perhitungan dosis dan larutan stok .....	77
17. Perhitungan volume pemberian .....	79
18. Hasil pengukuran glukosa darah tikus .....	81
19. Hasil histopatologi organ pankreas .....	82
20. Hasil perhitungan persentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans.....	83
21. Hasil analisa data statistik kadar glukosa darah.....	84
22. Hasil analisa statistik persentase nekrosis sel pulau Langerhans.....	90

## INTISARI

### **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit atau gangguan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia). Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif untuk menurunkan kadar glukosa darah karena mempunyai kandungan flavonoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah terhadap penurunan kadar glukosa darah dan persentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans pada organ pankreas tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan.

Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol diabetes, pembanding (glibenklamid), ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan dosis 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB. Perlakuan diberikan selama 14 hari, dengan pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-7 dan hari ke-14. Pada hari ke-15 hewan uji dikorbankan dan pankreasnya dibuat preparat histologi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah dan menurunkan persentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans. Dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dan nekrosis sel endokrin pulau Langerhans adalah dosis 500 mg/kg BB.

---

**Kata kunci: Kulit buah naga merah, aloksan, antidiabetes, nekrosis pankreas.**

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF ETHANOLIC EXTRACT OF RED DRAGON FRUIT (*Hylocereus polyrhizus*) PEEL FOR BLOOD GLUCOSE LEVELS AND HYSTOPATHOLOGY PANCREAS OF RATS THAT INDUCED BY ALLOXAN, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder or disease characterized by high blood glucose levels (hyperglycemia). Red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) peel can be used as an alternative treatment to lower blood glucose levels because of the flavonoids content. This study was aimed to determine the effect of ethanol extract of red dragon fruit pell to decrease blood glucose levels and precentage of necrosis endocrine cells of Langerhans island in pancreatic organ of male rats that induced by alloxan.

The test animals were divided into 6 groups, normal control, diabetes control, comparison control (glibenclamide), red dragon fruit peel extract dose 125 mg/kg BW, 250 mg/kg BW and 500 mg/kg BW. The treatment is given for 14 days, with measurment of blood glucose levels at 7 days and 14 days. On the 15th day of the test, the rats were sacrificed and the pancreas was prepared by histology.

The result showed that the ethanolic extract of red dragon fruit peel dose 125 mg/kg BW, 250 mg/kg BW and 500 mg/kg BW can lower blood glucose levels and decreasing percentage of necrosis endocrine cells of Langerhans island. The most effective dose in lowering blood glucose levels and percentage of necrosis endocrine cells of Langerhans island is the dose of 500 mg/kg BW.

---

**Keywords:** Red dragon fruit peel, alloxan, antidiabetic, pancreas necrosis.

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Diabetes Melitus adalah salah satu penyakit kronis yang masih menjadi masalah utama dalam kesehatan di Indonesia. Diabetes Melitus merupakan gangguan metabolisme dimana terjadi abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein atau terjadi hiperglikemia. Hal ini dapat disebabkan oleh penurunan sekresi insulin, penurunan sensitivitas insulin atau keduanya. Diabetes melitus juga dapat menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati (Dipiro 2009).

Prevalensi penyakit kronik ini terus mengalami peningkatan secara global maupun nasional. Jumlah kasus DM di seluruh dunia pada tahun 2015 mencapai 415 juta penderita dan diperkirakan akan meningkat hingga 642 juta pada tahun 2040. Indonesia merupakan negara yang menempati urutan ke-7 dari 10 negara dengan prevalensi DM tertinggi di dunia dengan jumlah penderita mencapai 10 juta (IDF 2015).

Penderita diabetes melitus umumnya memerlukan terapi farmakoterapi seperti insulin yang disuntikan atau obat antidiabetes oral seperti agen sulfonyluera, biguanides (metformin), thiazolidinedione (TZD), inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, dan glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibitor. Namun obat ini dapat menyebabkan efek samping yang serius, diantaranya hipoglikemia, toksisitas hati, peningkatan berat badan, physconia (pembesaran perut), dan asidosis laktat (Fadillah 2014). Efek samping yang tidak diinginkan dari obat diabetes tersebut mendorong penggunaan tanaman berkhasiat sebagai alternatif pengobatan diabetes yang memiliki efek samping relatif kecil. Obat tradisional maupun tanaman obat memiliki efek samping kecil dan aman jika penggunaannya mempertimbangkan beberapa aspek ketepatan, yaitu tepat dosis, tepat cara penggunaan dan tepat waktu, tepat pemilihan bahan dan telaah informasi serta penggunaannya tepat untuk indikasi penyakit tertentu (Katno 2008).

Pada diabetes mellitus mudah sekali terjadi pembentukan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan pada pankreas. Hal tersebut dapat mengganggu fungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin sehingga dapat memperburuk kondisi diabetes (Jeli & Makiyah 2011). Radikal-radikal bebas yang membahayakan memerlukan suatu antioksidan untuk menangkalnya. Bila antioksidan endogen tidak mampu mengatasi radikal bebas dalam tubuh, maka diperlukan antioksidan eksogen seperti yang terdapat dalam tanaman untuk melindungi tubuh dari efek radikal bebas (Susanto *et al.* 2009).

Buah naga merupakan tanaman kaktus hutan yang tumbuh di daerah tropis. Buah naga sudah mulai dikembangkan di beberapa daerah di Indonesia seperti Pasuruan, Jember, Mojokerto dan Jombang (Kristanto 2008). Buah naga merah mempunyai banyak manfaat yang terkandung di dalamnya. Hasil analisis laboratorium *Taiwan Food Industry Develop and research Authoritis*, didapatkan bahwa buah naga merah mengandung protein, serat, karoten, kalsium, fosfor, zat besi dan vitamin. Buah naga merah secara berkala dapat mencegah dan mengobati osteoporosis, hipertensi, diabetes dan menurunkan kolesterol (Warisno 2010).

Pemanfaatan buah naga merah hanya terpaku pada daging buahnya, sedangkan kulitnya belum dimanfaatkan secara optimal. Hampir 30-35 % bagian buah naga merah terdiri dari kulit buah yang umumnya hanya dibuang sebagai sampah karena dianggap tidak memiliki manfaat apapun (Sari & Hardiyanti 2013). Kulit buah naga merah memiliki kandungan antioksidan berupa vitamin C, flavonoid, tanin, alkaloid, steroid, dan saponin (Noor 2016). Berdasarkan penelitian oleh Nurliyana *et al.*(2010) diketahui bahwa ekstrak etanol kulit dan daging buah naga merah mengandung senyawa fenol, dimana kandungan fenol total ekstrak etanol kulit buah naga merah lebih tinggi dibandingkan ekstrak etanol daging buah naga merah. Salah satu kelompok senyawa fenol yang terdapat pada kulit dan daging buah naga merah adalah flavonoid.

Flavonoid dalam mekanisme penyembuhan penyakit diabetes berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel  $\beta$  pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi (Abdelmoaty *et al.* 2010). Flavonoid merupakan senyawa polar, sehingga

flavonoid larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida dan air (Hernani & Raharjo 2005). Pada umumnya pelarut yang sering digunakan adalah etanol karena mempunyai polaritas yang tinggi sehingga dapat mengekstrak bahan lebih banyak dibandingkan dengan pelarut yang lain, etanol lebih bersifat universal dalam menarik zat polar maupun nonpolar (Fathoni *et al.* 2010).

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Rachma (2016) menunjukkan bahwa pemberian seduhan kulit buah naga merah dengan dosis 200 mg/ml, 400 mg/ml dan 800 mg/ml memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus Sprague dawley hiperglikemia yang diinduksi pakan tinggi fruktosa dan lemak. Kulit buah naga merah sebagai bahan alam antidiabetes masih perlu dibuktikan karena penelitian sebelumnya belum dilakukan pengamatan terhadap gambaran histopatologi pada organ pankreas.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar glukosa darah dan kondisi histopatologi organ pankreas tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan. Aloksan dipilih sebagai zat diabetogenik karena mampu menginduksi diabetes dengan merusak sel-sel  $\beta$  pankreas secara permanen dan cepat menimbulkan hiperglikemia dalam waktu dua sampai tiga hari (Suarsana *et al.* 2010).

## **B. Rumusan Masalah**

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

1. Apakah pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan?
2. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol kulit buah naga merah yang memiliki efektivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan?

3. Apakah pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat menurunkan persentase nekrosis sel-sel endokrin pulau Langerhans pada organ pankreas tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanol kulit buah naga merah dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol kulit buah naga merah yang memiliki efektivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kulit buah naga merah dalam menurunkan persentase nekrosis sel-sel endokrin pulau Langerhans pada organ pankreas tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait potensi ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai obat antidiabetes yang berasal dari alam, sehingga ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam formulasi sediaan farmasi.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tanaman Buah Naga Merah**

##### **1. Klasifikasi tanaman**

Klasifikasi tanaman buah naga merah menurut (Kristanto 2008) adalah sebagai berikut:

Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Klas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Cactales</i>
Famili	: <i>Cactaceae</i>
Subfamili	: <i>Hylocereanea</i>
Genus	: <i>Hylocereus</i>
Spesies	: <i>Hylocereus polyrhizus</i>

##### **2. Nama lain**

Buah naga dikenal dengan banyak nama yang berbeda, misal di Cina disebut dengan zunlongguo, di Inggris disebut dengan *strawberry pear* atau pitaya merah, di Hawaii buah dikenal sebagai päniniokapunahou atau päpipi pua, dan di Vietnam lokal menyebutnya sebagai thanh long (Gunasena *et al.* 2007).

##### **3. Morfologi tanaman**

Secara morfologis, tanaman buah naga termasuk dalam kelompok tanaman tidak lengkap karena tidak memiliki daun. Tanaman buah naga memiliki dua jenis akar, yaitu akar utama yang terdapat di pangkal batang dan akar yang tumbuh pada batang, akar yang tumbuh di batang disebut dengan akar aerial (akar udara). Akar udara ini bersifat epifit yang berfungsi untuk menempel dan merambah pada batang tanaman lain. Oleh karena itu, meskipun akar utama dicabut, tanaman dapat tetap hidup dengan cara menyerap makanan dan air dari akar udara yang tumbuh pada batang (Hardjadinata 2011).

Batang tanaman buah naga berukuran sangat panjang serta dari batang tumbuh cabang-cabang dengan bentuk dan warna yang sama dengan batang,

keduanya memiliki kandungan dan fungsi yang sama, yaitu berfungsi dalam proses fotosintesis dengan adanya kandungan klorofil dan berfungsi dalam proses pertumbuhan dengan adanya kambium (Kristanto 2008). Bunga tanaman buah naga merupakan bunga lengkap karena terdapat alat kelamin jantan dan betina dalam satu bunga. Bunga ini berukuran besar dengan panjang sekitar 15-36 cm dan lebar sekitar 10-23 cm. Bunga dapat mekar penuh pada tengah malam karena proses mekaranya bunga dirangsang oleh adanya sinar matahari pada siang hari, serta adanya perubahan suhu dari siang ke malam hari (Warisno & Dahana 2010). Buah naga memiliki bentuk bulat lonjong, daging buah yang tebal serta memiliki biji berwarna hitam, berukuran kecil dan keras. Buah naga tumbuh pada ujung batang maupun cabang. Buah naga memiliki kulit yang agak tebal sekitar 2-3 cm dan pada permukaan kulitnya terdapat jumbai-jumbai menyerupai sisik yang berukuran besar sekitar 1-2 cm (Kristanto 2008).

#### **4. Kegunaan tanaman**

Buah naga dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit kanker usus besar, diabetes, hipertensi, osteoporosis, ginjal dan menurunkan kolesterol (Warisno 2010). Buah naga merah memiliki kemampuan antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan buah naga putih (Choo 2011). Kandungan alkaloid, terpenoid dan flavonoid dalam kulit buah naga merah terbukti memiliki kemampuan sebagai antijamur, antivirus dan antibakteri (Chusnie & Lamb 2005; Nurmahani 2012).

#### **5. Kandungan kimia tanaman**

Kulit buah naga mengandung beberapa komponen kimia yang berpotensi sebagai bahan obat. Berdasarkan penelitian oleh Nurliyana dkk (2010), diketahui bahwa ekstrak etanol kulit dan daging buah naga merah mengandung senyawa fenol, dimana kandungan fenol total ekstrak etanol kulit buah naga merah lebih tinggi dibandingkan ekstrak etanol daging buah naga merah. Salah satu kelompok senyawa fenol yang terdapat di kulit dan daging buah naga merah adalah flavonoid yang terbukti bermanfaat bagi tubuh. Flavonoid yang terkandung dalam buah naga merah meliputi myricetin, quercetin, kaempferol, apigenin, luteolin dan rutin (Omidizadeh *et al.* 2014). Berdasarkan hasil skrining fitokimia selain

mengandung flavonoid, kulit buah naga merah mengandung senyawa alkaloid, tanin, steroid dan saponin (Noor *et al.* 2016).

## **B. Tinjauan Fitokimia**

### **1. Flavonoid**

Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang secara kimia mempunyai struktur dasar dengan dua cincin aromatis dengan tiga atom C di antara cincin ( $C_6-C_3-C_6$ ). Tiga atom C antar cincin tersebut membentuk cincin ketiga yang berupa heterosiklik O. Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik terbesar yang terdapat di alam. Flavonoid ditemukan pada berbagai tanaman serta terdistribusi pada bagian-bagian seperti buah, daun, biji, akar, kulit kayu, batang dan bunga. Berdasarkan kerangka karbon strukturnya, senyawa flavonoid dibagi menjadi enam sub kelompok utama yaitu flavon, flavonol, flavanon, flavanol, isoflavon dan antosianidin (Raharjo 2013).

### **2. Saponin**

Saponin adalah glikosida triterpena dan sterol yang telah terdeteksi dalam lebih dari 90 genus pada tumbuhan. Glikosida adalah suatu kompleks antara gula pereduksi (glikon) dan bukan gula (aglikon). Banyak saponin yang mempunyai satuan gula sampai 5 dan komponen yang umum ialah asam glukoronat. Adanya saponin dalam tumbuhan ditunjukkan dengan pembentukan busa yang sewaktu mengekstraksi tumbuhan atau memekatkan ekstrak (Harborne 1987).

### **3. Alkaloid**

Alkaloid merupakan kelompok senyawa metabolit sekunder yang mempunyai sifat alkali. Sifat inilah yang membuat penamaan golongan senyawa-senyawa ini sebagai alkaloid. Sifat alkali ini dimungkinkan karena secara kimia alkaloid adalah senyawa organik yang mengandung nitrogen baik satu atau lebih dalam bentuk amina primer sekunder maupun tersier. Berdasarkan sumber atom N dalam strukturnya, alkaloid dapat dikategorikan menjadi alkaloid yang berasal dari ornitin, lisin, asam nikotinat, tirosin, triptofan, asam antranilat, histidin, proses aminasi dan purin (Raharjo 2013).

#### **4. Tanin**

Tanin merupakan senyawa umum yang terdapat dalam tumbuhan berpembuluh, memiliki gugus fenol, memiliki rasa sepat dan mampu menyamak kulit karena kemampuannya menyambung silang protein. Jika bereaksi dengan protein membentuk kopolimer mantap yang tidak larut dalam air. Tanin secara kimia dikelompokkan menjadi dua golongan yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Tanin terkondensasi atau flavolan secara biosintesis dapat dianggap terbentuk dengan cara kondensasi katekin tunggal yang membentuk senyawa dimer dan kemudian oligomer yang lebih tinggi. Tanin terhidrolisis mengandung ikatan ester yang dapat terhidrolisis jika dididihkan dalam asam klorida encer (Harborne 1987).

#### **5. Terpenoid**

Terpenoid atau isoprenoid merupakan senyawa bahan alam yang mempunyai struktur dasar disusun oleh struktur isoprena yang saling bergabung dan mengalami modifikasi sehingga mengandung gugus fungsi dan terkadang juga terjadi sklisasi menghasilkan struktur siklik alifatik. Terpenoid dengan berat molekul rendah bersifat volatil dan banyak ditemukan sebagai komponen minyak atsiri bersama dengan senyawa-senyawa fenilpropanoid. Senyawa-senyawa terpenoid dengan berat molekul lebih tinggi dilaporkan mempunyai aktivitas biologi yang menarik. Beberapa aktivitas terpenoid yang telah diketahui antara lain sebagai inhibitor PAF (*Platelet activating factor*), hormon pertumbuhan tanaman, antikanker, antimelanoma, antiinflamasi dan anti arthritis (Raharjo 2013)

#### **6. Steroid**

Steroid merupakan hasil modifikasi triterpenoid tetrasiklik. Struktur kolesterol dapat dianggap sebagai struktur dasar steroid, tetapi modifikasi lebih lanjut pada rantai samping menghasilkan struktur yang bervariasi. Steroid juga dikenal sebagai senyawa hormon. Salah satu golongan steroid merupakan hormon seksual yang diproduksi di kelenjar kelamin (Raharjo 2013).

## C. Simplisia

### 1. Pengertian

Simplisia adalah bahan alamiah yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun, kecuali dinyatakan lain simplisia merupakan bahan yang dikeringkan. Simplisia dibagi menjadi 3 macam yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral.

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian dari tanaman atau eksudat tanaman. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu sengaja dikeluarkan dari selnya. Simplisia hewani adalah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat yang dihasilkan hewan yang masih belum berupa zat kimia murni. Simplisia mineral adalah simplisia yang berasal dari bumi, baik yang telah diolah atau belum berupa zat kimia murni (Depkes RI 1986).

### 2. Pengeringan

Pengeringan diartikan sebagai hilangnya air, diartikan juga sebagai hilangnya pelarut organik. Pengertian umumnya menjamin stabilitas zat menjadi lebih baik, karena dalam kondisi kering tidak terjadi reaksi penguraian secara kimia maupun mikrobiologi. Hilangnya air menjamin stabilitas dan pengawetan yang efektif. Jika proses pengeringan melibatkan penggunaan panas maka proses harus dilakukan sesingkat mungkin, karena meningkatnya suhu umumnya meningkatkan kecepatan reaksi-reaksi kimia (Voigt 1995).

Pengeringan simplisia dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Pengeringan simplisia untuk mengurangi kadar air dan menghentikan kerja enzimatik. Cara pengeringan simplisia dibedakan menjadi dua metode yaitu pengeringan alamiah dengan panas matahari langsung atau diangin-anginkan. Pengeringan buatan dengan menggunakan suatu alat atau mesin pengering yang suhu kelembaban, tekanan dan aliran udaranya dapat diatur. Beberapa hal yang perlu diperhatikan selama proses pengeringan adalah suhu pengeringan, kelembababan udara, aliran udara, waktu pengeringan dan luas permukaan bahan (Depkes RI 1985).

## **D. Ekstraksi**

Ekstraksi atau penyarian merupakan pengambilan zat aktif yang semula berada dalam sel tanaman dengan bantuan pelarut tertentu. Metode ekstraksi dipilih berdasarkan beberapa faktor, seperti sifat dari bahan mentah tanaman, daya penyesuaian bahan terhadap berbagai macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak tanaman (Purwatresna 2012).

Senyawa yang terkandung dalam simplisia akan terlarut dalam penyari. Simplisia direndam dalam penyari sekitar 5-10 hari. Pengadukan dilakukan sesekali, ekstrak yang didapatkan dipekatkan dalam evaporator dengan suhu kurang dari 40°C (Ansel 1989). Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah pekerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan (Voigt 1995).

Cairan penyari yang baik harus memenuhi persyaratan yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil dengan cara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar dan hanya menarik zat yang berkhasiat yang dikehendaki (Depkes RI 1986).

Sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi dipilih berdasarkan kesesuaian pelarut dalam melarutkan jumlah maksimum zat aktif yang diharapkan larut dan sedikit mungkin untuk unsur yang tidak diharapkan. Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi dari bahan tertentu berdasarkan pada daya larut zat aktif dan zat yang tidak aktif. Zat yang tidak diinginkan juga tergantung pada tipe preparat farmasi yang diperlukan (Ansel 1989).

## **E. Diabetes Melitus**

### **1. Definisi**

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin (Depkes RI 2005).

## 2. Tanda dan gejala

Diabetes sering muncul tanpa gejala. Namun demikian ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai isyarat kemungkinan diabetes. Gejala tipikal yang sering dirasakan penderita diabetes antara lain poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus) dan polifagia (banyak makan/mudah lapar). Selain itu sering muncul keluhan penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang sering kali sangat mengganggu (pruritus), dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas.

Pada DM Tipe 1 gejala klasik yang umum dikeluhkan adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, cepat merasa lelah (fatigue), iritabilitas dan pruritus (gatal-gatal pada kulit). Pada DM tipe 2 gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. DM Tipe 2 seringkali muncul tanpa diketahui dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita DM Tipe 2 umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf (Depkes RI 2005).

## 3. Diagnosa

Keluhan dan gejala yang khas ditambah hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $>200$  mg/dL. Atau glukosa darah puasa  $>126$  mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Bila hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan, pemeriksaan test toleransi glukosa oral (TTGO) diperlukan untuk memastikan diagnosis DM. Untuk diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperiksa glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa darah 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis DM pada hari yang lain atau TTGO yang abnormal. Konfirmasi tidak diperlukan pada keadaan khas hiperglikemia dengan kompensasi metabolismik akut, seperti ketoasidosis, berat badan yang menurun cepat (Mansjoer *et al.* 1999).

## 4. Klasifikasi

**4.1 DM Tipe 1 (Diabetes melitus tergantung insulin, IDDM).** Penyakit ini ditandai dengan defisiensi insulin absolut yang disebabkan oleh lesi atau

nekrosis sel  $\beta$  langerhans, hilangnya fungsi sel  $\beta$  mungkin disebabkan oleh invasi virus, kerja toksin kimia atau umumnya melalui kerja antibodi autoimun yang ditunjukkan untuk melawan sel  $\beta$ . Akibat dari destruksi sel  $\beta$ , pankreas gagal berespon terhadap masukan glukosa (Mycek *et al.* 2001).

Diabetes tipe I merupakan bentuk diabetes parah yang berhubungan dengan terjadinya ketosis apabila tidak diobati, lazim terjadi pada anak remaja tetapi kadang-kadang juga terjadi pada orang dewasa. Gangguan katabolisme yang disebabkan hampir tidak terdapatnya insulin dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat dan sel-sel  $\beta$  pankreas gagal merespon semua stimulus insulinogenik (Katzung 2002).

#### **4.2 DM tipe 2 (Diabetes melitus tak tergantung insulin, NIDDM).**

Diabetes tipe II merupakan suatu kelompok heterogen yang terdiri dari bentuk diabetes yang lebih ringan yang terutama terjadi pada orang dewasa tetapi kadang-kadang juga terjadi pada remaja. Sirkulasi insulin endogen cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis tetapi insulin tersebut sering dalam kadar kurang dari normal atau secara relatif tidak mencukupi karena kurangnya jaringan. Obesitas pada umumnya menyebabkan gangguan pada kerja insulin, merupakan faktor resiko yang biasa terjadi pada diabetes tipe ini, sebagian besar pasien dengan diabetes tipe II ini bertubuh gemuk (Katzung 2002). Pada NIDDM pankreas masih mempunyai beberapa fungsi sel  $\beta$  yang menyebabkan kadar insulin bervariasi yang tidak cukup untuk memelihara homeostasis glukosa. Diabetes tipe II sering dihubungkan dengan resistensi organ target yang membatasi respon insulin endogen dan eksogen. Pada beberapa kasus disebabkan oleh penurunan jumlah atau mutasi reseptor insulin (Mycek *et al.* 2001).

**4.3 DM gestasional.** Diabetes gestasional adalah diabetes yang terjadi pada saat kehamilan, ada kemungkinan akan normal kembali namun toleransi glukosa yang terganggu juga bisa terjadi setelah kehamilan tersebut. DM tipe II atau DM tipe I mungkin terjadi pada wanita yang tidak menjalani penanganan pada saat diabetes gestasional ini terjadi. Perlu dilakukan pemeriksaan sebelum 24 minggu kehamilan. Data statistik menunjukkan bahwa pengontrolan gula darah saat kehamilan bagi penderita diabetes gestasional akan menghindarkan ibu dan

bayi yang dilahirkan dari kematian atau cacat sama halnya dengan tidak mengalami diabetes. Trisemester kedua merupakan saat terjadinya peningkatan stress kehamilan sehingga kadar glukosa darah meningkat (Guthrie & Guthrie 2003).

**4.4 DM tipe lain.** DM tipe lain disebabkan oleh beberapa penyebab antara lain; defek genetik fungsi sel  $\beta$ , defek genetik kerja insulin, penyakit endokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, penyebab imunologi yang jarang seperti antibodi anti insulin, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM seperti sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner (Mansjoer *et al.* 1999).

## 5. Komplikasi

Penyebab komplikasi pada diabetes melitus belum diketahui secara pasti. Kadar gula yang tinggi adalah racun terhadap sel dan jaringan tubuh, dengan demikian semakin tinggi gula darah semakin cepat pula komplikasi timbul.

Komplikasi yang mungkin timbul karena pengaruh diabetes melitus diantaranya adalah gangguan pembuluh darah besar (makroangiopati) dan gangguan pembuluh darah kecil (mikriangiopati). Mikroangiopati menyebabkan kerusakan pada ginjal, mata dan saraf. Makroangiopati menyebabkan kerusakan pada jantung, otak dan kaki (Dalimartha 2005).

**5.1. Komplikasi akut (jangka pendek).** Komplikasi akut terdiri dari koma hipoglikemia, ketoasidosis, koma hiperosmolar dan ketotik atau koma laktosidosis (Mansjoer *et al.* 1999).

**5.2. Komplikasi kronis (jangka panjang).** Komplikasi kronis diabetes melitus dikelompokkan menjadi dua bagian, yaitu komplikasi spesifik dan komplikasi tak spesifik. Timbulnya komplikasi kronis ini memang bukan disebabkan oleh beratnya penyakit diabetes melitus, tetapi lebih disebabkan oleh lamanya menderita penyakit tersebut (Dalimartha 2005).

**5.3. Komplikasi spesifik.** Komplikasi spesifik adalah komplikasi akibat kelainan pembuluh darah kecil atau mikroangiopati diabetik (MI. DM) dan kelainan metabolisme dalam jaringan. Jenis-jenis komplikasi spesifik antara lain: retinopati diabetika (RD), nefropati diabetik (ND, neuropati diabetika (Neu.D).

penyakit yang termasuk komplikasi tak spesifik dalam diabetes melitus adalah kelainan pembuluh darah besar atau makroangiopati diabetika (Ma.DM) (Dalimarta 2005).

## 6. Terapi

**6.1. Insulin.** insulin dapat meningkatkan simpanan lemak maupun glukosa (sumber energi) dalam sel sasaran khusus, serta mempengaruhi pertumbuhan sel dan fungsi metabolisme berbagai jenis jaringan. Klasifikasi akhir diabetes melitus mengidentifikasi terdapatnya suatu kelompok pasien yang hampir tidak mempunyai sekresi insulin dan kelangsungan hidupnya tergantung pemberian insulin eksogen (diabetes melitus tipe I). Sebagian besar penderita diabetes melitus tipe II tidak memerlukan insulin eksogen untuk kelangsungan hidupnya, tetapi banyak memerlukan suplemen eksogen dari sekresi endogen untuk mencapai kesehatan yang optimum (Katzung 2002).

**6.2. Obat antidiabetik oral.** Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

**6.2.1. Golongan pemacu sekresi insulin.** Terdapat 2 golongan obat yang bekerja sebagai pemacu sekresi insulin yaitu sulfoniulrea dan glinid. Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan.. Sedangkan Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfoniulurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid dan Nateglinid. Obat ini diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia (Perkeni 2015).

**6.2.2. Peningkat sensitivitas terhadap insulin.** Terdapat 2 golongan yang bekerja sebagai peningkat sensitivitas terhadap insulin yaitu metformin dan tiazolidindion. Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DMT2. Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti halnya gejala

dispepsia. Sedangkan tiazolidindion merupakan golongan obat yang mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone (Perkeni 2015).

#### **6.2.3. Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan:**

**Penghambat Alfa Glukosidase.** Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan:  $GFR \leq 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose (Perkeni 2015).

**6.2.4. Penghambat DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-IV).** Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin (Perkeni 2015).

**6.2.5. Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporter 2).** Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin. Dapagliflozin baru saja mendapat *approvable letter* dari Badan POM RI pada bulan Mei 2015 (Perkeni 2015)

## **F. Glibenklamid**

### **1. Kelarutan**

Glibenklamid adalah serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Glibenklamid praktis tidak larut dalam air dan eter, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, larut sebagian dalam kloroform (Depkes RI 1995).

### **2. Indikasi dan kontra indikasi**

Glibenklamid diindikasikan pada pengobatan DM tipe onset maturitas stabil yang tidak terkomplikasi ringan atau parah dan tidak dapat diobati hanya dengan diet saja. Glibenklamid sedapat mungkin tidak digunakan pada gangguan fungsi hati, gagal ginjal dan pada ibu menyusui (BPOM 2008).

### **3. Dosis dan aturan pakai**

Dosis awal 5 mg satu kali sehari, segera setelah makan pagi (dosis lanjut usia 2,5 mg) disesuaikan berdasarkan respon, dosis maksimum 15 mg sehari (BPOM 2008).

### **4. Mekanisme kerja**

Glibenklamid berikatan dengan reseptor sulfonilurea yang berhubungan dengan kanal kalium yang sensitifitas-ATP disel  $\beta$  bagian dalam. Pengikatan ini menghambat refluks ion kalium melalui kanal tersebut dan menimbulkan depolarisasi. Depolarisasi membuka kanal kalsium saling bertegangan dan menimbulkan influks kalsium sehingga terjadi pelepasan insulin (Katzung 2010).

### **5. Efek samping**

Efek samping glibenklamid umumnya ringan dan jarang, diantaranya gangguan gastroinsternal seperti mual, muntah, diare dan konstipasi. Dapat menyebabkan gangguan fungsi hati, yang mungkin menyebabkan *jaundice kolesterolik*, hepatitis dan kegagalan fungsi hati meski jarang (BPOM 2008).

## **G. Diabetogenik**

Dalam penelitian untuk mengetahui aktifitas antidiabetes dibutuhkan zat diabetogenik untuk membuat kondisi hewan percobaan memiliki kadar glukosa darah yang tinggi. Salah satu zat yang dikenal sebagai diabetogenik adalah

aloksan. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) secara cepat. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120-150 mg/kg BB. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan diabetes melitus tipe I pada manusia (Yuriska 2009).

Mekanisme kerja aloksan diawali dengan ambilan aloksan ke dalam sel-sel  $\beta$  pankreas dan kecepatan ambilan ini akan menentukan sifat diabetogenik aloksan. Ambilan ini juga dapat terjadi pada hati atau jaringan lain, tetapi jaringan tersebut relatif lebih resisten dibanding pada sel-sel  $\beta$  pankreas. Sifat inilah yang melindungi jaringan terhadap toksitas aloksan (Amma 2009).

Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro juga menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluaran ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati 2003).

## H. Pankreas

Pankreas terdapat pada perut bagian atas dibelakang lambung, beratnya sekitar 70-80 gram. Kelenjar pankreas merupakan organ pensemensi yang di dalamnya tersebar sekelompok sel berbentuk pulau, yang disebut sel-sel pulau Langerhans. Pankreas mempunyai dua fungsi yaitu fungsi eksokrin dan fungsi endokrin. Fungsi eksokrin pankreas berkaitan dengan sintesis dan pengeluaran enzim-enzim pencernaan dan larutan natrium bikarbonat dari sel-sel khusus pankreas yang disebut sel asinus. Setelah disintesis, enzim-enzim tersebut disalurkan melalui saluran pankreas menuju usus.

Fungsi endokrin terdapat pada sel khusus yang disebut sel islet yang terletak pada pulau Langerhans pankreas. Tiap pulau Langerhans pankreas memiliki empat sel yang berbeda. Masa utama sel pulau ( $\pm 80\%$ ) disusun oleh sel

$\beta$  yang memproduksi hormon insulin. Sel  $\alpha$  merupakan bagian kecil yang memproduksi glukagon. Glukagon disekresikan sebagai respon terhadap kadar gula darah yang rendah dan peningkatan asam amino plasma. Sel delta pulau Langerhans mensekresi somatostatin. Somatostatin disebut juga sebagai hormon pertumbuhan. Sel F yang memproduksi hormon polipeptida pankreas yang berfungsi memperlambat penyerapan makanan (Corwin 2000).

Fungsi utama dari sel  $\beta$  pankreas adalah mempertahankan homeostatis glukosa dengan memproduksi dan melepaskan insulin dalam menanggapi kenaikan konsentrasi glukosa ekstraseluler. Kekurangan fungsi sel  $\beta$  memiliki konsekuensi metabolismik yang mendalam yaitu mengarah ke pengembangan hiperglikemi dan pada akhirnya DM. Strategi ini mungkin penting dalam pengobatan DM dengan target pemeliharaan fungsi normal dan melindungi sel  $\beta$  pankreas dari cedera atau kematian sel (Puddu *et al.* 2013).

## I. Hewan Uji

### 1. Sistematika tikus

Tikus putih dalam sistematika hewan percobaan menurut Sugiyanto (1995) diklasifikasikan sebagai berikut :

Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
SubKelas	: Rodentia
Marga	: Rattus
Jenis	: <i>Rattus Norvegicus</i>

### 2. Karakteristik utama tikus

Tikus relatif resisten terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus tidak begitu fotofobik seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul bersama dengan sesamanya tidak begitu besar. Tikus putih dapat tinggal sendirian dalam kandang, asalkan dapat melihat dan mendengar tikus lain. Aktivitasnya tidak terganggu oleh manusia yang berada disekitarnya. Suhu tubuh normal  $37,5^{\circ}\text{C}$ , laju respirasi normal 210 tiap menit. Tikus putih mempunyai sifat yang dapat

membedakannya dari hewan percobaan lain, yaitu tikus tidak dapat muntah karena struktur anatominya yang tidak lazim ditempat esofagus bermuara ke dalam lambung, dan tidak mempunyai kandung empedu (Smith & Mangkoewidjaja 1988).

### **3. Pengambilan darah**

Pengambilan darah dengan volume yang sedikit dapat dilakukan dengan memotong ujung ekor, namun dengan ini tidak baik untuk pengambilan berulang. Pengambilan dari vena lateralis ekor, namun cara ini sukar karena perlu jarum intradermal kecil sekali. Jarum sekecil ini mengakibatkan darah dalam jarum menjendal sebelum darah diperoleh. Pengambilan darah dengan volume yang cukup banyak dilakukan melalui sinus orbitalis. Cara lain adalah dengan mengambilnya melalui jantung, cara ini sukar, memerlukan banyak waktu dan membutuhkan anastesi. Cara lain mengambil darah melalui vena saphena atau vena jugularis di leher, namun cara ini tidak lazim dipakai (Smith 1998).

### **J. Metode Glukometer**

Alat yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah dalam penelitian ini adalah glukometer. Glukometer ini akan secara otomatis hidup ketika strip dimasukkan dan akan mati ketika strip dicabut. Dengan menyentuhkan darah ke strip, reaksi dari wadah strip akan otomatis menyerap darah ke dalam strip melalui aksi kapiler. Ketika wadah terisi penuh oleh darah, alat glukosa akan mulai mengukur kadar glukosa darah, hasil pengukuran diperoleh selama 10 detik. Pada prinsipnya sampel darah akan masuk kedalam test strip melalui aksi kapiler. Glukosa yang ada dalam darah akan bereaksi dengan glukosa oksidase dan kalium ferisianida yang ada pada strip dan dihasilkan kalium ferosianida. Kalium ferosianida yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi glukosa yang ada dalam sampel darah. Oksidasi kalium ferosianida akan menghasilkan muatan listrik yang akan diubah oleh glukometer untuk ditampilkan sebagai konsentrasi glukosa pada layar (Linghuat 2008).

## **K. Histopatologi Organ Pankreas**

### **1. Pengertian histopatologi**

Histopatologi merupakan studi tentang manifestasi struktur penyakit di bawah cahaya mikroskop. Pada histopatologi, dapat dibedakan histopatologi jaringan normal, variasi proses penyakit, dan perubahan-perubahan yang mungkin timbul sebagai hasil dari penelitian jaringan penyakit yang dilakukan (Chrissman *et al.* 2004).

Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk mengetahui perubahan-perubahan yang terjadi pada pankreas tikus yang mengalami hiperglikemi akibat induksi aloksan (Rahayu *et al.* 2006).

### **2. Struktur dan anatomi pankreas**

Pankreas adalah suatu kelenjar eksokrin sekaligus juga kelenjar endokrin, mempunyai konsistensi yang lunak karena banyak mengandung kelenjar dan dibagi menjadi beberapa bagian yaitu kaput, korpus, dan kauda, dimana memiliki berat rata-rata 80g.

Secara fisiologis fungsi pankreas dapat bertindak sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Fungsi endokrin pankreas dilakukan sekelompok sel yang disebut pulau Langerhand yang memproduksi hormon insulin dan glukagon yang penting untuk metabolisme karbohidrat. Fungsi eksokrin oleh kelenjar tubuloacinar, pankreas menyekresi 500-1200 ml getah pankreas setiap hari ke duodenum. Suatu enzim pencernaan yang terdiri atas amilase, tripsin dan lipase (Katzung 2012).

Pulau Langerhans pankreas merupakan gabungan sel dengan diameter 75-500  $\mu\text{m}$ , yang tersebar (dalam bentuk pulau) dalam jaringan pankreas dan dipasok dengan banyak pembuluh darah. Keseluruhannya sering disebut organ paslu, untuk menyatakan ketidak tergantungannya secara morfologik dan fungsional. Masa utama sel pulau (sekitar 80%) disusun oleh sel B (sel  $\beta$ ) yang diwarnai lemah, dan karena itu sel B terang (berwarna muda), yang diproduksi insulin.

### 3. Kerusakan Pankreas

Pada hewan percobaan yang diinduksi aloksan, akan terjadi pembentukan radikal bebas dan radikal aloksan melalui metabolisme aksidasi reduksi. Radikal ini mengaktifkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas (Suarsana *et al.* 2010).

Lesi di pankreas tidak konstan dan jarang bernilai diagnostik. Perubahan khas lebih sering berkaitan dengan diabetes tipe 1 dari pada tipe 2. Mengkin ditemukan satu atau lebih perubahan berikut:

**3.1 Berkurangnya jumlah ukuran islet** paling sering ditemukan pada diabetes tipe 1, terutama pada penyakit yang berkembang cepat. Sebagian besar islet tampak kecil, tidak menonjol dan sulit ditemukan. Pada diabetes tipe2, kerusakan sel  $\beta$  terjadi belakangan dan biasanya tidak lebih dari 20-50%.

**3.2 Degranulasi sel  $\beta$  yang sudah rusak.** Hal ini lebih sering diteumakan pada pasien dengan diabetes tipe 1 yang baru didiagnosis, saat masih beberapa sel  $\beta$ .

**3.3 Peningkatan jumlah dan ukuran islet** merupakan gambaran khas pada neonatus nondiabetes yang lahir dari Ibu diabetes. Deperkirakan sel islet janin mengalami hiperplasia sebagai respons terhadap heperglikemia Ibu (Kumar 2007).

### 4. Histopatologi Pankreas

Kerusakan pankreas yang terjadi akibat diabetes militus dapat dilihat pada perubahan murfologi pulau Langerhansnya, baik diameter, jumlah pulau, jumlah sel-sel endokrin dan persentase nekrosis sel yang terjadi.

**4.1 Jumlah pulau Langerhans.** Hewan percobaan DM akan mengalami penurunan jumlah pulau Langerhans, dibandingkan dengan hewan percobaan normal. Apabila jaringan pankreas normal diamati pada hewan percobaan, maka per lapang pandang pankreas ditemukan lebih dari dua buah pulau Langerhans. Sedangkan pada hewan percobaan DM tipe 2, kadang kadang tidak satupun pulau Langerhans ditemukan (Andayani 2009).

**4.2 Nekrosis.** 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 sehingga terdapat ruang-ruang kosong pada pulau Langerhans disebabkan karena nekrosis sel  $\beta$  (Nurdiana 1998).

### **5. Metode pembuatan preparat histopatologi**

Metode pembuatan preparat histopatologi menggunakan pewarnaan hematoxylin eosin (HE). Pewarnaan HE adalah jenis pewarnaan rutin yang paling umum dipakai. Prosedur ini digunakan dalam proses pembuatan preparat histopatologi dari berbagai spesies hewan sakit atau mati, yang memerlukan pemeriksaan histopatologi untuk peneguhan diagnosis hewan yang bersangkutan (Muntiha 2001). Pada pewarnaan HE, digunakan dua macam zat yaitu hematoksilin yang berfungsi untuk memulas inti sel dan memberikan warna biru (basofilik), serta eosin yang digunakan untuk memulas sitoplasma sel dan jaringan penyambung dan memberikan warna merah muda dengan nuansa yang berbeda (Jusuf 2009).

## **L. Landasan Teori**

Diabetes melitus adalah suatu sindroma gangguan metabolisme dengan keadaan hiperglikemia berlebihan sebagai akibat suatu defisiensi sekresi insulin atau berkurangnya efektivitas biologis dari insulin atau keduanya dengan manifestasi klinis berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Poliuria (pengeluaran urin secara berlebihan), polidipsi (minum air secara berlebihan), polifagia (makan secara berlebih), berkurangnya berat badan dan asthenia (kurangnya energi) merupakan gejala khas pada penyakit diabetes. Komplikasi kronik akibat perjalanan penyakit ini, yaitu gangguan pembuluh darah kecil (mikroangiopati) yang umumnya mengenai organ mata, ginjal serta gangguan pembuluh darah besar (makroangiopati) yang umumnya mengenai pembuluh darah jantung, otak dan kaki serta gangguan pada syaraf (neuropati) (Guyton & Hall 1997).

Pengobatan diabetes melitus dengan pemberian bahan alam sangat diperlukan untuk mendapatkan efek kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan dengan obat. Salah satu upaya dalam penanganan DM adalah menggunakan bahan alam sebagai obat alternatif, yaitu dengan menggunakan kulit buah naga.

Kulit buah naga mengandung beberapa komponen kimia yang berpotensi sebagai bahan obat. Berdasarkan penelitian oleh Nurliyana *et al.*(2010) diketahui bahwa ekstrak etanol kulit dan daging buah naga merah mengandung senyawa fenol, dimana kandungan fenol total ekstrak etanol kulit buah naga merah lebih tinggi dibandingkan ekstrak etanol daging buah naga merah. Salah satu kelompok senyawa fenol yang terdapat di kulit dan daging buah naga merah adalah flavonoid yang terbukti bermanfaat bagi tubuh. Selain flavonoid, kulit buah naga merah mengandung senyawa alkaloid, tanin, steroid dan saponin (Noor *et al.* 2016)

Flavonoid dalam mekanisme penyembuhan penyakit diabetes berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel  $\beta$  pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi (Abdelmoaty *et al.* 2010). Alkaloid memiliki sifat antidiabetes dengan mengurangi hiperglikemia pada post prandial (Farghaly 2012).

Dalam penelitian terdahulu, pemberian seduhan kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus Sprague dawley hiperglikemia yang diinduksi pakan tinggi fruktosa dan lemak (Rachma 2016). Dalam penelitian yang lainnya, filtrat kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi glukosa (Laxmi *et al.* 2017).

Salah satu zat diabetogenik adalah aloksan. Aloksan akan merusak sel  $\beta$  pankreas. Kerusakan sel  $\beta$  pankreas menyebabkan tubuh tidak dapat menghasilkan insulin, sehingga kadar glukosa darah meningkat sehingga terjadi hiperglikemia (Suarsana *et al.* 2010).

Penggunaan ekstrak kulit buah naga ini diharapkan mampu mempengaruhi kadar glukosa darah dan kondisi histopatologi pankreas dengan meningkatkan jumlah pulau dan menurunkan persentase nekrosis sel-sel endokrin pulau Langerhans yang mengalami penurunan pada tikus diabetes akibat induksi dari aloksan.

### **M. Hipotesis**

Pertama, pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

Kedua, pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur Wistar secara optimal pada dosis tertentu.

Ketiga, pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat menurunkan persentase nekrosis sel-sel endokrin pulau Langerhans pada organ pankreas tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Populasi dan Sampel**

##### **1. Populasi**

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang diperoleh dari Banyuwangi, Jawa Timur.

##### **2. Sampel**

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah kulit buah naga merah (*Hylocereus polirhizus*) yang diperoleh dari Banyuwangi, Jawa Timur dengan kondisi buah yang matang dan tidak busuk.

#### **B. Variabel Penelitian**

##### **1. Identifikasi variabel utama**

Variabel utama pertama dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan menggunakan pelarut etanol 96%.

Variabel utama yang kedua adalah aktivitas ekstrak etanol kulit buah naga terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih jantan diabetes yang diinduksi aloksan.

Variabel utama yang ketiga adalah aktivitas ekstrak etanol kulit buah naga merah terhadap jumlah sel-sel endokrin pulau Langerhans pankreas tikus yang diinduksi aloksan.

##### **2. Klasifikasi variabel utama**

Variabel utama memuat identifikasi dari semua variabel yang diteliti langsung. Variabel utama yang telah diidentifikasi dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai variabel yakni variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkendali.

Variabel bebas adalah variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan pelarut etanol 96% dalam berbagai dosis.

Variabel tergantung merupakan variabel akibat dari variabel utama. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah selisih kadar glukosa darah sebelum dan setelah perlakuan serta kondisi histopatologi pankreas setelah perlakuan, dengan pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dalam berbagai dosis.

Variabel terkendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, umur dan berat badan tikus, kondisi lingkungan kandang, kondisi laboratorium dan kondisi peneliti.

### **3. Definisi operasional variabel utama**

Pertama, kulit buah naga merah adalah kulit buah yang diperoleh dari buah naga merah yang berasal dari Banyuwangi, Jawa Timur kemudian dikeringkan dan dibuat serbuk.

Kedua, ekstrak etanol kulit buah naga merah adalah ekstrak yang dihasilkan dari penyarian dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%.

Ketiga, hewan uji dalam penelitian ini adalah tikus putih galur Wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan antara 180-220 gram yang diinduksikan dengan aloksan 150 mg/kg BB sehingga mengalami diabetes.

Keempat, aloksan adalah bahan yang diberikan secara intraperitoneal untuk merusak sel  $\beta$  pankreas pulau Langerhans yang fungsinya menghasilkan insulin sehingga terjadi diabetes.

Kelima, kadar glukosa darah adalah kadar glukosa darah yang diambil melalui vena lateralis ekor tikus jantan yang ditetapkan kadarnya dengan alat glukometer.

Keenam, peningkatan kadar glukosa darah adalah naiknya kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan monohidrat ( $T_1$ ) terhadap kadar glukosa darah awal ( $T_0$ ) sebelum diinduksi aloksan monohidrat.

Ketujuh, penurunan kadar glukosa darah adalah turunnya kadar glukosa darah setelah diberi sediaan uji pada hari ke-7 ( $T_2$ ) dan hari ke-14 ( $T_3$ ) terhadap kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan ( $T_1$ ).

Kedelapan, kondisi histopatologi pankreas adalah jumlah nekrosis sel-sel endokrin pulau Langerhans pankreas terhadap jumlah sel normal.

Kesembilan, persentase nekrosis adalah persentase jumlah sel-sel endokrin pulau Langerhans pankreas yang mengalami nekrosis terhadap jumlah sel normal.

## C. Alat dan Bahan

### 1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan digital, oven, ayakan no. 40, bejana maserasi, kertas saring, kain flanel, evaporator, corong pisah, alat gelas, spuit oral, alat glukometer, kandang tikus, rangkaian alat bedah (scalpel, pinset, pisau, gunting, jarum dan meja lilin), mikrotom putar (*rotary microtome*), object glass, deck glass dan mikroskop cahaya olimphus CH20.

### 2. Bahan

**2.1. Bahan sampel.** Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit buah naga merah yang diperoleh dari Banyuwangi, Jawa Timur.

**2.2. Bahan kimia.** Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 96% sebagai bahan penyari. Untuk uji farmakologi digunakan aloksan (Merck), glibenklamid (Ifars), CMC-Na (bratachem), NaCl Na, bahan yang digunakan untuk uji kualitatif adalah serbuk Mg, asam klorida,  $H_2SO_4$  pekat, amil akohol, pereaksi Liebermann-Burchard,  $FeCl_3$  1%, bahan yang digunakan untuk pengamatan histopatologi adalah formalin PA, larutan warna Haematoxylin Eosin, formaldehid, etanol, xylen dan alkohol dari Merk.

### 3. Hewan percobaan

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih galur Wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan antara 180-220 gram sebanyak 30 ekor.

## **D. Jalannya Penelitian**

### **1. Determinasi tanaman buah naga merah**

Tahap pertama penelitian ini adalah menetapkan kebenaran tanaman yang berkaitan dengan ciri-ciri makroskopis dan mikroskopisnya. Hal ini dilakukan dengan mencocokkan ciri-ciri morfologis tanaman pada pustaka yang dibuktikan dengan identifikasi yang dilakukan di Laboratorium Program Studi Biologi, Universitas Sebelas Maret.

### **2. Pengumpulan, pengeringan dan pembuatan serbuk**

Sampel penelitian yang digunakan adalah kulit buah naga merah yang diperoleh dari Banyuwangi, Jawa Timur. Sampel kulit buah naga merah yang diperoleh disortasi basah lalu dicuci. Sampel kemudian dirajang dan dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C. Setelah itu, dilakukan sortasi kering dan diserbukkan dengan menggunakan mesin serbuk serta diayak menggunakan pengayak no.40 sampai didapatkan serbuk kulit buah naga merah yang diinginkan.

### **3. Pembuatan ekstrak etanol kulit buah naga merah**

Pembuatan ekstrak etanol kulit buah naga merah dilakukan dengan menggunakan metode maserasi dengan perbandingan 1:10. Serbuk kulit buah naga ditimbang 500 gram, dimasukkan ke dalam botol berwarna coklat kemudian ditambahkan etanol 96% sebanyak 3750 ml, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya, dengan pengocokan 3 kali sehari. Cairan hasil ekstraksi disaring dengan kain flanel. Ampas kemudian dicuci kembali dengan etanol 96% sebanyak 1250 ml dan dibiarkan selama 2 hari dengan pengocokan 3 kali sehari. Kemudian filtrat dipekatkan dengan *rotay evaporator* pada suhu 50°C sampai diperoleh ekstrak kental (Depkes 1986).

### **4. Penetapan kadar air**

Penetapan kadar air serbuk dan ekstrak kulit buah naga merah dilakukan dengan cara menimbang serbuk dan ekstrak kulit buah naga merah sebanyak 20 gram, dimasukkan dalam labu destilasi dan ditambahkan pelarut xylen sampai serbuk terendam, kemudian memasang alat *Sterling-Bidwell*, dipanaskan dengan api kecil, setelah mendidih apinya dibesarkan. Pemanasan dihentikan bila pada

tetesan sudah tidak ada air yang menetes dan diukur kadar airnya dengan menggunakan alat *Sterling-Bidwell* dengan melihat volume pada skala alat tersebut selanjutnya dihitung kadar air dalam satuan persen (Sudarmadji *et al.* 1997)

### 5. Penetapan susut pengeringan

Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak etanol kulit buah naga merah menggunakan alat *moisture balance*. Suhu yang digunakan adalah 95°C dan waktu pengeringan secara manual yaitu 5 menit, kemudian dimasukkan dalam neraca timbang dengan posisi 0,00 dan memasukkan sampel kulit buah naga merah 2 gram. Menunggu sampai alat berbunyi yang menandakan hasil analisa telah selesai. Susut pengeringan memenuhi syarat dimana suatu serbuk simplisia tidak boleh lebih dari 10% (Voight 1995).

### 6. Penetapan bobot jenis

Penetapan bobot jenis dilakukan menggunakan ekstrak etanol kulit buah naga merah 1%. Vial kosong diisi 2 ml air dan diberi tanda. Timbang bobot vial kosong ( $V_0$ ) dan vial berisi 2 ml larutan 1% ekstrak etanol ( $V1$ ). Bobot jenis ekstrak dihitung melalui perbandingan bobot larutan 1% ekstrak etanol terhadap bobot air, dengan asumsi bobot jenis air sama dengan 1 (Depkes 2000).

### 7. Identifikasi kandungan senyawa

**7.1. Identifikasi flavonoid.** Ekstrak etanol kulit buah naga merah dimasukkan kedalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 0,1 gram serbuk Mg, ditambah 2 ml larutan alkohol : HCL (1:1) dan pelarut amil alkohol, lalu dikocok kuat dan dibiarkan memisah. Reaksi positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah atau kuning atau jingga pada amil alkohol (Robinson 1995).

**7.2. Identifikasi tanin.** Sejumlah ekstrak ditambah 20 ml air panas kemudian dididihkan selama 15 menit, setelah dingin disaring. Sebanyak 5 ml filtrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan pereaksi larutan besi (III) klorida 1 %. Jika tanin positif maka akan terbentuk warna hijau violet setelah direaksikan dengan larutan besi (III) klorida (Depkes RI 1995).

**7.3. Identifikasi saponin.** Sebanyak 0,5 gram ekstrak kulit buah naga merah ditambah air kemudian dididihkan selama beberapa menit. Larutan disaring

dan filtratnya dikocok kuat-kuat. Timbulnya buih yang stabil selama 10 menit setelah pengocokan menunjukkan terdapatnya saponin (Depkes RI 1995).

**7.4. Identifikasi alkaloid.** Pemeriksaan alkaloid dilakukan dengan cara sebanyak 500 mg ekstrak ditambahkan dengan 5 ml amoniak 25% dan digerus dalam mortar lalu ditambahkan 20 ml kloroform dan digerus kuat. Campuran disaring sehingga diperoleh lapisan air dan lapisan pelarut organik. Lapisan air ditambahkan 2 tetes pereaksi Dragendorff atau pereaksi Mayer. Jika terbentuk warna oranye dengan pereaksi Dragendorff atau terbentuk endapan putih dengan penambahan pereaksi Mayer berarti ekstrak mengandung alkaloid (Depkes RI 1979).

**7.5. Identifikasi terpenoid/steroid.** Sejumlah tertentu ekstrak ditambahkan dengan satu tetes Liebermann Burchard yang terdiri dari 1 ml asam asetat anhidrat dan asam sulfat pekat 1 tetes. Terpenoid menunjukkan reaksi positif dengan adanya cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan. Sedangkan steroid menunjukkan reaksi positif apabila muncul cincin biru kehijauan (Sarker 2006).

## 8. Penentuan dosis

Volume maksimal larutan uji dapat diberikan pada tikus dengan berat badan 200 gram secara oral sebesar 2 ml.

**8.1. Dosis aloksan monohidrat.** Dosis aloksan yang digunakan untuk membuat diabetes pada tikus putih adalah 150 mg/kg BB secara intra peritoneal (Szkudelski 2001).

**8.2. Dosis suspensi glibenklamid.** Dosis terapi glibenklamid untuk manusia dengan berat badan 70 kg adalah 5 mg. Faktor konversi manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus dengan berat badan 200 gram adalah 0,018 maka dosis glibenklamid untuk tikus sebesar 0,09 mg/200 g BB tikus (0,45 mg/kg BB tikus).

**8.3. Dosis sediaan uji.** Dosis ekstrak etanol kulit buah naga merah yang digunakan dalam penelitian ini adalah 125, 250 dan 500 mg/kg BB tikus.

## 9. Pembuatan sediaan uji

**9.1. Aloksan.** Larutan aloksan monohidrat dengan konsentrasi 1% dibuat dengan cara melarutkan 1 gram aloksan monohidrat dalam larutan garam fisiologi pada volume 100 ml.

**9.2. CMC Na 0,5%.** CMC Na 0,5% digunakan sebagai kontrol negatif. CMC Na 0,5% dibuat dengan cara melarutkan 0,5 gram CMC Na dengan aquadest hangat sedikit demi sedikit, kemudian dimasukkan ke dalam mortir dan digerus sampai halus. Setelah itu, aquadest ditambahkan hingga 100 ml, diaduk hingga homogen.

**9.3. Glibenklamid 0,09 mg/ml.** Suspensi glibenklamid 0,09 mg/ml dibuat dengan cara melarutkan serbuk glibenklamid sebanyak 9 mg dalam CMC Na 0,5% sampai volume 100 ml.

**9.4. Ekstrak etanol kulit buah naga merah.** Larutan ekstrak etanol kulit buah naga merah 5% dibuat dengan cara melarutkan ekstrak etanol kulit buah naga merah sebanyak 5 gram dalam CMC Na 0,5% sampai volume 100 ml.

## 10. Perlakuan hewan uji

Hewan uji dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar, usia 2-3 bulan dengan berat badan antara 180-220 gram. Tikus ditimbang dan masing masing diberi tanda pengenal, tikus yang digunakan sebanyak 30 ekor dan dibagi dalam 6 kelompok. Kemudian tikus dipuasakan selama 16 jam untuk mengukur kadar glukosa darah awal ( $T_0$ ). Aloksan diinjeksikan sekali sebanyak 150 mg/kg BB secara intraperitoneal kecuali pada kelompok tikus sebagai kontrol normal. Setelah 5 hari, kadar glukosa darah tikus kembali diukur ( $T_1$ ). Seleksi dilakukan untuk tikus yang masuk dalam kriteria diabetes dengan kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dl. Selanjutnya semua tikus diberi perlakuan sesuai kelompok selama 14 hari dengan pembagian kelompok sebagai berikut:

Kelompok I : Kontrol normal tanpa perlakuan

Kelompok II : Kontrol negatif, tikus diberikan CMC Na 0,5%

Kelompok III : Kontrol Pembanding, tikus diberikan glibenklamid dosis 0,45 mg/kg BB tikus

Kelompok IV : Tikus diberi ekstrak kulit buah naga merah dosis 125 mg/kg

BB tikus

Kelompok V : Tikus diberi ekstrak kulit buah naga merah dosis 250 mg/kg

BB tikus

Kelompok VI : Tikus diberi ekstrak kulit buah naga merah dosis 500 mg/kg

BB tikus

Larutan uji diberikan secara oral setiap hari pada pagi hari. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-7 ( $T_2$ ) dan hari ke-14 ( $T_3$ ) untuk diukur kadar glukosa darah setelah perlakuan.

## 11. Histopatologi organ pankreas

Hewan coba dikorbankan pada hari ke-15 dengan anestesi, kemudian seluruh bagian pankreas diambil dan dimasukkan ke dalam pot plastik untuk dibuat preparat histopatologi dengan prosedur sebagai berikut:

**11.1. Fiksasi organ.** Organ pankreas langsung difiksasi dengan menggunakan formalin 10% PA agar preparat tidak cepat rusak, dan diberi label kode tikus sesuai kelompok perlakuan. Setelah itu dilakukan pemotongan pada organ pankreas yang telah difiksasi tadi dan dimasukkan ke dalam tissue cassette dan dicuci di bawah air mengalir selama 30 detik.

**11.2. Dehidrasi.** tahap dehidrasi yaitu proses penarikan cairan jaringan. Jaringan pankreas yang telah dimasukkan ke dalam tissue cassette direndam dengan menggunakan etanol 70%, 80% dan 90% masing-masing selama 1 jam, kemudian etanol absolut I selama 1 jam, etanol absolut II selama 1 jam dan etanol absolut III selama 1 jam.

**11.3. Clearing.** Dilakukan proses penjernihan (*clearing*) dengan menggunakan larutan xylene, untuk menghilangkan alkohol (dealkoholisasi). Dimulai dengan memasukkan jaringan pankres ke dalam xylene I selama 20 menit, kemudian xylene II selama 20 menit dan selanjutnya xylene III selama 20 menit.

**11.4. Infiltrasi parafin.** Organ dimasukkan ke dalam parafin panas, untuk membuat jaringan menjadi lebih keras dan lebih mudah dipotong dengan mikrotom. Proses pertama yang dilakukan adalah dengan memasukkan jaringan

ke dalam parafin I, parafin II dan parafin III masing-masing selama 1 jam pada suhu 60°C.

**11.5. *Embedding.*** Proses selanjutnya yakni tahap *embedding* atau penanaman jaringan dalam parafin, dengan memasukkan jaringan ke dalam blok parafin. Pemotongan dengan mikrotom menghasilkan lapisan dengan ketebalan 5 mikrometer, lapisan jaringan diletakkan di atas kaca objek atau siap diwarnai.

**11.6. *Pewarnaan hematoxylin eosin.*** Tahap ini diawali dengan deparafinisasi dengan xylen yang bertujuan untuk menghilangkan parafin pada jaringan. Dimulai dengan memasukkan jaringan ke xylen I selama 3 menit dan xylen II selama 3 menit.

**11.7. *Rehidrasi.*** Proses rehidrasi yang bertujuan mengembalikan cairan kedalam jaringan dengan menggunakan larutan etanol. Tahap pertama yaitu dengan memasukkan jaringan ke dalam etanol absolut I dan absolut II masing-masing selama 3 menit, selanjutnya jaringan dimasukkan ke dalam etanol 80% dan 70% secara bergantian masing masing selama 3 menit.

**11.8. *Staining.*** Dilakukan tahap *staining* dimana jaringan dimasukkan ke dalam larutan pewarna. Jaringan dimasukkan ke dalam pewarna hematoxylin selama 10 sampai 20 menit, kemudian diamati apakah jaringannya sudah berwarna ungu. Selanjutnya jaringan yang sudah diwarnai tadi dicuci dibawah air mengalir selama 10 menit. Setelah itu pewarnaan dilanjutkan dengan memasukkan sediaan ke dalam pewarna eosin selama 10 menit.

**11.9. *Rehidrasi.*** Tujuan dilakukan rehidrasi yaitu untuk menarik air dari jaringan agar awet dan tidak cepat rusak. Jaringan dicelupkan empat kali secara berurutan ke dalam larutan etanol 70%, 80% dan 90% masing-masing selama 30 detik. Selanjutnya direndam dengan etanol absolut dicelupkan sebanyak 4 kali, masing-masing selama 1 menit.

**11.10. *Clearing.*** Selanjutnya dilakukan proses penjernihan atau *clearing*, dengan memasukkan jaringan ke dalam larutan xylen I dan dilakukan *mounting*, yaitu penutupan sediaan dengan menggunakan gelatin sebagai perekat dan ditutup dengan deg glass (Lerebulan, 2014).

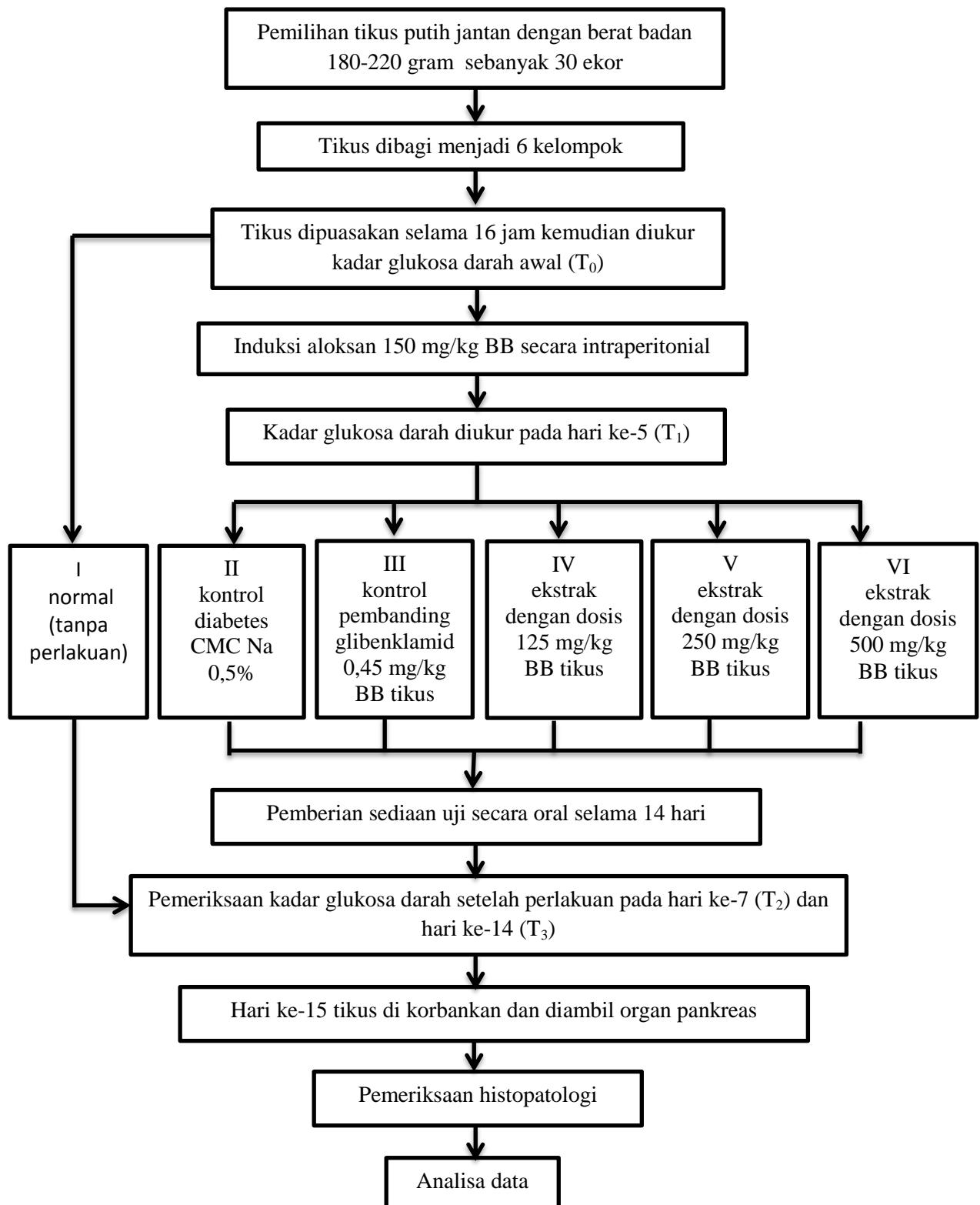
**11.11. Pengamatan jaringan dengan mikroskop.** Untuk dapat mengamati seluruh lapangan pandang pada daerah-daerah yang ditentukan, maka preparat jaringan pankreas diamati pada perbesaran 40-100x. Daerah yang diamati adalah daerah asinar yang merupakan tempat terdistribusinya sel-sel endokrin yang membentuk kumpulan tersendiri yang disebut pulau Langerhans dan sel dalam Pulau Langerhansnya. Pada penelitian ini, preparat diamati dengan mikroskop cahaya Olymplus CH<sub>2</sub>O, sehingga sel yang diamati tampak jelas.

Untuk mengetahui persentase nekrosis dihitung jumlah inti sel dan jumlah sel yang mengalami piknosis. Setelah itu dilakukan perbandingan antara jumlah sel yang mengalami piknosis dengan jumlah total sel pada jaringan pankreas, sehingga dapat ditentukan persentase kerusakan pada jaringan pankreasnya. Jumlah pulau Langerhans pada tiap preparat dihitung pada tiap lapang pandang. Hasil pengamatan didokumentasikan dengan melakukan pemotretan dengan menggunakan kamera digital.

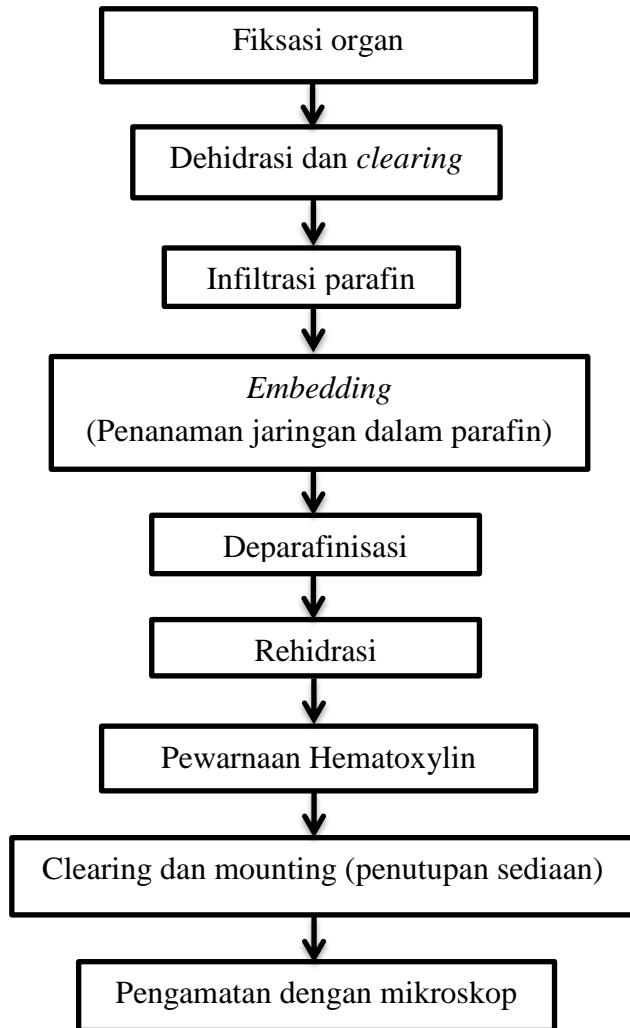
## **E. Analisa Statistik**

Dalam penelitian ini untuk melihat apakah data tersebut terdistribusi normal atau tidak maka digunakan analisis statistik yaitu dengan menggunakan uji distribusi normal (*One-Sample Kolmogorov-Smirnov*). Apabila data yang ada terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) maka analisis data dapat dilanjutkan dengan menggunakan uji parametrik *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan yang nyata antara perlakuan yang diberikan.

## F. Alur Penelitian



### G. Alur Pemeriksaan Histopatologi



## **BAB IV**

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

#### **A. Tanaman Buah Naga Merah**

##### **1. Hasil determinasi tanaman buah naga merah**

Tanaman buah naga merah yang digunakan sebagai bahan penelitian ini dideterminasi terlebih dahulu dengan tujuan untuk mengetahui kebenaran tanaman buah naga merah yang diambil dan untuk menghindari terjadinya kesalahan dalam pengambilan bahan serta menghindari tercampurnya bahan dengan tanaman lain. Determinasi dilakukan di Laboratorium Program Studi Biologi Universitas Sebelas Maret. Berdasarkan surat keterangan identifikasi no. 221/UN27.9.6.4/Lab/2017 dapat diketahui bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah tanaman buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*). Hasil identifikasi tanaman dapat dilihat pada Lampiran 1.

##### **2. Hasil pembuatan serbuk kulit buah naga merah**

Tanaman buah naga merah dalam penelitian ini diperoleh dari daerah Banyuwangi, Jawa Timur pada bulan Januari 2018. Buah naga merah yang matang dikupas untuk diambil kulitnya. Sampel kulit buah naga merah yang diperoleh dicuci kemudian dirajang dan dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C sampai diperoleh kulit buah naga kering. Pengeringan dimaksudkan untuk mengurangi kadar air sehingga mencegah timbulnya jamur yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan kimia dan dapat menurunkan mutu dan khasiat simplisia. Simplisia yang telah kering dihaluskan dan dibuat serbuk dengan mesin penggiling kemudian diayak dengan pengayak no. 40. Penyerbukan bertujuan untuk memperkecil ukuran bahan, memperluas kontak permukaan partikel serbuk dengan pelarut sehingga pengekstraksian dapat berlangsung efektif. Hasil persentase bobot kering terhadap bobot basah kulit buah naga merah dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

**Tabel 1. Hasil rendemen bobot kering terhadap bobot basah kulit buah naga merah**

<b>Bobot basah (kg)</b>	<b>Bobot kering (kg)</b>	<b>Rendemen (%)</b>
22	1,7	7,7

Kulit buah naga merah sebanyak 22 kg dikeringkan dan didapatkan rendemen bobot basah adalah 7,7%. Hasil persentase rendemen bobot kering terhadap bobot basah kulit buah naga merah dapat dilihat pada lampiran 7.

### 3. Hasil pembuatan ekstrak etanol kulit buah naga merah

Penyarian dilakukan dengan menimbang 500 gram serbuk kulit buah naga merah, kemudian ditambahkan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1 : 7,5 yaitu sebanyak 3750 ml kemudian dimaserasi selama 5 hari dengan pengocokan 3 kali sehari. Kulit buah naga merah yang telah dimaserasi disaring menggunakan kain flanel, dilanjutkan dengan kertas saring. Ampas dan residu yang tersisa kemudian dialiri kembali dengan etanol 96% sebanyak 1250 ml dan dibiarkan selama 2 hari. Hasilnya kemudian disaring dengan kain flanel dan dilanjutkan dengan kertas saring. Setelah itu, dilakukan penguapan dengan menggunakan alat *rotary evaporator* sampai terbentuk ekstrak kental. Ekstrak tersebut kemudian ditimbang untuk selanjutnya dihitung rendemen ekstrak kulit buah naga merah.

**Tabel 2. Hasil rendemen ekstrak etanol kulit buah naga merah**

<b>Bobot serbuk (gram)</b>	<b>Bobot ekstrak (gram)</b>	<b>Rendemen (%)</b>
500	31,224	6,24

Hasil rendemen ekstrak etanol kulit buah naga merah adalah 6,24%. Hasil perhitungan rendemen ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat dilihat pada lampiran 8.

### 4. Hasil penetapan kadar air

Penetapan kadar air serbuk dan ekstrak etanol kulit buah naga merah dilakukan dengan cara destilasi menggunakan alat *Sterling-Bidwell*. Persyaratan kadar air serbuk dan ekstrak yaitu kurang dari 10%. Cairan pembawa yang digunakan adalah xylen karena memiliki titik didih lebih besar dari pada air dan tidak bercampur dengan air, sehingga memudahkan dalam pengukuran kadar air. Data hasil penetapan kadar air serbuk dan ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat dilihat pada lampiran 9 dan 10.

**Tabel 3. Hasil penetapan kadar air serbuk dan ekstrak etanol kulit buah naga merah**

<b>Bahan</b>	<b>Kadar air (%)</b>
Serbuk kulit buah naga merah	7,16 ± 0,29
Ekstrak etanol kulit buah naga merah	8,67 ± 0,58

Hasil penetapan kadar air rata-rata serbuk kulit buah naga merah yaitu 7,16% dan kadar air rata-rata ekstrak etanol kulit buah naga merah yaitu 8,6%, sehingga memenuhi syarat karena tidak lebih dari 10%. Penetapan kadar air dimaksudkan untuk mengetahui ketahanan suatu bahan selama penyimpanan agar terhindar dari pengaruh aktivitas mikroorganisme. Kandungan air pada suatu bahan yang terlalu tinggi dapat membuat bahan tidak tahan terhadap penyimpanan dalam jangka waktu yang lama karena kemungkinan kerusakan bahan akibat jamur.

### 5. Hasil penetapan susut pengeringan

Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Penetapan ini dilakukan untuk mengetahui rentang besarnya senyawa pada simplisia dan ekstrak yang hilang pada saat proses pengeringan. Prinsip kerja alat *moisture balance* adalah terjadi pemanasan serbuk atau ekstrak kemudian terjadi penguapan sampai bobot menjadi tetap. Data hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak kulit buah naga merah dapat dilihat pada lampiran 11 dan 12.

**Tabel 4. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak kulit buah naga merah**

<b>Bahan</b>	<b>Susut pengeringan (%)</b>
Serbuk kulit buah naga merah	6,03 ± 0,15
Ekstrak etanol kulit buah naga merah	26,16 ± 0,25

Hasil rata-rata susut pengeringan serbuk kulit buah naga merah adalah 6,03%, sedangkan hasil rata-rata susut pengeringan ekstrak etanol kulit buah naga merah adalah 26,16%.

### 6. Hasil penetapan bobot jenis

Penentuan bobot jenis ekstrak etanol kulit buah naga merah dilakukan dengan menggunakan alat piknometer. Ekstrak yang digunakan adalah ekstrak

yang telah diencerkan, yaitu 1% menggunakan etanol 96% sebagai pelarut. Penentuan bobot jenis ini bertujuan untuk memberikan gambaran kandungan kimia yang terlarut pada suatu ekstrak (Depkes RI 2000).

**Tabel 5. Hasil penetapan bobot jenis ekstrak 1%**

Replikasi	Bobot jenis (g/ml)	Rata-rata
1	0,8320	0,8321 ± 0,000
2	0,8321	
3	0,8321	

Hasil penetapan bobot jenis rata-rata ekstrak etanol kulit buah naga merah yaitu 0,8321 g/ml. Data hasil penetapan bobot jenis ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat dilihat pada lampiran 13.

## 7. Hasil identifikasi kandungan kimia

**Tabel 6. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak etanol kulit buah naga merah**

Kandungan kimia	Hasil	Pustaka	Kesimpulan	
			Serbuk	Ekstrak
Flavonoid	Warna merah pada lapisan amil alkohol	Terbentuk warna merah atau kuning atau jingga pada amil alkohol (Robinson 1995)	(+)	(+)
Tanin	Warna hijau	terbentuk warna hijau violet setelah direaksikan dengan larutan besi (III) klorida (Depkes RI 1995)	(-)	(+)
Saponin	Terbentuk buih	Timbulnya buih yang stabil selama 10 menit setelah pengocokan menunjukkan terdapatnya saponin (Depkes RI 1995)	(+)	(+)
Alkaloid	Tidak terjadi perubahan warna dan tidak terbentuk endapan	terbentuk warna oranye dengan pereaksi Dragendorff atau terbentuk endapan putih dengan penambahan pereaksi Mayer (Depkes RI 1979)	(-)	(-)
Terpenoid/steroid	Tidak terjadi perubahan warna	Cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan menunjukkan adanya terpenoid. Sedangkan jika terbentuk cincin biru kehijauan menunjukkan adanya steroid (Sarker 2006)	(-)	(-)

**Keterangan :** (+) positif mengandung senyawa  
(-) negatif mengandung senyawa

Serbuk dan ekstrak kulit buah naga merah dilakukan uji kualitatif menggunakan reaksi warna dan pengendapan untuk mengetahui kandungan flavonoid, tanin, saponin, alkaloid dan terpenoid/steroid. Hasil identifikasi kandungan kimia kulit buah naga merah dapat dilihat pada tabel 6.

Berdasarkan hasil identifikasi senyawa kimia serbuk kulit buah naga merah dan ekstrak etanol kulit buah naga merah diatas, menunjukkan hasil positif mengandung flavonoid, tanin dan saponin. Hasil identifikasi kandungan kulit buah naga merah dapat dilihat pada lampiran 14.

### **B. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus**

Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol kulit buah naga merah yang bertujuan untuk mengetahui efek antihiperglikemi dan mengetahui dosis efektif yang sebanding dengan kontrol positif. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan pemberian aloksan pada tikus putih jantan galur Wistar. Aloksan dipilih sebagai diabetogen dalam penelitian ini dikarenakan aloksan didalam tubuh mengalami metabolisme oksidasi reduksi menghasilkan radikal bebas dan radikal aloksan. Radikal ini mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas (Szkudelski 2001) sehingga terjadi insulin dependent diabetes melitus atau disebut juga alloxan diabetes pada hewan percobaan. Jika dibandingkan dengan streptozotosin yang juga merupakan senyawa kimia dabetogen, harga aloksan relatif lebih murah, serta daya rusak sel pankreas tidak sebesar streptozotosin sehingga potensi mortalitas tikus uji lebih kecil (Lenzen 2008).

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar sebanyak 30 ekor yang dikelompokkan menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kontrol diabetes, kontrol pembanding dan tiga kelompok perlakuan. Sebelum dilakukan perlakuan hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari kemudian dipuaskan terlebih dahulu selama 16 jam. Tujuan dipuaskan untuk menghindari pengaruh makanan yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah. Setelah dipuaskan dilakukan pengambilan darah untuk mengetahui kadar glukosa darah awal ( $T_0$ ). Penelitian ini dilakukan selama 14 hari dimana kadar glukosa darah diukur pada hari ke-7 dan ke-14 dengan tujuan untuk

mengetahui penurunan kadar glukosa darah secara bertahap. Alat yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah adalah *glucometer* menggunakan *glukotest strip*. *Glukotest strip* dimasukkan kedalam *glucometer* kemudian diambil darah pada ekor tikus dengan menggunakan jarum, darah yang keluar diteteskan pada *glukotest strip* yang kemudian dibaca kadarnya dengan alat *glucometer*.

Penginduksi zat diabetogenik yang digunakan adalah aloksan yang bertujuan untuk menghasilkan kondisi diabetic eksperimental. Aloksan diberikan secara intraperitoneal dengan volume pemberian sebanyak 3 ml/200g BB tikus sehingga dosis aloksan sebesar 150 mg/kg BB (Szkudelski 2001). Hewan uji dapat dinyatakan diabetes apabila terjadi hiperglikemia setelah diinduksi aloksan. Hal ini disebabkan karena induksi aloksan merusak sel  $\beta$  pankreas sehingga tidak memproduksi insulin secara normal.

Kontrol negatif yang digunakan adalah larutan CMC dengan konsentrasi 0,5% yang sekaligus sebagai *suspending agent*. Pada hewan uji yang diberikan perlakuan dengan CMC 0,5% menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah karena tidak diberikan ekstrak etanol kulit buah naga sehingga tidak mengobati kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas yang diinduksi aloksan.

Kontrol pembanding adalah kelompok perlakuan yang besar kemungkinannya menghasilkan efek atau perubahan. Kelompok kontrol pembanding bertujuan untuk membuktikan bahwa eksperimen yang digunakan sudah tepat dan dapat memberikan perubahan positif. Kontrol pembanding yang digunakan adalah glibenklamid. Dosis glibenklamid yang bisa digunakan pada manusia dengan berat badan 70 kg adalah 5 mg/hari. Dosis ditentukan berdasarkan angka konversi dari berat manusia 70 kg ke tikus dengan berat badan 200 g adalah 0,018 jadi dosis yang digunakan 0,09 mg/200 g BB tikus. Glibenklamid merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea yang memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah yang ditimbulkan dengan cara menstimulasi pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas (Katzung 2002).

Dosis sediaan uji ekstrak etanol kulit buah naga merah yang digunakan adalah variasi dosis I (125 mg/kg BB), dosis II (250 mg/kg BB) dan dosis III (500 mg/kg BB) dibuat dengan menambahkan masing-masing ekstrak etanol kulit buah

naga merah dalam suspensi CMC 0,5% dan diberikan kepada hewan uji selama perlakuan untuk mengetahui dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji yang telah diinduksi aloksan.

Data kuantitatif pengukuran kadar glukosa darah pada 6 kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari lima ekor tikus putih jantan galur wistar dapat dilihat pada tabel 7. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 18.

**Tabel 7. Data kuantitatif rata-rata hasil pengukuran kadar glukosa darah pada berbagai kelompok perlakuan**

Kel. Uji	Kadar glukosa darah awal	Kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan	Kadar glukosa darah setelah pemberian larutan uji(mg/dl)	
	(T0)	(T1)	(T2)	(T3)
<b>I</b>	70,2 ± 4,38	72,4 ± 6,73	75,4 ± 4,98 <sup>ab</sup>	76 ± 5,05 <sup>ab</sup>
<b>II</b>	69,8 ± 3,11	238,2 ± 3,77	238,8 ± 3,11 <sup>b</sup>	239,4 ± 3,91 <sup>b</sup>
<b>III</b>	70,6 ± 3,97	241,6 ± 3,78	143,2 ± 4,82 <sup>a</sup>	109,8 ± 3,35 <sup>a</sup>
<b>IV</b>	70,4 ± 3,65	237,4 ± 3,13	168,2 ± 3,96 <sup>ab</sup>	140,8 ± 3,27 <sup>ab</sup>
<b>V</b>	68 ± 4,18	243,2 ± 4,15	154,6 ± 3,20 <sup>ab</sup>	128,5 ± 3,85 <sup>ab</sup>
<b>VI</b>	71 ± 4,47	244,4 ± 4,22	148,6 ± 4,28 <sup>a</sup>	114,2 ± 3,56 <sup>a</sup>

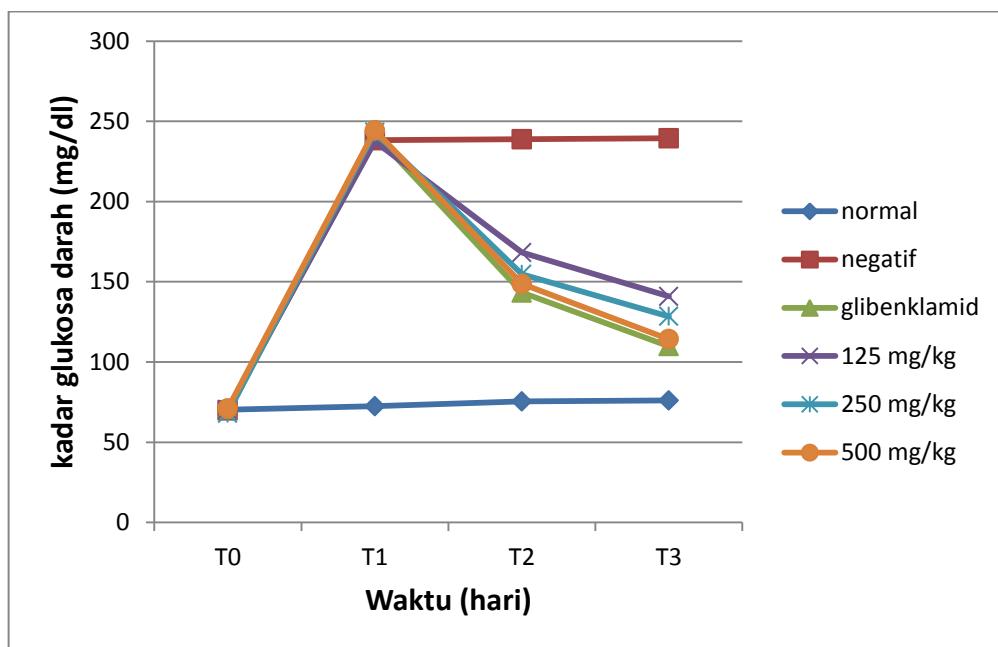
**Keterangan :**

- Kelompok I : Kontrol normal
- Kelompok II : Kontrol diabetes
- Kelompok III : Kontrol glibenklamid
- Kelompok IV : Ekstrak dosis 125 mg/kg BB tikus
- Kelompok V : Ekstrak dosis 250 mg/kg BB tikus
- Kelompok VI : Ekstrak dosis 500 mg/kg BB tikus
- a : beda signifikan terhadap kontrol diabetes
- b : beda signifikan terhadap kontrol glibenklamid

Berdasarkan tabel 7 di atas menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah awal (T0) pada kelompok I sebesar 70,2 mg/dl, kelompok II sebesar 69,8 mg/dl, kelompok III sebesar 70,6 mg/dl, kelompok IV sebesar 70,4 mg/dl, kelompok V sebesar 68 mg/dl, kelompok VI sebesar 71 mg/dl merupakan kadar glukosa darah yang masih dalam keadaan normal sebelum diinduksi aloksan. Setelah diinduksi aloksan semua kelompok perlakuan mengalami kenaikan glukosa darah sekitar 237,4 mg/dl – 244,4 mg/dl kecuali pada kelompok normal (tanpa perlakuan). Hal tersebut disebabkan karena mekanisme aloksan secara spesifik merusak sel  $\beta$

pankreas yang mensekresi hormon insulin. Pada kelompok perlakuan CMC 0,5% menunjukkan tidak adanya penurunan kadar glukosa darah. Pada hari ke-7 dan hari ke-14 setelah perlakuan dengan larutan uji terjadi penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan glibenklamid dan perlakuan ekstrak etanol kulit buah naga merah sekitar 109,8 mg/dl – 140,8 mg/dl.

### Kadar glukosa darah



Gambar 1. Grafik hasil pengukuran penurunan kadar glukosa darah pada berbagai kelompok perlakuan.

Keterangan :

T0 = kadar glukosa darah awal

T1 = kadar glukosa darah setelah induksi aloksan

T2 = kadar glukosa darah setelah pemberian larutan uji pada hari ke-7

T3 = kadar glukosa darah setelah pemberian larutan uji pada hari ke-14

Berdasarkan grafik hubungan rata-rata kadar glukosa darah dengan waktu pemeriksaan menunjukkan bahwa kelompok kontrol CMC 0,5% menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah selama perlakuan karena tidak adanya pemberian larutan uji sehingga tidak terjadi pembentukan sel didalam saluran pencernaannya yang dapat memperlambat penyerapan glukosa ke dalam darah, akibatnya kadar glukosa darah mengalami kenaikan (Novrial 2008). Pada pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dalam variasi dosis 125 mg/kg

BB, 250 mg/kg BB BB dan 500 mg/kg BB tikus menunjukkan adanya penurunan yang signifikan. Nilai penurunan kadar glukosa darah dapat menunjukkan keefektifitasan dalam pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah pada berbagai variasi dosis yang dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang sudah mengalami diabetes yang diinduksi dengan aloksan dibandingkan dengan kontrol diabetes, sedangkan pada pemberian kontrol diabetes (CMC 0,5%) tidak berpengaruh dalam penurunan kadar glukosa darah.

Berdasarkan hasil data statistik uji normalitas T0, T1, T2 dan T3 menggunakan uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* diperoleh hasil data ( $p>0,05$ ). Varian data sama ( $p>0,05$ ) dilanjutkan dengan uji *One-way Anova* yang memiliki perbedaan bermakna ( $<0,05$ ) yaitu signifikansi 0,000 maka dilanjutkan dengan uji menggunakan *Tukey HSD post hoc test* untuk mengetahui perbedaan pada setiap kelompok. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 21. Hasil pengujian menggunakan *Tukey HSD post hoc test* pada T0, T1, T2 dan T3 didapatkan hasil pengukuran kadar glukosa darah pada kelompok II (CMC 0,5%) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok III (glibenklamid), kelompok IV (ekstrak dosis 125 mg/kg BB), kelompok V (ekstrak dosis 250 mg/kg BB) dan kelompok VI (ekstrak dosis 500 mg/kg BB).

**Tabel 8. Selisih kadar glukosa darah (mg/dl) setelah pemberian larutan uji**

<b>Kelompok</b>	<b>Selisih penurunan kadar glukosa setelah pemberian larutan uji</b>	
	<b><math>\Delta</math> T1 (T1-T2)</b>	<b><math>\Delta</math> T2 (T1-T3)</b>
<b>Kontrol diabetes</b>	-0,6	-1,2
<b>Glibenklamid</b>	98,4	131,8
<b>Ekstrak dosis 125 mg/kg BB</b>	69,2	96,6
<b>Ekstrak dosis 250 mg/kg BB</b>	88,6	114,8
<b>Ekstrak dosis 500 mg/kg BB</b>	95,8	130,2

**Keterangan :**

$\Delta$  T1 : selisih penurunan T1 ke T2 (selisih 7 hari)

$\Delta$  T2 : selisih penurunan T1 ke T3 (selisih 14 hari)

Tabel 8 menunjukkan bahwa selisih pada hari ke-7 dan hari ke-14 menunjukkan hasil minus pada kelompok CMC 0,5% yang artinya dengan

pemberian larutan CMC 0,5% selama perlakuan terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Hasil selisih yang paling tinggi setelah lama pemberian larutan uji pada hari ke-14 (T3) adalah 131,8 mg/dl dibandingkan pada hari lainnya. Hal ini disebabkan karena mekanisme kerja dari larutan uji yang diberikan mampu menstimulasi pelepasan insulin oleh sel  $\beta$  pankreas.

**Tabel 9. Persentase penurunan glukosa darah (mg/dl)**

<b>Kelompok</b>	<b>% Penurunan kadar glukosa darah</b>	
	<b><math>\Delta T1</math> (<math>T1-T2/T1*100</math>)</b>	<b><math>\Delta T2</math> (<math>T1-T3/T1*100</math>)</b>
<b>Kontrol diabetes</b>	-0,25 <sup>b</sup>	-0,50 <sup>b</sup>
<b>Glibenklamid</b>	40,72 <sup>ab</sup>	54,56 <sup>a</sup>
<b>Ekstrak dosis 125 mg/kg BB</b>	29,15 <sup>ab</sup>	40,69 <sup>ab</sup>
<b>Ekstrak dosis 250 mg/kg BB</b>	36,43 <sup>ab</sup>	47,21 <sup>ab</sup>
<b>Ekstrak dosis 500 mg/kg BB</b>	39,21 <sup>a</sup>	53,28 <sup>a</sup>

**Keterangan :**

- $\Delta T$  : selisih penurunan T1 ke T2 (selisih 7 hari)
- $\Delta T2$  : selisih penurunan T1 ke T3 (selisih 14 hari)
- a : beda signifikan terhadap kontrol diabetes
- b : beda signifikan kontrol glibenklamid

Tabel 9 menunjukkan penurunan persentase kadar glukosa darah pada 5 kelompok perlakuan. Kelompok II kontrol CMC 0,5% menunjukkan hasil yang lebih kecil dari keempat kelompok lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa CMC 0,5% tidak mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes. Kelompok III (glibenklamid) menunjukkan hasil 40,72% dan 54,56%, kelompok IV dosis 125 mg/kg BB menunjukkan hasil 29,15% dan 40,69%, kelompok V dosis 250 mg/kg BB menunjukkan hasil 36,43% dan 47,21%, kelompok VI dengan dosis 500 mg/kg BB menunjukkan hasil 39,21% dan 53,28%. Perentase penurunan kadar glukosa darah yang paling besar pada data tersebut yaitu pada kelompok III kontrol pembanding (glibenklamid), diikuti dengan kelompok IV ekstrak etanol dosis 500 mg/kg BB tikus.

Dilihat dari hasil statistik uji *post hoc test* pada masing-masing T (minggu), kelompok VI dengan dosis 500 mg/kg BB pada waktu terakhir (T2)

menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p>0,05$ ) dengan kelompok pembanding (glibenklamid) sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit buah naga dosis 500 mg/kg BB tikus mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah secara nyata.

Efek penurunan kadar glukosa darah ekstrak etanol kulit buah naga merah terhadap tikus dipengaruhi oleh adanya senyawa aktif yang terkandung di dalamnya yaitu flavonoid, tanin dan saponin. Mekanisme flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah secara umum adalah dengan meningkatkan toleransi glukosa dan menghambat aktivitas transporter glukosa dari usus sehingga dapat menurunkan glukosa darah dengan mekanisme kerja yaitu merangsang sel  $\beta$  pankreas untuk melepaskan lebih banyak insulin, karena penggunaan glukosa perifer dapat ditingkatkan melalui otot rangka dan melalui rangsangan sel  $\beta$  (Ramulu & Goverdhan 2012).

Flavonoid yang bermanfaat pada diabetes melitus adalah melalui kemampuannya untuk menghindari absorpsi glukosa atau memperbaiki toleransi glukosa. Flavonoid menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat dan bertindak menyerupai insulin, dengan mempengaruhi mekanisme *insulin signaling* (Cazarolli *et al.* 2008). Selain itu flavonoid juga dapat berperan dalam melindungi terhadap kerusakan jaringan pankreas yang diakibatkan oleh alkilasi DNA akibat induksi aloksan sebagai akibatnya dapat memperbaiki morfologi pankreas tikus dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin pada tikus yang resistensi insulin. Flavonoid dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans (Mohan & Nandhakumar 2014).

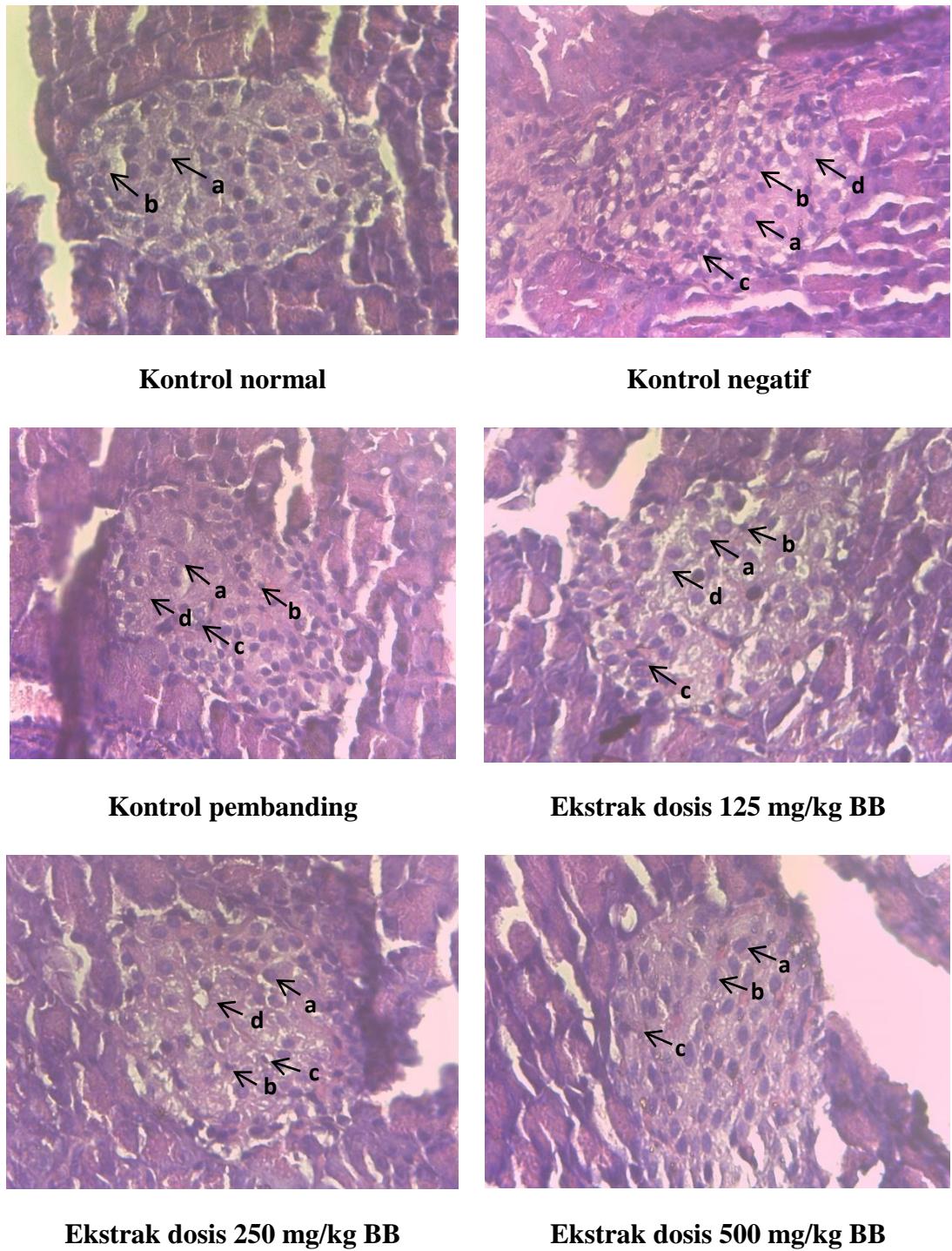
Tanin mempunyai aktivitas penurunan kadar gula darah yaitu dengan meningkatkan glikogenesis. Tanin juga berfungsi sebagai astringent atau pengkhelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat asupan

gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi (Prameswari & Widjanarko 2014). Tanin menurunkan absorpsi nutrisi dengan menghambat penyerapan glukosa di intestinal, selain itu menginduksi regenerasi sel  $\beta$  pankreas yang berefek pada sel adiposa sehingga menguatkan aktifitas insulin (Kumari & Jain 2012).

Saponin berfungsi sebagai antihiperglikemi dengan mekanismenya yaitu untuk mencegah pengosongan lambung. Selain itu, saponin juga bekerja untuk mencegah penyerapan glukosa dengan cara mencegah transport glukosa menuju *brush border intestinal* di usus halus yang merupakan tempat penyerapan glukosa (Candra 2012).

### **C. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Organ Pankreas Tikus**

Pada penelitian ini diamati histopatologi pankreas tikus diabetes yang diambil setelah 14 hari perlakuan ekstrak etanol kulit buah naga merah. Preparat histopatologi dibuat dengan metode blok paraffin dengan pewarnaan Hematoxilyn Eosin (HE). Metode pewarnaan HE menggunakan pewarnaan ganda (*double staining*), dimana hematoxylin akan memberikan warna biru pada nukleus dan eosin memberikan warna merah muda pada sitoplasma sehingga dapat membedakan antara inti sel yang normal dan inti sel yang mengalami piknosis serta dapat menghitung jumlah sel yang ada. Sel pada pulau Langerhans ada empat jenis sel (sel alfa, beta, delta dan F) dengan menggunakan pewarnaan HE sel-sel tersebut tidak dapat dibedakan sehingga pada penelitian ini hanya fokus terhadap sel pankreas secara umum. Gambar 2 menunjukkan hasil uji histopatologi pankreas tikus pada tiap kelompok perlakuan.



**Gambar 2.** Gambar profil histopatologi pankreas tikus dengan pewarnaan HE (*Hematoxylin Eosin*) dengan perbesaran 40x. a) sel normal b) piknosis c) karioreksis d) kariolisis

Gambar diatas menunjukkan gambaran kondisi pulau Langerhans pada tiap kelompok perlakuan. Pada pewarnaan HE terlihat bahwa pulau Langerhans lebih pucat bila dibandingkan dengan kelenjar di sekelilingnya sehingga pulau Langerhans mudah dibedakan. Pada kelompok normal menunjukkan gambaran kondisi normal atau sehat dari pulau Langerhans yang terlihat dari adanya keteraturan susunan sel endokrin yang menyebar di pulau Langerhans dengan bentuk sel yang seragam dan ukuran sitoplasma terlihat proporsional terhadap besar inti serta tidak mengalami perubahan struktur morfologi pankreas.

Hasil pewarnaan HE pada kontrol negatif yang telah diinduksi aloksan terlihat perubahan yaitu degenerasi atau kerusakan sel yang ditunjukkan dengan adanya susunan sel yang tidak teratur dan penyusutan bentuk sel menjadi lebih kecil (atrofi) dibandingkan dengan sel normal, sehingga bentuk sel menjadi tidak seragam (polimorf). Selain itu, dapat dilihat juga bahwa pulau Langerhans pada kelompok kontrol negatif mengalami nekrosis sel endokrin, yang ditunjukkan dengan adanya penyusutan inti sel menjadi lebih kecil (piknosis), kerusakan inti menjadi bentuk fragmen (karioreksis) dan hilangnya inti sel (kariolisis). Adanya nekrosis atau kematian sel ini menyebabkan sel-sel endokrin pulau Langerhans pada kelompok kontrol negatif menjadi lebih sedikit jumlahnya dan menyebabkan kekosongan dalam pulau Langerhans. Kerusakan pada jaringan pankreas tersebut disebabkan oleh efek toksik langsung terhadap sel beta pankreas oleh zat diabetogenik aloksan. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel  $\beta$  pankreas yang memproduksi insulin, dengan cara terakumulasi aloksan melalui transporter glukosa yaitu GLUT2.

Pengamatan pada kelompok kontrol pembanding menunjukkan bahwa pemberian glibenklamid memperlihatkan adanya perbaikan pada sel-sel pankreas. Perbaikan tersebut meliputi pulau Langerhans yang mulai melakukan regenerasi menuju bentuk normal, walaupun masih ditemukan beberapa sel yang mengalami nekrosis tetapi jumlahnya lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diberi obat. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian obat glibenklamid dapat memperbaiki pankreas akibat induksi aloksan.

Pengamatan pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat memperbaiki kerusakan pada pankreas tikus. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya nekrosis, namun jumlahnya lebih sedikit bila dibandingkan dengan tikus kelompok kontrol negatif. Perbaikan tersebut meliputi pulau Langerhans yang mulai melakukan regenerasi menuju bentuk normal walaupun khasiatnya tidak setinggi dengan khasiat dari pemberian glibenklamid dosis 0,45 mg/kg bb.

Untuk mengetahui dosis yang paling efektif antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, maka dilakukan perhitungan rata-rata persentase nekrosis pada sel pankreas tikus putih jantan yang diinduksi aloksan. Hasil perhitungan persentase nekrosis sel pankreas dilakukan dengan menghitung total inti sel normal dan total inti sel yang rusak.

**Tabel 10. Rata-rata persentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans**

<b>kelompok</b>	<b>Rata-rata total inti sel</b>	<b>Rata-rata inti piknotik</b>	<b>Rata-rata persentase nekrosis (% ± SD)</b>
<b>I</b>	98,67	4,67	4,69% ± 1,23 <sup>a</sup>
<b>II</b>	111,67	39,00	35,04% ± 4,37 <sup>b</sup>
<b>III</b>	112,33	15,33	13,46% ± 3,26 <sup>a</sup>
<b>IV</b>	95,00	26,33	27,83% ± 3,28 <sup>b</sup>
<b>V</b>	95,33	23,33	24,28% ± 3,74 <sup>ab</sup>
<b>VI</b>	96,00	17,67	18,00% ± 4,86 <sup>a</sup>

**Keterangan :**

**Kelompok I** : Kontrol normal (tidak diberi perlakuan)

**Kelompok II** : Kontrol diabetes

**Kelompok III** : Kontrol glibenklamid

**Kelompok IV** : Ekstrak dosis 125 mg/kg BB tikus

**Kelompok V** : Ekstrak dosis 250 mg/kg BB tikus

**Kelompok VI** : Ekstrak dosis 500 mg/kg BB tikus

**a** : beda signifikan terhadap kontrol diabetes

**b** : beda signifikan terhadap kontrol glibenklamid

Data hasil perhitungan persentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans tersebut kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji normalitas dengan menggunakan uji *Kolmogorof-Smirnov* diperoleh nilai signifikansi yang menyatakan bahwa data terdistribusi normal ( $p>0,05$ ) sehingga dapat dilanjutkan dengan pengujian hipotesis menggunakan metode parametrik yaitu One Way

Anova. Hasil yang diperoleh dari uji Anova adalah 0,000 ( $p<0,05$ ) artinya terjadi perbedaan bermakna, maka dilanjutkan dengan uji beda nyata menggunakan Post Hoc sehingga diketahui adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan.

Berdasarkan tabel 10. Kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata persentase nekrosis sebesar 35,04%. Kelompok kontrol negatif menghasilkan rata-rata persentase yang paling besar dan berdasarkan analisis statistik berbeda signifikan dengan kelompok lainnya. Hal ini disebabkan pada kelompok ini hanya diberikan CMC 0,5%. CMC tidak mempunyai aktivitas untuk menurunkan persentase nekrosis. Sedangkan kelompok kontrol normal merupakan kelompok yang tidak diberi perlakuan dan hanya diberikan makan dan minum. Kelompok ini digunakan sebagai pembanding persentase nekrosis semua kelompok perlakuan. Rata-rata nekrosis kelompok normal adalah sebesar 4,69%. Terbukti berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif dengan uji statistik.

Rata-rata persentase nekrosis pada kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit buah naga merah lebih rendah dari kontrol negatif dan terbukti berbeda signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah berpengaruh terhadap persentase nekrosis dan dapat memperbaiki kondisi pankreas yang telah dirusak aloksan. Kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan dosis 500 mg/kg BB memiliki persentase nekrosis paling rendah dibandingkan kedua dosis lainnya dan terbukti tidak berbeda signifikan dengan kontrol pembanding (glibenklamid). Namun, pada kelompok perlakuan ekstrak dengan dosis 125 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol pembanding dan kontrol normal yang berarti kedua dosis ini tidak lebih baik dibandingkan kontrol pembanding dan kontrol normal.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis ekstrak etanol kulit buah naga merah sebesar 500 mg/kg BB merupakan dosis efektif ekstrak etanol kulit buah naga merah dalam memperbaiki kerusakan pankreas akibat induksi aloksan. Hal ini disebabkan karena adanya senyawa kimia yang terkandung dalam kulit buah naga merah yaitu flavonoid, tanin dan saponin. Senyawa bioaktif tersebut dapat bertindak sebagai antioksidan. Menurut *Coskun et al.* (2004) tanaman yang

mengandung antioksidan dapat menurunkan radikal bebas dan melindungi pulau Langerhans akibat efek zat diabetogenik. Untuk menghindari dan menurunkan kerusakan sel akibat radikal bebas, antioksidan berfungsi sebagai agen penurun dan menurunkan oksidator sebelum merusak sel.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

Pertama, ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

Kedua, dosis ekstrak etanol kulit buah naga merah yang efektif menurunkan kadar glukosa darah adalah dosis 500 mg/kg bb tikus.

Ketiga, pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dapat menurunkan persentase nekrosis sel-sel endokrin pulau Langerhans pada organ pankreas tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

#### **B. Saran**

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah :

Pertama, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengujian efek antidiabetes dengan menggunakan fraksi-fraksi ekstrak etanol kulit buah naga merah.

Kedua, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang toksisitas penggunaan ekstrak etanol kulit buah naga merah baik dalam penggunaan jangka pendek maupun jangka panjang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmoaty MA, Ibrahim MA, Ahmed NS, Abdelaziz MA. 2010. Confirmatory studies on the antioxidant and antidiabetic effect of quercetin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 25(2):188-192.
- Amma NR. 2009. Efek hipoglikemik ekstrak daun murbei (*Morus multicaulis*) terhadap kadar glukosa darah tikus DM [Tesis]. Bogor: Program Studi Gizi Masyarakat dan Sumberdaya Keluarga, Institut Pertanian Bogor.
- Andayani Y. 2003. Mekanisme aktivitas antihiperglikemik ekstrak buncis (*Phaseolus vulgaris Linn*) pada tikus diabetes dan identifikasi komponen bioaktif [Disertasi]. Bogor: Program Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor.
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi IV*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. hlm 605-607.
- [BPOM] Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2008. *IONI: Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. hlm 491.
- Candra S. 2012. Pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Fiqueiredo MS, Folador P, Damazio RG, Pizzolatti MG, Silva FR. 2008. Flavonoid: Cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis. *Mini Rev Med Chem* 8(10):1032-8.
- Choo WS. 2011. Antioxidant properties of two species of *hylocereus* fruit. *Advances in Applied Science Research* 2(3):418-425.
- Cushnie TPT, Lamb JA. 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J of Antimicrobial Agent* 26:343-356.
- Chrissman JW *et al.* 2004. Best Practices Guideline: toxicologic histopathology. *Toxicologic Pathology* 32:126-131.
- Corwin, Elizabeth J. 2000. *Buku Saku Patofisiologi*. Terjemahan Brahm U. Pendit, Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. hlm 538-553.
- Coskun O, Kanter, Korkaz A, Oter S. 2004. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin induced oxidative stress and cell damage in rat pancreas. *Pharmacological research*. 51(2):117-123.
- Dalimarta S. 2005. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan diabetes Melitus*. Cetakan IV. Jakarta: Penebar Swadaya.

- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta: Depkes RI. hlm 1-15.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Depkes RI. hlm 4-9.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia. Ed ke-4*. Jakarta : Depkes RI. hlm 410.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Materia Medika Indonesia Jilid VI*. Jakarta: Depkes RI. hlm 322-333.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Depkes RI
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan republik Indonesia. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan alat Kesehatan. hlm 20-21, 37- 46.
- Dipiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL, Dipiro CV. 2009. Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition. The McGraw-Hill Companies. USA.
- Fadillah RU. 2014. Antidiabetic effect of *Morinda citrifolia* L. as a treatment of diabetes mellitus. *Majority* 2014;3(7).
- Farghaly AA, Hasan ZM. 2012. Methanolic extrac of *lupinus termis* ameliorates dna damage in alloxan-induced diabetic mice. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci* 16(3):126-132.
- Fathoni A, Widyapranata R, Kartinah. 2010. Uji Aktivitas antifungi fraksi n-Heksan, fraksi etil asetat, fraksi air dari ekstrak etanolik daun salam (*Sygium polyanthum* W.) terhadap *Candida albicans* secara *in vitro* [KTI]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Finaud JL. 2006. Oxidative stress, relationship with exercise and training. *Journal Sports Med* 36(4):327-358.
- Gunasena HPM, Pushpakumara DKNG, Kariyawasm M. 2007. Dragon Fruit: *Hylocereus undatus* (Haw.) Briton and Rose. Dalam: Pushpakumara DKNG, Gunasena HPM, and Singh VP, editor. 2007. Underutilized Fruit Trees in Sri Lanka. World Agroforestry Centre, New Dehli.
- Guthrie DW, Guthrie RA. 2003. *The Diabetes Source Book*. New York: Mc Graw Hills Company. hlm 13-14.
- Guyton AC, Hall JE. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Ed ke-9*. Irawati Setiawan. Jakarta: EGC.
- Harbone, JB. 1987. *Metode Fitokimia: Penentuan Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Edisi 4. Bandung: ITB.
- Hardjadinata, S. 2011. *Budidaya Buah Naga Super Red secara Organik*. Penebar Swadaya. Jakarta.

- Hernani, Raharjo. 2005. *Tanaman Berkhasiat Antioksidan*. Penerbit Swadaya, Jakarta.
- IDF (International Diabetes Federation). 2015. IDF Diabetes Atlas 7th Edition. <http://www.idf.org>. [27 Sep 2017].
- Jeli MT, Makiyah SNN. 2011. Pengaruh pemberian infusa tumbuhan sarang semut (*Hydnophytum formicarum*) terhadap gambaran histologi pankreas pada tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Terinduksi Aloksan. *Majalah Kesehatan Pharma Medika* 3(1):200-204.
- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. 2005. Oksidative Stress and the Use of Antioxidant in Diabetes. *Linking Basic Science to Clinical Practice*.
- Jusuf AA. 2009. *Histoteknik Dasar*. Depok: Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- Katno. 2008. *Tingkat Manfaat Keamanan dan Efektifitas Tanaman Obat dan Obat Tradisional*, Prapti YI et al, editor. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi II*. Jakarta: Salemba Medika. hlm 671-678.
- Katzung BG. 2010. *Farmakologi Dasar dan Klinik. Ed ke-10*. Jakarta: EGC.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Kristanto, D. 2008. *Buah naga Pembudidayaan di Pot dan di Kebun*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Ed ke-7. Volume ke-2. Bram Pendid, Penerjemah. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Terjemahan dari: Robbins Basic Pathology 7th ed.
- Kumari M, Jain S. 2012. Tannins : An antinutrient with positive effect to manage diabetes. *Research Journal of Recent Science* 1(12) : 70-73.
- Laxmi SN, Tjandrakirana, Nur K. 2017. Pengaruh filtrat kulit buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar glukosa darah mencit (*mus musculus*) yang diinduksi glukosa. *Jurnal Matematika & Sains* 6(1):1-5.
- Lenzen. 2008. The mechanism of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologis* 51: 216-226.
- Lerebulan EF. 2014. Aktivitas kombinasi ekstrak etanolik batang brotowali (*Tinespora crispa* (L) Miers dan fraksi ekstrak etanolik daun kepel (*Stelechocarpus burahol* (BI) Hook. F. & Th) terhadap nekrosis dan jumlah sel  $\beta$  pankreas tikus yang diinduksi aloksan [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta.
- Linghuat L. 2008. Uji efek ekstrak etanol biji mahoni (*Swietenia mahagoni Jacq*) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih [Skripsi] Medan: Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.

- Mansjoer A, Triyanti K, Savitri R, Wardhani WI, Setiowulan W, editor. 1999. *Kapita Selekta Kedokteran*. Ed ke-3. Jilid 1. Jakarta : Media Aesculapius FK UI. hlm 580-587.
- Mohan S, Nandhakumar L. 2014. Role of various flavonoids: hypotheses on novel approach to treat diabetes. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas* 8:1-6.
- Muntiha M. 2001. Teknik Pembuatan Preparat Histopatologi dari Jaringan Hewan dengan Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (H&E). Temu Tekhnis Fungsional Non Peneliti.
- Mycek MJ, Ricard AH, Champe PC, Fisher BD. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Edisi ke-2. Agus A, penerjemah. Jakarta : Widya Medika. hlm 260-261, 264-265.
- Noor MI, Evi Y, Zulfalina. 2016. Identifikasi kandungan ekstrak kulit buah naga merah menggunakan Fourier Transform Infrared (FTIR) dan fitokimia. *Journal of Aceh Physics Society* 5(1):14-16.
- Novrial, D.2008. Pengaruh pemberian ekstrak daun ketela rambat (*Ipomea batatas*) terhadap sekresi insulin dan gambaran patologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin [Tesis]. Program Pasca Sarjana, Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Doktor Spesialis 1, Ilmu Patologi Anatomi, UNDIP, Semarang.
- Nurdiana NP, Setyawati, Ali M. 1998. Efek streptozotocin sebagai bahan diabetogenik pada tikus wistar dengan cara pemberian intraperitoneal dan intravena. Majalah Kedokteran Unibraw.
- Nurliyana R, Syed ZI, Mustapha SK, Aisyah MR, Kamarul RK. 2010. Antioxidant study of pulps and peel of dragon fruits: a comparative study. *International Food and Research Journal* 17:367-375.
- Nurmahani, Osman, Hamid, Ghazali, Dek. 2012. Short communication antibacterial property of *Hylocereus polyrhizus* and *Hylocereus undatus* peel extracts. *Int Food Res. J.* 19(1):77-84.
- Omidizadeh, Yusof, Roohinejad, Ismail, Bakar, Bekhit. 2014. Anti-Diabetic activity of red pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) fruit. *Royal Society of Chemistry*. 4:62978-62986.
- Panjuatinningrum F. 2009. Pengaruh pemberian buah naga merah (*Hylocerreus polyrhizus*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret.
- PERKENI. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI.
- Power SK, Jackson MJ. 2008. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanism and impact on muscle force production. *Phisol Rev* 1234-1276.

- Prameswari OM, Widjanarko SB. 2014. Uji efek ekstrak air daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi tikus diabetes melitus. *Jurnal Pangan dan Argoindustri* Vol.2 No.2 p. 16-27.
- Puddu A *et al.* 2013. Update on the protective molecular pathway improving pancreatic beta cell dysfunction. Hindawi Publishing Corporation *Mediator of Inflammation* Volume.
- Purwatesna E. 2012. aktivitas antidiabetes ekstrak air dan etanol daun sirsak secara in vitro melalui inhibisi enzim a-glukosidase [Skripsi]. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Rachma DE. 2016. Efek pemberian seduhan kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar glukosa darah tikus *Sprague dawley* hiperglikemia [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Raharjo TJ. 2013. *Kimia Hasil Alam*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Rahayu L, Darmayanti R, Thamrin. 2006. Gambaran histopatologi pankreas tikus hiperglikemia setelah mengkonsumsi k-Karagenan dan i-Karagenan. *Ilmu Kefarmasian Indonesia* 4:96-101.
- Ramulu J, Goverdhan P. 2012. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4: 251-256.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Padmawinata K, penerjemah; Bandung; ITB Bandung. Terjemahan dari: *The Organic Constituents of Higher Plant*. hlm 157.
- Sari AR, Hardiyanti R. 2013. Antioxidant level and sensory of dragon fruit (s) peel tea infusion made by partially fermented process. *Agroindustrial Journal* 2(1):63-68
- Sarker, Satyajit D., Zahid L., Alexander I., Gray. 2006. *Natural Product Isolation Second Edition*. Human Press, New Jersey.
- Smith dan Mangkoewidjaja. 1988. *Pemeliharaan Pembuakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. hlm 10-35.
- Smith JB, Mangkoewidjojo. 1998. *Pemeliharaan, Pembibitan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: UI-Press. hlm 10-36.
- Suarsana IN, Priosoeryanto BP, Bintang M, Wresdiyati T. 2010. Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas tikus yang diinduksi senyawa aloksan. *JITV* 15:118-123.
- Sudarmadji S, Haryono B, Suhardi. 1997. *Prosedur Analisa untuk Bahan Makanan dan Pertanian*. Yogyakarta: Liberti.

- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Farmakologi. Edisi IV*. Yogyakarta: Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.
- Suharmiati. 2003. *Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Mellitus Tumbuhan Obat*. Surabaya: Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Pusat Penelitian dan Pengembangan Pelayanan dan Teknologi Kesehatan. DEPKES RI. Surabaya.
- Susanto Y, Puradisastra S, Ivone J. 2009. Efek serbuk biji kopi robusta (*Coffea robusta* Lindl. Ex De Willd) terhadap waktu penutupan luka pada mencit jantan galur balb/C yang diinduksi aloksan. *JKM*. 8(2):121-126.
- Szkudelski T. 2001. The mechanism of alloxan streptozotocin action in  $\beta$  cells of rat pancreas. *J Physiol Res* 50:537-546.
- Voight R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Edisi V*. Soendani NS, Penerjemah. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Terjemahan dari: pharmaceutical Technology. hlm 561-567.
- Waladi, Johan VS, Hamzah F. Pemanfaatan kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai bahan tambahan dalam pembuatan es krim. *Jom Faperta* 2015;2(1).
- Warisno, Dahana K. 2010. *Cara Pintar Bertanam Buah Naga di Kebun, Pekarangan dan Dalam Pot*. Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Yuriska AF. 2009. Efek aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus wistar [KTI]. Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

**L**

**A**

**M**

**P**

**I**

**R**

**A**

**N**

## Lampiran 1. Surat determinasi tanaman

<http://www.biology.mipa.uns.ac.id>, E-mail biologi @ mipa.uns.ac.id

Nomor	:	221/UN27.9.6.4/Lab/2017
Hal	:	Hasil Determinasi Tumbuhan
Lampiran	:	-
Nama Pemesan	:	Etik Puji Hastuti
NIM	:	20144166A
Alamat	:	Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

**HASIL DETERMINASI TUMBUHAN**

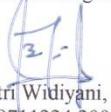
**Nama Sampel :** *Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose  
**Synonym :** *Hylocereus polyrhizus* (F.A.C. Weber) Britton & Rose  
*Hylocereus lemairei* (Hook.) Britton & Rose

**Familia :** Cactaceae

**Hasil Determinasi menurut C.A. Backer & R.C. Bakhuizen van den Brink, Jr. (1963; 1968) dan Britton & Rose (1963) :**  
1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23b-24b-25b-26b-27b-799b-800b-801b-802a-  
803b-804b-805c-806b-807a-808c-809b-810b-811a-812b-815b-816b-818b-820b-821b-822b-824b-  
825b-826b-829b-830b-831b-832b-833b-834a-835b-983b-984b-986b-991b-992b-993b-994b-995d-  
1036b  
1a-2b-4b-6a  
1a \_\_\_\_\_ **78. Cactaceae**  
**5. *Hylocereus***  
***Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose**

**Deskripsi Tumbuhan :**  
Habitus : terna menahun, memanjang, panjang tanaman 5-20 m. Akar : serabut, berwarna putih hingga kuning kotor, akar liar (adventif) berjumlah banyak sekali, muncul di sepanjang batang pada bagian punggung di sudut batang. Batang : tumbuh memanjang, bersegi 3(4), biasanya sangat tebal, lebar 1-3(10) cm, permukaan dilapisi rambut halus seperti wool, permukaan batang berwarna hijau keabu-abuan; pada bagian tepi terdapat duri pendek dengan panjang 2-4 mm dan cepat gugur. Bunga : tunggal, muncul pada bagian ruas (internode) batang, berbentuk seperti corong, panjang 30-37.5 cm, berbau sangat harum, mekar di malam hari, kuncup bunga berbentuk bulat atau bulat silindris, panjang sekitar 4 cm; dasar bunga memanjang, 10-15 cm, daun pelindung bunga (brakteola) berwarna hijau seperti daun, persisten, sebagian menyirap sampai ke bagian dasar, berwarna hijau dengan tepi berwarna ungu; tenda bunga berjumlah banyak, panjang daun tenda bunga 11-15 cm, bagian terluar berwarna kuning kehijauan, bagian paling dalam berwarna putih; tabung bunga panjang, ditutupi oleh rambut-rambut seperti sisik; cuping kepala putik berjumlah 12, tidak bercabang; bakal buah (ovarium) ditutupi oleh brakteola besar berbentuk segitiga sempit hingga melebar yang saling bertumpukan, panjangnya 0.5-3 cm. Buah : bulat telur melebar hingga membulat, berwarna merah muda terang, pada bagian kulit buah terdapat brakteola seperti sisik naga, daging buah berwarna merah dan berair, bisa dimakan. Biji : berjumlah banyak sekali, berbentuk seperti buah pir, ujungnya runcing, berwarna hitam mengkilat, kecil, ukurannya sekitar 1 mm.

Surakarta, 22 November 2017

Kepala Lab. Program Studi Biologi   Dr. Tetri Widiyani, M.Si. NIP. 19711224 200003 2 001	Penanggungjawab Determinasi Tumbuhan   Dr. Rina Setyaningsih, M.Si. NIP. 19800705 200212 1 002
---	---

Mengatakan  
Kepala Program Studi Biologi FMIPA UNS  
  
Dr. Rina Setyaningsih, M.Si.  
NIP. 19660714 199903 2 001

## Lampiran 2. Surat keterangan hewan uji

### “ABIMANYU FARM”

✓ Mencit putih jantan      ✓ Tikus Wistar      ✓ Swis Webster      ✓ Cacing

✓ Mencit Balb/C      ✓ Kelinci New Zealand

Ngampon RT 04 / RW 04, Mojosongo Kec. Jebres Surakarta. Phone 085 629 994 33 / Lab USB Ska

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sigit Pramono

Selaku pengelola Abimanyu Farm, menerangkan bahwa hewan uji yang digunakan untuk penelitian, oleh:

Nama : Etik Puji Hastuti

Nim : 20144166 A

Institusi : Universitas Setia Budi Surakarta

Merupakan hewan uji dengan spesifikasi sebagai berikut:

Jenis hewan : Tikus Wistar

Umur : 2-3 bulan

Jumlah : 36 ekor

Jenis kelamin : Jantan

Keterangan : Sehat

Asal-usul : Unit Pengembangan Hewan Percobaan UGM Yogyakarta

Yang pengembangan dan pengelolaannya disesuaikan standar baku penelitian. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Surakarta, 21 Mei 2018

Hormat kami



Sigit Pramono

“ABIMANYU FARM”

### Lampiran 3. Ethical clearance

4/2/2018 Form A2

**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**  
**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**Dr. Moewardi General Hospital**  
**RSUD Dr. Moewardi**

**School of Medicine Sebelas Maret University**  
**Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret**

**ETHICAL CLEARANCE**  
**KELAIKAN ETIK**

Nomor : 409 / IV / HREC / 2018

*The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas Maret*  
 Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret

*Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify*  
 Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

*That the research proposal with topic :*  
 Bawa usulan penelitian dengan judul

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Principal investigator : Etik Puji Hastuti  
 Peneliti Utama : 20144166A

Location of research : Universitas Setia Budi  
 Lokasi Tempat Penelitian

Is ethically approved  
 Dinyatakan layak etik

Issued on : 02 Apr 2018

Chairman  
 KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
 SURAKARTA  
 Dr. Hari Wujoso, dr, Sp.E, MM 7  
 NIP. 19621022 199503 1 001

**Lampiran 4. Foto serbuk dan ekstrak kulit buah naga merah**

Serbuk kulit buah naga merah

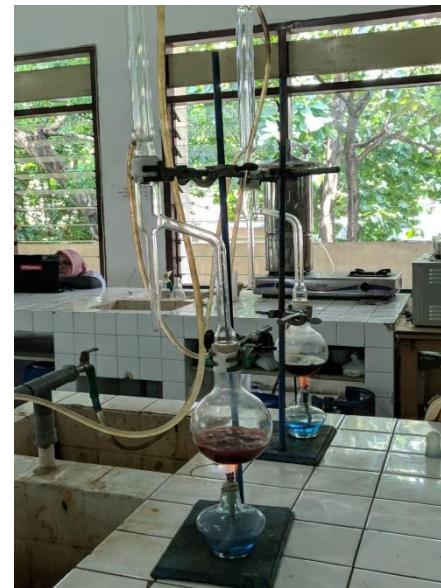


Ekstrak kental kulit buah naga merah

### Lampiran 5. Foto alat yang digunakan



*Rotary evaporator*



*Sterling-Bidwell*



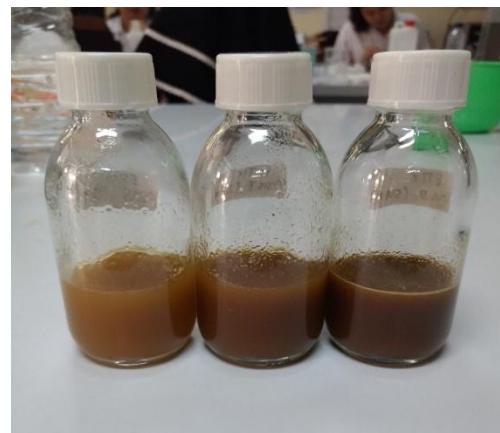
*Moisture balance*



*Tissue processor*

**Lampiran 6. Foto hewan dan sediaan uji**

Larutan aloksan



Sediaan ekstrak



Induksi aloksan secara i.p



Pemberian ekstrak secara p.o



Proses pembedahan hewan uji

**Lampiran 7. Hasil persentase rendemen bobot kering terhadap bobot basah kulit buah naga merah**

<b>Bobot basah (kg)</b>	<b>Bobot kering (kg)</b>	<b>Rendemen (%)</b>
22	1,7	7,7

Perhitungan rendemen :

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{bobot kering (kg)}}{\text{bobot basah (kg)}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,7 \text{ kg}}{22 \text{ kg}} \times 100\%$$

$$= 7,7 \%$$

**Lampiran 8. Hasil rendemen ekstrak etanol kulit buah naga merah**

<b>Bobot serbuk (gram)</b>	<b>Bobot ekstrak (gram)</b>	<b>Rendemen (%)</b>
500	31,224	6,2448

Perhitungan rendemen :

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Rendemen} &= \frac{\text{bobot ekstrak (gram)}}{\text{bobot serbuk (gram)}} \times 100\% \\
 &= \frac{31,224 \text{ gram}}{500 \text{ gram}} \times 100\% \\
 &= 6,2448 \%
 \end{aligned}$$

**Lampiran 9. Hasil penetapan kadar air serbuk kulit buah naga merah**

Replikasi	Berat serbuk (g)	Volume terbaca (ml)	Kadar air (%)
1	20	1,4	7
2	20	1,5	7,5
3	20	1,4	7
Rata-rata			7,16 ± 0,29

Perhitungan kadar air :

$$\text{Kadar air}_1 = \frac{\text{Volume terbaca (ml)}}{\text{berat serbuk (g)}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,4 \text{ ml}}{20 \text{ g}} \times 100\%$$

$$= 7 \%$$

$$\text{Kadar air}_2 = \frac{\text{Volume terbaca (ml)}}{\text{berat serbuk (g)}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,5 \text{ ml}}{20 \text{ g}} \times 100\%$$

$$= 7,5 \%$$

$$\text{Kadar air}_3 = \frac{\text{Volume terbaca (ml)}}{\text{berat serbuk (g)}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,4 \text{ ml}}{20 \text{ g}} \times 100\%$$

$$= 7 \%$$

Rata-rata kadar air serbuk kulit buah naga merah adalah :

$$\frac{\text{Kadar air}_1 + \text{Kadar air}_2 + \text{Kadar air}_3}{3} = \frac{7 + 7,5 + 7}{3} = 7,16 \%$$

**Lampiran 10. Hasil penetapan kadar air ekstrak kulit buah naga merah**

Replikasi	Berat ekstrak (g)	Volume terbaca (ml)	Kadar air (%)
1	10	0,8	8
2	10	0,9	9
3	10	0,9	9
Rata-rata			8,67 ± 0,58

Perhitungan kadar air :

$$\text{Kadar air}_1 = \frac{\text{Volume terbaca (ml)}}{\text{berat ekstrak (g)}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,8 \text{ ml}}{10 \text{ g}} \times 100\%$$

$$= 8 \%$$

$$\text{Kadar air}_2 = \frac{\text{Volume terbaca (ml)}}{\text{berat ekstrak (g)}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,9 \text{ ml}}{10 \text{ g}} \times 100\%$$

$$= 9 \%$$

$$\text{Kadar air}_3 = \frac{\text{Volume terbaca (ml)}}{\text{berat ekstrak (g)}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,9 \text{ ml}}{10 \text{ g}} \times 100\%$$

$$= 9 \%$$

Rata-rata kadar air ekstrak etanol kulit buah naga merah adalah :

$$\frac{\text{Kadar air}_1 + \text{Kadar air}_2 + \text{Kadar air}_3}{3} = \frac{8 + 9 + 9}{3} = 8,67 \%$$

**Lampiran 11. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk kulit buah naga merah**

<b>Replikasi</b>	<b>Berat serbuk (gram)</b>	<b>Susut pengeringan (%)</b>
1	2,00	5,9
2	2,00	6,0
3	2,00	6,2
	Rata-rata	6,03 ± 0,15

Perhitungan rata-rata susut pengeringan serbuk kulit buah naga merah adalah :

$$\frac{65,9\% + 6,0\% + 6,2\%}{3} = 6,03\%$$

**Lampiran 12. Hasil penetapan susut pengeringan ekstrak etanol kulit buah naga merah**

<b>Replikasi</b>	<b>Berat ekstrak (gram)</b>	<b>Susut pengeringan (%)</b>
1	2,00	26,2
2	2,00	25,9
3	2,00	26,4
	Rata-rata	26,16 ± 0,25

Perhitungan rata-rata susut pengeringan ekstrak etanol kulit buah naga merah adalah :

$$\frac{26,2 \% + 25,9 \% + 26,4 \%}{3} = 26,16 \%$$

### Lampiran 13. Hasil penetapan bobot jenis

No	Berat pikno kosong (g)	Berat pikno + air (g)	Berat pikno + ekstrak (g)	BJ (g/ml)
1	16,9953	42,5784	38,2842	0,8320
2	15,6325	41,2155	36,9199	0,8321
3	15,9287	41,5103	37,2153	0,8321
Rata-rata			$0,8321 \pm 0,000$	

$$d = \frac{W2 - W0}{W1 - W0}$$

keterangan :

d = bobot jenis

W0 = bobot piknometer kosong

W1 = bobot piknometer + air

W2 = bobot piknometer + ekstrak

Perhitungan :

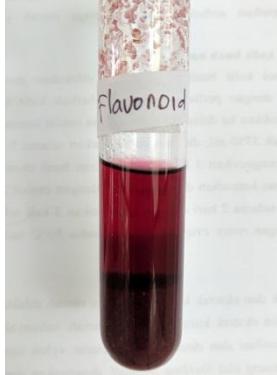
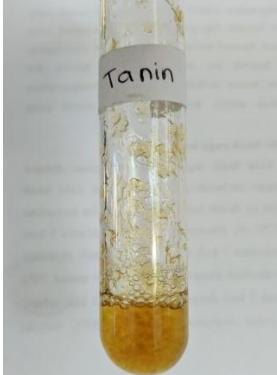
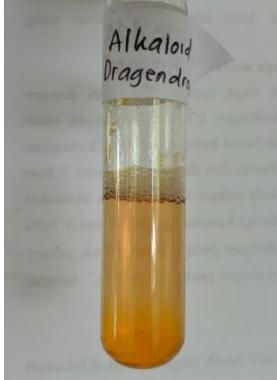
$$1. \text{ bobot jenis} = \frac{38,2842 - 16,9953}{42,5784 - 16,9953} = 0,8321$$

$$2. \text{ bobot jenis} = \frac{36,9199 - 15,6325}{41,2155 - 15,6325} = 0,8321$$

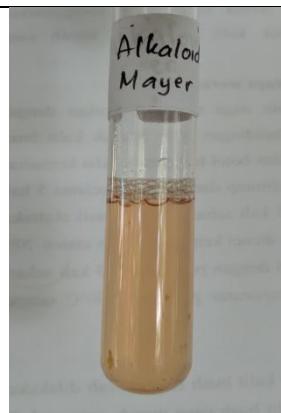
$$3. \text{ bobot jenis} = \frac{37,2153 - 15,9287}{41,5103 - 15,9287} = 0,8321$$

$$\text{Rata-rata} = 0,8321 \pm 0,000$$

**Lampiran 14. Hasil identifikasi kandungan senyawa**

Nama Uji	Serbuk	Ekstrak
Flavonoid		
Tanin		
Saponin		
Alkaloid (reagen Dragendorff)		

Alkaloid (reagen  
Mayer)



Terpenoid/steroid



**Lampiran 15. Hasil penimbangan berat badan tikus**

Kelompok	T0	T1	T2	T3
Normal	175	182	190	212
	183	191	197	220
	185	198	203	225
	179	186	198	218
	170	178	187	225
Negatif	180	176	173	165
	175	172	169	162
	182	175	171	165
	173	170	166	161
	171	168	165	160
Pembanding	175	170	176	190
	170	167	173	188
	164	161	166	182
	185	182	187	195
	188	185	193	205
125 mg/kg BB	190	187	190	205
	192	188	191	202
	185	182	184	198
	178	175	179	195
	188	184	189	205
250 mg/kg BB	175	172	177	192
	183	180	184	205
	176	173	178	195
	190	186	192	212
	182	178	184	210
500 mg/kg BB	193	189	199	215
	185	182	202	218
	179	175	188	206
	188	185	195	210
	180	176	184	200

## Lampiran 16. Perhitungan dosis dan larutan stok

### Perhitungan larutan stok

#### 1. Suspensi CMC 0,5%

$$\begin{aligned} \text{CMC 0,5\%} &= 0,5 \text{ gram / 100 ml} \\ &= 500 \text{ mg / 100 ml} \\ &= 5 \text{ mg / ml} \end{aligned}$$

#### 2. Aloksan monohidrat

Dosis aloksan adalah 150 mg/kg BB. Dosis aloksan untuk tikus adalah

$$\begin{aligned} \text{Dosis} &= \frac{\text{berat badan tikus (g)}}{1000} \times 150 \text{ mg} \\ &= \frac{200}{1000} \times 150 \text{ mg} = 30 \text{ mg / 200 g BB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Larutan aloksan 1\%} &= 1 \text{ gram / 100 ml} \\ &= 1000 \text{ mg / 100 ml} \\ &= 10 \text{ mg / ml} \end{aligned}$$

#### 3. Glibenklamid

dosis glibenklamid untuk manusia adalah 5 mg. Dosis glibenklamid untuk tikus adalah 0,09 mg / 200 g BB.

$$\begin{aligned} \text{Suspensi glibenklamid 0,009\%} &= 0,009 \text{ gram / 100 ml} \\ &= 9 \text{ mg / 100 ml} \\ &= 0,09 \text{ mg / ml} \end{aligned}$$

#### 4. Ekstrak etanol kulit buah naga merah

Dosis 125 mg/kg BB

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi 1\%} &= 1 \text{ gram / 100 ml} \\ &= 1000 \text{ mg / 100 ml} \\ &= 10 \text{ mg / ml} \end{aligned}$$

Dosis 250 mg/kg BB

$$\begin{aligned}\text{Konsentrasi 2\%} &= 2 \text{ gram / 100 ml} \\ &= 2000 \text{ mg / 100 ml} \\ &= 20 \text{ mg / ml}\end{aligned}$$

Dosis 500 mg/kg BB

$$\begin{aligned}\text{Konsentrasi 4\%} &= 4 \text{ gram / 100 ml} \\ &= 4000 \text{ mg / 100 ml} \\ &= 40 \text{ mg / ml}\end{aligned}$$

**Lampiran 17. Perhitungan volume pemberian aloksan dan larutan uji pada saat perlakuan berdasarkan data penimbangan berat badan tikus**

Hasil perhitungan dosis

Glibenklamid 0,09 mg / 200 g BB

BB tikus (g)	Dosis	Volume pemberian
170	$\frac{170 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,09 \text{ mg} = 0,076 \text{ mg}$	$\frac{0,076 \text{ mg}}{0,09 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,85 \text{ ml}$
167	$\frac{167 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,09 \text{ mg} = 0,075 \text{ mg}$	$\frac{0,075 \text{ mg}}{0,09 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,83 \text{ ml}$
161	$\frac{161 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,09 \text{ mg} = 0,073 \text{ mg}$	$\frac{0,073 \text{ mg}}{0,09 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,81 \text{ ml}$
182	$\frac{182 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,09 \text{ mg} = 0,082 \text{ mg}$	$\frac{0,082 \text{ mg}}{0,09 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,91 \text{ ml}$
185	$\frac{185 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,09 \text{ mg} = 0,083 \text{ mg}$	$\frac{0,083 \text{ mg}}{0,09 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,92 \text{ ml}$

Dosis 125 mg/kg BB = 25 mg / 200 g BB

BB tikus (g)	Dosis	Volume pemberian
187	$\frac{187 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 25 \text{ mg} = 23,37 \text{ mg}$	$\frac{23,37 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,34 \text{ ml}$
188	$\frac{188 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 25 \text{ mg} = 23,5 \text{ mg}$	$\frac{23,5 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,35 \text{ ml}$
182	$\frac{182 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 25 \text{ mg} = 22,75 \text{ mg}$	$\frac{22,75 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,27 \text{ ml}$
175	$\frac{175 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 25 \text{ mg} = 21,87 \text{ mg}$	$\frac{21,87 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,19 \text{ ml}$
184	$\frac{184 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 25 \text{ mg} = 23 \text{ mg}$	$\frac{23 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,3 \text{ ml}$

Dosis 250 mg/kg BB = 50 mg / 200 g BB

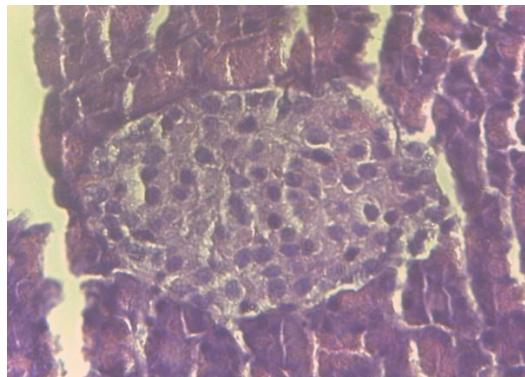
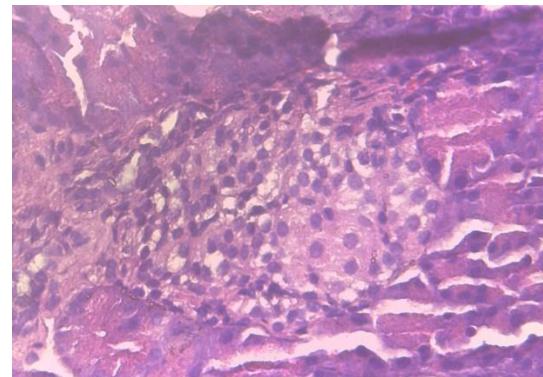
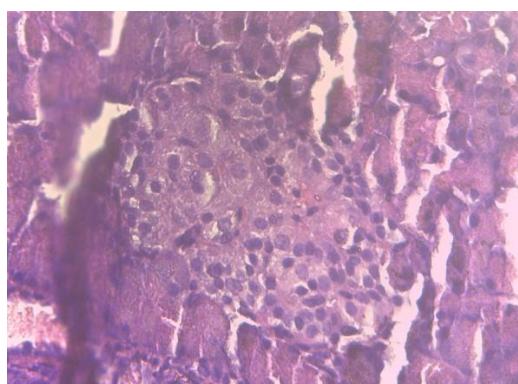
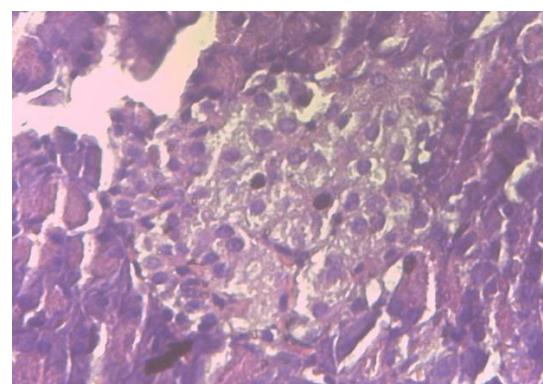
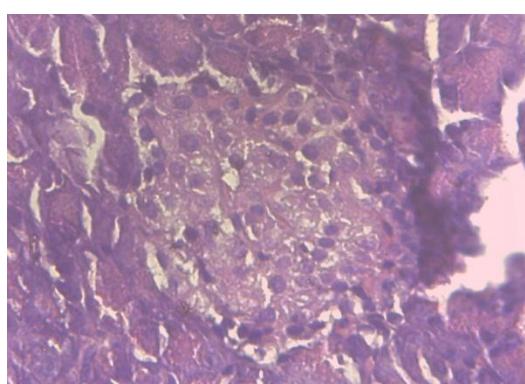
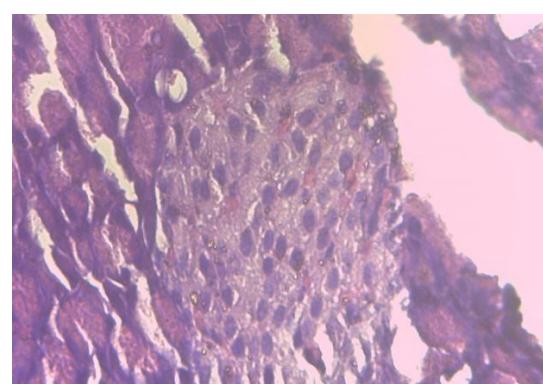
BB tikus (g)	Dosis	Volume pemberian
172	$\frac{172 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 50 \text{ mg} = 43 \text{ mg}$	$\frac{43 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,15 \text{ ml}$
180	$\frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 50 \text{ mg} = 45 \text{ mg}$	$\frac{45 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,25 \text{ ml}$
173	$\frac{173 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 50 \text{ mg} = 43,25 \text{ mg}$	$\frac{43,25 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,16 \text{ ml}$
186	$\frac{186 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 50 \text{ mg} = 46,5 \text{ mg}$	$\frac{46,5 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,32 \text{ ml}$
178	$\frac{178 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 50 \text{ mg} = 44,5 \text{ mg}$	$\frac{44,5 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,22 \text{ ml}$

Dosis 500 mg/kg BB = 100 mg / 200 g BB

BB tikus (g)	Dosis	Volume pemberian
189	$\frac{189 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 94,5 \text{ mg}$	$\frac{94,5 \text{ mg}}{40 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,36 \text{ ml}$
182	$\frac{182 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 91 \text{ mg}$	$\frac{91 \text{ mg}}{40 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,27 \text{ ml}$
175	$\frac{175 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 87,5 \text{ mg}$	$\frac{87,5 \text{ mg}}{40 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,18 \text{ ml}$
185	$\frac{185 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 92,5 \text{ mg}$	$\frac{92,5 \text{ mg}}{40 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,31 \text{ ml}$
176	$\frac{176 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 88 \text{ mg}$	$\frac{88 \text{ mg}}{40 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2,2 \text{ ml}$

**Lampiran 18. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus**

Kelompok	Kadar glukosa darah awal (mg/dl)	Kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan (mg/dl)	Kadar glukosa darah setelah diberi larutan uji hari ke- (mg/dl)			
			T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub> hari ke-7	T <sub>3</sub> hari ke-14
Normal	72	80	79	84		
	76	79	82	75		
	69	70	74	76		
	64	65	70	75		
	70	68	72	70		
	Rata-rata ± SD	70,2 ± 4,38	72,4 ± 6,73	75,4 ± 4,98	76 ± 5,05	
Negatif	69	232	234	233		
	67	242	242	243		
	68	239	241	242		
	75	240	238	239		
	70	238	239	240		
	Rata-rata ± SD	69,8 ± 3,11	238,2 ± 3,77	238,8 ± 3,11	239,4 ± 3,91	
Pembanding	68	242	142	110		
	74	243	137	112		
	72	238	141	106		
	74	247	147	114		
	65	238	149	107		
	Rata-rata ± SD	70,6 ± 3,97	241,6 ± 3,78	143,2 ± 4,82	109,8 ± 3,35	
125 mg/kg BB	68	234	163	136		
	70	242	174	145		
	75	238	169	142		
	73	235	167	140		
	66	238	168	141		
	Rata-rata ± SD	70,4 ± 3,65	237,4 ± 3,13	168,2 ± 3,96	140,8 ± 3,27	
250 mg/kg BB	70	243	153	125		
	64	247	157	131		
	72	237	150	124		
	63	242	155	129		
	71	247	158	133		
	Rata-rata ± SD	68 ± 4,18	243,2 ± 4,15	154,6 ± 3,20	128,4 ± 3,85	
500 mg/kg BB	66	245	149	117		
	77	238	143	109		
	74	243	146	113		
	70	247	151	114		
	68	249	154	118		
	Rata-rata ± SD	71 ± 4,47	244,4 ± 4,22	148,6 ± 4,28	114,2 ± 3,56	

**Lampiran 19. Hasil histopatologi organ pankreas****Kontrol normal****Kontrol negatif****Kontrol pembanding****Dosis 125 mg/kg BB****Dosis 250 mg/kg BB****Dosis 500 mg/kg BB**

**Lampiran 20. Hasil perhitungan persentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans**

Kelompok	Kode tikus	Total inti sel	Total piknotik	Persentase nekrosis	Rata-rata persentase nekrosis
Normal	1	99	6	6,06	4,69% ± 1,23
	2	82	3	3,65	
	3	115	5	4,35	
Negatif	1	128	40	31,25	35,04% ± 4,37
	2	94	32	34,04	
	3	113	45	39,82	
Pembanding	1	108	14	12,96	13,46% ± 3,26
	2	124	21	16,93	
	3	105	11	10,47	
125 mg/kg	1	107	27	25,23	27,83% ± 3,28
	2	86	23	26,74	
	3	92	29	31,52	
250 mg/kg	1	85	18	21,17	24,28% ± 3,74
	2	102	29	28,43	
	3	99	23	23,23	
500 mg/kg	1	78	10	12,82	18,00% ± 4,86
	2	112	21	18,75	
	3	98	22	22,45	

### Lampiran 21. Hasil analisa statistik kadar glukosa darah

#### Output data T0

##### Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar normal	.192	5	.200	.985	5	.962
glukosa darah T0 negatif	.274	5	.200	.867	5	.254
pembanding	.238	5	.200	.873	5	.281
dosis 125 mg/kg bb	.162	5	.200	.971	5	.884
dosis 250 mg/kg bb	.284	5	.200	.841	5	.167
dosis 500 mg/kg bb	.188	5	.200	.959	5	.801

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

##### Test of Homogeneity of Variances

Kadar glukosa darah T0

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.402	5	24	.842

##### ANOVA

Kadar glukosa darah T0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	28.000	5	5.600	.352	.876
Within Groups	382.000	24	15.917		
Total	410.000	29			

#### Output data T1

##### Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar normal	.239	5	.200	.880	5	.307
glukosa darah T1 negatif	.279	5	.200	.895	5	.382
pembanding	.229	5	.200	.903	5	.429
dosis 125 mg/kg bb	.224	5	.200	.931	5	.603
dosis 250 mg/kg bb	.220	5	.200	.896	5	.390
dosis 500 mg/kg bb	.170	5	.200	.962	5	.822

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

### Test of Homogeneity of Variances

Kadar glukosa darah T1

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.526	5	24	.219

### ANOVA

Kadar glukosa darah T1

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	118573.067	5	23714.613	1199.727	.000
Within Groups	474.400	24	19.767		
Total	119047.467	29			

Output data T2

### Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar normal	.211	5	.200	.942	5	.678
glukos						
a darah negatif	.199	5	.200	.941	5	.670
T2						
pembanding	.198	5	.200	.957	5	.787
dosis 125 mg/kg bb	.220	5	.200	.967	5	.857
dosis 250 mg/kg bb	.173	5	.200	.958	5	.794
dosis 500 mg/kg bb	.137	5	.200	.991	5	.984

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

### Test of Homogeneity of Variances

Kadar glukosa darah T2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.648	5	24	.666

### ANOVA

Kadar glukosa darah T2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	68564.800	5	13712.960	806.645	.000
Within Groups	408.000	24	17.000		
Total	68972.800	29			

**Kadar Glukosa Darah T2**Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
kontrol normal	5	75.4000				
kontrol glibenklamid	5		143.2000			
dosis 500 mg/kg BB	5			148.6000		
dosis 250 mg/kg BB	5				154.6000	
dosis 125 mg/kg BB	5					168.2000
kontrol diabetes	5					238.8000
Sig.		1.000	.335	.232	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

**Output data T3****Tests of Normality**

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar normal	.300	5	.161	.893	5	.375
glukosa negatif	.259	5	.200 <sup>*</sup>	.888	5	.345
darah T3 pembanding	.199	5	.200 <sup>*</sup>	.950	5	.737
dosis 125 mg/kg bb	.203	5	.200 <sup>*</sup>	.976	5	.914
dosis 250 mg/kg bb	.212	5	.200 <sup>*</sup>	.932	5	.613
dosis 500 mg/kg bb	.184	5	.200 <sup>*</sup>	.950	5	.738

a. Lilliefors Significance Correction

<sup>\*</sup>. This is a lower bound of the true significance.**Test of Homogeneity of Variances**

Kadar glukosa darah T3

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.116	5	24	.988

**ANOVA**

Kadar glukosa darah T3

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	77624.567	5	15524.913	1032.699	.000
Within Groups	360.800	24	15.033		
Total	77985.367	29			

**Kadar Glukosa Darah T3**Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
kontrol normal	5	76.0000				
kontrol glibenklamid	5		109.8000			
dosis 500 mg/kg BB	5			114.2000		
dosis 250 mg/kg BB	5				128.4000	
dosis 125 mg/kg BB	5					140.8000
kontrol diabetes	5					239.4000
Sig.		1.000	.488	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

**Hasil analisa statistik % penurunan glukosa darah**Output  $\Delta$  T1**Tests of Normality**

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
% Penurunan glukosa darah T1						
kontrol normal	.253	5	.200	.884	5	.327
kontrol diabetes	.194	5	.200	.891	5	.362
kontrol glibenklamid	.259	5	.200	.947	5	.717
dosis 125 mg/kg BB	.193	5	.200	.968	5	.864
dosis 250 mg/kg BB	.210	5	.200	.940	5	.663
dosis 500 mg/kg BB	.229	5	.200	.910	5	.465

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

**Test of Homogeneity of Variances**

% Penurunan glukosa darah T1

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.819	5	24	.039

**ANOVA**

% Penurunan glukosa darah T1

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10413.157	5	2082.631	669.718	.000
Within Groups	74.633	24	3.110		
Total	10487.790	29			

% Penurunan glukosa darah T1

Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
kontrol normal	5	-4.3640				
kontrol diabetes	5		-.2560			
dosis 125 mg/kg BB	5			29.1520		
dosis 250 mg/kg BB	5				36.4280	
dosis 500 mg/kg BB	5				39.2020	39.2020
kontrol glibenklamid	5					40.7120
Sig.		1.000	1.000	1.000	.168	.753

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Output Δ T2

**Tests of Normality**

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
% Penurunan glukosa darah T2	kontrol normal	.173	5	.200	.991	5	.984
	kontrol diabetes	.239	5	.200	.959	5	.802
	kontrol glibenklamid	.221	5	.200	.919	5	.523
	dosis 125 mg/kg BB	.267	5	.200	.844	5	.178
	dosis 250 mg/kg BB	.203	5	.200	.969	5	.867
	dosis 500 mg/kg BB	.202	5	.200	.936	5	.636

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

**Test of Homogeneity of Variances**

% Penurunan glukosa darah T2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.026	5	24	.003

**ANOVA**

% Penurunan glukosa darah T2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	18601.044	5	3720.209	376.794	.000
Within Groups	236.960	24	9.873		
Total	18838.003	29			

**% Penurunan glukosa darah T2**Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
kontrol normal	5	-5.3660			
kontrol diabetes	5	-.5040			
dosis 125 mg/kg BB	5		40.6920		
dosis 250 mg/kg BB	5			47.2040	
dosis 500 mg/kg BB	5				53.2760
kontrol glibenklamid	5				54.5580
Sig.		.180	1.000	.054	.986

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

**Lampiran 22. Hasil analisa statistik persentase nekrosis sel endokrin pulau Langerhans**

**Tests of Normality**

kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perse normal	.274	3	.	.945	3	.547
negatif	.257	3	.	.961	3	.620
pembanding	.227	3	.	.983	3	.749
dosis 125 mg/kg bb	.297	3	.	.917	3	.443
dosis 250 mg/kg bb	.277	3	.	.941	3	.533
dosis 500 mg/kg bb	.227	3	.	.982	3	.746

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**  
persentase nekrosis sel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.871	5	12	.528

**ANOVA**  
persentase nekrosis sel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1755.680	5	351.136	26.455	.000
Within Groups	159.276	12	13.273		
Total	1914.955	17			

**Persentase nekrosis sel**  
Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
kontrol normal	3	4.6833			
kontrol glibenklamid	3	13.4533	13.4533		
dosis 500 mg/kg BB	3		18.0067	18.0067	
dosis 250 mg/kg BB	3			24.2767	
dosis 125 mg/kg BB	3			27.8300	27.8300
kontrol diabetes	3				35.0367
Sig.		.099	.653	.055	.223

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.