

Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis Pada Profil Lipid Tikus Diabetik

by Ardi Pramono

Submission date: 02-Jan-2018 11:50AM (UTC+0700)

Submission ID: 899883920

File name: garuh_Ekstrak_Kulit_Manggis_Pada_Profil_Lipid_Tikus_Diabetik.pdf (586.21K)

Word count: 12173

Character count: 73719

BAB I PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia kronik dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang berhubungan dengan terjadinya kekurangan sekresi insulin atau aksi insulin baik secara mutlak maupun relatif (ADA, 2007). Schoenfelder, et al., 2006). Estimasi prevalensi diabetes mellitus (DM) pada dewasa (usia 20-79 tahun) sebanyak 6,4% atau 285 juta orang pada tahun 2010 dan akan meningkat menjadi 7,7% atau 439 juta orang pada 2030 (Shaw *et al.*, 2010). Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi type 1 yang tergantung insulin dan type 2 yang tidak tergantung insulin.

Penyakit DM dapat memberikan problem yang serius selain dari penyakitnya sendiri. Data pada tahun 2005 di Amerika Serikat menyebutkan bahwa diabetes membutuhkan biaya hingga 130 miliar USD, yaitu 92 miliar USD adalah biaya medis langsung dan 40 miliar USD adalah kerugian tidak langsung seperti kecacatan, kehilangan pekerjaan dan kematian (Cheng, 2005). Penyakit DM bersifat degeneratif, apabila penyakit ini tidak dikendalikan dengan baik, maka dapat menimbulkan penyulit (komplikasi) yang berakibat fatal. Komplikasi yang dapat diakibatkan oleh rendahnya kontrol diabetes berupa penyakit vaskular sistemik (percepatan aterosklerosis), penyakit jantung, penyakit mikrovaskular pada mata sebagai penyebab kebutaan dan degenerasi retina (retinopati diabetik), katarak, kerusakan ginjal sebagai penyebab gagal ginjal serta kerusakan saraf tepi (neuropati diabetik) (Halliwell, 1999).

Kolesterol merupakan pembawa trigliserida. Kadar kolesterol total meliputi kadar kolestrol *very low density lipoprotein (VLDL)*, *low density lipoprotein (LDL)*, dan *high density lipoprotein (HDL)*. Abnormalitas lipid pada penderita diabetik berperan penting dalam menyebabkan aterosklerosis diabetik (Ugwu, 2009). Ketidaknormalan metabolisme lipid ini kemungkinan karena stress oksidatif dan terbentuknya radikal bebas, mempengaruhi mobilisas FFA secara berlebihan, dan menyebabkan terjadinya hipertriasilgliseriolema. Proses metabolisme lipid yang tidak normal menyebabkan kadar trigeserida (TG), *low density lipoprotein (LDL)* meningkat dan *high density lipoprotein (HDL)* menurun (Suyono, 2000). Peningkatan

kadar trigliserida (TG) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) diketahui sebagai faktor resiko terjadinya aterosklerosis, sedangkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) mempunyai hubungan yang terbalik dengan faktor resiko aterosklerosis. Semakin tinggi kadar kolesterol HDL, semakin rendah resiko terjadinya aterosklerosis (Ugwu , 2009).

Penderita diabetes mellitus dapat menjaga kadar glukosa darah dengan cara menjaga pola makan dan aktivitas fisik. Pola makan yang tidak sehat, seperti makanan siap saji, makanan berlemak, dan makanan berkarbonhidrat tinggi, dapat memicu diabetes mellitus. Bila tidak di kontrol dengan benar akan menyebabkan komplikasi berupa gangguan pada tubuh dan hingga kematian (Wijayakusuma , 2005). Penderita diabetes mellitus juga dapat di atasi dengan obat seperti anti diabetika oral dan suntik insulin, tetapi pengobatan medis ini kadang-kadang sulit di lakukan. Selain dengan obat-obat yang bersifat kimiawi, kulit manggis berpotensi sebagai obat antidiabetik dan antioksidan.

Kandungan kimia kulit manggis adalah xanton, mangostin, garsinon, flavonoid dan tanin. Senyawa turunan xanthone mempunyai aktivitas biologi sebagai antibakteri, antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, dan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker usus. (Nilar *et al* ,2005). Manggis telah lama digunakan sebagai tanaman obat di Asia Tenggara termasuk dalam mengobati komplikasi diabetes (Devalaraja, *et al.*, 2011). Kulit manggis mengandung komponen kimia bersifat sebagai antioksidan yang kuat yakni xanthone. (Jung *et al.*, 2006). Xanthone juga dapat mengurangi LPS (lipopolisakarida) sebagai induksi ekspresi gen pro inflamasi misalnya TNF - α , IL-6, IFN- γ dan IL-10 yang nantinya dapat meningkatkan *Reaktif Oxygen Species (ROS)* (Bumrungpert, *et al.*, 2010). Kemampuan xanthone yang juga potensial adalah menangkal radikal bebas dan melindungi LDL dari oksidasi (Williams, *et al*, 1995). LDL yang partikelnya kecil sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterosgenik (Adam, 2006). Turunan xanthone yaitu mangostin juga memiliki kemampuan untuk menurunkan lipolisis, meningkatkan aktifitas lipoprotein lipase dan menurunkan pembentukan kolestrol LDL sehingga kolesterol menurun (Asari, 2012). Peningkatan suplai antioksidan yang cukup akan membantu pencegahan komplikasi klinis diabetes mellitus (Rahbani,1999).

Beberapa penelitian tentang kulit manggis telah dilakukan. Manurung, Barung, dan Bodhi (2012), melakukan penelitian efek antihiperqlikemia dari ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi sukrosa. Pada penelitian ini ditemukan bahwa ekstrak kulit buah manggis 20% (*Garcinia mangostana* L.) memiliki efek antihiperqlikemia yang sama dengan glibenklamid terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi sukrosa. Penelitian Dachriyanus, dkk, tentang dosis letal dan efek terhadap profil lipid (Lethal Dosis 50 LD₅₀) menunjukkan hasil bahwa pemberian senyawa α -mangostin pada dosis 30, 100, dan 300 mg/kg BB dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL serta meningkatkan kadar HDL darah mencit putih jantan secara sangat bermakna ($p < 0,01$). Pemberian α -mangostin dengan dosis 10 g/kg BB tidak menyebabkan kematian pada hewan percobaan dalam waktu 24 jam setelah senyawa diberikan, sehingga senyawa ini dapat dikatakan aman.

Saat ini, prevalensi DM tipe 2 terus meningkat dibandingkan DM type 1. Pada tahun 2020, jumlah penderita DM tipe 2 diperkirakan akan mencapai 250 orang di seluruh dunia (Shulman, 2000). Indonesia sendiri menempati urutan ke-9 dalam estimasi epidemiologi DM dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan akan terus naik menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus (Shaw *et al.*, 2009).

BAB II

DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM) merupakan kelainan endokrin yang banyak dijumpai di Indonesia dengan prevalensi sebesar 1,5-2,3%. Diabetes Mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemi yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular dan makrovaskular (Widijanti, 2003).

1. Klasifikasi Diabetes Mellitus

A. Diabetes Tipe 1

Etiologi Diabetes Mellitus tipe 1 adalah adanya destruksi sel β pulau Langerhans, yang diakibatkan oleh proses autoimun. Secara patologi terlihat adanya peradangan pankreas (insulitis) yang ditandai dengan adanya infiltrasi makrofag dan limfosit T teraktivasi di sekitar dan di dalam sel islet, kadang-kadang dijumpai virus yang merusak sitoplasma sel. Kerusakan ini akan menyebabkan terbentuknya antibodi ICA (*Islet Cell Antibody*) yang mengganggu produksi insulin (Gustaviani, 2007; Foster, 2000). Insulitis dapat disebabkan oleh virus, seperti virus cocksakie, rubella, herpes dan lain-lain, dan biasanya hanya menyerang sel beta, sel alfa dan sel delta tetap utuh (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2006).

B. Diabetes Tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 pada umumnya lebih bersifat genetik. Tipe ini mencakup lebih dari 90 % dari semua populasi diabetes. Pada Diabetes jenis ini dijumpai kadar insulin normal atau meningkat yang disebabkan oleh sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin karena kurangnya reseptor insulin pada organ target sehingga terjadi defek relatif pankreas untuk mensekresi insulin (Foster, 2000 ; Gustaviani, 2007; Suyono, 2005).

C. Idiopatik Diabetikum

Beberapa bentuk dari diabetes tipe 1 etiologinya belum diketahui. Beberapa orang DM type ini memiliki permanen insulinopenia dan rentan terhadap ketoasidosis, tetapi tidak memiliki bukti autoimunitas. Meskipun hanya sebagian kecil dari pasien dengan tipe 1 diabetes masuk ke dalam kategori ini, kebanyakan penderita idiopatik diabetikum berasal dari Afrika atau Asia. Individu dengan diabetes bentuk ini menderita ketoasidosis episodik dan menunjukkan berbagai tingkat kekurangan insulin. (American journal of diabetes 2006).

D. Diabetes mellitus gestasional (DMG)

Diabetes mellitus gestasional adalah suatu gangguan toleransi karbohidrat yang terjadi atau diketahui pertama kali pada saat kehamilan berlangsung. Definisi ini juga mencakup pasien yang sebetulnya sudah mengidap DM tetapi belum terdeteksi dan baru diketahui saat terjadi kehamilan (American journal of diabetes 2006).

E. Diabetes Tipe Lain, menurut ADA (*American Diabetes Association, 2007*).

- I. Defek genetik fungsi sel beta :
 - a. *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY) 1, 2, 3
 - b. DNA mitokondria
- II. Defek genetik kerja insulin
- III. Penyakit eksokrin pancreas
 - a. Pankreatitis
 - b. Tumor/ pankreatektomi
 - c. Pankreatopati fibrokalkulus
 - d. Endokrinopati
- IV. Akromegali
 - a. Sindroma Cushing
 - b. Feokromositoma
 - c. Hipertiroidisme

2. Patofisiologi diabetes mellitus

A. Diabetes mellitus tipe 1

Tipe 1 dibagi menjadi 2 yaitu 1A (autoimun) dan 1B (idiopatik). Diabetes mellitus tipe 1 dianggap sebagai penyakit dengan konsep akut, dan secara umum pada subtype 1a didefinisikan sebagai penyakit kekebalan kronis. Secara genetik, DM jenis ini ditandai dengan hilangnya kemampuan pankreas dalam mengeluarkan sel beta insulin yang dimulai dengan tanda subklinis fase prodromal selama bertahun-tahun dan dikaitkan dengan kelainan imunologi.

Gen dan lingkungan dapat memicu timbulnya diabetes mellitus tipe 1. Secara patologi terlihat adanya peradangan pankreas (insulitis) yang ditandai dengan adanya infiltrasi makrofag dan limfosit T teraktivasi di sekitar dan di dalam sel islet, kadang dijumpai virus yang merusak sitoplasma sel. Sehingga kerusakan ini akan menyebabkan terbentuknya antibodi ICA (Islet Cell Antibody) yang mengganggu produksi insulin (Gustaviani, 2007; Foster, 2000).

B. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 pada umumnya lebih bersifat genetik. (Gustaviani, 2007; Foster, 2000). Pada Diabetes jenis ini dijumpai kadar insulin normal atau meningkat yang disebabkan oleh sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin karena kurangnya reseptor insulin pada organ target sehingga terjadi defek relatif pankreas untuk mensekresi insulin (Foster, 2000; Gustaviani, 2007; Suyono, 2005). Pada penderita yang obesitas, kelainan primernya adalah resistensi insulin di jaringan perifer seperti otot dan lemak sehingga terjadi peningkatan kebutuhan insulin. Sedangkan pada penderita yang non obesitas, kelainan primernya berupa kerusakan sel beta dan kelainan sekundernya di jaringan perifer (Foster, 2000; Gustaviani, 2007).

Adanya hiperglikemi dan penimbunan lemak, misalnya pada penderita obesitas akan meningkatkan ROS (*reactive oxygen species*) dalam berbagai mekanisme. Timbulnya ROS akan mengganggu keseimbangan reaksi redoks dalam tubuh, menurunkan enzim antioksidan dan menyebabkan peningkatan

radikal bebas. Proses ini disebut sebagai stress oksidatif. Meningkatnya stress oksidatif menyebabkan disregulasi jaringan adiposa dan merupakan awal dari patofisiologi terjadinya sindroma metabolik, hipertensi, dan aterosklerotik. Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa stress oksidatif menjadi dasar patomekanisme dari insulin resisten dan DM type II (Meigh, *et al*, 2007). Pada resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum yang khas, yaitu peningkatan kadar trigliserida, subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau *lipid triad* dan kolesterol HDL yang rendah (Adam, 2006). Menurut Ronald (2004), resisten insulin dan diabetes tipe 2 dihubungkan dengan pengelompokan plasma lipid yang saling berhubungan dan tidaknormalan lipoprotein, yang termasuk didalamnya menurunnya kadar HDL, kadar LDL kecil padat yang predominan, dan meningkatnya kadar trigliserid.

BAB III

METABOLISME LIPID PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2

Kelainan utama metabolisme lemak pada diabetes mellitus tipe 2 adalah percepatan katabolisme lemak, disertai peningkatan pembentukan benda-benda keton, dan penurunan sintesis asam lemak dan trigliserida. Kelainan ini terjadi akibat efek insulin terhadap metabolisme lemak. Insulin mengaktivasi lipoprotein lipase di dalam kapiler darah, yang berfungsi untuk menghidrolisis trigliserida. Insulin juga meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel hati, kemudian glukosa akan masuk jalur glikolisis, diubah menjadi piruvat dan hasil akhir berupa asetil-KoA, yang merupakan substrat awal sintesis asam lemak. Apabila kadar insulin berkurang, maka sintesis asam lemak dan trigliserida akan berkurang. Pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke dalam sirkulasi darah juga terhambat (Guyton, 2006)

Pada diabetes mellitus tipe 2, terdapat penurunan perubahan glukosa menjadi asam lemak karena defisiensi glukosa intrasel. Insulin menghambat lipase peka-hormon di jaringan adiposa sehingga dengan tidak adanya hormon ini kadar asam lemak bebas (FFA, NEFA, UFA) dalam plasma menjadi lebih dari dua kali lipat. (Price, 2006; Mogensen, 2002). Pada diabetes mellitus tipe 2 yang tidak terkontrol, kadar trigliserida dan kilomikron serta FFA plasma meningkat. Peningkatan konstituen-konstituen ini terutama disebabkan oleh penurunan pengangkutan trigliserida ke dalam depot lemak. Penurunan aktivitas lipoprotein lipase juga berperan dalam penurunan pengangkutan ini.

Kadar kolesterol total juga meningkat dan berperan dalam percepatan timbulnya aterosklerosis. Peningkatan kadar kolesterol total disebabkan oleh meningkatnya kadar VLDL dan LDL, akibat peningkatan produksi VLDL oleh hati atau penurunan pengeluaran VLDL dan LDL dari sirkulasi (Price, *et al.*, 2006; Guyton, 2006).

1. Hubungan Antara Kolesterol Dengan Diabetes Mellitus

Kolesterol merupakan komponen yang esensial membran sel, lapisan luar lipoprotein plasma dan juga merupakan prekursor dari semua jenis steroid seperti

kortikosteroid, hormon seks, asam empedu dan vitamin D (Guyton, 2006; Mayes, 2003). Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi konsentrasi kolesterol dalam plasma adalah konsumsi kolesterol yang berfungsi sebagai kontrol umpan balik intrinsik, diet tinggi lemak jenuh, sedangkan diet lemak tidak jenuh akan menekan konsentrasi kolesterol plasma. Kekurangan insulin atau hormon steroid akan meningkatkan konsentrasi kolesterol darah sedangkan kelebihan hormon steroid akan menurunkan konsentrasi kolesterol plasma (Guyton dan Hall, 2006).

Peran penting kolesterol bagi tubuh diantaranya adalah sebagai komponen utama membran sel yang menentukan permeabilitasnya, sebagai pelindung sel syaraf dalam bentuk selaput myelin yang menentukan kinerja penghantaran stimulus, sebagai prekursor asam empedu yang berperan dalam pencernaan dan penyerapan lemak, sebagai prekursor pembentukan hormon steroid dan adrenal, merupakan komponen penting lipoprotein plasma sebagai alat transportasi lemak dan komponen larut lemak lainnya, serta sebagai prekursor vitamin D (Sardesai, 2003).

Menurut Guyton (1997) kekurangan insulin menyebabkan pengurangan sintesis lemak, mempermudah mobilisasi lemak dari jaringan dan meningkatkan penggunaan lemak. Pada diabetes berat, seseorang dapat sangat kurus karena pengurangan cadangan lemak. Sebaliknya, kelebihan insulin sangat menambah persediaan glukosa pada sel, yang menghambat penggunaan lemak dan menambah pemasukan lemak. Insulin juga langsung menambah pemasukan asam lemak ke sel lemak, jadi menambah lagi cadangan lemak disamping mengurangi penggunaan lemak untuk energi.

Noortiningsih (2004) menyatakan, penyakit diabetes atau disebut diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit menahun yang ditandai dengan kadar gula darah melebihi nilai normal (hiperglikemia). Pada penderita diabetes mellitus, gangguan fungsi hormon insulin akan menyebabkan pula gangguan metabolisme lemak, yang ditandai dengan meningkatnya kadar beberapa zat turunan lemak seperti trigliserida dan kolesterol. Peningkatan trigliserida dan kolesterol merupakan akibat penurunan pemecahan lemak yang terjadi karena penurunan aktivitas enzim-enzim pemecah lemak yang kerjanya dipengaruhi oleh insulin.

Kelainan utama metabolisme lemak pada diabetes adalah peningkatan katabolisme lipid, dengan peningkatan pembentukan benda-benda keton, dan

penurunan sintesis asam lemak dan gliserida. Manifestasi kelainan metabolisme lipid demikian menonjol sehingga diabetes dinamakan “lebih merupakan suatu penyakit metabolisme lemak daripada metabolisme karbohidrat (Ganong, 1983).

Akibat abnormalitas metabolisme, penderita diabetes dapat mengalami komplikasi metabolik berupa hiperlipidemia. Oleh sebab itu terapi diet bagi penderita diabetes idealnya tidak hanya ditujukan untuk menekan peningkatan kadar glukosa darah tetapi juga menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida plasma darah (Levine, 1993). Abnormalitas lipid yang umum terjadi pada penderita DM tipe 2 berupa hipertrigliseridemia dengan kadar kolesterol HDL yang rendah. Begitu pula kurangnya kontrol pada penderita DM tipe 1 menyebabkan peningkatan kadar kolesterol LDL dan trigliserida. Kondisi tersebut meningkatkan resiko terhadap penyakit kardiovaskular (Sardesai, 2003).

Gambaran patologik DM sebagian besar dapat dihubungkan dengan salah satu efek utama akibat kurangnya insulin yaitu berkurangnya pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh, peningkatan metabolisme lemak yang menyebabkan terjadinya metabolisme lemak abnormal disertai endapan kolesterol pada dinding pembuluh darah sehingga timbul gejala aterosklerosis serta berkurangnya protein dalam jaringan tubuh (Guyton CA. 1996).

Pada kondisi diabetik dapat juga terjadi peningkatan konsentrasi trigliserida, lipoprotein, kilomikron, asam lemak bebas. Hal ini terjadi karena aktifnya enzim lipase sensitif hormon akibat tidak adanya insulin. Insulin berperan sebagai efektor penghambat aktivitas HMG-KoA Reduktase. Ketika aktivitas HMG-KoA reduktase tidak dihambat, maka terjadilah peningkatan sintesis kolesterol yang pada akhirnya dapat menimbulkan hiperkolesterolemia sebagai salah satu bentuk dislipidemia(11).

Fungsi tubuh secara fisiologis seperti sistem vaskuler maupun endokrin akan mengalami penurunan dengan bertambahnya umur sehingga akan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi kronik pada penderita DM tipe 2 seperti PJK. (Hogikyan RV et al, 2003). Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya komplikasi PJK pada DM bersama-sama dengan kurangnya aktifitas fisik, dislipidemia dan hipertensi (Wittles EH et al, 1992). Ketidapatuhan diet DM akan membuat tidak terkontrolnya kadar glukosa darah, kadar kolesterol dan trigliserida (Garg A et al, 2003).

Hormon insulin adalah salah satu hormon efektor yang berperan menghambat aktivitas enzim HMG-KoA pada alur biosintesis kolesterol. Jika kadar insulin rendah maka hambatan tersebut berkurang sehingga berpotensi terjadi peningkatan sintesis kolesterol yang menimbulkan hiperkolesterolemia.

2. Stress Oksidatif pada Diabetes Mellitus

Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan (Ueno, 2002). Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif. Stres oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan tersebut merupakan keistimewaan diabetes mellitus yang terjadi sejak awal penyakit (Nuttal, 1999).

Hiperglikemia akan memperburuk dan memperparah pembentukan ROS melalui beberapa mekanisme. ROS akan meningkatkan pembentukan ekspresi *Tumour necrosis factor- α* (TNF- α) dan memperparah stres oksidatif. TNF- α dapat mengakibatkan resistensi insulin, meningkatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β , meningkatkan kadar trigliserida dan menurunkan kadar HDL (Tiwari, 2002).

BAB IV

Lipoprotein

Lipid plasma utama terdiri atas kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan *free fatty acid*. Lipid ini bersifat hidrofobik oleh karena itu sirkulasinya dalam darah adalah dalam bentuk kompleks lipid-protein atau lipoprotein. Plasma lipoprotein sendiri berdasarkan densitasnya, terdiri atas kilomikron, VLDL, LDL dan HDL (Oentoseno, 2006). HDL adalah sebagai berikut:

1. Jenis-jenis lipoprotein (Tirtawinata, 2006):

A. Kilomikron (*Chylomicron*)

Kilomikron merupakan alat pengangkut lemak dari usus ke seluruh tubuh. Lemak utama yang diangkut oleh kilomikron adalah trigliserida, oleh karena itu kilomikron mengandung sekitar 86% trigliserida, 8,5% fosfolipid, 3% kolesterol dan 2% protein. Kilomikron adalah lipoprotein yang paling besar ukurannya dan mempunyai densitas paling rendah. Pembentukan kilomikron dalam dinding usus sesuai dengan jumlah trigliserida yang diserap.

B. Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

VLDL sebagian dibentuk di dinding usus dan sebagian lain disintesis di dalam hati. VLDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung trigliserida yang diangkut dari usus ke seluruh jaringan tubuh. VLDL juga mengandung apolipoprotein B (apoB), apolipoprotein C (apoC) dan apolipoprotein E (apo E). VLDL di jaringan tubuh melepaskan trigliserida dengan bantuan lipoprotein lipase untuk digunakan sebagai sumber energi dan sebagai lemak cadangan. Lepasnya trigliserida mengakibatkan VLDL dapat mengikat kolesterol, fosfolipid dan protein dari lipoprotein lain dalam aliran darah dan dengan demikian VLDL berubah menjadi LDL.

C. Intermediate density lipoprotein (IDL)

IDL adalah lipoprotein antara yang terbentuk pada saat konversi VLDL menjadi LDL. Lipoprotein yang dibentuk di usus dan hati ini, akan mengalami

modifikasi oleh enzim setelah disekresi. Proses ini diatur oleh komponen protein yang terdapat pada partikel yang disebut apolipoprotein.

D. Low Density Lipoprotein (LDL)

LDL bersifat *atherogenik* yaitu menyebabkan terjadinya proses atherosklerosis. Gagal jantung atau disebut penyakit jantung koroner diakibatkan oleh atherosklerosis yang terjadi di arteri koronari yang mengalirkan darah ke jantung, oleh karena itu LDL dikenal sebagai “kolesterol jahat”.

E. High Density Lipoprotei (HDL)

HDL adalah lipoprotein yang mempunyai kepadatan yang tinggi. Densitas lipoprotein akan meningkat apabila kadar proteinnya naik dan kadar lemaknya berkurang. HDL disintesis dan disekresi oleh hati dan usus. HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam darah dari jaringan tubuh ke hati, jadi kebalikan dari fungsi LDL.

2. Metabolisme Lipoprotein

Lipid plasma berasal dari makanan atau disintesis dalam badan. Lipid sukar larut dalam air. Pengangkutannya dalam tubuh berbentuk kompleks dengan protein yang disebut lipoprotein. Lipoprotein tersusun atas inti yang sukar larut (non polar) yang terdiri atas ester kolesterol dan trigliserida serta bagian yang mudah larut (polar) yang terdiri dari protein, fosfolipid dan kolesterol bebas (*Namara, et al., 2000*).

Kolesterol LDL dibentuk melalui jalur endogen. Hati merupakan sumber utama lipid endogen. Trigliserida disintesis dari gliserol dan asam lemak yang berasal dari cadangan lemak atau glukosa. Kolesterol dapat berasal dari hati atau dari lipoprotein seperti remnant kilomikron. Lipid ini dibawa dari hati dalam bentuk VLDL yang mengandung apo B, apo C dan apo E. Pada jaringan perifer, trigliserida VLDL berkurang karena dihidrolisis oleh lipoprotein lipase. Remnant VLDL atau IDL yang mengandung trigliserida dan kolesterol selain apo B dan apo E, dapat dengan segera diambil oleh hati atau menjadi LDL akibat hilangnya trigliserida dan apo E. LDL akan bertahan lebih lama dalam plasma. Lipoprotein ini akan melekat pada reseptor spesifik pada permukaan sel (reseptor LDL atau reseptor apo B/E). Reseptor ini terdapat di

semua sel tetapi yang paling banyak adalah di hati. Setelah masuk ke dalam sel, partikel LDL akan dipecah oleh lisosom dan kolesterol yang dilepaskan digunakan untuk pembentukan membran sel atau untuk sintesis steroid (MC Namara, et al, 2000).

Resistensi insulin dan diabetes tipe 2 berhubungan dengan pengelompokan lipid plasma yang saling terkait dan lipoprotein kelainan, yang meliputi kolesterol HDL, dominasi kecil padat LDL partikel, dan kadar trigliserida (Haffner, 2000). Kolesterol adalah suatu zat lemak yang beredar di dalam darah, diproduksi oleh hati dan sangat diperlukan oleh tubuh, tetapi kolesterol berlebih akan menimbulkan masalah terutama pada pembuluh darah jantung dan otak. Darah mengandung 80 % kolesterol yang di produksi oleh tubuh sendiri dan 20% berasal dari makanan. Kolesterol yang diproduksi terdiri atas 2 jenis yaitu kolesterol HDL dan kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*). Bila kolesterol LDL (*High Density Lipoprotein*) jumlahnya berlebih, didalam darah akan diendapkan pada dinding pembuluh darah dan membentuk bekuan yang dapat menyumbat pembuluh darah, sedangkan kolesterol HDL, mempunyai fungsi membersihkan pembuluh darah dari kolesterol LDL yang berlebihan (Siswono,2006).

Kolesterol LDL disebut juga dengan kolesterol jahat karena peningkatan kadar LDL kolesterol berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit jantung koroner. LDL merupakan sumber utama kolesterol yang terikat dengan Apo-B. Fungsi utamanya adalah meneruskan kolesterol ke jaringan ekstra hepatic yang mempunyai afinitas spesifik yang tinggi, yang disebut reseptor LDL. Melalui reseptor inilah kebutuhan kolesterol tubuh terpenuhi dan merupakan faktor penghambat sintesis kolesterol di dalam sel-sel tersebut. Kadar LDL kolesterol normal kurang dari 130 mg% (Kreisberg & Reusch, 2005).

Kolesterol HDL berperan dalam membalikkan transpor kolesterol, yang memungkinkan organ hati untuk membuang kelebihan kolesterol dalam jaringan perifer. Proses membalikkan transport kolesterol terdiri dari beberapa tahap, yaitu: aliran kolesterol dari membran sel menuju partikel penerima, esterifikasi dari kolesterol seluler oleh fosfatidilkolin-sterol *O*-asiltransferase (lesitin-kolesterol asiltransferase), transfer ester kolesterol ke partikel LDL atau VLDL dengan dukungan protein transfer ester kolesterol, dan akhirnya mengantarkan ester kolesterol

ke hati. Sifat protektif HDL terhadap produksi sitokin, oksidasi lipid, peningkatan kolesterol serta membalikkan transpor kolesterol membuat HDL berfungsi sebagai zat pelindung terhadap aterosklerosis, kerusakan organ karena peradangan maupun diabetes mellitus. Akan tetapi di sisi lain, diabetes mellitus dan peradangan menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol HDL serta mengganggu fungsi HDL (Rohrer L, 2004).

Dislipidemia sering ditemui pada resistensi insulin atau DM tipe2, meskipun dengan gula darah terkontrol. Ciri spesifik dislipidemia pada resistensi insulin adalah peningkatan trigliserida (TG), penurunan HDL, peningkatan. Pada resistensi insulin terjadi peningkatan lipolisis, sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas dalam plasma yang selanjutnya akan meningkatkan uptake asam lemak bebas kedalam liver.

Peningkatan sintesis *TG de novo* di liver dapat terjadi karena resistensi insulin merangsang ekspresi sterol regulation element binding protein (SREBP1c). Protein ini berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengaktifasi gene yang terlibat lipogenesis di liver. Protein kolesterol ester transferase dan hepatic lipase juga meningkat, yang mengakibatkan peningkatan VLDL yang kemudian menjadi small dense LDL. Peningkatan kadar VLDL ini menyebabkan peningkatan katabolisme HDL sehingga HDL menjadi rendah. Beberapa mekanisme diatas menerangkan rendahnya HDL, tingginya TG dan small dense LDL pada DM tipe2.

Berdasarkan studi epidemiologi, rendahnya HDL dan tingginya TG berhubungan erat dengan kejadian penyakit jantung koroner dibandingkan dengan total kolesterol dan LDL pada sindroma metabolic. Sebagai lipoprotein yang bersifat protektif, disamping berfungsi untuk membawa lemak ke hepar, HDL terbukti menghambat oksidasi LDL dan molekul adesi, sehingga dapat menghambat pembentukan sel busa, dan pada gilirannya menghambat progresifitas aterosklerosis. Dengan rendahnya HDL efek protektif tersebut menjadi jauh berkurang (Olsson, 2005).

Low density lipoprotein merupakan komponen lipoprotein yang terbesar pembawa kolesterol (60% total serum kolesterol), ke jaringan tubuh, yang digunakan untuk pembentukan membran atau dimetabolisme menjadi hormon steroid. LDL adalah fraksi lipoprotein terbesar dalam plasma, diperkirakan 50% dari lipoprotein LDL merupakan partikel dengan diameter 20-25 nm. LDL terdiri dari lemak yaitu

kolesterol ester , fosfolipid, kolesterol tidak teresterifikasi , dan trigliserida. Subkelas LDL4 sampai LDL7 berukuran kecil sedangkan LDL1 sampai LDL3 lebih besar dan lebih ringan. Subkelas yang dominan adalah LDL yang lebih besar dan membawa kolesterol lebih banyak, sedangkan pada kelainan lipid lebih banyak LDL dengan ukuran yang lebih kecil dan padat. (Williams, *et al.*, 2003 ; Assman *et al.*, 2002).

3. Hubungan LDL dengan Penyakit Kardiovaskular

Penderita diabetes mellitus biasanya kadar kolesterol total, LDL, trigliserida plasma tinggi. Buruknya sirkulasi ke sebagian besar jaringan akan menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan, merangsang reaksi peradangan yang akan merangsang terjadinya aterosklerosis (Kusuma, 2000). Penyakit vaskuler aterosklerotik dengan manifestasi klinik berupa penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke, saat ini merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. Kadar kolesterol LDL yang tinggi merupakan risiko terjadinya PJK. Namun demikian pada sebagian penderita PJK ditemukan kadar kolesterol LDL masih dalam batas normal (*Lamarche, et al.*, 1997). Telah dilaporkan, pasien laki-laki dengan LDL ukuran kecil dan densitas tinggi yang disebut small dense (padat kecil) LDL insiden terjadinya PJK meningkat enam kali lipat dibandingkan pasien dengan LDL ukuran normal (*St-Pierre, et al.*, 2005; *Grundy, 1997*). Ada beberapa teori mengenai sifat aterogenisitas LDL padat kecil yaitu: (*Yoshino, et al.*, 2002)

- A. Afinitas LDL padat kecil terhadap reseptor LDL kurang dibandingkan LDL normal.
- B. LDL padat kecil cenderung diambil oleh dinding vaskuler perifer daripada di hati; iii) lamanya waktu kontak antara LDL padat kecil.
- C. Endotel vaskuler memanjang sehingga menginduksi degenerasi oksidatif LDL padat kecil diendotel vaskuler dan di sirkulasi darah

LDL yang teroksidasi akan ditelan oleh makrofag untuk membentuk sel busa yang merupakan lesi awal aterosklerosis. LDL yang teroksidasi, merupakan suatu lipoperoksida yang mengganggu fungsi endotel vaskuler.

BAB IV

BUAH MANGGIS

Buah manggis berbentuk bulat dan berwarna ungu tua karena mengandung banyak antosianin pada kulitnya (Manurung, *et al.*, 2012). Moongkarndi *et al.*, (2004) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan. Selanjutnya, Weecharangsan *et al.*, (2006) menindak lanjuti hasil penelitian tersebut dengan melakukan penelitian aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis, hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas. Dari hasil skrining aktivitas antioksidan dari senyawa senyawa tersebut, yang menunjukkan aktivitas poten adalah : 8-hidroksikudraxanton, gartanin, alpha-mangostin, gamma-mangostin dan smeachxanton A. (Jung, *et al.*, 2006).

Manggis sangat bermanfaat untuk kesehatan tubuh karena diketahui kulit buah mengandung xanthone sebagai antioksidan, antiproliferatif, antiinflamasi, dan antimikrobal. Sifat antioksidannya melebihi vitamin E dan vitamin C. Xanthone merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa polyphenolic. (Iswari dan Sudaryono, 2007). Pemberian antioksidan polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, menurunkan ekspresi TNF- α . Senyawa fitokimia ternyata mampu mengurangi komplikasi diabetes melalui pengurangan stress oksidatif, ROS, dan TNF- α (Tiwari, 2002).

Turunan xanthone yaitu mangostin juga memiliki kemampuan untuk menurunkan lipolisis, meningkatkan aktifitas lipoprotein lipase dan menurunkan pembentukan kolestrol LDL sehingga kolesterol menurun (Asari, 2012). Alfa-mangostin memiliki aktivitas antioksidan dan penangkal radikal bebas. Berkaitan dengan fakta tersebut, alfa-mangostin mampu menghambat proses oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL) yang sangat berperan dalam aterosklerosis (William *et al.*, 1995). Xanthone juga potensial dalam menangkal radikal bebas dan melindungi LDL dari oksidasi (Williams, *et al.*, 1995). LDL yang partikelnya kecil sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik (Adam, 2006). Turunan xanthone, yaitu mangiferin menunjukkan bahwa senyawa tersebut berguna untuk antihiperlipidemik

dan antiatherogenik dengan cara menurunkan kadar LDL, TG , asam lemak bebas, dan dapat menaikkan kadar HDL pada tikus yang diinduksi streptozotocin (Murugananda, *et al.*, 2005) Dari hasil penelitian tersebut, mangiferin juga sebagai antiglikemia juga hipolipidemil (Dineshkumar, *et al.*, 2010).

A Klasifikasi tanaman

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas : Dilleniidae
Ordo : Theales
Famili : Clusiaceae
Genus : Garcinia
Spesies : *Garcinia mangostana* L.



Gambar 1. Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L)

B Kandungan kimia.

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tumbuhan yang berasal dari daerah Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand, Myanmar, Vietnam dan Kamboja (Hartanto, 2011). Secara umum, orang hanya mengkonsumsi buahnya saja dan cenderung membuang kulit buah manggis tersebut padahal di dalam kulit buah manggis kaya akan senyawa kimia yang bersifat sebagai antioksidan antara lain antosianin, xanton, tanin dan asam fenolat (Hartanto, 2011).

Berbagai hasil penelitian menunjukkan kulit buah manggis kaya akan antioksidan terutama antosianin, xanthone, tannin dan asam fenolat yang berguna sebagai anti diabetes, anti kanker, anti peradangan, hepatoprotektif, meningkatkan kekebalan tubuh, aromatase inhibitor, anti bakteri, anti fungi, antiplasmodial dan aktivitas sitotoksik (Permana, 2010).

C Efek farmakologis.

Kemampuan antioksidan manggis melebihi vitamin C dan E yang selama ini dikenal sebagai antioksidan yang paling efektif (Hartanto, 2011). Diduga keterlibatan oksigen reaktif menjadi penyebab terjadinya mutasi terutama dalam bentuk radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan pada kulit terluarnya sehingga sangat reaktif dan dapat merusak komponen-komponen sel termasuk asam deoksiribonukleat (DNA) (Purwadiwarsa, dkk., 2000). Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas melalui perlindungan terhadap protein, sel, jaringan dan organ-organ tubuh. Antioksidan telah terbukti dapat mencegah penuaan dini (anti aging), mencegah penyakit jantung, mencegah berbagai jenis kanker, mencegah kebutaan dan meningkatkan kekebalan tubuh (Hartanto, 2011). Beberapa laporan menyebutkan bahwa suatu antioksidan juga mempunyai aktivitas antimutagenik (Ghaskadbi, 1992; Shiraki, 1994; Rompelberg, 1995).

Senyawa xanton bersifat sebagai antioksidan dengan kadar yang tinggi terdapat dalam kulit buah manggis dan tidak ditemukan pada buah-buahan lainnya. Pemanfaatan kulit buah manggis yaitu dengan mengupas kulit manggis bagian terluar terlebih dahulu karena mengandung banyak tanin yang memiliki efek menyamak dan bila dikonsumsi dapat menutup pori-pori sel usus yang dapat mengakibatkan usus kejang dan memicu terjadinya muntah hingga diare (Mardiana, 2011).

Mangiferin adalah senyawa turunan dari xhanton yang mampu menurunkan kadar gula darah dan menurunkan resistensi insulin (Parawati, 2010). Mangiferin selain sebagai antioksidan, juga berfungsi sebagai anti diabetes dan berpotensi sebagai hipolipidemik dalam tikus diabetes tipe 2, sehingga memiliki efek yang menguntungkan dalam pengelolaan diabetes tipe 2 dengan hiperlipidemia (Dineshkumar, 2010). Mangiferin menunjukkan aktivitas anti diabetes pada dosis 30

mg/kg berat tubuh ($p < 0,01$) (Geetha *et al.*, 1997). Mangiferin berfungsi juga pada penurunan kadar LDL, VLDL, dan lebih efektif dalam menghambat *alpha glukosidase* bila dibandingkan dengan obat standar acarbose (IC 50 $83,33 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$) (Dineshkumar, 2010).

BAB V

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental terhadap hewan uji menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang di bagi menjadi 5 kelompok dan di beri perlakuan berbeda. Penelitian berlangsung di 2 tempat yaitu di Lab. Penelitian Farmasi UMY untuk pembuatan ekstrak kulit manggis dan perlakuan terhadap hewan uji, berupa induksi tikus dengan alloxan untuk membuat diabetik dan diukur kadar HDL, LDL, dan kolesterol total di PAU UGM.

A. POPULASI & SAMPEL

Obyek penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Spargue Dawley. Obyek yang di teliti memiliki kriteria sebagai berikut :

1. Usia sekitar 2 bulan
2. Memiliki berat badan 200-250 gram
3. Berjenis kelamin jantan

Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 25 ekor, di bagi menjadi 5 kelompok, masing masing kelompok terdiri dari 5 ekor obyek. Masing masing kelompok akan di beri perlakuan sebagai berikut :

- a. Kelompok I sebagai kontrol negatif (tanpa perlakuan) hanya di beri air putih dan makanan biasa.
- b. Kelompok II sebagai kontrol positif diberikan glibenklamid 1 kali sehari selama 14 hari masing masing 0,09 mg/200grBB.
- c. Kelompok III sebagai sampel di berikan ekstrak kulit *Garcinia mangostan* 1 kali sehari selama 14 hari masing masing 50 mg/kgBB/hari.
- d. Kelompok IV sebagai sampel di berikan ekstrak kulit *Garcinia mangostan* 1 kali sehari selama 14 hari masing masing 100 mg/kgBB/hari.
- e. Kelompok V sebagai sampel di berikan ekstrak kulit *Garcinia mangostan* 1 kali sehari selama 14 hari masing masing 200 mg/kgBB/hari.

B. VARIABEL & DEFINISI OPERASIONAL

- a. Variabel bebas : ekstrak kulit *Garcinia mangostan* yang diberikan 1 kali sehari selama 14 hari dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB
- b. Variabel terikat : kadar HDL, LDL, dan kolesterol total
- c. Variabel terkontrol :
 - 1) Obyek penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Spargue Dawley (umur 2 bulan dan berat 200-250 gram).
 - 2) Faktor hormonal menggunakan tikus jantan agar tidak terpengaruh oleh siklus hormonal yang akan mengganggu hasil penelitian dan proses pengambilannya menggunakan randomisasi.
 - 3) Kondisi pakan dan kandang sama.
 - 4) Waktu pengambilan sampel adalah sebelum diinduksi alloxan, 48 jam setelah diinduksi alloxan dan sesudah 14 hari perlakuan.

Lama penelitian dan takaran sampel yang di uji adalah 14 hari dengan takaran sampel per hari yang berbeda untuk masing masing obyek yaitu 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB ekstrak kulit *Garcinia mangostan*

C. CARA PENGUMPULAN DATA

- a. Pembuatan ekstrak kulit *Garcinia mangostana*

Pembuatan ekstrak kulit *Garcinia mangostana* dilakukan di laboratorium *fito medicine* farmasi UMY. Kulit *Garcinia mangostana* yang telah dikupas bersih, kemudian dipotong kecil-kecil dan dikeringkan di udara terbuka. Potongan kulit *Garcinia mangostana* kemudian digiling dan dijadikan serbuk simplisia. Serbuk kulit *Garcinia mangostana* disari dengan penyari etanol 70% menggunakan metode maserasi yaitu dengan merendam serbuk simplisia dalam etanol 70% hingga 2 cm dari permukaan serbuk simplisia selama 5 x 24 jam. Selama maserasi, sesekali serbuk diaduk agar penyarian sempurna, kemudian serbuk disaring dan diambil sarinya. Serbuk di *remaserasi* menggunakan penyari yang sama

selama 3 hari. Filtrate diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga menghasilkan ekstrak kental hingga beratnya konstan.

b. Pengelompokan hewan uji

Sebanyak 25 ekor tikus ditimbang dan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor, yaitu : kelompok I sebagai kontrol negatif (tanpa perlakuan), kelompok II sebagai kontrol positif di beri Glibenklamid 0,09 mg/200grBB, kelompok III di beri ekstrak kulit *Garcinia mangostana* 50 mg/kgBB, kelompok IV di beri ekstrak kulit *Garcinia mangostana* 100 mg/kgBB, kelompok V di beri ekstrak kulit *Garcinia mangostana* 200 mg/kgBB. Setelah di bagi menjadi 5 kelompok hewan uji di adaptasi terlebih dahulu selama 3 hari.

c. Pengambilan sampel darah awal

Pengambilan sampel darah pertama di lakukan setelah 3 hari hewan uji di adaptasikan. Sebelum pengambilan darah hewan uji berpuasa selama 8-12 jam. Pengambilan sampel darah awal ini di gunakan untuk melihat kadar LDL, HDL, dan kolesterol total normal pada hewan uji sebanyak 1,5 ml.

d. Induksi Alloxan

Setelah pengambilan sampel darah awal hewan uji di induksi Alloxan. Alloxan di suntikan dengan dosis 80mg/kgBB tikus agar menderita diabetes mellitus tipe II. Alloxan dalam bentuk powder dilarutkan dalam aquades. Tiap 80 mg Alloxan dilarutkan dalam 3 ml aquades. Alloxan di suntikan secara intraperitoneal pada tikus, dihitung dengan rumus :

$$\text{Dosis aloxan/hewan} = \frac{\text{berat hewan (g)}}{1000g} \times 80mg$$

$$\text{Pelarut (aquades) /ml} = \frac{3ml}{80mg}$$

Untuk melihat reaksi yang telah ditimbulkan, maka pengambilan sampel darah berikutnya di lakukan setelah 48 jam pasca induksi alloxan dan selanjutnya di lakukan pemeriksaan kadar HDL sebagai sampel ke-1 sebelum perlakuan.

e. Pemberian placebo (akuades)

Kelompok I dari hewan uji yang telah diinduksi alloxan tidak diberi perlakuan apapun, hanya di beri akuades dan makanan biasa selama 14 hari.

f. Pemberian glibenklamid

Kelompok II dari hewan uji yang diinduksi alloxan diberi gilbenklamid dengan dosis 0,09mg/200grBB/hari selama 14 hari, dimana didapat dari hasil konversi dari dosis manusia yaitu 5mg/kgBB

Hasil konversi dosis gilbenklamid manusia pada hewan uji (mg/200grBB)
 $= 5mg \times 0,018 = 0,09mg/200grBB$

Dosis Gilbenklamid per ekor = $\frac{\text{berat hewan}(g)}{200g} \times 0,09 mg$

g. Pemberian perlakuan ekstrak kulit *Garcinia mangostana*

Kelompok III, IV, dan V dari hewan uji yang di induksi alloxan di beri ekstrak kulit *Garcinia mangostana* setiap hari, masing masing dengan dosis 50mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200mg/kgBB selama 14 hari. Sebelum di berikan kepada hewan uji, ekstrak kulit *Garcinia mangostana* di encerkan dulu dengan aquades agar dosis mencapai 3 ml.

Dosis ekstrak kelompok III (mg) = $\text{berat} \frac{\text{badan}(g)}{1000 g} \times 50 mg$

Dosis ekstrak kelompok IV (mg) = $\text{berat} \frac{\text{badan}(g)}{1000 g} \times 100 mg$

Dosis ekstrak kelompok V (mg) = $\text{berat} \frac{\text{badan}(g)}{1000 g} \times 200 mg$

h. Pengambilan data

Pengambilan data dilakukan 3 kali. Sampel darah yang akan di periksa adalah serum darah puasa, sehingga hewan uji harus di puasakan terlebih dahulu sebelum pengambilan sampel darah. Waktu pengambilan sampel adalah sebelum hewan uji diinduksi aloxan, 48 jam setelah diinduksi aloxan, dan setelah 14 hari pemberian perlakuan.

D. ANALISA DATA

Data yg diperoleh selanjutnya di masukan ke dalam rumus untuk menentukan kadar HDL

1. HDL

Metode : Presipitasi LDL, VLDL dan kilomikron

$$\text{HDL kolesterol (mg\%)} = \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standar}} \times \text{conc std (mg/dl)}$$

2. LDL dan kolesterol total

Metode enzimatik LDL kolesterol CHOD-PAP dengan spektrofotometer panjang gelombang 500nm.

$$\text{Kadar Kolesterol total} = \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standar}} \times \text{Konsentrasi standar (mg/dl)}$$

Keterangan :

1. $\Delta A \text{ sampel}$ = Absorbansi sampel – Absorbansi blanko
2. $\Delta A \text{ standar}$ = Absorbansi standar – Absorbansi blanko
3. Konsentrasi standar = 200mg% atau 5,2 mmol/l
4. Kadar LDL Kolesterol = Total kolesterol (mg%) – Kolesterol HDL (mg%)

E. Cara Penafsiran dan Penyimpulan Hasil Penelitian

Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan seperangkat komputer dengan analisis *one way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji rata-rata *Duncan* (Steel dan Torrie, 1980).

BAB VI

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

Penelitian ini menggunakan tikus putih galur spargue dawley jantan sebagai objek penelitian, berumur ± 2 bulan, mempunyai berat badan lebih antara 150-200 gram, dan sehat. Pemeliharaan tikus putih dimulai tanggal 16 april 2013 di Laboratorium PAU Universitas Gajah Mada. Aklimatisasi tikus putih dilakukan selama 5 - 7 hari.

Pada penelitian ini digunakan 25 tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok. Setiap kelompok akan diberi perlakuan berbeda. Pada kelompok 1 hanya diberi aqua sebanyak 2 ml, kelompok 2 diberi obat anti diabetik yaitu dengan dosis 0,09 mg/200gr BB ditambah 2 ml aqua, dan kelompok 3, 4,dan 5 diberi perlakuan ekstrak kulit manggis dengan dosis yang berbeda 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB ditambah 2 ml aqua.

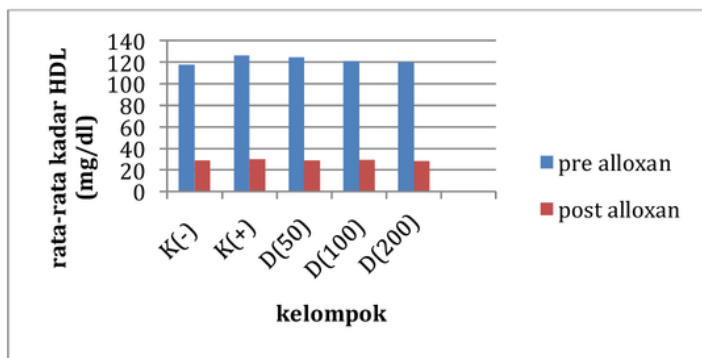
Tikus diambil darahnya melalui periorbital dan diukur kadar HDL, LDL, kolesterol total, dan glukosa untuk mengetahui kadar awal sebelum tikus diinduksi alloxan. Kadar glukosa diukur untuk mengetahui apakah tikus sudah mengalami diabetes. Tikus diinduksi alloxan dengan dosis 80 mg /kgBB.

KELOMPOK	PRE ALLOXAN	POST ALLOXAN
K(-)	73.01 \pm 1.61	197.23 \pm 6.17
K(+)	77.99 \pm 3.08	188.83 \pm 5.11
D(50)	82.27 \pm 2.42	181.99 \pm 9.89
D(100)	75.02 \pm 3.68	184.33 \pm 2.81
D(200)	84.10 \pm 1.49	183.11 \pm 7.31
Total rerata	78.4804 \pm 4.89	187.100 \pm 8.34

Tabel 1. Kadar glukosa darah sebelum dan sesudah diinduksi

KELOMPOK	PRE ALLOXAN (mg%)	POST ALLOXAN (mg%)
KEL (-)	117.88±4.70	28.83±2.80
KEL (+)	126.09±6.63	30.16±1.72
DOSIS (50)	124.37±7.34	28.70±2.50
DOSIS (100)	120.92±5.88	29.63±1.79
DOSIS (200)	119.73±4.98	28.30±2.87

Tabel 2. Rata-rata kadar HDL sebelum dan sesudah diinduksi Alloxan



Grafik 1. Rata-rata kadar HDL sebelum dan sesudah diinduksi Alloxan

Dari table 2 di atas dapat diketahui bahwa rata-rata HDL darah kontrol negatif sebelum perlakuan adalah 117.88 ± 4.70 dan sesudah perlakuan adalah 28.83 ± 2.80 sehingga didapatkan penurunan rerata 89.04 ± 3.26 . Pada kontrol positif sebelum perlakuan adalah 126.09 ± 6.63 dan sesudah perlakuan adalah 30.16 ± 1.72 sehingga didapatkan penurunan rerata 95.92 ± 6.41 . Pada dosis I sebelum perlakuan adalah 124.37 ± 7.34 dan sesudah perlakuan adalah 28.70 ± 2.50 sehingga didapatkan penurunan rerata 95.66 ± 8.86 . Pada dosis II sebelum perlakuan adalah 120.92 ± 5.88 dan sesudah perlakuan adalah 29.63 ± 1.79 sehingga didapatkan penurunan rerata 91.29 ± 4.83 . Pada dosis III sebelum perlakuan adalah 119.73 ± 4.98 dan sesudah perlakuan adalah 28.30 ± 2.87 sehingga didapatkan penurunan rerata 91.43 ± 4.83 .

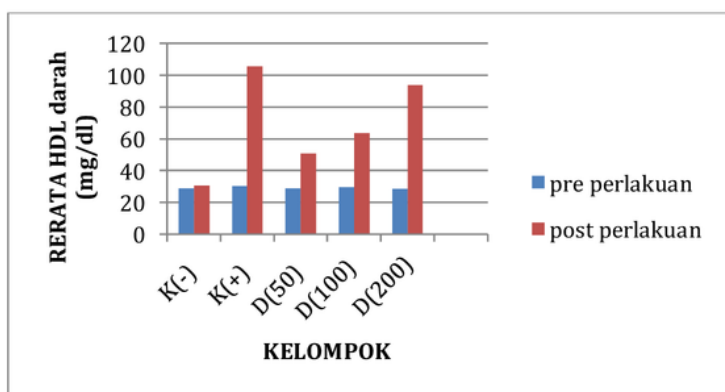
Berdasarkan grafik 1 diatas didapat hasil pengukuran selisih rata-rata kadar HDL darah 89.04 ± 3.26 pada kontrol negative. Pada kontrol positif penurunan sebesar 95.92 ± 6.41 . Pada dosis I penurunan sebesar 95.66 ± 8.86 . Pada dosis II penurunan

sebesar 91.29 ± 4.83 , sedangkan pada dosis III penurunan sebesar 91.43 ± 4.83 . Hasil uji dengan paired sample test di peroleh nilai significancy $0,00$ ($p < 0,005$), artinya terdapat perbedaan rerata HDL yang bermakna sebelum dan sesudah di induksi alloxan .

Setelah tikus diabetik, tikus dikelompokkan dan diberi perlakuan yang berbeda tiap kelompoknya, tikus diberi perlakuan ekstrak kulit manggis selama 14 hari, setelah itu tikus diukur kadar HDL darahnya. Setelah mendapatkan hasil dilakukan uji one-way anova dan paired t test .

Kelompok	Pre perlakuan	Post perlakuan
KEL (-)	28.83 ± 2.80	30.50 ± 3.08
KEL (+)	30.16 ± 1.72	105.55 ± 3.08
DOSIS (50)	28.70 ± 2.50	50.70 ± 3.32
DOSIS (100)	29.63 ± 1.79	63.54 ± 3.10
DOSIS (200)	28.30 ± 2.87	93.64 ± 4.22

Tabel 3. Rata-rata kadar HDL sebelum dan sesudah perlakuan



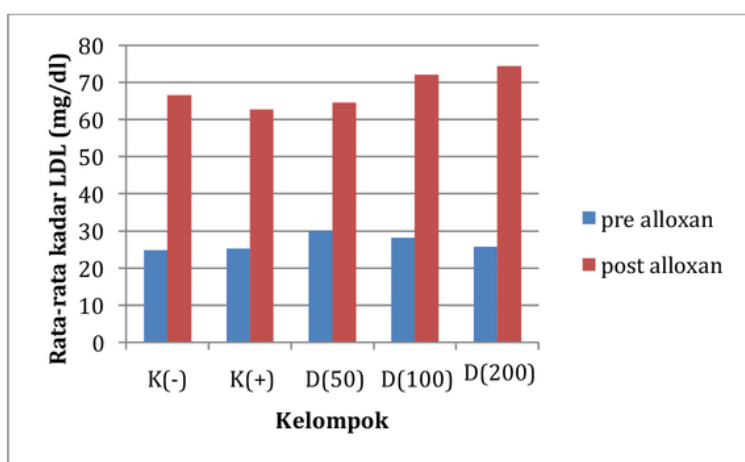
Grafik 2. Rata-rata kadar HDL sebelum dan sesudah perlakuan

Data pada tabel 3 di atas dapat diketahui bahwa rata-rata HDL darah kontrol negatif sebelum perlakuan adalah 28.83 ± 2.80 dan sesudah perlakuan adalah 30.50 ± 3.08 sehingga didapatkan peningkatan rerata $1.66 \pm 0,56$. Pada kontrol positif sebelum perlakuan adalah 30.16 ± 1.72 dan sesudah perlakuan adalah 105.55 ± 3.08 sehingga didapatkan peningkatan rerata 75.38 ± 4.43 . Pada dosis I sebelum perlakuan adalah 28.70 ± 2.50 dan sesudah perlakuan adalah 50.70 ± 3.32 sehingga didapatkan

peningkatan rerata 21.99 ± 5.37 . Pada dosis II sebelum perlakuan adalah 29.63 ± 1.79 dan sesudah perlakuan adalah 63.54 ± 3.10 sehingga didapatkan peningkatan rerata 33.91 ± 2.77 . Pada dosis III sebelum perlakuan adalah 28.30 ± 2.87 dan sesudah perlakuan adalah 93.64 ± 4.22 sehingga didapatkan peningkatan rerata 65.34 ± 4.71 . Grafik 3 di atas menunjukkan hasil pengukuran selisih rata-rata kadar HDL darah $1.66 \pm 0,56$ pada kontrol negatif, hal ini berarti terjadi peningkatan kadar HDL sebesar $1.66 \pm 0,56$. Pada kontrol positif peningkatan sebesar 75.38 ± 4.43 . Pada dosis I peningkatan sebesar 21.99 ± 5.37 . Pada dosis II peningkatan sebesar 33.91 ± 2.77 . Pada dosis III peningkatan sebesar 65.34 ± 4.71 . Data kemudian dilakukan uji statistik dengan nilai signifikansi $0,00$ ($p < 0,005$), artinya terdapat perbedaan rerata HDL yang bermakna sebelum dan sesudah perlakuan.

Kelompok	Pre alloxan (mg%)	Post alloxan (mg%)
K (-)	24.78 ± 3.11	66.50 ± 1.64
K (+)	25.27 ± 3.28	62.73 ± 4.47
D (50)	30.06 ± 7.10	64.55 ± 2.12
D (100)	28.09 ± 6.51	71.97 ± 3.61
D (200)	25.64 ± 3.93	74.28 ± 3.02

Tabel 4. Rata-rata kadar LDL sebelum dan sesudah diinduksi alloxan



Grafik 3. Rata-rata kadar LDL pre-post test Alloxan

Dari tabel 4 di atas dapat diketahui bahwa rata-rata LDL darah kontrol negatif sebelum perlakuan adalah 24.78 ± 3.11 mg% dan sesudah perlakuan adalah 66.50 ± 1.64 mg% sehingga didapatkan rerata kenaikan 41.72 ± 3.18 mg%. Pada kontrol positif sebelum perlakuan adalah 25.27 ± 3.28 mg% dan sesudah perlakuan adalah 62.73 ± 4.47 mg% sehingga didapatkan rerata kenaikan 37.46 ± 6.58 mg%. Pada dosis I sebelum perlakuan adalah 30.06 ± 7.10 mg% dan sesudah perlakuan adalah 64.55 ± 2.12 mg% sehingga didapatkan rerata kenaikan 34.49 ± 9.12 mg%. Pada dosis II sebelum perlakuan adalah 28.09 ± 6.51 mg% dan sesudah perlakuan adalah 71.97 ± 3.61 mg% sehingga didapatkan rerata kenaikan 43.88 ± 6.54 mg%. Pada dosis III sebelum perlakuan adalah 25.64 ± 3.93 mg% dan sesudah perlakuan adalah 74.28 ± 3.02 mg% sehingga didapatkan rerata kenaikan 48.64 ± 4.74 mg%.

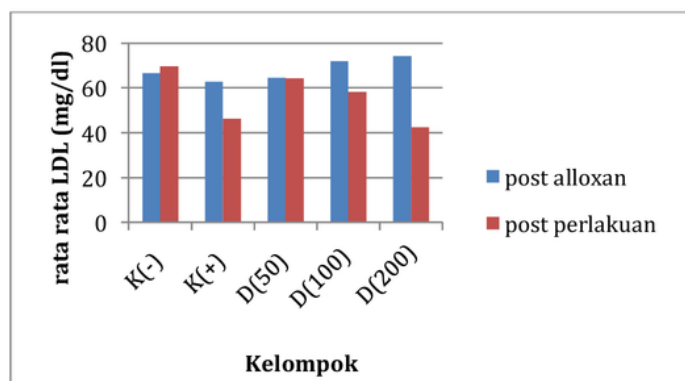
Berdasarkan diagram diatas didapat kenaikan rerata kadar LDL 41.72 ± 3.18 mg%. Pada kontrol positif didapatkan kenaikan rerata 37.46 ± 6.58 mg%. Pada dosis I didapatkan kenaikan rerata 34.49 ± 9.12 mg%. Pada dosis II didapatkan kenaikan rerata 43.88 ± 6.54 mg%. Pada dosis III didapatkan kenaikan rerata 48.64 ± 4.74 mg%. Uji statistik menunjukkan peningkatan yang signifikan masing-masing $p < 0,05$ pada semua kelompok. Artinya terdapat perbedaan rata-rata kadar LDL yang signifikan sebelum dan sesudah diberi alloxan.

Setelah tikus diabetik, tikus dikelompokkan dan diberi perlakuan yang berbeda tiap kelompoknya, tikus diberi perlakuan selama 14 hari, setelah itu tikus diukur kadar LDL darahnya. Setelah mendapatkan hasil dilakukan uji one-way anova.

Kelompok	Pre perlakuan (mg%)	Post Perlakuan (mg%)
K (-)	66.50 ± 1.64	69.65 ± 2.21
K (+)	62.73 ± 4.47	46.23 ± 3.48
D (50)	64.55 ± 2.12	64.17 ± 2.20
D (100)	71.97 ± 3.61	58.19 ± 2.09
D (200)	74.28 ± 3.02	42.36 ± 4.29

Tabel 5. Rata-rata kadar LDL sebelum dan sesudah perlakuan

Pada tabel 5 dapat diketahui bahwa rata-rata LDL darah sebelum dan sesudah perlakuan pada semua kelompok mengalami penurunan kecuali pada kelompok kontrol negatif mengalami kenaikan karena tidak diberi perlakuan.



Grafik 4. Rata-rata kadar LDL sebelum dan sesudah perlakuan

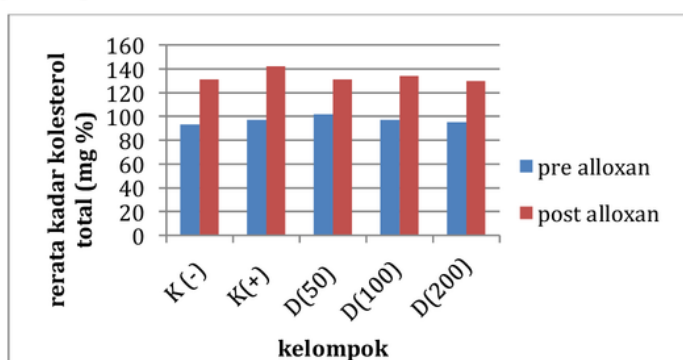
Berdasarkan grafik 4 diatas didapat rerata penurunan kadar LDL darah 3.15 ± 0.95 mg% pada kontrol negatif. Pada kontrol positif rerata penurunan 16.50 ± 3.58 mg%. Pada dosis I rerata penurunan 0.38 ± 2.93 mg%. Pada dosis II rerata penurunan 13.78 ± 4.88 mg%. Pada dosis III rerata penurunan 31.92 ± 5.97 mg%. Dosis 200 mg/kg BB terlihat menurunkan kadar LDL terbesar.

Setelah itu hasil pengukuran dihitung dengan uji Anova, didapat sig .000 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan rata-rata kadar LDL pada kelima kelompok setelah perlakuan.

KELOMPOK	PRE ALLOXAN (mg%)	POST ALLOXAN (mg%)
KEL (-)	93.18 ± 4.54	131.26 ± 5.91
KEL (+)	97.27 ± 6.48	142.37 ± 5.19
DOSIS (50)	101.89 ± 9.51	131.29 ± 5.45
DOSIS (100)	97.22 ± 7.10	134.07 ± 10.56
DOSIS (200)	94.99 ± 5.90	129.48 ± 9.62
TOTAL RATA-RATA	96.72 ± 6.77	133.80 ± 8.62

Tabel 6. Rata-rata kadar kolesterol total sebelum dan sesudah induksi alloxan

Tabel 5 di atas menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol total darah kontrol negatif sebelum induksi alloxan adalah 93.18 ± 4.54 dan sesudah induksi alloxan adalah 131.26 ± 5.91 sehingga didapatkan selisih rerata 38.07 ± 4.68 . Pada kontrol positif sebelum induksi alloxan adalah 97.27 ± 6.48 dan sesudah induksi alloxan adalah 142.37 ± 5.19 sehingga didapatkan selisih rerata 45.10 ± 6.50 . Pada dosis I sebelum induksi alloxan adalah 101.89 ± 9.51 dan sesudah induksi alloxan adalah 131.29 ± 5.45 sehingga didapatkan selisih rerata 29.40 ± 6.47 . Pada dosis II sebelum induksi alloxan adalah 97.22 ± 7.10 dan sesudah induksi alloxan adalah 134.07 ± 10.56 sehingga didapatkan selisih rerata 36.85 ± 14.05 . Pada dosis III sebelum induksi alloxan adalah 94.99 ± 5.90 dan sesudah induksi alloxan adalah 129.48 ± 9.62 sehingga didapatkan selisih rerata 34.48 ± 12.98 .



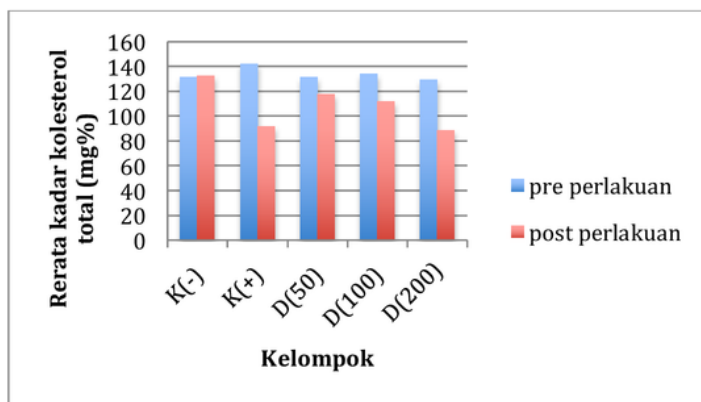
Grafik 5. Rata-rata kadar kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian alloxan

Berdasarkan grafik diatas didapat hasil pengukuran selisih rata-rata kadar kolesterol total darah 38.07 ± 4.68 pada kontrol negatif, hal ini berarti terjadi peningkatan kadar kolesterol total sebesar 38.07 ± 4.68 . Pada kontrol positif peningkatan sebesar 45.10 ± 6.50 . Pada dosis I peningkatan sebesar 29.40 ± 6.47 . Pada dosis II peningkatan sebesar 36.85 ± 14.05 . Pada dosis III peningkatan sebesar 34.48 ± 12.98 .

Setelah itu dilakukan pengukuran kadar kolesterol total sebelum dan sesudah perlakuan ekstrak kulit manggis. Berikut ini hasil pengukuran kadar kolesterol total masing-masing subyek sebelum dan sesudah perlakuan ekstrak kulit manggis.

KELOMPOK	Pre perlakuan (mg%)	Post perlakuan (mg%)
KEL (-)	131.26 ± 5.91	132.50 ± 5.58
KEL (+)	142.37 ± 5.19	91.61 ± 6.23
DOSIS (50)	131.29 ± 5.45	117.64 ± 7.56
DOSIS (100)	134.07 ± 10.56	111.76 ± 10.95
DOSIS (200)	129.48 ± 9.62	88.67 ± 3.23
TOTAL RATA-RATA	133.80 ± 8.62	108.20 ± 17.98

Table 7. Rata-rata kadar kolesterol total sebelum dan sesudah perlakuan



Grafik 6. Rata-rata kadar kolesterol total sebelum dan sesudah perlakuan

Tabel 6 di atas dapat diketahui bahwa rata-rata kadar kolesterol total darah kontrol negatif sebelum perlakuan adalah 131.26 ± 5.91 dan sesudah perlakuan adalah 132.50 ± 5.58 sehingga didapatkan selisih rerata $-1.24 \pm .92$. Pada kontrol positif sebelum perlakuan adalah 142.37 ± 5.19 dan sesudah perlakuan adalah 91.61 ± 6.23 sehingga didapatkan selisih rerata 50.75 ± 6.56 . Pada dosis I sebelum perlakuan adalah 131.29 ± 5.45 dan sesudah perlakuan adalah 117.64 ± 7.56 sehingga didapatkan selisih rerata 13.65 ± 7.82 . Pada dosis II sebelum perlakuan adalah 134.07 ± 10.56 dan sesudah perlakuan adalah 111.76 ± 10.95 sehingga didapatkan selisih rerata 22.31 ± 13.17 . Pada dosis III sebelum perlakuan adalah 129.48 ± 9.62 dan sesudah perlakuan adalah 88.67 ± 3.23 sehingga didapatkan selisih rerata 40.80 ± 10.25 .

Setelah mendapat hasil rata rata kolesterol total sebelum dan sesudah perlakuan, data diuji dengan paired sample test. Hasil diperoleh nilai significancy 0,00 ($p < 0,005$), artinya terdapat perbedaan rerata kadar kolesterol total yang bermakna sebelum dan sesudah perlakuan. Uji one way anova diperoleh nilai signifikan 0.000 ($p < 0,005$) artinya mempunyai varians data berbeda secara bermakna, pada perlakuan dosis yang memiliki efek menurunkan kadar kolesterol total adalah dosis 200mg/BB tikus.

B Pembahasan

Tikus menjadi hiperglikemia dikarenakan terdapat reduksi dari alloxan yang menghasilkan asam dialurat disertai adanya oksigen radikal yang akan berubah menjadi hydrogen peroksida dan akhirnya timbul hidroksil radikal jika terdapat ion logam seperti Fe, Cu, dan Zn. Zat radikal bebas itu merusak sel β pancreas sehingga insulin tidak dapat dihasilkan. Penyebab lainnya yakni adanya gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Alloxan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel β Langerhans pankreas. Efek tersebut diikuti oleh beberapa kejadian: influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat alloxan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel β Langerhans, lebih lanjut membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. (Szkudelski, 2001; Walde *et al.*, 2002).

Tikus hiperglikemik akan memperburuk dan memperparah pembentukan ROS melalui beberapa mekanisme. ROS akan meningkatkan pembentukan ekspresi *Tumour necrosis factor- α* (TNF- α) dan memperparah stres oksidatif. TNF- α dapat mengakibatkan resistensi insulin, meningkatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β , meningkatkan kadar trigliserida dan menurunkan kadar HDL (Tiwari, 2002).

Meningkatnya kadar glukosa darah pada pemberian alloxan dapat disebabkan oleh dua proses yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Aksi toksik alloxan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks (Watkins *et al.* 2008). Alloxan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan tingkat aktifitas yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton.

Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta pankreas (Filipponi, 2008). Meningkatnya konsentrasi kalsium sitosol juga disebabkan karena alloxan menginduksi pengeluaran kalsium dari mitokondria yang kemudian menyebabkan terganggunya proses oksidasi sel beta pankreas (Suharmiati, 2003).

Akibat rusaknya sel beta pankreas, maka insulin tidak terbentuk sehingga kadar glukosa darah meningkat. Hal ini seperti proses yang terjadi pada diabetes melitus tipe 1 pada manusia. Dean dan Matthew (1972) dalam Szkudelski (2008), mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian alloxan. Kerusakan membran akan mempermudah terjadinya kerusakan sel beta pankreas sehingga produksi insulin menurun.

Pada penelitian ini, tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama 5-7 hari, setelah itu di ukur berat badan masing masing untuk menentukan dosis pada setiap tikus. Sebelum diinduksi alloxan, masing-masing objek terlebih dahulu diukur kadar glukosa (untuk mengetahui proses menjadi diabetik) dan profil lipidnya. Rata-rata kadar glukosa darah sebelum induksi alloxan 78.48 mg% dan rata-rata kadar kolesterol total darah 96.72 mg%. Setelah diinduksi alloxan, 48 jam kemudian diukur kembali. Hasil pengukuran kadar glukosa darah mengalami kenaikan menjadi 187.10 mg% dan terjadi perubahan signifikan profil lipid.

Kenaikan kadar kolesterol total darah dikarenakan aktifnya enzim lipase sensitif hormon akibat tidak adanya insulin. Insulin berperan sebagai efektor penghambat aktivitas HMG-KoA reduktase. Ketika aktivitas HMG-KoA reduktase tidak dihambat, maka terjadilah peningkatan sintesis kolesterol yang

pada akhirnya dapat menimbulkan hiperkolesterolemia sebagai salah satu bentuk dislipidemia. Peningkatan trigliserida dan kolesterol total merupakan akibat penurunan pemecahan lemak yang terjadi karena penurunan aktivitas enzim-enzim pemecah lemak yang kerjanya dipengaruhi insulin (Dalimartha, 2000).

Pada tikus kelompok kontrol positif menunjukkan penurunan kadar kolesterol total darah sebelum dan sesudah perlakuan dengan glibenklamid yaitu 142,37 mg% menjadi 91,61 mg%. Penurunan ini disebabkan karena glibenklamid bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel Beta Langerhans pankreas, melalui interaksinya dengan ATP-sensitif kanal K pada membran sel beta, yang menimbulkan depolarisasi membran. Depolarisasi menyebabkan kanal Ca terbuka dan ion Ca⁺⁺ akan masuk sel Beta. Masuknya ion Ca⁺⁺ ini akan merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptida C.

Pada kelompok uji didapatkan hasil penurunan kadar kolesterol total darah yang bervariasi, tergantung dosis ekstrak kulit manggis yang diberikan. Penurunan kadar kolesterol total terbesar terjadi pada pemberian dosis 200 mg/kgBB/hari, yaitu 129,48 mg% menjadi 88,67 mg% dengan penurunan sebesar 40,80 mg%. Penurunan kadar kolesterol total ini kemungkinan karena efek kulit manggis sebagai antilipid yang bekerja dengan meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase. Enzim ini selanjutnya akan meningkatkan katabolisme VLDL yang akan mengakibatkan konsentrasi kolesterol total, trigliserida, dan LDL menurun dan kadar HDL akan meningkat (Dachrianus *et al.*, 2007). Hasil Paired Samples T Test pada kelompok uji menunjukkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan adanya penurunan yang signifikan antara sebelum dan sesudah perlakuan.

Kadar HDL pada objek setelah diinduksi alloxan mengalami penurunan yaitu dari 121.80 ± 6.27 mg% menjadi 29.12 ± 2.29 mg /dl. Data yang di dapat di uji statistik sig .000 ($p < 0.05$) artinya terdapat perbedaan rerata glukosa yang bermakna sebelum dan sesudah di induksi alloxan dan pada HDL di dapat di peroleh nilai significancy 0,00 ($p < 0,005$), artinya terdapat perbedaan rerata HDL yang bermakna sebelum dan sesudah di induksi alloxan. Hal ini dapat dikatakan bahwa objek telah mengalami hiperglikemia. Pada kontrol positif, HDL

mengalami peningkatan karena tikus di beri perlakuan glibenklamid. Penelitian Mughald et al, (2000) menyebutkan glibenklamid dapat meningkatkan HDL pada penderita diabetes tipe 2, walaupun tidak signifikan. Pada kelompok perlakuan ekstrak kulit manggis pada semua dosis di dapat HDL meningkat. Setelah itu data diuji one way anova, didapat nilai signifikan 0.000 ($p < 0,005$) artinya mempunyai varians data berbeda secara bermakna.

Pemberian ekstrak kulit manggis dapat meningkatkan HDL karena ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan. Weecharansan (2006) melakukan penelitian aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis yaitu ekstrak air, etanol 50 dan 95%, serta etil asetat. Metode yang digunakan adalah penangkapan radikal bebas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas, dan ekstrak air dan etanol mempunyai potensi lebih besar. Berkaitan dengan aktivitas antioksidan tersebut, kedua ekstrak tersebut juga mampu menunjukkan aktivitas neuroprotektif pada sel NG108-15. Dari hasil skrining aktivitas antioksidan dari senyawa senyawa tersebut, yang menunjukkan aktivitas poten adalah : 8-hidroksikudraxanton, gartanin, alpha-mangostin, gamma-mangostin dan smeachxanton (Jung, 2006). Kemampuan xanthone yang juga potensial adalah menangkal radikal bebas (Williams, *et al*, 1995). Turunan xanthone, yaitu mangiferin menunjukkan bahwa senyawa tersebut berguna untuk antihiperlipidemik dan antiatherogenik dengan cara menurunkan kadar LDL, trigliserida, asam lemak bebas, dan dapat menaikkan kadar HDL pada tikus yang diinduksi streptozotocin (Murugananda, *et al.*, 2005). Dari hasil penelitian tersebut, mangiferin juga sebagai antiglikemia juga hipolipidemil (Dineshkumar, *et al.*, 2010).

Kadar LDL pada penelitian ini menunjukkan penurunan setelah objek diberi perlakuan pemberian ekstrak kulit manggis pada kelompok kontrol positif dosis I, II, III. Pada kelompok negative terjadi peningkatan LDL karena pada kelompok ini tidak diberi perlakuan (uji paired T-test sig 0.00 ($p < 0,05$)). Artinya terdapat perbedaan rerata LDL yang bermakna sebelum dan sesudah perlakuan pada 5 kelompok. Pada pemberian kontrol positif yakni pemberian glibenklamid dengan dosis 0,09mg/200gr BB tikus terdapat penurunan kadar LDL. Cara kerja obat

glibenklamid sendiri adalah dengan menstimulasi sel beta dari pulau langerhans, sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Kepekaan sel sel beta bagi kadar glukosa darah di perbesar melalui pengaruhnya atas transpor glukosa (Hoan, 2008). Dengan naiknya kadar insulin maka kadar gula darah dapat menurun dan diikuti dengan menurunnya kadar LDL, serta naiknya kadar HDL karena adanya perbaikan metabolisme lipid. Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa menurunnya kadar LDL pada pemberian glibenklamid tidaklah signifikan, akan tetapi kenaikan HDL mengalami kenaikan yang signifikan (Mughal *et al.*2000). Hasil uji anova menunjukkan sig .000 ($p < 0.05$) yang artinya terdapat perbedaan rerata yang bermakna pada kelima kelompok setelah pemberian perlakuan. Pada dosis 50 dan 100 mg/dl mempunyai perbedaan yang signifikan terhadap kelompok yang lain dalam menurunkan LDL sig .000 .

Apabila kadar insulin berkurang, maka sintesis asam lemak dan trigliserida akan berkurang sehingga tubuh banyak memecah lemak. Kadar enzim lipoprotein lipase yang berkurang akan menimbulkan terganggunya katabolisme VLDL. Apabila terganggu, kadar VLDL akan semakin meningkat didalam darah dan hasil katabolisme VLDL yaitu asam lemak bebas tidak dapat disimpan di jaringan adiposa dan nantinya VLDL ini akan berubah menjadi LDL yang menyebabkan peningkatan kolesterol total dan dapat memicu aterosklerotik (Price, *et al.*, 2006 ; Guyton, 2006). Keadaan hiperglikemia juga menyebabkan meningkatnya ROS atau radikal bebas yang memacu terjadinya pembentukan ekspresi (TNF- α) yang akan memperparah ROS dan juga dapat memperparah aterosklerotik. Banyak penelitian menyatakan bahwa kulit manggis kaya akan kandungan senyawa xanthone. Turunan xanthone yakni alfa-mangostin dan gama mangostin memiliki aktivitas antioksidan dan penangkal radikal bebas. Berkaitan dengan fakta tersebut, alfa-mangostin mampu menghambat proses oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL) yang sangat berperan dalam aterosklerosis (William *et al.*, 1995). Xanthone sangat berguna sebagai antioksidan, antiproliferatif, antiinflamasi dan antimikrobia. Sifat antioksidannya melebihi vitamin E dan vitamin C (Iswari dan Sudaryono, 2007). Pemberian xanthone sebagai antioksidan menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, menurunkan ekspresi TNF- α (Tiwari, 2002). Seperti diketahui efek stress oksidatif pada DM tipe 2

dapat menyebabkan disregulasi pada jaringan adipose sehingga terjadi gangguan metabolise lemak yakni tingginya lipolisis sehingga LDL pada darah meningkat. Stress oksidatif dapat membentuk ROS dan berefek terjadi pembentukan ekspresi *Tumour necrosis factor- α* (TNF- α) yang akan memperparah oksidasi LDL oleh makrofag.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Ekstrak kulit Manggis dapat meningkatkan kadar HDL, menurunkan LDL dan kolesterol total pada tikus yang telah diabetik
2. Dosis ekstrak kulit manggis yang memiliki efek paling baik adalah pada dosis 200mg/kg BB.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menguji efek ekstrak kulit buah manggis dengan meningkatkan konsentrasi dan dilakukan pengujian toksisitas.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA (American Diabetes Association). 2011. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* ; doi: 10.2337/diacare.272007.S5 Diabetes Care January 2004 vol. 27 no. Suppl 1 s5-s10. Available from : http://care.diabetesjournal.org/content/27/suppl_1/s5.full.
- Adnyana IK *et al.* 2004. Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) *Acta Pharmaceutica Indonesia*. 29: 43-49.
- Adam, J., (2006). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Almatsier, Sunita. 2001. *Prinsip dasar ilmu gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka utama
- American Diabetes Association. ADA. (2007). Clinical Practise Recommendation : *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus Diabetes Care*. U2A : ADA, 2-24.
- American Journal Of Diabetes. (2006). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care; volume 29 supplement.*, S36-S48 Bumrungpert A, Kalpravidh RW, Chitchumroonchokchai C, Chuang CC, West T, Kennedy A, McIntosh M. 2009. Xanthenes from mangosteen prevent lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in primary cultures of human adipocytes. *Journal of Nutrition.*; 139:1185–91. [PubMed: 19403722].
- Arisman, 2011. Diabetes Mellitus. Dalam: Arisman, ed. Buku Ajar Ilmu Gizi Obesitas, Diabetes Mellitus dan Dislipidemia. Jakarta: EGC, 44-54.
- Asari H. (2012). Pengaruh Ekstrak Kulit Pericarp Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) *Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga*. Diakses tanggal 23 April 2013
- Assman G. (2002). Lipid metabolism and atherosclerosis. 3rd ed. *Stuttgart: FK Schattauer Verlag GmbH*; 2002: 25–33.
- Asman Manaf. 2006. Insulin: mekanisme sekresi dan aspek metabolisme. Dalam Aru W. Sudoyo, Bambang Setiyohadi, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata K., Siti Setiati : *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jilid III. edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. h. 1890.
- Badole, S.L., Patel, PA, Thakurdesai, Bodhankar SL. 2007. Interaction of aqueous extract of pleurotis pulmonarius (fr.) quel-champ with glyburide in alloxan induced diabetic mice. *ecam*: 1-6.
- Bangun, A.P., 2005. Sehat dan Bugar Pada Usia Lanjut. Jakarta: Penerbit Agromedia Pustaka.
- Baraas, F. 1993. *Mencegah Serangan Jantung dengan Menekan Kolesterol*. Cetakan Pertama. Jakarta: Penerbit Gramedia Pustaka Utama
- Baynes, J.W., Thorpe, S.R 1999 Role of oxidative stress in diabetic complication. *Diabetes* 48: 1-9
- Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, et al. (2002) LDL particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation.*; 106: 1930–1937.

- 1 Bumrungpert A, Kalpravidh RW, Chuang CC, Overman A, Martinez K, Kennedy A, McIntosh M. (2010). Xanthones from mangosteen inhibit inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *Journal of Nutrition*. 2010; 140:842–7. [PubMed: 20181789]
- 1 Chaverri, J.P., Rodriguez, N.M., Ibarra, M.O., dan Rojas, J.M.P. (2008). Medicinal Properties of Mangosteen. *Journal Food and Chemical Toxicology*. (46): 3227-3239.
- 1 Chen LG, Yang LI, Wang CC, *Anti-inflammatory activity of mangostins from Garcinia Mangostana*. *Food Chen Toxicol* 2008;46;688-93
- Cyntia, Linda Oktaviana Suci. 2011. Effect of Peroral Mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) Pericarp Extract on the Serum HDL and LDL Level of Aterogenic Wistar Strain Rats (*Rattus Norvegicus*). Medical Faculty of Brawijaya University.
- Dachriyanus, Katrin, Delpa O., Elnas, Olvia. 2007. Uji Efek Amangostin terhadap Kadar Kolesterol Total, Trigliserida, Kolesterol HDL, dan Kolesterol LDL Darah Mencit Putih Jantan serta Penentuan Lethal Dosis 50 (Ld50). *Jurnal Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Andalas* 12(2)
- Dalimartha, S. 2000. 36 Resep Tumbuhan Obat Untuk Menurunkan Kolesterol. Jakarta: Penebar Swadaya
- Day, J., 2002. Living With Diabetes. England: British Diabetic Association.
- Dineshkumar., 2010. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences* 1 75-85.
- Devalaraja S, Shalini Jain, and Hariom Yadav. (2011). Exotic Fruits as Therapeutic Complements for Diabetes, Obesity Metabolic Syndrome. *Food Res Int*. 2011 August 1; 44(7): 1856–1865.
- Fauci et al, 2008. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 17th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1553-1558.
- Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Ferrandina C, Nicoletti I, Santeusanio F. Selective impairment of pancreatic A cell suppression by glucose during acute alloxan – induced insulinopenia: in vitro study on isolated perfused rat pancreas. [Internet]. 2008 [cited 2009 February 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3522213>
- Foster, D.W. 1994. Diabetes Mellitus in Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 13, EGC. Jakarta: 2212 2213
- Ganong, William F. 1983. Proffesor of Physiology, (terj): Dharma.A., *Fisiologi Kedokteran* (Review of Medical Phisiology). EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Garg A., Barnet J.P. 2003. Nutritional management of the person with diabetes. In D. Porte: *Diabetes mellitus*. 6th ed. New York: McGraw-Hill. p. 437-52
- Geetha G, B. Banumathi, dan G. Suresh. 1997. *Evaluation of Antifungal Activity of Natural Xanthones from Garcinia mangostana and Their Synthetic Derivatives*. *Journal Nat. Prod.*, Vol. 60, 519-524. Centre for Agrochemical Research, SPIC Science Foundation, Madras, India
- Ghaskadbi, S., Rajmachikar, S., Agate, C., Kapadi, A.H., dan Vaidya, V.G. (1992). Modulation of Cyclophosphamide Mutagenicity by Vitamin C *in vivo* Rodent Micronucleus Assay. *Teratogenesis, Carcinog. Mutagen*. 12:11-13.

- Goodman Gilman, A., Hardman, J. G., and Limbird, L. E. (Eds.), 2001, *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 1701.
- Granot D, Levine A, Dor-Hefetz E. 2003. Sugar-induced apoptosis in yeast cells. *J. Elsevier FEMS Yeast Research*. 4: 7-13.
- Greenstein, B., 2010. At a Glance: Sistem Endokrin. Jakarta: Penerbit Erlangga
- Grundy SM. Small LDL, *Atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Circulation* 1997; 95: 1-4.
- Gustaviani, R. 2006. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2006*. PB. PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia), Jakarta.
- Gustaviani, R., (2007). Diagnosis Dan Klasifikasi Diabetes Mellitus. *Buku Ilmu Penyakit Dalam In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, ed IV, jilid III. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: 1857-1859
- Guyton dan Hall. 2006. *Text Book of Medical Physiology*. Jakarta : EGC
- Halliwell B, Gutteridge. Oxygen is a toxic gas an introduction to oxygen toxicity and reactive oxygen species. In: *Free radical in biology and medicine*. New York: Oxford University Press inc. 1999:1-35
- Hartanto, B.S. (2011). Mengobati Kanker Dengan Manggis. Yogyakarta: Penerbit Second Hope. Halaman 19,24-25,30,50-51.
- Hartati, S. 2000. Potensi pengembangan genus *Garcinia* sebagai sumber bahan baku farmasi (Puslitbang Kimia Terapan LIPI Serpong). *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XVII*, Bandung 28-30 Maret 2000. P. 384-389.
- Hoan, Drs.T & Rahardja, Drs.K.(2008) .Obat – Obat Penting. Jakarta :PT Gramedia.
- Hogikyan RV, Halter BJ. 2003. *Aging and Diabetes*. In Editor Porte D Jr et al. Ellenberg & Rifkin's. *Diabetes Mellitus*, Sixth Edition McGraw -Hill Medical Publishing Division. New York, 415-424.
- Inzucchi, S., 2005. *The Diabetes Mellitus Manual*. Singapura: The MC Graw Hill Companies.
- Iswari K dan Sudaryono T. 2007. 4 Jenis Olahan Manggis, Si Ratu Buah Dunia dari Sumbar. [Http://www.litbang.deptan.go.id/artikel/one/172/pdf/4Jenis Olahan Manggis, Si Ratu Buah Dunia dari Sumbar.pdf](http://www.litbang.deptan.go.id/artikel/one/172/pdf/4Jenis%20Olahan%20Manggis,%20Si%20Ratu%20Buah%20Dunia%20dari%20Sumbar.pdf).
- Jung, I.A., Su B.N., W.J. Kelle, R.G. Mehta and A.D.Kinghorn. 2006. Antioxidant xanthones from pericarp of *Garcinia*. *J. Agric Food Chem* Mar 22:54(6):2277-82
- Khanna A.K., F. Rizfi and R. Chander 2001. Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipidemic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 82 (1): 19-22
- KIM, J.S., J.B. JU, C.W. CHOI and S.C. KIM. 2006. Hypoglycemic and antihyperlipidemic effect of four Korean medicinal plants in alloxan induced diabetic rats. *Am. J. Biochem. Biotech.* 2: 154-160.
- Kusuma AW. (2000) Hubungan antara terjadinya neuropati diabetika dengan lamanya menderita DM di RSUD DR. Moewardi Surakarta. Fakultas Kedokteran Surakarta. (unpublished)
- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S.(1997). Small dense low density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation*; 95: 69-75.

- Manaf A. (2006). Insulin : Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme. Dalam : Aru W, dkk, editors, Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III, Edisi keempat, Penerbit FK UI, Jakarta,.
- Manurung S, Barung E, Bodhi W. (2012) Efek Antihyperglykemia dari Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi Sukrosa. Diakses tanggal 1 Maret 2013
- Mardiana, L. (2011). *Ramuan dan Khasiat Kulit Manggis*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Mardiati R. Buku Kuliah Faal Endokrin. Jakarta : PT. Sagung Seto ; 2000 : p 5,19,45.
- Maulana, Mirza. (2008). Mengenal Diabetes Mellitus: Panduan Praktis Menangani Kencing Manis. Jogjakarta: Katahati
- Mayes, Peter A. (2003). Karbohidrat yang memiliki makna fisiologis. Dalam Anna P.Bani, Tiara M. N. Sikumbang (Eds.). *Biokimia Harper Edisi 25* (Andry Hartono, Trans). EGC. Jakarta (*Original work published 2000*).
- McLetchie NGB. 2002. Aloxan diabetes : a discovery, albeit a minor one. *J R Coll Physicians Edibn.* 32 : 134-142.
- Murray, R.K., D.K. Granner, P.A. Mayes, dan V.W. Rodwell. 1999. *Biokimia Harper*. Edisi ke-24. Jakarta: EGC.
- Mc Namara JR, Warnick GR, Wu LL. *Lipids and Lipoproteins*. In: Bishop ML, Engelkirk JLD, Fody EP, editors. (2000). *Clinical Chemistry: Principles, procedures, correlations*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;. p. 232-59
- Meigs JB. (2007). Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. *Diabetes Care*; Volume 30, Number 10. Diakses tanggal 1 Maret 2012
- Mogensen, Carl Eric.(2007). *Pharmacotherapy of Diabetes : New Development, Improving Life and Prognosis in Diabetic Patients*. Springer
- Moongkarndi, P., Kosem, N., Kaslunga, S., Luanratana, O., Pongpan, N., Neungton, N., 2004a. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J.Ethnopharmacol.* 90, 161–166.
- Noortiningsih. 2004. Diagnosis Diabetes dengan HbA1C. http://www.republika.co.id/kirim_berita.asp?id=151651&kat_id=105&edisi=cetak, diakses 18 Nopember 2007.
- Nuttal SL, Dunne F, Zandal MJ, Martin U. (1999) Age-independent oxidative stress in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Q J Med*;92:33-8.
- Paramawati, R., 2010. *Dahsyatnya Manggis untuk Menumpas Penyakit*. Jakarta : Agromedia Pustaka.
- Permana, A.W. 2010. Kulit Buah Manggis dapat Menjadi Minuman Instan Kaya Antioksidan. *Warta Litbang Deptan*.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2006). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. *PB PERKENI*, Jakarta 2006 : 1-47.
- Povey, R. 1994. *Memantau Kadar Kolesterol Anda*. Terjemahan Anton Adiwiyoto. Sheldon Press. London.
- Prince S dan Wilson L, 2005. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6. Jakarta: EGC

- Price et al., (2006). Bab 8 Gangguan Pertumbuhan, Proliferasi, dan Diferensiasi Sel.In: Price et al., 2006. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit Ed 6. Jakarta: EGC, 150-158.
- Rahbani-Nobar ME, Rahimi-Pour A, Rahbani-Nobar M, Adi-Beig F, Mirhashemi SM, 1999. Total antioxidant capacity, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in diabetic patients. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* 1999;12(4):109-14.
- Rees, D, A and Alcolado, J. C.,(2005), Animal models of diabetes mellitus, *Diabetic Medicine*, **22** : 359-370.
- Rompelberg, C.J.M., Stenhuis, W.H., de Vogel, N., van Osenbruggen, W.A., Schouten, A., dan Verhagen, H. (1995). Antimutagenicity of Eugenolin the Rodent Bone Marrow Micronucleus Test. *Mutation Res.* 346: 69-75.
- Ronald M. Krauss, MD. (2004). Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care, Volume 27, Number 6,1496-1504*
- Santoso, S.S., dan Media, Y. (2003). Obat Tradisional Untuk Penyembuhan Penyakit Diabetes Mellitus Dari Pengobat Tradisional (BATTRA) *Jurnal Ekologi Kesehatan.* 2(2): 239-248.
- Sardesai VM. 2003. *Introduction to Clinical Nutrition.* New York: Marcel Dekker Inc ., 339-554.
- Schoenfelder, T., Cirimbelli, T.M., dan Citadri, Z.V. (2006). Acute Effect of Trema Micrantha on Serum Glukosa Levels in Normal And Diabetic Rats. *J. Ethnopharmacol.* 107(3): 456-459.
- Shadine, M., 2010. Mengenal Penyakit Hipertensi, Diabetes, Stroke, dan Serangan Jantung. Jakarta: Penerbit Keenbooks.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ.(2010).Global Estimates of The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research And Clinical Practice*; 87, pp.4-14. Diakses tanggal 1 Maret 2012.
- Shiraki, M., Hara, Y., Osawa, T., Kumon, H., Nakayama, T., dan Kawakishi, S. (1994). Antioxidative and Antimutagenik Effect on Theaflavin From Black Tea. *Mutation Res.* 323: 29-34.
- Silalahi, J., dan Nurbaya, S. (2011). Aterogenesis dari Minyak dan Lemak di dalam Makanan. Prosiding Seminar Nasional Biologi. FMIPA Universitas Sumatera Utara. Medan: USU Press. Hal. 290-302.
- Soegondo, S., Soewondo, P., dan Subekti, I. (2009). *Penataaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu.* Edisi Kedua. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. Hal. 3-5.
- Soewondo, P. 2006. *Hidup Sehat Dengan Diabetes.* FKUI. Jakarta
- Steel, R.G.D. & J.H. Torrie. (1980). Principle and Pcedure of Statistics. Second Edition. Mc Graw Hill Inc., New York
- St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP, et al. (2005).Low density lipoprotein subfractions and the long term risk fischeimic heart disease in men. 13 years follow up data from the Quebec cardiovascular study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 25: 553-9.
- Sustrani, L., S. Alam., dan I. Hadibroto. *Diabetes.* Jakarta : PT GramediaPustaka Utama; 2004.
- Suharmiati. (2003). *Menguak Tabir dan Potensi Jamu Gendong.* Jakarta: Penerbit Agromedia Pustaka. Halaman 2-4, 33-35.
- Suharmiati. (2003). Pengujian bioaktifitas anti diabetes mellitus tumbuhan obat. *Cermin Dunia Kedokteran.* [Internet]. [cited 2009 January 20]; 140.

Available from:

http://www.kalbe.co.id/files/cdk/06_PengujianBioaktivitasAntiDiabetes.pdf/06_Pengujian_BioaktivitasAntiDiabetes.html

- Supranto, J. 2000. Statistik : Teori dan Aplikasi, Edisi Keenam. Jilid 1. Erlangga. Jakarta.
- Suyono, S. (2005) Patofisiologi Diabetes Mellitus. Dalam Soegondo S dkk (eds), *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Penerbit FKUI. Jakarta.
- Szkudelski, T.,(2001), The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Action In β Cells Of The Rat Pancreas, *Physiology Research*, **50**: 536-54.
- Tiwari, A.K., J.M. Rao.(2002) Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospect. *Current Science*; vol 83, 1 (30-38).
- Tirtawanata, T.C. (2006). *Makanan dalam Perspektif Al-Qur'an dan Ilmu Gizi*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Tjokroprawiro A.(1998).Diabetes Mellitus Aspek Klinik dan Epidemiologi, Airlangga University Presss, Surabaya,
- Tjokroprawiro, Askandar. 2006. *Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes Mellitus*. Jakarta:Gramedia Pustaka Utama.
- Turner, John, (1976), *Housing by People*, Marion Boyars Publisher Ltd, London
- Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T.(2002) Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *J Nutr*;132:897-900.
- Ugwu, C.E., Ezeanyika, L.U.S., Daikwo, M.A. dan Amana, R.(2009). Lipid Profile of A Population of Diabetic Patients attending Nigerian national Petroleum Corporation Clinic, Abuja. *African Journal of Biochemistry*, 3, 066-069.
- Utami, P dan Tim Lentera. (2003). *Tanaman Obat Untuk Mengatasi Diabetes Mellitus* ed. 3. Yogyakarta : PT. Agromedia.
- Waspadi, S., 2002. *Pedoman Diet Diabetes Mellitus*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Watkins D, Cooperstein SJ, Lazarow A.(2008) Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro. [Internet]. [cited 2009 February 18]. Available from : <http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstract/207/2/436>
- Watkins D, Cooperstein SJ, Lazarow A. Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro. [Internet]. 2008 [cited 2009 February 18]. Availablefrom:<http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstract/207/2/436>
- Wild *et al.* (2004). 'Global Prevalence of Diabetes : Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030'. *Diabetes Care* 27, 1047 - 1053.
- Wilis WM, dan Marangoni AG. 2002. *Enzymatic Interesterification*. In: *Food Lipids, Chemistry, Nutrition, Biotechnology*. West Virginia: Marcek Dekker Inc.
- Wittles EH, Gotto AM. 1992. *Clinical Features of Ischemic Heart Disease in Diabetes Mellitus* In Editor Alberti KGMM et al: Associate Editors Viberti G International Textbook of Diabetes Mellitus.JohnWiley& Sons Ltd hal.1487-1500WHO. (2000).Prevention of Diabetes Mellitus. *Technical Report Series* 844, Geneva.
- Williams K, Sniderman AD, Sattar N, D'Agostino R, Wagenknecht LE, Haffner SM. (2003). *Comparison of the associations of apolipoprotein B and low density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS)*. *Circulation*; 108: 2312-6.
- Widijanti A,(2003).Ratulangi BT. Pemeriksaan laboratorium penderita diabetes mellitus. *Medika*;3:166-9.

Wijayakusuma, Hembing, Prof.H.M.(2005). Bebas Diabetes Mellitus ala Hembing. Jakarta : Pustaka Pembangunan Swadaya Nusantara Misnadiarly. 2006. Diabetes Mellitus: Ulcer, Gangrene, Infeksi. Jakarta: Pustaka.

Yoshino G, Hirano T, Kazumi T.(2002) Treatment of small dense LDL. *J Atheroscler Thromb*; 9: 266–75.

Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis Pada Profil Lipid Tikus Diabetik

ORIGINALITY REPORT

1 %	%	1 %	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	T. K. Lim. "Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants", Springer Nature, 2012	1 %
	Publication	
2	Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice, 2014.	1 %
	Publication	

Exclude quotes On
Exclude bibliography Off

Exclude matches < 1%