



**EFEK DIET RUMPUT LAUT *Eucheuma sp.* TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR YANG DISUNTIK ALOKSAN**

LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :

DANNY SULISTYOWATY

NIM : G2A005048

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Daftar Isi.....	iii
Daftar Tabel.....	v
Daftar Gambar.....	vi
Daftar Lampiran.....	vii
<i>Abstract</i>	viii
Abstrak.....	ix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1.	
Latar Belakang.....	1
1.2.	
Rumusan Masalah.....	5
1.3.	
Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1.	
Tujuan Umum.....	5
1.3.2.	
Tujuan Khusus.....	5
1.4.	
Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Peranan Pankreas dalam Mengatur Metabolisme Glukosa.....	7
2.1.1. Histologi Fisiologi Pankreas.....	7
2.1.2. Efek Insulin Terhadap Metabolisme Glukosa.....	7
2.1.3. Hiperglikemia, Abnormalitas Biokimia dan Abnormalitas Metabolik.....	10
2.2. Aloksan dan Diabetes Melitus.....	15
2.2.1. Definisi Aloksan.....	15
2.2.2. Definisi Diabetes Melitus.....	15
2.2.3. Patofisiologi Diabetes Melitus.....	15
2.2.4. Mekanisme Aloksan Menginduksi Diabetes Melitus.....	17
2.3. Rumput Laut (<i>Eucheuma sp.</i>).....	18
2.3.1. Deskripsi Rumput Laut	18
2.3.2. Kandungan dan Manfaat.....	20
2.3.3. Pengaruh <i>Eucheuma sp.</i> terhadap Kadar Glukosa Darah.....	24
2.4. Kerangka Teori.....	27
2.5. Kerangka Konsep.....	28
2.6. Hipotesis.....	28
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	29
3.1. Rancangan Penelitian.....	29
3.2. Populasi dan Sampel.....	30

3.2.1. Populasi.....	30
3.2.2. Sampel.....	30
3.2.2.1. Cara Pengambilan Sampel.....	30
3.2.2.2. Besar Sampel.....	30
3.3. Data.....	31
3.4. Variabel Penelitian.....	31
3.4.1. Variabel Bebas.....	31
3.4.2. Variabel Tergantung.....	31
3.5. Definisi Operasional.....	31
3.5.1. Pemberian diet rumput laut <i>Eucheuma sp</i>	31
3.5.2. Kadar Glukosa darah.....	32
3.6. Instrumen.....	32
3.5.1. Alat.....	32
3.5.2. Bahan.....	32
3.7. Cara Pengambilan Data.....	32
3.8. Alur Penelitian.....	35
3.9. Analisis Data.....	36
BAB 4 HASIL PENELITIAN.....	37
BAB 5 PEMBAHASAN.....	40
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
6.1. Kesimpulan.....	45
6.2. Saran.....	45
ARTIKEL KARYA ILMIAH	
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan nutrisi rumput laut tiap 100 gram porsi makanan.....	23
Tabel 2. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada tiap kelompok (mg/dl)...	39
Tabel 3. Hasil analisis data perbandingan antar kelompok.....	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema pengaturan glukosa darah.....	10
Gambar 2. Hiperglikemi menginduksi abnormalitas metabolik dan biokimia	12
Gambar 3. Struktur kimia karagenan.....	25
Gambar 4. Boxplot rerata kadar glukosa darah.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Dasar Hasil Analisis Kadar Glukosa Darah

Lampiran 2. Hasil *Output* Pengolahan Data SPSS

The Effect of Seaweed *Euचेuma* sp. Diet to Blood Glucose Level of Wistar Rats That Have Inducted By Alloxan

Danny Sulistyowaty^{*)}, Setia Rahardja Komala^{**)}

Abstract

Background: *Euचेuma* sp. is one of carrageenophytes seaweed group that contains with essential compound carrageenan.⁵ Carrageenan has ability to form gel in gastro intestinal tract which can decrease availability of glucose in blood circulation by delaying its absorption in the proximal small intestine, thus reducing the postprandial glucose levels.¹³⁻¹⁶ This study is aimed to analyze the effect of *Euचेuma* sp. diet to blood glucose level of wistar rats.

Method: This was an experimental study that designed by post test only control group design. The sample consist of 32 male wistar. It was divided into 4 groups, one group was control group (K) and the other was treatment group (P1, P2, P3). All groups were injected by alloxan with dose of 125 mg/kgBW. After that, the K group was only given standard diet, the P1 group was treated by 4gr/kgBW/day *Euचेuma* sp. diet, the P2 group was treated by 8gr/kgBW/day *Euचेuma* sp. diet, and the P3 group was treated by 12gr/kgBW/day *Euचेuma* sp. diet. The Experiment was given for 38 days. Blood glucose level were measured with "GOD-PAP" method.

Result: The mean of blood glucose level (in mg/dl) of P1 group (69,578±6,573) and P3 group (74,656±22,326) are lower than K group (89,100±16,132). While, P2 group has the highest mean of blood glucose level (107,778±11,260). One way Anova and Posthoc test show that there is no significant difference of blood glucose level between treatment groups (P1,P2,P3) and control group (K).

Conclusion: *Euचेuma* sp. diet with dose 4gr/kgBW/day, 8gr/kgBW/day, 12gr/kgBB/day don't give effect on decreasing blood glucose level of wistar rats that have inducted by alloxan.

Key Words: *Euचेuma* sp., alloxan, blood glucose level

^{*)} Student of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

Efek Diet Rumput Laut *Eucheuma sp.* Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Disuntik Aloksan

Danny Sulistyowaty^{*)}, Setia Rahardja Komala^{**)}

Abstrak

Latar Belakang: *Eucheuma sp* merupakan salah satu kelompok rumput laut *karaginofit*, yang mengandung bahan utama polisakarida karagenan.⁵ Karagenan mampu membentuk gel dalam saluran cerna yang dapat menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga diharapkan dapat mengurangi kadar glukosa darah *post prandial*.¹³⁻¹⁶ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek pemberian diet *Eucheuma sp.* terhadap kadar glukosa darah tikus wistar.

Metoda: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel terdiri dari 32 ekor tikus wistar. Sampel dibagi dalam 4 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol (K) dan 3 kelompok perlakuan (P1,P2,P3). Keempat kelompok tersebut disuntik aloksan dosis 125 mg/kgBB. Setelah itu kelompok K hanya diberi pakan standar, kelompok P1 diberi diet *Eucheuma sp.* dosis 4 gr/kgBB/hari, kelompok P2 diberi diet *Eucheuma sp.* dosis 8 gr/kgBB/hari, dan kelompok P3 diberi diet *Eucheuma sp.* dosis 12gr/kgBB/hari. Penelitian dilakukan selama 38 hari. Pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan metode "GOD-PAP".

Hasil: Rerata kadar glukosa darah (dalam satuan mg/dl) kelompok P1(69,578±6,573) dan kelompok P3(74,656±22,326) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol K(89,100±16,132). Sedangkan kelompok P2 memiliki rerata kadar glukosa darah paling tinggi (107,778±11,260) dibandingkan seluruh kelompok. Hasil uji *One Way Anova* dan uji *Posthoc* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang bermakna antara kelompok perlakuan (P1,P2,P3) dan kelompok kontrol (K)

Kesimpulan: Pemberian diet *Eucheuma sp.* dengan dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, 12gr/kgBB/hari tidak menimbulkan efek penurunan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang disuntik aloksan.

Kata kunci: *Eucheuma sp.*, aloksan, kadar glukosa darah

*) Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

**) Staf pengajar Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Indonesia sebagai negara maritim mempunyai prospek yang cukup cerah dalam memproduksi rumput laut dan turunannya. Hal ini terbukti beberapa daerah telah menghasilkan berbagai jenis rumput laut yang mampu memasok bahan baku produk primernya. Di beberapa negara timur dan kepulauan pasifik, rumput laut digunakan sebagai sumber makanan, sejumlah besar penduduk daerah maritim secara langsung ataupun tidak langsung mengkonsumsi atau berhubungan dengan berbagai bentuk produk alga laut, dimana rumput laut ini berguna bagi makanan manusia ataupun untuk hewan, juga obat-obatan, agar kultur, dan sebagai sumber bahan baku berbagai industri.^{1,2}

Euचेuma sp merupakan salah satu jenis rumput laut merah (*Rhodophyceae*) dan tergolong dalam divisio *Thallophyta*.³ Jenis *Euचेuma sp*. tersebar luas di perairan pantai Indonesia dan sudah dibudidayakan secara intensif.^{4,5} Rumput laut banyak digunakan sebagai bahan makanan secara langsung karena mempunyai kandungan gizi yang cukup baik sehingga dapat menyehatkan. Zat gizi yang terkandung dalam *Euचेuma sp*

antara lain, Karbohidrat (39 - 51 %), Protein (17,2 - 27,13 %), asam lemak esensial, Mineral (K, Ca, P, Na, Fe, I), Vitamin (A, B1, B2, B6, B12, C), dan berbagai enzim.^{2,6} Nutrisi yang optimal dalam rumput laut mampu memberikan fungsi imun terbaik, merevitalisasi tubuh, mendukung kesehatan jantung, memperbaiki pencernaan, menguatkan sistem saraf, dan menyeimbangkan hormon. Bahan pangan ini juga baik untuk menyehatkan rambut, memperkuat kuku dan gigi.^{6,7}

Eucheuma sp merupakan salah satu kelompok rumput laut *karaginofit*, yaitu rumput laut yang mengandung bahan utama polisakarida karagenan.⁵ Karagenan adalah senyawa polisakarida yang tersusun dari unit β -D-galaktosa dan α -L-galaktosa 3,6 anhidrogalaktosa yang dihubungkan oleh ikatan 1,4 glikosiklik dimana setiap unit galaktosa mengikat gugusan sulfat.⁸⁻¹² Karagenan yang terkandung dalam *Eucheuma sp*. memiliki karakteristik jelly yang lembut dan elastis sehingga banyak dimanfaatkan dalam industri makanan, kosmetik dan farmasi. Karagenan dapat menurunkan ketersediaan (*availability*) glukosa di sirkulasi dengan cara menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga dapat mengurangi kadar glukosa *post prandial*. Dengan demikian, efek hipoglikemik dari karagenan rumput laut sangat berguna untuk mencegah dan mengelola kondisi metabolik pada pasien diabetes melitus.¹³⁻¹⁶

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada

diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, saraf, jantung dan pembuluh darah.¹⁷

Di antara penyakit degeneratif, diabetes adalah salah satu diantara penyakit tidak menular yang akan meningkat jumlahnya di masa datang. Hal ini diduga karena perubahan pola makan masyarakat yang lebih banyak mengonsumsi makanan yang mengandung protein, lemak, gula, garam, dan mengandung sedikit serat. Berdasarkan penelitian epidemiologi, prevalensi diabetes melitus terus bertambah secara global. Diperkirakan pada tahun 2000, sebanyak 150 juta orang terkena DM dan akan menjadi dua kalilipatnya pada tahun 2025.¹⁸ Laporan dari WHO mengenai studi populasi DM di berbagai negara, memberikan informasi bahwa jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 adalah 8,4 juta orang, jumlah tersebut menempati urutan ke empat setelah India (31,7 juta), Cina (20,8 juta), dan Amerika Serikat (17,7 juta). Diperkirakan prevalensi tersebut akan terus meningkat pada tahun 2030, India (79,4 juta), Cina (42,3 juta), Amerika Serikat (30,3 juta) dan Indonesia (21,3 juta).¹⁹

Berbagai penelitian epidemiologi yang dilakukan di Indonesia menunjukkan prevalensi DM berkisar antara 1,5–2,3% pada penduduk usia > 15 tahun, di Manado justru mencapai 6,1%. Di daerah urban Jakarta jumlah tersebut meningkat dari 1,7% (1982) menjadi 5,7% (1993), demikian pula di Makasar meningkat dari 1,5% (1981) menjadi 2,9% (1998), namun di daerah rural ternyata masih rendah seperti di Tasikmalaya prevalensi 1,2% ,

di Tanah Toraja 0,8%. Hasil penelitian di Semarang tahun 1975 mendapatkan prevalensi 1,46%.²⁰

Selama ini modalitas yang digunakan pada penatalaksanaan diabetes melitus terdiri dari; pertama terapi non farmakologis yang meliputi perubahan gaya hidup dengan pengaturan pola makan, meningkatkan aktivitas jasmani, dan edukasi berbagai masalah yang berkaitan dengan penyakit diabetes; kedua terapi farmakologis, yang meliputi pemberian obat antidiabetik oral dan injeksi insulin. Terapi farmakologis baru ditambahkan apabila dengan terapi nonfarmakologis selama tiga bulan belum berhasil menurunkan kadar glukosa darah ke kadar glukosa darah optimal.²¹⁻²² Jika terapi tersebut tidak dilakukan secara rasional dan terkontrol maka dapat menimbulkan efek samping hipoglikemi. Beberapa obat hipoglikemik oral juga dapat menimbulkan efek samping yang paling ditakuti yaitu asidosis asam laktat.²² Sedangkan pada pemberian preparat insulin, disamping harganya yang masih mahal, pada kasus-kasus tertentu dapat menimbulkan reaksi alergi dan lipodistropi.²³

Aloksan (*2,4,5,6-tetraoxypyrimidine*; *2,4,5,6-pyrimidinetetrone*) adalah suatu substansi yang secara struktural merupakan derivat perimidin sederhana. Aloksan telah digunakan secara luas untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Substansi diabetogenik ini bekerja destruktif selektif pada sel β pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin sehingga menyebabkan *insulin dependent diabetes mellitus* atau disebut juga "*alloxan diabetes*" pada hewan percobaan.²⁴⁻²⁷ Oleh karena itu,

pemberian aloksan merupakan suatu cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan.²⁸

Senyawa *karagenan* yang terkandung dalam rumput laut (*Eucheuma sp.*) merupakan kekayaan bahari yang berpotensi untuk dijadikan sebagai salah satu alternatif dalam pengelolaan diabetes melitus dengan efek samping minimal dan harga yang lebih murah. Hingga kini belum banyak penelitian mengenai khasiat antihiperglikemik pada *Eucheuma sp.* Hal inilah yang menimbulkan ketertarikan peneliti untuk menilai pengaruh pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) terhadap kadar glukosa darah tikus hiperglikemia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian ini adalah apakah pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) dengan dosis tertentu dapat berpengaruh terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang disuntik aloksan?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) per oral terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang disuntik aloksan.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Membuktikan adanya perbedaan kadar glukosa darah antara tikus wistar yang disuntik aloksan dan diberi diet rumput laut

(*Eucheuma sp*) dengan tikus wistar yang disuntik aloksan tanpa pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp*).

- b. Menentukan dosis efektif rumput laut (*Eucheuma sp*) yang dapat berpengaruh untuk kadar glukosa darah tikus wistar yang disuntik aloksan.

1.4. Manfaat Penelitian

- a. Memberikan alternatif lain untuk terapi kombinasi dalam mengatasi hiperglikemia yang disebabkan oleh diabetes melitus
- b. Memberikan informasi yang bermanfaat untuk penelitian lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Peranan Pankreas dalam Mengatur Metabolisme Glukosa

2.1.1. Histologi Fisiologi Pankreas

Pankreas adalah suatu organ yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin pankreas mengeluarkan larutan basa encer dan enzim-enzim pencernaan melalui duktus pankreatikus ke dalam lumen saluran cerna. Diantara sel-sel eksokrin pankreas tersebar dalam kelompok-kelompok, atau “pulau-pulau” sel endokrin yang dikenal sebagai *pulau-pulau langerhans*. Pulau langerhans mengandung tiga jenis sel utama, yakni sel *alfa*, *beta*, dan *delta*. Sel beta mencakup 60 persen dari semua sel pulau langerhans dan mensekresi *insulin*. Sel alfa mencakup kira-kira 25 persen dan mensekresikan *glukagon*. Sedangkan sel delta, mencakup 10 persen dan mensekresikan somatostatin. Selain itu, paling sedikit terdapat satu jenis sel lain, yang disebut sel *PP*, yang terdapat dalam jumlah sedikit dalam pulau langerhans dan mensekresi *polipeptida pankreas*.²⁹⁻³²

2.1.2. Efek Insulin Terhadap Metabolisme Glukosa

Pankreas sangat berperan dalam memelihara homeostasis glukosa darah. Konsentrasi glukosa dalam darah ditentukan oleh keseimbangan yang ada antara proses-proses berikut, yaitu: penyerapan glukosa dari saluran

pencernaan; transportasi glukosa ke dalam sel; pembentukan glukosa oleh sel (terutama di hati); dan (secara abnormal) ekskresi glukosa oleh urin. Hormon Insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas memainkan peranan penting dalam metabolisme glukosa.²⁹⁻³¹

Insulin memiliki empat efek yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan penyimpanan karbohidrat, antara lain : *Pertama*, Insulin mempermudah masuknya glukosa ke dalam sebagian besar sel. Molekul glukosa tidak mudah menembus membran sel tanpa adanya insulin. Dengan demikian, sebagian besar jaringan sangat bergantung pada insulin untuk menyerap glukosa dari darah dan menggunakannya. Insulin meningkatkan difusi terfasilitasi (dengan perantaraan pembawa) glukosa ke dalam sel-sel tergantung glukosa tersebut melalui fenomena *transporter recruitment*. Glukosa dapat masuk ke dalam sel hanya melalui pembawa di membran plasma yang dikenal sebagai *glucose transporter*. Sel-sel tergantung insulin memiliki simpanan pengangkut glukosa intrasel. Pengangkut-pengangkut tersebut diinsersikan ke dalam membran plasma sebagai respon terhadap peningkatan sekresi insulin, sehingga terjadi peningkatan pengangkutan glukosa ke dalam sel. Apabila sekresi insulin berkurang, pengangkut-pengangkut tersebut sebagian ditarik dari membran sel dan dikembalikan ke simpanan intrasel.³⁰⁻³¹

Kedua Insulin merangsang *glikogenesis*, pembentukan glikogen dari glukosa, baik di otot maupun di hati. Salah satu efek penting insulin adalah menyebabkan sebagian besar glukosa yang diabsorpsi sesudah makan segera

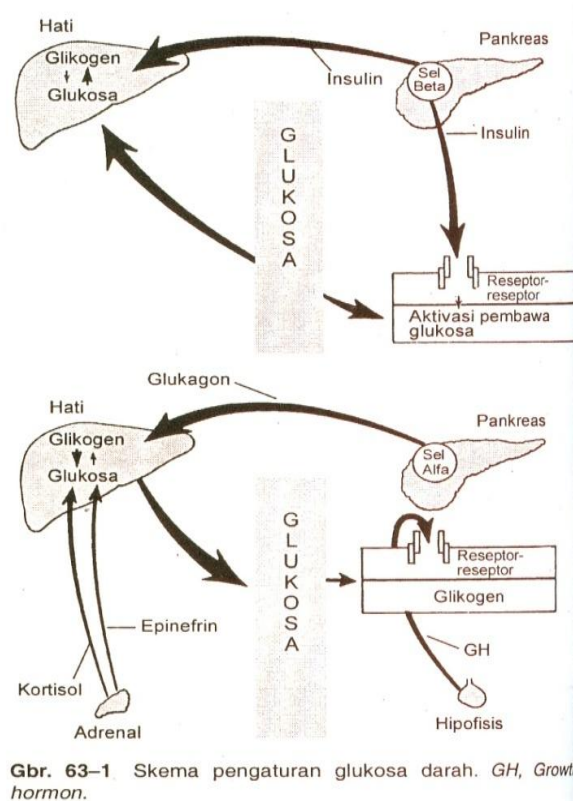
disimpan dalam hati dalam bentuk glikogen. Keadaan ini terjadi dengan meningkatkan aktivitas *enzim glukokinase*, merupakan salah satu enzim yang menyebabkan fosforilasi awal dari glukosa sesudah berdifusi ke dalam sel-sel hati. Sekali difosforilasi, glukosa akan terjerat sementara di dalam sel-sel hati sehingga tidak dapat berdifusi kembali melewati membran sel. Insulin juga meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang meningkatkan sintesis glikogen, termasuk enzim *glikogen sintase*, yang bertanggung jawab untuk polimerisasi dari unit-unit monosakarida untuk membentuk molekul-molekul glikogen.^{30,31}

Ketiga, Insulin menghambat *glikogenolisis*, penguraian glikogen menjadi glukosa. Insulin melakukan hal ini dengan menghambat *fosforilase* hati, merupakan enzim utama yang menyebabkan terpecahnya glikogen dalam hati menjadi glukosa. Dengan demikian menurunlah pengeluaran glukosa oleh hati.^{30,31}

Keempat, Insulin selanjutnya menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati dengan menghambat *glukoneogenesis*, perubahan asam amino menjadi glukosa di hati. Insulin melakukan ini dengan dua cara yaitu, dengan menurunkan jumlah asam amino di dalam darah yang tersedia bagi hati untuk *glukoneogenesis*, dan dengan menghambat enzim-enzim hati yang diperlukan untuk mengubah asam amino menjadi glukosa.^{30,31}

Dengan demikian, insulin sangat berperan dalam menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan meningkatkan penyerapan glukosa dari darah untuk digunakan dan disimpan oleh sel, sementara secara simultan

menghambat dua mekanisme yang digunakan oleh hati untuk mengeluarkan glukosa baru ke dalam darah (*glukogenolisis* dan *glukoneogenesis*). Insulin adalah satu-satunya hormon yang mampu menurunkan kadar glukosa darah.^{30,31}



Gbr. 63-1 Skema pengaturan glukosa darah. GH, Growth hormon.

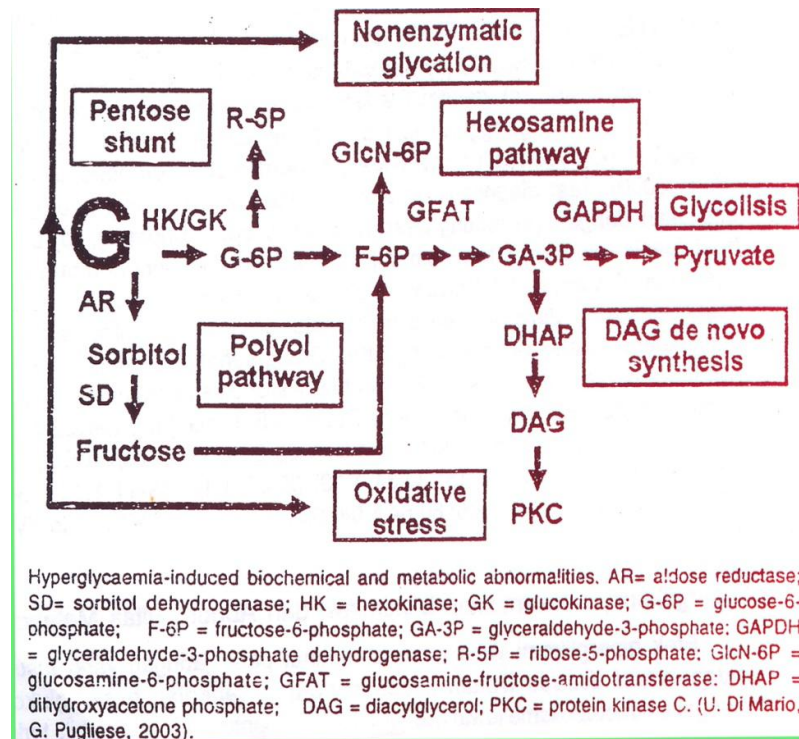
Gambar 1. Skema pengaturan glukosa darah. GH, Growth hormon (dikutip dari Buku Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6. Jakarta : EGC)

2.1.3. Hiperglikemi, Abnormalitas Biokimiawi dan Abnormalitas Metabolik

Glukosa mengalami proses metabolisme lewat berbagai jalur metabolik. Hiperglikemi kronik dapat menyebabkan gangguan pada sel.

Hiperglikemi kronik merupakan inisiator terjadinya komplikasi mikrovaskular pada penderita diabetes melitus. Efek hiperglikemik dapat merusak jaringan yang tidak tergantung insulin (*insulin independent tissue*). Dalam keadaan normal sebagian besar glukosa mengalami metabolisme lewat jalur glikolitik dan *pentose shunt*. Apabila terjadi hiperglikemi, pembuangan glukosa lewat jalur tersebut di atas cenderung meningkat sehingga glukosa juga diubah menjadi sorbitol, lewat jalur *polyol*, *glucosamine-6-phosphate*, lewat jalur *hexosamine* dan enzim *glucosaminefructose-amidotransferase* (GFAT) dan *diacylglycerol* (DAG), lewat sintesis de novo dari glukosa langsung. Sebagian glukosa yang berlebih mengalami reaksi non enzimatis, dengan protein atau bahan dalam sirkulasi maupun jaringan sehingga mempercepat secara fisiologis glikasi non enzimatis. Disamping itu glukosa mengalami *otooksidasi*, yang berakibat, bersama dengan radikal bebas yang terbentuk dari beberapa reaksi enzimatis maupun nonenzimatis, menjadi stres oksidatif. Reaksi-reaksi tersebut di atas saling terkait satu sama lain bahkan kadang saling memperkuat. Sering kali stres oksidatif dianggap sebagai *a single unifying mechanism* dan aktivasi PKC (*protein kinase C*) sebagai *final common pathway*.³³

Teori yang berkembang dan diharapkan dapat menjelaskan terjadinya komplikasi mikroangiopati karena hiperglikemi kronik ialah: (a) teori *polyol pathway*; (b) teori AGE; (c) teori *reactive oxygen intermediates* dan (d) teori protein kinase C (PKC).³³



Gambar 2. Hiperglikemi menginduksi abnormalitas metabolik dan biokimia

(dikutip dari Buku Naskah Lengkap Diabetes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. Semarang: Badan penerbit Universitas Diponegoro.2007)

Pertama, Teori *the Polyol Pathway* (jalur *aldose reductase-AR*). *Aldose reductase* (AR) hanya akan aktif apabila glukosa intrasel melebihi nilai hiperglikemi. Proses AR menggunakan NADPH untuk mereduksi glukosa menjadi sorbitol, yang kemudian dioksidasi menjadi fruktosa oleh *sorbitol dehidrogenase* (SDG), reaksi ini menggunakan NAD sebagai kofaktor. Menurunnya NADPH sel akibat fluks AR sangat mengganggu terbentuknya NO di sel endotel dan mengubahimbangan redoks. Peningkatan fluks oleh SDG menaikkan rasio $NADH/NAD^+$ yang

berpotensi dalam aktivitas enzim dan selanjutnya mengakibatkan komplikasi. Rasio yang meningkat ini kritikal sebab keadaan ini menghambat *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* (untuk membentuk piruvat/laktat) tetapi mempercepat produksi *a-glycerol-3-phosphate*, satu prekursor DAG yang merangsang PKC. Meningkatnya jalur poliol menurunkan mioinositol. Ada tiga keterangan mengapa mioinositol pada diabetes rendah : (a) glukosa berkompetisi dengan mioinositol dalam hal *uptake*. (b) sorbitol menghambat transpor mioinositol dan (c) *uptake* (yang Na^+ *dependent*) dihambat oleh naiknya konsentrasi Na^+ intrasel.³³

Kedua, teori *advanced glycation end products* (AGEPs). Teori ini menerangkan bahwa komplikasi diabetik merupakan bentuk dari “proses menua yang dipercepat” dan terjadi karena modifikasi kovalen dan *crosslinking* protein oleh glukosa. AGEs merupakan produk akibat glikasi nonenzimatik protein yang beragam dalam struktur kimiawinya. Terbentuknya AGEs dapat merusak sel karena mengganggu struktur protein intrasel dan ekstrasel seperti kolagen. Pada endotel mikrovaskular manusia, AGEs menghambat produksi prostasiklin dan mengakibatkan agregasi trombosit, stabilisasi fibrin hingga memudahkan trombosis. Sumber AGEs eksogen timbul pada “*pro-oxidants state*” , misalnya pada hiperglikemi, usia lanjut, gagal ginjal.³³

Ketiga, teori *reactive oxygen intermediates* (ROS). Teori ini menyatakan bahwa stres oksidatif dapat naik karena proses enzimatik dan non enzimatik oleh hiperglikemi. Baik pada komplikasi diabetes maupun

non diabetes atau peristiwa ‘makan’ menurunkan total *radical trapping antioxidant parameter* (TRAP) plasma, sehingga merusak pertahanan antioksidan natural di plasma. Ada tiga cara stres oksidatif meningkat yaitu, (a) glikasi yang labil; (b) oto-oksidasi glukosa; dan (c) aktivasi intrasel jalur poliol. Glikolisis dan siklus krebs menghasilkan energi yang ekuivalen untuk mendorong sintesis ATP mitokondria, sebaliknya hasil samping fosforilasi oksidatif mitokondria (termasuk radikal bebas dan anion superoksida) juga ditingkatkan oleh kadar glukosa yang tinggi. Otoksidasi glukosa pun menaikkan radikal bebas menjadi stress oksidatif yang akan menurunkan kadar NO, merusak protein sel, meningkatkan adhesi leukosit pada endotel sedang fungsinya sebagai *barrier* terhambat.³³

Keempat, teori protein kinase C. *Diacylglycerol* (DAG) dan *protein kinase C* (PKC) adalah molekul sinyal yang banyak berperan dalam faal vaskular seperti permeabilitas, vasodilatasi, aktivasi endotel, dan sinyal pertumbuhan. Phospholipase-C mengaktifkan pembentukan PKC dengan cara merangsang Ca^{2+} dan kadar DAG. Keadaan patologik ini dapat ditemukan pada diabetes karena *glycolytic-pathway flux meningkatkan glyceraldehyde-3-phosphate* intrasel, sintesis DAG dan akhirnya aktivasi PKC. Meningkatnya aksi PKC pada pembuluh retina, ginjal, dan saraf menyebabkan kerusakan vaskular yang ditandai dengan permeabilitas yang meningkat, disregulasi NO, terjadi adesi leukosit, dan gangguan aliran darah.³³

2.2. Aloksan dan Diabetes Melitus

2.2.1. Definisi Aloksan

Aloksan (*2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone*) adalah suatu substansi yang secara struktural merupakan derivat perimidin sederhana. Aloksan telah digunakan secara luas untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Substansi diabetogenik ini bersifat destruktif selektif terhadap sel β pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin.²⁴⁻²⁷

2.2.2. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah kelainan yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemi dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dihubungkan dengan defisiensi kerja dan atau sekresi insulin secara absolut atau relatif. Gejala khasnya adalah merasa sangat haus, poliuri, pruritus, dan kehilangan berat badan yang tak dapat dijelaskan.^{17,20,29} Definisi senada juga dikemukakan oleh WHO yang mendefinisikan diabetes melitus sebagai kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi kronik disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan kerusakan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.²⁹

2.2.3. Patofisiologi Diabetes Melitus

Beberapa bukti menunjukkan bahwa etiologi diabetes melitus bermacam-macam. Klasifikasi diabetes melitus terkini yang dianjurkan

adalah klasifikasi etiologis dari ADA (*American Diabetes Association*) tahun 2005. ADA mengklasifikasikan berdasarkan berdasarkan pengetahuan mutakhir mengenai patogenesis sindrom diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa. Empat klasifikasi klinis gangguan toleransi glukosa : (1) diabetes melitus tipe 1; (2) diabetes melitus tipe 2; (3) diabetes gestasional (diabetes kehamilan) dan (4) tipe khusus lain.^{21,22}

Diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap perusakan imunologik sel-sel yang memproduksi insulin.^{17,35} Patogenesis diabetes tipe 1 meliputi lima tahap. *Pertama*, penderita DM tipe 1 memiliki kerentanan genetik terhadap penyakit ini. *Kedua*, keadaan lingkungan biasanya memulai proses ini pada individu dengan kerentanan genetik. Infeksi virus diyakini merupakan satu mekanisme pemicu, tetapi agen noninfeksius juga dapat terlibat. Tahap *ketiga* dalam rangkaian proses peradangan pankreas disebut *insulitis*. Monosit/makrofag dan limfosit T teraktivasi menginfiltrasi sel beta pankreas. Tahap *keempat* adalah perubahan atau transformasi sel beta sehingga tidak lagi dikenali sel “sendiri” tetapi dilihat oleh sistem imun sebagai “sel asing”. Tahap *kelima* adalah perkembangan respon imun. Hasil akhirnya adalah perusakan sel beta dan penampakan diabetes.^{29,36} Manifestasi klinis diabetes melitus terjadi jika lebih dari 90% sel-sel beta mengalami kerusakan.³⁵

Patogenesis terjadinya disfungsi sel beta pada diabetes melitus tipe 2 pada dasarnya adalah peningkatan resistensi insulin di jaringan. Resistensi

insulin adalah adalah turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh sel hati. Sel beta tidak mampu mengimbangi resistensi insulin ini sepenuhnya, artinya terjadi defisiensi insulin relatif insulin. Banyak proses yang dapat menimbulkan resistensi insulin, diantaranya faktor genetik, berbagai faktor lingkungan seperti kegemukan, inaktivitas fisik, asupan makanan yang berlebihan, beberapa macam obat dan juga proses menua.^{20,37}

Pada keadaan normal, apabila didapatkan resistensi insulin, maka tubuh akan merespons dengan meningkatkan produksi insulin untuk mengembalikan kadar glukosa darah pada keadaan normal. Kalau proses kompensasi ini menurun, maka kapasitas menyeimbangkan tersebut kurang sehingga tubuh tidak dapat mengembalikan keseimbangan dan terjadilah diabetes melitus.^{20,37}

2.2.4. Mekanisme Aloksan Menginduksi Diabetes Melitus

Aloksan telah digunakan secara luas untuk menginduksi diabetes melitus pada hewan percobaan. Terdapat beberapa teori yang menerangkan mekanisme kerja aloksan terhadap sel beta pankreas. Aloksan dalam darah berikatan dengan GLUT-2 (pengangkut glukosa) yang memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel beta pankreas. Di dalam sel beta, aloksan menimbulkan depolarisasi berlebih pada mitokondria sebagai akibat pemasukan ion Ca^{2+} yang diikuti dengan penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi dalam sel. Dua mekanisme ini

mengakibatkan kerusakan baik dalam jumlah sel maupun massa sel pankreas sehingga terjadi penurunan pelepasan insulin yang mengakibatkan terjadinya diabetes melitus.²⁸

Beberapa teori lain menerangkan bahwa aloksan dapat membangkitkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui siklus reaksi yang hasil reduksinya berupa *dialuric acid*. *Dialuric acid* ini akan mengalami siklus redoks dan membentuk radikal superoksida. Kemudian radikal ini akan mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas sehingga terjadilah *insulin dependent diabetes mellitus* atau disebut juga “*alloxan diabetes*” pada hewan percobaan. Diabetes tipe ini memiliki karakteristik yang serupa dengan diabetes tipe I pada manusia.²⁴⁻²⁷ Oleh karena itu, pemberian aloksan merupakan suatu cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan.²⁵ Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan aloksan 120–150 mg/ kg BB.^{38,39}

2.3. Rumput Laut (*Eucheuma sp*)

2.3.1. Deskripsi Rumput Laut

Indonesia sebagai negara maritim memiliki prospek yang cukup cerah untuk memproduksi rumput laut. Hal ini terbukti bahwa Indonesia mampu menjadi salah satu penghasil utama rumput laut dan mampu memenuhi sekitar 60-70 % kebutuhan pasar dunia.^{1,2} Indonesia telah

mengekspor lebih dari 90 ribu ton rumput laut yang tersebar di sedikitnya 50 negara di dunia sejak tahun 2005. Hal itu membuat Indonesia menjadi penghasil rumput laut tropis terbesar dalam 3 tahun terakhir ini.⁴⁰

Rumput laut merupakan tumbuhan tingkat rendah berupa *thallus* (batang) yang bercabang-cabang, dapat hidup di laut dan tambak dengan kedalaman yang masih dapat dijangkau oleh cahaya matahari.⁴¹ Rumput laut termasuk kelompok tumbuhan *algae* yang berukuran besar yang dapat terlihat dengan mata biasa tanpa alat pembesar dan bersifat benthik atau tumbuh melekat pada suatu substrat di perairan laut.³ Berdasarkan kandungan pigmennya, rumput laut dapat dibedakan menjadi kelas alga merah (*Rhodophyceae*) yang memiliki pigmen dominan fikokeretrin (*phycoerethrin*) dan fikosianin (*phycocyanin*); alga coklat (*Phaeophyceae*) yang memiliki pigmen dominan *fucoxantin*; alga hijau (*Chlorophyceae*) yang memiliki pigmen dominan klorofil (*Chlorophyl*); dan alga biru - hijau (*Cyanophyceae*).^{3,4,7,42}

Eucheuma sp merupakan rumput laut merah yang diklasifikasikan sebagai berikut :⁸

Phyllum	: Rhodophyta
Class	: Rhodophyceae
Ordo	: Gigartinales
Family	: Solieriaceae
Genus	: Eucheuma
Species	: <i>Eucheuma sp</i>

Pada hakekatnya *Eucheuma sp* tidak mempunyai akar, batang, dan daun yang berfungsi seperti pada tumbuhan darat tetapi *Eucheuma sp* terdiri dari semacam batang yang disebut *thallus*. *Eucheuma sp* mempunyai *thallus* silindris, permukaan yang licin, berwarna merah atau merah coklat yang disebabkan oleh pigmen fikokserin, memiliki benjolan dan duri, bercabang ke berbagai arah dengan batang – batang utama keluar saling berdekatan ke daerah pangkal. Jumlah setiap percabangannya adalah dua (*dichotome*) atau tiga (*trichotome*).^{3,7}

Eucheuma sp umumnya tumbuh di perairan yang mempunyai rataan terumbu karang. Tumbuhan ini melekat pada substrat karang mati atau kulit kerang ataupun batu gamping di daerah intertidal atau subtidal. *Eucheuma sp* secara luas telah di budidayakan di Indonesia antara lain, di kepulauan Riau, Selat Sunda, Kepulauan Seribu (Jawa Barat), Sumbawa (NTB), Ngele-Ngele, Sanana (NTT), Wakatobi, Muna (Sulawesi Tenggara), Kepulauan Banggai, Togian, Pulau Dua, Pulau Tiga (Sulawesi Tengah), Seram Timur, Kepulauan Kei dan Aru (Maluku).⁵

2.3.2. Kandungan dan Manfaat

Bagaikan sekumpulan serat kusut berwarna hijau kehitaman dan berlendir, wujud rumput laut ketika habis dipanen mungkin tampak tidak menarik. Namun, tumbuhan berderajat rendah ini sesungguhnya merupakan "tambang emas". Dari sumber hayati laut yang tidak menarik itu, bila diproses lebih lanjut dapat menghasilkan lebih dari 500 jenis produk komersial, mulai dari agar-agar dan puding yang menjadi makanan

kegemaran anak-anak, obat-obatan, kosmetik, sarana kebersihan seperti pasta gigi dan sampo, kertas, tekstil, hingga pelumas pada pengeboran sumur minyak.⁴³

Dalam bidang kedokteran dan farmasi rumput laut merupakan salah satu bahan pangan yang juga telah banyak digunakan sebagai bahan pembuatan suplemen kesehatan. Hal tersebut tidaklah mengherankan, karena ternyata rumput laut mempunyai kandungan nutrisi cukup lengkap. Secara kimia rumput laut terdiri dari air (27,8%), protein (5,4%), karbohidrat (33,3%), lemak (8,6%) serat kasar (3%) dan abu (22,25%). Selain karbohidrat, protein, lemak dan serat, rumput laut juga mengandung enzim, asam nukleat, asam amino, vitamin (A,B,C,D, E dan K) dan makro mineral seperti nitrogen, oksigen, kalsium dan selenium serta mikro mineral seperti zat besi, magnesium dan natrium. Kandungan asam amino, vitamin dan mineral rumput laut mencapai 10 -20 kali lipat dibandingkan dengan tanaman darat.⁶

Mengonsumsi rumput laut diyakini dapat mencegah kanker. Salah satu alasannya adalah kandungan serat, selenium dan seng yang tinggi pada rumput laut dapat mereduksi estrogen sehingga dapat mencegah timbulnya kanker. Hal ini didukung oleh hasil penelitian *Harvard School of Public Health* Amerika telah membuktikan bahwa pola konsumsi wanita Jepang yang selalu menambahkan rumput laut dalam menu makannya, menyebabkan wanita premenopause di Jepang mempunyai peluang tiga kali lebih kecil terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita Amerika.

Mengonsumsi rumput laut dapat membantu penyerapan kelebihan garam pada tubuh sehingga dapat mengatasi hipertensi. Disamping itu, serat pada rumput laut juga dapat membantu memperlancar proses metabolisme lemak sehingga akan mengurangi resiko obesitas, menurunkan kolesterol darah dan gula darah. Rumput laut juga membantu pengobatan tukak lambung, radang usus besar, susah buang air besar dan gangguan pencernaan lainnya. Sementara itu, vitamin, mineral, asam amino, dan enzim dalam rumput laut sangat potensial sebagai anti oksidan yang berperan dalam penyembuhan dan peremajaan kulit. Vitamin A (*beta carotene*) dan vitamin C bekerja sama dalam memelihara kolagen, sedangkan kandungan protein dari rumput laut penting untuk membentuk jaringan baru pada kulit. Dengan kata lain, rumput laut dapat membantu mencegah terjadinya penuaan dini dan menjaga kesehatan dan kehalusan kulit. Rumput laut juga mengandung iodium yang sangat tinggi khususnya dari jenis turbinaria dan sargasum, sehingga mengonsumsi rumput laut dapat mengatasi defisiensi yodium yang berdampak pada menurunnya tingkat kecerdasan. Kandungan klorofil dan vitamin C pada rumput laut (ganggang hijau) berfungsi sebagai anti oksidan sehingga dapat membantu membersihkan tubuh dari reaksi radikal bebas yang sangat berbahaya sehingga dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Rumput laut mengandung kalsium sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan dengan susu, sehingga rumput laut sangat tepat dikonsumsi untuk mengurangi dan mencegah gejala osteoporosis.^{6,7,42}

Dengan demikian, Nutrisi yang optimal dalam rumput laut mampu memberikan fungsi imun terbaik, merevitalisasi tubuh, mendukung kesehatan jantung, memperbaiki pencernaan, menguatkan sistem saraf, dan menyeimbangkan hormon.⁴⁴

Tabel 1. Kandungan nutrisi rumput laut tiap 100 gram porsi makanan^{45,46}

Kandungan Nutrisi	Jumlah
Air	12,9 gram
Protein	5,12 gram
Lemak total	0,03 gram
Asam lemak jenuh	0,006 gram
Asam lemak tak jenuh	0,003 gram
Karagenan	65,75 mg
Kalsium	54 mg
Besi	1,86 mg
Seng	0,58 mg
Tembaga	0,061 mg
Selenium	0,5-3 ppm
Iodium	300-700 ppm
Mangan	0,373 mg
Fosfor	5 gram
Vitamin B kompleks	43 mg
Vitamin E	0,87 mg
Vitamin C	43 mg
Vitamin A	82,59 ppm

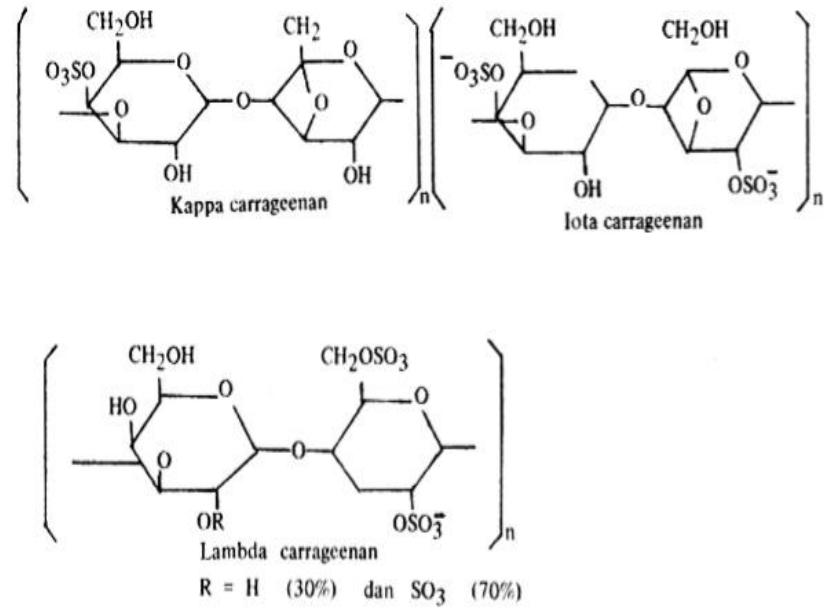
Selain itu, *Eucheuma* sp. mempunyai kandungan karagenan yang merupakan serat larut air dalam konsentrasi yang cukup tinggi yaitu sekitar 65,75%.⁴⁶

2.3.3. Pengaruh *Eucheuma* sp Terhadap Kadar Glukosa Darah

Eucheuma sp merupakan salah satu kelompok rumput laut *karaginofit*, yaitu rumput laut yang mengandung bahan utama polisakarida karagenan.⁵ Karagenan adalah senyawa polisakarida yang tersusun dari unit β -D-galaktosa dan α -L-galaktosa 3,6 anhidrogalaktosa yang dihubungkan

oleh ikatan 1,4 glikosiklik dimana setiap unit galaktosa mengikat gugusan sulfat.⁸⁻¹²

Berdasarkan sifat jelly yang terbentuk, jumlah dan posisi gugus ester sulfat, karagenan dibedakan menjadi tiga golongan yaitu, *kappa* karagenan, *iota* karagenan, dan *lambda* karagenan. Secara umum, semakin besar jumlah gugus ester sulfat yang terkandung, maka semakin rendah solubilitasnya dalam temperatur tertentu, dan semakin rendah kekuatan jelly yang terbentuk. *Kappa* (κ) karagenan memiliki satu gugus sulfat di setiap unitnya yang melekat pada cincin *O-2-anhydrogalactose*. Karagenan jenis ini mampu membentuk jelly yang bersifat kaku (*strongest gelling*), bersifat termoreversibel. Penambahan gula dan ion kalium dapat meningkatkan atau memperkuat pembentukan jelly, sedangkan penambahan ion kalsium tidak dapat meningkatkan *gel strength*. *Iota* (ι) karagenan mengandung 2 gugus sulfat yang melekat pada cincin *1-2 anhydrogalactose*. *Iota* karagenan dapat membentuk jelly yang sangat elastis dan lebih lembut dibandingkan *kappa*. *Iota* karagenan bersifat lebih hidrofilik. Penambahan ion kalsium dapat memacu pembentukan jelly. Sedangkan *lambda* (λ) karagenan memiliki struktur *D-galactose-2-sulphate-D-galactose-2,6-disulphate*. Karagenan jenis ini mengandung tiga gugus sulfat dalam strukturnya. Berbeda dengan jenis *kappa* dan *iota*, *lambda* karagenan tidak dapat membentuk jelly, melainkan dapat membentuk cairan yang kental (*viscous*).⁸⁻¹² *Eucheuma sp* mengandung karagenan jenis *iota*.^{5,47}



Gambar 3. Struktur kimia karagenan⁴⁶

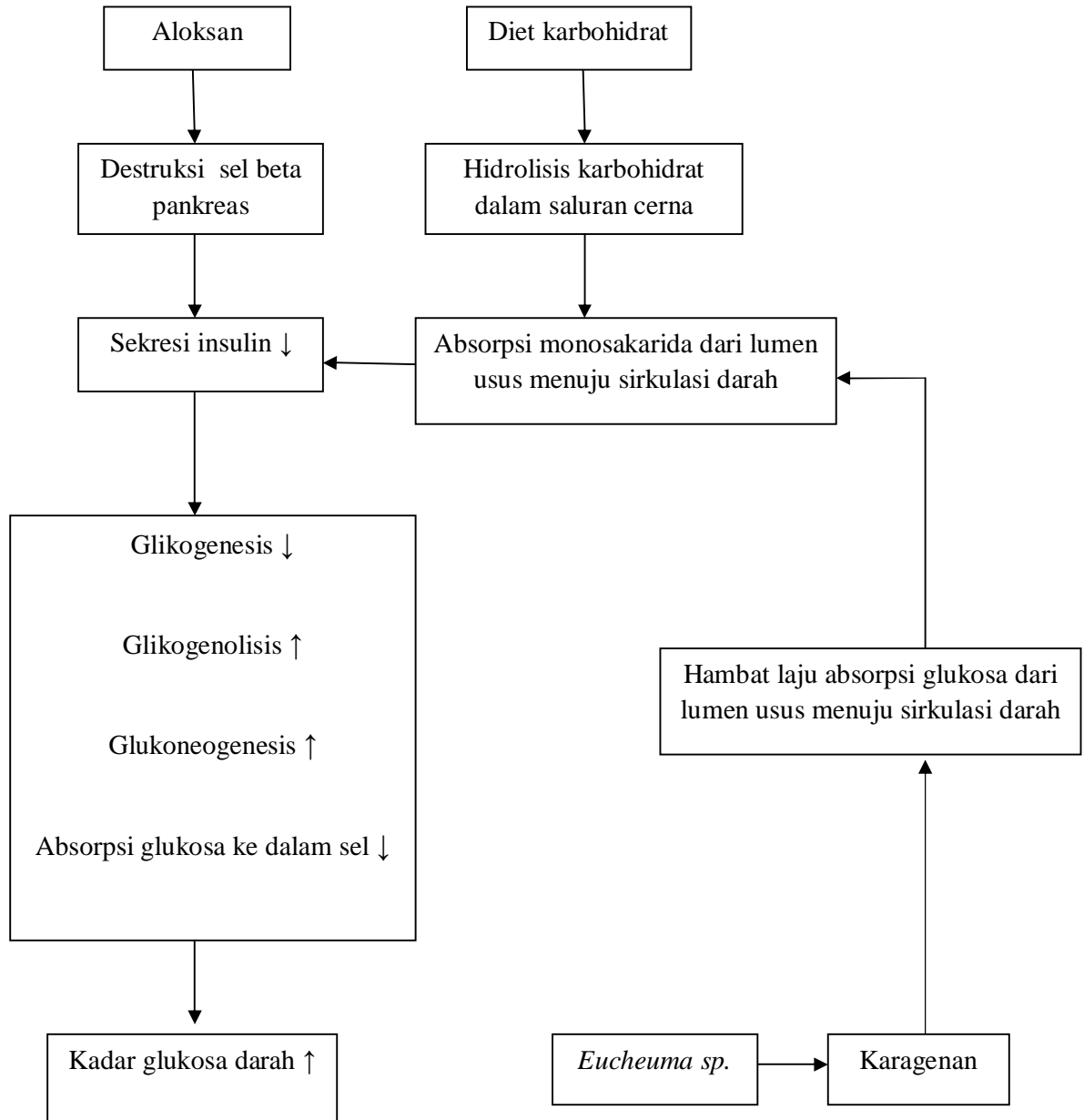
rumput laut yang mengandung karagenan dimanfaatkan secara luas sebagai bahan pembentuk gel (*gellant*), bahan pengental (*thickener*), pengimbang (*stabilizer*) pada industri makanan, farmasi, kosmetik, dan lain-lain.^{8-12,48} Sebagai sumber nutrisi, alga polisakarida yang mengandung karagenan ini merupakan sumber nutrisi yang baik untuk diet serat (*dietary fiber*) terutama bagi penderita diabetes melitus, karena senyawa karagenan memiliki efek hipoglikemik.¹³⁻¹⁶

Pengaturan diet sangat diperlukan untuk mengontrol kadar glukosa darah terutama pada penderita diabetes melitus.⁴⁹ Beberapa penelitian dekade terakhir ini menunjukkan efek fisiologis *dietary fiber* dapat memperbaiki atau meningkatkan fungsi usus besar, menurunkan kadar kolesterol darah, dan dapat menurunkan kadar glukosa darah *post prandial*.⁴⁹⁻⁵²

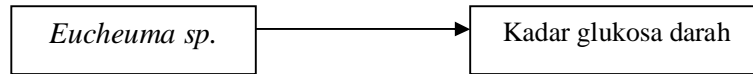
Diet serat secara umum terdiri dari serat yang larut air (*soluble fiber*) dan serat yang tidak larut air (*insoluble fiber*). rumput laut yang mengandung karagenan merupakan sumber yang baik dari serat larut air (*soluble fiber*).⁴⁹⁻⁵² Diet *Eucheuma sp* dapat menurunkan keterdapatannya (*availability*) glukosa di sirkulasi dengan cara menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga dapat mengurangi kadar glukosa *post prandial*. Dengan demikian, efek hipoglikemik dari karagenan rumput laut sangat berguna untuk mencegah dan mengelola kondisi metabolik pada pasien diabetes melitus.¹³⁻¹⁶

Efek fisiologis yang menguntungkan dari diet serat (*dietary fiber*) antara lain, mengurangi waktu transit di saluran pencernaan; memperlambat pengosongan lambung; memperlama rasa kenyang; meningkatkan sekresi pankreas; menguntungkan flora normal usus; meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek; menurunkan kadar lipid serum; dan mengikat asam empedu. Efek serat dalam memperlambat pengosongan lambung sangat menguntungkan untuk mencegah terjadinya lonjakan kadar glukosa darah. Dengan efek serat ini, maka zat-zat makanan dilepaskan secara perlahan-lahan ke dalam usus halus, sehingga kadar glukosa darah akan meningkat secara perlahan-lahan.⁴⁹⁻⁵² Berdasarkan hasil *review* dari *University of Helsinki* dengan 59 referensi menunjukkan bahwa diet serat yang larut air, pH stabil, dan memiliki karakteristik jelly menghasilkan efek jangka panjang yang menguntungkan dalam mengontrol kadar glukosa dan kadar lipid pada penderita diabetes tipe 2.⁴⁹

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



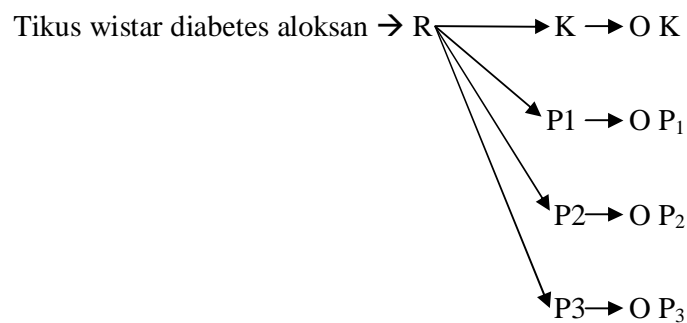
2.6. Hipotesis

Pemberian rumput laut *Eucheuma sp.* dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang disuntik aloksan.

BAB 3
METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only control group design*.



Keterangan:

R : Randomisasi

K : Kontrol (diet standar)

P₁ : Perlakuan (diet standar + diet rumput laut *Eucheuma sp.* dosis 4gr/kgBB/hari)

P₂ : Perlakuan (diet standar + diet rumput laut *Eucheuma sp.* dosis 8gr/kgBB/hari)

P₃ : Perlakuan (diet standar + diet rumput laut *Eucheuma sp.* dosis 12gr/kgBB/hari)

O K : Kadar glukosa darah pada K

O P₁ : Kadar glukosa darah pada P₁

O P₂ : Kadar glukosa darah pada P₂

O P₃ : Kadar glukosa darah pada P₃

3.2. Populasi dan Sampel

3.2.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus wistar yang diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Penelitian Universitas Negeri Semarang

3.2.2. Sampel

3.2.2.1. Cara pengambilan sample

Sampel penelitian diperoleh secara *consecutive random sampling* dengan kriteria sebagai berikut:⁵⁴

Kriteria inklusi :

1. Tikus wistar jantan
2. Umur 3 bulan
3. Berat badan 200 - 250 gram
4. Kondisi sehat (aktif dan tidak cacat)

Kriteria eksklusi :

1. Tikus mengalami sakit
2. Bobot tikus menurun (kurang dari 200 gram)
3. Tikus mati dalam masa penelitian

3.2.2.2. Besar sample

Besar sampel yang digunakan sesuai dengan kriteria WHO untuk penelitian eksperimental uji toksisitas akut dan level dosis yaitu, sedikitnya menggunakan lima ekor tikus untuk setiap kelompok perlakuan.⁵⁵ Pada

penelitian ini, peneliti menggunakan 32 ekor sampel yang terbagi dalam 4 kelompok.

3.3. Data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini berupa data primer, yaitu kadar glukosa darah tikus wistar dengan diabetes melitus.

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel bebas

Pemberian diet ekstrak rumput laut *Eucheuma sp.*

Skala data: rasio

3.4.2. Variabel tergantung

Kadar glukosa darah tikus wistar

Skala data: rasio

3.5. Definisi Operasional

3.5.1. Pemberian Diet Rumput Laut *Eucheuma sp.*

Diet rumput laut *Eucheuma sp.* diberikan secara peroral dalam bentuk serbuk kering. Serbuk tersebut dicampurkan dan diberikan bersama pakan standar mulai pada hari ketujuh dengan komposisi rumput laut yang lebih banyak.

Dosis rumput laut *Eucheuma sp.* yang diberikan bervariasi sesuai kelompoknya.

Kelompok P1 = 4 gr/ kg BB/ hari

Kelompok P2 = 8 gr/ kg BB/ hari

Kelompok P3 = 12 gr/ kg BB/ hari

3.5.2. Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa adalah banyaknya glukosa yang terkandung dalam 1 L atau 1 dL darah tikus wistar yang diperiksa secara kuantitatif dengan metode enzimatik GODPAP (*glucose oxidase phenol 4-aminophenazone*)

3.6. Instrumen

3.6.1. Alat

- a. kandang untuk hewan coba
- b. alat untuk membunuh tikus di akhir perlakuan
- c. spektrofotometer
- d. alat pemusing (*sentrifuge*) untuk memisahkan serum
- e. tabung *sentrifuge*
- f. tabung *cuvet*
- g. Blender untuk menghaluskan rumput laut *Eucheuma sp.*

3.6.2. Bahan

- a. tikus wistar jantan
- b. rumput laut *Eucheuma sp.*
- c. bahan makanan dan minuman tikus wistar
- d. bahan untuk pemeriksaan kadar glukosa darah: Reagen *glucose liquicolor* dan Larutan standar

3.7. Cara Pengambilan Data

Penelitian menggunakan sampel sebanyak 32 ekor tikus wistar. Tikus tersebut dibagi dalam empat kelompok, sehingga didapatkan jumlah sampel untuk tiap-tiap kelompok sebanyak 8 ekor.

Tikus wistar sebanyak 32 ekor yang memenuhi kriteria inklusi, diaklimasi di dalam laboratorium. Masing-masing dikandangkan secara individual, serta diberi makanan dan minuman selama satu minggu secara *ad libitum*.

Tikus wistar tersebut kemudian dibagi dalam empat kelompok secara acak sehingga tiap-tiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Kemudian keempat kelompok tersebut disuntik aloksan dengan dosis 125 mg/kg BB secara intraperitoneal. Perlakuan berbeda diberikan pada masing-masing kelompok. Tikus wistar kemudian diterminasi pada hari ke – 38. Sampel dari masing-masing tikus diambil untuk dilakukan pemeriksaan terhadap kadar glukosa darah. Kemudian serum diperoleh dengan pemusingan darah tersebut dengan alat *sentrifuge* pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit.⁵⁶

Pemeriksaan kadar glukosa dilakukan secara kuantitatif dengan metode GODPAP. Glukosa ditentukan setelah oksidasi enzimatik dengan adanya *glucose oxidase*. Hidrogen peroksida yang terbentuk bereaksi dengan adanya peroksidase dengan *phenol* serta *4-aminophenazone* menjadi zat warna *quinoneimine* berwarna merah violet.⁵⁶

Pengukuran kadar glukosa dilakukan dengan secara spektrofotometri. Ada tiga jenis tabung yang harus disiapkan yaitu, tabung sampel, berisi sampel/serum yang dicampur dengan reagen *glucose liquicolor* dengan perbandingan 1:100; tabung standar, berisi larutan standar yang dicampur dengan reagen *glucose liquicolor* dengan perbandingan 1:100; dan tabung blanko, berisi larutan reagen saja. Kemudian mengukur

absorbansi standar (d Astd) dan sampel (d Asp) terhadap blanko reagen dengan alat spektrofotometer pada gelombang 500 nm.⁵⁶

Kalkulasi dilakukan dengan rumus:⁵⁶

$$\mathbf{C \text{ (mg/dl)} = 100 \times dAsp / dAstd}$$

$$\mathbf{C \text{ (mmol/L)} = 5,55 \times dAsp / dAstd}$$

Keterangan : C (mg/dl) : Kadar glukosa dalam satuan (mg/dl)

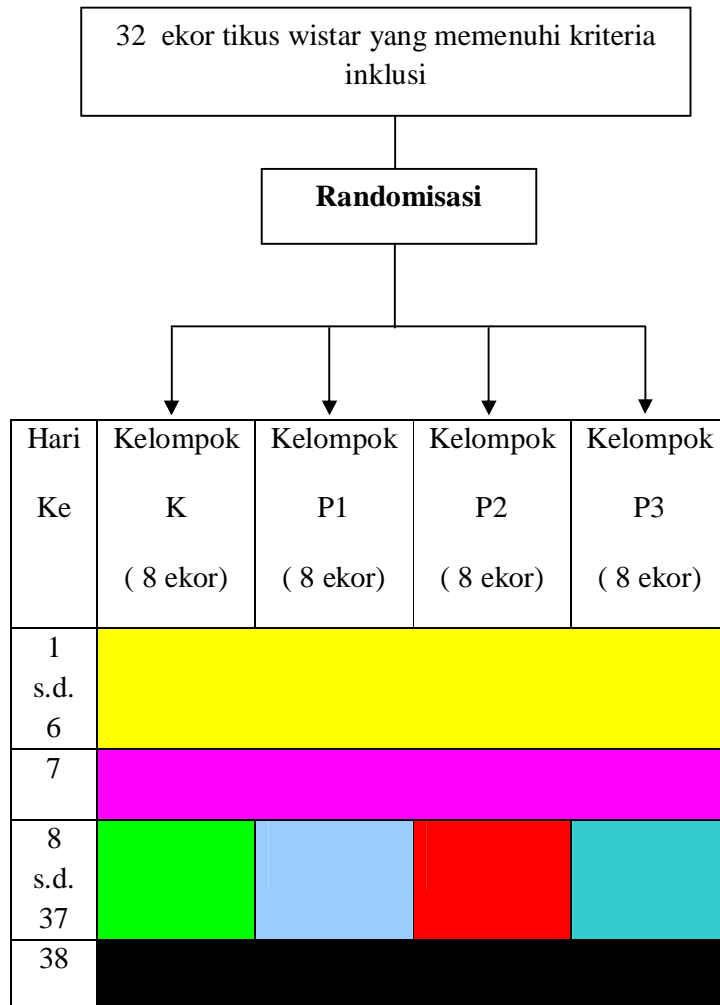
C (mmol/dl) : Kadar glukosa dalam satuan (mmol/L)

dAsp : Nilai absorbansi sampel

dAstd : Nilai absorbansi standar

Hasil tiap kelompok dibandingkan setelah data semua sampel terkumpul

3.8. Alur Penelitian



Keterangan :

- : Pemeliharaan (adaptasi) diet standar 1 minggu *ad libitum*
- : Ditimbang, disuntik aloksan 125 mg/kg BB, diet sesuai kelompok
- : Diet standar, tidak mendapatkan *Eucheuma sp.*
- : Diet standar + diet *Eucheuma sp.* 4 gr/kg BB/hari
- : Diet standar + diet *Eucheuma sp.* 8 gr/kg BB/hari
- : Diet standar + diet *Eucheuma sp.* 12 gr/kg BB/hari
- : Terminasi Tikus wistar dan pemeriksaan kadar glukosa darah

3.9. Analisis data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *SPSS 16.00 for windows*. Uji hipotesis menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Ditetapkan *true confidences* uji ini adalah 95%, dan $p < 0,05$ maka didapatkan perbedaan bermakna.

BAB 4

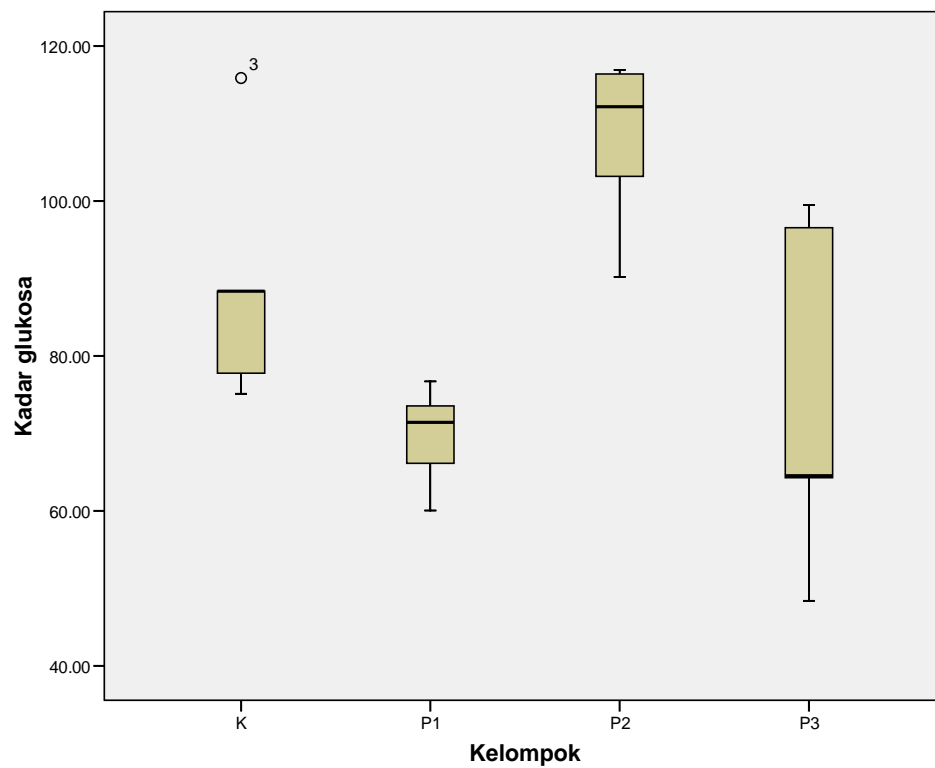
HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh diet rumput laut *Eucheuma sp.* terhadap kadar glukosa darah tikus wistar dengan diabetes aloksan. Jumlah populasi tikus wistar yang memenuhi kriteria inklusi pada awal penelitian yaitu sebanyak 32 ekor yang terbagi dalam kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P1,P2,P3). Namun, dalam perjalanan penelitian didapatkan 4 ekor tikus yang mati. Tikus yang mati tersebut dikeluarkan dari penelitian sehingga jumlah tikus menjadi 28 ekor. Untuk menyeragamkan data, maka dipilih 5 ekor sampel untuk masing-masing kelompok secara random, sehingga jumlah tikus yang diambil datanya menjadi 20 ekor.

Tabel 2. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada tiap kelompok (mg/dl)

Kelompok	N	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)	
		Mean	Standar Deviasi
K(Kontrol)	5	89,100	16,132
P1 (<i>Eucheuma sp</i> 4gr/kgBB/hari)	5	69,578	6,573
P2 (<i>Eucheuma sp</i> 8gr/kgBB/hari)	5	107,778	11,260
P3 (<i>Eucheuma sp</i> 12gr/kgBB/hari)	5	74,656	22,326

Dari tabel 2, diperoleh data mean dan standar deviasi kadar glukosa darah kelompok P1 yang diberi *Eucheuma sp.* 4gr/kgBB/hari ($69,578 \pm 6,573$) dan kelompok P3 yang diberi *Eucheuma sp.* 12gr/kgBB/hari ($74,656 \pm 22,326$) lebih rendah dari kelompok kontrol ($89,100 \pm 16,132$). Sedangkan kelompok P2 yang diberi *Eucheuma sp.* 8gr/kgBB/hari memiliki rerata paling tinggi ($107,778 \pm 11,260$) dibandingkan seluruh kelompok.



Gambar 4. Boxplot Rerata Kadar Glukosa Darah

Hasil dari uji parametrik *One way Anova* didapat nilai signifikan $p=0,005$ ($p<0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Selanjutnya untuk mengetahui beda antar kelompok dilanjutkan dengan uji *Posthoc*.

Dari tabel 3 dibawah, hasil uji *Posthoc* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P1,P2,P3) ($p>0,05$). Namun, didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok P2 dengan P1 dan P3 ($p<0,05$).

Tabel 3. Hasil analisis data perbandingan antar kelompok

P	K	P1	P2	P3
K	-	0,220	0,252	0,461
P1	0,220	-	0,006*	0,951
P2	0,252	0,006*	-	0,016*
P3	0,461	0,951	0,016*	-

Keterangan

*= Berbeda bermakna ($p<0,05$)

BAB 5

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok tikus dengan pemberian diet *Eucheuma sp.* dosis 4gr/kgBB/hari (kelompok P1) dan dosis 12gr/kgBB/hari (kelompok P3) memiliki rerata kadar glukosa darah lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Sedangkan pada kelompok tikus dengan pemberian diet *Eucheuma sp.* dosis 8gr/kgBB/hari (kelompok P2) memiliki rerata kadar glukosa darah lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Namun hasil analisis uji *One Way Anova* dan uji *Posthoc*, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan semua kelompok perlakuan (P1,P2,P3). Hal ini berarti bahwa semua dosis *Eucheuma sp.* yang diberikan pada penelitian ini tidak dapat menimbulkan efek penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Berdasarkan kepustakaan disebutkan bahwa *Eucheuma sp.* mengandung bahan utama polisakarida karagenan.⁵ Karagenan adalah senyawa polisakarida yang tersusun dari unit β -D-galaktosa dan α -L-galaktosa 3,6 anhidrogalaktosa yang dihubungkan oleh ikatan 1,4 glikosiklik dimana setiap unit galaktosa mengikat gugusan sulfat.⁸⁻¹² Karagenan dibedakan menjadi tiga golongan yaitu, *kappa* karagenan, *iota* karagenan, dan *lambda* karagenan. *Eucheuma sp* mengandung karagenan jenis *iota*.^{5,47} *Iota (i)* karagenan mengandung 2 gugus sulfat yang melekat pada cincin 1-2 anhidrogalactose. *Iota* karagenan dapat membentuk jelly yang sangat elastis dan lebih lembut dibandingkan *kappa*.¹⁰

Dengan kemampuannya membentuk gel dalam saluran cerna, karagenan dapat menurunkan keterdapatannya (*availability*) glukosa di sirkulasi dengan cara menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga dapat mengurangi kadar glukosa *post prandial*.¹³⁻¹⁶

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian diet rumput laut yang diberikan bersama makanan atau polisakarida lain dapat memberi efek pada absorpsi glukosa di saluran cerna dan respon insulin *post prandial*. Penelitian tersebut menggunakan sampel babi. Hewan ini sudah banyak digunakan pada penelitian biomedik terutama untuk penelitian gastrointestinal karena data dasar kuantitatif mengenai absorpsi glukosa dan respon insulin telah didapatkan dan kondisi fisiologis babi mirip dengan manusia. Pada penelitian tersebut data konsentrasi glukosa darah dan respon insulin dipantau secara kontinyu pada 15 menit *preprandial*, saat pemberian makan, 10, 20, 30, 45, 60 menit *post prandial*, tiap 30 menit sampai 5 jam *post prandial*, tiap 60 menit sampai 8 jam *postprandial*.¹⁵ Dengan demikian efek diet rumput laut terhadap laju absorpsi glukosa dapat terpantau dengan jelas. Sedangkan pada penelitian ini, sampel yang digunakan adalah tikus wistar yang belum dipantau data dasarnya mengenai absorpsi glukosa dan respon insulinnya. Dalam situasi kontrol, tiap sampel memiliki relativitas laju absorpsi glukosa yang cukup besar antar individu. Disamping itu, penelitian ini hanya memantau kadar glukosa darah satu kali saja saat terminasi, yaitu 2 jam *post prandial* sehingga efek penurunan laju absorpsi glukosa tidak dapat terpantau dengan jelas dan mungkin sebagian besar glukosa sudah sudah terabsorpsi.

Pada penelitian ini, efek penurunan kadar glukosa darah yang tidak bermakna pada kelompok perlakuan (P1,P3) dibandingkan kelompok kontrol (K) dapat disebabkan oleh kurang adekuatnya gel yang dibentuk oleh senyawa karagenan dalam saluran cerna sehingga kemampuan dalam menghambat absorpsi glukosa di proksimal usus halus juga berkurang. Kemampuan dalam membentuk gel dalam saluran cerna ini dapat dipengaruhi oleh dosis pemberian diet *Eucheuma sp.* yang kurang adekuat.¹⁵ Perbedaan dosis menimbulkan perbedaan kekentalan cairan dalam saluran cerna, yang selanjutnya menimbulkan perbedaan kemampuan dan kekuatan dalam pengikatan glukosa oleh gel dalam saluran cerna. Hal ini akan menimbulkan perbedaan laju absorpsi glukosa dari saluran cerna ke pembuluh darah sehingga laju peningkatan kadar glukosa darah menjadi terpengaruh.^{15,38,39} Kelemahan dalam penelitian ini, diet *Eucheuma sp.* diberikan dalam bentuk serbuk kering yang dicampurkan bersama makanannya sehingga memungkinkan dosis *Eucheuma sp.* yang masuk ke dalam saluran cerna tikus tidak akurat karena ada sebagian makanan yang tumpah atau dimuntahkan.

Faktor lain yang dapat menyebabkan kurang adekuatnya gel yang terbentuk dalam saluran cerna yaitu adanya interaksi dengan kation-kation yang mempengaruhi stabilitas struktur kimia karagenan. Integritas struktur dari *iota* karagenan yang terkandung dalam *Eucheuma sp.* dapat dipengaruhi oleh adanya interaksi dengan beberapa kation. Interaksi dengan dengan ion Na^+ dan Ca^{2+} dapat memperkuat ikatan struktur dari *iota* karagenan yang dapat memperkuat viskositas gel. Sebaliknya, interaksi dengan ion Ni^{2+} dan Zn^{2+} dapat mengganggu stabilitas struktur sehingga mengurangi viskositas gel dalam saluran cerna, dengan

demikian kemampuan menghambat laju absorpsi glukosa dari saluran cerna ke pembuluh darah juga berkurang.⁵⁷ Kation-kation tersebut mungkin terkandung dalam makanan yang diberikan bersama diet *Eucheuma sp.* sehingga memungkinkan adanya interaksi dalam saluran cerna.

Pada penelitian ini tidak didapatkan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada pemberian diet *Eucheuma sp.* Hal ini dapat disebabkan karena pada penelitian pendahuluan untuk mengetahui efek aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang digunakan dalam penelitian ini, didapatkan hasil bahwa kelompok perlakuan dengan injeksi aloksan 125mg/kgBB, terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini berarti bahwa induksi aloksan 125mg/kgBB pada tikus wistar belum menimbulkan kondisi diabetes aloksan.

Berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa perbedaan dosis *Eucheuma sp.* yang diberikan tidak menghasilkan perbedaan kadar glukosa darah yang bermakna antar kelompok perlakuan (P1 dan P3). Hal ini menunjukkan bahwa efek dari *Eucheuma sp.* tidak dipengaruhi oleh dosis. Akan tetapi, hal ini dapat disebabkan adanya pemberian dosis yang kurang bervariasi karena hanya menggunakan tiga buah interval dosis. Hal ini berdasarkan teori bahwa perbedaan dosis menimbulkan perbedaan kekentalan cairan dalam saluran cerna, yang selanjutnya menimbulkan perbedaan kemampuan dan kekuatan dalam pengikatan glukosa oleh gel dalam saluran cerna. Hal ini akan menimbulkan perbedaan laju absorpsi glukosa dari saluran cerna ke pembuluh darah sehingga laju peningkatan kadar glukosa darah menjadi terpengaruh.^{38,39} Oleh karena itu, untuk dapat menentukan

dosis *Eucheuma sp.* yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar, dibutuhkan penelitian yang menggunakan dosis yang lebih bervariasi.

Berdasarkan tabel 3 juga didapatkan bahwa terjadi penyimpangan yaitu berupa peningkatan kadar glukosa darah yang bermakna pada pemberian diet *Eucheuma sp.* dosis 8gr/kgBB/hari (kelompok P2) dibandingkan dengan kelompok P1 dan P3. Hal ini diduga karena faktor metabolik dan hormonal tikus wistar pada kelompok tersebut yang tidak dapat diprediksi oleh peneliti. Proses pengaturan kadar glukosa darah merupakan salah satu mekanisme homeostasis yang diatur paling halus. Hati, jaringan ekstra hepatic, dan beberapa hormon turut berperan dalam mengatur kadar glukosa dalam darah. Berbagai kondisi individual (ketakutan, kegembiraan, stress, perdarahan, hipoglikemi, hipoksia, kerja fisik berat, dll) dapat mempengaruhi konsentrasi glukosa dalam darah. Dalam kondisi stress, hormon epinefrin disekresikan oleh medula adrenal. Hormon epinefrin memiliki efek yang kuat dalam memacu terjadinya glikogenolisis (pemecahan glikogen menjadi glukosa) dalam hati sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah.³⁰

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

- a. Pemberian diet rumput *Eucheuma sp.* dengan dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, 12gr/kgBB/hari tidak menimbulkan efek penurunan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang disuntik aloksan.
- b. Tidak didapatkan dosis efektif *Eucheuma sp.* yang berpengaruh terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan

6.2. Saran

Saran peneliti untuk penelitian selanjutnya adalah:

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan diet ekstrak rumput laut yang diberikan melalui sonde lambung sehingga dosis yang diberikan lebih akurat
- b. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *pre and post test control group design* dengan interval waktu pengukuran kadar glukosa darah yang bervariasi
- c. Perlu diperhatikan kandungan makanan yang diberikan bersama rumput laut yang memungkinkan adanya interaksi kation dalam saluran cerna
- d. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan dosis ekstrak rumput laut *Eucheuma sp.* yang lebih bervariasi sehingga dapat diketahui

dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah pada tikus wistar dengan diabetes aloksan.



**EFEK DIET RUMPUT LAUT *Eucheuma sp.* TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR YANG DISUNTIK ALOKSAN**

ARTIKEL KARYA ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :

DANNY SULISTYOWATY

NIM : G2A005048

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

The Effect of Seaweed *Euचेuma* sp. Diet to Blood Glucose Level of Wistar Rats That Have Inducted By Alloxan

Danny Sulistyowaty^{*)}, Setia Rahardja Komala^{**)}

Abstract

Background: *Euचेuma* sp. is one of carrageenophytes seaweed group that contains with essential compound carrageenan.⁵ Carrageenan has ability to form gel in gastro intestinal tract which can decrease availability of glucose in blood circulation by delaying its absorption in the proximal small intestine, thus reducing the postprandial glucose levels.¹³⁻¹⁶ This study is aimed to analyze the effect of *Euचेuma* sp. diet to blood glucose level of wistar rats.

Method: This was an experimental study that designed by post test only control group design. The sample consist of 32 male wistar. It was divided into 4 groups, one group was control group (K) and the other was treatment group (P1, P2, P3). All groups were injected by alloxan with dose of 125 mg/kgBW. After that, the K group was only given standard diet, the P1 group was treated by 4gr/kgBW/day *Euचेuma* sp. diet, the P2 group was treated by 8gr/kgBW/day *Euचेuma* sp. diet, and the P3 group was treated by 12gr/kgBW/day *Euचेuma* sp. diet. The Experiment was given for 38 days. Blood glucose level were measured with "GOD-PAP" method.

Result: The mean of blood glucose level (in mg/dl) of P1 group (69,578±6,573) and P3 group (74,656±22,326) are lower than K group (89,100±16,132). While, P2 group has the highest mean of blood glucose level (107,778±11,260). One way Anova and Posthoc test show that there is no significant difference of blood glucose level between treatment groups (P1,P2,P3) and control group (K).

Conclusion: *Euचेuma* sp. diet with dose 4gr/kgBW/day, 8gr/kgBW/day, 12gr/kgBB/day don't give effect on decreasing blood glucose level of wistar rats that have inducted by alloxan.

Key Words: *Euचेuma* sp., alloxan, blood glucose level

^{*)} Student of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

^{**)} Lecturer in Department of Biochemistry Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

Efek Diet Rumput Laut *Eucheuma sp.* Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Disuntik Aloksan

Danny Sulistyowaty^{*)}, Setia Rahardja Komala^{**)}

Abstrak

Latar Belakang: *Eucheuma sp* merupakan salah satu kelompok rumput laut *karaginofit*, yang mengandung bahan utama polisakarida karagenan.⁵ Karagenan mampu membentuk gel dalam saluran cerna yang dapat menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga diharapkan dapat mengurangi kadar glukosa darah *post prandial*.¹³⁻¹⁶ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek pemberian diet *Eucheuma sp.* terhadap kadar glukosa darah tikus wistar.

Metoda: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel terdiri dari 32 ekor tikus wistar. Sampel dibagi dalam 4 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol (K) dan 3 kelompok perlakuan (P1,P2,P3). Keempat kelompok tersebut disuntik aloksan dosis 125 mg/kgBB. Setelah itu kelompok K hanya diberi pakan standar, kelompok P1 diberi diet *Eucheuma sp.* dosis 4 gr/kgBB/hari, kelompok P2 diberi diet *Eucheuma sp.* dosis 8 gr/kgBB/hari, dan kelompok P3 diberi diet *Eucheuma sp.* dosis 12gr/kgBB/hari. Penelitian dilakukan selama 38 hari. Pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan metode “GOD-PAP”.

Hasil: Rerata kadar glukosa darah (dalam satuan mg/dl) kelompok P1(69,578±6,573) dan kelompok P3(74,656±22,326) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol K(89,100±16,132). Sedangkan kelompok P2 memiliki rerata kadar glukosa darah paling tinggi (107,778±11,260) dibandingkan seluruh kelompok. Hasil uji *One Way Anova* dan uji *Posthoc* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang bermakna antara kelompok perlakuan (P1,P2,P3) dan kelompok kontrol (K)

Kesimpulan: Pemberian diet *Eucheuma sp.* dengan dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, 12gr/kgBB/hari tidak menimbulkan efek penurunan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang disuntik aloksan.

Kata kunci: *Eucheuma sp.*, aloksan, kadar glukosa darah

^{*)} Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

^{**)} Staf pengajar Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

PENDAHULUAN

Eucheuma sp merupakan salah satu jenis rumput laut merah (*Rhodophyceae*) dan tergolong dalam divisio *Thallophyta*.³ Jenis *Eucheuma sp* tersebar luas di perairan pantai Indonesia dan sudah dibudidayakan secara intensif.^{4,5} Rumput laut banyak digunakan sebagai bahan makanan karena mempunyai kandungan gizi yang cukup baik. Zat gizi yang terkandung dalam *Eucheuma sp* antara lain, karbohidrat (39 - 51 %), protein (17,2 - 27,13 %), asam lemak esensial, mineral (K, Ca, P, Na, Fe, I), vitamin (A, B1, B2, B6, B12, C), dan berbagai enzim.^{2,6} Nutrisi yang optimal dalam rumput laut mampu memberikan fungsi imun terbaik, merevitalisasi tubuh, mendukung kesehatan jantung, memperbaiki pencernaan, menguatkan sistem saraf, dan menyeimbangkan hormon.^{6,7}

Eucheuma sp merupakan salah satu kelompok rumput laut *karaginofit*, yaitu rumput laut yang mengandung bahan utama polisakarida karagenan.⁵ Karagenan adalah senyawa polisakarida yang tersusun dari unit β -D-galaktosa dan α -L-galaktosa 3,6 anhidrogalaktosa yang dihubungkan oleh ikatan 1,4 glikosiklik dimana setiap unit galaktosa mengikat gugusan sulfat.⁸⁻¹² Karagenan yang terkandung dalam *Eucheuma sp* memiliki karakteristik jelly yang lembut dan elastis. Dengan kemampuannya membentuk gel dalam saluran cerna, karagenan dapat menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga dapat mengurangi kadar glukosa darah *post prandial*. Dengan demikian, efek hipoglikemik dari karagenan rumput laut sangat berguna untuk mencegah dan mengelola kondisi metabolik pada pasien diabetes melitus.¹³⁻¹⁶

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, saraf, jantung dan pembuluh darah.^{17,20,29}

Di antara penyakit degeneratif, diabetes adalah salah satu diantara penyakit tidak menular yang akan meningkat jumlahnya di masa datang. Hal ini diduga karena perubahan pola makan masyarakat yang lebih banyak mengonsumsi makanan yang mengandung protein, lemak, gula, garam, dan mengandung sedikit serat. Berdasarkan penelitian epidemiologi, prevalensi diabetes melitus terus bertambah secara global. Diperkirakan pada tahun 2000, sebanyak 150 juta orang terkena DM dan akan menjadi dua kalilipatnya pada tahun 2025.¹⁸ Laporan dari WHO mengenai studi populasi DM di berbagai negara, memberikan informasi bahwa jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 adalah 8,4 juta orang, jumlah tersebut menempati urutan ke empat setelah India (31,7 juta), Cina (20,8 juta), dan Amerika Serikat (17,7 juta). Diperkirakan prevalensi tersebut akan terus meningkat pada tahun 2030, India (79,4 juta), Cina (42,3 juta), Amerika Serikat (30,3 juta) dan Indonesia (21,3 juta).¹⁹

Klasifikasi diabetes melitus terkini yang dianjurkan adalah klasifikasi etiologis dari ADA (*American Diabetes Association*) tahun 2005. ADA mengklasifikasikan berdasarkan berdasarkan pengetahuan mutakhir mengenai patogenesis sindrom diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa. Empat

kalsifikasi klinis gangguan toleransi glukosa : (1) *diabetes melitus tipe 1*, akibat destruksi sel beta pankreas yang umumnya menjurus terjadinya defisiensi insulin absolut, biasanya DM tipe ini bersifat autoimun atau idiopatik; (2) *diabetes melitus tipe 2*, mempunyai kelainan yang bervariasi mulai dari resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai defek sekresi insulin disertai resistensi insulin ; (3) *diabetes gestasional*, diabetes yang timbul selama kehamilan dan (4) *tipe khusus lain*, yang disebabkan karena defek genetik fungsi sel beta, endokrinopati karena obat atau zat kimia, infeksi, dan sindroma genetik lain yang berkaitan dengan DM.^{21,22}

Selama ini modalitas yang digunakan pada penatalaksanaan diabetes melitus terdiri dari; pertama, terapi non farmakologis yang meliputi perubahan gaya hidup dengan pengaturan pola makan, meningkatkan aktivitas jasmani, dan edukasi berbagai masalah yang berkaitan dengan penyakit diabetes; kedua, terapi farmakologis yang meliputi pemberian obat antidiabetik oral dan injeksi insulin. Terapi farmakologis baru ditambahkan apabila dengan terapi nonfarmakologis selama tiga bulan belum berhasil menurunkan kadar glukosa darah ke kadar glukosa darah optimal.²¹⁻²² Jika terapi tersebut tidak dilakukan secara rasional dan terkontrol maka dapat menimbulkan efek samping hipoglikemi. Beberapa obat hipoglikemik oral juga dapat menimbulkan efek samping yang paling ditakuti yaitu asidosis asam laktat.²² Sedangkan pada pemberian preparat insulin, disamping harganya yang masih mahal, pada kasus-kasus tertentu dapat menimbulkan reaksi alergi dan lipodistrofi.²³

Aloksan (*2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone*) adalah suatu substansi yang secara struktural merupakan derivat pirimidin sederhana. Aloksan telah digunakan secara luas untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Substansi diabetogenik ini bekerja destruktif selektif pada sel β pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin sehingga menyebabkan *insulin dependent diabetes mellitus* atau disebut juga “*alloxan diabetes*” pada hewan percobaan.²⁴⁻²⁷ Oleh karena itu, pemberian aloksan merupakan suatu cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan.²⁸ Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan aloksan 120-150 mg/kgBB.^{38,39}

Senyawa *karagenan* yang terkandung dalam rumput laut (*Eucheuma sp.*) merupakan kekayaan bahari yang berpotensi untuk dijadikan sebagai salah satu alternatif dalam pengelolaan diabetes melitus dengan efek samping minimal dan harga yang lebih murah. Hingga kini belum banyak penelitian mengenai khasiat antihiperglikemik pada *Eucheuma sp.* Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma sp.*) terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang disuntik aloksan.

METODA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Penelitian dilakukan pada bulan Mei 2008 di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Subjek penelitian adalah 32 ekor tikus wistar jantan. Sampel diambil secara acak dengan kriteria inklusi: tikus wistar jantan, umur 3 bulan, berat badan

200-250 gram, kondisi sehat (aktif dan tidak cacat) dan kriteria eksklusi: tikus sakit, berat badan menurun (kurang dari 200 gram), tikus mati selama masa penelitian.

Tikus dibagi secara acak dalam 4 kelompok, yaitu K; P1; P2; P3. Tiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Kelompok K adalah kontrol yang diberi diet standar. Kelompok P1 adalah kelompok perlakuan yang diberi diet ekstrak rumput laut dosis 4 gr/ kgBB/ hari. Kelompok P2 adalah kelompok perlakuan yang diberi diet ekstrak rumput laut dosis 8 gr/ kgBB/ hari. Kelompok P3 adalah kelompok perlakuan yang diberi diet ekstrak rumput laut dosis 12 gr/ kgBB/ hari.

Sebelum perlakuan, semua tikus diadaptasikan selama 6 hari (hari ke-1 – hari ke-6) dengan diet standar. Pada hari ke-7 semua tikus dibuat diabetik eksperimental dengan memberikan injeksi aloksan dosis 125 mg/kgBB secara intraperitoneal. Kemudian diet *Eucheuma sp.* diberikan dengan dosis yang berbeda pada tiap-tiap kelompok perlakuan (P1,P2,P3) sedangkan kelompok kontrol hanya mendapat pakan standar. Pada hari ke-38 sampel darah dari masing-masing tikus wistar diambil untuk dilakukan pemeriksaan terhadap kadar glukosa darah. Setelah itu, tikus diterminasi.

Prosedur Pemeriksaan kadar glukosa dilakukan secara kuantitatif dengan metode GODPAP (*Glucose oxidase phenol 4-aminophenazone*). Hasil tiap kelompok dibandingkan setelah data semua tikus terkumpul.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *SPSS 16.00 for windows*. Uji hipotesis menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Ditetapkan *true*

confidences uji ini adalah 95%, dan $p < 0,05$ maka didapatkan perbedaan bermakna.

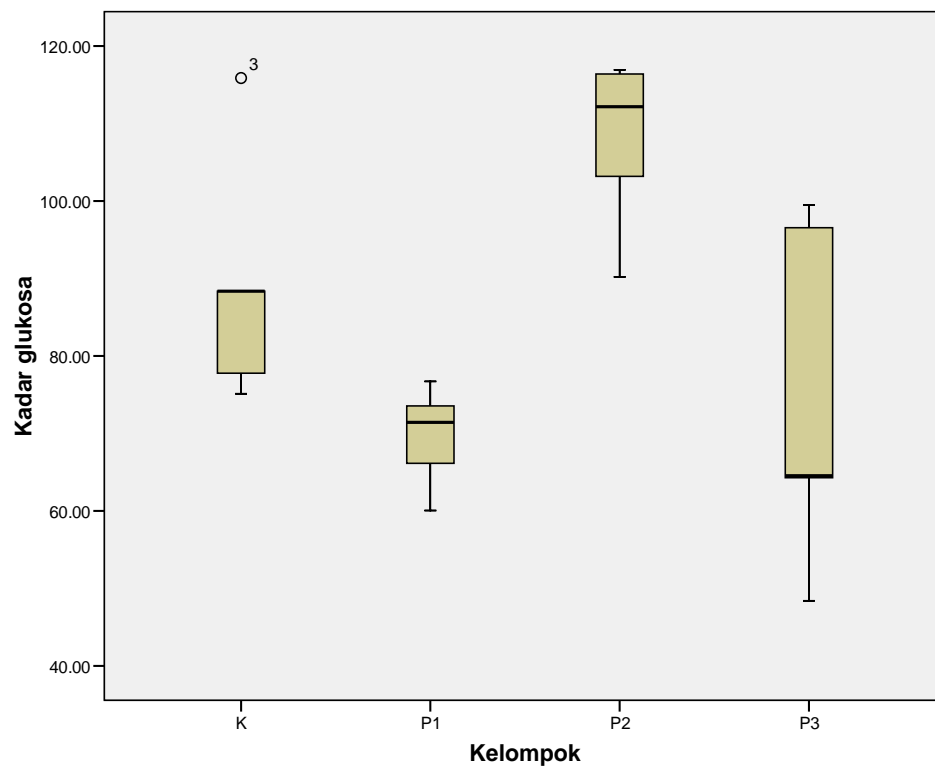
HASIL

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh diet rumput laut *Eucheuma sp.* terhadap kadar glukosa darah tikus wistar dengan diabetes aloksan. Jumlah populasi tikus wistar yang memenuhi kriteria inklusi pada awal penelitian yaitu sebanyak 32 ekor yang terbagi dalam kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P1,P2,P3). Namun, dalam perjalanan penelitian didapatkan 4 ekor tikus yang mati. Tikus yang mati tersebut dikeluarkan dari penelitian sehingga jumlah tikus menjadi 28 ekor. Untuk menyeragamkan data, maka dipilih 5 ekor sampel untuk masing-masing kelompok secara random, sehingga jumlah tikus yang diambil datanya menjadi 20 ekor.

Tabel 2. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada tiap kelompok (mg/dl)

Kelompok	N	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)	
		Mean	Standar Deviasi
K(Kontrol)	5	89,100	16,132
P1 (<i>Eucheuma sp</i> 4gr/kgBB/hari)	5	69,578	6,573
P2 (<i>Eucheuma sp</i> 8gr/kgBB/hari)	5	107,778	11,260
P3 (<i>Eucheuma sp</i> 12gr/kgBB/hari)	5	74,656	22,326

Dari tabel 2, diperoleh data mean dan standar deviasi kadar glukosa darah kelompok P1 yang diberi *Eucheuma sp.* 4gr/kgBB/hari ($69,578 \pm 6,573$) dan kelompok P3 yang diberi *Eucheuma sp.* 12gr/kgBB/hari ($74,656 \pm 22,326$) lebih rendah dari kelompok kontrol ($89,100 \pm 16,132$). Sedangkan kelompok P2 yang diberi *Eucheuma sp.* 8gr/kgBB/hari memiliki rerata paling tinggi ($107,778 \pm 11,260$) dibandingkan seluruh kelompok.



Gambar 4. Boxplot Rerata Kadar Glukosa Darah

Hasil dari uji parametrik *One way Anova* didapat nilai signifikan $p=0,005$ ($p<0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Selanjutnya untuk mengetahui beda antar kelompok dilanjutkan dengan uji *Posthoc*.

Dari tabel 3 dibawah, hasil uji *Posthoc* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P1,P2,P3) ($p>0,05$). Namun, didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok P2 dengan P1 dan P3 ($p<0,05$).

Tabel 3. Hasil analisis data perbandingan antar kelompok

P	K	P1	P2	P3
K	-	0,220	0,252	0,461
P1	0,220	-	0,006*	0,951
P2	0,252	0,006*	-	0,016*
P3	0,461	0,951	0,016*	-

Keterangan

*= Berbeda bermakna ($p<0,05$)

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok tikus dengan pemberian diet *Eucheuma sp.* dosis 4gr/kgBB/hari (kelompok P1) dan dosis 12gr/kgBB/hari (kelompok P3) memiliki rerata kadar glukosa darah lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Sedangkan pada kelompok tikus dengan pemberian diet *Eucheuma sp.* dosis 8gr/kgBB/hari (kelompok P2) memiliki rerata kadar glukosa darah lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Namun hasil analisis uji *One Way Anova* dan uji *Posthoc*, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan semua kelompok perlakuan (P1,P2,P3). Hal ini berarti bahwa semua dosis *Eucheuma sp.* yang diberikan pada penelitian ini tidak dapat menimbulkan efek penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Berdasarkan kepustakaan disebutkan bahwa *Eucheuma sp.* mengandung bahan utama polisakarida karagenan.⁵ Karagenan adalah senyawa polisakarida yang tersusun dari unit β -D-galaktosa dan α -L-galaktosa 3,6 anhidrogalaktosa yang dihubungkan oleh ikatan 1,4 glikosiklik dimana setiap unit galaktosa mengikat gugusan sulfat.⁸⁻¹² Karagenan dibedakan menjadi tiga golongan yaitu, *kappa* karagenan, *iota* karagenan, dan *lambda* karagenan. *Eucheuma sp* mengandung karagenan jenis *iota*.^{5,47} *Iota* (*i*) karagenan mengandung 2 gugus sulfat yang melekat pada cincin 1-2 anhidrogalactose. *Iota* karagenan dapat membentuk jelly yang sangat elastis dan lebih lembut dibandingkan *kappa*.¹⁰ Dengan kemampuannya membentuk gel dalam saluran cerna, karagenan dapat

menurunkan ketersediaan (*availability*) glukosa di sirkulasi dengan cara menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga dapat mengurangi kadar glukosa *post prandial*.¹³⁻¹⁶

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian diet rumput laut yang diberikan bersama makanan atau polisakarida lain dapat memberi efek pada absorpsi glukosa di saluran cerna dan respon insulin *post prandial*. Penelitian tersebut menggunakan sampel babi. Hewan ini sudah banyak digunakan pada penelitian biomedik terutama untuk penelitian gastrointestinal karena data dasar kuantitatif mengenai absorpsi glukosa dan respon insulin telah didapatkan dan kondisi fisiologis babi mirip dengan manusia. Pada penelitian tersebut data konsentrasi glukosa darah dan respon insulin dipantau secara kontinyu pada 15 menit *preprandial*, saat pemberian makan, 10, 20, 30, 45, 60 menit *post prandial*, tiap 30 menit sampai 5 jam *post prandial*, tiap 60 menit sampai 8 jam *postprandial*.¹⁵ Dengan demikian efek diet rumput laut terhadap laju absorpsi glukosa dapat terpantau dengan jelas. Sedangkan pada penelitian ini, sampel yang digunakan adalah tikus wistar yang belum dipantau data dasarnya mengenai absorpsi glukosa dan respon insulinnya. Dalam situasi kontrol, tiap sampel memiliki relativitas laju absorpsi glukosa yang cukup besar antar individu. Disamping itu, penelitian ini hanya memantau kadar glukosa darah satu kali saja saat terminasi, yaitu 2 jam *post prandial* sehingga efek penurunan laju absorpsi glukosa tidak dapat terpantau dengan jelas dan mungkin sebagian besar glukosa sudah sudah terabsorpsi.

Pada penelitian ini, efek penurunan kadar glukosa darah yang tidak bermakna pada kelompok perlakuan (P1,P3) dibandingkan kelompok kontrol (K) dapat disebabkan oleh kurang adekuatnya gel yang dibentuk oleh senyawa karagenan dalam saluran cerna sehingga kemampuan dalam menghambat absorpsi glukosa di proksimal usus halus juga berkurang. Kemampuan dalam membentuk gel dalam saluran cerna ini dapat dipengaruhi oleh dosis pemberian diet *Eucheuma sp.* yang kurang adekuat.¹⁵ Perbedaan dosis menimbulkan perbedaan kekentalan cairan dalam saluran cerna, yang selanjutnya menimbulkan perbedaan kemampuan dan kekuatan dalam pengikatan glukosa oleh gel dalam saluran cerna. Hal ini akan menimbulkan perbedaan laju absorpsi glukosa dari saluran cerna ke pembuluh darah sehingga laju peningkatan kadar glukosa darah menjadi terpengaruh.^{15,38,39} Kelemahan dalam penelitian ini, diet *Eucheuma sp.* diberikan dalam bentuk serbuk kering yang dicampurkan bersama makanannya sehingga memungkinkan dosis *Eucheuma sp.* yang masuk ke dalam saluran cerna tikus tidak akurat karena ada sebagian makanan yang tumpah atau dimuntahkan.

Faktor lain yang dapat menyebabkan kurang adekuatnya gel yang terbentuk dalam saluran cerna yaitu adanya interaksi dengan kation-kation yang mempengaruhi stabilitas struktur kimia karagenan. Integritas struktur dari *iota* karagenan yang terkandung dalam *Eucheuma sp.* dapat dipengaruhi oleh adanya interaksi dengan beberapa kation. Interaksi dengan dengan ion Na^+ dan Ca^{2+} dapat memperkuat ikatan struktur dari *iota* karagenan yang dapat memperkuat viskositas gel. Sebaliknya, interaksi dengan ion Ni^{2+} dan Zn^{2+} dapat mengganggu stabilitas struktur sehingga mengurangi viskositas gel dalam saluran cerna, dengan

demikian kemampuan menghambat laju absorpsi glukosa dari saluran cerna ke pembuluh darah juga berkurang.⁵⁷ Kation-kation tersebut mungkin terkandung dalam makanan yang diberikan bersama diet *Eucheuma sp.* sehingga memungkinkan adanya interaksi dalam saluran cerna.

Pada penelitian ini tidak didapatkan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada pemberian diet *Eucheuma sp.* Hal ini dapat disebabkan karena pada penelitian pendahuluan untuk mengetahui efek aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang digunakan dalam penelitian ini, didapatkan hasil bahwa kelompok perlakuan dengan injeksi aloksan 125mg/kgBB, terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini berarti bahwa induksi aloksan 125mg/kgBB pada tikus wistar belum menimbulkan kondisi diabetes aloksan.

Berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa perbedaan dosis *Eucheuma sp.* yang diberikan tidak menghasilkan perbedaan kadar glukosa darah yang bermakna antar kelompok perlakuan (P1 dan P3). Hal ini menunjukkan bahwa efek dari *Eucheuma sp.* tidak dipengaruhi oleh dosis. Akan tetapi, hal ini dapat disebabkan adanya pemberian dosis yang kurang bervariasi karena hanya menggunakan tiga buah interval dosis. Hal ini berdasarkan teori bahwa perbedaan dosis menimbulkan perbedaan kekentalan cairan dalam saluran cerna, yang selanjutnya menimbulkan perbedaan kemampuan dan kekuatan dalam pengikatan glukosa oleh gel dalam saluran cerna. Hal ini akan menimbulkan perbedaan laju absorpsi glukosa dari saluran cerna ke pembuluh darah sehingga laju peningkatan kadar glukosa darah menjadi terpengaruh.^{38,39} Oleh karena itu, untuk dapat menentukan

dosis *Eucheuma sp.* yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar, dibutuhkan penelitian yang menggunakan dosis yang lebih bervariasi.

Berdasarkan tabel 3 juga didapatkan bahwa terjadi penyimpangan yaitu berupa peningkatan kadar glukosa darah yang bermakna pada pemberian diet *Eucheuma sp.* dosis 8gr/kgBB/hari (kelompok P2) dibandingkan dengan kelompok P1 dan P3. Hal ini diduga karena faktor metabolik dan hormonal tikus wistar pada kelompok tersebut yang tidak dapat diprediksi oleh peneliti. Proses pengaturan kadar glukosa darah merupakan salah satu mekanisme homeostasis yang diatur paling halus. Hati, jaringan ekstra hepatic, dan beberapa hormon turut berperan dalam mengatur kadar glukosa dalam darah. Berbagai kondisi individual (ketakutan, kegembiraan, stress, perdarahan, hipoglikemi, hipoksia, kerja fisik berat, dll) dapat mempengaruhi konsentrasi glukosa dalam darah. Dalam kondisi stress, hormon epinefrin disekresikan oleh medula adrenal. Hormon epinefrin memiliki efek yang kuat dalam memacu terjadinya glikogenolisis (pemecahan glikogen menjadi glukosa) dalam hati sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah.³⁰

KESIMPULAN

Pemberian diet rumput *Eucheuma sp.* dengan dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, 12gr/kgBB/hari tidak menimbulkan efek penurunan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang disuntik aloksan. Tidak didapatkan dosis efektif *Eucheuma sp.* yang berpengaruh terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan.

SARAN

Saran peneliti untuk penelitian selanjutnya adalah:

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan diet ekstrak rumput laut yang diberikan melalui sonde lambung sehingga dosis yang diberikan lebih akurat
- b. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *pre and post test control group design* dengan interval waktu pengukuran kadar glukosa darah yang bervariasi
- c. Perlu diperhatikan kandungan makanan yang diberikan bersama rumput laut yang memungkinkan adanya interaksi kation dalam saluran cerna
- d. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan dosis ekstrak rumput laut *Eucheuma sp.* yang lebih bervariasi sehingga dapat diketahui dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah pada tikus wistar dengan diabetes aloksan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT dan berterimakasih kepada dr. P. Setia Rahardja Komala atas bimbingan dan koreksi yang selama ini diberikan, dr. Nyoman Suci Widyastiti, M.Kes, Sp.PK selaku ketua penguji, dan dr. Pudjadi, SU selaku penguji. Staf Bagian Biokimia FK UNDIP, keluarga, teman-teman, dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya pembuatan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Organisasi Rumput Laut. Indonesia pemasok utama rumput laut. [cited 2009 February 5]. Available from:
<http://rumputlaut.org/artikel/Indonesia%20Pemasok%20Utama%20Rumput%20Laut.pdf>
2. Suptijah P. Rumput laut: prospek dan tantangannya [Internet]. Juni 2002 [cited 2009 January 17]. Available from:
http://tumoutou.net/702_04212/pipih_suptijah.htm
3. Atmadja WS. Apa itu rumput laut sebenarnya? [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from:
<http://www.coremap.or.id/print/article.php?id=264>
4. Astawan M. Agar-agar pencegah hipertensi dan diabetes [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from : <http://rumputlaut.org/Agar-agar%20Pencegah%20Hipertensi%20dan%20Diabetes.pdf>
5. Organisasi Rumput Laut. Jenis rumput laut potensial [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from:
<http://rumputlaut.org/artikel/JENIS%20RUMPUT%20LAUT%20POTENSIAL.pdf>
6. Organisasi Rumput Laut. Rumput laut lezat dan menyehatkan [Internet]. [cited 2009 February 5] Available from :
<http://rumputlaut.org/artikel/Alginat%20Yang%20Menyehatkan.pdf>
7. Organisasi Rumput Laut. Rumput laut kaya serat penuh manfaat [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from :
<http://rumputlaut.org/artikel/Rumput%20Laut%20Kaya%20Serat%20Penuh%20Manfaat.pdf>
8. Velde FV, Ruiters GA. Carrageenan [Internet]. [cited 2009 January 30]. Available from: http://www.wiley-vch.de/books/biopoly/pdf_v06/bpol6009_245_250.pdf .
9. Pechillo D, Izzo M. The use of carrageenan and cellulose gel in gummi candy [Internet]. [cited 2009 January 21]. Available from:
<http://www.aactcandy.org/firstpage/a1996199611062.pdf>

10. Lamond T. Characterization of seaweed derived carrageenan [internet]. 2004 May [cited 2009 January 30]. Available from: <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/volume12/vol12.2/fullArticles/Panlasigui209.pdf>
11. Anonymous. FMC biopolymer [Internet]. [cited 2009 January 27]. Available from: <http://www.in-cosmetics.com/ExhibitorLibrary/22/PersonalCareBrochure.pdf>
12. JECFA. Carrageenan [Internet]. published in FNP 52th Add 9 [2001]. [cited 2009 January 21]. Available from: <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-117.pdf>
13. Panlasigui LN, Baello OQ, Dimatangal JM, Dumelod BD. Blood Cholesterol and lipid lowering effects of carrageenan on human volunteers. Asia Pacific J Clin Nutr [Internet]. 2003; 12 (2) : 209-14 [cited 2009 January 30]. Available from: <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/volume12/vol12.2/fullArticles/Panlasigui209.pdf>
14. Dumelod BD, Ramirez RPB, Tiangson CLP, Barrios EB, Panlasigui LN. Carbohydrate availability of arroz caldo with lambda-carrageenan. International Journal of Food Sciences and Nutrition [Internet]. 1999;50: 283-9 [cited 2009 January 22]. Available from : <http://www.informaworld.com/smpp/content~content=a713671602~db=aii>
15. Vaugelade P, Hoebler C, Bernard F, Guillon F, Lahaye M, Duee PH, et al. Non-starch polysaccharides extracted from seaweed can modulate intestinal absorption of glucose and insulin response in the pig. In: Reproduction Nutrition Development. 2000;40:33-47 [cited 2009 February 5]. Available from: <http://rumputlaut.org/Non-starch%20polysaccharides%20extracted%20from%20seaweed%20can%20modulate%20intestinal%20absorption%20of%20glucose%20and%20insulin%20response%20in%20the%20pig.pdf>
16. World Intellectual Property Organization (WIPO). Seaweed extract composition for treatment of diabetes and diabetic complications [Internet]. 2004 [cited 2009 February 5]. Available from: <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?IA=US2004014865&WO=2004103280&DISPLAY=DESC>
17. Gustiviani R. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku ajar ilmu

penyakit dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006: 1857-9.

18. Suyono S. Diabetes melitus di Indonesia. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006: 1852-6
19. Darmono. Pola Hidup sehat penderita diabetes melitus. Dalam : Darmono, Suhartono T, Pelayun TGD, Padmomartono FS, eds. Naskah lengkap diabetes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2007: 15-29
20. Saputro SH, Setiawan H. Epidemiologi dan faktor-faktor risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2. Dalam : Darmono, Suhartono T, Pelayun TGD, Padmomartono FS, eds. Naskah lengkap diabetes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2007 : 133-54
21. Yunir E, Soebardi S. Terapi non farmakologis pada diabetes melitus. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta : Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, 2006 :1864-67
22. Suhartono T. Obat hipoglikemik oral non sulfonilurea. Dalam : Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pelayun TGD. Naskah lengkap kongres nasional V Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA). Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002
23. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Farmakologi ulasan bergambar. Edisi 2. Jakarta : Widya Medika, 2001 : 259-65
24. Dorland WAN. Kamus kedokteran Dorland. Edisi 21. Alih bahasa: Hartanto H . Jakarta: EGC 2002
25. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas [Internet]. 2008 [cited 2009 January 23]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829314
26. Lenzen S. The Mechanism of alloxan and streptozotocin induced diabetes [Internet]. 2008 [cited 2009 January 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087688?ordinalpos=1&itool=En>

[trezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_Discovery_Panel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log\\$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed](#)

27. Walde SS, Dohle C, Schott OP, Gleichmann H. Molecular target structures in alloxan-induced diabetes in mice [Internet]. 2008 [cited 2009 January 23]. Available from:
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137914?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_Discovery_Panel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=3&log\\$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137914?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_Discovery_Panel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=3&log$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed)
28. Santoso J, Saryono. Penggunaan rebusan daging buah mahkota Phaleria Macrocarpa (Schff. Boerl) dan pengaruhnya terhadap penurunan glukosa darah tikus putih jantan yang diinduksi aloksan [Internet]. [cited 2008 October 17]. Available from:
www.info.stikesmuhgombong.ac.id/edisi2saryono.doc
29. Masharani U, Karam JH, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic and clinical endocrinology. 7th edition. New York : MC Graw Hill Lange Medical Books, 2004 : 658-721
30. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran (text book of medical physiology). Edisi 9. Alih bahasa : Setiawan I, Tengadi LMA , Santoso A. Jakarta: EGC, 1997: 1221-39
31. Sherwood L. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. Edisi 2. Jakarta: EGC, 2001: 667-675
32. Nurdjaman. Sistem endokrin. Dalam : Nurdjaman, Soejoto, Soetedjo, Faradz SMH, Bambang RB, Susilaningsih N, et al. Lecture notes histologi II. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2004: 93-107
33. Djokomoeljanto R. Neuropati diabetik. Dalam: Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD, Padmomartono FS, eds. Naskah lengkap diabetes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2007: 1-14
34. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication [Internet]. 1999 [cited 2009 January 21]. Available from:
http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf

35. Schteingart DE. Pankreas: metabolisme glukosa dan diabetes melitus. Dalam: Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi 6. Jakarta: EGC, 2005;2:1259-74
36. Foster DW. Diabetes mellitus. Dalam: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam. edisi 13. Alih bahasa: Asdie AH. Jakarta: EGC, 2000;5: 2196-217
37. Waspadji S. Patogenesis disfungsi sel beta pada diabetes melitus tipe 2. Dalam : Mashjhur JS, Kariadi SHKS. Buku Endokrinologi klinik. Bandung: PERKENI, 2002;4
38. Nugroho BA, Purwaningsih E. Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma* sp) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus Norvegicus*) hiperglikemi. Media Medika Indonesiana. 2004; 39 (3) : 154-61
39. Nugroho BA, Purwaningsih E. Perbedaan diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma* sp.) dan insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. Media Medika Indonesiana.2006; 41(1) : 23-30
40. Organisasi Rumput Laut. Indonesia penghasil rumput laut terbesar [Internet]. 2007 [cited 2009 February 5]. Available from: <http://www.tempointeraktif.com/hg/ekbis/2007/11/28/brk,20071128-112513.id.html>
41. Nindyning R. Potensi rumputlaut [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from: <http://rumputlaut.org/artikel/Potensi%20Rumput%20Laut.pdf>
42. Organisasi Rumput Laut. Manfaat rumput laut dan algae [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from: <http://rumputlaut.org/artikel/Manfaat%20Rumput%20Laut%20dan%20Algae.pdf>
43. Organisasi Rumput Laut. Menggali manfaat rumput laut [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from: <http://kompas.com/kompas-cetak/0307/23/bahari/431127.htm>
44. Organisasi Rumput Laut. Komponen rumput laut [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from: <http://rumputlaut.org/artikel/Komponen%20Rumput%20Laut.pdf>

45. Anonymous. Nutrisi, nilai per 100 gram porsi makanan [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from:
<http://www.asiamaya.com/nutrients/rumputlautmentah.html>.
46. Istini S, Zatnika A, Suhaimi. Manfaat dan pengolahan rumput laut [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from:
<http://rumputlaut.org/Pengolahan%20Agar,%20Karagenan,%20dan%20Alginat.pdf>
47. World Intellectual Property Organization (WIPO). Kappa-2 carrageenan composition and products made therefrom [Internet]. 2007 [cited 2009 January 30]. Available from:
<http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2007146004&IA=US2007013335&DISPLAY=DESC>
48. Innophos. Carrageenan for meats [Internet]. [cited 2009 January 21]. Available from:
http://www.innophos.com/_sitedocs/brochures/carrageenanbulletin.pdf
49. Mason R. Natural diabetes cure, curing blood sugar disorders without drugs [Internet]. 2005 [cited 2009 January 23]. Available from:
<http://www.youngagain.org/books/diabetes.pdf>
50. Dietary Fiber Association. Carbohydrates and dietary fiber [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from:
http://www.naturopathicvermont.com/Carbohydrates_and_Dietary_Fiber.pdf
51. Gray J. Dietary fibre definition, analysis, physiology and health. In: International Life Sciences Institute (ILSI) Europe. 2006 [cited 2009 February 5]. Available from:
<http://europe.ilsa.org/NR/rdonlyres/0603B318-9329-4F54-9029-F7D27AEF3272/0/DietaryFibre.pdf>
52. Wilson G. Fiber dynamics part 1 [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from: <http://www.abcbodybuilding.com/fiberdynamics1.pdf>
53. Jeffilano A. Pengaruh diet rumput laut *Eucheuma sp.* terhadap jumlah spermatozoa tikus wistar jantan dengan diabetes melitus. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran UNDIP, 2008.
54. Tim Karya Tulis Ilmiah Mahasiswa FK UNDIP. Pengaruh pemberian suplemen melatonin terhadap kadar kolesterol total, LDL, dan HDL darah tikus wistar yang diberi diet kuning telur. Media Medika Muda

[Internet]. 2006;2 [cited 2009 March 20]. Available from:
http://www.m3undip.org/ed2/artikel_10_full_text_01.htm

55. World Health Organization (WHO). Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of hebal medicines. Manila: Regional office for the western pasific, 1993:31-41
56. Komala SR, Suhartono T, Rahmi FL, Yusup I, Ngestiningsih D. Pemeriksaan karbohidrat secara kualitatif dan kuantitatif. Dalam: Staf Pengajar Bagian Biokimia FK UNDIP. Petunjuk praktikum biokimia II pemeriksaan karbohidrat, protein plasma, dan lipid. Semarang: Fakultas Kedokteran UNDIP. 2001:1-15
57. Janaswamy S, Chandrasekaran R. Iota-carrageenan: a paradigm of cation dependent polymorphism, pseudopolymorphism and molecular heterogeneity [Internet]. whistler center for carbohydrate research. West Lafayette: Purdue University, 2008. [cited 2009 August 10]. Available from: <http://www.amercrystalassn.org/ACA08/abstracts/text/W0287.pdf>

Lampiran 1. Data Dasar Hasil Analisis Kadar Glukosa Darah

No	Kelompok	Kadar Glukosa darah (mg/dl)
1	K	77,78
2	K	75,13
3	K	115,87
4	K	88,36
5	K	88,36
6	P1	60,05
7	P1	76,72
8	P1	73,55
9	P1	71,43
10	P1	66,14
11	P2	112,17
12	P2	116,93
13	P2	90,21
14	P2	116,40
15	P2	103,18
16	P3	64,29
17	P3	48,41
18	P3	99,47
19	P3	64,55
20	P3	96,56

Keterangan:

K : Kelompok Kontrol (diberi pakan standar)

P1 : Kelompok Perlakuan 1 (diet *Eucheuma sp.* dosis 4gr/kgBB/hari)

P2 : Kelompok Perlakuan 2 (diet *Eucheuma sp.* dosis 8gr/kgBB/hari)

P3 : Kelompok Perlakuan 3 (diet *Eucheuma sp.* dosis 12gr/kgBB/hari)

Lampiran 2. Hasil *Output* SPSS

Descriptives

Kelompok			Statistic	Std. Error
Kadar glukosa	K	Mean	89.1000	7.21468
		95% Confidence Interval for Mean	69.0688	
		Lower Bound		
		Upper Bound	109.1312	
		5% Trimmed Mean	88.3889	
		Median	88.3600	
		Variance	260.258	
		Std. Deviation	16.13251	
		Minimum	75.13	
		Maximum	115.87	
		Range	40.74	
		Interquartile Range	25.66	
		Skewness	1.489	.913
		Kurtosis	2.483	2.000
		P1	P1	Mean
95% Confidence Interval for Mean	61.4165			
Lower Bound				
Upper Bound	77.7395			
5% Trimmed Mean	69.7106			
Median	71.4300			
Variance	43.204			
Std. Deviation	6.57300			
Minimum	60.05			
Maximum	76.72			
Range	16.67			
Interquartile Range	12.04			
Skewness	-.693			.913
Kurtosis	-.471			2.000
P2	P2			Mean
		95% Confidence Interval for Mean	93.7967	
		Lower Bound		
		Upper Bound	121.7593	
		5% Trimmed Mean	108.2456	
		Median	112.1700	
		Variance	126.791	
		Std. Deviation	11.26015	
		Minimum	90.21	
		Maximum	116.93	
		Range	26.72	
		Interquartile Range	19.97	
		Skewness	-1.175	.913
		Kurtosis	.446	2.000
		P3	P3	Mean
95% Confidence Interval for Mean	46.9335			
Lower Bound				
Upper Bound	102.3785			
5% Trimmed Mean	74.7356			
Median	64.5500			
Variance	498.489			
Std. Deviation	22.32688			
Minimum	48.41			
Maximum	99.47			
Range	51.06			
Interquartile Range	41.67			
Skewness	.208			.913
Kurtosis	-2.437			2.000

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar glukosa K	.318	5	.109	.843	5	.175
P1	.211	5	.200*	.958	5	.795
P2	.252	5	.200*	.865	5	.248
P3	.275	5	.200*	.873	5	.279

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

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Kadar glukosa

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.994	3	16	.062

ANOVA

Kadar glukosa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4400.873	3	1466.958	6.318	.005
Within Groups	3714.970	16	232.186		
Total	8115.843	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kadar glukosa

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K	P1	19.52200	9.63713	.220	-8.0500	47.0940
	P2	-18.67800	9.63713	.252	-46.2500	8.8940
	P3	14.44400	9.63713	.461	-13.1280	42.0160
P1	K	-19.52200	9.63713	.220	-47.0940	8.0500
	P2	-38.20000*	9.63713	.006	-65.7720	-10.6280
	P3	-5.07800	9.63713	.951	-32.6500	22.4940
P2	K	18.67800	9.63713	.252	-8.8940	46.2500
	P1	38.20000*	9.63713	.006	10.6280	65.7720
	P3	33.12200*	9.63713	.016	5.5500	60.6940
P3	K	-14.44400	9.63713	.461	-42.0160	13.1280
	P1	5.07800	9.63713	.951	-22.4940	32.6500
	P2	-33.12200*	9.63713	.016	-60.6940	-5.5500

*. The mean difference is significant at the .05 level.

