



**EFEK RUMPUT LAUT *Eucheuma sp.* TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH DAN JUMLAH TROMBOSIT TIKUS
WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam menempuh

Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :

RATNA DIANITAMI

NIM : G2A 005 157

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

HALAMAN PENGESAHAN

Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah

**EFEK RUMPUT LAUT *Eucheuma sp.* TERHADAP KADAR GLUKOSA
DARAH DAN JUMLAH TROMBOSIT TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

Yang disusun oleh:

Ratna Dianitami

G2A 005 157

Telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 24 Agustus 2009 dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI PROPOSAL

Penguji,

dr. Neni Susilaningsih, M.Si

NIP. 131 832 243

Pembimbing,

dr. Andrew Johan, M.Si

NIP. 131 673 427

Ketua Penguji,

dr. Kusmiyati DK, M.Kes

NIP. 131 252 961

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
ABSTRAK	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Glukosa Darah	5
2.2 Trombosit	6
2.2.1 Produksi Trombosit	6
2.2.2 Struktur Trombosit	7
2.2.3 Fungsi Trombosit	8
2.2.4 Kelainan Trombosit	9
2.3 Efek Alokasan terhadap Kadar Glukosa Darah.....	10
2.4 Stres Oksidatif.....	11
2.4.1 Radikal Bebas pada Keadaan Hiperglikemi	12
2.4.2 Trombosit pada Keadaan Hiperglikemi.....	15
2.5 Rumput laut (<i>Eucheuma sp.</i>)	16
2.5.1 Klasifikasi dan Nomenklatur	17
2.5.2 Kandungan dan Kegunaan	18
2.5.3 Pengaruh Rumput Laut terhadap Glukosa Darah.....	19

2.6 Kerangka Teori	23
2.7 Kerangka Konsep	23
2.8 Hipotesis	23
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1 Ruang Lingkup Penelitian	24
3.2 Jenis Penelitian.....	24
3.3 Populasi dan Sampel	25
3.4 Variabel Penelitian	26
3.5 Alat dan Bahan	26
3.6 Data yang dikumpulkan	27
3.7 Cara pengambilan data	27
3.8 Alur penelitian	31
3.9 Definisi Oprasional	32
3.10 Analisis data.....	33
BAB 4. HASIL PENELITIAN.....	34
BAB 5. PEMBAHASAN.....	39
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	46

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

Daftar Lampiran

Data Hasil Penelitian.....	47
Hasil Analisis Data dengan <i>SPPS 15.00 for Windows</i>	48
Komposisi makanan tikus wistar (BR2)	54

Daftar Tabel

Tabel 1. Rerata (<i>mean</i>) dan simpang baku (<i>SD</i>) kadar glukosa darah.....	34
Tabel 2. Uji <i>Post Hoc</i> untuk kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan.....	36
Tabel 3. Rerata (<i>mean</i>) dan simpang baku (<i>SD</i>) jumlah trombosit	37
Tabel 4. Uji <i>Post Hoc</i> untuk jumlah trombosit antar kelompok perlakuan	38

Daftar Gambar

Gambar 1. Rumus bangun karagenan	21
--	----

EFEK RUMPUT LAUT *Eucheuma sp.* TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN JUMLAH TROMBOSIT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Ratna Dianitami*) Andrew Johan**)

ABSTRAK

Latar Belakang : Rumput laut (*Eucheuma sp.*) mempunyai banyak khasiat diantaranya fucoidan dan karagenan yang merupakan komponen terbesar yang mampu menghambat penggumpalan darah dan menstabilkan kadar gula darah dengan memperlambat pelepasan glukosa ke dalam darah.² Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek rumput laut *Eucheuma sp.* terhadap kadar glukosa darah dan jumlah trombosit tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Metode : Penelitian eksperimental menggunakan Post Test Only Control Group Design. Empat puluh ekor tikus wistar jantan dibagi secara acak menjadi lima kelompok. Kelompok I yaitu kelompok kontrol negatif (KN), diberi diet standar. Kelompok II yaitu kelompok kontrol positif (KP), diberi diet standar. Kelompok III yaitu kelompok P1, diberi ekstrak rumput laut dosis 4gr/kgBB/hari. Kelompok IV yaitu kelompok P2, diberi ekstrak rumput laut dosis 8gr/kgBB/hari. Kelompok V yaitu kelompok P3, diberi ekstrak rumput laut dosis 12gr/kgBB/hari. Semua tikus kecuali kontrol negatif diinduksi diabetes dengan injeksi aloksan dosis 125 mg/kgBB. Penelitian berlangsung selama 70 hari. Pada hari ke-70 tikus diterminasi untuk diambil data kadar glukosa darah dan jumlah trombosit.

Hasil : Hasil penelitian ini didapat rerata kadar glukosa darah tikus wistar berturut-turut (dalam satuan mg/ dL) pada 5 kelompok adalah: KN: 75,61± 8,55; KP: 89,10±16,13; P1 : 74,92±7,66; P2: 107,77±11,26; dan P3 : 74,66±22,33. Hasil uji *Anova* didapatkan hasil pebedaan yang bermakna dengan $p=0,005$ ($P<0,05$). Sedangkan rerata jumlah trombosit (dalam satuan $10^3/\mu\text{L}$) didapatkan hasil KN: 467,80±58,90; KP: 386,20±98,39; P1: 384,80±56,85; P2: 364,00±44,73; P3: 361,40±64,48. Hasil uji *Anova* didapatkan hasil perbedaan yang tidak bermakna dengan $p=0,120$ ($p>0,05$).

Kesimpulan : Diet rumput laut *Eucheuma sp.* tidak menurunkan kadar glukosa darah dan tidak menaikkan jumlah trombosit tikus Wistar yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci : *Eucheuma sp.*, glukosa darah, trombosit

*) Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

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

The Effect of *Eucheuma* sp. Seaweed to The Amount of Blood Glucose and Platelete Counts of Wistar Rats with the Induction of Alloxant

Ratna Dianitami*) Andrew Johan**)

ABSTRACT

Background : *Fucoidan and karagenan, the greatest component that produced by seaweed (Eucheuma sp.) have many advantages, one of them is to obstruct the lump of the blood and to stabilize the amount of glucose with make realising of glucose slowly. The aim of this study is to know the effect of Eucheuma sp. seaweed's extract to the amount of glucose and platelete concentration of wistar rats with induction of alloxant.*

Method : *Experimental study with post test only control group design. 40 male wistar rats were divided randomly into 5 groups. Group I, negative control groups only given standard diet. Group II, positive control groups also given standard diet. Group III, P1 group, treated with dosage 4gr/kgBW/day Eucheuma sp. diet. Group IV, P2 group, treated with dosage 8gr/kgBW/day Eucheuma sp. diet. Group V, P3 group treated with dosage 12gr/kgBW/day Eucheuma sp. diet. All of wistar rats, besides negative control group, being diabetic induction with alloxant injection 125mg/kgBW. All rats used in the experiment were adapted with standard diet for 70 days. At day – 70, rats were terminated for counting the amount of glucose and platelete counts.*

Result : *The result of research revealed that mean the amount of glucose (in mg/dL) for 5 group: KN: $75,61 \pm 8,55$; KP: $89,10 \pm 16,13$; P1 : $74,92 \pm 7,66$; P2: $107,77 \pm 11,26$; dan P3 : $74,66 \pm 22,33$. Anova test presented significant differences with $p=0,005$ ($P<0.05$). Concentation of platele (in $10^3/\mu\text{L}$) the result is KN: $467,80 \pm 58,90$; KP: $386,20 \pm 98,39$; P1: $384,80 \pm 56,85$; P2: $364,00 \pm 44,73$; P3: $361,40 \pm 64,48$. Anova test presented no significant differences among treatment groups with $p=0,120$ ($p>0,05$).*

Conclusion : *Eucheuma sp. diet were not decrease the amount of blood glucose and were not increase platelete counts Wistar rat with the induction of alloxant.*

Key Words : *Eucheuma sp., The Amount of Blood Glucose, Platelete Counts*

*) Student of Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang

**) Lecturer of Biochemistry Department of Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Ketika banyak muncul obat-obat sintetis di pasaran dan pengembangan ilmu pengetahuan mengenai penyakit telah banyak diperbincangkan, masyarakat kita banyak yang berpaling pada pengobatan tradisional. Masyarakat menilai bahwa obat tradisional lebih menguntungkan karena mudah didapat dan aman dikonsumsi.¹ Tumbuhan merupakan sumber utama obat tradisional. Di Indonesia banyak tumbuhan yang menjadi sumber obat tradisional. Salah satu yang kita kenal adalah rumput laut (*Eucheuma sp.*). Dewasa ini rumput laut dipercaya mempunyai banyak khasiat diantaranya fucoidan dan karagenan yang merupakan komponen terbesar di dalam tumbuhan laut yang mampu menghambat penggumpalan darah dan menstabilkan kadar gula darah dengan memperlambat pelepasan glukosa ke dalam darah.²

Aloksan adalah suatu senyawa kimia yang mempunyai efek merusak sel β pankreas.³ Sel β pankreas ini berfungsi untuk membentuk hormon insulin. Hormon insulin sering dihubungkan dengan gula darah, karena insulin sangat berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat. Fungsi insulin adalah untuk menurunkan glukosa darah sehingga apabila terjadi kerusakan pada pankreas terutama pada sel β pulau langerhans maka produksi insulin akan berkurang sehingga akan mengganggu

metabolisme glukosa dan menyebabkan glukosa darah meningkat.⁴ Seseorang dengan kadar glukosa darah tinggi sering didapati kecenderungan mengalami stress oksidatif yang menyebabkan pembentukan radikal bebas di dalam tubuh. Kadar gula darah yang tinggi di dalam tubuh (hiperglikemia) akan meningkatkan jumlah radikal bebas yang terbentuk di dalam tubuh.⁵ Protein, lemak, karbohidrat, dan asam nukleat dapat menjadi sasaran kerusakan sel akibat radikal bebas oksigen. Salah satu sel yang terkena dampaknya adalah trombosit, dimana radikal bebas dapat berefek pada kerusakan membran trombosit yang akan menyebabkan peningkatan agregasi dan adhesi. Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh [radikal bebas](#) terhadap sel normal, protein, dan lemak. Antioksidan menstabilkan [radikal bebas](#) dengan melengkapi kekurangan elektron dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan [radikal bebas](#) yang dapat menimbulkan [stres oksidatif](#).⁶

Hingga kini belum banyak penelitian mengenai khasiat antioksidan pada *Eucheuma sp.* yang dapat dijadikan sebagai alternatif obat alami bahari. Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti berkeinginan untuk meneliti mengenai efek rumput laut *Eucheuma sp.* terhadap kadar glukosa darah dan jumlah trombosit tikus wistar yang diinduksi aloksan.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh diet *Eucheuma sp.* Terhadap kadar glukosa darah dan jumlah trombosit pada tikus wistar yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efek rumput laut terhadap kadar glukosa darah dan jumlah trombosit tikus wistar yang diinduksi aloksan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Menganalisis perbedaan kadar glukosa darah tikus wistar yang tidak diinduksi aloksan dan tikus wistar yang diinduksi aloksan.

1.3.2.2 Menganalisis perbedaan jumlah trombosit tikus wistar yang tidak diinduksi aloksan dan tikus wistar yang diinduksi aloksan.

1.3.2.3 Menganalisis dan membuktikan efek pemberian rumput laut dengan dosis 4 g/kgBB, 8 g/kgBB, 12 g/kgBB terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan.

1.3.2.4 Menganalisis dan membuktikan efek pemberian rumput laut dengan dosis 4 g/kgBB, 8 g/kgBB, 12 g/kgBB

terhadap jumlah trombosit tikus wistar yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Memberikan informasi yang dapat menjadi dasar untuk mengatasi kenaikan kadar glukosa darah pada keadaan hiperglikemia dan penurunan jumlah trombosit sebagai salah satu komplikasi hiperglikemia tersebut,
- 1.4.2 Memberikan alternatif obat alami untuk mengatasi komplikasi-komplikasi yang disebabkan oleh tingginya kadar glukosa darah,
- 1.4.3 Memberikan informasi yang bermanfaat untuk penelitian yang lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Glukosa Darah

Beberapa jaringan di dalam tubuh, misalnya otak dan sel darah merah, bergantung pada glukosa dalam memperoleh energi. Dalam jangka panjang, sebagian besar jaringan juga memerlukan glukosa untuk fungsi lain misalnya membentuk gugus ribosa pada nukleotida atau bagian karbohidrat pada glikoprotein. Oleh karena itu, agar dapat bertahan hidup, manusia harus memiliki mekanisme untuk memelihara kadar gula darah.⁷

Pada orang normal, kadar glukosa darah puasa antara 80 dan 90 mg/dl darah yang diukur pada waktu sebelum makan pagi. Konsentrasi ini meningkat menjadi 120 sampai 140 mg/dl selama jam pertama atau lebih setelah makan, tetapi sistem umpan balik yang mengatur kadar glukosa darah dengan cepat mengembalikan konsentrasi glukosa ke nilai kontrolnya, biasanya terjadi dalam waktu 2 jam setelah absorpsi karbohidrat yang terakhir.⁸

Perubahan dalam metabolisme glukosa diatur oleh hormon insulin dan glukagon. Insulin meningkat pada keadaan kenyang, dan glukagon meningkat pada keadaan puasa. Insulin merangsang transpor glukosa ke dalam sel tertentu misalnya sel otot dan jaringan adiposa. Insulin juga mengubah aktivitas enzim kunci yang mengatur metabolisme yang merangsang penyimpanan bahan bakar. Glukagon berlawanan dengan

insulin, yang merangsang pelepasan simpanan bahan bakar dan perubahan laktat, asam amino, serta gliserol menjadi glukosa. Kadar glukosa darah dipertahankan tidak hanya selama puasa, tetapi juga sewaktu kita berolahraga saat sel otot menyerap glukosa dari darah dan mengoksidasinya untuk memperoleh energi.^{7,9}

Glukosa masuk ke dalam sel melalui dua cara, difusi pasif dan transport aktif. Secara difusi pasif, masuknya glukosa tergantung pada perbedaan konsentrasi glukosa antara media ekstraseluler dan di dalam sel. Secara transport aktif, insulin berperan sebagai fasilitator pada jaringan tertentu. Insulin merupakan hormon anabolik utama yang meningkatkan cadangan energi. Pada semua sel, insulin meningkatkan kerja enzim yang mengubah glukosa menjadi bentuk cadangan energi yang lebih stabil (glikogen). Kekurangan insulin pada jaringan yang membutuhkannya (jaringan adipose, otot rangka, otot jantung, otot polos) dapat mengakibatkan sel kekurangan glukosa sehingga sel memperoleh energi dari asam lemak bebas dan menghasilkan metabolit keton (ketosis).¹⁰

2.2 Trombosit

2.2.1 Produksi Trombosit

Trombosit berasal dari sel induk pluripoten yang tidak terikat (*noncommitted pluripotent stem cell*), dan jika ada faktor perangsang trombosit (Mk-CSF [Faktor perangsang koloni megakariosit]), interleukin, dan TPO (faktor pertumbuhan dan

perkembangan megakariosit), berdiferensiasi menjadi kelompok sel induk yang terikat (*Committed stem cell pool*) untuk membentuk megakarioblas. Kemudian melalui serangkaian proses maturasi menjadi megakariosit raksasa. Sel dapat membesar karena sintesis DNA meningkat. Sitoplasma sel akhirnya memisahkan diri menjadi trombosit-trombosit.¹¹

Dalam setiap mililiter darah pada keadaan normal terdapat sekitar 150.000 - 400.000/mm³ trombosit. Sepertiga berada di dalam lien sebagai sumbu cadangan, dan sisanya berada dalam sirkulasi. Pengeluaran trombosit dari lien (misal saat terjadi perdarahan), oleh kontraksi limpa yang diinduksi stimulasi simpatis. Trombosit tetap berfungsi selama sekitar 10 hari, kemudian disingkirkan dari sirkulasi oleh makrofag jaringan, terutama makrofag yang terdapat di limpa dan hati, dan diganti oleh trombosit baru yang dikeluarkan dari sumsum tulang.^{11,12}

2.2.2 Struktur Trombosit

Secara ultrastruktur, trombosit terdiri atas:¹²

1. Zona perifer, terdiri atas glikokalik, suatu membran ekstra yang terletak dibagian paling luar, didalamnya terdapat membran plasma dan lebih dalam lagi terdapat sistem kanal terbuka.
2. Zona so-gel, terdiri atas mikrotubulus, mikrofilamen, sistem tubulus padat (berisi nukleotida adenin dan

kalsium). Selain itu juga terdapat trombostenin, suatu protein penting untuk fungsi kontraktile.

3. Zona organela, terdiri atas granula padat, mitokondria, granula α dan organela (lisosom dan retikulum endoplasmik).

Pada dasarnya trombosit merupakan suatu vesikel yang mengandung sebagian dari sitoplasma megakariosit yang terbungkus oleh membran plasma. Berupa fragmen-fragmen sel granular (berdiameter sekitar 2-4 μm), berbentuk cakram, tidak berinti, namun dilengkapi oleh organel dan sistem enzim sitosol untuk menghasilkan energi dan mensintesis produk sekretorik yang disimpan di granula-granula yang tersebar di seluruh sitosolnya. Selain itu, trombosit memiliki aktin dan miosin dalam konsentrasi yang tinggi, sehingga trombosit dapat berkontraksi. Kemampuan sekretorik dan kontraksi ini penting bagi homeostasis.^{11,13}

2.2.3 Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respon hemostasis normal terhadap cedera vaskuler.¹² Setelah cedera pembuluh darah, trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka. Proses ini disebut dengan adhesi, selanjutnya akan terjadi reaksi pelepasan (agregasi reversibel atau primer) yang diikuti dengan pelepasan ADP, ketika ADP bersentuhan dengan trombosit di dekatnya proses

penempelan atau kohesi dimulai. Kemudian Serotonin dan zat-zat amin biogenik akan dilepaskan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan kohesi antar trombosit semakin besar, proses ini disebut agregasi irreversibel atau sekunder. Pada kondisi dimana kadar ADP mencapai titik kritis, terjadilah pengaktifan membran fosfolipid (faktor trombosit 3). Membran fosfolipid ini memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi yang terjadi secara berurutan.^{14,15}

2.2.4 Kelainan Trombosit

Kelainan trombosit dibagi menjadi 2 yaitu, kelainan trombosit secara kualitatif (gangguan fungsi trombosit) dan kelainan trombosit secara kuantitatif (gangguan jumlah trombosit). Temuan klinis klasik pada kelainan trombosit baik fungsi maupun jumlahnya adalah petekhae dan purpura serta perdarahan membran mukosa ringan terutama muncul sebagai epistaksis dan perdarahan gastrointestinal serta genitourinaria ringan sampai berat.^{12,13}

Kelainan trombosit kualitatif (Gangguan fungsi trombosit) secara garis besar dibagi 2 yaitu gangguan fungsi trombosit herediter dan gangguan fungsi trombosit didapat. Kelainan trombosit herediter menyebabkan cacat ringan hingga perdarahan yang mengancam hidup penderita, diantaranya adalah trombastenia (*penyakit Glanzmann*), sindrom Bernald-soulier, penyakit penyimpanan (storage pool disease), penyakit Von willebrand, dan

aspirin like defect. Sedangkan kelainan trombosit didapat sering ditemukan, yaitu kelainan mieloproliferatif dan mielodisplastik, uremia, kelainan-kelainan paraprotein, anemia pernisiiosa berat dan anemia defisiensi berat, Fibrin Degradation produk (FDP), Heparin, dextran, alkohol, zat kontras radiografi, serta obat-obatan lain juga dapat menyebabkan gangguan fungsi trombosit. Sedangkan kelainan trombosit kuantitatif (gangguan jumlah trombosit), dapat dibagi menjadi 3 yaitu: trombositopeni, trombositosis, dan trombositemi.^{14,15}

2.3 Efek Aloksan terhadap Kadar Glukosa Darah

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 secara selektif bekerja pada sel β pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Aloksan dalam darah berikatan dengan GLUT-2 (pengangkut glukosa) yang memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel β pankreas. Di dalam sel β , 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 hiperglikemi.^{16,17}

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. Oleh karena itu, pemberian aloksan merupakan salah satu cara untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan.^{18,19}

2.4 Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu keadaan dimana jumlah molekul radikal bebas yang dihasilkan dari metabolisme tubuh, jumlahnya melebihi kapasitas tubuh untuk menetralsirnya. Akibatnya adalah intensitas proses oksidasi sel-sel tubuh yang normal menjadi semakin tinggi dan menimbulkan kerusakan yang lebih banyak. Keadaan stres oksidatif menimbulkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga

ke organ tubuh. Kondisi sel-sel yang rusak inilah yang akhirnya bermanifestasi menjadi penyakit dan proses penuaan sel menjadi lebih cepat (premature aging). Stres oksidatif dapat terjadi karena dipicu oleh beberapa kondisi, namun pada dasarnya stres oksidatif terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara molekul radikal bebas dan penetralisirnya (antioksidan). Penyebabnya bisa dikarenakan kurangnya antioksidan atau kelebihan produksi radikal bebas oleh tubuh. Berbagai studi dan penelitian dunia kedokteran telah membuktikan bahwa lebih dari 50 macam penyakit yang ada diduga kuat berkaitan dengan aktivitas radikal bebas, diantaranya yaitu stroke, penyakit jantung koroner, diabetes melitus, asma, parkinson hingga AIDS.²⁰

2.4.1 Radikal Bebas pada Keadaan Hiperglikemi

Pada penderita diabetes terjadi peningkatan glukosa darah dan mengakibatkan efek sekunder seperti terganggunya sirkulasi darah, iskemik otak, peningkatan agregasi dan adhesi trombosit, peningkatan radikal bebas, penurunan antioksidan, penyakit jantung, hati, ginjal serta katarak. Semua efek sekunder ini sebagian besar disebabkan karena tingginya kadar glukosa darah. Hiperglikemi mampu berefek toksik pada sel melalui beberapa jalur, dua diantaranya adalah pembentukan AGE (advanced glycation end product) dan radikal bebas. Meningkatnya radikal bebas dapat terjadi pada beberapa kondisi misalnya: iskemik, hiperglikemi, meningkatnya kebocoran mitokondria, oksidasi

katekolamin, dan leukosit. Pada keadaan hiperglikemi terjadi peningkatan kadar hidrogen peroksida dan superoksida, terjadi perubahan enzim antioksidan dan molekul kecil pada antioksidan, serta terjadi peningkatan radikal bebas melalui jalur-jalur seperti glikasi protein, autooksidasi glukosa, protein kinase, dan meningkatnya poliol pathway. Pada autooksidasi glukosa terjadi reduksi oksigen yang menghasilkan oksidasi intermediet seperti $O_2^{\cdot-}$, $^{\cdot}OH$, H_2O_2 , dan α -ketoaldehid. Molekul-molekul ini dapat merusak biomolekul penting pada sel, seperti DNA, protein, dan lipid. reaksi ini sangat lambat, sering dikatalisis oleh logam transisi dan katalis. α -ketoaldehid berikatan pada protein, proses ini disebut glikasi labil. Fragmentasi protein dan glikasi yang labil akibat autooksidasi glukosa dapat dikurangi dengan pemberian *Chelating agent*. Glukosa juga dapat mengalami glikasi secara langsung, ketika molekul glukosa membentuk ikatan kovalen dengan protein untuk membentuk *Schiff base*. Molekul ini kemudian dapat mengalami penyusunan kembali menjadi *Amadori adduct*. *Amadori adduct* dapat rusak menjadi deoksiglukosa yang sangat reaktif daripada gula hasil turunannya. Ketoaldehid ini lebih reaktif untuk bereaksi dengan protein lainnya membentuk Advanced Glycation Endproduct (AGE) atau *Maillard products*. *Maillard products* menyebabkan protein menjadi rusak (“browning”) serta menjadi berpendar dan menyilang. Glikasi merupakan proses yang

irreversible. Glikasi yang diikuti autooksidasi disebut glikoksidasi.²¹

Peningkatan konsentrasi glukosa menyebabkan peningkatan aktivitas enzim pada poliol pathway, yaitu aldolase reduktase dan sorbitol dehidrogenase. Dengan meningkatnya kedua enzim tersebut, maka meningkat pula konsentrasi sorbitol dan fruktosa. Peningkatan aktivitas juga menyebabkan penurunan rasio NADPH:NADP⁺ dan peningkatan rasio NADH:NAD⁺. perubahan rasio ini menyebabkan perubahan berbagai sistem sel. Peningkatan rasio NADH:NAD⁺ (Pseudohipoksia hiperglikemi) menyebabkan meningkatnya produksi radikal bebas dan juga menimbulkan reduksi pada glikolisis yang menyebabkan berkurangnya kadar piruvat. Berkurangnya jumlah NADPH dapat menyebabkan hambatan pada enzim NADPH-Dependen dan memudahkan berkurangnya NADPH yang sesuai pada beberapa jalur yang terlibat. Glukosa diubah menjadi Glukosa-6-phosphat melalui fosforilasi, kemudian dimetabolisme menjadi 2 proses utama yaitu glikolisis dan pentosa phosphate pathway. Glikolisis menghasilkan piruvat dari reaksi di siklus asam trikarbonat, hasil lainnya yaitu H₂O₂ dan hidroperoksida. Pentosa phosphate pathway menghasilkan NADPH yang menjadi penyebab utama dalam mengurangi keseimbangan sistem glutathion reduktase, serta pengoksidasi lainnya. Jadi, glukosa bukan hanya sumber energi

utama, tetapi juga memindahkan toksik H_2O_2 dan hioperoksida dari sel, yang mampu menyebabkan kerusakan sel.²¹

2.4.2 Trombosit pada Keadaan Hiperglikemi

Pada keadaan hiperglikemi, ditemukan perubahan kualitas trombosit hal ini berhubungan dengan hipereaktifitas trombosit. Banyak penelitian membuktikan bahwa efek kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas pada trombosit menyebabkan perubahan struktur yang kemudian berpengaruh pada fungsi trombosit. Perubahan fungsi trombosit yang paling banyak adalah peningkatan adhesi dan agregasi.²²

Pada keadaan hiperglikemi dapat ditemukan keadaan sebagai berikut: ketidakstabilan membran akibat dari perubahan komposisi lipid membran atau glikasi protein membran, terjadi perubahan homeostasis Ca^{2+} dan Mg^{2+} (meningkatnya Ca^{2+} intrasel dan berkurangnya Mg^{2+} intrasel) yang akan berefek pada peningkatan agregasi dan aktivasi molekul-molekul adhesi (misal: GpIIb-IIIa, P Selectin). Selain itu, terjadi peningkatan metabolisme asam arakhidonat yang akan menyebabkan peningkatan produksi TXA_2 dan mengakibatkan meningkatnya sensitifitas trombosit. Trombosit pada keadaan hiperglikemi kurang memproduksi NO dan prostasiklin, pada keadaan normal keduanya menghambat interaksi endotel pada trombosit dan meningkatkan vasodilatasi. Terjadi pula penurunan umur trombosit dalam sirkulasi darah.^{22,23}

2.5 Rumput Laut (*Eucheuma sp.*)

Rumput laut adalah ganggang multiseluler golongan divisi thallophyta. Berbeda dengan tanaman sempurna pada umumnya, rumput laut tidak memiliki akar, batang dan daun. Rumput laut memiliki jenis yang beragam, mulai dari yang berbentuk bulat, pipih, tabung atau seperti ranting dahan bercabang-cabang. Dalam pertumbuhannya, zat hara diserap dari media air melalui seluruh kerangka tubuhnya yang biasa disebut “thalli” (jamak) atau “thallus” (tunggal). *Eucheuma sp.* mempunyai *thallus* silindris, permukaan yang licin, berwarna merah atau merah coklat yang disebabkan oleh pigmen fikoeiritin, 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*).^{24,25}

Proses fotosintesis berlangsung dengan bantuan sinar matahari yang menembus perairan di tempat pertumbuhannya. Rumput laut secara morfologis mempunyai akar, batang dan daun tetapi itu hanya bersifat semu karena fungsinya sama. “Akar” atau disebut “holdfast” sebenarnya merupakan bagian dasar pada kerangka rumput laut dengan berbagai macam bentuk dan biasanya hanya berfungsi sebagai alat pelekatan atau penunjang pada substrat sehingga dapat tumbuh kuat dan menetap, jadi bukan untuk menyerap makanan dari substrat tersebut. Rumput laut biasanya hidup didasar samudera yang dapat tertembus cahaya matahari.

Rumput laut juga memiliki klorofil atau pigmen warna yang lain. Warna inilah yang menggolongkan jenis rumput laut.^{24,25,26}

2.5.1 Klasifikasi dan Nomenklatur

Berdasar pigmen (zat warna) yang dikandung, alga dikelompokkan atas empat kelas, yaitu Rhodophyceae (ganggang merah), Phaeophyceae (ganggang coklat), Chlorophyceae (ganggang hijau), dan Cyanophyceae (ganggang hijau-biru).²⁷ Pengelompokan rumput laut didasarkan atas perbedaan kandungan pigmennya. Rumput laut kelompok merah memiliki pigmen dominan fikoeretrin (phycoerethrin) dan fikosianin (phycocyanin), walaupun pada kenyataannya di alam menunjukkan variasi warna lain seperti hijau, ungu dan coklat tua, hal tersebut dikarenakan sifat adaptik kromatiknya. Sebagai indikasi bahwa itu adalah rumput laut merah, yaitu apabila terjemur sinar matahari akan tampak berubah warna asalnya menjadi merah-ungu, kemudian menjadi putih karena kehilangan pigmennya. Pigmen yang dominan pada rumput laut kelompok coklat adalah fucoxantin, sedangkan pigmen yang dominan pada rumput laut kelompok hijau adalah klorofil (Chlorophyl).^{26,27}

Euchema sp. merupakan rumput laut merah yang diklasifikasikan sebagai berikut :²⁸

Phyllum : Rhodophyta

Class : Rhodophyceae

Ordo : Gigartinales
Family : Solieriaceae
Genus : Eucheuma
Species : *Eucheuma sp.*

Eucheuma sp. banyak ditemukan dan dibudidayakan di sepanjang pesisir perairan Indonesia yang dangkal seperti Kepulauan Riau, Lampung, Kepulauan Seribu, Bali, Lombok, Flores, Sumba, Kepulauan Karimun Jawa, dan Jawa Tengah.²⁹

2.5.2 Kandungan dan Kegunaan

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), serta 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.³⁰

Kandungan vitamin dan antioksidan pada rumput laut dapat melawan radikal bebas dalam tubuh. Mekanisme kerja rumput laut sebagai antioksidan memiliki dua fungsi. Fungsi pertama merupakan fungsi utama dari antioksidan yaitu sebagai pemberi

atom hidrogen. Antioksidan (AH) yang mempunyai fungsi utama tersebut sering disebut sebagai antioksidan primer. Senyawa ini dapat memberikan atom hidrogen secara cepat ke radikal lipid. Fungsi kedua merupakan fungsi sekunder antioksidan, yaitu memperlambat laju autooksidasi dengan berbagai mekanisme diluar mekanisme pemutusan rantai autooksidasi dengan pengubahan radikal lipid ke bentuk lebih stabil.^{31,32}

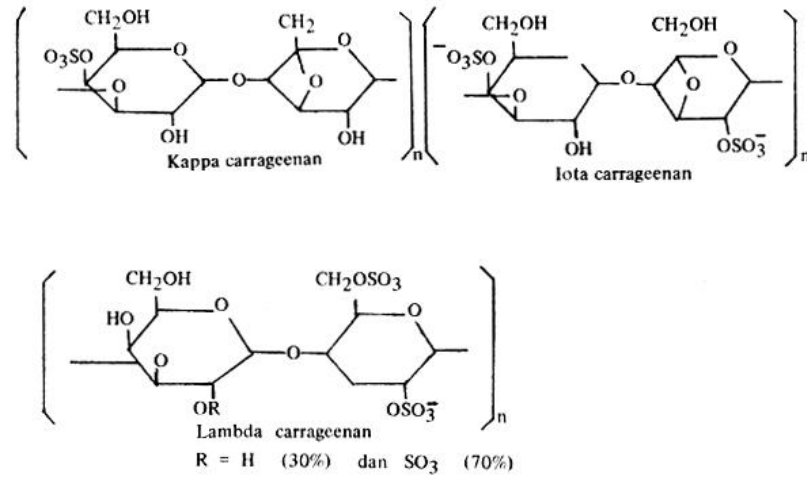
2.5.3 Pengaruh Rumput Laut terhadap Glukosa Darah

Rumput laut memiliki banyak khasiat diantaranya kandungan mineralnya, yaitu selenium sebagai gugus prostetik dari glutathion peroksidase yang merupakan antioksidan alami yang dihasilkan oleh tubuh. Mangan, tembaga dan superoksid dismutase yang terkandung juga memiliki peran dalam pembentukan antioksidan. Mangan juga berfungsi sebagai kofaktor pada metabolisme glukosa. Kandungan Zink pada *Eucheuma sp.* dapat mempengaruhi sintesis dan metabolisme insulin serta melindungi dari efek kerusakan pankreas. Kandungan kaliumnya dapat meningkatkan sensitivitas, respon, serta sekresi insulin. Biotin dapat meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, yaitu enzim yang bertanggung jawab pada tahap penggunaan glukosa.^{31,33}

Eucheuma sp. merupakan salah satu kelompok rumput laut *karaginofit*, yaitu rumput laut yang mengandung bahan utama polisakarida karagenan. 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. 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 disetiap unitnya yang melekat pada cincin *O*-2-anhidrogalactose. 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 *I*-2-anhidrogalactose. *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. *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*). *Eucheuma* *sp.* mengandung karagenan jenis *iota*.³⁴⁻³⁸

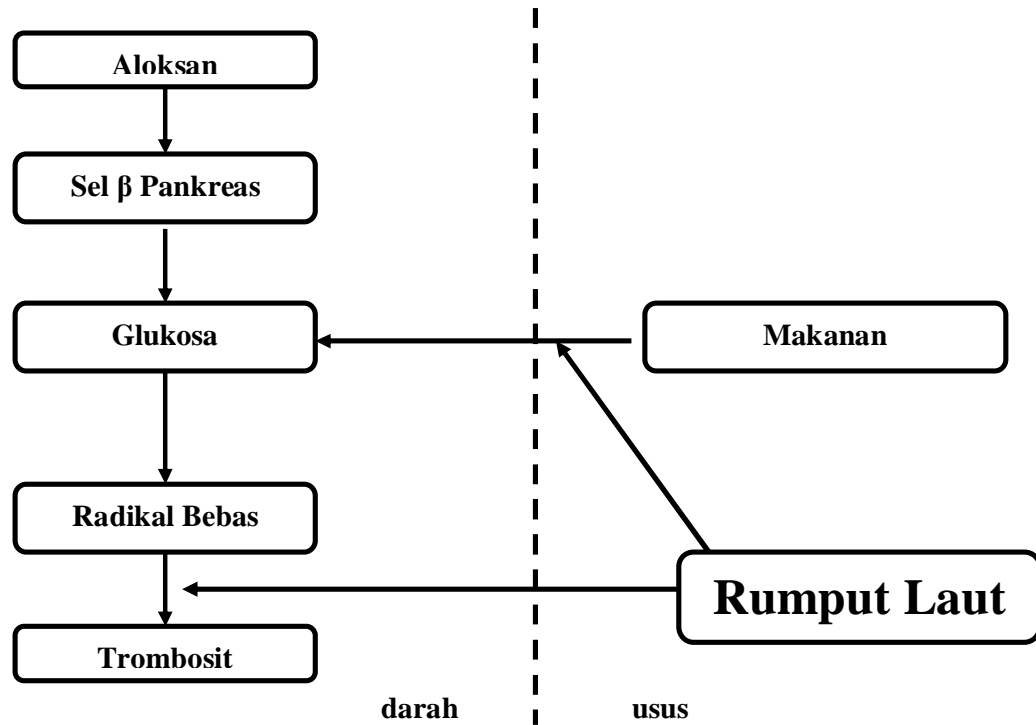


Gambar 1. Rumus bangun Karagenan³⁵

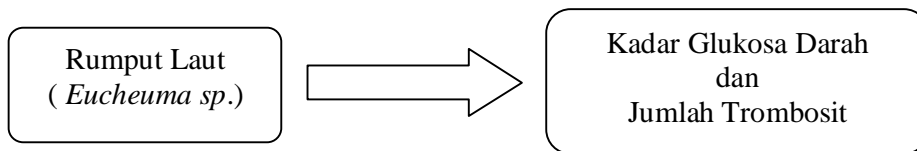
rumput laut yang mengandung karagenan merupakan sumber yang baik dari serat larut air (*soluble fiber*). Diet *Eucheuma sp.* dapat menurunkan ketersediaan (*availability*) glukosa di sirkulasi dengan cara menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga dapat mengurangi kadar glukosa *post prandial*. Dengan demikian, efek hipoglikemik dari karagenan rumput laut sangat berguna untuk mencegah dan mengelola kondisi metabolik pada pasien diabetes melitus. 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. 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.³⁹⁻⁴¹

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep



2.8 Hipotesis

Pada pemberian rumput laut (*Eucheuma sp.*) dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan jumlah trombosit tikus wistar yang telah diinduksi aloksan.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 RUANG LINGKUP PENELITIAN

3.1.1 Ruang Lingkup Keilmuan

Ruang lingkup penelitian ini meliputi bidang Biokimia, Farmakologi, Patologi Klinik dan Hematologi.

3.1.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Maret - Mei, dan pengumpulan data selama 70 hari. Sampel *Eucheuma sp.* diperoleh dari perairan Jepara dan pembuatan serbuk rumput laut dilakukan di Laboratorium Eksplorasi dan Bioteknologi Kelautan Teluk Awur, Jurusan Ilmu Kelautan FPIK UNDIP. Selanjutnya pemeliharaan dan pemberian perlakuan pada tikus wistar dilakukan di Laboratorium biokimia Universitas Diponegoro. Perhitungan kadar glukosa darah dan jumlah trombosit dilaksanakan di laboratorium swasta yang tersertifikasi.

3.2 JENIS PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan pendekatan *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian dilakukan hanya pada *post test*, dengan membandingkan hasil observasi pada kelompok eksperimental dan kontrol.

3.3 POPULASI DAN SAMPEL

3.3.1 Populasi

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

3.3.2 Sampel

3.3.2.1 Cara Pengambilan Sampel

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

Kriteria inklusi:

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

Kriteria eksklusi:

1. Jika pada otopsi ditemukan kelainan bawaan yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan
2. Tikus tidak bergerak secara aktif
3. Tikus mati selama masa penelitian
4. Bobot tikus menurun (kurang dari 200 gram)
5. Tikus mengalami diare selama penelitian berlangsung

3.3.2.2 Besar Sampel

Besarnya sampel yang akan digunakan ditentukan sesuai dengan kriteria WHO untuk penelitian eksperimental uji toksisitas akut dan level dosis yaitu sedikitnya menggunakan lima ekor tikus untuk setiap kelompok perlakuan.⁴² Untuk penelitian ini, peneliti menggunakan 40 ekor sampel yang terbagi dalam lima kelompok.

3.4 VARIABEL PENELITIAN

3.4.1 Klasifikasi Variabel

a. Variabel Bebas

Variabel bebas adalah rumput laut.

b. Variabel Tergantung

Variabel tergantung adalah kadar glukosa darah dan jumlah trombosit tikus wistar.

Skala kedua variabel tersebut adalah rasio.

3.5 ALAT dan BAHAN

3.5.1 Alat

1. Kandang untuk hewan coba
2. Alat untuk membunuh tikus di akhir perlakuan

3.5.2 Bahan

1. Rumput laut *Eucheuma sp.*
2. Aloksan
3. Bahan makanan dan minuman tikus wistar
4. Bahan untuk pemeriksaan kadar glukosa darah: Reagen *glucose liquicolor* dan larutan standar

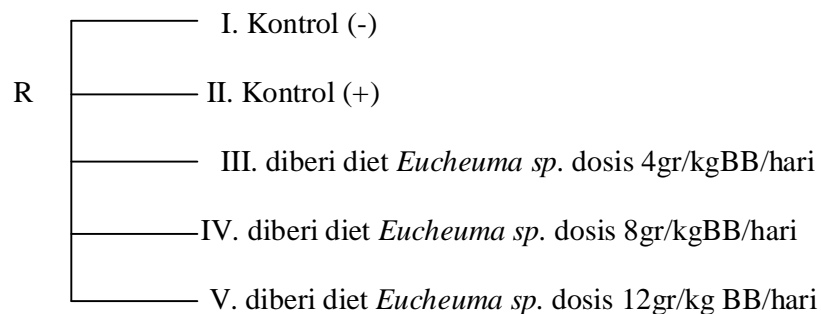
3.6 DATA YANG DIKUMPULKAN

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini berupa data primer, yaitu kadar glukosa darah dan jumlah trombosit.

3.7 CARA PENGAMBILAN DATA

Penelitian menggunakan sampel sebanyak 40 ekor tikus wistar. Tikus tersebut dibagi dalam lima kelompok, sehingga didapatkan jumlah sampel untuk tiap-tiap kelompok sebanyak 8 ekor.

Masing-masing kelompok akan diperlakukan sebagai berikut :



Keterangan:

- R : Random
- I : tikus tidak diinduksi aloksan
- II : tikus diinduksi aloksan dengan dosis tunggal 125 mg/kgBB
- III : kelompok tikus diinduksi aloksan yang diberi *Eucheuma sp.* dosis 4gr/kgBB/hari
- IV : kelompok tikus diinduksi aloksan yang diberi *Eucheuma sp.* dosis 8gr/kgBB/hari
- V : kelompok tikus diinduksi aloksan yang diberi *Eucheuma sp.* dosis 12gr/kgBB/hari.

Tikus wistar sebanyak 40 ekor yang memenuhi kriteria inklusi, masing-masing dikandangan secara individual, serta diberi makanan dan minuman selama satu minggu secara *ad libitum*.

Tikus wistar tersebut kemudian dibagi dalam lima kelompok secara random sehingga tiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Kemudian empat kelompok selain kontrol negatif diinduksi aloksan. Perlakuan berbeda diberikan pada tiap kelompok selama 61 hari kecuali pada kelompok kontrol positif dan kontrol negatif.

Tikus wistar kemudian diterminasi pada hari ke – 63. Sampel dari masing-masing tikus diambil untuk dilakukan pemeriksaan terhadap kadar glukosa darah dan jumlah trombosit. Sampel diambil dengan cara pengambilan darah dengan tabung mikrohematokrit melalui aorta

abdominalis. Kemudian serum diperoleh dengan pemusingan darah tersebut dengan alat *sentrifuge* pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit.

Perhitungan jumlah trombosit dilakukan dengan *blood analyzer* (Nihon Kohden Celltac α). Blood analyzer menggunakan dasar perhitungan sel secara elektrik yang disebut volumetric impedance. Pada metode ini, larutan elektrolit (diluent) telah dicampur dengan sel darah dihisap melalui aperture. Ketika sel darah melewati aperture, terjadi perubahan tegangan listrik yang dikuatkan kemudian sinyal tersebut diteruskan ke rangkaian elektronik. Pada rangkaian elektronik terdapat penghilang yang berfungsi untuk menghilangkan sinyal pengganggu (elektronik noise, debu, sisa-sisa partikel). Jumlah sinyal untuk setiap sel disimpan pada memori dalam bentuk histogram. Sel trombosit dan sel lain yang dihitung memiliki ukuran berbeda, sehingga CPU dapat membedakan perhitungan untuk tiap jenis sel.⁴³

Pemeriksaan kadar glukosa dilakukan secara kuantitatif dengan metode GODPAP. Glukosa ditentukan setelah oksidasi enzimatis dengan adanya *glucose oxidase*. Hidrogen peroksida yang terbentuk bereaksi dengan adanya peroksidase dengan *phenol* serta *4-aminophenazone* menjadi zat warna *quinoneimine* berwarna merah violet. Pengukuran kadar glukosa dilakukan dengan 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.⁴⁴

Kalkulasi dilakukan dengan rumus:⁴⁴

$$C \text{ (mg/dl)} = 100 \times d\text{Asp} / d\text{Astd}$$

$$C \text{ (mmol/L)} = 5,55 \times d\text{Asp} / d\text{Astd}$$

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

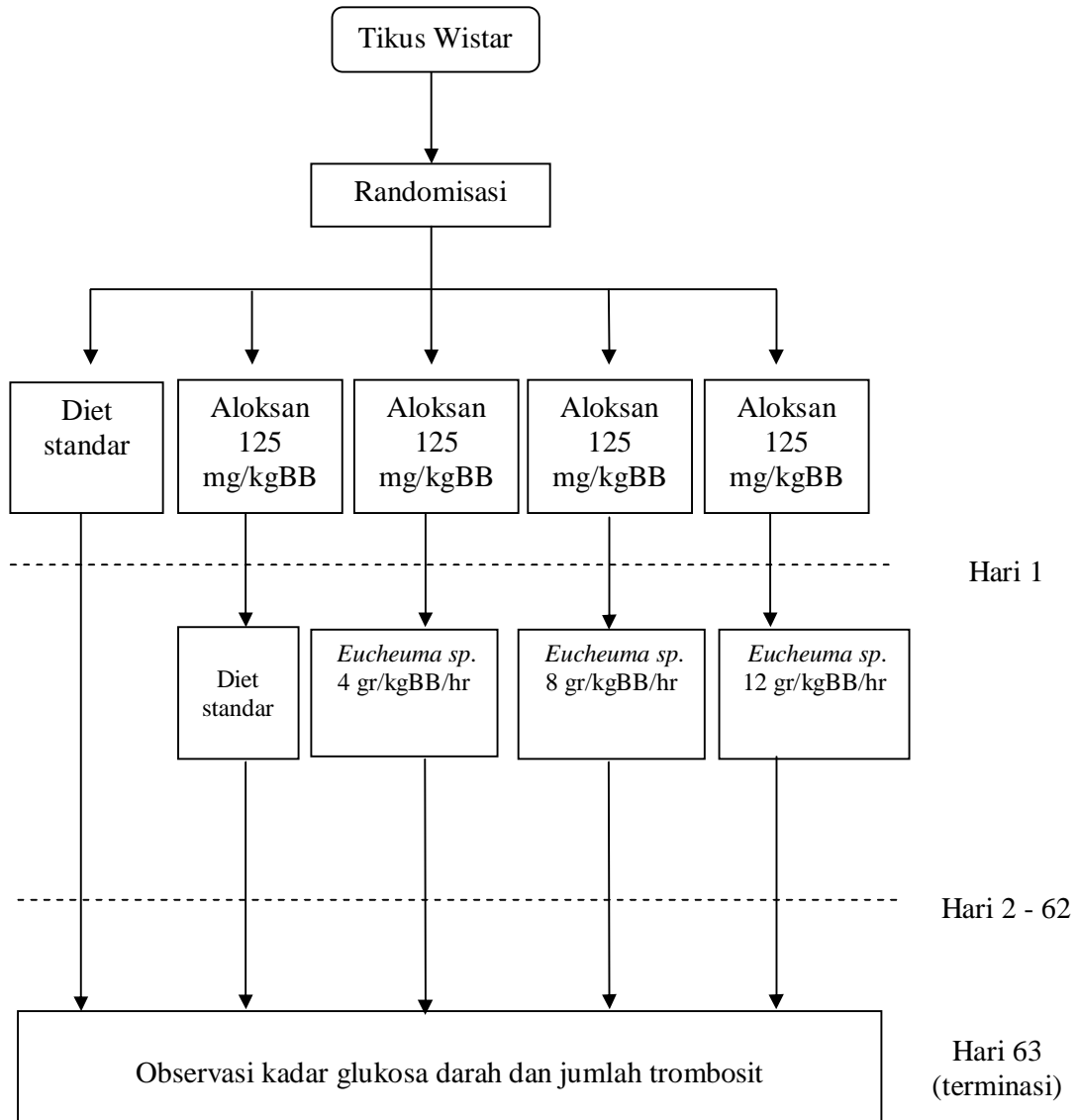
C (mmol/dl) : Kadar glukosa dalam satuan (mmol/L)

dAsp : Nilai absorbansi sampel

dAstd : Nilai absorbansi standar

Hasil tiap kelompok dibandingkan setelah data semua tikus wistar terkumpul.

3.8 ALUR PENELITIAN



3.9 DEFINISI OPERASIONAL

3.9.1 Aloksan

Aloksan adalah suatu derivat pirimidin sederhana yang bersifat merusak substansi esensial didalam sel β pankreas dan menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin didalam sel β pankreas. Sehingga pemberian aloksan dalam dosis tertentu dapat menyebabkan destruksi selektif pada sel β pankreas. Tikus dapat dibuat diabetik dengan menginjeksi aloksan 120-150 mg/kg BB, dalam percobaan ini tikus diinduksi aloksan sebanyak 125 mg/kg BB. Dalam waktu 24 – 48 jam sudah dapat dilihat peningkatan kadar glukosa darah tikus percobaan.

3.9.2 Rumput Laut

Rumput laut adalah ganggang multiseluler golongan divisi thallophyta. Berbeda dengan tanaman sempurna pada umumnya, rumput laut tidak memiliki akar, batang dan daun. 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), serta mineral seperti nitrogen, oksigen, kalsium dan selenium serta mikro mineral seperti zat besi, magnesium dan natrium.³⁰

3.9.3 Jumlah Trombosit

Jumlah trombosit adalah banyaknya trombosit rata-rata yang terdapat dalam satu mikroliter darah dengan menggunakan metode *blood analyzer*.

3.9.4 Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa adalah banyaknya glukosa yang terkandung dalam 1L atau 1 dL darah tikus wistar yang diperiksa secara kuantitatif dengan metode enzimatis GODPAP.

3.10 ANALISIS DATA

Tahap-tahap pengolahan data adalah sebagai berikut:

1. Tahap editing, yakni dengan mengedit data yang tersedia
2. Tahap cleaning data, untuk meneliti kembali kesalahan-kesalahan yang mungkin terjadi
3. Tahap tabulasi data, yakni dengan menyajikan data dalam tabel yang telah disediakan.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *SPSS 15.00 for windows*. Langkah pertama yaitu melakukan uji normalitas distribusi dengan *uji Shapirowilk*. Data yang terdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji parametric *Independent Anova*, didapatkan data *True confidences* uji ini adalah 95%, sehingga jika $p < 0,005$ maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna.

BAB 4

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh diet rumput laut *Eucheuma sp.* terhadap kadar glukosa darah dan jumlah trombosit tikus wistar yang diinduksi aloksan. Jumlah populasi tikus wistar yang memenuhi kriteria inklusi pada awal penelitian yaitu sebanyak 40 ekor yang terbagi dalam kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP) dan kelompok perlakuan (P1, P2, P3). Namun, dalam perjalanan penelitian terdapat 3 ekor tikus yang mati, sehingga tersisa 37 ekor. Untuk menyeragamkan data, maka dipilih 5 ekor sampel untuk masing-masing kelompok secara random, sehingga jumlah tikus yang diambil datanya menjadi 25 ekor. Dari lima kelompok perlakuan yaitu KN, KP, P1, P2 dan P3 didapatkan data kadar glukosa darah dan jumlah trombosit sebagai berikut :

Tabel 1. Statistik deskriptif kadar glukosa darah (dalam mg/dL)

Kelompok	N	mean	SD
KN	5	75,6	8,6
KP	5	89,1	16,1
P1	5	74,9	7,7
P2	5	107,8	11,3
P3	5	74,7	22,3

Proses pengolahan data diawali dengan uji normalitas data. Uji normalitas data dengan uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan data kadar glukosa darah terdistribusi normal ($p > 0,05$). Oleh karena data terdistribusi normal, maka dipilih mean sebagai ukuran pemusatan dan standar deviasi sebagai ukuran penyebaran.

Dari tabel diatas, memperlihatkan nilai rerata (mean) kadar glukosa darah kontrol positif lebih tinggi daripada kontrol negatif. Kelompok P1 yang diberi *Eucheuma sp.* 4gr/kgBB/hari ($74,9 \pm 7,7$) dan kelompok P3 yang diberi *Eucheuma sp.* 12gr/kgBB/hari ($74,7 \pm 22,3$) lebih rendah dari kelompok kontrol positif ($89,1 \pm 16,1$). Sedangkan kelompok P2 yang diberi *Eucheuma sp.* 8gr/kgBB/hari memiliki rerata paling tinggi ($107,8 \pm 11,3$) dibandingkan seluruh kelompok.

Uji normalitas data dengan uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan data kadar glukosa darah terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil uji homogenitas varian data menunjukkan varian data yang homogen dengan nilai $p = 0,055$ ($p > 0,05$). Karena distribusi data normal dan varian data homogen, maka uji hipotesis dilanjutkan dengan uji statistik parametrik *One way Anova*. Hasil dari uji statistik *One way Anova* didapat nilai signifikan $p = 0,005$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan perbedaan bermakna dalam hal kadar glukosa darah antar kelompok. Selanjutnya untuk mengetahui beda antar kelompok dilanjutkan dengan uji *Post hoc*.

Tabel 2. Uji Post Hoc untuk kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan

	KN	KP	P1	P2	P3
KN	-	0.150	0.940	0.002*	0.917
KP	0.150	-	0.132	0.052	0.125
P1	0.940	0.132	-	0.002*	0.977
P2	0.002*	0.052	0.002*	-	0.002*
P3	0.917	0.125	0.977	0.002*	-

Keterangan

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

Tabel 2 di atas hasil uji *Posthoc* didapatkan perbedaan bermakna antara P2 dengan kelompok KN ($p = 0,002$), P2 dengan kelompok P1 ($p = 0,002$) dan P2 dengan P3 ($p = 0,002$) yaitu ($p < 0,05$). Sedangkan kelompok selebihnya tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

Dari tabel 3 dibawah ini, memperlihatkan nilai rerata (mean) jumlah trombosit kelompok KN ($467,8 \pm 58,9$) lebih tinggi daripada kelompok KP ($386,2 \pm 98,4$). Pada kelompok eksperimental yaitu kelompok P1 ($384,8 \pm 56,9$), P2 ($364,0 \pm 44,7$), dan P3 ($361,4 \pm 64,5$) menunjukkan jumlah trombosit yang lebih rendah dari kelompok KP.

Tabel 3. Statistik deskriptif jumlah trombosit (dalam $10^3/\mu\text{L}$)

Kelompok	N	mean	SD
KN	5	467,8	58,9
KP	5	386,2	98,4
P1	5	384,8	56,9
P2	5	364,0	44,7
P3	5	361,4	64,5

Uji normalitas data dengan uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan data jumlah trombosit terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil uji homogenitas varian data menunjukkan varian data yang homogen dengan nilai $p = 0,351$ ($p > 0,05$). Karena distribusi data normal dan varian data homogen, maka uji hipotesis dilanjutkan dengan uji statistik parametrik *One way Anova*. Hasil dari uji statistik *One way Anova* didapat nilai signifikan $p = 0,120$ ($p > 0,05$) yang menunjukkan perbedaan tidak bermakna dalam hal jumlah trombosit antar kelompok. Selanjutnya untuk mengetahui beda antar kelompok dilanjutkan dengan uji *Post hoc*.

Tabel 4. Uji Post Hoc untuk jumlah trombosit antar kelompok perlakuan

	KN	KP	P1	P2	P3
KN	-	0,069	0,065	0,024*	0,021*
KP	0,069	-	0,974	0,607	0,566
P1	0,065	0,974	-	0,630	0,588
P2	0,024*	0,607	0,630	-	0,952
P3	0,021*	0,566	0,588	0,952	-

Tabel 4 di atas memperlihatkan hasil uji *post hoc* didapatkan perbedaan bermakna antara KN dengan kelompok P2 ($p = 0,024$) dan KN dengan kelompok P3 ($p = 0,021$). Sedangkan kelompok selebihnya tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

BAB 5

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini didapat bahwa rerata kadar glukosa darah memperlihatkan nilai rerata (mean) kontrol positif ($89,1 \pm 16,1$) yang diinduksi aloksan, lebih tinggi dari pada kontrol negatif ($75,6 \pm 8,6$) yang hanya diberi diet standar tetapi tidak menunjukkan beda yang bermakna. Jadi pemberian aloksan pada penelitian kali ini belum bisa menaikkan glukosa darah tikus wistar. Aloksan telah digunakan secara luas untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Substansi diabetogenik ini secara selektif bekerja pada sel β pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Aloksan dalam darah berikatan dengan GLUT-2 (pengangkut glukosa) yang memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel β pankreas. Di dalam sel β , 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 hiperglikemi.^{16,17} Fungsi insulin adalah untuk menurunkan glukosa darah sehingga apabila terjadi kerusakan pada pankreas terutama pada sel β pulau langerhans, maka produksi insulin akan berkurang sehingga akan mengganggu metabolisme glukosa dan menyebabkan glukosa darah meningkat.⁴

Hasil yang tidak signifikan ini bisa dikarenakan oleh dosis aloksan yang tidak adekuat. Pada penelitian kali ini digunakan dosis aloksan 125 mg/KgBB atas dasar penelitian sebelumnya tetapi menggunakan sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*), dengan dosis aloksan 125 mg/KgBB sudah bisa menaikkan kadar glukosa darah tikus putih dengan beda yang bermakna. Tetapi dengan dosis tersebut ternyata belum bisa menaikkan kadar glukosa darah tikus wistar dengan beda bermakna, sehingga strain yang berbeda dari sampel mempengaruhi dosis aloksan yang harus diberikan. Penggunaan sampel pada penelitian kali ini dikarenakan tikus wistar lebih mudah didapat dan lebih murah, selain itu dengan penggunaan tikus wistar untuk penelitian, jika berhasil maka penelitian berikutnya tidak menggunakan tikus yang mahal. Dalam penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan pankreas tikus wistar sehingga belum diketahui keadaan pankreas sudah mengalami kerusakan atau belum. Untuk penelitian tikus wistar berikutnya sebaiknya dilakukan penambahan dosis aloksan yang akan diberikan dengan harapan supaya terjadi kenaikan kadar glukosa darah tikus wistar dengan beda yang bermakna dan jika perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi pankreas tikus wistar untuk mengetahui sejauh mana kerusakan yang diakibatkan oleh aloksan.³⁴

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat bahwa rerata kadar glukosa darah kelompok kontrol positif lebih besar dibanding rerata kadar glukosa darah kelompok yang diberi rumput laut dengan dosis 4 g/KgBB/hari (P1) dan 12 g/KgBB/hari (P3), tetapi dengan beda yang tidak bermakna berdasarkan uji *Post hoc*. Hal ini menunjukkan tidak terjadi penurunan kadar glukosa darah yang signifikan. Hal ini diduga pemberian diet rumput laut *Eucheuma sp.* hanya

memberikan efek yang kecil dalam menurunkan dan menetralkan produk radikal bebas akibat kondisi hiperglikemi. Sedangkan pada dosis 8 g/KgBB (P2) menunjukkan nilai yang paling tinggi dan beda bermakna dengan kelompok lain sehingga data dianggap menyimpang karena terjadi peningkatan yang tidak seharusnya. Penyimpangan tersebut terjadi karena glukosa darah dipengaruhi oleh banyak faktor termasuk hormon. Pada proses terminasi, emosi tikus bisa labil atau mengalami stres sehingga memacu hormon epinefrin, hormon epinefrin ini akan merangsang kenaikan glukosa darah.⁸

Penelitian sebelumnya disebutkan bahwa sediaan uji *Eucheuma sp.* menimbulkan efek menurunkan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang hiperglikemik.³⁴ Hal ini disebabkan karena *Eucheuma sp.* mengandung bahan utama polisakarida karagenan. 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. Karagenan dapat diperoleh dari poses ekstraksi rumput laut. Karagenan dibedakan menjadi tiga golongan yaitu, *kappa* karagenan, *iota* karagenan, dan *lambda* karagenan. *Eucheuma sp.* mengandung karagenan jenis *iota*. *Iota (i)* karagenan mengandung 2 gugus sulfat yang melekat pada cincin 1-2 anhidrogalaktose. *Iota* karagenan dapat membentuk jelly yang sangat elastis dan lebih lembut dibandingkan *kappa*. *Iota* karagenan bersifat lebih hidrofilik. Integritas struktur dari *iota* karagenan dapat dipengaruhi oleh adanya interaksi dengan beberapa kation. Interaksi dengan ion Na^+ dan Ca^{2+} dapat memperkuat ikatan struktur dari *iota* karagenan yang dapat memperkuat pembentukan gel.

Sebaliknya, interaksi dengan ion Ni^{2+} dan Zn^{2+} dapat mengganggu stabilitas struktur sehingga mengurangi kemampuan pembentukan gel. Dengan kemampuannya membentuk gel dalam saluran cerna, karagenan dapat menurunkan ketersediaan (*availability*) glukosa dalam sirkulasi dengan cara menghambat penyerapan glukosa di proksimal usus halus sehingga dapat mengurangi kadar glukosa *post prandial*. Namun, hasil yang diperoleh dalam penelitian ini belum sesuai dengan teori yang dikemukakan. Efek penurunan kadar glukosa darah yang tidak bermakna antara kelompok perlakuan (P1,P3) dan kelompok kontrol 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. 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. Selain itu, kurang adekuatnya gel yang terbentuk dalam saluran cerna dapat dipengaruhi oleh adanya interaksi dengan kation-kation yang mengganggu stabilitas struktur kimia karagenan misalnya Ni^{2+} dan Zn^{2+} , sehingga mengurangi kemampuan dalam membentuk gel dalam saluran cerna, dengan demikian kemampuan menghambat laju absorpsi glukosa dari saluran cerna ke pembuluh darah juga berkurang. Kation-kation tersebut mungkin

terkandung dalam makanan yang diberikan bersama *Eucheuma sp.* Selain itu, penggunaan metode post test only control group design, yaitu pengambilan darah dilakukan sekali waktu terminasi mempunyai kelemahan karena kita tidak bisa membandingkan hasil sebelum dan sesudah perlakuan³⁵⁻³⁸

Dari tabel 3. Pada kelompok eksperimental yaitu kelompok P1 ($384,80 \pm 56,85$), P2 ($364,00 \pm 44,73$), dan P3 ($361,40 \pm 64,48$) menunjukkan jumlah trombosit yang lebih rendah dari kelompok KP tetapi dengan beda yang tidak bermakna. Karena tidak didapatkan hasil rerata jumlah trombosit kelompok KP yang signifikan dibanding kelompok KN maka penilaian terhadap penurunan jumlah trombosit pada kelompok yang diberi rumput laut tidak bisa dilakukan.

Di india, sebuah penelitian serupa memberikan hasil signifikan terjadi peningkatan jumlah trombosit setelah terjadi penurunan jumlah trombosit akibat induksi *Streptozotosin*, disini menggunakan *Fucus benganensis*, sebuah tanaman liar yang hidup di dataran rendah himalaya yang memiliki efek hipoglikemi dan antioksidan, terbukti memberikan efek proteksi terhadap perubahan hematotogik akibat kondisi diabetes mellitus. Pada penelitian ini berlangsung selama 12 minggu, dengan desain penelitian yang sama. Penurunan jumlah trombosit pada kelompok eksperimental menunjukkan bahwa rumput laut yang diberikan pada tikus wistar belum bisa mempengaruhi jumlah trombosit. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena pemberian aloksan belum berpengaruh pada kerusakan organ tikus wistar. Untuk penelitian berikutnya sebaiknya digunakan variasi dosis rumput laut yang lebih banyak agar bisa didapatkan dosis optimal yang efektif pada tikus wistar.^{16,18,46}

Pada penelitian kali ini digunakan dosis rumput laut sebesar 4 g/kgBB, 8 g/kgBB, dan 12 g/kgBB karena berdasarkan penelitian sebelumnya dengan dosis 1 g/kgBB, 1.25 g/kgBB, 1.5 g/kgBB sudah bisa didapatkan hasil yang signifikan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Sehingga dengan dosis yang lebih tinggi pada penelitian kali ini diharapkan didapatkan hasil yang lebih signifikan.³⁴

Pada beberapa penelitian sebelumnya ditemukan peningkatan jumlah trombosit pada pasien-pasien diabetik retinopati, pada pasien DM dengan dialisis peritoneal juga ditemukan trombosit yang meningkat. hal ini menyatakan bahwa peningkatan trombosit terjadi pada pasien DM dengan komplikasi. sedangkan pada penelitian ini, efek diabetes yang diharapkan dari induksi aloksan tidak tercapai, sehingga kondisi hiperglikemi juga tidak tercapai. Pada keadaan hiperglikemi, ditemukan perubahan kualitas trombosit hal ini berhubungan dengan hipereaktifitas trombosit. Banyak penelitian membuktikan bahwa efek kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas pada trombosit menyebabkan perubahan struktur yang kemudian berpengaruh pada fungsi trombosit. Perubahan fungsi trombosit yang paling banyak adalah peningkatan adhesi dan agregasi.²²

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. KESIMPULAN

1. Pemberian aloksan dengan dosis tunggal 125 mg/kgBB secara intraperitoneal tidak dapat meningkatkan kadar glukosa darah tikus wistar.
2. Pembuktian khasiat dari pemberian rumput laut *Eucheuma sp.* untuk menurunkan kadar glukosa darah belum bisa dilakukan karena tidak didapatkan kenaikan kadar glukosa darah yang signifikan pada tikus wistar kelompok kontrol positif.
3. Pemberian aloksan dengan dosis dosis 125 mg/KgBB secara intraperitoneal tidak mempengaruhi jumlah trombosit tikus wistar.
4. Pemberian rumput laut *Eucheuma sp.* dengan dosis 4 g/KgBB, 8 g/KgBB, dan 12 g/KgBB selama 61 hari tidak bisa menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan.
5. Pemberian rumput laut *Eucheuma sp.* dengan dosis 4 g/KgBB, 8 g/KgBB, dan 12 g/KgBB selama 61 hari tidak bisa meningkatkan jumlah trombosit tikus wistar yang diinduksi aloksan.

6.2. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian pendahuluan untuk mengetahui dosis aloksan dan lama masa perlakuan, yang dapat menaikkan kadar glukosa darah tikus wistar
2. Perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi pankreas tikus wistar untuk mengetahui sejauh mana kerusakan yang diakibatkan oleh aloksan.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan memperhatikan durasi waktu dan interval dosis rumput laut *Eucheuma sp.* yang digunakan sehingga dapat mengetahui waktu dan dosis yang diperlukan untuk mendapatkan efek pada kadar glukosa darah dan jumlah trombosit tikus wistar yang diinduksi aloksan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mills S, Bone K, Principles and Practice of Phytotherapy. China: Churchill living stone, 2000
2. Articele Seaweed. Available from URL: <http://budiboga.blogspot.com/2006/05/manfaat-rumput-laut-cegah-kanker-dan.html>. accessed January 9, 2009
3. Ganong, W.F. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran - Fungsi Endokrin Pankreas & Regulasi Metabolisme Karbohidrat. Edisi IV. Jakarta : EGC, 1999 :314
4. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi–Pankreas Metabolisme Glukosa dan Diabetes Melitus. Edisi 4. Alih bahasa : Pendit BU, Hartanto H, Wulansari P, Mahanani DA. Jakarta : EGC,1994 : 1109
5. Diabetes Mellitus. Available from URL: <http://www.3rr0rists.com/diabetes-mellitus.html>. accessed January 24, 2009
6. Ardiansyah. Antioksidan dan peranannya bagi kesehatan. Available from URL:<http://www.beritaiptek.com/antioksidan-dan-peranannya-bagi-kesehatan.html>. Accessed January 31, 2009
7. Marsks BD, Smith MC. Biokimia Kedokteran Dasar-Pemeliharaan Kadar Glukosa Darah. Jakarta: EGC, 2000 : 462-469
8. Guyton and Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran-Pengaturan Kadar Glukosa Darah. Edisi 9. Jakarta : EGC, 1997 : 1233
9. Murray RK. Biokimia Harper-Tinjauan Tentang Metabolisme Intermediet. Edisi 25. Jakarta: EGC, 2003 : 161
10. Green SF, Baxter DJ. Endokrinologi Dasar dan Klinik-Hormon Pankreas dan Diabetes Melitus. Edisi 4. Jakarta : EGC, 2002 : 742
11. Catherine MB. Gangguan koagulasi. Dalam: Patofisiologi,Konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi VI. Volume 2. Jakarta:EGC, 2005:292-3
12. Gustaviani R. Dasar-Dasar Hemostasis. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.

Edisi IV. Jilid III. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006 :756, 760, 761

13. Laurale S. Fisiologi manusia, dari sel ke sistem. Edisi 2. Jakarta:EGC, 2001:356.
14. Hoffbrand. Kapita selekta Hematologi.Edisi 4. Jakarta:EGC, 2005:223-5
15. Sodeman, William. Patofisiologi. Edisi 7. Jilid 2. Jakarta:Hipokrates, 1995:374-6
16. 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
17. 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 October17].Availablefrom:www.info.stikesmuhgombang.ac.id/edisi2saryono.doc
18. 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=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log\\$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087688?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed)
19. Walde SS, Dohle C, Schott OP, Gleichmann H. Molecular target structures in alloxan-induced diabetes in mice [Internet]. 2008 [cited 2009 January 23].Availablefrom:[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137914?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=3&log\\$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137914?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=3&log$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed)
20. Stres oksidatif. Available from: <http://www.wikipedia.co.id/aloksan.html>. Accessed January 25, 2009
21. Buettner, Garry, Larry. Free radical in biology and medicine. University of Iowa. 2001:77-222

22. Collwel, John, Richard. Platelet in diabetes. *Diabetes care*. Vol 26. 2003:2181-2188
23. Toeman D. Mean Platelet volume levels in metabolic syndrome. *The Anatolian journal of clinical investigation*. Medical academy Ankara turkey. Vol 2. 2007:99-105
24. Utomo B. Manfaat Rumput Laut, Cegah Kanker dan Antioksidan. Available From URL: <http://budiboga.blogspot.com/2006/05/manfaat-rumput-laut-cegah-kanker-dan.html>. Accessed January 29, 2009
25. Atmaja WS. Apa rumput laut itu sebenarnya? Available from URL: <http://www.coremap.net/menu/artikel/popular/apa-rumput-laut-itu-sebenarnya.html>. Accessed January 31,2009
26. Rumput laut. Available from URL: <http://www.kafka.net/depan/artikel/kesehatan/rumput-laut>. Accessed January 31,2009
27. Astawan M. Agar-agar pencegah hipertensi dan diabetes. Available from URL: <http://www.cyberman.cbn.net.id/cybermed/detail.aspx>. Accessed January 25,2009
28. Andraeni F. Pengaruh Ekstrak *Euchema* sp. Terhadap Pertumbuhan *Chlorella* sp. Semarang : Universitas Diponegoro, 2005 : 11 – 15. Disertasi
29. Poncomulyo T, Maryani H, Kristiani L. Budidaya dan Pengolahan Rumput Laut cetakan ke- 1. Jakarta : Agro Media Pustaka, 2006
30. Badraningsih L. Pemanfaatan Bahan Pangan Berbasis Rumput Laut (*Euchemma cottonii*) untuk Meminimalisir Problem Defisiensi Fe sebagai Upaya Peningkatan Pola Hidup Sehat Masyarakat Indonesia. Available from URL: <http://lipi.net/wiyakarya-nasional-pangan-dan-gizi/data-makalah.html>. Accessed January 25, 2009
31. Irsyadi. Kandungan dan manfaat rumput laut. Available from URL: <http://www.jasuda.net/home/litbang/kandungan-dan-manfaat-rumput-laut>. accessed January 30,2009

32. Diabetes and nutritional supplement. Available from URL: <http://www.Nutritiotext.com/Diabetes-and-nutritional-supplement.html>. Accessed January 24, 2009
33. Istini S, Zatnika A, Suhaimi. Manfaat dan Pengolahan Rumput Laut. Available from URL: <http://www.fao.org/docrep/field/003/AB882E/AB882E14.htm>. Accessed Januari 17, 2009
34. Nugroho BA, Puwaningsih E. Perbedaan Diet Ekstrak Rumput Laut (*Eucheuma sp.*) dan Insulin dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperglikemik. Media Medika Indonesia Vol. 41 No. 1, 2006 : 23-30
35. Velde FV, Ruiters GA. Carrageenan [Internet]. [cited 2009 January 30]. Available from: http://www.wileyvch.de/books/biopoly/pdf_v06/bpol6009_245_250.pdf
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. Wikanti T, Khaerani, Rahayu L. Pengaruh Pemberian Natrium Alginat terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus. Jurnal Penelitian Perikanan Indonesia Vol. 8 No. 6, 2002 : 21 – 32
40. 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.ilsilife.org/NR/rdonlyres/0603B318-9329-4F54-9029-F7D27AEF3272/0/DietaryFibre.pdf>
41. 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://rumpautlaut.org/Nonstarch%20polysaccharides%20extracted%20from%20seaweed%20can%20modulate%20intestinal%20absorption%20of%20glucose%20and%20insulin%20response%20in%20the%20pig.pdf>

42. World Health Organization. Research Guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila:Regional office for the western pasific, 1993.p.31-41
43. Nihon Kohden Corporation. Petunjuk oprasional alat analisa hematologi nihon kohden celltac α , MEK-6318 K. Jakarta:PT Gandasari Ekasatya
44. 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
45. Kelp/Seaweed. Availabele from URL : http://www.life-enthusiast.com/twilight/research_kelp.htm. Accessed Februari 4, 2009
46. Gayathri M, Kannabiran K. The Effects of Oral Administration of an Aqueous Extract of Ficus bengalensis Stem Bark on Some Hematological and Biochemical Parameters in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Biomolecules and Genetics Division. School of Biotechnology, Chemical, and Biomedical Engineering, VIT University, Tamil Nadu – INDIA : 2008

Lampiran

1. Data Hasil Penelitian

No	Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	Jumlah Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)
1	KN	66.93	542
2	KN	70.63	494
3	KN	74.60	488
4	KN	89.42	409
5	KN	76.46	406
6	KP	77.78	247
7	KP	75.13	337
8	KP	88.36	441
9	KP	115.87	403
10	KP	88.36	503
11	P1	86.77	328
12	P1	76.72	444
13	P1	73.55	323
14	P1	71.43	432
15	P1	66.14	397
16	P2	90.21	317
17	P2	112.17	407
18	P2	103.18	378
19	P2	116.40	402
20	P2	116.93	316
21	P3	64.29	437
22	P3	48.41	335
23	P3	99.47	423
24	P3	64.55	294
25	P3	96.56	318

2. Hasil Analisis Data dengan *SPSS 15.00 for windows*

A. Data Kadar Glukosa Darah

a. Hasil Deskriptif

kadar glukosa darah	kelompok	Statistic	Std. Error
	KN	Mean	75.6080
		95% Confidence Lower Bound	64.9883

	Interval for Mean	Upper Bound	86.2277	
	5% Trimmed Mean		75.3228	
	Median		74.6000	
	Variance		73.150	
	Std. Deviation		8.55280	
	Minimum		66.93	
	Maximum		89.42	
	Range		22.49	
	Interquartile Range		14.16	
	Skewness		1.237	.913
	Kurtosis		1.970	2.000
KP	Mean		89.1000	7.21468
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	69.0688	
		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	Mean		74.9220	3.42643
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	65.4087	
		Upper Bound	84.4353	
	5% Trimmed Mean		74.7517	
	Median		73.5500	
	Variance		58.702	
	Std. Deviation		7.66172	
	Minimum		66.14	
	Maximum		86.77	
	Range		20.63	
	Interquartile Range		12.96	
	Skewness		.877	.913
	Kurtosis		1.365	2.000
P2	Mean		107.7780	5.03569
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	93.7967	
		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		Mean	74.6560	9.98488
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	46.9335	
			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

b. Uji Normalitas Data

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kadar glukosa darah	KN	.260	5	.200(*)	.914	5	.493
	KP	.318	5	.109	.843	5	.175
	P1	.207	5	.200(*)	.957	5	.785
	P2	.252	5	.200(*)	.865	5	.248
	P3	.275	5	.200(*)	.873	5	.279

*terdistribusi normal jika $p > 0.05$

c. Uji Homogenitas Varian Data

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.773	4	20	.055

*Homogen jika $p > 0,05$

d. Uji Parametrik *One Way Anova*

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4153.487	4	1038.372	5.103	.005
Within Groups	4069.562	20	203.478		
Total	8223.049	24			

*signifikan jika $p < 0,05$

e. Uji *Post hoc* LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
KN	KP	-13.49200	9.02171	.150	-32.3110	5.3270
	P1	.68600	9.02171	.940	-18.1330	19.5050
	P2	-32.17000(*)	9.02171	.002	-50.9890	-13.3510
	P3	.95200	9.02171	.917	-17.8670	19.7710
KP	KN	13.49200	9.02171	.150	-5.3270	32.3110
	P1	14.17800	9.02171	.132	-4.6410	32.9970
	P2	-18.67800	9.02171	.052	-37.4970	.1410
	P3	14.44400	9.02171	.125	-4.3750	33.2630
P1	KN	-.68600	9.02171	.940	-19.5050	18.1330
	KP	-14.17800	9.02171	.132	-32.9970	4.6410
	P2	-32.85600(*)	9.02171	.002	-51.6750	-14.0370
	P3	.26600	9.02171	.977	-18.5530	19.0850
P2	KN	32.17000(*)	9.02171	.002	13.3510	50.9890
	KP	18.67800	9.02171	.052	-.1410	37.4970
	P1	32.85600(*)	9.02171	.002	14.0370	51.6750
	P3	33.12200(*)	9.02171	.002	14.3030	51.9410
P3	KN	-.95200	9.02171	.917	-19.7710	17.8670
	KP	-14.44400	9.02171	.125	-33.2630	4.3750
	P1	-.26600	9.02171	.977	-19.0850	18.5530
	P2	-33.12200(*)	9.02171	.002	-51.9410	-14.3030

*signifikan jika $p < 0,05$

B. Data Jumlah Trombosit

a. Hasil Deskriptif

Kelompok		Statistic	Std. Error
Trombosit	K+	Mean	397.40
		95% Confidence Interval for Mean	27.571
		Lower Bound	320.85
		Upper Bound	473.95
		5% Trimmed Mean	396.44
		Median	406.00
		Variance	3800.800
		Std. Deviation	61.651
		Minimum	324
		Maximum	488
		Range	164
		Interquartile Range	107
		Skewness	.530
		Kurtosis	.913
			.513
		2.000	

K-	Mean		386.20	44.003
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	264.03	
		Upper Bound	508.37	
	5% Trimmed Mean		387.44	
	Median		403.00	
	Variance		9681.200	
	Std. Deviation		98.393	
	Minimum		247	
	Maximum		503	
	Range		256	
	Interquartile Range		180	
	Skewness		-.461	.913
	Kurtosis		-.311	2.000
	P1	Mean		384.40
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	313.19	
		Upper Bound	455.61	
5% Trimmed Mean			384.50	
Median			397.00	
Variance			3289.300	
Std. Deviation			57.352	
Minimum			323	
Maximum			444	
Range			121	
Interquartile Range			114	
Skewness			-.241	.913
Kurtosis			-2.960	2.000
P2		Mean		364.00
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	308.46	
		Upper Bound	419.54	
	5% Trimmed Mean		364.28	
	Median		378.00	
	Variance		2000.500	
	Std. Deviation		44.727	
	Minimum		316	
	Maximum		407	
	Range		91	
	Interquartile Range		88	
	Skewness		-.360	.913
	Kurtosis		-3.087	2.000
	P3	Mean		361.40
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	281.33	
		Upper Bound	441.47	

5% Trimmed Mean	360.94	
Median	335.00	
Variance	4158.300	
Std. Deviation	64.485	
Minimum	294	
Maximum	437	
Range	143	
Interquartile Range	124	
Skewness	.403	.913
Kurtosis	-2.814	2.000

b. Uji Normalitas Data

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Trombosit	K+	.225	5	.200(*)	.960	5	.810
	K-	.168	5	.200(*)	.984	5	.957
	P1	.246	5	.200(*)	.854	5	.208
	P2	.253	5	.200(*)	.820	5	.117
	P3	.259	5	.200(*)	.871	5	.272

*terdistribusi normal jika $p > 0,05$

c. Uji Homogenitas Varian Data

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.045	4	20	.409

*homogen jika $p > 0,05$

d. Uji Parametrik *One Way Anova*

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4769.040	4	1192.260	.260	.900
Within Groups	91720.400	20	4586.020		
Total	96489.440	24			

*signifikan jika $p < 0,05$

e. Uji *Post hoc LSD*

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
		Lower Bound			Upper Bound	Lower Bound
K+	K-	11.200	42.830	.999	-116.96	139.36
	P1	13.000	42.830	.998	-115.16	141.16
	P2	33.400	42.830	.934	-94.76	161.56

	P3	36.000	42.830	.915	-92.16	164.16
K-	K+	-11.200	42.830	.999	-139.36	116.96
	P1	1.800	42.830	1.000	-126.36	129.96
	P2	22.200	42.830	.984	-105.96	150.36
	P3	24.800	42.830	.977	-103.36	152.96
P1	K+	-13.000	42.830	.998	-141.16	115.16
	K-	-1.800	42.830	1.000	-129.96	126.36
	P2	20.400	42.830	.989	-107.76	148.56
	P3	23.000	42.830	.982	-105.16	151.16
P2	K+	-33.400	42.830	.934	-161.56	94.76
	K-	-22.200	42.830	.984	-150.36	105.96
	P1	-20.400	42.830	.989	-148.56	107.76
	P3	2.600	42.830	1.000	-125.56	130.76
P3	K+	-36.000	42.830	.915	-164.16	92.16
	K-	-24.800	42.830	.977	-152.96	103.36
	P1	-23.000	42.830	.982	-151.16	105.16
	P2	-2.600	42.830	1.000	-130.76	125.56

*signifikan jika $p < 0,05$

3. Komposisi Makanan Tikus Wistar (BR2)

Kadar air	max	13.00 %
Protein		19.00 - 21.00 %
Lemak	min	5.00 %
Serat	max	5.00 %
Abu	max	7.00 %
Kalsium	min	0.90 %
Phosphor	min	0.60 %

Bahan-bahan yang dipakai, antara lain :

- a. Dedak

- b. Tepung ikan
- c. Bungkil
- d. Tepung daging