



**EFEK DIET RUMPUT LAUT *Eucheuma sp.* TERHADAP
JUMLAH TROMBOSIT TIKUS WISTAR YANG DISUNTIK
ALOKSAN**

REVISI LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh Program

Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :

SYAFIRA RISKE SHILA

G2A 005 179

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

The effect of Eucheuma sp. Seaweed on Platelet Count of Wistar Rats injected by Alloxant

Syafira Riske Shila*, Setia Rahardja Komala**

ABSTRACT

Background :

Eucheuma sp. has anti-hyperglycaemic and antioxidant activity, which is possible to improve platelet count in diabetic rats. In this research, we used alloxan which induced diabetes mellitus. The purpose of this research was to prove the effect of Eucheuma sp to improve platelet count of Wistar Rats injected by Alloxant

Method :

This was an experimental research with Post Test–Only Control Group Design. The subjects of this research were 40 Wistar rats divided randomly into 5 groups: Group K- as negatif control. Group K+ was only injected by alloxan. Group P1, P2, and P3 were injected by alloxan and given Eucheuma sp. with dose 4gr/KgBW/day; 8gr/KgBW/day; and 12gr/KgBW/day. Treatment was given in 38 days.

Result :

platelet count of positive control group (386.20±98.393) is lower than negative control group (397.40±61.651). Whereas platelet count of treatment group P1(384.40±57.352), P2(364.00±44.727), and P3(361.40±64.485) are lower than control group. One Way Anova test between control group and treatment group are not significantly different ($p=0,900$, $p>0,05$).

Conclusions:

Platelet count aren't rise in the giving of Eucheuma sp. with dose 4gr/KgBW/day, 8gr/KgBW/day, or 12gr/KgBW/day.

Keywords :

Eucheuma sp., platelet, alloxant.

* *Student of Medical Faculty Diponegoro University, Semarang*

** *Lecturer of Biochemical's Departement Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang*

Efek Diet Rumput Laut *Eucheuma sp.* Terhadap Jumlah Trombosit Tikus Wistar yang Disuntik Aloksan

Syafira Riske Shila*, Setia Rahardja Komala**

ABSTRAK :

Latar Belakang :

Rumput laut (*Eucheuma sp.*) memiliki efek antihiperlipidemi sekaligus aktivitas antioksidan, yang memungkinkan membantu terjadinya peningkatan jumlah trombosit akibat kondisi diabetes melitus. Dalam hal ini peneliti menggunakan aloksan sebagai pemicu terjadinya diabetes melitus. Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan apakah pemberian Rumput laut (*Eucheuma sp.*) dapat meningkatkan jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

Metode :

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dengan pendekatan *Post Test – Only Control Group Design*. Subyek penelitian ini adalah 40 tikus wistar, yang dibagi secara acak menjadi lima kelompok: Kelompok K- tidak disuntik aloksan dengan diet standar (tanpa *Eucheuma sp.*), kelompok K+ hanya disuntik aloksan tanpa diet *Eucheuma sp.* kelompok P1, P2, dan P3 disuntik aloksan dan diberikan diet *Eucheuma sp.* dengan dosis bertingkat 4gr/KgBB/hari; 8gr/KgBB/hari; 12gr/KgBB/hari. Perlakuan diberikan selama 38 hari.

Hasil :

Hasil penelitian ini didapat bahwa rerata kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393) lebih rendah dibanding kelompok kontrol negatif (397.40 ± 61.651) sedangkan rerata ketiga kelompok perlakuan P1 (384.40 ± 57.352), P2 (364.00 ± 44.727), dan P3 (361.40 ± 64.485) lebih rendah dibanding kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393) Uji *One Way Anova* antara kelompok kontrol dan perlakuan tidak berbeda bermakna ($p=0,900$, $p > 0,05$).

Kesimpulan :

Tidak terjadi peningkatan jumlah trombosit pada Pemberian diet *Eucheuma sp.* baik pada dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, maupun 12gr/kgBB/hari.

Kata kunci :

Eucheuma sp., trombosit, aloksan.

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

** Dosen Pengajar Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

PENDAHULUAN

Berdasarkan studi epidemiologi, pola konsumsi sangat erat kaitannya dengan status kesehatan individu. Masyarakat perkotaan yang pada umumnya banyak mengkonsumsi protein, lemak, gula, dan garam ternyata lebih banyak ditemukan sebagai penderita penyakit-penyakit degeneratif dibandingkan masyarakat pedesaan atau transmigran yang pada umumnya banyak mengkonsumsi karbohidrat, serat, vitamin, dan bahan alami lainnya.¹

Dewasa ini, pola kehidupan masyarakat cenderung memilih gaya hidup praktis, mudah, dan instant. Masyarakat sekarang lebih memilih makanan-makanan cepat saji atau instant, padahal kandungan pada makanan instant cenderung tinggi lemak, rendah serat, serta terdapat bahan kimia pengawet. Faktor gaya hidup yang tidak sehat seperti ini, didukung dengan faktor lingkungan seperti stress dan kurangnya aktifitas fisik berperan besar dalam memicu timbulnya penyakit degeneratif. Salah satu penyakit degeneratif yang banyak diderita penduduk dunia serta prevalensinya cenderung meningkat di Indonesia adalah diabetes mellitus.¹⁻³

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi terhadap karbohidrat. WHO juga mendefinisikan diabetes mellitus sebagai penyakit kronis yang terjadi akibat dari ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi insulin yang cukup, atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang diproduksinya dengan efektif, sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemi.^{4,5}

Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), Indonesia kini menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita diabetes melitus di dunia. WHO memperkirakan, prevalensi global diabetes melitus tipe 2 akan meningkat dari 171 juta orang pada 2000 menjadi 366 juta tahun 2030. Beberapa waktu lalu, International Diabetes Federation (IDF) menyatakan, tahun 2003 terdapat 194 juta orang terkena diabetes. Pada 2030 akan terdapat lebih dari 82 juta orang berumur di atas 64 tahun dengan diabetes di negara sedang berkembang, di negara maju hanya 48 juta orang, dan secara global diperkirakan 333 juta orang menderita diabetes. Seiring dengan pola pertambahan penduduk, pada 2005 di Indonesia ada 171 juta penduduk berusia di atas 15 tahun dan dengan asumsi prevalensi diabetes melitus maka terdapat kira-kira 24 juta penyandang diabetes.²

Diabetes Mellitus sering juga di sebut the great imitator, karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Hal tersebut dipicu oleh kondisi hiperglikemi yang menyebabkan meningkatnya radikal bebas dalam tubuh sehingga timbul berbagai kerusakan sel termasuk trombosit, yang kemudian mengganggu hemostasis tubuh. kerusakan sel karena radikal bebas menyebabkan jumlah trombosit pada penderita diabetes mellitus menurun. Meningkatnya radikal bebas ini bisa diatasi dengan antioksidan. Tubuh kita mampu memproduksi antioksidan secara alamiah, namun pada penderita diabetes mellitus, radikal bebas yang dihasilkan jauh lebih besar sehingga antioksidan alami tubuh tidak adekuat menangkalnya. Maka dari itu butuh asupan tambahan antioksidan dari luar tubuh.

Rumput laut selama ini telah digunakan masyarakat sebagai antiseptik, antipiretik, antihelminik, antikoagulan, antihipertensi, dll. Selain kandungan karagenan yang mampu menghambat laju absorpsi glukosa, Rumput laut (*Eucheuma sp.*) juga memiliki kandungan antioksidan yang tinggi sehingga dapat dimanfaatkan untuk menangkal radikal bebas yang meningkat akibat kondisi hiperglikemi pada penderita diabetes mellitus.¹³ Selain itu, rumput laut murah dan mudah didapat. Hal ini mendorong peneliti untuk meneliti efek diet *Eucheuma sp.* Terhadap jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

Permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini adalah apakah pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) dengan dosis tertentu dapat meningkatkan jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan?. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti efek pemberian diet *Eucheuma sp.* Per oral terhadap jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan mengenai kegunaan *Eucheuma sp.* sebagai terapi alternatif guna menghambat komplikasi vaskuler pada penyakit diabetes mellitus.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini ini meliputi bidang Biokimia, Hematologi, Farmakologi dan Patologi klinik, dilakukan selama 38 hari. Sampel *Eucheuma sp.* dikoleksi dari perairan Jepara dan sekitarnya dan si rumput laut dilaksanakan 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 jumlah Trombosit dilaksanakan di laboratorium swasta yang tersertifikasi.

Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental dengan *post test only control group design*, menggunakan tikus wistar, umur 3 bulan, berat badan 200-250gram, kondisi sehat (aktif dan tidak ada cacat secara anatomis) Besar sampel berdasarkan kriteria WHO, yaitu minimal 5 sampel tiap satu kelompok perlakuan. Besar sampel pada penelitian ini adalah 40 ekor tikus wistar, dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan masing-masing 8 ekor. Tikus wistar terlebih dahulu diadaptasikan selama 6 hari serta diberikan makan dan minum secara *ad libitum*. Pada hari ke-7 semua tikus wistar, kecuali kontrol negatif, diberi injeksi aloksan intraperitoneal dengan dosis 125 mg/kgBB, semua sampel tetap diberi pakan dan minum standar. Pada hari ke-8, dari keempat kelompok yang telah didiabeteskan tersebut, satu kelompok sebagai kontrol positif tidak diberikan diet rumput laut, kelompok lainnya diberikan diet rumput laut dengan dosis berturut-turut 4 gr/kg BB/hari, 8 gr/KgBB/hr, 12 gr/KgBB/hr. Diet *eucheuma* sp. Dipertahankan hingga hari ke-37, tikus wistar kemudian diterminasikan pada hari ke-38. Sampel dari masing-masing tikus diambil dari vena abdominalis untuk dilakukan pemeriksaan jumlah Trombosit. Perhitungan jumlah Trombosit dilakukan dengan *blood analyser* (Nihon Kohden Celltac α) di laboratorium swasta yang tersertifikasi.

Data yang dikumpulkan berupa jumlah trombosit tikus wistar diolah dengan menggunakan *SPSS 15.00 for Windows*. Uji normalitas distribusi dilakukan dengan uji *Shapiro wilk*. Didapatkan hasil terdistribusi normal, dilanjutkan dengan

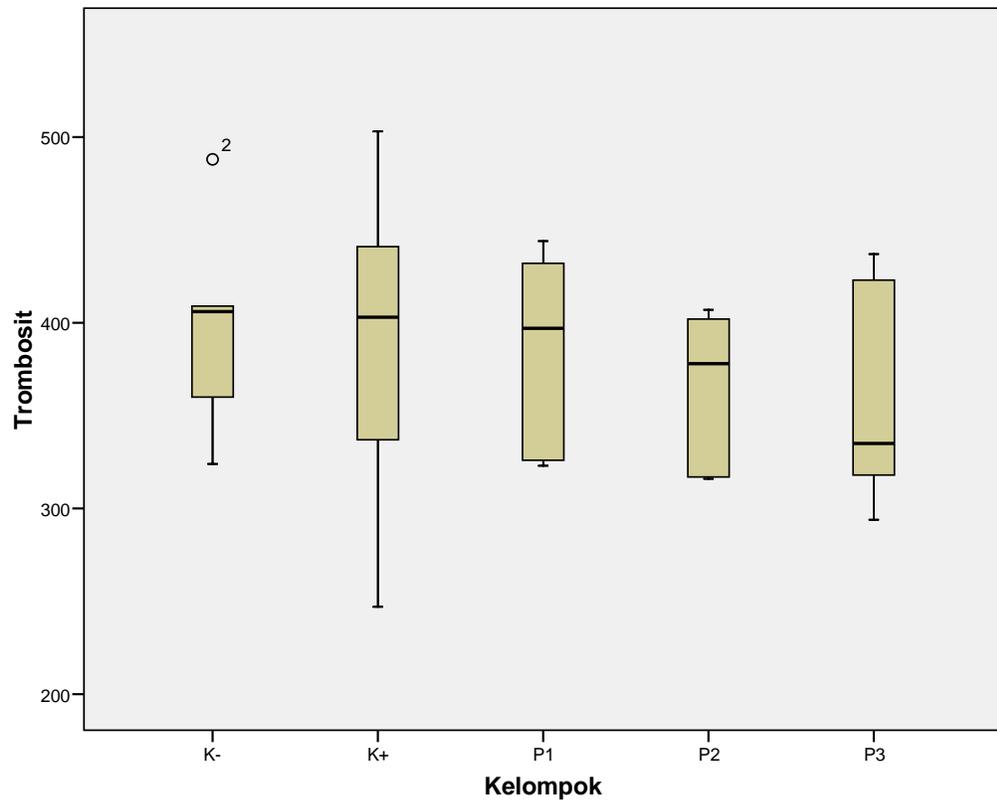
melakukan uji parametric dengan *uji Independent Anova. True confidences* uji ini adalah 95%. Hasil yang didapatkan nilai $p=0.900$ ($p > 0,05$) maka dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan bermakna.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan kriteria inklusi didapatkan 40 ekor tikus yang memenuhi syarat. Dalam perjalanan penelitian selama 38 hari, didapatkan 3 ekor tikus pada kelompok P3 dan 1 ekor tikus pada kelompok K+ mati pada hari ke-37. Tikus mati tersebut dikeluarkan dari penelitian, sehingga jumlah tikus pada akhir penelitian 36 ekor, yaitu masing-masing 8 ekor pada kelompok K-,P1, dan P2. Sedangkan pada K+ sebanyak 7ekor dan 5 ekor pada kelompok P3. Data yang diambil adalah jumlah trombosit, dipilih secara random 5 data dari masing-masing kelompok.

Tabel 1. Hasil pengukuran Jumlah Trombosit pada tiap kelompok

Kelompok	N	Jumlah Trombosit	
		Mean	Standar Deviasi
Kontrol Negatif (tanpa disuntik aloksan, diet standar)	5	397,4	61,7
Kontrol Positif (disuntik aloksan, diet standar)	5	386,2	98,4
P1 (<i>Eucheuma sp</i> 4gr/kgBB/hari)	5	384,4	57,4
P2 (<i>Eucheuma sp</i> 8gr/kgBB/hari)	5	364,0	44,7
P3 (<i>Eucheuma sp</i> 12gr/kgBB/hari)	5	361,4	64,5



Gambar 4. Boxplot rerata jumlah trombosit

Dari tabel 1, diperoleh data rerata jumlah trombosit kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393) lebih rendah dibanding kelompok kontrol negatif (397.40 ± 61.651), kelompok perlakuan 1 atau yang diberi *Eucheuma sp* 4gr/kgBB/hari (384.40 ± 57.352) lebih rendah dari kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393). Kelompok perlakuan 2 atau yang diberi *Eucheuma sp* 8gr/kgBB/hari (364.00 ± 44.727) juga memiliki rerata lebih rendah dari kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393). Sedangkan kelompok 3

atau yang diberi *Eucheuma sp* 12gr/kgBB/hari (361.40 ± 64.485) mempunyai rerata yang paling rendah dibanding seluruh kelompok.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini didapat bahwa rerata jumlah trombosit pada kelompok yang disuntik aloksan dan tidak diberikan diet *Eucheuma sp*. lebih rendah dibanding kelompok yang tidak disuntik aloksan dan diberikan diet standar, hasil tersebut tidak bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan pada jumlah trombosit yang disuntik aloksan dan tidak disuntik aloksan. Jumlah trombosit tidak mengalami penurunan yang bermakna setelah disuntik aloksan, hal ini bisa karena faktor dari internal tikus penelitian ataupun aloksan yang disuntikkan. Dari faktor internal tikus sendiri, Hal ini bisa dimungkinkan tidak berhasilnya proses adaptasi yang dilakukan selama 1 minggu terhadap tikus percobaan, tikus mengalami stress di lingkungan baru sehingga setelah disuntik aloksan pada hari ke-8, tidak terjadi perubahan hematologi tubuh tikus. Faktor lain yang menyebabkan jumlah trombosit tidak menurun bermakna adalah aloksan yang disuntikkan. Aloksan dengan dosis 125 mg/kgBB mungkin tidak adekuat dalam memberikan pengaruh kerusakan sel β pankreas, sehingga tidak didapatkan efek hiperglikemi dan tidak terjadi perubahan hematologi tikus sehingga penelitian ini tidak mendukung penelitian yang dilakukan oleh bayu adi nugroho yang sebelumnya menjadi referensi penelitian ini¹⁵. Kemungkinan lain aloksan tidak memberikan efek hiperglikemi sehingga perlu dibuktikan lebih lanjut kebenaran aloksan mampu merusak sel β pankreas sehingga

menyebabkan diabetes Mellitus, dengan demikian hasil penelitian ini tidak mendukung penelitian dan teori mengenai aloksan yang sedang berkembang saat ini.

Rerata ketiga kelompok perlakuan, yaitu pada kelompok yang disuntik aloksan dan diberikan diet *Eucheuma sp.* dengan dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, maupun 12gr/kgBB/hari lebih rendah dibanding kelompok yang disuntik aloksan dan tidak diberikan diet *Eucheuma sp.* hasil tersebut tidak bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan tidak terdapat pengaruh diet *Eucheuma sp.* terhadap jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan. Hal ini mungkin terjadi karena kandungan *Eucheuma sp.* yang dikonsumsi tikus tidak tercapai, bisa karena saat diberikan diet *Eucheuma sp.* dimuntahkan oleh tikus tanpa sepengetahuan peneliti, sehingga asupan kandungan *Eucheuma sp.* tidak sesuai yang diharapkan. Tidak terjadinya perubahan jumlah trombosit juga bisa disebabkan karena dosis yang diberikan.

Penelitian Mahalingam gayaetri, Krishnan kannabiran (2008) serupa dengan penelitian ini memberikan hasil bermakna terjadi peningkatan jumlah trombosit. Namun induksi diabetes mellitus menggunakan Streptozotosin, dilakukan pada 24 tikus wistar. Efek antihiperqlikemi dan antioksidan diambil dari kandungan *Fucus benganensis*, sebuah tanaman liar yang hidup di dataran rendah himalaya dan india. Penelitian tersebut membuktikan *Fucus benganensis* memiliki efek proteksi terhadap perubahan hematogik tikus wistar akibat kondisi diabetes mellitus. Pada penelitian ini berlangsung selama 12 minggu, dengan desain penelitian *post test only control group design*.⁴⁷

KESIMPULAN

Pemberian diet *Eucheuma sp.* baik pada dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, maupun 12gr/kgBB/hari tidak meningkatkan jumlah Trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

SARAN

Saran peneliti untuk penelitian selanjutnya adalah,

1) perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek hiperglikemi aloksan serta dosisnya yang mampu memberi efek hiperglikemi

2) perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis *Eucheuma sp.* yang mampu memberikan efek pada hematologi tikus wistar.

3) perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar, induksi diabetes mellitus dengan zat yang berbeda, waktu perlakuan lebih lama, dan frekuensi pemberian yang ditingkatkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur yang tak terhingga kepada Allah SWT dan berterimakasih kepada dr. Setia Rahardja Komala atas bimbingan dan koreksi yang selama ini diberikan, dr. Nyoman Suci W. M.kes. Sp.PK selaku *reviewer* proposal sekaligus ketua penguji, serta dr. Pudjadi, SU selaku penguji artikel karya ilmiah kami. Staf Bagian Biokimia FK UNDIP, keluarga, teman-teman, dan pihak lain yang

tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah mambantu terlaksananya pembuatan artikel penelitian ini.



**EFEK DIET RUMPUT LAUT *Eucheuma sp.* TERHADAP
JUMLAH TROMBOSIT TIKUS WISTAR YANG DISUNTIK
ALOKSAN**

REVISI LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

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

Disusun oleh :

SYAFIRA RISKE SHILA

G2A 005 179

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

HALAMAN PERSETUJUAN

Telah disetujui oleh dosen pembimbing, laporan akhir penelitian karya tulis ilmiah
atas nama mahasiswa :

Nama : Syafira Riske Shila

NIM : G2A005179

Fakultas : Kedokteran

Universitas : Universitas Diponegoro

Bagian : Biokimia

Judul : EFEK DIET RUMPUT LAUT *Eucheuma sp.* TERHADAP
JUMLAH TROMBOSIT TIKUS WISTAR YANG
DISUNTIK ALOKSAN

Pembimbing : dr. P. Setia Rahardja Komala

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

Semarang, 19 Agustus 2009

Pembimbing

dr. P. Setia Rahardja Komala

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
ABSTRAK	viii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Aloksan.....	5
2.1.1 Seputar Aloksan.....	5
2.1.2 Efek alokasan terhadap Glukosa darah.....	6
2.1.3 Diabetes Mellitus	7
2.1.3.1 Definisi	7
2.1.3.2 Patofisiologi.....	7
2.2 Trombosit.....	9
2.2.1 Batasan.....	9
2.2.2 Struktur Trombosit.....	9
2.2.3 produksi Trombosit.....	9
2.2.4 Fungsi Trombosit.....	10
2.2.5 Kelainan Trombosit kuantitatif.....	12
2.2.6 Trombosit pada diabetes mellitus	13
2.3 Radikal Bebas	16
2.3.1 Definisi.....	16
2.3.2 Radikal bebas pada diabetes mellitus	16
2.4 Antioksidan.....	17
2.4.1 Batasan.....	19
2.4.2 Klasifikasi dan sumber antioksidan	19
2.4.3 Mekanisme kerja antioksidan	19
2.4.4 Peranan Antioksidan	21
2.5 Rumput laut (<i>Eucheuma sp</i>).....	23
2.5.1 Uraian tumbuhan.....	23
2.5.2 Klasifikasi dan Nomenklatur	24

2.5.3	Kandungan dan Kegunaan.....	26
2.5.4	Pengaruh <i>Eucheuma sp</i> pada diabetes mellitus	28
2.6	Kerangka Teori	31
2.7	Kerangka Konsep	32
2.8	Hipotesis	32
BAB 3.	METODE PENELITIAN	33
3.1	Rancangan penelitian	33
3.2	Populasi dan Sampel	34
3.2.1	Populasi	34
3.2.2	Sampel	34
3.2.2.1	Cara pengambilan sampel.....	34
3.2.2.2	Besar Sample	34
3.3	Data	35
3.4	Instrumen	35
3.4.1	Alat	35
3.4.2	Bahan	35
3.5	Cara pengumpulan data	36
3.6	Alur penelitian	37
3.7	Analisis data.....	38
BAB 4.	HASIL PENELITIAN.....	39
BAB 5.	PEMBAHASAN	42
BAB 6.	KESIMPULAN DAN SARAN	44
DAFTAR PUSTAKA	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Reaksi Penghambatan antioksidan primer terhadap radikal bebas.....	22
Gambar 2. Antioksidan bertindak sebagai prooksidan pada konsentrasi tinggi....	22
Gambar 3. <i>Eucheuma sp.</i>	27
Gambar 4. Boxplot rerata jumlah trombosit.....	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil pengukuran Jumlah Trombosit pada tiap kelompok	40
---	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data dasar hasil pemeriksaan jumlah trombosit

Lampiran 2. Output SPSS

The effect of Eucheuma sp. Seaweed on Platelet Count of Wistar Rats injected by Alloxant

Syafira Riske Shila, Setia Rahardja Komala***

ABSTRACT

Background :

Eucheuma sp. has anti-hyperglycaemic and antioxidant activity, which is possible to improve platelet count in diabetic rats. In this research, we used alloxan which induced diabetes mellitus. The purpose of this research was to prove the effect of Eucheuma sp to improve platelet count of Wistar Rats injected by Alloxant

Method :

This was an experimental research with Post Test–Only Control Group Design. The subjects of this research were 40 Wistar rats divided randomly into 5 groups: Group K- as negatif control. Group K+ was only injected by alloxan. Group P1, P2, and P3 were injected by alloxan and given Eucheuma sp. with dose 4gr/KgBW/day; 8gr/KgBW/day; and 12gr/KgBW/day. Treatment was given in 38 days.

Result :

platelet count of positive control group (386.20±98.393) is lower than negative control group (397.40±61.651). Whereas platelet count of treatment group P1(384.40±57.352), P2(364.00±44.727), and P3(361.40±64.485) are lower than control group. One Way Anova test between control group and treatment group are not significantly different ($p=0,900$, $p>0,05$).

Conclusions:

Platelet count aren't rise in the giving of Eucheuma sp. with dose 4gr/KgBW/day, 8gr/KgBW/day, or 12gr/KgBW/day.

Keywords :

Eucheuma sp., platelet, alloxant.

* *Student of Medical Faculty Diponegoro University, Semarang*

** *Lecturer of Biochemical's Departement Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang*

Efek Diet Rumput Laut *Eucheuma sp.* Terhadap Jumlah Trombosit Tikus Wistar yang Disuntik Aloksan

Syafira Riske Shila*, Setia Rahardja Komala**

ABSTRAK :

Latar Belakang :

Rumput laut (*Eucheuma sp.*) memiliki efek antihiperlipidemi sekaligus aktivitas antioksidan, yang memungkinkan membantu terjadinya peningkatan jumlah trombosit akibat kondisi diabetes melitus. Dalam hal ini peneliti menggunakan aloksan sebagai pemicu terjadinya diabetes melitus. Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan apakah pemberian Rumput laut (*Eucheuma sp.*) dapat meningkatkan jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

Metode :

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dengan pendekatan *Post Test – Only Control Group Design*. Subyek penelitian ini adalah 40 tikus wistar, yang dibagi secara acak menjadi lima kelompok: Kelompok K- tidak disuntik aloksan dengan diet standar (tanpa *Eucheuma sp.*), kelompok K+ hanya disuntik aloksan tanpa diet *Eucheuma sp.* kelompok P1, P2, dan P3 disuntik aloksan dan diberikan diet *Eucheuma sp.* dengan dosis bertingkat 4gr/KgBB/hari; 8gr/KgBB/hari; 12gr/KgBB/hari. Perlakuan diberikan selama 38 hari.

Hasil :

Hasil penelitian ini didapat bahwa rerata kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393) lebih rendah dibanding kelompok kontrol negatif (397.40 ± 61.651) sedangkan rerata ketiga kelompok perlakuan P1 (384.40 ± 57.352), P2 (364.00 ± 44.727), dan P3 (361.40 ± 64.485) lebih rendah dibanding kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393) Uji *One Way Anova* antara kelompok kontrol dan perlakuan tidak berbeda bermakna ($p=0,900$, $p > 0,05$).

Kesimpulan :

Tidak terjadi peningkatan jumlah trombosit pada Pemberian diet *Eucheuma sp.* baik pada dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, maupun 12gr/kgBB/hari.

Kata kunci :

Eucheuma sp., trombosit, aloksan.

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

** Dosen Pengajar Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan studi epidemiologi, pola konsumsi sangat erat kaitannya dengan status kesehatan individu. Masyarakat perkotaan yang pada umumnya banyak mengonsumsi protein, lemak, gula, dan garam ternyata lebih banyak ditemukan sebagai penderita penyakit-penyakit degeneratif dibandingkan masyarakat pedesaan atau transmigran yang pada umumnya banyak mengonsumsi karbohidrat, serat, vitamin, dan bahan alami lainnya.¹

Dewasa ini, pola kehidupan masyarakat cenderung memilih gaya hidup praktis, mudah, dan instant. Masyarakat sekarang lebih memilih makanan-makanan cepat saji atau instant, padahal kandungan pada makanan instant cenderung tinggi lemak, rendah serat, serta terdapat bahan kimia pengawet. Faktor gaya hidup yang tidak sehat seperti ini, didukung dengan faktor lingkungan seperti stress dan kurangnya aktifitas fisik berperan besar dalam memicu timbulnya penyakit degeneratif. Salah satu penyakit degeneratif yang banyak diderita penduduk dunia serta prevalensinya cenderung meningkat di Indonesia adalah diabetes mellitus.¹⁻³

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi terhadap karbohidrat. WHO juga mendefinisikan diabetes mellitus sebagai penyakit kronis

yang terjadi akibat dari ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi insulin yang cukup, atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang diproduksinya dengan efektif, sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemi.^{4,5}

Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), Indonesia kini menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita diabetes melitus di dunia. WHO memperkirakan, prevalensi global diabetes melitus tipe 2 akan meningkat dari 171 juta orang pada 2000 menjadi 366 juta tahun 2030. Beberapa waktu lalu, International Diabetes Federation (IDF) menyatakan, tahun 2003 terdapat 194 juta orang terkena diabetes. Pada 2030 akan terdapat lebih dari 82 juta orang berumur di atas 64 tahun dengan diabetes di negara sedang berkembang, di negara maju hanya 48 juta orang, dan secara global diperkirakan 333 juta orang menderita diabetes. Seiring dengan pola pertumbuhan penduduk, pada 2005 di Indonesia ada 171 juta penduduk berusia di atas 15 tahun dan dengan asumsi prevalensi diabetes melitus maka terdapat kira-kira 24 juta penyandang diabetes.²

Diabetes Mellitus sering juga di sebut *the great imitator*, karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Hal tersebut dipicu oleh kondisi hiperglikemi yang menyebabkan meningkatnya radikal bebas dalam tubuh sehingga timbul berbagai kerusakan sel termasuk trombosit, yang kemudian mengganggu hemostasis tubuh. kerusakan sel karena radikal bebas menyebabkan jumlah trombosit pada penderita diabetes mellitus menurun. Meningkatnya radikal bebas ini bisa diatasi dengan antioksidan. Tubuh kita mampu memproduksi antioksidan secara alamiah, namun pada penderita diabetes mellitus,

radikal bebas yang dihasilkan jauh lebih besar sehingga antioksidan alami tubuh tidak adekuat menangkalnya. Maka dari itu butuh asupan tambahan antioksidan dari luar tubuh.

Rumput laut selama ini telah digunakan masyarakat sebagai antiseptik, antipiretik, antihelmintik, antikoagulan, antihipertensi, dll. Selain kandungan karagenan yang mampu menghambat laju absorpsi glukosa, Rumput laut (*Eucheuma sp.*) juga memiliki kandungan antioksidan yang tinggi sehingga dapat dimanfaatkan untuk menangkal radikal bebas yang meningkat akibat kondisi hiperglikemi pada penderita diabetes mellitus.¹³ Selain itu, rumput laut murah dan mudah didapat. Hal ini mendorong peneliti untuk meneliti efek diet *Eucheuma sp.* Terhadap jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini adalah apakah pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) dengan dosis tertentu dapat meningkatkan jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti efek pemberian diet *Eucheuma sp.* Per oral terhadap jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Membuktikan adanya perbedaan jumlah trombosit pada tikus wistar yang disuntik aloksan dengan yang tidak disuntik aloksan
- b. Membuktikan adanya perbedaan jumlah trombosit antara tikus wistar yang disuntik aloksan dan diberi diet *Eucheuma sp.* dengan tikus wistar yang disuntik aloksan tanpa pemberian diet *Eucheuma sp.*
- c. Menentukan dosis *Eucheuma sp* yang efektif meningkatkan pada jumlah Trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

1.4 Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

- a. Memberikan informasi tambahan mengenai kegunaan *Eucheuma sp.* Sebagai terapi alternatif guna menghambat komplikasi pada penyakit diabetes mellitus.
- b. Sebagai data dasar dalam pengembangan pemanfaatan tanaman laut selanjutnya terutama tentang *Eucheuma sp.*
- c. Sebagai bahan bagi penelitian selanjutnya yang lebih komprehensif.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aloksan

2.1.1 Seputar Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone) adalah derivat dari oksidasi pirimidin. Zat kimia yang memiliki nama lain Mesoxalylurea dan 5-Oxobarbituric acid ini mempunyai rumus kimia $C_4H_2N_2O_4$, yang larut bebas dalam air. Aloksan diisolasi secara murni pada tahun 1818 oleh Brugnatelli, kemudian diberi nama oleh Friedrich Wöhler dan Justus von Liebig pada tahun 1838. Nama aloksan diambil dari kata “Allantoin” dan “Oxalsäure”(oxaluric acid). Aloksan merupakan analog toksik terhadap glukosa, secara selektif bisa merusak sel yang memproduksi insulin dalam pankreas pada tikus dan beberapa spesies hewan lainnya. Hal ini menyebabkan diabetes mellitus yang tergantung dengan insulin (disebut “*Alloxan Diabetes*”) pada hewan ini, dengan karakteristik yang mirip dengan diabetes mellitus tipe I pada manusia. Aloksan secara selektif bersifat toksik terhadap sel β pankreas yang memproduksi hormon insulin karena aloksan terakumulasi di sel β yang masuk melalui GLUT2 glukosa transporter. Aloksan di dalam sel bisa memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) melalui reaksi siklus dengan hasil reduksi berupa asam dialurik. Aktifitas toksik aloksan pada sel beta dipicu oleh radikal bebas yang terbentuk melalui reaksi redoks. Aloksan tidak menyebabkan diabetes pada manusia^{13,14}

Persiapan murni aloksan dengan proses oksidasi asam urik dengan asam nitrat. Aloksan adalah agen oksidan yang kuat dan membentuk sebuah hemiacetal yang menghasilkan asam dialurik (dimana grup karbonil diganti dengan grup hidroksil) yang disebut aloksantin.^{13,14}

2.1.2 Efek Aloksan Terhadap Glukosa Darah

Aloksan adalah suatu senyawa kimia yang mempunyai efek merusak sel β pankreas. Sel-sel β pankreas ini berfungsi untuk membentuk hormon insulin. Hormon insulin sering dihubungkan dengan gula darah, karena insulin sangat berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat.¹¹ Fungsi insulin adalah untuk menurunkan glukosa darah sehingga apabila terjadi kerusakan pada pankreas terutama pada sel-sel β pulau langerhans maka produksi insulin akan berkurang sehingga akan mengganggu metabolisme glukosa dan menyebabkan glukosa darah meningkat.¹² 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). Pada jaringan yang tidak membutuhkan insulin (hati, saraf, otak, ginjal, mata dan saluran pencernaan), kondisi hiperglikemia ini menyebabkan sel menerima glukosa terlalu banyak dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi.¹⁵

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Definisi

Diabetes mellitus adalah suatu jenis penyakit yang disebabkan menurunnya hormone insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Penurunan hormon ini mengakibatkan seluruh gula (glukosa) yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses secara sempurna, sehingga kadar glukosa di dalam tubuh akan meningkat. WHO juga mendefinisikan diabetes mellitus sebagai penyakit kronis yang terjadi akibat dari ketidak mampuan pankreas untuk memproduksi insulin yang cukup, atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang diproduksinya dengan efektif. Secara transport aktif, insulin berperan sebagai fasilitator pada jaringan 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). Hiperglikemia pada diabetes mellitus merupakan hasil dari ketidak cukupan sekresi insulin oleh sel beta pulau Langerhans atau ketidak mampuan sekresi insulin untuk menstimulasi pengambilan gula darah seluler. Dengan demikian, diabetes mellitus merupakan hasil dari ketidaksesuaian sekresi atau kerja insulin.⁵

2.2.3 Patofisiologi

Tubuh manusia membutuhkan energi agar dapat berfungsi dengan baik. Energi tersebut diperoleh dari hasil pengolahan makanan melalui proses pencernaan di usus. Di dalam saluran pencernaan itu, makanan dipecah menjadi bahan dasar dari makanan tersebut. Karbohidrat menjadi glukosa, protein menjadi asam amino, dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga zat makanan tersebut akan diserap oleh usus kemudian masuk ke dalam pembuluh darah dan akan diedarkan ke seluruh tubuh untuk dipergunakan sebagai bahan bakar. Dalam proses metabolisme, insulin memegang peranan sangat penting yaitu memasukkan glukosa ke dalam sel, untuk selanjutnya digunakan sebagai bahan bakar. Pengeluaran insulin tergantung pada kadar glukosa dalam darah. Kadar glukosa darah sebesar > 70 mg/dl akan menstimulasi sintesa insulin. Insulin yang diterima oleh reseptor pada sel target, akan mengaktifasi tyrosin kinase dimana akan terjadi aktivasi sintesa protein, glikogen, lipogenesis dan meningkatkan transport glukosa ke dalam otot skelet dan jaringan adipose dengan bantuan transporter glukosa (GLUT 4).¹⁵

Pada saat diabetes mellitus tergantung insulin muncul, sebagian sel beta pankreas sudah rusak. Proses perusakan ini hampir pasti karena proses autoimun, meski rinciannya masih samar. Pertama, harus ada 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 non infeksius juga dapat terlibat. Ketiga, dalam rangkaian respon peradangan pankreas, disebut insulinitis. Sel yang mengfiltrasi sel beta adalah monosit

atau makrofag dan limfosit T teraktivasi. Keempat, adalah perubahan atau transformasi sel beta sehingga tidak dikenali sebagai sel sendiri, tetapi dilihat oleh sistem imun sebagai sel. Kelima, perkembangan respon imun karena dianggap sel asing terbentuk antibodi sitotoksik dan bekerja bersama-sama dengan mekanisme imun seluler. Hasil akhirnya adalah perusakan sel beta dan penampakan diabetes.¹⁵

2.3 Trombosit

2.3.1 Batasan

Trombosit merupakan salah satu unsur dalam darah, bukan merupakan sel utuh melainkan fragmen-fragmen sel granular yang terlepas dari megakariosit dan berperan penting pada proses homeostasis dan koagulasi.¹⁶⁻¹⁷

2.3.2 Struktur

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 system 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 myosin dalam konsentrasi yang tinggi, sehingga Trombosit dapat berkontraksi. Kemampuan sekretorik dan kontraksi ini penting bagi homeostasis.¹⁶⁻¹⁷

2.3.3 Produksi

Trombosit berasal dari sel induk pluripoten yang tidak terikat (*noncommitted pluripotent stem cell*), dan jika ada permintaan dan dalam adanya faktor perangsang Trombosit (Mk-CSF[Faktor perangsang koloni megakariosit]), interleukin, dan TPO (faktor pertumbuhan dan perkembangan megakariosit), berdifferensiasi menjadi kelompok sel induk yang terikat (*Committed stem cell pool*) untuk membentuk megakarioblas. Kemudian melalui serangkaian proses maturasi menjadi megakariosit raksasa. Tidak seperti unsure sel lainnya, megakariosit mengalami endomitosis, terjadi pembelahan inti didalam sel tetapi sel tersebut tidak membelah. Sel dapat membesar karena sintesis DNA meningkat. Sitoplasma sel akhirnya memisahkan diri menjadi trombosit-trombosit.¹⁶

Dalam setiap mililiter darah pada keadaan normal terdapat sekitar 150.000-400.000/mm³. Sepertiga berada di dalam lien sebagai sumbar cadangan, dan sisanya berada dalam sirkulasi. Simpanan Trombosit ini dapat dikeluarkan dari lien sewaktu-waktu sesuai kebutuhan (missal 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.¹⁶⁻¹⁷

2.3.4 Fungsi Trombosit

Fungsi utama Trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskuler.¹¹ Trombosit yang beredar

secara tetap berpatroli dalam sistem vaskuler, jika ada endotel yang cedera, Trombosit menjadi lengket dan dengan cepat saling melekat, dan pada tempat cedera untuk mengawali pembekuan darah yang membatasi darah yang hilang dan mulai proses pemulihan. Waktu peredaran kira-kira 10^{12} Trombosit melalui 1000 m^2 permukaan kapiler dibatasi oleh 7×10^{11} sel endotel. Sifat adhesifnya dibuktikan in vitro dengan melengketnya pada kaca, plastik dan substrat solit lain. Setelah terjadi adhesi Trombosit, selanjutnya akan dilepas ADP yang bersifat reversibel, yang akan terlihat sebagai gelombang pertama pada grafik tes agregasi Trombosit. Bila konsentrasi ADP makin meningkat, terjadilah agregasi Trombosit. Selain ADP, juga dilepas serotonin, yang menyebabkan vasokonstriksi, sehingga memberikan kesempatan untuk menyiapkan pembentukan sumbat hemostatik primer, yang terdiri dari Trombosit dan fibrin. Pada kondisi dimana kadar ADP mencapai titik kritis, terjadilah pengaktifan membran fosfolipid (faktor trombosit 3), yang bersifat ireversibel. Membran fosfolipid ini memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi yang terjadi secara berurutan.¹⁸⁻¹⁹

Kejadian yang berurutan mulai dari agregasi Trombosit, peningkatan reaksi reaksi pelepasan, pengaktifan faktor Trombosit 3, merupakan proses yang ireversibel, tampak sebagai gelombang ke dua dalam grafik tes agregasi Trombosit. Hasil seluruh proses ini akhirnya terbentuk sumbat hemostatik primer. Granula α , selain melepaskan faktor prokoagulan dan produk yang mengaktifkan Trombosit, juga melepas PDGF (*trombosit-derived growth factor*), yang kemudian tertarik dengan

reseptor, yang akan menghambat sekresi Trombosit maupun agregasi yang diinduksi oleh trombin.¹⁸

2.3.5 Kelainan trombosit kuantitatif

Kelainan Trombosit kuantitatif (gangguan jumlah Trombosit), dapat dibagi menjadi 3 yaitu: trombositopeni, trombositosis, dan trombositemi.¹⁸⁻¹⁹

a. Trombositopenia

Trombositopenia diartikan sebagai penurunan jumlah Trombosit di sirkulasi perifer, hal ini dapat terjadi melalui mekanisme yang berbeda, yaitu penurunan produksi, peningkatan penggunaan perifer, dan kelainan pematangan/metabolik.

Penurunan produksi Trombosit (trombositopeni amegakariositik), ditandai dengan menurunnya jumlah megakariosit pada pemeriksaan sumsum tulang. Penurunan megakariosit sumsum tulang dapat bersifat selektif atau dapat bersifat selektif atau dapat mengikutsertakan beberapa atau semua kombinasi unsur prekursor sumsum tulang. Keadaan ini dapat terlihat pada berbagai keadaan, baik kongenital maupun didapat. Penurunan produksi kongenital ditemukan pada sindrom alport, sindrom tar, sindrom fanconi, anomali may-hegglin, dll. Sedangkan pada penurunan produksi didapat, ditemukan pada kondisi-kondisi seperti, anemia aplastik, gagal ginjal, tuberkulosis, leukemia, limfoma, dll

Peningkatan penggunaan perifer, yang non imunologik paling sering berasal dari splenomegali dan hipersplenism yang ditimbulkannya. Depot trombosit dalam limpa normalnya berisi sepertiga dari seluruh massa Trombosit. Tapi jika limpa membesar, depot limpa bias bertambah besar atau tidak, bila meningkat jumlah Trombosit yang diasingkan ke dalam limpa dapat meningkat. Penyebab pemakaian Trombosit perifer non immun diantaranya koagulasi Intravaskuler merata (DIC), purpura trombositopenik trombotik, penyakit hodgin, dll. Sedangkan pada pemakaian Trombosit perifer immune paling sering timbul karena mekanisme pembentukan antibody Trombosit oleh berbagai macam sebab yang menyebabkan peningkatan pengasingan oleh limpa. Biasanya ditimbulkan ITP (purpura trombositopenik idiopatik) atau karena obat-obatan, contohnya kuinidin, kina, sulfonamid, dll.

Trombositopeni karena pematangan megakariosit atau prekursor megakariosit di dalam sumsum tulang atau akibat kelainan metabolisme sumsum tulang untuk nitrien yang diperlukan garis sel megakariosit. Gangguan sintesis dan produksi Trombosit paling sering pada anemia megaloblastik berat, anemia pernisiiosa, dan anemia defisiensi besi.

b. Trombositosis

merupakan suatu peningkatan hitung Trombosit perifer tidak ganas, yang biasanya disebabkan oleh reaktivitas sumsum tulang. Trombositosis biasanya tidak disertai peningkatan kecenderungan mengalami trombosis dan pengobatan penekanan Trombosit jarang diperlukan, tetapi bila ada indikasi biasanya tidak diberikan sampai

hitung Trombosit lebih dari $750.000/\text{mm}^3$. selain itu harus dicatat bahwa hamper semua kasus trombosis sekunder atau reaktif adalah sementara dan akan menghilang setelah beberapa bulan. Penyebab trombositosis biasanya adalah sindroma paska splenectomi, trauma pembedahan, atau perdarahan saat melahirkan.

c. Trombositemi

Merupakan suatu peningkatan hitung trombosit perifer akibat suatu perubahan ganas pada sumsum tulang dan mungkin terlihat menyertai beberapa atau semua sindroma mieloproliferatif, termasuk polisitemia rubra vera, metaplasia myeloid agnogonik, leukemia mielositik kronik, dan setiap jenis leukemia granulositik. Selain itu pada sindroma trombositemia essensial diperkirakan menggambarkan suatu perubahan keganasan primer pada jalur sel megakariositik. Trombositemia sering kali dapat disertai dengan trombosis atau perdarahan. Pada pasien trombositemia karena sindroma mieloproliferatif, perdarahan lebih sering ditemukan daripada trombosis. Pada pasien trombositemia essensial akan memperlihatkan kelainan pola agregasi trombosit yang jelas.

2.3.7 Trombosit pada diabetes Mellitus

Pada penderita diabetes mellitus, ditemukan abnormalitas pada Trombosit yang telah banyak diteliti adalah perubahan kualitas 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 disoroti adalah peningkatan adhesi dan agregasi, pada penderita diabetes mellitus ditemukan beberapa abnormalitas pada Trombositnya diantaranya adalah:

1. Berkurangnya kestabilan membrane Trombosit
2. Perubahan homeostasis Ca^{2+} dan Mg^{2+} (meningkatnya Ca^{2+} Intrasel dan berkurangnya Mg^{2+} intrasel)
3. Peningkatan metabolisme asam arakhidonat dan sintesa TXA_2
4. Penurunan produksi prostasiklin, NO, dan Antioksidan
5. Peningkatan aktivasi molekul-molekul adhesi (misal: GpIIb-IIIa, P Selectin)

Banyaknya abnormalitas biokimia yang timbul berhubungan dengan hipereaktifitas Trombosit. Ketidakstabilan membrane merupakan akibat dari perubahan komposisi lipid pada membrane atau glikasi protein membran. Serta Perubahan homeostasis Ca^{2+} dan Mg^{2+} (meningkatnya Ca^{2+} Intrasel dan berkurangnya Mg^{2+} intrasel), selain itu juga berefek pada meningkatnya agregasi dan adhesi Trombosit. Peningkatan metabolisme asam arakhidonat menyebabkan peningkatan produksi TXA_2 dan mengakibatkan meningkatnya sensitifitas Trombosit. Trombosit pada penderita diabetes kurang memproduksi NO dan prostasiklin, normalnya keduanya menghambat interaksi endotel pada Trombosit dan meningkatkan vasodilatasi. Terjadi pula penurunan umur Trombosit dalam sirkulasi darah sehingga meningkatkan turnover Trombosit.²⁰⁻²¹

2.4 Radikal Bebas

2.4.1 Definisi

Suatu atom yang memiliki sebuah electron tidak berpasangan di orbital sebelah luar, dan dapat mencetuskan reaksi berantai dengan mengsi sebuah electron dari molekul didekatnya untuk melengkapi orbitalnya sendiri. Radikal bebas mampu menyebabkan cedera sel, Radikal bebas yang mengambil elektron dari sel tubuh manusia dapat menyebabkan perubahan struktur DNA sehingga timbullah sel-sel mutan.²²

2.4.2 Radikal bebas pada Diabetes Mellitus

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

enzim antioksidan dan molekul kecil pada antioksidan. Pada hiperglikemi 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 , $\cdot OH$, H_2O_2 , dan α -Ketoaldehid. Molekul-molekul ini dapat merusak biomolekul penting pada sel, seperti DNA, Protein, dan lipid. Hasil oksidasi intermediet yang dibentuk melalui autooksidasi dikemukakan menjadi penyebab beberapa kerusakan struktur yang tampak pada penderita diabetes. reaksi ini sangat lambat, sering dikatalisis oleh logam transisi, kadang 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 menjalani 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.

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. Ini 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 yang berlangsung 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 diantara banyak jenis pengoksidasi lainnya. Jadi, glukosa bukan hanya sumber energi utama, tapi juga berarti memindahkan toksik H₂O₂ dan hidroperoksida dari sel, yang mampu menyebabkan kerusakan sel.²³

2.5 Antioksidan

2.5.1 Definisi

Antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menunda, memperlambat, dan mencegah proses oksidasi lipid. Dalam arti khusus, antioksidan

adalah zat yang dapat menunda atau mencegah terjadinya reaksi antioksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid.¹

2.5.2 Klasifikasi dan sumber antioksidan

Antioksidan terdiri dari dua macam, yaitu antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh kita yaitu Superoxide dismutase (SOD), katalase, dan *glutathione peroxidase* (Gpx). Sedangkan antioksidan yang didapatkan dari luar yaitu vitamin E, vitamin C, vitamin A, karotenoid, dan betakaroten.

Sumber-sumber antioksidan dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu antioksidan sintetis (antioksidan yang diperoleh dari hasil sintesa reaksi kimia) dan antioksidan alami (antioksidan hasil si bahan alami).

Beberapa contoh antioksidan sintetis yang diijinkan penggunaannya untuk makanan dan penggunaannya telah sering digunakan, yaitu butil hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi toluen (BHT), propil galat, tert-butil hidoksi quinon (TBHQ) dan tokoferol. Antioksidan-antioksidan tersebut merupakan antioksidan alami yang telah diproduksi secara sintetis untuk tujuan komersial.

Antioksidan alami di dalam makanan dapat berasal dari (a) senyawa antioksidan yang sudah ada dari satu atau dua komponen makanan, (b) senyawa antioksidan yang terbentuk dari reaksi-reaksi selama proses pengolahan, (c) senyawa

antioksidan yang diisolasi dari sumber alami dan ditambahkan ke makanan sebagai bahan tambahan pangan.

Senyawa antioksidan yang diisolasi dari sumber alami adalah yang berasal dari tumbuhan. Kingdom tumbuhan, *Angiosperm* memiliki kira-kira 250.000 sampai 300.000 spesies dan dari jumlah ini kurang lebih 400 spesies yang telah dikenal dapat menjadi bahan pangan manusia. Isolasi antioksidan alami telah dilakukan dari tumbuhan yang dapat dimakan, tetapi tidak selalu dari bagian yang dapat dimakan. Antioksidan alami tersebar di beberapa bagian tanaman, seperti pada kayu, kulit kayu, akar, daun, buah, bunga, biji dan serbuk sari.

Senyawa antioksidan alami tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik atau polifenolik yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol dan asam-asam organik polifungsional. Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan meliputi flavon, flavonol, isoflavon, kateksin, flavonol dan kalkon. Sementara turunan asam sinamat meliputi asam kafeat, asam ferulat, asam klorogenat, dan lain-lain.¹

2.5.3 Mekanisme kerja antioksidan

Mekanisme kerja 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 lipida (R^* , ROO^*) atau mengubahnya ke bentuk lebih stabil, sementara turunan radikal antioksidan (A^*) tersebut memiliki keadaan lebih stabil dibanding radikal lipida.

Fungsi kedua merupakan fungsi sekunder antioksidan, yaitu memperlambat laju autooksidasi dengan berbagai mekanisme diluar mekanisme pemutusan rantai autooksidasi dengan perubahan radikal lipida ke bentuk lebih stabil

Penambahan antioksidan (AH) primer dengan konsentrasi rendah pada lipida dapat menghambat atau mencegah reaksi autooksidasi lemak dan minyak. Penambahan tersebut dapat menghalangi reaksi oksidasi pada tahap inisiasi maupun propagasi (Gambar 1). Radikal-radikal antioksidan (A^*) yang terbentuk pada reaksi tersebut relatif stabil dan tidak mempunyai cukup energi untuk dapat bereaksi dengan molekul lipida lain membentuk radikal lipida baru.

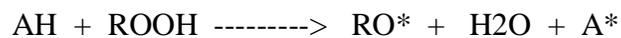
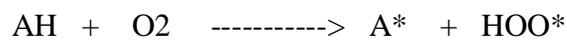


Radikal lipida



Gambar 1. Reaksi Penghambatan antioksidan primer terhadap radikal lipida

Besar konsentrasi antioksidan yang ditambahkan dapat berpengaruh pada laju oksidasi. Pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan grup fenolik sering lenyap bahkan antioksidan tersebut menjadi prooksidan (Gambar 2). Pengaruh jumlah konsentrasi pada laju oksidasi tergantung pada struktur antioksidan, kondisi dan sampel yang akan diuji.



Gambar 2. Antioksidan bertindak sebagai prooksidan pada konsentrasi tinggi.

2.5.4 Peranan antioksidan

Proses penuaan dan penyakit degeneratif seperti kanker kardiovaskuler, penyumbatan pembuluh darah yang meliputi hiperlipidemik, aterosklerosis, stroke, dan tekanan darah tinggi serta terganggunya sistem imun tubuh dapat disebabkan oleh stress oksidatif.¹

Stress oksidatif adalah keadaan tidak seimbangny jumlah oksidan dan prooksidan dalam tubuh. Pada kondisi ini, aktivitas molekul radikal bebas atau

reactive oxygen species (ROS) dapat menimbulkan kerusakan seluler dan genetika. Kekurangan zat gizi dan adanya senyawa xenobiotik dari makanan atau lingkungan yang terpolusi akan memperparah keadaan tersebut.¹ 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 mellitus, asma, parkinson hingga AIDS. Pada kulit kita, radikal bebas yang diproduksi berlebih pada stres oksidatif akan merusak lapisan lemak pada membran sel kulit. Pada hakikatnya, segala sesuatu dalam hidup dan alam selalu diciptakan secara seimbang, begitupun dalam tubuh manusia. Tubuh kita memiliki caranya sendiri dalam menanggulangi bahaya dari radikal bebas ini melalui rangkaian enzim antioksidan yaitu superoksida dismutase (SOD), glutathion peroksidase (GSH Px), katalase, serta senyawa non enzim, yaitu protein kecil glutathion. Inilah yang disebut antioksidan endogen karena diproduksi dalam tubuh kita sendiri.

Namun lingkungan tempat kita hidup sehari-hari, makanan yang kita konsumsi, berbagai macam polusi yang jumlahnya semakin meningkat dan gaya hidup penuh tekanan menyebabkan paparan tubuh terhadap radikal bebas menjadi berlebih dan tubuh tidak mampu menetralsirkannya. Karena itu lah kerja dari antioksidan endogen perlu dibantu oleh asupan antioksidan dari luar (eksogen). Manusia modern mutlak memerlukan tambahan antioksidan ini, dikarenakan

modernisasi selain telah mempermudah cara hidup disisi lain juga telah menyumbangkan lebih banyak bahaya terhadap kesehatan tubuh manusia. Polusi udara, ritme kerja yang cepat, tidak sempat olahraga, makanan cepat saji dan berbagai pengawet di hampir semua makanan instan, Antioksidan eksogen dapat kita peroleh dari konsumsi makanan kaya vitamin E dan C. Belakangan ini para ahli telah meneliti berbagai senyawa fitokimia yang dapat bermanfaat sebagai alternatif antioksidan selain vitamin E dan C, yang disebut senyawa Fenolik. Senyawa fenolik mudah ditemukan pada berbagai tumbuh-tumbuhan hijau, rempah dan buah-buahan. Senyawa lainnya yang bersifat antioksidan adalah karotenoid yang terkandung dalam rumput laut dan sayuran serta buah-buahan.²²

2.6 Rumput Laut (*Eucheuma sp.*)

2.6.1 Uraian Tumbuhan

Tanaman ini adalah ganggang multiseluler golongan divisi thallophyta. Berbeda Dengan tanaman sempurna pada umumnya, rumput laut tidak memiliki akar, batang dan daun. Jika kita amati jenis rumput laut sangat 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 fikoeritin, 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 ke perairan di tempat pertumbuhannya. Pada tumbuhan ini, walaupun tampaknya ada perbedaan morfologis seperti akar, batang dan daun tetapi itu hanya bersifat semu saja karena fungsinya sama. Hal ini berbeda dengan tumbuhan tingkat tinggi di darat yang memiliki perbedaan fungsi jelas antara akar, batang dan daun. "Akar" atau disebut "holdfast" sebenarnya hanya merupakan bagian dasar pada kerangka rumput laut dengan berbagai macam bentuk dan biasanya hanya berfungsi sebagai alat pelekat atau penumpu pada substrat sehingga tumbuhnya dapat kuat dan menetap, jadi bukan untuk menyerap makanan dari substrat tersebut. Rumput laut biasanya hidup didasar samudera yang dapat tertembus cahaya matahari. Seperti layaknya tanaman darat pada umumnya, rumput laut juga memiliki klorofil atau pigmen warnayang lain. Warna inilah yang menggolongkan jenis rumput laut²⁴⁻²⁶

2.6.2 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 menurut perbedaan warna tersebut adalah didasarkan atas perbedaan kandungan pigmennya. Rumput laut kelompok merah

memiliki pigmen dominan fikoeretrin (phycoerethrin) dan fikosianin (phycocyanin) yang menimbulkan warna merah, walaupun pada kenyataannya di alam menunjukkan variasi warna lain seperti hijau, ungu dan coklat tua karena 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) b. Pengelompokkan lain adalah berdasarkan kandungan koloidnya.²⁵

Beberapa jenis rumput laut yang terdapat di Indonesia dan memiliki arti ekonomis penting, adalah:²⁷

1. Rumput laut penghasil agar-agar (agarophyte), yaitu Gracilaria, Gelidium, Gelidiopsis, dan Hypnea,
2. Rumput laut penghasil karaginan (Carragenophyte), yaitu Eucheuma spinosum, Eucheuma cottonii, Eucheuma striatum.
3. Rumput laut penghasil algin, yaitu Sargasum, Macrocystis, dan Lessonia

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

Phyllum : Rhodophyta

Class : Rhodophyceae

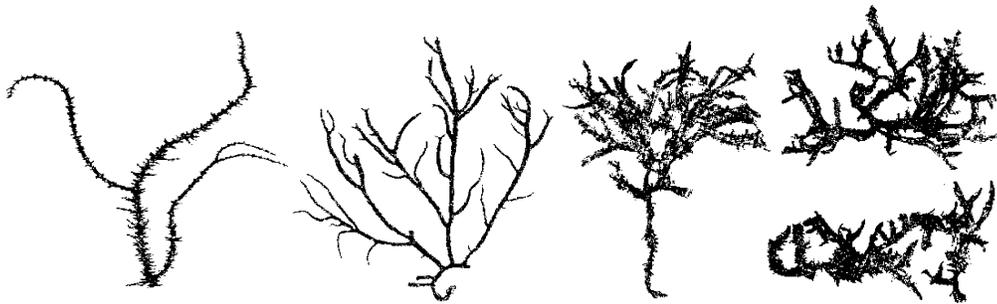
Ordo : Gigartinales

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 bagian selatan.²⁹



Gambar 3. *Eucheuma* sp.

2.6.3 Kandungan dan Kegunaan

Kandungan rumput laut umumnya adalah mineral esensial (besi, iodin, aluminum, mangan, calcium, nitrogen dapat larut, phosphor, sulfur, chlor, silicon, rubidium, strontium, barium, titanium, cobalt, boron, copper, kalium, dan unsur-unsur lainnya), asam nukleat, asam amino, protein, mineral, trace elements, te-pung, gula dan vitamin A, D, C, D E, dan K. 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 darat³⁰

Manfaat rumput laut diantaranya, sebagai Bahan obat-obatan (anticoagulant, antibiotics, antihehmetes, antihypertensive agent, pengurang kolesterol, dilatory agent, dan insektisida), Karena kandungan gizinya yang tinggi, maka mampu meningkatkan sistem kerja hormonal, limfatik, dan juga saraf. Meningkatkan fungsi pertahanan tubuh, memperbaiki sistem kerja jantung dan peredaran darah, serta sistem pencernaan. Selain itu juga sebagai Obat tradisional untuk batuk, asma, bronkhitis, TBC, cacingan, sakit perut, demam, rematik, haemorrhoid, gangguan pencernaan, bahkan dipercaya dapat meningkatkan daya seksual. Kandungan yodiumnya diperlukan tubuh untuk mencegah penyakit gondok. Kandungan klorofil rumput laut bersifat antikarsinogenik, kandungan serat, selenium dan seng yang tinggi pada rumput laut dapat mereduksi estrogen. Disinyalir level estrogen yang terlalu tinggi dapat mendorong timbulnya kanker, sehingga konsumsi rumput laut memperkecil resiko kanker bahkan mengobatinya. Kandungan vitamin C dan antioksidannya dapat melawan radikal bebas. Kaya akan kandungan serat yang dapat mencegah kanker usus besar, melancarkan pencernaan, meningkatkan kadar air dalam feses. Membantu metabolisme lemak, sehingga menurunkan kadar kolesterol darah

dan gula darah. Rumput laut juga membantu pengobatan tukak lambung, radang usus besar, susah buang air besar dan gangguan pencernaan lainnya. Dapat membantu penyerapan kelebihan garam pada tubuh. Baik untuk diet, mengurangi resiko obesitas, serat pada rumput laut bersifat mengenyangkan dan kandungan karbohidratnya sukar dicerna sehingga akan menyebabkan rasa kenyang lebih lama. Anti oksidan yang berperan dalam penyembuhan dan peremajaan kulit. Vitamin A (beta carotene) dan vitamin C nya bekerja dalam memelihara kolagen, sedangkan kandungan protein dari rumput laut penting untuk membentuk jaringan baru pada kulit. Sehingga Mencegah penuaan dini. Mengandung kalsium sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan dengan susu, sehingga rumput laut sangat tepat dikonsumsi untuk mengurangi dan mencegah gejala osteoporosis.³¹⁻³³

2.6.4 *Eucheuma* sp. dan Diabetes Mellitus

Eucheuma sp. mempunyai kandungan karagenan, yaitu senyawa polisakarida yang tersusun dari unit β - D - galaktosa dan α - L - galaktosa 3,6 anhidrogallaktosa yang dihubungkan oleh ikatan 1,4 glikosiklik dimana setiap unit galaktosa mengikat gugusan sulfat. Karagenan adalah salah satu jenis serat larut air yang sukar dicerna oleh enzim manusia sehingga berfungsi menurunkan kadar kolesterol darah dan memperlambat pengosongan lambung. Karagenan merupakan serat makanan pengikat kation (*binding of cations*) yang akan mengubah pH intestinum dengan cara mempengaruhi sekresi asam dan basa lewat pengaruh hormon dan enzim. Hal ini akan mempengaruhi proses pemecahan karbohidrat (disakarida) di dalam intestinum

yang akhirnya juga akan mempengaruhi proses penyerapan monosakarida, sehingga dapat menahan laju peningkatan kadar glukosa darah post – prandial dan mengurangi penurunan balik gula darah yang akan merangsang selera makan.³⁴⁻³⁶

Eucheuma sp memiliki asam amino yang bermanfaat bagi tubuh. Arginin merupakan salah satu asam amino yang rentan terhadap pengrusakan oleh radikal bebas. Dengan adanya kandungan asam amino arginin dalam *Eucheuma sp* diharapkan bisa menggantikan cadangan asam amino yang rusak akibat efek stres oksidatif, sehingga kehidupan sel masih bisa berlangsung dengan normal.^{31,32,37-44}

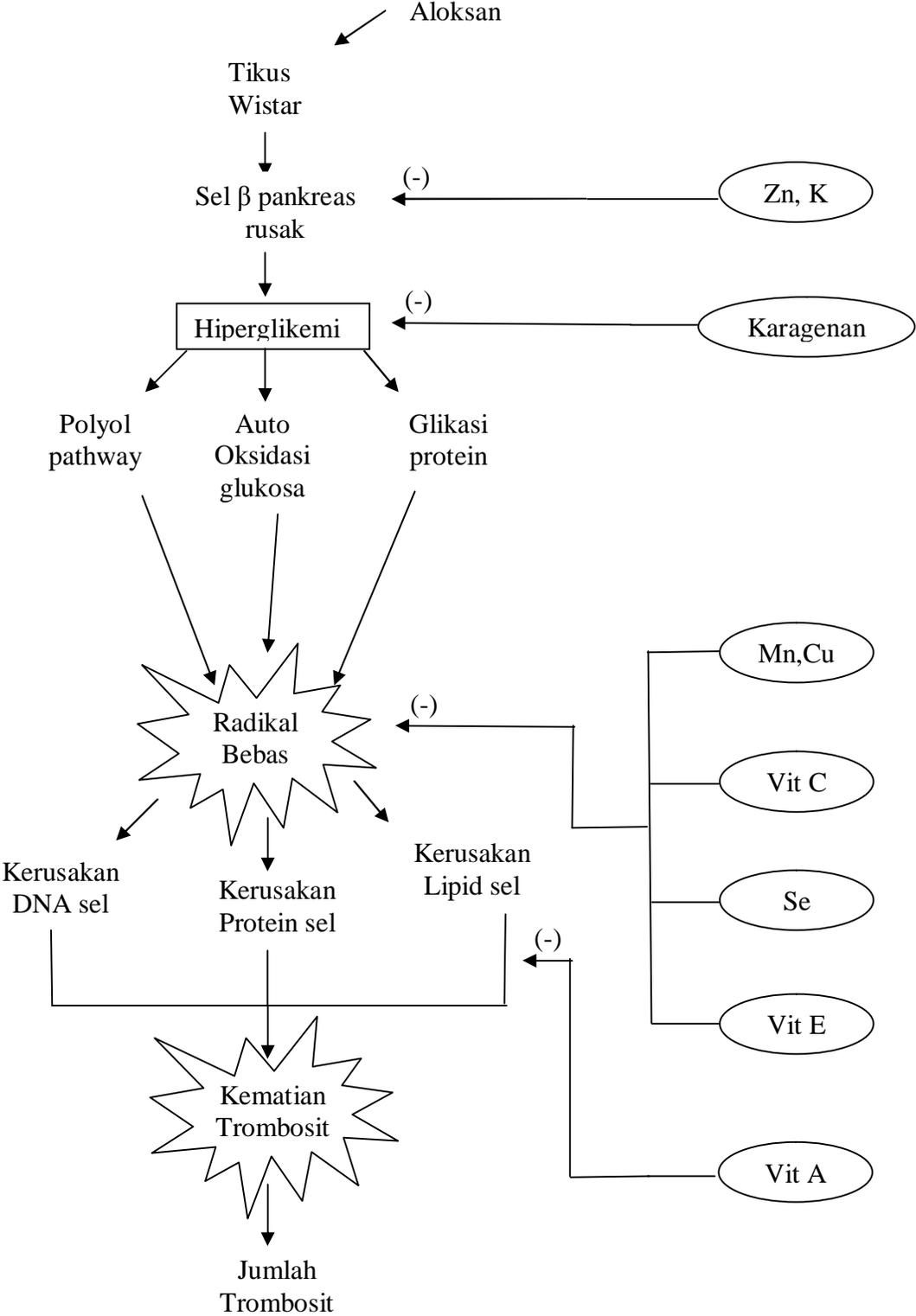
Kandungan vitamin yang cukup tinggi dalam *Eucheuma sp* mempunyai peranan penting dalam menangkal radikal bebas, karena vitamin ini bersifat sebagai antioksidan yang berperan sebagai penangkal radikal bebas yang beredar di dalam tubuh. Vitamin-vitamin itu adalah vitamin C (asam askorbat), vitamin E (tokoferol), vitamin A (β -karoten). Vitamin A juga erat sekali hubungannya dengan pertumbuhan dan diferensiasi jaringan seperti mengatur sintesis protein dan permeabilitas membran sel termasuk membran trombosit.^{31-33,37-44}

Khasiat *Eucheuma sp* juga berasal dari kandungan mineralnya, yaitu selenium sebagai gugus prostetik dari glutathion peroksidase yang merupakan antioksidan alami yang dihasilkan oleh tubuh. mangan dan tembaga yang terkandung juga memiliki peran dalam pembentukan antioksidan alami tubuh yang lain yaitu superoksida dismutase. sedangkan 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

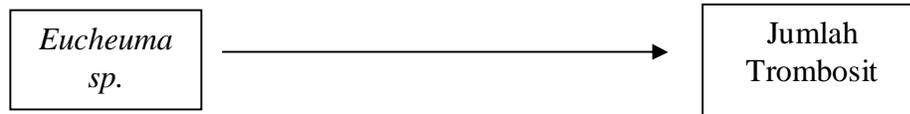
kaliumnya dapat meningkatkan sensitivitas, respon, serta sekresi insulin. Biotin dapat meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, merupakan enzim yang bertanggung jawab pada tahap penggunaan glukosa.^{24-27,31-33,37-44}

2.7 Kerangka Teori

Eucheuma sp.



2.8 Kerangka Konsep



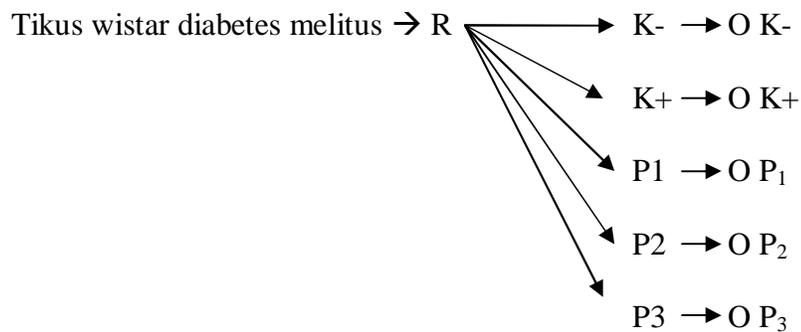
2.9 Hipotesis

Pemberian diet *Eucheuma sp.* dapat meningkatkan jumlah Trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post Test Only Control Group Design*. Sebagai obyek pada penelitian ini adalah Tikus wistar.



Keterangan:

R : Randomisasi

K- : Kontrol (tanpa disuntik aloksan, diet standar)

K+ : Kontrol (disuntik aloksan, diet standar)

P₁ : Perlakuan (aloksan + diet rumput laut *Eucheuma sp.* 4 gr/ kg BB)

P₂ : Perlakuan (aloksan + diet rumput laut *Eucheuma sp.* 8 gr/ kg BB)

P₃ : Perlakuan (aloksan + diet rumput laut *Eucheuma sp.* 12 gr/ kg BB)

O K- : jumlah trombosit pada K-

O K+ : jumlah trombosit pada K+

O P₁ : jumlah trombosit pada P₁

O P₂ : jumlah trombosit pada P₂

O P_3 : jumlah trombosit pada P_3

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 Sampel

Sampel penelitian diperoleh secara random dengan kriteria sebagai berikut:

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. Tikus mati selama masa penelitian
3. Bobot tikus menurun (kurang dari 200 gram)

3.2.2.2 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.⁴⁵ Untuk penelitian ini, peneliti menggunakan 40 ekor sampel yang terbagi dalam lima kelompok.

3.3 Data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini berupa data primer, yaitu jumlah Trombosit tikus wistar.

3.4 Instrumen

3.4.1 Alat

1. Kandang untuk hewan coba
2. Alat untuk membunuh tikus di akhir perlakuan
3. *blood analyzer* (Nihon Kohden Celltac α)
4. Blender yang digunakan untuk memproses *Eucheuma sp.*

3.4.2 Bahan

1. Tikus wistar
2. rumput laut *Eucheuma sp.*
3. Bahan makanan dan minuman tikus wistar

3.5 Cara Pengumpulan 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.

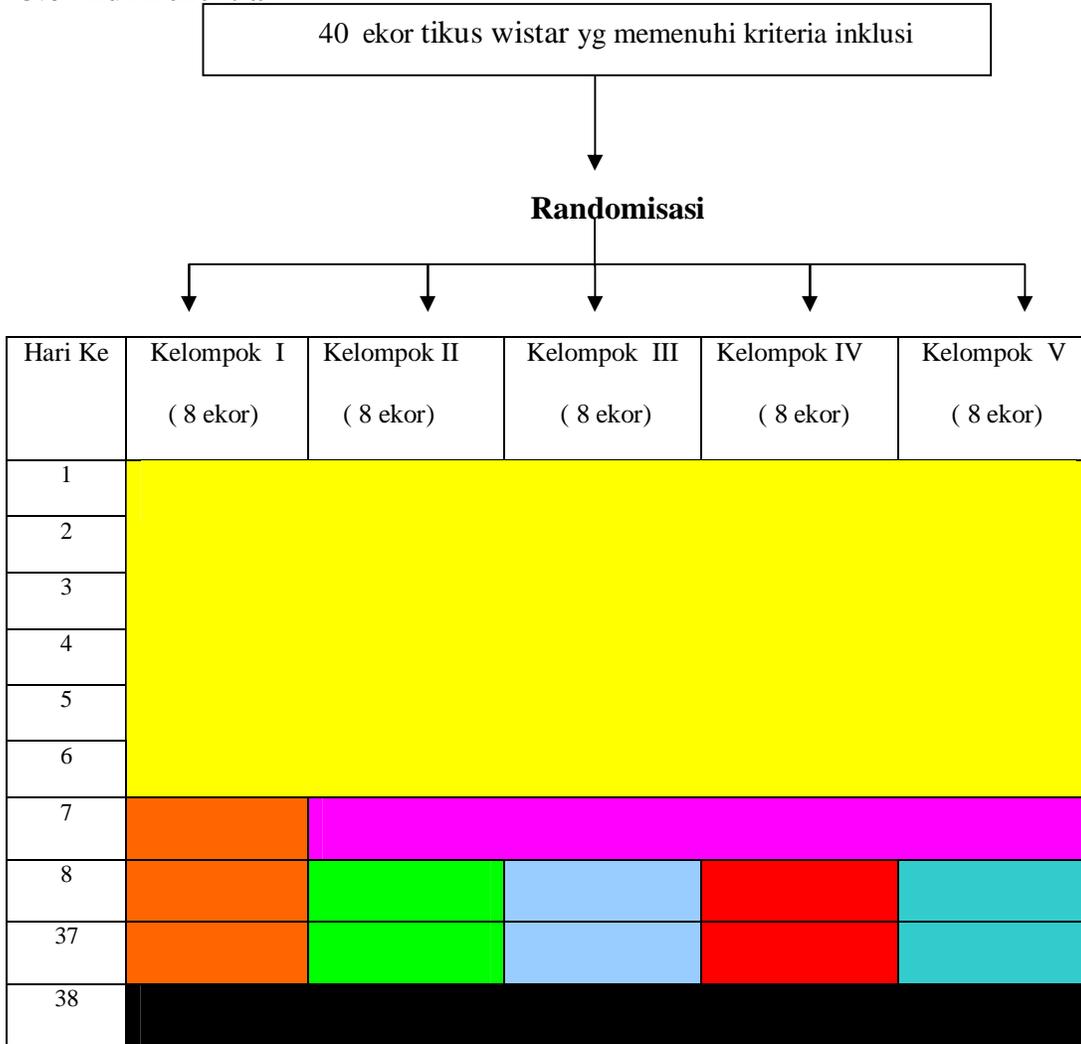
Tikus wistar sebanyak 40 ekor yang memenuhi kriteria inklusi, diaklimasi di dalam laboratorium. Masing-masing dikandangkan secara individual, serta diberi makanan dan minuman selama satu minggu secara *ad libitum*.

Tikus wistar tersebut dibagi dalam lima kelompok secara acak sehingga tiap-tiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Kemudian empat kelompok selain kontrol negatif disuntik aloksan. Perlakuan berbeda diberikan pada tiap kelompok selama 37 hari kecuali pada kelompok kontrol positif dan kontrol negatif.

Tikus wistar diterminasikan pada hari ke-38. Sampel dari masing-masing tikus diambil dari vena abdominalis untuk dilakukan pemeriksaan jumlah Trombosit. Perhitungan jumlah Trombosit dilakukan dengan *blood analyser* (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).⁴⁶

3.6 Alur Penelitian



Keterangan :

- : Pemeliharaan (adaptasi) diet standar 1 minggu *ad libitum*
- : Ditimbang, didiabeteskan, diet standar sesuai kelompok
- : Diet standar, tidak mendapatkan *Eucheuma* sp.
- : 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 jumlah trombosit

3.7 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *SPSS 15.00 for windows*. Uji normalitas distribusi dilakukan dengan *uji Shapiro wilk*. Didapatkan hasil terdistribusi normal, dilanjutkan dengan melakukan uji parametric dengan *uji Independent Anova*. *True confidences* uji ini adalah 95%. Hasil yang didapatkan nilai $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan bermakna.

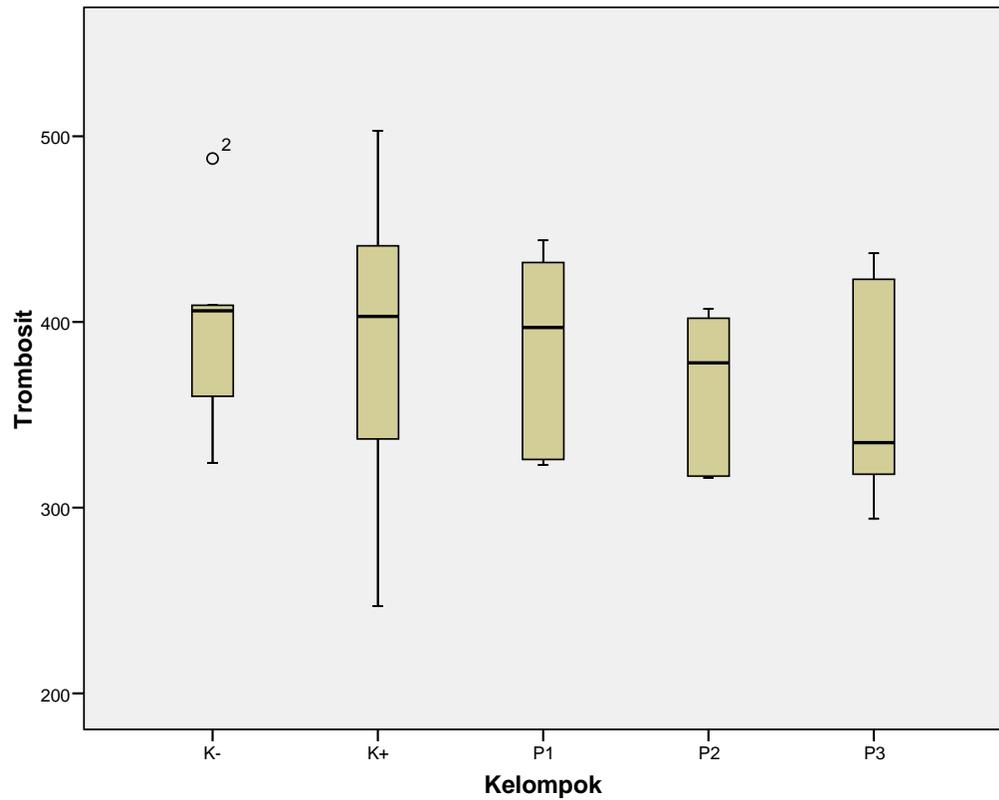
BAB 4

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan kriteria inklusi didapatkan 40 ekor tikus yang memenuhi syarat. Dalam perjalanan penelitian selama 38 hari, didapatkan 3 ekor tikus pada kelompok P3 dan 1 ekor tikus pada kelompok K+ mati pada hari ke-37. Tikus mati tersebut dikeluarkan dari penelitian, sehingga jumlah tikus pada akhir penelitian 36 ekor, yaitu masing-masing 8 ekor pada kelompok K-,P1, dan P2. Sedangkan pada K+ sebanyak 7ekor dan 5 ekor pada kelompok P3. Data yang diambil adalah jumlah trombosit, dipilih secara random 5 data dari masing-masing kelompok.

Tabel 1. Hasil pengukuran Jumlah Trombosit pada tiap kelompok

Kelompok	N	Jumlah Trombosit	
		Mean	Standar Deviasi
Kontrol Negatif (tanpa disuntik aloksan, diet standar)	5	397,4	61,7
Kontrol Positif (disuntik aloksan, diet standar)	5	386,2	98,4
P1 (<i>Eucheuma sp</i> 4gr/kgBB/hari)	5	384,4	57,4
P2 (<i>Eucheuma sp</i> 8gr/kgBB/hari)	5	364,0	44,7
P3 (<i>Eucheuma sp</i> 12gr/kgBB/hari)	5	361,4	64,5



Gambar 4. Boxplot rerata jumlah trombosit

Dari tabel 1, diperoleh data rerata jumlah trombosit kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393) lebih rendah dibanding kelompok kontrol negatif (397.40 ± 61.651), kelompok perlakuan 1 atau yang diberi *Eucheuma sp* 4gr/kgBB/hari (384.40 ± 57.352) lebih rendah dari kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393). Kelompok perlakuan 2 atau yang diberi *Eucheuma sp* 8gr/kgBB/hari (364.00 ± 44.727) juga memiliki rerata lebih rendah dari kelompok kontrol positif (386.20 ± 98.393). Sedangkan kelompok 3

atau yang diberi *Eucheuma sp* 12gr/kgBB/hari (361.40 ± 64.485) mempunyai rerata yang paling rendah dibanding seluruh kelompok.

Uji normalitas terhadap data dengan uji *Shaphiro-Wilk* diperoleh hasil bahwa data berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas varian dari data yang ada (*Levene Test*) diperoleh data dengan varian yang homogen ($p > 0,05$). Karena distribusi data normal dan varian homogen, maka dilanjutkan dengan uji statistik parametrik Oneway Anova. Hasil dari uji statistik Oneway Anova didapatkan nilai $p = 0,900$ ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan perbandingan antar kelompok penelitian tidak bermakna secara statistic.

BAB 5

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini didapat bahwa rerata jumlah trombosit pada kelompok yang disuntik aloksan dan tidak diberikan diet *Eucheuma sp.* lebih rendah dibanding kelompok yang tidak disuntik aloksan dan diberikan diet standar, hasil tersebut tidak bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan pada jumlah trombosit yang disuntik aloksan dan tidak disuntik aloksan. Jumlah trombosit tidak mengalami penurunan yang bermakna setelah disuntik aloksan, hal ini bisa karena faktor dari internal tikus penelitian ataupun aloksan yang disuntikkan. Dari faktor internal tikus sendiri, Hal ini bisa dimungkinkan tidak berhasilnya proses adaptasi yang dilakukan selama 1 minggu terhadap tikus percobaan, tikus mengalami stress di lingkungan baru sehingga setelah disuntik aloksan pada hari ke-8, tidak terjadi perubahan hematologi tubuh tikus. Faktor lain yang menyebabkan jumlah trombosit tidak menurun bermakna adalah aloksan yang disuntikkan. Aloksan dengan dosis 125 mg/kgBB mungkin tidak adekuat dalam memberikan pengaruh kerusakan sel β pankreas, sehingga tidak didapatkan efek hiperglikemi dan tidak terjadi perubahan hematologi tikus sehingga penelitian ini tidak mendukung penelitian yang dilakukan oleh bayu adi nugroho yang sebelumnya menjadi referensi penelitian ini¹⁵. Kemungkinan lain aloksan tidak memberikan efek hiperglikemi sehingga perlu dibuktikan lebih lanjut kebenaran aloksan mampu merusak sel β pankreas sehingga

menyebabkan diabetes Mellitus, dengan demikian hasil penelitian ini tidak mendukung penelitian dan teori mengenai aloksan yang sedang berkembang saat ini.

Rerata ketiga kelompok perlakuan, yaitu pada kelompok yang disuntik aloksan dan diberikan diet *Eucheuma sp.* dengan dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, maupun 12gr/kgBB/hari lebih rendah dibanding kelompok yang disuntik aloksan dan tidak diberikan diet *Eucheuma sp.* hasil tersebut tidak bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan tidak terdapat pengaruh diet *Eucheuma sp.* terhadap jumlah trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan. Hal ini mungkin terjadi karena kandungan *Eucheuma sp.* yang dikonsumsi tikus tidak tercapai, bisa karena saat diberikan diet *Eucheuma sp.* dimuntahkan oleh tikus tanpa sepengetahuan peneliti, sehingga asupan kandungan *Eucheuma sp.* tidak sesuai yang diharapkan. Tidak terjadinya perubahan jumlah trombosit juga bisa disebabkan karena dosis yang diberikan.

Penelitian Mahalingam gayaetri, Krishnan kannabiran (2008) serupa dengan penelitian ini memberikan hasil bermakna terjadi peningkatan jumlah trombosit. Namun induksi diabetes mellitus menggunakan Streptozotosin, dilakukan pada 24 tikus wistar. Efek antihiperqlikemi dan antioksidan diambil dari kandungan *Fucus benanensis*, sebuah tanaman liar yang hidup di dataran rendah himalaya dan india. Penelitian tersebut membuktikan *Fucus benanensis* memiliki efek proteksi terhadap perubahan hematogik tikus wistar akibat kondisi diabetes mellitus. Pada penelitian ini berlangsung selama 12 minggu, dengan desain penelitian *post test only control group design*.⁴⁷

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Pemberian diet *Eucheuma sp.* baik pada dosis 4gr/kgBB/hari, 8gr/kgBB/hari, maupun 12gr/kgBB/hari tidak meningkatkan jumlah Trombosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

6.2 Saran

Saran peneliti untuk penelitian selanjutnya adalah,

- 1) perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek hiperglikemi aloksan serta dosisnya yang mampu memberi efek hiperglikemi
- 2) perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis *Eucheuma sp.* yang mampu memberikan efek pada hematologi tikus wistar.
- 3) perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar, induksi diabetes mellitus dengan zat yang berbeda, waktu perlakuan lebih lama, dan frekuensi pemberian yang ditingkatkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ardiansyah. Antioksidan dan peranannya bagi kesehatan. Available from URL: <http://www.beritaiptek.com/antioksidan-dan-peranannya-bagi-kesehatan.html>. Accessed January 31, 2009
2. Ridwan aminudin. Epidemiologi diabetes mellitus dan isu mutakhirnya. Available from url: <http://ridwanamiruddin.wordpress.com/2007/12/10/epidemiologi-dm-dan-isu-mutakhirnya>. Accessed january 30,2009
3. Pusat data & Informasi persi. Faktor lingkungan dan gaya hidup berperan besar memicu diabetes. Available from url: [http://www.pdpersi.co.id/news/kesehatan lingkungan](http://www.pdpersi.co.id/news/kesehatan_lingkungan). Accessed january 30,2009
4. Sempakata kaban. Pengembangan pengendalian model penyakit diabetes mellitus tipe 2 di kota sibolga tahun 2005. Available from url: <http://www.usulibrary.com/home/artikel>. accessed January 30,2009
5. Himapid. Diabetes mellitus. Available from url: [http://www.unhas.ac.id/Himpunan-mahasiswa-Epidemiologi-FKM-UH/Diabetes Mellitus.html](http://www.unhas.ac.id/Himpunan-mahasiswa-Epidemiologi-FKM-UH/Diabetes_Mellitus.html). Accessed February 1,2009

6. David E. Schteingart. Pancreas: Metabolisme glukosa & diabetes mellitus.
Dalam: Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi VI. Volume
2. Jakarta:EGC, 2006:1260
7. Waspandji S. Gambaran klinis diabetes mellitus.. Dalam : Sudoyo AW,
Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiadi S. Buku Ajar Ilmu Penyakit
Dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta : Pusat penerbitan departemen ilmu penyakit
dalam fkui, 2006 : 1918 – 23.
8. Kazuhiko kotani, naoki sakane, kyoko saiaga, hausheng mu, youichi
kurozawa. Clustered components of the metabolic syndrome and platelet
counts in Japanese females. Clinical Chemistry and Laboratory
Medicine. 2007;45:376-9
9. G. Sterner ,J. Carlson,G. Ekberg. Raised platelet level in diabetes mellitus
complicated with nephropathy. Journal of Internal Medicine 1998; 244: 437–
441
10. Ogbodo S.O; Chukwurah E. Okoro I.L and Okeke A.C. platelet number and
function in diabetic patient in enugu, Nigeria. Pharmacologyonline 2007;2:300-6
11. Angie S Brown,dkk. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human
diabetes and atherosclerosis. American Heart Association 1997;17:802-7
12. Dolamu O.B. Sokunbi. Nand K. Wadhwa, Heesuck Suh, Vascular disease
outcome and thrombocytosis in diabetic and nondiabetic end-stage renal
disease patients on peritoneal dialysis. Available from Url:

<http://ijeoxfordjournal.org/cgi/content/full/31/4/878>. Accessed February 28, 2009

13. Waspandji S. Komplikasi kronik diabetes : mekanisme terjadinya, diagnosis, dan strategi pengelolaan. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiadi S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006 : 1906 – 10.
14. Anonymous. Aloksan. Available from url:
<http://www.wikipedia.co.id/aloksan.html>. Accessed January 25, 2009
15. Nugroho BA, Puwaningsih E. Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma* sp.) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. Media Medika Indonesia Vol.39 No. 3, 2004 : 154 – 60.
16. 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
17. Ganong, W.F. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran - Fungsi endokrin pankreas & regulasi metabolisme karbohidrat. Edisi IV. Jakarta : EGC, 1999 :314
18. I ketut adnyana. Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol buah mengkudu. Acta Pharmaceutica Indonesia, Vol. XXIX, No. 2, 2004 - 43
19. Gustaviani R. Diagnosis dan klasifikasi diabetes mellitus. 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 :1879 – 81.

20. Anonymous. Diabetes mellitus. Available from url:
<http://www.3rr0rists.com/diabetes-mellitus.html>. accessed January 24, 2009.
21. Catherine M baldy. Gangguan koagulasi. Dalam: Patofisiologi,Konsep klinis
proses-proses penyakit. Edisi VI. Volume 2. Jakarta:EGC, 2005:292-3
22. Laurale Sheewood. Fisiologi manusia, dari sel ke sistem. Edisi 2.
Jakarta:EGC, 2001:356.
23. Hoffbrand. Kapita selekta hematologi.Edisi 4. Jakarta:EGC, 2005:223-5
24. Sodeman, William. Patofisiologi. Edisi 7. Jilid 2. Jakarta:Hipokrates,
1995:374-6
25. Collwel, John and Richard nesto. Platelet in diabetes. Diabetes care. Vol 26.
2003:2181-2188
26. Toeman doeru. Mean platelet volume levels in metabolic syndrome. The
Anatolian journal of clinical investigation. Medical academy Ankara turkey.
Vol 2. 2007:99-105
27. Mark Percival. Antioxidants. Clinical nutrition insight. Vol 031. 1998:1-4
28. Buettner, Garry and Larry oberly. Free radical in biology and medicine.
University of Iowa. 2001:77-222
29. Budi Utomo. 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

30. Wanda S atmaja. 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
31. Anonymous. Rumput laut. Available from url:
<http://www.kafka.net/depan/artikel/kesehatan/rumput-laut>. Accessed January 31,2009
32. Made Astawan. Agar-agar pencegah hipertensi dan diabetes. Available from url: <http://www.cyberman.cbn.net.id/cybermed/detail.aspx>. Accessed January 25,2009
33. Andraeni F. Pengaruh ekstrak *Euchema* sp. terhadap pertumbuhan *Chlorella* sp. Semarang : Universitas Diponegoro, 2005 : 11 – 15. Disertasi
34. Poncomulyo T, Maryani H, Kristiani L. Budidaya dan pengolahan rumput laut cetakan ke- 1. Jakarta : Agro Media Pustaka, 2006.
35. Badraningsih lastariwati. 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
36. Irsyadi. Kandungan dan manfaat rumput laut. Available from url:
<http://www.jasuda.net/home/litbang/kandungan-dan-manfaat-rumput-laut>.
accessed January 30,2009

37. Irsyadi. Rumput laut sebagai obat tradisional. Available from url:
<http://www.jasuda.net/home/litbang/rumpu-laut-sebagai-obat-tradisional>.
accessed January 30,2009
38. Putra SE. Alga laut sebagai biotarget industri. Available from URL :
<http://www.chem-is-try.org/?sect=fokus&ext=24>. Accessed Januari 17, 2009.
39. 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.
40. Wikanti T, Khaeroni, Rahayu L. Pengaruh pemberian natrium alginat terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus. Jurnal Penelitian Perikanan Indonesia Vol. 8 No. 6, 2002 : 21 – 32.
41. Pipih Suptijah. Rumput laut: Prospek dan tantangannya. Makalah pengantar falsafah sains, program sarjana S3, IPB. Juni:2002
42. Anonymous. Diabetes and nutritional supplement. Available from url:
<http://www.Nutritiotext.com/Diabetes-and-nutritional-supplement.html>.
Accessed january 24, 2009.
43. Anonymous. Produk olahan rumput laut di indonesia. Available from URL :
<http://www.dkp.go.id/content.php?c=3197>. Accessed Januari 17, 2009.
44. 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.

45. 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
46. Nihon Kohden Corporation. Petunjuk oprasional alat analisa hematologi nihon kohden celltac α , MEK-6318 K. Jakarta:PT Gandasari Ekasatya
47. Mahalingam G, Khrishnan 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. India: Biomolecules and Genetics Division, School of Biotechnology, Chemical, and Biomedical Engineering VIT University.2008