



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

**LAPORAN AKHIR
KARYA TULIS ILMIAH**

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

Disusun oleh :

TJUES ARYO AGUNG WIBOWO

NIM : G2A005183

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

HALAMAN PENGESAHAN

Laporan Akhir Penelitian

Karya Tulis Ilmiah

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

Telah diuji dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 25 Agustus 2009 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan.

Semarang, 25 Agustus 2009

Ketua Penguji

Penguji

(dr. Nyoman Suci W., M.Kes, Sp.PK)

NIP. 132 168 891

(dr. Pudjadi, SU)

NIP. 130 530 278

Pembimbing

(dr. P. Setia Rahardja Komala)

NIP. 130 516 877

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Gambar	v
Daftar Skema	vi
Daftar Tabel	vii
Daftar Lampiran	viii
Abstrak	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.3.1. Tujuan Umum	3
I.3.2. Tujuan Khusus	3
I.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Rumput Laut	5
II.1.1. Latar Belakang.....	5
II.1.2. Kandungan	6
II.1.3. Pengaruh <i>Eucheuma sp.</i> Sebagai Antioksidan	7
II.2. Diabetes Melitus.....	7
II.2.1. Definisi	7
II.2.2. Etiologi dan Klasifikasi	8
II.2.3. Patofisiologi	8
II.2.4. Komplikasi.....	11
II.3. Monosit	12
II.3.1. Definisi dan Fungsi	12
II.3.2. Peran Monosit dalam Imunitas dan Proses Inflamasi	14
II.4. Kerangka Teori	16
II.5. Kerangka Konsip	17
II.6. Hipotesis Penelitian	17
BAB III METODE PENELITIAN	18
III.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	18
III.1.1. Ruang Lingkup Keilmuan	18
III.1.2. Waktu dan Tempat Penelitian	18
III.2. Jenis & Rancangan Penelitian.....	18
III.3. Populasi dan Sampel	20
III.3.1. Populasi	20
III.3.2. Sampel	20
III.3.2.1. Cara Pengambilan Sampel	20
III.3.2.2. Besar Sampel	20
III.4. Variabel Penelitian	21

III.4.1. Variabel bebas	21
III.4.2. Variabel tergantung	21
III.5. Alat dan Bahan	21
III.5.1. Alat	21
III.5.2. Bahan	21
III.6. Data yang Dikumpulkan	22
III.7. Cara Pengambilan Data	22
III.8. Alur Penelitian	23
III.9. Definisi Operasional.....	24
III.9.1. Rumput Laut	25
III.9.2. Jumlah Monosit	26
III.10. Analisis Data	26
III.10.1. Cara Pengolahan Data	26
III.10.2. Analisis Data	26
BAB IV HASIL	27
BAB V PEMBAHASAN	30
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	33
VI. 1. Kesimpulan	33
VI. 2. Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	

\

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Eucheuma sp.</i>	6
Gambar 2. Grafik Box-plot jumlah monosit tikus Wistar pada tiap kelompok	28

DAFTAR SKEMA

Skema 1. Proses hematopoiesis	13
-------------------------------------	----

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rerata jumlah monosit tikus Wistar dari tiap kelompok	27
Tabel2. Nilai Perbandingan uji <i>Post Hoc (Mann-Whitney U)</i> terhadap jumlah monosit pada tikus Wistar tiap kelompok	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran : Hasil Uji Statistik

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

Tjues Aryo Agung Wibowo*, P. Setia Rahardja Komala**

ABSTRAK

Latar Belakang: *Eucheuma sp.* memiliki kandungan antioksidan yang dapat mengurangi terbentuknya radikal bebas serta dapat membantu melindungi sel dari kerusakan akibat paparan radikal bebas. Hingga kini masih sedikit informasi tentang peran rumput laut (*Euheuma sp.*) dalam menangani kondisi imunitas patologis pada diabetes mellitus, terkait dengan monosit.

Tujuan: Mengetahui efek pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) per oral terhadap jumlah monosit tikus wistar dengan diabetes mellitus.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* menggunakan 40 ekor tikus Wistar jantan terbagi dalam 5 kelompok secara random. Kelompok K- : tidak diberi perlakuan. K+ : dibuat diabetes dengan suntikan aloksan. P1 : disuntik aloksan dan diberi *Eucheuma sp.* dosis 4 gr/ kgBB/ hari. P2 : disuntik aloksan dan diberi *Eucheuma sp.* dosis 8 gr/ kgBB/ hari. P3 : disuntik aloksan dan diberi *Eucheuma sp.* dosis 12 gr/ kgBB/ hari. Aloksan disuntikkan pada hari ke 7 dan *Eucheuma sp.* diberikan mulai hari ke 8. Analisis data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan *Post Hoc*.

Hasil: Rerata jumlah monosit tertinggi terdapat pada K- (1.0000 ± 0.1095), diikuti oleh P1, P3, P2, dan K+. Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna. Uji *Post Hoc* menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara K- dan K+, K- dan P2, dan K+ dan P1, sedangkan antara K- dan P1, K- dan P3, K+ dan P2, K+ dan P3, P1 dan P2, P1 dan P3, dan P2 dan P3 tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0.05$).

Kesimpulan: Pemberian *Eucheuma sp.* pada dosis 4 gr/ kgBB/ hari mampu meningkatkan jumlah monosit tikus Wistar secara signifikan, sedangkan pada dosis yang lebih tinggi tidak menunjukkan hasil signifikan.

Kata Kunci: *Eucheuma sp.*, jumlah monosit, diabetes mellitus.

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

** Staf pengajar bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

The Diet Effect of Eucheuma sp. on Monocyte Count in a Wistar Rat Injected by Alloxan

*Tjues Aryo Agung Wibowo**, *P. Setia Rahardja Komala***

ABSTRACT

Background: *Eucheuma sp.* has antioxidant which could reduce free radical forming, also protecting the destruction effect of free radical toward body cells. Thus far, there was lack information about the effect of *Eucheuma sp.* to solve pathologic immunity condition in diabetes mellitus including monocytes.

Objectives: Knowing the diet effect of *Eucheuma sp.* on monocyte count in a Wistar rat injected by alloxan.

Methods: This was an experimental study using post test only control group design on 40 male Wistar rats, randomly labeled into 5 groups. K- group : not administered. K+ : administered with alloxan to create diabetic condition. P1 : administered with alloxan and 4 gr/ kilogram body weight/ day. P2 : administered with alloxan and 8 gr/ kilogram body weight/ day. P3 : administered with alloxan and 12 gr/ kilogram body weight/ day. Alloxan injected after 7 day, and the diet started on 8th day.

Results: The highest median monocyte count occurred in group K- (1.0000 ± 0.1095), followed by K+, P1, P2, P3. Kruskal-Wallis test showed significant difference among all groups. Post Hoc test showed significant difference between K- vs K+, K- vs P2, K+ vs P1; but no significant difference between K- vs P1, K- vs P3, K+ vs P2, K+ vs P3, P1 vs P2, P1 vs P3, P2 vs P3 ($p > 0.05$).

Conclusion: *Eucheuma sp.* application of 4 gr/ kilogram body weight/ day significantly increase the monocytes count in Wistar rats, but not in a higher dose.

Keywords: *Eucheuma sp.*, monocyte count, diabetes mellitus.

* Student of Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang

** Lecturer of Biochemical Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang

Eucheuma sp adalah salah satu hasil perikanan laut yang dapat menghasilkan karaginan dan dapat dimanfaatkan dalam berbagai kegunaan.¹ *Eucheuma sp* merupakan salah satu jenis rumput laut yang sudah menjadi konsumsi publik, misalnya es rumput laut (*Eucheuma Ice*), permen jelly, manisan rumput laut, dan nori.^{2,3,4} Hal ini dikarenakan oleh kandungan yang terdapat didalamnya terutama karagenan dan antioksidan, yang ternyata memiliki peran untuk mencegah kerusakan sel akibat teroksidasi pada penyakit kronik.^{3,5} Antioksidan adalah senyawa yang mampu mengurangi terbentuknya radikal bebas serta dapat membantu melindungi sel dari kerusakan akibat paparan radikal bebas, dan senyawa tersebut juga terdapat dalam rumput laut.^{6,7}

Diabetes melitus adalah penyakit kronik tidak menular, yang merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Diabetes tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikendalikan.^{8,9} Penyakit ini dapat menimbulkan keadaan defisiensi imun sekunder. Hal ini sering berhubungan dengan infeksi.¹⁰ Selain itu, pada pasien diabetes dapat timbul kelainan mikrovaskuler, seperti retinopati, nefropati, dan penyakit jantung koroner; serta kelainan makrovaskuler, seperti stroke, penyakit jantung iskemik, dan gangren.^{11,12} Schroder, Palinski, dan Schmid-Schonbein (1991) menyatakan bahwa hal tersebut dikaitkan dengan peningkatan persentase monosit dan sel granula yang teraktivasi pada tikus DM.¹³

Komplikasi pada diabetes mellitus dapat diawali dari kondisi hiperglikemi, yang dapat meningkatkan jumlah radikal bebas dalam darah serta memudahkan terjadinya inflamasi pada dinding pembuluh darah.^{13,14,15} Penelitian dari Sartippour & Renier (2000) menyatakan bahwa monosit dan makrofag terlibat dalam timbulnya komplikasi tersebut.¹⁶

WHO membuat perkiraan bahwa pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes di atas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun akan membengkak menjadi 300 juta. Data terakhir WHO menunjukkan peningkatan tertinggi jumlah pasien diabetes malah di Asia Tenggara termasuk Indonesia.¹⁷ Di Jawa Tengah sendiri, prevalensi DM tipe 1 pada tahun 2007 adalah sebesar 0,09%, sama dengan prevalensi tahun 2006. Sedangkan untuk kasus DM tipe 2 mengalami peningkatan, yaitu sebesar 0,74% pada tahun 2005, 0,83% pada tahun 2006, dan 0,96% pada tahun 2007.⁸

Jumlah monosit pada kondisi diabetes, khususnya diabetes tipe 1, menurun secara signifikan akibat kerusakan oksidatif¹⁸. Dan antioksidan dalam *Eucheuma sp.* dapat membantu melindungi sel dari kerusakan akibat paparan radikal bebas.^{6,7}

Hingga kini masih sedikit informasi tentang peran rumput laut (*Eucheuma sp.*) terhadap monosit pada kondisi diabetes melitus. Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang khasiat rumput laut (*Eucheuma sp.*) terhadap monosit tikus Wistar dengan diabetes mellitus, sehingga rumput laut dapat dipakai sebagai alternatif obat alami.

I. 2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian ini adalah apakah pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) dengan dosis tertentu dapat berpengaruh terhadap jumlah monosit tikus wistar dengan diabetes melitus?

I. 3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) per oral terhadap jumlah monosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui adanya perbedaan jumlah monosit tikus wistar normal dan tikus wistar yang disuntik aloksan.
- b. Mengetahui adanya perbedaan jumlah monosit tikus wistar normal dan tikus wistar yang disuntik aloksan yang diberi diet *Eucheuma sp.*
- c. Membuktikan adanya perbedaan jumlah monosit antara tikus wistar yang disuntik aloksan dan diberi diet rumput laut (*Eucheuma sp.*) dengan tikus wistar yang disuntik aloksan tanpa pemberian diet rumput laut (*Eucheuma sp.*).
- d. Menentukan dosis efektif ekstrak rumput laut (*Eucheuma sp.*) yang dapat berpengaruh untuk jumlah monosit tikus wistar yang disuntik aloksan.

I. 4. Manfaat Penelitian

- a. Memberikan informasi yang dapat menjadi dasar untuk mengatasi diabetes mellitus, penurunan imunitas, dan komplikasi pada kondisi diabetes mellitus, kaitannya dengan pemanfaatan *Eucheuma sp.*
- b. Memberikan informasi yang bermanfaat untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. Rumput Laut (*Eucheuma sp.*)

II. 1. 1. Latar Belakang

Indonesia menjadi salah satu penghasil utama rumput laut dan mampu memenuhi sekitar 60-70 persen kebutuhan pasaran dunia.¹⁹ Indonesia telah mengekspor lebih dari 90ribu ton rumput laut yang tersebar di sedikitnya 50 negara di dunia sejak 2005. Hal itu membuat Indonesia menjadi penghasil rumput laut tropis terbesar dalam tiga tahun terakhir.²⁰

Rumput laut termasuk kelompok tumbuhan algae yang berukuran besar, dalam artian dapat terlihat dengan mata biasa tanpa alat pembesar dan bersifat bentik atau tumbuh menancap atau menempel pada suatu substrat di perairan laut. Algae yang disebut rumput laut ini umumnya terdiri dari kelompok algae merah (*Rhodophyceae*), algae coklat (*Phaeophyceae*) dan algae hijau (*Chlorophyceae*).²²

Eucheuma sp. merupakan rumput laut merah yang diklasifikasikan dalam filum *Rhodophyta*, kelas *Rhodophyceae*, ordo *Gigartinales*, famili *Solieriaceae*, genus *Eucheuma*, spesies *Eucheuma sp.*²³



Gambar 1. *Eucheuma*

II. 1. 2. Kandungan

Rumput laut sudah dimanfaatkan di Indonesia sejak tahun 1920, baik itu sebagai sayuran maupun obat-obatan. Obat-obatan yang telah dicoba dibuat dari rumput laut termasuk anti oksidasi, anti inflamasi, anti toksik, dan anti kolesterol darah.^{6, 24}

Kandungan nutrisi *Eucheuma sp.* dalam setiap 100 gram porsi makanan adalah : air 91,32 gram; energi 26 kcal / 107 kJ; Protein 0,54 gram; Lemak total 0,03 gram; Karbohidrat 6,75 gram; total serat makanan 0,5 gram; gula 0,28 gram; kalsium 54 mg; Fe 1,86 mg; Mg 67 mg; K 226 mg; Na 9 mg; P 5 mg; Zn 0,58 mg; Cu 0,061 mg; Mn 0,373 mg; Se 0,7 mcg; Vit C 43 mg; Vit.E 0,87 mg; Vit.K 2,3 mcg; Folat 85 mcg; Vit.B6 0,032 mg; Riboflavin 0,022 mg.^{7, 25}

Selain itu, *Eucheuma sp.* juga mengandung karagenan yang dapat berfungsi sebagai pengental, pengemulsi, stabilizer, dan pembuat gel.^{22, 25}

II. 1. 3. Pengaruh *Eucheuma sp.* Sebagai Anti-oksidan

Eucheuma sp. memiliki kandungan nutrisi yang bermanfaat seperti Vitamin E, Selenium, Vitamin C, Vitamin B, Protein, Kalsium, dan Serat.^{7, 23}

Kandungan vitamin dan mineral dalam *Eucheuma sp.* memiliki peran sebagai antioksidan. Vitamin E berfungsi memutus berbagai reaksi rantai radikal bebas karena kemampuannya memindahkan hidrogen fenolat kepada radikal bebas peroksil asam lemak tak jenuh ganda yang terperoksidasi. Selenium sebagai komponen enzim *Glutation peroxidase*, berperan sebagai pertahanan sel terhadap peroksida bersama dengan vitamin E.²⁶

II. 2. Diabetes Melitus

II. 2. 1. Definisi

Diabetes melitus adalah kelainan yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemi dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dihubungkan dengan defisiensi kerja dan atau sekresi insulin secara absolut atau relatif. Gejala khasnya adalah merasa sangat haus, poliuri, pruritus, dan kehilangan berat badan yang tak dapat dijelaskan.^{9,27,28} Definisi senada juga dikemukakan oleh WHO yang mendefinisikan diabetes melitus sebagai kelompok

penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi kronik disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan kerusakan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.²⁹

II. 2.2 Etiologi dan Klasifikasi

Dalam beberapa dekade akhir ini hasil penelitian baik klinik maupun laboratorik menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan suatu keadaan yang heterogen baik sebab maupun macamnya. Klasifikasi diabetes melitus terkini yang dianjurkan adalah klasifikasi etiologis dari ADA (*American Diabetes Association*) tahun 2005. ADA mengklasifikasikan berdasarkan pengetahuan mutakhir mengenai patogenesis sindrom diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa. Klasifikasi ini telah disahkan oleh *World Health Organization* (WHO) dan telah dipakai di seluruh dunia. Empat klasifikasi klinis gangguan toleransi glukosa : (1) diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2, (2) diabetes gestasional (diabetes kehamilan) dan (3) tipe khusus lain.^{9,30}

II. 2.3 Patofisiologi

Beberapa bukti menunjukkan bahwa etiologi diabetes melitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin, tetapi determinan genetik biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita diabetes melitus. Diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap perusakan imunologik sel-sel yang memproduksi insulin.^{9,29} Patogenesis diabetes tipe 1 meliputi lima tahap. *Pertama*, penderita DM tipe 1 memiliki kerentanan genetik terhadap penyakit ini.

Kedua, keadaan lingkungan biasanya memulai proses ini pada individu dengan kerentanan genetik. Infeksi virus diyakini merupakan satu mekanisme pemicu, tetapi agen noninfeksius juga dapat terlibat. Tahap *ketiga* dalam rangkaian proses peradangan pankreas disebut *insulitis*. Monosit/makrofag dan limfosit T teraktivasi menginfiltrasi sel beta pankreas. Tahap *keempat* adalah perubahan atau transformasi sel beta sehingga tidak lagi dikenali sel “sendiri” tetapi dilihat oleh sistem imun sebagai “sel asing”. Tahap *kelima* adalah perkembangan respon imun. Hasil akhirnya adalah kerusakan sel beta dan penampakan diabetes.^{28,32} Manifestasi klinis diabetes melitus terjadi jika lebih dari 90% sel-sel beta mengalami kerusakan.³⁰

Patogenesis Diabetes tipe 2 atau *Non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) belum sepenuhnya diketahui, tetapi paling tidak ada tiga faktor penting yang perlu diperhatikan, yaitu : 1) faktor individu atau genetik etnis yang membuat rawan terjadi DM; 2) kerusakan sel beta pankreas; 3) berkurangnya kerja insulin di dalam jaringan yang sensitif insulin (resistensi insulin), termasuk otot skeletal, hati dan jaringan adiposa.²⁷

Patogenesis terjadinya disfungsi sel beta pada DM tipe 2 pada dasarnya adalah peningkatan resistensi insulin di jaringan. Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya resistensi terhadap kerja insulin, yaitu keadaan dimana suatu sel, jaringan, atau organ membutuhkan sejumlah insulin yang lebih banyak untuk mendapatkan insulin secara kuantitatif respons normal, antara lain tepakainya atau masuknya glukosa ke dalam sel tersebut. Agar insulin dapat bekerja, insulin harus berikatan dengan reseptor insulin pada dinding sel. Setelah berikatan akan terjadi

serangkaian proses rumit melalui berbagai sel dan proses antara, menyebabkan dicapainya efek kerja insulin yang dikehendaki dalam sel tersebut. Di dalam sel, insulin mempunyai beragam peran, mulai dari peranannya dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein, sampai pengaruhnya untuk proses pembentukan DNA dan RNA dan berbagai proses pertumbuhan di dalam sel, jaringan, atau organ tersebut. Rangkaian proses dan peran tersebut terjadi pula di dalam sel beta pankreas. Sehingga dapat dikatakan bahwa terjadinya resistensi insulin akan menjadi dasar terjadinya disfungsi sel beta pankreas pada DM tipe 2. Banyak proses yang dapat menimbulkan resistensi insulin, diantaranya faktor genetik, berbagai faktor lingkungan seperti kegemukan, inaktivitas fisik, asupan makanan yang berlebihan, beberapa macam obat dan juga proses menua.^{27,30}

Pada keadaan normal, apabila didapatkan resistensi insulin, maka tubuh akan merespons dengan meningkatkan produksi insulin untuk mengembalikan kadar glukosa darah pada keadaan normal. Kalau proses kompensasi ini menurun, maka kapasitas menyeimbangkan tersebut kurang sehingga tubuh tidak dapat mengembalikan keseimbangan dan terjadilah diabetes melitus.^{27,30}

Resistensi insulin dan hubungannya dengan hiperinsulinemia pada DM tipe 2 sangat berhubungan dengan berbagai kumpulan faktor risiko terhadap penyakit jantung koroner, hipertensi arterial, dislipoproteinemia, obesitas umum dan sentral, hiperurikemia, dan meningkatnya inhibitor aktivator plasminogen 1 dan fibrinogen.²⁷

II. 2. 4. Komplikasi

Komplikasi-komplikasi diabetes melitus secara umum dapat dibagi menjadi dua kategori mayor : (1) komplikasi metabolik akut, dan (2) komplikasi vaskular jangka panjang. Komplikasi metabolik diabetes disebabkan karena perubahan relatif akut dari konsentrasi glukosa plasma. Komplikasi metabolik yang paling serius pada DM tipe 1 adalah *ketoasidosis diabetik* (DKA). DKA merupakan suatu komplikasi metabolik akut yang ditandai dengan adanya hiperglikemi (> 300 mg/dl), asidosis metabolik akibat penimbunan asam keton, dan diuresis osmotik.^{28,32,33}

Komplikasi vaskular jangka panjang dari diabetes melitus melibatkan pembuluh-pembuluh kecil (*mikroangiopati*) dan pembuluh-pembuluh darah sedang dan besar (*makroangiopati*). *Mikroangiopati* merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arteriola retina (*retinopati diabetik*), glomerulus ginjal (*nefropati diabetik*) dan saraf-saraf perifer (*neuropati diabetik*), otot-otot serta kulit.^{30,34}

Makroangiopati diabetik mempunyai gambaran histopatologik berupa aterosklerosis. Pada akhirnya, makroangiopati diabetik ini akan mengakibatkan insufisiensi vaskular perifer yang disertai *klaudikasio intermiten* dan gangren pada ekstremitas serta insufisiensi serebral dan stroke. Jika yang terkena adalah arteri koronaria dan aorta maka dapat mengakibatkan angina dan infark miokardium.^{30,34}

II. 3. Monosit

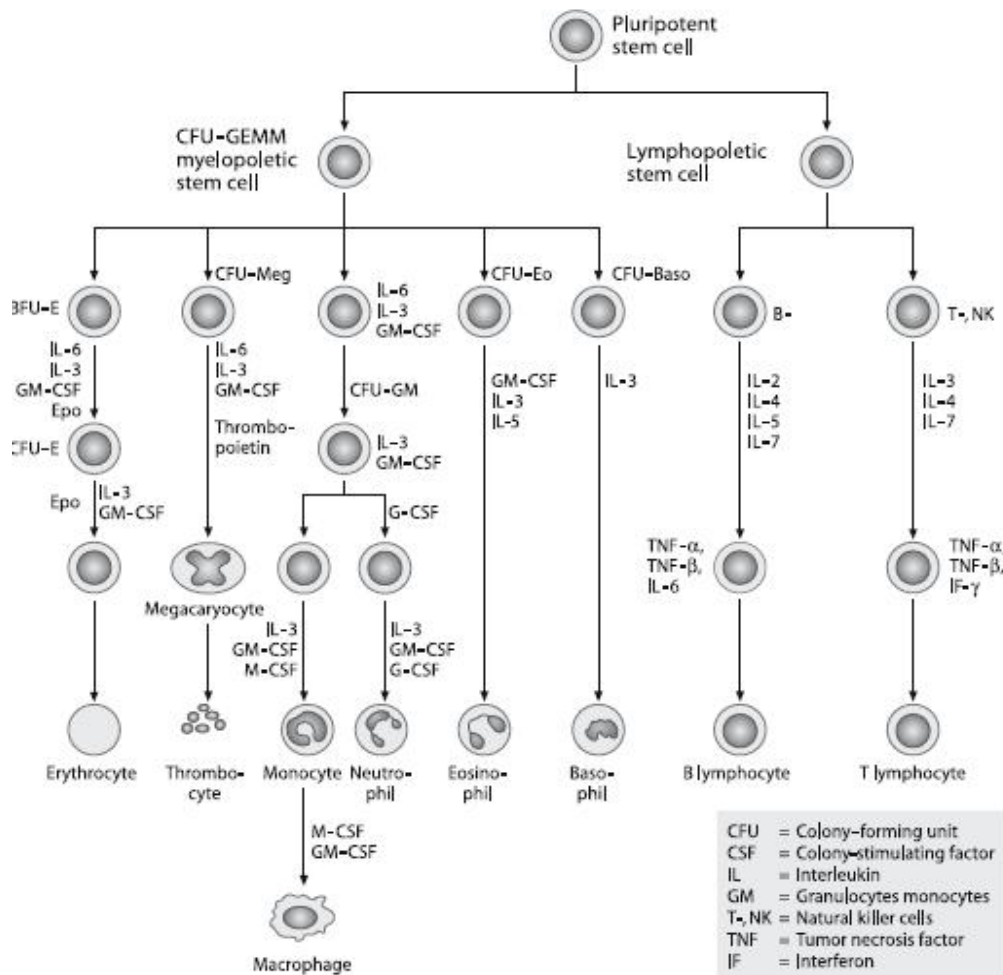
II. 3. 1. Definisi dan Fungsi

Monosit merupakan salah satu komponen sistem imun non-spesifik yang termasuk dalam sel fagosit mononuklear.^{10, 35}

Monosit ditemukan dalam sirkulasi, tetapi dalam jumlah yang lebih sedikit daripada neutrofil. Monosit bermigrasi ke jaringan dan disana berdiferensiasi menjadi makrofag yang seterusnya hidup dalam jaringan sebagai sel makrofag residen. Sel Kupffer adalah makrofag dalam hati, histiosit dalam jaringan ikat, makrofag alveolar di paru, sel glia di otak dan sel Langerhans di kulit.¹⁰

Monosit sendiri dapat berfungsi sebagai anti tumor, antiviral, fagositosis / bakterisidal, aktivasi vaskulatur sel epitel, aktivasi sistemik sebagai respons terhadap infeksi, modeling dan perbaikan jaringan, produksi komponen komplemen, serta presentasi limfosit dan aktivasi limfosit.¹⁰

Pembentukan monosit berasal dari myelopoietic stem cell, yang mengalami pematangan di dalam sumsum tulang.^{36,37} Pembentukan monosit terlihat dalam skema berikut :³⁶



Skema 1. Proses hematopoiesis

(dikutip dari Atlas of Clinical Pathology 6th edition, Springer Berlin Heiderberg New York, 2005 : 23)

II. 3. 2. Peran Monosit Dalam Imunitas dan Proses Inflamasi

Monosit merupakan sel fagosit mononuclear yang tidak hanya menyerang mikroba dan sel kanker dan berperan sebagai APC, tetapi juga memproduksi sitokin dan mengarahkan pertahanan sebagai respon terhadap infeksi.¹⁰

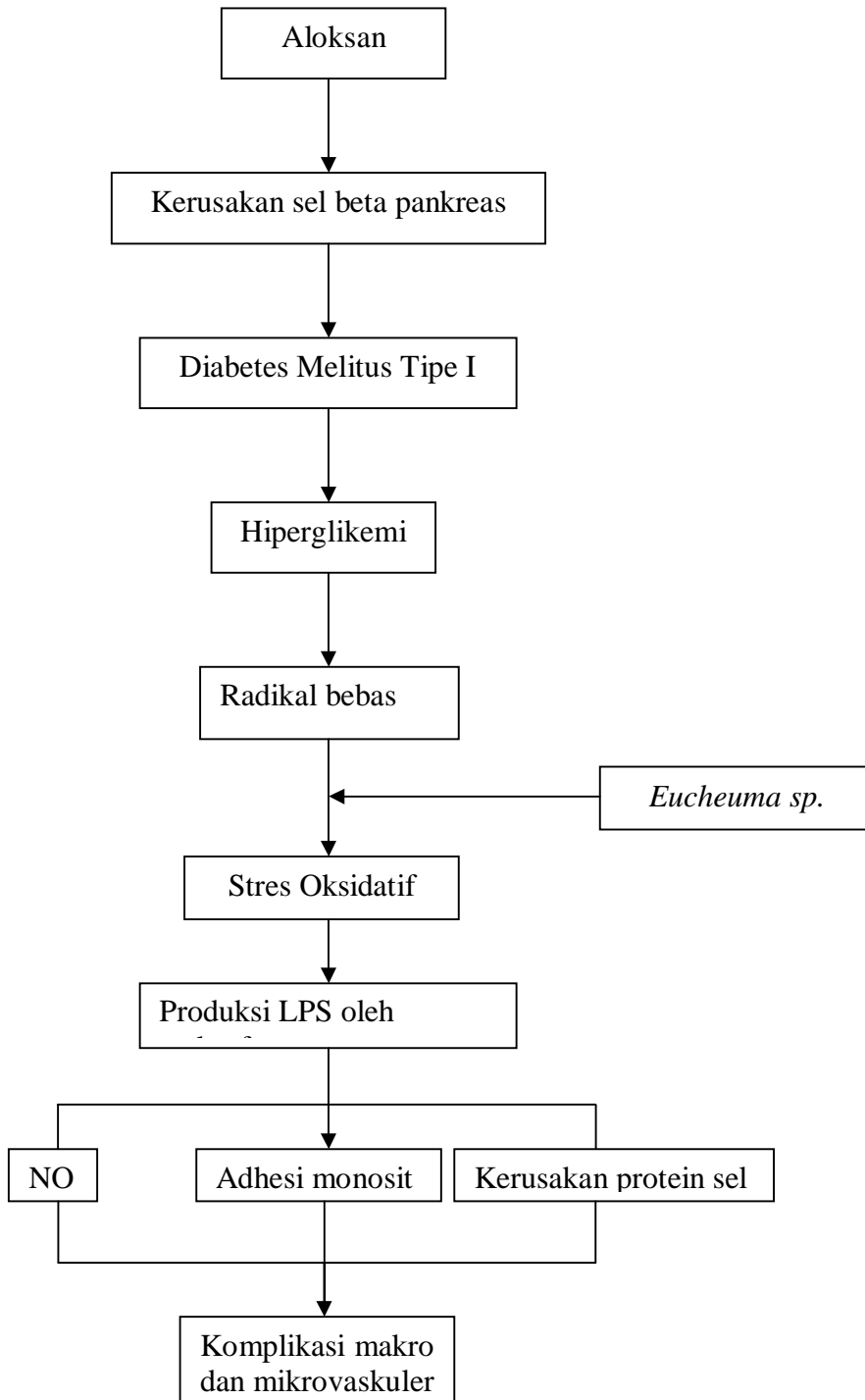
Monosit manusia muncul dalam aliran darah dalam waktu 13 sampai 26 jam setelah mitosis. Beberapa jam setelah terjadinya infeksi dan inflamasi, monosit bermigrasi dari aliran darah ke arah lesi, dan jumlahnya lebih sedikit daripada neutrofil. Pada beberapa kasus, monosit menjadi lebih dominan daripada neutrofil setelah 12 jam. Transmigrasi endothelial monosit dimediasi oleh *platelet endothelial cell adhesion molecule* (PECAM)-1 dan molekul permukaan lainnya. Keadaan monositosis ini adalah efek kombinasi dari pelepasan monosit imatur ke dalam darah, pemendekan waktu pembentukan monosit, dan pengembangan kumpulan prekursor. Pada kasus infeksi tersebut, waktu paruh monosit dalam darah menjadi 50 persen lebih pendek.³⁷

Monosit dapat berkembang menjadi sel dendritik yang mempresentasikan antigen secara efisien kepada sel T. Sel dendritik ini berada di jaringan perifer, berfungsi menangkap partikel, maupun protein, memprosesnya, lalu membawanya ke dalam nodus limfe, dan mempresentasikan fragmen antigen tersebut kepada sel T.³⁷

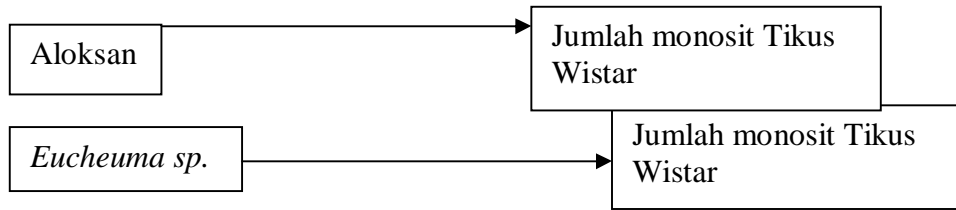
Jumlah monosit pada kondisi diabetes, khususnya diabetes tipe 1, menurun secara signifikan¹⁸, namun ditemukan bahwa monosit lebih mudah teraktivasi menjadi makrofag dan memproduksi LPL lebih banyak. LPL tersebut merupakan

salah satu faktor yang meningkatkan peluang terjadinya atherosklerosis. Serta meningkatkan adhesi monosit pada lumen pembuluh darah.¹⁶

II. 4. Kerangka Teori



II. 5. Kerangka Konsep



II. 6. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

- Pemberian aloksan dapat menurunkan jumlah monosit tikus Wistar.
- Pemberian rumput laut *Eucheuma sp* dapat meningkatkan jumlah monosit tikus Wistar yang diinduksi aloksan mendekati normal.

BAB III

METODE PENELITIAN

III. 1. Ruang Lingkup Penelitian

III. 1. 1. Ruang Lingkup Keilmuan

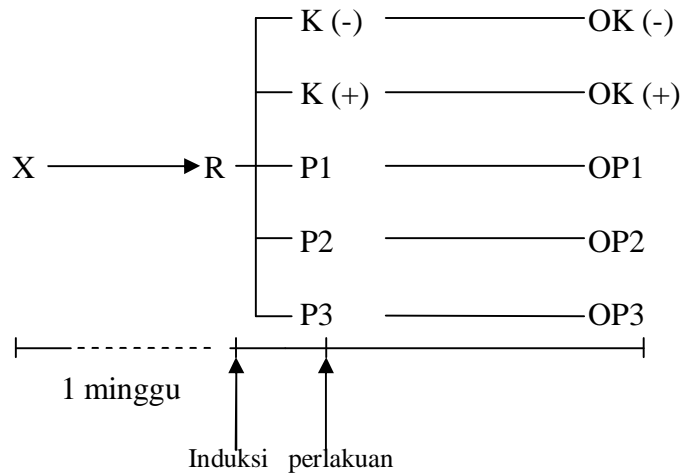
Ruang lingkup penelitian ini meliputi bidang Biokimia, Farmasi dan Patologi Klinik.

III. 1. 2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Maret-Mei 2008, dan pengumpulan data selama 38 hari. Sampel *Eucheuma sp.* Dikoleksi dari perairan Jepara dan sekitarnya dan pemrosesan rumput laut dilaksanakan di Laboratorium Eksplorasi dan Bioteknologi Kelautan Teluk Awur, Jurusan Ilmu Kelautan FPIK UNDIP. Selanjutnya penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk pemeliharaan, pemberian perlakuan, dan Laboratorium Swasta yang bersertifikat untuk menghitung jumlah monosit tikus wistar dengan diabetes karena disuntik aloksan.

III. 2. Jenis & Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratories dengan pendekatan *post test only control group design*. Sebagai objek pada penelitian ini adalah tikus wistar dengan diabetes melitus. Perlakuannya adalah dengan pemberian serbuk kering *Eucheuma sp.* dengan dosis bervariasi. Keluarannya berupa jumlah monosit tikus wistar tersebut.



Keterangan :

X→R : masa adaptasi selama 1 minggu

K (-) : kontrol negatif, tikus tidak diinduksi diabetes dan tidak mendapat perlakuan →
Kelompok Kontrol Negatif (K(-))

K (+) : kontrol positif, tikus diinduksi diabetes tanpa perlakuan apapun →Kelompok
Kontrol Positif (K(+))

P1 : Tikus diinduksi diabetes yang diberi diet Eucheuma sp. Dosis 4 gr/kgBB/hari

P2 : Tikus diinduksi diabetes yang diberi diet Eucheuma sp. Dosis 8 gr/kgBB/hari

P3 : Tikus diinduksi diabetes yang diberi diet Eucheuma sp. Dosis 12 gr/kgBB/hari

OK(-) : Pengamatan kelompok kontrol negatif K(-)

OK(+) : Pengamatan kelompok kontrol positif K(+)

OP1 : Pengamatan kelompok perlakuan P1

OP2 : Pengamatan kelompok perlakuan P2

OP3 : Pengamatan kelompok perlakuan P3

III. 3. Populasi dan sample

III. 3. 1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus wistar dengan diabetes mellitus, diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Penelitian Universitas Negeri Semarang.

III. 3. 2. Sampel

III. 3. 2. 1. Cara pengambilan sample

Sample penelitian diperoleh secara *consecutive random sampling* 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 mati selama masa penelitian
2. Bobot tikus menurun (kurang dari 200 gram)

III. 3. 2. 2. Besar sampel

Besar sample yang akan digunakan sesuai dengan criteria WHO untuk penelitian eksperimental uji toksisitas akut dan level dosis sedikitnya menggunakan 5 ekor tikus untuk tiap kelompok perlakuan.³⁸

III. 4. Variabel Penelitian

III. 4. 1. Variabel bebas

Pemberian diet ekstrak rumput laut *Eucheuma sp.*

Skala data : rasio

III. 4. 2. Variabel tergantung

Jumlah monosit

Skala data : rasio

III. 5. Alat dan Bahan

III. 5. 1. Alat

1. Kandang untuk hewan coba
2. Alat untuk membunuh tikus di akhir perlakuan
3. Blender untuk menghaluskan
4. *Blood analyzer* (Nihon Kohden Celltac α)

III. 5. 2. Bahan

1. Tikus wistar
2. Aloksan
3. Serbuk kering rumput laut *Eucheuma sp.*
4. Bahan makanan dan minuman tikus putih

III. 6. Data yang Dikumpulkan

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini berupa data primer, yaitu jumlah monosit tikus wistar dengan diabetes mellitus.

III. 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.

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*.

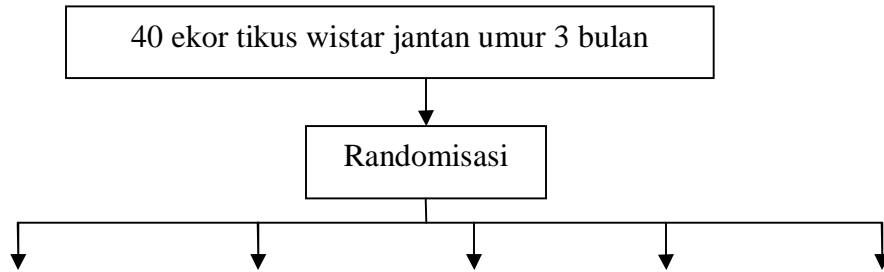
Tikus wistar tersebut kemudian dibagi dalam lima kelompok secara acak sehingga tiap-tiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Kemudian empat kelompok selain kontrol negatif diinduksi diabetes. Perlakuan berbeda diberikan pada tiap kelompok selama 31 hari kecuali pada kelompok kontrol negatif dan kontrol positif.

Pada hari ke 38 tikus wistar pada semua kelompok diterminasi kemudian diambil darahnya lewat aorta abdominalis dan dihitung jumlah monositnya dengan *blood analyzer*.

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 (*elektronic noise*, debu, s isa-sisa partikel).

III. 8. Alur Penelitian



Hari ke	Kelompok I (8 ekor)	Kelompok II (8 ekor)	Kelompok III (8 ekor)	Kelompok IV (8 ekor)	Kelompok V (8 ekor)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
37					
38					

Keterangan :

-  : pemeliharaan (adaptasi) diet standar 1 minggu ad libitum
-  : ditimbang, didiabeteskan, diet sesuai kelompok
-  : ditimbang, tidak didiabeteskan, diet sesuai kelompok
-  : tidak didiabeteskan, diet standar, tidak mendapat ekstrak
-  : diet standar, tidak mendapat ekstrak
-  : diet standar + diet ekstrak *Eucheuma* sp. 4 gr/kg BB/hari
-  : diet standar + diet ekstrak *Eucheuma* sp. 8 gr/kg BB/hari
-  : diet standar + diet ekstrak *Eucheuma* sp. 12 gr/kg BB/hari
-  : terminasi tikus wistar dan pemeriksaan jumlah monosit

III. 9. Definisi Operasional

III. 9. 1. Rumput Laut

Rumput laut dalam penelitian ini adalah serbuk kering *Eucheuma* sp. diperoleh secara maserasi. Serbuk kering rumput laut tersebut dicampurkan dengan makanan tikus dan dibagi sesuai dosis pada kelompok perlakuan sebagai berikut :

P1 = 4 gr/ kgBB/ hari

P2 = 8 gr/ kgBB/ hari

P3 = 12 gr/ kgBB/ hari

III. 9. 2. Jumlah Monosit

Jumlah monosit pada penelitian ini adalah banyaknya monosit rata-rata yang diambil dari vena abdominalis tikus wistar dan dihitung dengan *Blood analyzer* dengan satuan 10^6 per ml.

III. 10. Analisis Data

III. 10. 1. Cara Pengolahan 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 table yang telah disediakan.

III. 10. 2. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *SPSS for windows*. Langkah pertama yakni melakukan uji normalitas distribusi dengan uji *Saphirowilk*. Data tidak terdistribusi normal, maka uji yang digunakan adalah uji *non parametric Kruskal Wallis*. True confidence uji ini adalah 95%, sehingga jika $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna. Kemudian dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney U*.

BAB IV

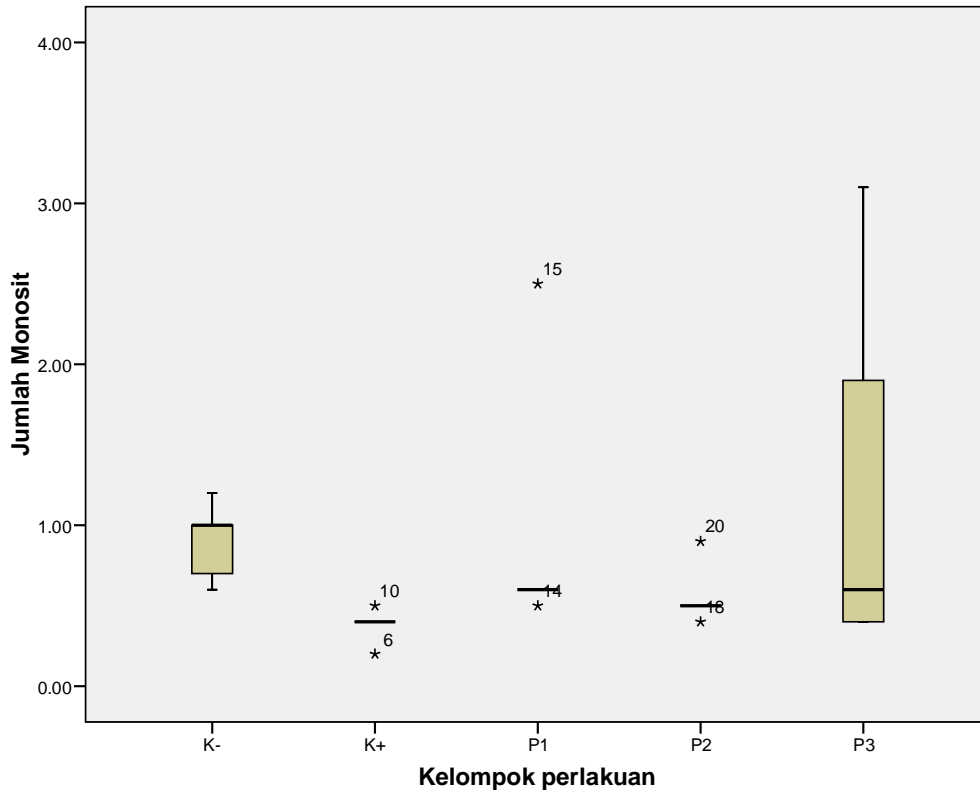
HASIL

Penelitian ini memakan waktu 38 hari. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 40 ekor tikus Wistar tetapi data yang digunakan hanya 5 ekor untuk tiap-tiap kelompok. Satu ekor tikus dari kelompok kontrol positif dan tiga ekor tikus dari kelompok perlakuan 3 (dosis 12 gr/ kgBB/ hari) mati pada hari ke 37. Tikus-tikus yang mati kemungkinan disebabkan karena kelalaian dalam mengawasi dan memberi makan. Tikus pada kelompok perlakuan 3 tersisa 5 ekor sesuai kriteria inklusi, sehingga untuk menyeragamkan data, diambil 5 data dari tiap-tiap kelompok.. Hasil pemeriksaan monosit pada kelompok kontrol dan perlakuan tikus wistar adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Rerata jumlah monosit tikus Wistar dari tiap kelompok dalam satuan $10^6/ml$

Kelompok	n	Median \pm SD	Maksimum	Minimum
K-	5	1.0000 \pm 0.1095	1.200	0.600
K+	5	0.4000 \pm 0.0490	0.500	0.200
P1	5	0.6000 \pm 0.3855	2.500	0.500
P2	5	0.5000 \pm 0.0872	0.900	0.400
P3	5	0.6000 \pm 0.5342	3.100	0.400

Gambaran perbedaan jumlah monosit antara kelima kelompok dapat dilihat dengan grafik *box-plot*.



Gambar 2. Grafik Box-plot jumlah monosit tikus Wistar pada tiap kelompok

Data hitung monosit diuji menggunakan *Saphiro-Wilk* dan diperoleh hasil $p > 0,05$ pada kelompok K-, K+, dan P3, serta $P < 0,05$ pada kelompok P1 dan P2, yang menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* dan didapatkan perbedaan bermakna antara hitung monosit kelima kelompok dengan nilai $p = 0.023$.

Uji *Mann-Whitney U* dilakukan sebagai kelanjutan dari uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan letak perbedaan bermakna. Hasil bermakna didapatkan pada kelompok K- dan K+ ($p = 0.0048$), K- dan P2 ($p = 0.026$), serta K+ dan P1 ($p = 0.010$). Perbedaan tidak bermakna didapatkan pada kelompok K- dan P1 ($p = 0.195$), K- dan P3 ($p = 0.673$), K+ dan P2 ($p = 0,058$), K+ dan P3 ($p = 0.095$), P1 dan P2 ($p = 0.126$), P1 dan P3 ($p = 0.829$), serta P2 dan P3 ($p = 0.529$).

Tabel 2. Nilai Perbandingan uji *Post Hoc* (*Mann-Whitney U*) terhadap jumlah monosit pada tikus Wistar tiap kelompok
(Tanda * menunjukkan hasil signifikan)

Kelompok	K-	K+	P1	P2	P3
K-	-	0.008*	0.195	0.026*	0.673
K+	0.008*	-	0.010	0.058	0.095
P1	0.195	0.010*	-	0.126	0.829
P2	0.026*	0.058	0.126	-	0.529
P3	0.673	0.095	0.829	0.529	-

BAB V

PEMBAHASAN

Data dari penelitian ini memperlihatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif ($p = 0.008$). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian dari Jain SK, Kannan K, dan McVie R (1999) yang menyebutkan bahwa pada kondisi diabetes jumlah monosit menurun secara signifikan¹⁸. Komplikasi pada diabetes mellitus dapat diawali dari kondisi hiperglikemi, yang dapat meningkatkan jumlah radikal bebas dalam darah serta memudahkan terjadinya inflamasi pada dinding pembuluh darah.^{13,14,15} Penelitian dari Sartippour & Renier (2000) menyatakan bahwa monosit dan makrofag terlibat dalam timbulnya komplikasi tersebut.¹⁶ Hal tersebut juga sesuai dengan hipotesis awal penelitian bahwa aloksan dapat menurunkan jumlah monosit tikus Wistar.

Data tersebut menunjukkan bahwa induksi aloksan pada tikus wistar terbukti dapat menurunkan jumlah monosit secara signifikan.

Perbandingan data antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan dengan dosis 4 gr/ kgBB/ hari ($p = 0.01$) menunjukkan hasil yang signifikan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa dosis *Eucheuma sp.* yang diberikan (4 gr/ kgBB/ hari) adalah dosis yang paling efektif diantara kelompok perlakuan yang lain.

Hal tersebut juga sesuai dengan hipotesis bahwa pemberian *Eucheuma sp.* dapat menaikkan jumlah monosit tikus Wistar yang diinduksi aloksan mendekati normal.

Dosis *Eucheuma sp.* yang kurang efektif muncul pada kelompok perlakuan dengan dosis 8 gr/ kgBB/ hari dan pada kelompok perlakuan dengan dosis 12 gr/ kgBB/ hari apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif secara statistik.

Data dari kelompok kontrol negatif apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan dosis 4 gr/ kgBB/ hari ($p = 0.195$) dan kelompok perlakuan dengan dosis 12 gr/ kgBB/ hari ($p = 0.673$) tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Hasil tersebut menunjukkan adanya perbaikan jumlah monosit pada tikus Wistar dengan diabetes setelah diberi perlakuan, sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa antioksidan mampu mengurangi terbentuknya radikal bebas serta dapat membantu melindungi sel dari kerusakan akibat paparan radikal bebas, dan senyawa tersebut juga terdapat dalam rumput laut.^{6,7}

Data dari kelompok kontrol negatif apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 4 gr/ kgBB/ hari (0.5000) ($p = 0.026$) memperlihatkan perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa dosis *Eucheuma sp.* yang diberikan pada kelompok perlakuan dosis 8 gr/ kgBB/ hari tidak memberikan hasil yang efektif. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh faktor-faktor seperti stres pada tikus sebelum terminasi.

Perbedaan dosis antara kelompok perlakuan dosis 4 gr/ kgBB/ hari dengan kelompok perlakuan dosis 8 gr/ kgBB/ hari ($p = 0.126$), kelompok perlakuan dosis 4 gr/ kgBB/ hari dengan kelompok perlakuan dosis 12 gr/ kgBB/ hari ($p = 0.829$), kelompok perlakuan dosis 8 gr/ kgBB/ hari dengan kelompok perlakuan dosis 12 gr/ kgBB/ hari ($p = 0.529$), secara statistik tidak menunjukkan hasil perbedaan monosit yang bermakna. Hal ini mungkin disebabkan karena beda dosis terlalu berdekatan atau kurang bervariasi.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI. 1. Kesimpulan

Berdasarkan penyajian data dan pembahasan pada bab sebelumnya, maka dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :\

1. Terdapat perbedaan jumlah monosit antara tikus Wistar normal dan tikus Wistar yang disuntik aloksan.
2. Terdapat perbedaan jumlah monosit tikus Wistar yang disuntik aloksan dengan tikus Wistar yang disuntik aloksan dan diberi diet *Eucheuma sp.*
3. Tidak terdapat perbedaan antara jumlah monosit tikus Wistar normal dengan tikus Wistar yang disuntik aloksan dan diberi diet *Eucheuma sp.*
4. Pemberian serbuk *Eucheuma sp.* pada dosis 4 gr/ kgBB/ hari mampu menghambat penurunan jumlah monosit secara signifikan pada tikus Wistar yang telah disuntik aloksan.

VI. 2. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis *Eucheuma sp.* paling optimal terhadap jumlah monosit pada kondisi diabetes mellitus.
2. Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek lain *Eucheuma sp.* terhadap diabetes mellitus.
3. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan pengawasan yang lebih baik dan dengan desain *pre – post test control group design.*

DAFTAR PUSTAKA

1. Istini S, Zalnika A, Suhaimi. Manfaat dan pengolahan rumput laut [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from URL : <http://rumputlaut.org/Pengolahan%20Agar,%20Karagenan,%20dan%20Alginat.pdf>
2. Anonymous. Teknologi pengolahan rumput laut. [cited 2009 February 5]. Available from URL : <http://rumputlaut.org/artikel/Teknologi%20Pengolahan%20Rumput%20Laut.pdf>
3. Nugroho BA, Purwaningsih E. Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma sp.*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) Hiperqlikemik. Media Medika Indonesia Vol.39 No. 3, 2004 ; 154 – 60.
4. Barry L. Seaweed, potential as a marine vegetable and other opportunities. Australia : Rural Industries Research and Development Corporation, January 2008.
5. Escrig AJ, Jimenez IJ, Pulido R, Calixto FS. Antioxidant activity of fresh and processed edible seaweed. Journal of the Science of Food and Agriculture 2001; 81:530-534.
6. Gitawati R. Radikal bebas – sifat dan peran dalam menimbulkan kerusakan/kematian sel. Cermin Dunia Kedokteran, 1995; 102 : 33.
7. Anonymus. Seaweed, agar, raw. [Internet]. 2004 [cited 2009 February 16]. Available from URL : <http://www.nutritioninfoods.com>
8. Dinas Kesehatan Pemerintah Provinsi Jawa Tengah. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2007.
9. Gustaviani R. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. Dalam : Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV, Jilid III. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, 2007 : 1857 – 9.
10. Bratawidjaja KG. Immunologi dasar. Edisi ke 7. Jakarta : Balai Penerbit FK UI, 2006.
11. Masharani U. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In : Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th edition. New York : The McGraw-Hill Companies, 2007 : Chapter 18.
12. Jones RE, Clement S. Acute and chronic complication of diabetes mellitus. In : McDermott MT, editor. Endocrine Secrets. 4th edition. Elsevier Inc. 2007.
13. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. American Journal of Pathology, 1991 July; 139(1) : 81 – 100.
14. Suptijah P. Rumput laut: prospek dan tantangannya [Internet]. Juni 2002 [cited 2009 January 17]. Available from URL : http://tumoutou.net/702_04212/pipih_suptijah.htm
15. Crandall JP. Diabetes mellitus (DM). 2007 August. Available from URL : <http://www.merck.com/mmpe/sec12/ch158/ch158b.html>
16. Sartippour MR, Renier G. Upregulation of macrophage lipoprotein lipase in patients with type 2 diabetes - role of peripheral factors [Internet]. 2000 April

- [cited 2009 March 27]. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/reprint/49/4/597.pdf>
17. Suyono S. Diabetes melitus di indonesia. Dalam : Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV, Jilid III. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, 2007 : 1852 – 56.
 18. Jain SK, Kannan K, McVie R. Antioxidant and redox signaling. Mary Ann Liebert, Inc Vol.1 No.2, 1999 Summer.
 19. Trianto A. Petunjuk praktikum eksplorasi dan eksploitasi sumber daya hayati laut. Semarang : Jurusan Ilmu Kelautan Fakultas Perikanan dan Kelautan Undip, 2001. (Unpublished)
 20. Anonymous. Indonesia pemasok utama rumput laut. [cited 2009 February 5]. Available from URL : <http://rumputlaut.org/artikel/Indonesia%20Pemasok%20Utama%20Rumput%20Laut.pdf>
 21. Anonymous. Indonesia penghasil rumput laut terbesar [Internet]. 2007 [cited 2009 February 5]. Available from URL : <http://www.tempointeraktif.com/hg/ekbis/2007/11/28/brk,20071128-112513,id.html>.
 22. Minich D. Position paper on carragenan [internet]. 2003 August 14 [cited in 5 February 2009]. Available on URL : http://www.metagenics.com/pdf/pp_carrageenan.pdf
 23. Andraeni F. Pengaruh ekstrak *Eucheuma sp.* terhadap pertumbuhan *Chlorella sp.* Semarang : Universitas Diponegoro, 2005 : 11 – 15. Disertasi.
 24. Anonymous. Menggali manfaat rumput laut [Internet]. 2003 [cited 2009 February 5]. Available from URL : <http://rumputlaut.org/artikel/Menggali%20Manfaat%20Rumput%20Laut.pdf>
 25. Istini S, Zatznika A, Suhaimi. Manfaat dan pengolahan rumput laut [Internet]. [cited 2009 February 5]. Available from URL : <http://rumputlaut.org/Pengolahan%20Agar,%20Karagenan,%20dan%20Alginat.pdf>
 26. Mayes PA. Struktur dan fungsi vitamin larut-lipid. Dalam : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi 25. Alih Bahasa : Hartono A. Jakarta : EGC, 2003 : 613 – 22.
 27. Saputro SH, Setiawan H. Epidemiologi dan faktor-faktor risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2. Dalam : Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD, Padmomartono FS, eds. Naskah lengkap diabetes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2007 : 133-54
 28. Masharani U, Karam JH, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic and clinical endocrinology. 7th edition. New York : MC Graw Hill Lange Medical Books, 2004 : 658-721
 29. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication [Internet]. 1999 [cited 2009 January 21]. Available from: http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf

30. Schteingart DE. Pankreas: metabolisme glukosa dan diabetes melitus. Dalam: Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi 6. Jakarta: EGC, 2005;2:1259-74
31. Waspadji S. Patogenesis disfungsi sel beta pada diabetes melitus tipe 2. Dalam : Mashjhur JS, Kariadi SHKS. Buku Endokrinologi klinik. Bandung: PERKENI, 2002;4
32. Foster DW. Diabetes mellitus. Dalam: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam. edisi 13. Alih bahasa: Asdie AH. Jakarta: EGC, 2000;5: 2196-217
33. Darmono. Penggunaan insulin pada komplikasi akut diabetes melitus. Dalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD. Kongres nasional Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA) dan Pertemuan Ilmiah Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) . Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002
34. Sugiri. Komplikasi kardiovaskuler diabetes melitus fokus pada penyakit arteri koroner. Dalam: Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD, Padmomartono SF. Naskah lengkap diabetes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 2007 : 225-30
35. Kresno SB. Imunologi : Diagnosis dan prosedur laboratorium. Edisi keempat. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2001.
36. Loffler H, Rastetter J, Haferlach T. Atlas of clinical pathology. 6th edition. Springer Berlin Heiderberg New York, 2005 : 23.
37. Lichtman MA, Beutler E, Selighson U, Kaushanski K, Kipps TO. Williams Haemathology. 7th edition. New York : McGraw-Hill company, 2007.
38. World Health Organization (WHO). Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of hebal medicines. Manila: Regional office for the western pasific, 1993:31-4.

Lampiran

Hasil Uji Statistik

Tabel 1. Deskripsi data jumlah monosit

Descriptives

Kelompok perlakuan		Statistic	Std. Error	
Jumlah Monosit	K-	Mean	.9000	.10954
		95% Confidence Interval for Mean	.5959	
		Lower Bound	1.2041	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	.9000	
		Median	1.0000	
		Variance	.060	
		Std. Deviation	.24495	
		Minimum	.60	
		Maximum	1.20	
	Range	.60		
	Interquartile Range	.45		
	Skewness	-.170	.913	
	Kurtosis	-1.750	2.000	
	K+	Mean	.3800	.04899
		95% Confidence Interval for Mean	.2440	
		Lower Bound	.5160	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	.3833	
		Median	.4000	
Variance		.012		
Std. Deviation		.10954		
Minimum		.20		
Maximum		.50		
Range	.30			
Interquartile Range	.15			
Skewness	-1.293	.913		
Kurtosis	2.917	2.000		
P1	Mean	.9600	.38549	
	95% Confidence Interval for Mean	-.1103		
	Lower Bound	2.0303		
	Upper Bound			
	5% Trimmed Mean	.9000		
	Median	.6000		
	Variance	.743		
	Std. Deviation	.86197		
	Minimum	.50		
	Maximum	2.50		
Range	2.00			
Interquartile Range	1.00			

P2	Skewness		2.222	.913	
	Kurtosis		4.951	2.000	
	Mean		.5600	.08718	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		.3180	
		Upper Bound		.8020	
	5% Trimmed Mean		.5500		
	Median		.5000		
	Variance		.038		
	Std. Deviation		.19494		
	Minimum		.40		
	Maximum		.90		
	Range		.50		
	Interquartile Range		.25		
	Skewness		1.944	.913	
Kurtosis		4.169	2.000		
P3	Mean		1.2800	.53423	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		-.2033	
		Upper Bound		2.7633	
	5% Trimmed Mean		1.2278		
	Median		.6000		
	Variance		1.427		
	Std. Deviation		1.19457		
	Minimum		.40		
	Maximum		3.10		
	Range		2.70		
	Interquartile Range		2.10		
	Skewness		1.122	.913	
	Kurtosis		-.307	2.000	

Tabel 2. Uji normalitas data dengan *Saphiro-Wilk*

Tests of Normality

Kelompok perlakuan		Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
Jumlah Monosit	K-	.925	5	.563
	K+	.828	5	.135
	P1	.595	5	.001
	P2	.727	5	.018
	P3	.815	5	.106

* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Tabel 3. Uji *Kruskal-Wallis*

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank
Jumlah Monosit	K-	5	19.20
	K+	5	4.90
	P1	5	15.80
	P2	5	10.70
	P3	5	14.40
	Total	25	

Test Statistics(a,b)

	Jumlah Monosit
Chi-Square	11.329
df	4
Asymp. Sig.	.023

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Tabel 4. Uji *Mann-Whitney U*

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jumlah Monosit	K-	5	8.00	40.00
	K+	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics(b)

	Jumlah Monosit
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.652
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jumlah Monosit	K-	5	6.70	33.50
	P1	5	4.30	21.50
	Total	10		

Test Statistics(b)

	Jumlah Monosit
Mann-Whitney U	6.500
Wilcoxon W	21.500
Z	-1.297
Asymp. Sig. (2-tailed)	.195
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.222(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jumlah Monosit	K-	5	7.60	38.00
	P2	5	3.40	17.00
	Total	10		

Test Statistics(b)

	Jumlah Monosit
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	17.000
Z	-2.227
Asymp. Sig. (2-tailed)	.026
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.032(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jumlah Monosit	K-	5	5.90	29.50
	P3	5	5.10	25.50
	Total	10		

Test Statistics(b)

	Jumlah Monosit
Mann-Whitney U	10.500
Wilcoxon W	25.500
Z	-.422
Asymp. Sig. (2-tailed)	.673
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.690(a)

- a Not corrected for ties.
 b Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jumlah Monosit	K+	5	3.10	15.50
	P1	5	7.90	39.50
	Total	10		

Test Statistics(b)

	Jumlah Monosit
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	15.500
Z	-2.578
Asymp. Sig. (2-tailed)	.010
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008(a)

- a Not corrected for ties.
 b Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jumlah Monosit	K+	5	3.80	19.00
	P2	5	7.20	36.00
	Total	10		

Test Statistics(b)

	Jumlah Monosit
Mann-Whitney U	4.000
Wilcoxon W	19.000
Z	-1.894
Asymp. Sig. (2-tailed)	.058
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.095(a)

- a Not corrected for ties.
 b Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Jumlah Monosit	K+	5	4.00	20.00
	P3	5	7.00	35.00
	Total	10		

Test Statistics(b)

	Jumlah Monosit
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	-1.671
Asymp. Sig. (2-tailed)	.095
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: Kelompok perlakuan