

**UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KARAGINAN YANG
DIPEROLEH DARI ALGA MERAH (*Kappaphycus alvarezii*) TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

**ANTIHYPERGLYCEMIC EFFECTIVITY OF CARRAGEENAN FROM RED
ALGAE (*Kappaphycus alvarezii*) ON BLOOD GLUCOSE LEVELS OF
ALLOXAN-INDUCED RATS (*Rattus norvegicus*)**

**BIANCA EMANUELA
N011 17 1044**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KARAGINAN YANG
DIPEROLEH DARI ALGA MERAH (*Kappaphycus alvarezii*) TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

**ANTIHYPERGLYCEMIC EFFECTIVITY OF CARRAGEENAN FROM RED
ALGAE (*Kappaphycus alvarezii*) ON BLOOD GLUCOSE LEVELS OF
ALLOXAN-INDUCED RATS (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**BIANCA EMANUELA
N011 17 1044**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KARAGINAN YANG
DIPEROLEH DARI ALGA MERAH (*Kappaphycus alvarezii*) TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**


BIANCA EMANUELA


N011 17 1044

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt.
NIP. 19630801 199003 1 001


Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP. 19811007 200812 2 001

Pada Tanggal, 15 Juli 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK KARAGINAN YANG
DIPEROLEH DARI ALGA MERAH (*Kappaphycus alvarezii*) TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

**ANTIHYPERGLYCEMIC EFFECTIVITY OF CARRAGEENAN FROM RED
ALGAE (*Kappaphycus alvarezii*) ON BLOOD GLUCOSE LEVELS OF
ALLOXAN-INDUCED RATS (*Rattus norvegicus*)**


Disusun dan diajukan oleh:

**BIANCA EMANUELA
N011 17 1306**


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal _____ 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama,


Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt.
NIP. 19630801 199003 1 001

Pembimbing Pendamping,


Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt
NIP. 19811007 200812 2 001


Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini;

Nama : Bianca Emanuela
Nim : N011 17 1044
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul "Uji Efektivitas Antihiperqlikemik Karaginan Yang Diperoleh Dari Alga Merah (*Kappaphycus Alvarezii*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan".

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 juli 2021

Yang menyatakan,


METERAI TEMPEL
24AJX265091179
Bianca Emanuela

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis sadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai tanpa adanya doa dan dukungan serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, melalui kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

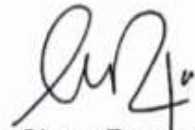
1. Bapak Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang selalu meluangkan waktu, memberikan ilmu, masukan dan saran serta arahan kepada penulis selama pembuatan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. dan Bapak Muh.Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc.,Ph.D.,Apt. Selaku tim penguji yang selalu memberikan masukan dan saran yang mendukung dalam proses pembuatan skripsi penulis.
3. Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. selaku pembimbing akademik yang selalu memberikan arahan dan masukan kepada penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi.

4. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin serta seluruh staf dan pegawai atas motivasi, ilmu serta fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga dapat menyelesaikan penelitian ini.
5. Kedua orang tua terkasih dan saudara yang Tuhan hadirkan dalam hidup penulis, Ayahanda Heryanto Kabubu dan Ibunda Abigael Bosa serta saudara (Adik Vincent Christian dan Jansen Alexander) yang senantiasa mendukung, mendoakan dan, menyemangati penulis selama perkuliahan hingga penyelesaian tugas akhir.
6. Seluruh Laboran Laboratorium yang membantu dan mendukung penulis selama penelitian.
7. Teman-teman Farmasi UNHAS Angkatan 2017 (CLOSTRIDIUM) yang telah memberikan banyak kenangan dan pengalaman yang berharga selama menjadi mahasiswa.
8. Teman-teman seperjuangan EL-SHADDAI yang telah mendoakan, menyemangati, dan mendorong penulis untuk menyelesaikan tugas akhir.
9. Asniati Alik, Desi Andriani Fais, sebagai tim penelitian karaginan atas kerjasama dan dukungannya selama mengerjakan hingga penyusunan skripsi.
10. Teman seperjuangan dari SMA (sari, stevanie) yang telah memberi semangat kepada penulis.

11. Semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat dituliskan satu persatu, saya mengucapkan terima kasih banyak.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Makassar, 15 Juli 2021



Bianca Emanuela

ABSTRAK

BIANCA EMANUELA. Uji Efektivitas Antihiperglikemik Karaginan Yang Diperoleh Dari Alga Merah (*Kappaphycus Alvarezii*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan.

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efek antihiperglikemik karaginan hasil ekstraksi alga merah (*Kappaphycus alvarezii*) asal perairan Takalar, Sulawesi Selatan terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan. Penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, tiap kelompok terdiri dari 3 ekor tikus. Kelompok I sebagai kontrol normal, kelompok II sebagai kontrol negatif, kelompok III diberikan karaginan dosis 5 mg/200gBB, kelompok IV diberikan karaginan dosis 10 mg/200gBB, kelompok V diberikan karaginan dosis 15 mg/200gBB, kelompok VI diberikan glibenklamid sebagai kontrol positif. Setiap kelompok diberikan perlakuan secara per oral selama 30 hari. Dari hasil pengukuran hari ke-30 menunjukkan perbedaan peningkatan dan penurunan kadar glukosa darah yakni kelompok I dan II terjadi peningkatan masing-masing sebesar 1,90%; 17,91%, pada kelompok III, IV, V, VI terjadi penurunan masing-masing sebesar 47,1%; 77,8%, 60,92%; 80,92%. Hasil analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara Kelompok I, III, IV, V, VI dengan kelompok II sebagai kontrol negatif. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian karaginan dosis 5 mg/200gBB, 10 mg/200g BB, dan 15 mg/200g BB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci: Karaginan, metode induksi aloksan, Kadar glukosa darah.

ABSTRACT

BIANCA EMANUELA. Antihyperglycemic Effectivity Of Carrageenan From Red Algae (*Kappaphycus Alvarezii*) On Blood Glucose Levels Of Alloxan-Induced Rats (*Rattus Norvegicus*)

This research was conducted to determine antihyperglycemic effect of carrageenan extracted from red algae (*Kappaphycus alvarezii*) from Takalar waters, South Sulawesi on blood glucose levels of alloxan-induced rats. This research was divided into 6 treatments groups, each group consisting of 3 male wistar rats. Group I as normal control, group II as negative control, group III was given carrageenan at a dose of 5 mg / 200gBB, group IV was given carrageenan at a dose of 10 mg / 200gBB, group V was given carrageenan at a dose of 15 mg / 200gBB, group VI was given glibenclamide as a positive control. Each group was given treatment orally for 30 days. From the results of the measurement on the 30th day, it shows the difference in the increase and decrease in blood glucose levels, namely groups I and II have an increase of 1.90%; 17.91%, in groups III, IV, V, VI decreased respectively by 47.1%; 77.8%, 60.92%; 80.92%. The results of statistical analysis showed a significant difference between Group I, III, IV, V, VI and group II as negative controls. Thus it can be concluded that the administration of carrageenan at a dose of 5 mg / 200gBB, 10 mg / 200g BW, and 15 mg / 200g BW can reduce blood glucose levels of alloxan-induced white rats

Keywords: carrageenan, alloxan induction method, blood glucose level.

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Glukosa Darah	5
II.2 Hiperglikemia	8
II.3 Diabetes Mellitus	8
II.3.1 Klasifikasi Diabetes	9
II.3.2 Gejala Diabetes Mellitus	10
II.3.3 Terapi Non Farmakologi dan Farmakologi Diabetes Mellitus	11
II.4 Rumput Laut merah <i>Kappaphycus alvarezii</i>	13
II.4.1 Klasifikasi <i>Kappaphycus alvarezii</i>	14
II.4.2 Morfologi <i>Kappaphycus alvarezii</i>	15
II.4.3 Kandungan kimia <i>Kappaphycus alvarezii</i>	16
II.5 Karaginan	17
II.6 Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus Norvegicus</i>)	20
II.6.1 Taksonomi Tikus Putih Galur Wistar	20
II.7 Glibenklamid	20

II.8 Aloksan	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	23
III.1 Alat dan Bahan	23
III.2 Hewan Uji	23
III.3 Metode Kerja	24
III.3.1 Penyiapan Hewan Uji	24
III.3.2 Pembuatan Larutan Aloksan	24
III.3.3 Penyiapan Larutan Karaginan	24
III.3.4 Pembuatan Suspensi Glibenklamid	25
III.3.5 Penginduksian Aloksan Pada Tikus	25
III.3.6 Perlakuan Hewan Uji	26
III.3.7 Pengukuran Kadar Glukosa Darah	27
III.3.8 Analisis Kadar Glukosa	27
III.4 Analisis Statistik	28
III.5 Etik Penelitian	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	37
V.1 Kesimpulan	37
V.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	42

DAFTAR TABEL

1. Hasil Pemeriksaan Glukosa Darah	30
2. Presentase penurunan kadar glukosa darah	31
3. Kadar Glukosa Darah	44
4. Tes Distribusi Normal	48
5. One way Anova	49
6. Post Hoc Tests	50
7. Uji Repeated Measures Anova	57

DAFTAR GAMBAR

1. Jalur metabolisme Karbohidrat	5
2. Kappaphycus Alvarezii	15
3. Serbuk Karaginan	17
4. Tipe Karaginan	18
5. Tikus Putih	20
6. Kurva Perubahan Kadar Glukosa Darah	32
7. Proses Adaptasi Hewan Uji	72
8. Penginduksian Aloksan	72
9. Penimbangan Karaginan	72
10. Larutan Karaginan	72
11. Penimbangan tikus	72
12. Perlakuan Hewan Uji	73
13. Pembiusan tikus dengan eter	73
14. Pengambilan darah tikus	73
15. Alat Sentrifugasi	74
16. Alat Humalyzer	74
17. Serum Darah tikus	74

DAFTAR LAMPIRAN

1. Skema Kerja Penelitian	42
2. Perhitungan Dosis	43
3. Data Hasil Penelitian	44
4. Analisis statistik	48
5. Dokumentasi Penelitian	73
6. Kode Etik Penelitian	76

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus merupakan penyakit kelainan metabolik glukosa yang juga akan mempengaruhi sistem metabolisme karbohidrat, lemak, protein dalam tubuh dengan gejala poliuria, polidipsi, dan polifagia (Wijayakusuma, 2008). Penyakit ini mengalami peningkatan setiap tahunnya dan telah mencapai tingkat yang mengkhawatirkan. Menurut WHO (Organisasi Kesehatan Dunia) 422 juta orang diseluruh dunia menderita diabetes termasuk di negara-negara berpenghasilan rendah maupun menengah. Menurut International Diabetes Federation (IDF), Indonesia menempati urutan 7 terbesar dalam jumlah penderita diabetes usia 20-79 tahun. Pada tahun 2019 jumlah penderita diabetes di Indonesia sekitar 11.5 juta orang dan diperkirakan akan terus meningkat pada tahun 2045 mencapai 18.2 juta orang.

Dalam penanganan diabetes dengan menggunakan obat sintetik memiliki beberapa efek samping yang mengurangi kepatuhan terapi, dalam jangka panjang efek samping yang dapat timbul seperti hipoglikemia, mual, kenaikan berat badan, diare, asidosis laktat, retensi cairan dalam tubuh, kekurangan vitamin B12, tremor, konstipasi (Putra *et al.*, 2017). Hal ini menyebabkan sebagian besar penderita diabetes mulai melirik pengobatan alternatif lain dengan memanfaatkan bahan alam yang dipercaya memiliki efek samping

lebih sedikit dan harga lebih murah. Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan yaitu rumput laut (Karim *et al.*, 2019). Rumput laut Indonesia dikenal dengan kualitasnya yang baik dan banyak diminati industri karena mengandung karaginan, agar-agar, dan alginat yang cukup tinggi (Ditjen Pen, 2013).

Karaginan terdapat dalam dinding sel rumput laut atau matriks intraselulernya. Salah satu jenis rumput laut merah yang dapat diekstraksi yaitu jenis *Kappaphycus alvarezii*. Rumput laut penghasil kappa karaginan ini banyak dibudidayakan di perairan Takalar, Sulawesi Selatan (Peranginangin *et al.*, 2013). Selain kandungan nutrisi berupa lemak dan berbagai senyawa mineral, *Kappaphycus alvarezii* mengandung karaginan yang berupa serat pangan sebesar 78,94% (Astawan *et al.*, 2004).

Kandungan serat dari karaginan menimbulkan dugaan adanya efek hipoglikemik. Meskipun mekanisme lengkapnya masih terus diteliti, serat makanan diketahui dapat memodifikasi metabolisme lipid sehingga memberikan efek jangka panjang pada pengontrolan kolesterol dan gula darah (Hardoko, 2006). Pada penelitian Wikanta *et al.* (2002), dilaporkan bahwa serat makanan terutama yang larut air berguna untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus dan membantu proses perbaikan pankreas tikus yang mengalami kerusakan akibat induksi aloksan.

Aloksan merupakan salah satu senyawa kimia yang dapat menyebabkan diabetes mellitus tergantung insulin pada hewan percobaan dengan karakteristik mirip diabetes tipe 1 pada manusia (Anggria, 2019; Irdalisa *et al.*, 2015).

Pemberian serat pangan larut air dalam jangka waktu lama dapat meningkatkan viskositas usus halus, menghambat difusi glukosa, dan akan menunda penyerapan dan pencernaan karbohidrat (Nafisah *et al.*, 2014). Efek ini memiliki dampak positif dalam pengembangan potensi karaginan sebagai suatu serat pangan untuk mengurangi laju penyerapan glukosa, sehingga tubuh tidak akan mengalami kelebihan glukosa. Berdasarkan uraian tersebut maka pada penelitian dilakukan pengujian untuk mengevaluasi efek karaginan terhadap kadar glukosa darah pada hewan coba tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian karaginan dari alga merah (*Kappaphycus alvarezii*) asal perairan Takalar, Sulawesi Selatan dengan dosis 5 mg/200g BB, 10 mg/200g BB, 15 mg/200 g BB dapat memberi efek antihiperlipidemik terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi aloksan ?

I.3 Tujuan Penelitian

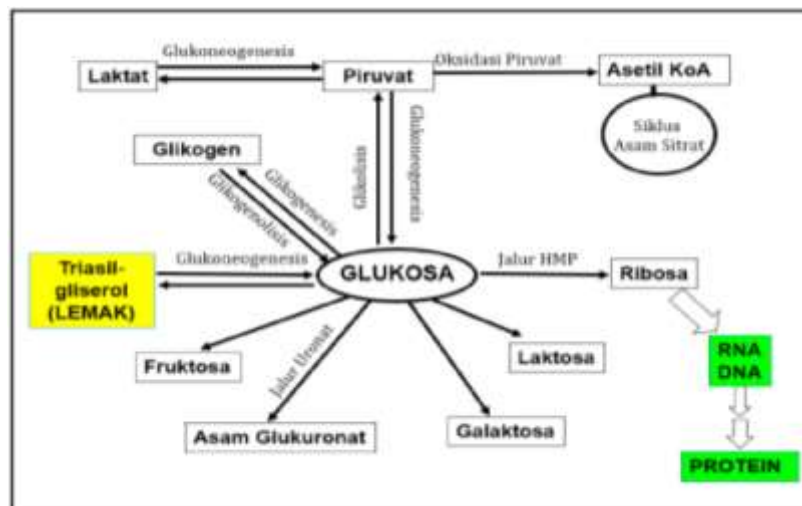
Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antihiperglikemik karaginan hasil ekstraksi alga merah (*Kappaphycus alvarezii*) asal perairan Takalar, Sulawesi Selatan. Efek terhadap penurunan kadar glukosa darah akan dievaluasi pada pemberian karaginan dosis 5 mg/200gBB, 10 mg/200gBB, atau 15 mg/200gBB pada tikus putih yang diinduksi hiperglikemik menggunakan aloksan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Glukosa Darah

Karbohidrat yang dimakan oleh manusia akan mengalami proses pencernaan oleh enzim-enzim pencernaan. Hasil pencernaan karbohidrat (polisakarida) adalah monosakarida yang selanjutnya akan dimetabolisme dan digunakan oleh sel-sel dalam tubuh untuk melakukan aktivitasnya, terutama sebagai sumber energi maupun sebagai sumber pembentukan senyawa lainnya yang diperlukan tubuh untuk dapat berfungsi secara normal (Firani, 2017). Glukosa merupakan pusat dari semua metabolisme dimana semua jenis sel manusia menggunakan glukosa untuk memperoleh energi. Gula lain dalam makanan terutama fruktosa dan galaktosa diubah menjadi glukosa atau zat antara dalam metabolisme glukosa (Marks *et al.*, 2000).



Gambar 1. Jalur metabolisme Karbohidrat (Firani, 2017)

Pada metabolisme karbohidrat terdapat berbagai jalur reaksi biokimia, antara lain yaitu jalur glikolisis, oksidasi piruvat dan siklus asam sitrat. Ketiga jalur merupakan jalur reaksi oksidasi glukosa yang berperan penting sebagai jalur penghasil energi. Hasil pencernaan makanan berupa glukosa akan diserap dan masuk ke dalam darah. Selanjutnya glukosa akan didistribusikan ke seluruh tubuh, terutama ke otak, hati, otot sel darah merah, ginjal, jaringan lemak dan jaringan lainnya. Tubuh sangat membutuhkan glukosa untuk menghasilkan energi di hati (Firani, 2017).

Tubuh manusia dapat menghasilkan glukosa dari senyawa non karbohidrat seperti lemak dan laktat melalui jalur reaksi glukoneogenesis yang sebagian besar terjadi di hati. Reaksi glukoneogenesis merupakan upaya tubuh untuk meningkatkan kadar glukosa dalam darah. Sebagian glukosa yang masuk ke dalam hati dan otot skeletal akan diubah menjadi glikogen melalui proses glikogenesis, Glikogen merupakan simpanan karbohidrat di hati dan di otot skeletal yang berperan sebagai cadangan energi saat tidak ada asupan makanan, jika diperlukan glikogen akan dipecah melalui proses glikogenolisis untuk menghasilkan glukosa. Glukosa di hati sebagian juga diubah menjadi asam glukuronat melalui jalur uronat. Asam glukuronat ini berperan penting untuk konjugasi bilirubin. Di jaringan Lemak, glukosa dapat diubah menjadi lemak berupa triasilgliserol. Triasilgliserol merupakan cadangan energi yang ditimbun dalam jaringan lemak. Oleh karena itu makan makanan

yang mengandung karbohidrat juga bisa memicu kegemukan. Glukosa juga dapat diubah menjadi fruktosa melalui reaksi yang menghasilkan sorbitol terlebih dahulu yang dikatalis oleh enzim sorbitol dehidrogenase. Jalur reaksi ini terutama meningkat pada kondisi penyakit tertentu seperti diabetes mellitus. Peningkatan sorbitol mendasari timbulnya berbagai komplikasi pada penyakit diabetes mellitus. Glukosa juga dibutuhkan untuk sintesis laktosa yang sangat penting bagi wanita yang sedang menyusui. Sebaliknya, galaktosa yang berasal dari pencernaan laktosa bisa diubah menjadi glukosa di hati (Firani, 2017).

Glukosa yang merupakan salah satu bentuk hasil metabolisme karbohidrat dikontrol oleh insulin. Insulin memiliki efek utama adalah menurunkan kadar gula darah. Penurunan kadar gula dapat terjadi karena transport membrane terhadap glukosa ke dalam sel meningkat, khususnya ke dalam sel-sel otot. Insulin menghambat perombakan glikogen menjadi glukosa dan konversi asam amino atau asam lemak menjadi glukosa (Manurung *et al.*, 2017).

II.2 Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi terjadinya peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal yakni lebih dari 140 mg/dl bahkan sampai melebihi 400 mg/dl akibat ketidakmampuan pankreas dalam menghasilkan cukup insulin maupun ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin yang dihasilkan dengan baik, hiperglikemia merupakan gejala penyakit yang mengarah pada diabetes mellitus (Tandra, 2010).

II.3 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus merupakan penyakit metabolik yang berlangsung kronik dimana penderita tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup ataupun tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah dan baru dirasakan setelah terjadi komplikasi lanjut pada organ tubuh (Misnadiarly, 2006). Diabetes mellitus ditandai dengan kadar glukosa puasa ≥ 126 mg/dL dan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL, dimana kadar glukosa antara 100 dan 125 mg/dL (6.1-7.0 mmol/L) dapat dikatakan keadaan prediabetes (Fandinata *et al.*, 2020).

II.3.1 Klasifikasi Diabetes Mellitus

1. Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes tipe 1 biasa juga disebut IDDM (*insulin dependent diabetes Mellitus*) karena tergantung insulin yang merupakan kelainan sistemik akibat terjadinya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai oleh hiperglikemia kronik. Keadaan ini diakibatkan oleh kerusakan sel beta pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti sehingga menyebabkan kekurangan insulin mutlak dan harus mendapatkan insulin dari luar tubuh. Umumnya muncul pada usia muda (Nusantara *et al.*, 2019).

2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 disebut sebagai diabetes yang tidak tergantung pada insulin. 90-95% kasus DM adalah tipe ini yang terjadi pada usia diatas 30 tahun. Pada tipe 2 insulin menjadi tidak sensitive atau resistensi insulin. Penatalaksanaan utama pada tipe ini adalah olahraga dan diet yang tepat, bila diperlukan akan mendapat obat oral (Nies *et al.*, 2018).

3. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes gestasional merupakan diabetes yang terjadi karena kehamilan. Terjadi pada 2-5% dari kasus kehamilan, biasanya mulai pada trimester ke II-III dan dapat berlanjut setelah kehamilan menjadi DM tipe 2

ketika Riwayat keluarga memiliki Riwayat DM dan obesitas. Penyebab dari DM tipe gestasional adalah karena hormon yang disekresikan oleh plasenta, hormone inilah yang menghambat kerja insulin. Komplikasi yang dialami berupa makrosomia (Nies *et al.*, 2018).

4. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Diabetes mellitus yang berhubungan dengan kondisi lainnya , dimana beberapa penyakit yang telah diketahui dapat menyebabkan penyakit DM adalah penyakit pancreas, keabnormalan hormone, efek obatt seperti kortikosteroid dan preparat obat yang mengandung estrogen (Nies *et al.*, 2018).

II.3.2 Gejala Diabetes Mellitus

Gejala dan tanda-tanda penyakit diabetes mellitus dapat digolongkan menjadi gejala akut dan gejala kronik. Pada gejala akut yang ditunjukkan paling umum yaitu banyak makan (polifagia), banyak minum (polidipsia), banyak kencing (poliuria). Pada gejala kronik atau menahun biasanya diabetes tidak menunjukkan gejala akut atau mendadak, tetapi penderita akan menunjukkan gejala sesudah beberapa bulan atau beberapa tahun mengidap penyakit ini. Gejala kronik yang timbul seperti kesemutan, kulit terasa panas atau tertusuk jarum, terasa tebal dikulit sehingga kalua berjalan seperti diatas bantal, kram, Lelah, mudah mengantuk, mata kabur (Tjokroprawiro, 2011).

II.3.3 Terapi Non Farmakologi dan Farmakologi Diabetes Mellitus

Terapi non farmakologi dan farmakologi diberikan bersama dengan pengaturan makan dan Latihan Jasmani atau gaya hidup sehat. Terapi farmakologis terdiri dari bentuk suntikan dan obat oral. Obat antihiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan yaitu (Ulfa *et al.*, 2020):

1. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue)

a. Sulfonilurea

Golongan obat ini memiliki efek utama dalam meningkatkan sekresi insulin oleh hati sel beta pankreas. Efek samping adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan resiko tinggi hipoglikemia yakni orang tua, gangguan hati, dan ginjal.

b. Glinid

Obat dengan cara kerja sama dengan sulfonilurea dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua macam obat yaitu Repaglinid (derivat azamm benzoate), dan nateglinid (derivate fenilalanin). Obat ini diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian secara oraldan dieksresi cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia postprandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

2. Peningkat sensitivitas terhadap insulin

a. Metformin

Obat ini memiliki efek mengurangi produksi glukosa hati (gluconeogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada Sebagian besar kasus DM tipe 2. Metformin tidak diberikan pada keadaan gangguan hati berat, dan asien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia. Efek samping berupa gangguan saluran pencernaan seperti dyspepsia.

b. Tiazolidindion

Obat ini merupakan obat agonis dari peroxisome profilefator activated receptor gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, hati. Obat ini dapat menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkat glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa jaringan perifer. Obat dikontraindikasikan dengan gagal jantung, obat yang masuk dalam golongan ini yaitu pioglitazone.

3. Penghambat Absorpsi Glukosa Di Saluran Pencernaan

a. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan memperlambat absorbs glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat alfa glukosidase tidak digunakan pada gangguan hati yang berat. Efek samping yang dapat terjadi berupa

penumpukan gas dalam usus atau bloating sehingga sering menimbulkan flatus, contoh obat golongan ini yaitu acarbose.

4. Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Golongan Obat ini menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (glucose like peptide-1) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah, contoh obat golongan ini yaitu sitagliptin dan Linagliptin.

5. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)

Golongan obat ini digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2. Golongan obat ini bekerja dengan cara mencegah penyerapan glukosa dari darah yang disaring di ginjal yang akan membantu menurunkan glukosa darah. Contoh obat golongan ini yaitu Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, dan Ertugliflozin.

II.4 Rumput Laut merah *Kappaphycus alvarezii*

Rumput laut merupakan salah satu organisme tingkat rendah yang keberadaannya sangat melimpah di perairan Indonesia. Indonesia memiliki sekitar 600 jenis rumput laut. Salah satu jenisnya yaitu rumput laut merah. Rumput laut ini kaya akan hidrokoloid berupa karaginan dan agar. Jenis-jenis rumput laut merah yaitu *Euचेuma cottoni* atau *Kappaphycus alvarezii*,

Eucheuma spinosum, *Gracillaria sp*, *Gelidium*, dan masih banyak lagi (Firdaus, 2019).

Kappaphycus alvarezii sebagai salah satu jenis rumput laut merah. Jenis ini banyak mengandung karaginan dengan tipe kappa. Rumput laut ini ditemukan pada daerah sekitar lintang 20 derajat khatulistiwa tepatnya tersebar di daerah indo-pasifik. *Kappaphycus alvarezii* ditemukan pada kawasan perairan dangkal yang masih terendam air ketika surut. *Kappaphycus alvarezii* telah banyak dibudidayakan di daerah Jawa, Bali, NTB, Maluku dan Sulawesi. Rumput laut ini umumnya melekat pada substrat dengan bantuan alat berupa cakram di lingkungan alamnya. Bentuk thallus sangat bervariasi mulai dari yang sederhana sampai bentuk kompleks dengan warna hijau, hijau kuning, abu-abu atau merah (Nugroho *et al.*, 2015).

II.4.1 Klasifikasi *Kappaphycus alvarezii*

Eucheuma cottoni merupakan salah satu jenis rumput laut merah (Rhodophyceae) dan berubah nama menjadi *Kappaphycus alvarezii* karena karaginan yang dihasilkan termasuk fraksi kappa karaginan. Klasifikasi dari *Kappaphycus alvarezii* sebagai berikut (Santoso *et al.*, 2018):

Kingdom : Plantae
 Divisi : Rhodophyta
 Kelas : Rhodophyceae
 Ordo : Gigartinales
 Famili : Solieracea
 Genus : *Eucheuma*
 Species : *Eucheuma Cottoni*



Gambar 2. *Kappaphycus alvarezii*
(Kasim et al., 2019)

Kappaphycus alvarezii

II.4.2 Morfologi *Kappaphycus alvarezii*

Secara fisik, *Kappaphycus alvarezii* mempunyai thallus berbentuk silindris, permukaan licin, dan *cartilogeneus*. Warnanya tidak selalu tetap tergantung lingkungan. Duri-duri pada thallus runcing memanjang, agak jarang, dan tidak tersusun melingkari *thallus*. Percabangan ke berbagai arah dengan batang-batang utama keluar saling berdekatan ke daerah pangkal. Cabang pertama dan kedua tumbuh membentuk rumpun yang rimbun dengan ciri khusus mengarah ke arah datangnya sinar matahari. *Kappaphycus alvarezii* tumbuh baik di daerah pantai terumbu, habitat khas adalah daerah yang aliran air lautnya tetap, variasi suhu harian kecil, dan substrat batu karang mati (Wibowo et al., 2014).

II.4.3 Kandungan *Kappaphycus alvarezii*

Secara umum rumput laut mengandung air sekitar 16-20%, protein sekitar 2.3-5.9%, lemak sekitar 0.3-0.55%, Karbohidrat sekitar 67.85-76.15%, abu sekitar 3.4-3.6%. Rumput laut juga banyak mengandung mineral seperti Iodium, Kalsium, Besi, dan Magnesium. Kandungan dari *Kappaphycus alvarezii* yaitu senyawa hidrokoloid yang terdiri dari ester kalium, natrium, magnesium, kalsium sulfat, galaktosa, dan 3.6 *anhydrogalaktocopolimer*. Struktur molekulnya merupakan polisakarida rantai panjang yang tidak bercabang dan tersusun dari gugus 3.6-anhydro-D-galactose dan sulfat ester grup (Sumampouw, 2019).

Kappaphycus alvarezii mengandung kadar air sebesar 21.9%, protein sebesar 5.12%, lemak sebesar 0,13%, karbohidrat sebesar 13.38%, serat kasar sebesar 1.39%, abu sebesar 14.21%, mineral 52.85 ppm, kalsium sebesar 0.18 ppm, besi sebesar 0.768 ppm, Pb sebesar 0.21mg/100g, Vit B1 (thiamin) sebesar 2.26 mg/100g, Vit B2 (robiflavin) 43mg/100g, karaginan sebesar 65.75%, serat pangan total 78.94%, Iodium sebesar 282.93% (Anngadiredja *et al.*, 2006; Astawan *et al.*, 2004; Handayani dan Aminah, 2011).

II.5 Karaginan

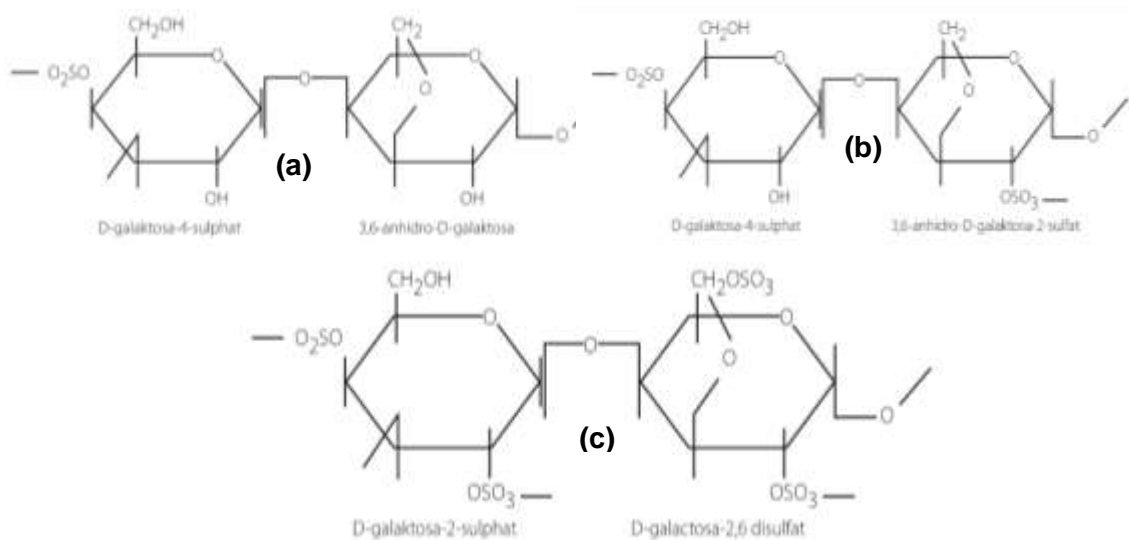
Karaginan terdapat dalam dinding sel rumput laut atau matriks intraselulernya. Polisakarida harus mengandung 20% sulfat berdasarkan berat kering untuk diklasifikasikan sebagai karaginan. Berat molekul karaginan yaitu sekitar 100-800 ribu Dalton (Peranginangin *et al.*, 2013).



Gambar 3. Serbuk Karaginan

Karaginan merupakan senyawa yang termasuk polisakarida hidrofilik linier yang memiliki berat molekul tinggi yang tersusun dari disakarida berulang dengan unit galaktosa dan 3.6 anhidro-galaktosa (3.6 AG), terdiri atas grup sulfat dan nonsulfat, bergabung dengan rantai glikosidik dengan ikatan α -(1,3) dan β -(1,4) yang bertukar. Karaginan berfungsi sebagai stabilisator, bahan pengental, gelling agent, dan pengemulsi, sifat dari karaginan ini dimanfaatkan oleh industri makanan, obat-obatan, kosmetik, tekstil, cat, pasta gigi dan industri lainnya (Santoso *et al.*, 2018). Karaginan dapat mengurangi tingkat glukosa darah pada manusia, dimana karaginan yang merupakan serat larut air dapat mengurangi jumlah karbohidrat yang mencapai aliran darah dengan

menunda penyerapan di usus kecil. Karaginan dapat mengendalikan hiperglikemia dengan menghambat enzim hidrolisis karbohidrat seperti α -glukosidase dan α -amilase dalam sistem pencernaan. Enzim α -glukosidase di lumen usus memainkan peran utama dalam pencernaan karbohidrat yang akan meningkatkan degradasi pati dan oligosakarida menjadi monosakarida sebelum dapat diserap sehingga akan menyebabkan penurunan peningkatan kadar glukosa darah (Suganya *et al.*, 2016).



Gambar 4. (a) Kappa; (b) Iota; (c) Lambda (Santoso, et al., 2018)

Karaginan dibagi atas 3 kelompok yaitu kappa, iota dan lambda karaginan. Kappa karaginan tersusun dari (1,3)-D-Galaktosa-4-sulfat dan (1,4)-3,6anhidro-D-galaktosa, kappa mengandung sulfat kurang dari 28%, dalam air dingin hanya garam natriumnya saja yang larut, larut pada temperatur 70°C , larut dalam susu panas dan tidak larut pada susu dingin,

kappa membentuk gel dengan ion kalium, jenis rumput laut penghasil kappa karaginan yaitu *Kappaphycus alvarezii*, *Chondrus crispus*, *Gigartina skottsbergii*, *Sarcothalia crispate* (Peranginangin *et al.*, 2013).

Iota karaginan ditandai dengan adanya 4-sulfat ester pada setiap residu D-glukosa dan gugusan 2-sulfat ester pada setiap gugusan 3,6-anhidro-G-galaktosa. Pada iota karaginan hanya garam natrium saja yang larut dalam air dingin, iota larut dalam air dengan temperature 70°C keatas, larut dalam susu panas dan tidak larut pada susu dingin, iota membentuk gel dengan ion kalsium, jenis rumput laut penghasil iota karaginan yaitu *Eucheuma denticulatum* (Peranginangin *et al.*, 2013).

Lambda karaginan berbedan dengan kappa dan iota, lambda memiliki residu disulfate (1-4)D-galaktosa, sedangkan kappa dan iota memiliki gugus 4-fosfat ester, lambda karaginan dapat larut dalam air dingin dan air panas, larut dalam susu panas dan dalam susu dingin membentuk dispersi, lambda karaginan tidak dapat membentuk gel, jenis rumput laut penghasil lambda karaginan yaitu *Chondrus crispus*, *Gigartina skottsbergii*, dan *Sarcothalia crispate*. Semua jenis karaginan stabil pada pH netral dan alkali, dan pada pH asam akan terhidrolisis (Peranginangin *et al.*, 2013).

II.6 Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Tikus merupakan salah satu hewan yang sering digunakan untuk penelitian medis selama bertahun-tahun dengan karakteristik genetik hampir sama dengan manusia. Tikus lebih cepat berkembang biak, pemeliharaan lebih mudah dan harga tikus lebih murah. Pemilihan tikus jantan dibandingkan tikus betina karena tikus jantan tidak berpengaruh pada siklus hormonal yang nantinya akan berpengaruh pada hasil penelitian atau periode pertumbuhan lebih lama dibandingkan tikus betina. Tikus putih biasanya digunakan dalam mempelajari dan memahami keadaan patologis yang kompleks seperti dalam penelitian hipertensi dan diabetes (Angria, 2019).

II.6.1 Taksonomi Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut (Sadgala, 2010):

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Kelas : Mamalia
 Ordo : Rodentia
 Famili : Muridae
 Genus : Rattus
 Spesies : *Rattus Norvegicus*



Gambar 5. Tikus putih (*Rattus Norvegicus*)

II.7 Glibenklamid

Glibenklamid merupakan obat diabetes golongan sulfonilurea yang sukar larut dalam air. Setelah pemberian oral glibenklamid dapat diabsorpsi dengan cepat dan baik, glibenklamid diberikan dalam dosis tunggal, dosis sehari 5-20 mg. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum setelah 36 jam (Barorah *et al.*, 2011). Glibenklamid bekerja terutama dalam meningkatkan sekresi insulin dan perbaikan sel beta pankreas. Glibenklamid bertindak dengan menghambat ATP-sensitive potassium channels pada sel beta pankreas sehingga membran sel terdepolarisasi menyebabkan tingkat kalsium intraselular meningkat pada sel beta pankreas yang akhirnya merangsang pelepasan insulin dan perbaikan sel beta pankreas (Walean *et al.*, 2020).

II.8 Aloksan

Aloksan merupakan suatu senyawa kimia yang digunakan dalam induksi diabetes pada hewan untuk penelitian. Aloksan dapat diberikan melalui rute intravena, subkutan dan intraperitoneal. Dosis 65 mg/kg BB diberikan melalui rute intravena sedangkan untuk rute subkutan dan intraperitoneal diberikan dosis 2- 3 kali dari dosis intravena. Aloksan akan menghasilkan radikal hidroksil yang aktif menyebabkan diabetes mellitus tergantung insulin hewan dengan kriteria hampir mirip dengan diabetes tipe 1 pada manusia. Aloksan terakumulasi didalam sel beta pankreas melalui proses transporter

glukosa GLUT 2 ke dalam sitosol. Adanya tiol intraseluler yang paling utama glutathion menyebabkan aloksan akan menghasilkan reactive oxygen species (ROS) . Aloksan akan membangkitkan ROS dengan proses siklus reaksi yang akan menghasilkan reduksi berupa dialuric acid yang akan mengalami suatu siklus redoks dan akan menghasilkan radikal superoksida dan akan bermutasi menghasilkan hidrogen peroksida yang akan mengalami katalis besi dan menghasilkan radikal hidroksil. Radikal hidroksil ini yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel beta pankreas pada hewan uji (Angria, 2019).