

SKRIPSI
PENGARUH BENTUK SEDIAAN GRANUL
KARAGENAN TERHADAP AKTIVITAS
ANTIHIPERGLIKEMIK TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN

EFFECT OF CARRAGEENAN GRANULE ON THE
ANTIHYPERGLYCEMIC ACTIVITIES OF WISTAR
RAT INDUCED BY ALLOXAN

Disusun dan diajukan oleh

DESI ANDRIANI FAIS

N011 17 1315



PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

**PENGARUH BENTUK SEDIAAN GRANUL KARAGENAN TERHADAP
AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

**EFFECT OF CARRAGEENAN GRANULE ON THE
ANTIHYPERGLYCEMIC ACTIVITIES OF WISTAR RAT INDUCED BY
ALLOXAN**

SKRIPSI

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

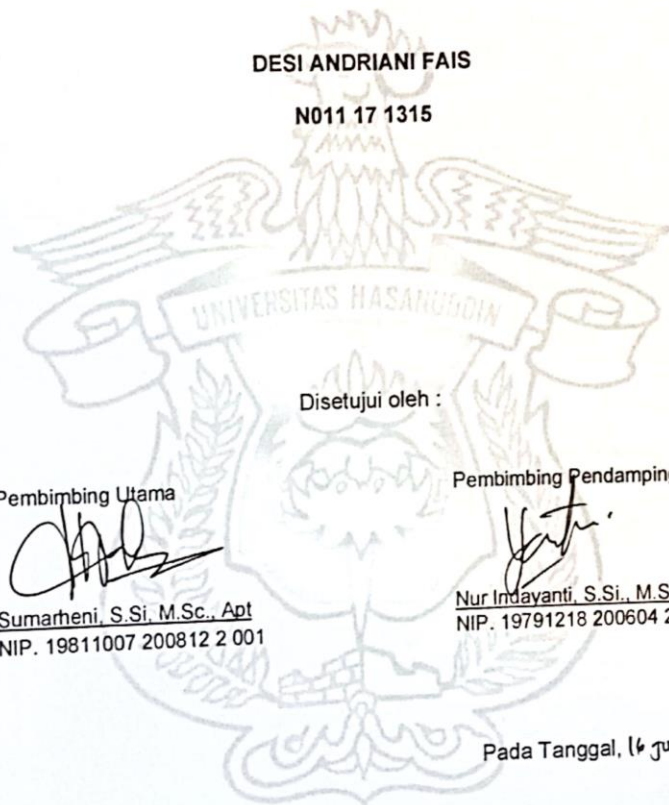
**DESI ANDRIANI FAIS
N011 17 1315**

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

**PENGARUH BENTUK SEDIAAN GRANUL KARAGENAN TERHADAP
AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

DESI ANDRIANI FAIS

N011 17 1315



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

Nur Indayanti, S.Si., M.Si
NIP. 19791218 200604 2 003

Pada Tanggal, 16 Juli 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH BENTUK SEDIAAN GRANUL KARAGENAN TERHADAP AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Disusun dan diajukan oleh

DESI ANDRIANI FAIS
N011 17 1315

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




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

Pembimbing Pendamping



Nur Indayanti, S.Si., M.Si
NIP. 19791218 200604 2 003

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Desi Andriani Fais
Nim : N011 17 1315
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Pengaruh Bentuk Sediaan Granul Karagenan terhadap Aktivitas
Antihyperglisemik Tikus Wistar 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,


Desi Andriani Fais

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim, alhamdulillah robbil 'alamin atas segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar S1 pada program studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis juga menyadari bahwa pada penyusunan skripsi ini, banyak masalah dan kendala yang dihadapi, namun dengan adanya doa dan dukungan dari berbagai pihak maka skripsi tidak akan dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, perkenankan penulis menyampaikan dengan tulus dan penuh rasa hormat untuk menyampaikan banyak terima kasih kepada :

1. Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. selaku pembimbing utama dan ibu Nur Indayanti, S.Si., M.Si. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu membimbing dan memberi masukan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Bapak Dr. A. Ilham Makhmud dan ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt. yang telah memberikan saran, kritik dan masukan terhadap penelitian penulis.
3. Dekan Fakultas Farmasi, para Wakil Dekan, serta bapak/ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, atas ilmu, motivasi dan pengalamannya selama penulis berkuliah di Fakultas Farmasi dan juga

untuk seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam pengurusan administrasi selama perkuliahan hingga penulis menyelesaikan skripsi ini.

4. Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan nasehat selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Bapak Dr. Muh. Aswad, S.Si., M.Si., Apt. dan Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. yang telah membantu selama pengurusan seminar.
6. Teman-teman Istiqomah Squad Paramita Sudirman, Nur Eka Sukma, Eka Fitriani, Risda Ridwan, Nur Sakinah, Asmira S., Kharismayanti Kahar, Ainun Rahmi Tito yang selalu mendukung, mendoakan, memberi semangat, motivasi, dan berbagi keluh kesah kepada penulis selama SMA sampai saat ini.
7. Pengurus LD Salsabil FF-UH Departemen Kemuslimahan yang senantiasa mendoakan, memberikan semangat dan motivasi selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
8. Teman-teman penulis, Hasriani, Islamiaty Burhanuddin, Putri Alifyani, Fatmiani Atmin, Olivia Prianto, Fahmi Eriyanti, Rani Lestari, Munawarah, Putri Utami Haris yang telah menjadi tempat berbagi cerita selama penulis berkuliah di Fakultas Farmasi
9. Teman-teman penelitian Tikus Wistar Asniati Alik dan Bianca Emanuela yang telah bekerjasama dalam jalannya penelitian ini.

10. Teman-teman angkatan 2017 (CLOSTRIDUM) dan Korps Asisten Farmasi Klinik yang telah memberikan pengalaman berharga selama penulis berkuliah di Fakultas Farmasi Unhas

Akhirnya, semua ini tiada artinya tanpa dukungan moril dari kedua orang tua tercinta bapak Ismail dan Ibu Fatimah serta saudara-saudara penulis Muh. Nadir Fais, Raehanah Putri Fais, Afra Qanithah Fais atas segala pengorbanan, doa, motivasi dan semangat sehingga penulis bisa sampai pada tahap ini.

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih terdapat banyak kesalahan yang tidak disadari oleh penulis. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala membalas semua kebaikan yang telah diberikan dan semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembangunan dan pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dibidang Farmasi. Aamiin.

Makassar, 15 Juli 2021


Desi Andriani Fais

ABSTRAK

Desi Andriani Fais. Pengaruh Bentuk Sediaan Granul Karagenan terhadap Aktivitas Antihiperqlikemik Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan (Dibimbing oleh Sumarheni dan Nur Indayanti).

Karagenan merupakan senyawa polisakarida yang menunjukkan potensi sebagai antihiperqlikemik. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh bentuk sediaan granul karagenan terhadap aktivitas antihiperqlikemik karagenan pada hewan tikus wistar yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan 18 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, tiap kelompok perlakuan terdiri dari 3 ekor tikus. Kelompok 1 diberikan aquades secara oral, kelompok 2 induksi aloksan dosis 150 mg/kgBB, kelompok 3 induksi aloksan dan karagenan secara oral, kelompok 4 induksi aloksan dan granul karagenan secara oral, kelompok 5 induksi aloksan dan karagenan murni secara oral dan kelompok 6 induksi aloksan dan glibenklamid dosis 5 mg secara oral. Perlakuan dilakukan selama 30 hari kemudian pengukuran kadar glukosa dilakukan pada hari ke-15 dan 30.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah pada hari ke-15 dan 30 pada kelompok perlakuan 3 yaitu 263,03 mg/dL dan 95,88 mg/dL, pada perlakuan 4 yaitu 168,10 mg/dL dan 87,04 mg/dL, pada perlakuan 5 yaitu 421,6 mg/dL dan 72,09 mg/dL dan pada perlakuan 6 yaitu 169,37 mg/dL dan 80,49 mg/dL. Berdasarkan hasil uji statistik tidak terdapat perbedaan signifikan pada kelompok perlakuan karagenan dengan granul karagenan. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa formulasi karagenan dalam bentuk granul karagenan tidak mempengaruhi efektivitas karagenan dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Kata kunci : Aloksan, antihiperqlikemik, granul karagenan, kadar glukosa darah, karagenan.

ABSTRACT

Desi Andriani Fais. Effect of Carrageenan Granule on the Antihyperglycemic Activities of Wistar Rat Induced by Alloxan (Supervised by Sumarheni dan Nur Indayanti).

Carrageenan is a polysaccharide that shows potential as an antihyperglycemic. This study aims to determine the effect of carrageenan granule dosage form on the antihyperglycemic activity of carrageenan in alloxan-induced Wistar rats. This study used 18 male Wistar rats which were divided into 6 treatment groups, each treatment group consisted of 3 rats. Group 1 was given distilled water orally, group 2 was induced an alloxan dose of 150 mg /kg BW, group 3 induced alloxan and carrageenan orally, group 4 induced alloxan and carrageenan granules orally, group 5 induced alloxan and pure carrageenan orally, and group 6 induced alloxan and glibenclamide 5 mg orally. The treatment was carried out for 30 days and then the measurement of glucose levels was carried out on the 15th and 30th days.

The results showed that the average blood glucose levels on the 15th and 30th days in treatment group 3 were 263,03 mg/dL and 95,88 mg/dL, in treatment 4 were 168,10 mg/dL and 87.04. mg/dL, in treatment 5 were 421,6 mg/dL and 72,09 mg/dL and in treatment 6 were 169,37 mg/dL and 80,49 mg/dL. Based on the results of statistical tests, there was no significant difference in the carrageenan treatment group with carrageenan granules. Thus it can be concluded that the formulation of carrageenan in the form of carrageenan granules does not affect the effectiveness of carrageenan in reducing blood glucose levels in alloxan-induced Wistar rats.

Keywords: Alloxan, antihyperglycemic, carrageenan granules, blood glucose levels, Carrageenan.

..

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Dabetes Mellitus	4
II.2 Alga Merah <i>Kappahicus alvarezii</i>	11
II.3 Karagenan	12
II.4 Tikus Wistar	14
II.5 Aloksan	15
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Hewan Uji	17

III.3 Metode Penelitian	17
III.3.1 Penyiapan Hewan Uji	17
III.3.2 Pengukuran Kadar Glukosa Darah Awal	18
III.3.3 Pembuatan Hiperglikemik pada Tikus	18
III.3.4 Pengukuran Kadar Glukosa Setelah Induksi	19
III.3.5 Penyiapan Larutan Uji	19
III.3.6 Perlakuan Hewan Uji	20
III.3.7 Analisis Kadar Glukosa Darah	21
III.3.8 Analisis Data	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	29
V.1 Kesimpulan	29
V.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	33

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Hasil pengukuran kadar glukosa	24
2. % Perubahan kadar glukosa	25
3. Hasil pengukuran kadar glukosa	36
4. Tes distribusi normal	37
5. <i>One Way Anova</i>	37
6. <i>Post hoc test</i>	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. <i>Kappahycus alvarezii</i>	12
2. Struktur karagenan	13
3. <i>Rattus novergicus</i>	14
4. Struktur kimia aloksan	15
5. Pembentukan ROS yang diinduksi aloksan	16
6. Grafik kadar glukosa darah	25
7. Proses adaptasi hewan coba	42
8. Penimbangan hewan coba	42
9. Penimbangan karagenan	42
10. Pemberian perlakuan	42
11. Tikus dibius dengan eter	42
12. Pengambilan darah tikus	42
13. Sentrifugasi darah	43
14. Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan humalizer	43

DAFTAR SINGKATAN

ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
NPH	= <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
THZ	= Thiazolidindion
ATP	= Adenin Trifosfat
P	= Probabilitas

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penelitian	33
2. Perhitungan dosis	34
3. Data hasil penelitian	36
4. Analisis statistik	37
5. Komposisi reagen	41
6. Dokumentasi penelitian	42
7. Kode etik penelitian	44

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Prevalensi penderita diabetes menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2019 diperkirakan secara global mencapai 432 juta orang (usia 20-70 tahun) dengan jumlah kematian mencapai 4,2 juta. Indonesia merupakan Negara dengan tingkat kasus penderita diabetes yang cukup tinggi. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) jumlah penderita diabetes di Indonesia mencapai 10,681,400 orang.

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak (Dipiro, *et al*, 2015). Penggunaan obat sintetik untuk pengobatan diabetes melitus dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti gagal jantung, anemia, pankreatitis, dll (Katzung *et al.*, 2012). Salah satu upaya yang dapat dilakukan oleh masyarakat Indonesia dalam pengobatan diabetes melitus adalah dengan memanfaatkan bahan alam Indonesia yang diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Rumput laut merupakan bahan alam yang ditemukan melimpah bahkan dibudidayakan khususnya di Indonesia bagian timur karena mengandung agar, alginate dan karagenan yang banyak dimanfaatkan dalam industri farmasi (Salim dan Ernawati, 2015; Estu dan Kusmendar,

2015). Karagenan adalah senyawa polisakarida yang dihasilkan oleh makro algae kelas *Rhodophyta* (alga merah) tersusun atas ester kalium, natrium, magnesium, dan kalium sulfat dengan galaktosa dan kopolimer 3,6 anhidro-galaktosa (Moelyono, 2016).

Kappaphycus alvarezii merupakan salah satu jenis alga merah yang menghasilkan kappa karagenan (Kasanah *et al.*, 2019). Alga merah jenis *Kappaphycus alvarezii* ini telah dibudidayakan diperairan Takalar, Sulawesi Selatan serta diketahui memiliki kandungan karagenan yang memenuhi derajat farmasetik (Kasim *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian Wikanta *et al.* (2008) karagenan dosis 10 mg/200gBB efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Suganya *et al.* (2016) yang menyatakan bahwa karagenan memiliki mekanisme penghambatan pada enzim α -glukosidase yang mendukung aktivitasnya sebagai antidiabetes. Akan tetapi secara umum diketahui bahwa efektivitas pengobatan suatu senyawa dapat mengalami perubahan setelah diformulasi menjadi sediaan.

Bentuk sediaan merupakan wujud obat yang akan diberikan kepada pasien dan hal tersebut dapat mempengaruhi kecepatan dan jumlah obat yang diserap oleh tubuh (Nuryati, 2017). Dengan demikian pada penelitian ini dilakukan pengujian antidiabetes terhadap bentuk sediaan karagenan dibandingkan dengan bahan baku karagenan yang diekstraksi dari *K. alvarezii* asal perairan Takalar. Efektivitas karagenan dalam menurunkan gula darah akan diuji secara *in vivo* menggunakan hewan uji tikus Wistar

yang diinduksi aloksan. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan coba tikus dengan dosis 150 mg/kgBB (Oshkondali *et al.*, 2019)

I.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh bentuk sediaan granul karagenan terhadap aktivitas antihiperlikemik karagenan pada hewan coba tikus wistar yang diinduksi aloksan ?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh bentuk sediaan granul karagenan terhadap aktivitas antihiperlikemik karagenan pada hewan coba tikus wistar yang diinduksi aloksan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak (Wellset *al.*, 2015). Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2019 Prevalensi penderita diabetes di Indonesia mencapai 10,681,400 orang.

klasifikasi diabetes mellitus dapat dibagi menjadi 3 sebagai berikut :

1. Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe 1 merupakan penyakit yang ditandai dengan kerusakan pada sel β -pankreas sebagai penghasil insulin yang menyebabkan defisiensi insulin absolut. Diabetes tipe 1 dapat disebabkan karena autoimun atau idiopatik (Walker, Roger, 2012)

2. Diabetes Tipe 2

Diabetes tipe 2 terjadi akibat perkembangan progresif dan disfungsi sel β -pankreas yang menyebabkan pankreas tidak mampu menghasilkan insulin untuk mengatasi resistensi insulin. 85% penderita diabetes tipe 2 mengalami obesitas (Walker, Roger, 2012).

3. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes mellitus gestasional (GDM) merupakan intoleransi karbohidrat yang mengakibatkan meningkatnya kadar glukosa darah dan diketahui pertama kali pada saat hamil (Alldredge, *et al.*, 2013).

II.1.1 Terapi Diabetes Mellitus

II.1.1.1 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi untuk penderita diabetes seperti diet, aktivitas fisik (olahraga), berhenti merokok dan menurunkan berat badan. Beberapa saran diet umum yang dapat diberikan kepada pasien diabetes yaitu:

- a. Makan makanan secara teratur, pilih jenis makanan yang tinggi serat seperti roti gandum dan sereal gandum.
- b. Kurangi mengonsumsi makanan berlemak, terutama lemak jenuh (hewani), mentega, margarine, dan keju. Pilih olahan susu yang rendah lemak seperti yoghurt dan makanan yang dipanggang, kukus atau oven daripada makanan yang digoreng.
- c. Kurangi mengonsumsi makanan manis dan gula. Minuman manis dapat meningkatkan kadar glukosa secara cepat.
- d. Kurangi konsumsi garam karena dapat meningkatkan tekanan darah. Garam dapat diganti dengan rempah-rempah.
- e. Minum alkohol secukupnya, 2 unit/hari untuk perempuan dan 3 unit/hari untuk pria (1 unit = $\frac{1}{2}$ liter bir), serta hindari minum alkohol

dalam kondisi perut kosong karena dapat memperburuk hipoglikemia (Walker, Roger, 2012).

1. Karbohidrat dan pemanis

Kadar glukosa dapat dipengaruhi oleh jumlah karbohidrat yang dikonsumsi. Konsumsi karbohidrat total tidak boleh melebihi 45-60% dari asupan energi. Jenis kacang-kacangan, makanan bertepung seperti roti gandum merupakan jenis karbohidrat dengan indeks glikemik rendah yang dapat dikonsumsi.

Alkohol mengandung karbohidrat dan dapat menyebabkan hiperglikemia jika dikonsumsi berlebih. Oleh karena itu, konsumsi alkohol harus dibatasi yaitu 14 unit untuk wanita dan 21 unit untuk pria dengan 1-2 hari tidak minum alkohol dalam seminggu.

Sukrosa atau gula tidak boleh dikonsumsi lebih dari 10% dari total energi. Maltitol, sorbitol dan xylitol dapat digunakan sebagai pengganti glukosa pada penderita diabetes. Pemanis seperti sakarin, siklamat, sukralosa dan aspartame dapat diberikan kepada pasien yang memiliki kelebihan berat badan (Walker, Roger, 2012).

2. Lemak

Obesitas merupakan masalah utama pada diabetes tipe 2, kandungan energi lemak lebih tinggi dibandingkan dengan karbohidrat dan protein yaitu lebih dari dua kali per satuan massa, oleh karena itu konsumsi lemak harus dibatasi. Konsumsi lemak tak jenuh tunggal seperti minyak zaitun dan minyak kanola (lobak) lebih baik digunakan karena

potensi aterogenik yang lebih rendah dibandingkan lemak jenuh seperti yang berasal dari daging sapi, babi, domba, produk susu murni, minyak sawit, minyak kelapa dan mentega kakao. Konsumsi lemak harus kurang dari 35% dari total konsumsi energi (Walker, Roger, 2012).

3. Protein

Asupan protein pada orang dewasa tanpa nefropati adalah 10-20% dari total energi atau kurang dari 1 g/kgBB, sedangkan pada orang dewasa dengan nefropati asupan protein harus dibatasi dan diperlukan pengawasan ahli diet (Walker, Roger, 2012).

4. Garam

Konsumsi Natrium klorida harus dibatasi maksimal 6 g/hari. Penurunan konsumsi garam dapat menurunkan tekanan darah.

II.1.1.2 Terapi Farmakogi

1. Insulin

- Insulin regular memiliki durasi kerja yang lebih lambat bila diberikan secara subkutan, untuk mencapai kontrol glukosa postprandial dan mencegah hipoglikemia postprandial maka injeksi diberikan 30 menit sebelum makan.
- Insulin Lisipro, aspartat dan glulisin merupakan analog insulin yang lebih cepat diserap, memiliki durasi kerja yang lebih cepat dan lebih baik dalam menurunkan glukosa darah postprandial dibandingkan dengan insulin regular pada diabetes tipe 1 serta meminimalkan hipoglikemia.

- *Neutral protamine hagedorn* (NPH) analog insulin bekerja menengah. Variabilitas dalam absorpsi dapat menyebabkan hipoglikemia nokturnal dan hiperglikemia puasa.
- Glargine dan detemir merupakan analog insulin kerja lama yang menghasilkan hipoglikemia nokturnal yang lebih sedikit dibandingkan dengan NPH saat diberikan pada waktu tidur (Wellset *al.*, 2015)

2. Sulfoniluria

Mekanisme utama dari obat golongan sulfoniluria adalah meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas. Sulfoniluria digolongkan menjadi 2 golongan yaitu generasi pertama (tolbutamid, klorpropamid, tolazamid) dan generasi kedua (gliburid, glipzid, glimepirid). Sulfoniluria generasi kedua lebih banyak diresepkan karena efek samping dan interaksi obat yang lebih sedikit. Efek samping penggunaan obat golongan sulfoniluria adalah hipoglikemia dan penambahan berat badan (Katzung *et al.*, 2012).

3. Meglitinid

Meglitinid (repaglinid, nateglinid) merangsang sekresi insulin dengan menghambat saluran kalium di membran sel β -pankreas, hal ini menyebabkan depolarisasi, meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler dan merangsang pelepasan insulin. Penggunaan meglitinid dapat menyebabkan hipoglikemia, sembelit, diare, mual, muntah, gangguan penglihatan dan meningkatkan berat badan. Meglitinid dapat digunakan

dengan dosis tunggal atau kombinasi dengan metformin (Walker, Roger, 2012).

4. Thiazolidindion

Thiazolidindion (pioglitazon, rosiglitazon) merupakan agonis reseptor yang diaktifkan oleh *nuclear peroxisome proliferator d receptor- γ* (PPAR- γ) yang diekspresikan di jaringan adiposa, makrofag, dan sel β -pankreas. Thiazolidindion menurunkan asam lemak bebas dan konsentrasi insulin, selain itu THZ juga dapat menurunkan kadar glukosa puasa, meningkatkan sensitivitas insulin, menghambat glukoneogenesis di hati, dan meningkatkan ambilan glukosa pada jaringan perifer (Walker, Roger, 2012). Penggunaan THZ dapat memberikan efek samping seperti peningkatan retensi cairan, edema, peningkatan berat badan, anemia dan patah tulang pada wanita (Katzung *et al.*, 2012).

5. Biguanid

Biguanid merupakan terapi lini pertama pada penderita diabetes tipe 2 hal ini karena biguanid tidak meningkatkan berat badan dan memicu hipoglikemia dibandingkan dengan sulfoniluria. Biguanid memiliki efek mengurangi produksi glukosa hati melalui aktivasi enzim AMP-activated protein (AMPK). Efek samping dari penggunaan biguanid (metformin) adalah anoreksia, mual, muntah, rasa tidak nyaman pada perut dan diare (Katzung *et al.*, 2012).

6. Penghambat α -Glukosidase

Akarbose dan miglitol merupakan inhibitor kompetitif α -glukosidase usus sehingga menghambat penyerapan pati dan disakarida. Obat golongan ini dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi dengan golongan sulfoniluria. Pemberian monoterapi akarbose dan maglitol dapat menurunkan kadar glukosa puasa sebesar 20-25 mg/dL (Katzung *et al.*, 2012).

7. Penghambat Dipeptidyl Peptidase-4

Penghambatan DPP-4 dapat memperpanjang aktivitas inkretin dan menghambat pelepasan glukagon. Inkretin berperan dalam meningkatkan insulin terhadap peningkatan kadar glukosa pasca prandial dan mengurangi produksi glukosa dalam hati ketika kadar glukosa cukup tinggi (Walker, Roger, 2012). Obat golongan ini dapat ditoleransi dengan baik, tidak menyebabkan efek samping GI dan dapat menyebabkan hipoglikemia ringan (Wells *et al.*, 2015).

8. *Bile Acid Sequestrant*

Colesevelam telah disetujui sebagai terapi antihiperlipemik pada penderita diabetes tipe 2. Mekanisme colesevelam dalam menurunkan kadar glukosa belum diketahui, namun diduga menurunkan aktivasi reseptor X farnesoid (FXR) yang memiliki berbagai efek pada kolesterol, glukosa dan metabolisme asam empedu (Katzung, *et al.*, 2012)

9. Amilin Analog

Pramlintid telah disetujui untuk penggunaan praprandial pada penderita diabetes tipe 1 dan tipe 2. Suntikan Pramlintid diberikan pada penderita yang tidak bisa mencapai target gula darah postprandial. Pramlintid bekerja dengan menekan sekresi glukagon post prandial, menurunkan sekresi glukosa prandial, meningkatkan rasa kenyang dan memperlambat pengosongan lambung (Katzung *et al.*, 2012).

10. Agonis Glukagon-Like Peptida 1 (GLP-1)

Exetide, Liraglutid dapat meningkatkan sekresi insulin, mengurangi produksi glukosa hati, meningkatkan rasa kenyang, memperlambat pengosongan lambung, dan menurunkan berat badan (Wells *et al.*, 2015). Peningkatan sekresi insulin dikaitkan dengan peningkatan massa sel β . Peningkatan massa sel β disebabkan oleh penurunan apoptosis sel β ataupun peningkatan pembentukan sel β (Katzung *et al.*, 2012).

II. 2 Alga Merah *Kappahicus alvarezii*

Alga merupakan tumbuhan laut yang tidak memiliki akar, batang dan daun sejati tetapi menyerupai akar, batang dan daun yang disebut talus. Berdasarkan kandungan pigmen warnanya alga laut dibagi atas empat divisi yaitu *Cyanophyta* (alga hijau-biru), *Pheophyta* (alga cokelat), *Clorophyta* (alga hijau), dan *Rhodophyta* (alga merah) (Kasim, 2016).

Eucheuma cottonii merupakan salah satu jenis alga merah (*Rhodophyta*) yang saat ini disebut dengan *Kappahycus alvarezii* karena

karaginan yang dihasilkan termasuk golongan kappa karaginan. Menurut Kasim (2016) klasifikasi *Kappahycus alvarezii* adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Rhodophyta
Kelas	: Rhodophyceae
Sub kelas	: Rhodymeniophycidae
Ordo	: Gigartinales
Famili	: Solieriaceae
Genus	: Eucheuma
Spesies	: <i>Eucheuma cottonii</i> (<i>kappahycus alvarezii</i>)



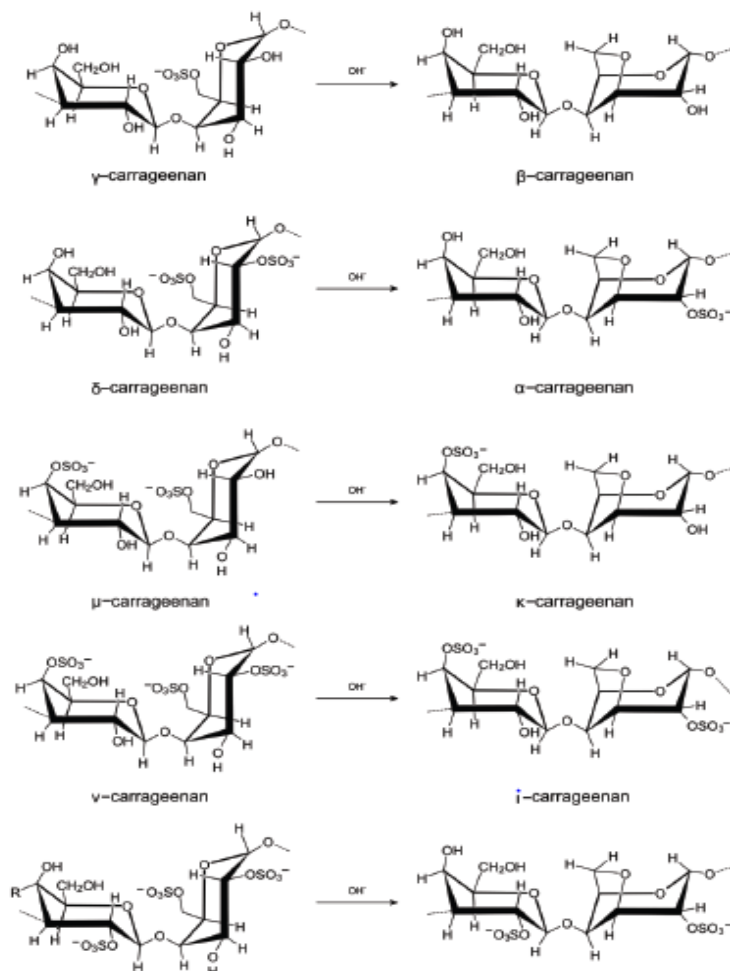
Gambar 1. *Kappahycus alvarezii* (Cokrowati et al., 2018)

Kappahycus alvarezii memiliki permukaan kulit luar agak kasar, talus utama silindris dan mengkilap dengan diameter 3 cm dan tinggi dapat mencapai 30 cm. Pada setiap talus utama akan muncul talus cabang dan pada setiap talus cabang akan muncul talus anakan yang tersebar tidak merata. *K. avarezii* tumbuh melekat pada substrat dengan alat perekat berupa cakram, dapat tumbuh pada daerah yang memperoleh aliran laut tetap dan suhu harian yang rendah serta bereproduksi secara vegetatif (Kasim, 2016) (Peranginangin et al., 2013)

II.3 Karagenan

Karagenan merupakan poligalaktan tersulfasi yang dibentuk oleh unit d-galaktosa dan 3,6-anhidro-galaktosa yang terikat pada α -1,3 dan β -1,4-glikosidik dan memiliki kandungan ester-sulfat 15 sampai 40%. Perbedaan posisi dan jumlah ester-sulfat dapat mempengaruhi sifat karagenan

dimana kadar ester-sulfat yang tinggi memiliki suhu kelarutan dan kekuatan pembentukan gel yang lebih rendah. Kappa karagenan memiliki kandungan ester sulfat 25-30% dan 3,6-anhidro-galaktosa sekitar 28-35%, iota karagenan memiliki kandungan ester sulfat 28-30% dan 3,6-anhidro-galaktosa sekitar 25-30%, sedangkan lamda karagenan memiliki kandungan ester sulfat 32-39% dan tidak mengandung 3,6-anhidro-galaktosa (Necas dan Bartosikova, 2013).



Gambar 2. Struktur Karagenan (Necas dan Bartosikova, 2013)

Karagenan mengandung karbohidrat, sedikit lemak, protein, dan mengandung vitamin seperti A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, dan C, beta karoten, serta

mineral seperti kalium, kalsium, natrium, fosfor, iodium dan zat besi (Santoso *et al.*, 2019). Karagenan dapat dimanfaatkan sebagai zat pensuspensi, pengental, penstabil, pengemulsi, dan pembetuk gel (Peranginangin *et al.*, 2013). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Rocha De Souza *et al.*, (2007) karagenan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, aktivitas antioksidan ini berbanding lurus dengan kadar sulfat pada karagenan. Aktivitas biologis karagenan yang lain adalah dalam penghambatan virus dengan penghambatan pada sintesis protein virus dalam sel, antikoagulan dan anti HIV (Necas dan Bartosikova, 2013).

II.4 Tikus Wistar

Tikus wistar merupakan strain yang umum ditemukan di laboratorium dan telah digunakan secara luas dalam penelitian. Berikut klasifikasi tikus wistar menurut Rajeshwari, *et al.*, (2009)

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordota
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Sub Ordo	: Myamorpha
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>



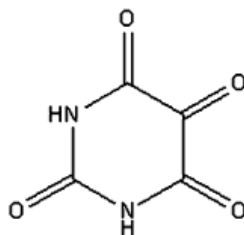
Gambar 3. *Rattus norvegicus*
(Hubrecht, Robert., 2010)

Tikus wistar memiliki masa hidup sekitar 2-4 tahun dengan kemampuan reproduksi yang tinggi pada pada usia 2-3 bulan. Tikus ini

dapat dipelihara pada suhu 20-22°C dan kelembaban sekitar 50%. (Hubrecht, Robert., 2010).

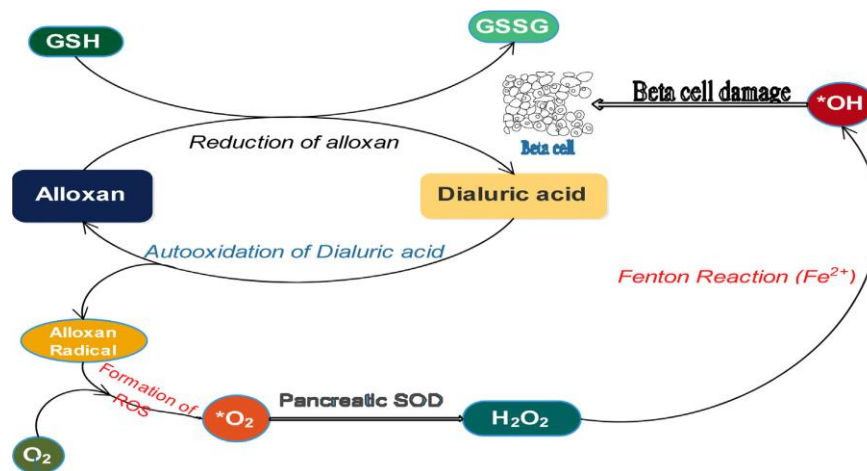
II.5 Aloksan

Aloksan (5,5-dihydroxyl pyrimidine-2,4,6-trione) adalah senyawa organik, turunan urea, analog karsinogen dan glukosa sitotoksik dengan rumus molekul $C_4H_2N_2O_4$ dan massa molekul 142,06. Aloksan merupakan salah satu diabetogenik yang umum digunakan untuk melihat potensi antidiabetik suatu ekstrak tumbuhan atau senyawa (*Ighodaro et al.*, 2017) (Lenzen, 2008).



Gambar 4. Struktur kimia Aloksan (Lenzen, 2008)

Aloksan adalah senyawa kimia yang tidak stabil dan hidrofilik, memiliki struktur yang hampir mirip dengan glukosa sehingga aloksan dapat memasuki membran plasma sel β -pankreas oleh transporter glukosa (GLUT2). Reaksi siklik antara aloksan dan produk reduksinya, asam dialurat dengan autoksidasi dapat menghasilkan radikal superoksida dan H_2O_2 yang mengakibatkan tosisitas pada sel β pankreas dan diabetogenitas (Rohilla dan Ali, 2012).



Gambar 5. Pembentukan ROS yang diinduksi Aloksan (Ighodaro *et al.*, 2017)

Aloksan dapat diberikan dengan dosis tunggal maupun ganda dengan rute pemberian secara intravena, intraperitoneal maupun subkutan, dimana pemberian secara intraperitoneal lebih banyak digunakan. Dosis aloksan yang dapat diberikan yaitu 90-200 mg/kgBB, dimana dosis 150 mg/kgBB merupakan dosis yang sering digunakan (Ighodaro *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Oshkondali *et al.* (2019) dosis aloksan monohidrat 150 mg/kgBB yang diinjeksikan secara intraperitoneal dapat secara efektif menyebabkan hiperglikemik pada tikus.

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat gelas, humalizer 3500 (Human[®]), sentrifuge (*Hettich*[®]), timbangan analitik (*Sartorius*[®]), tabung vacutainer, tabung eppendorf, spuit.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah karagenan dari alga merah (*Kappaphycus alvarezii*), granul karagenan koleksi Syahrudin (Unhas), aloksan, pakan AD II (Japfa), reagen kit glukosa (Human[®]), *aqua pro injection*, eter.

III.2 Hewan Uji

Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah hewan tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) sebanyak 18 ekor dengan bobot badan 190-240 g.

III.3 Metode Penelitian

III.3.1 Penyiapan Hewan Uji

Kode etik diajukan dikomisi etik Fakultas Kedokteran Unhas (No.Protokol : UH21040224) dan selanjutnya dilakukan proses adaptasi terhadap hewan uji selama tujuh hari dengan pemberian pakan AD II dan penggantian sekam secara rutin 2 kali dalam seminggu. Hewan uji dibagi dalam 6 kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri atas 3 ekor tikus.

III.3.2 Pengukuran Kadar Glukosa Darah Awal

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) diambil darahnya dari vena ekor sebagai sampel darah awal. Sampel darah kemudian dimasukkan ke dalam tabung *vacutainer plain* (tanpa antikoagulan) kemudian didiamkan selama 30 menit hingga terjadi pembekuan darah lalu disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit untuk memisahkan serum darah dan sel-sel darah. Serum darah dimasukkan ke dalam tabung eppendorf dan diukur kadar glukosanya menggunakan alat humalizer (Human®) yang dilakukan di laboratorium Farmasi Klinik Universitas Hasanuddin.

III.3.3 Pembuatan Hiperglikemik pada Tikus

Pembuatan hiperglikemik pada tikus dilakukan dengan menginjeksikan aloksan monohidrat 150 mg/kgBB secara intraperitoneal pada tikus. Dosis 150 mg/kgBB dapat secara efektif menyebabkan hiperglikemik pada tikus (Oshkondali *et al.*, 2019)

Larutan aloksan dibuat dengan melarutkan aloksan monohidrat dengan *aqua pro injection*. Pengukuran glukosa darah dilakukan pada hari ke-3 setelah tikus diinjeksi aloksan. Apabila kadar glukosa darah >140 mg/dL dinyatakan tikus telah mengalami hiperglikemia (Gabriel *et al.*, 2015). Hewan uji yang kadar glukosa darahnya <140 mg/dL maka pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-5, 7 dan 14, jika masih belum mengalami kenaikan maka hewan uji tersebut diinjeksikan kembali dengan Aloksan dosis 150 mg/kgBB.