

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Fitokimia *Sargassum* sp.

Fitokimia adalah senyawa yang dibentuk dan dihasilkan oleh tumbuhan, yaitu tentang struktur kimia dan fungsi biologis dari senyawa organik. Uji fitokimia bertujuan untuk mengetahui adanya senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam *Sargassum* sp. dan berpotensi sebagai antihiperlipidemik. Data pengamatan dan analisis fitokimia pada *Sargassum* sp. Analisis fitokimia yang dilakukan meliputi tanin, alkaloid, saponin, steroid, flavonoid dan polifenol. Hasil uji fitokimia dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Fitokimia

Fitokimia	Pereaksi	Hasil	Segar	Jus
Polifenol	FeCl ₃ 1%	Terbentuk warna hijau kebiruan	+	++
Flavonoid	Mg+HCl+etanol	Terbentuk warna merah	++	++
Tannin	FeCl ₃ 1%	Terbentuk warna hijau kebiruan	+	++
Alkaloid	Wagner	Terbentuk endapan cokelat	++	++
Steroid	Kloroform + anhidria asetat + H ₂ SO ₄ pekat	Perubahan warna merah menjadi biru/hijau	+++	++
Saponin	HCl	Terbentuk busa stabil (> 7 menit)	+	+

Keterangan: (-) = negatif
(+) = positif lemah
(++) = positif
(+++) = positif kuat

Pada hasil uji fitokimia senyawa polifenol *Sargassum* sp. dengan pereaksi FeCl₃ 1 % didapatkan hasil *Sargassum* sp. segar memiliki kandungan polifenol lemah (+) dan

jus *Sargassum* sp. memiliki kandungan positif (++) . Penambahan pelarut FeCl_3 1% pada proses ekstraksi *Sargassum* sp. menghasilkan warna hijau kebiruan menunjukkan adanya senyawa polifenol yang terkandung dalam *Sargassum* sp. Santi *et al.* (2014), meneliti bahwa ada penambahan FeCl_3 1% dalam ekstrak jus *Sargassum* sp. positif mengandung fenol apabila menghasilkan warna hijau, merah, ungu, biru, atau hitam pekat. *Juicer* mampu memecah dinding sel sehingga kandungan polifenol dalam *Sargassum* sp. lebih tinggi dibandingkan saat masih segar. Proses *juicer* dapat menghaluskan dan menyaring semua bagian sampel termasuk memecah dinding sel sehingga senyawa yang rentan teroksidasi seperti polifenol dapat terekstrak secara maksimal (Cempaka *et al.*, 2014).

Polifenol yang terdapat pada *Sargassum* sp. memiliki beberapa manfaat untuk kesehatan. Manfaat dari senyawa polifenol adalah sebagai agen antioksidan dan antidiabetes (Holdt dan Kraan, 2011). polifenol mempunyai banyak manfaat diantaranya mengandung antioksidan yang berfungsi sebagai penangkap radikal bebas, apoptosis, dan induksi enzim antioksidan (Batista *et al.*, 2016). Polifenol juga dikenal sebagai antihiperlipemik yang aman dan tanpa efek samping.

Pada hasil uji fitokimia flavonoid yang terkandung dalam *Sargassum* sp. dengan pereaksi $\text{Mg}+\text{HCl}+\text{etanol}$ didapatkan hasil yang sama antara *Sargassum* sp. segar dan jus *Sargassum* sp. yaitu positif (++) dengan ciri terbentuknya warna merah yang menunjukkan bahwa metode jus dengan menggunakan alat *slow juicer* tidak mempengaruhi kandungan flavonoid pada *Sargassum* sp. Menurut Robinson (1995), warna merah yang dihasilkan pada uji fitokimia flavonoid menandakan adanya flavonoid karena adanya reduksi oleh HCl dan magnesium.

Flavonoid pada *Sargassum* sp. memiliki manfaat sebagai antioksidan alami. Senyawa flavonoid mampu memperbaiki kerusakan sel beta pankreas yang memproduksi insulin sebagai agen antidiabetes (Sandhar *et al.*, 2011). Zhen *et al.* (2015), juga menyatakan bahwa flavonoid dapat digunakan sebagai obat karena mempunyai bermacam macam bioaktivitas seperti antiinflamasi, anti kanker dan antidiabetes.

Pada hasil uji fitokimia senyawa tanin *Sargassum* sp. dengan pereaksi FeCl_3 1% didapatkan hasil *Sargassum* sp. segar memiliki kandungan polifenol lemah (+) dan jus *Sargassum* sp. memiliki kandungan positif (++) dimana pada kondisi jus lebih tinggi dibandingkan saat masih segar dikarenakan pelarut FeCl_3 1% bereaksi dengan kandungan pada senyawa tanin yang menunjukkan bahwa metode jus dapat meningkatkan kandungan tanin pada *Sargassum* sp. Kandungan senyawa tanin ditandai dengan munculnya warna hijau ke biruan. Hal ini sesuai dengan penelitian Marlinda *et al.* (2012), pada penambahan pereaksi FeCl_3 1% yang mengandung ion Fe^{3+} bereaksi dengan salah satu gugus hidroksil yang ada pada senyawa tanin dan menghasilkan warna hijau kebiruan yang menunjukkan adanya senyawa tanin. Proses *juicer* dapat menghaluskan dan menyaring semua bagian sampel termasuk memecah dinding sel sehingga senyawa yang rentan teroksidasi seperti tanin dapat terekstrak secara maksimal (Cempaka *et al.*, 2014).

Tanin yang terdapat pada *Sargassum* sp. memiliki beberapa manfaat untuk kesehatan. Menurut penelitian Wibowo (2013), tanin umum digunakan sebagai komponen antihiperlipidemik, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi akibat diabetes melitus tipe 2. Desmiaty (2008), meneliti bahwa beberapa tanin

terbukti memiliki aktivitas antioksidan, menghambat pertumbuhan tumor dan menghambat enzim seperti “reverse” transkriptase dan DNA topoisomerase.

Pada hasil uji fitokimia alkaloid yang terkandung dalam *Sargassum* sp. dengan pereaksi *Wagner* didapatkan hasil yang sama antara *Sargassum* sp. segar dan jus *Sargassum* sp. yaitu positif (++) dengan ciri terbentuknya endapan coklat yang menunjukkan bahwa metode jus dengan menggunakan alat *slow juicer* tidak mempengaruhi kandungan alkaloid pada *Sargassum* sp. Uji alkaloid dengan pereaksi *Wagner* dapat menghasilkan endapan berwarna coklat (Setyowati *et al.*, 2014).

Alkaloid yang terdapat pada *Sargassum* sp. memiliki beberapa manfaat. Alkaloid berfungsi untuk membuka pori pori sel sebagai jalan masuk glukosa ke dalam sel sekaligus jalan keluar hasil metabolisme glukosa dalam tubuh (Simbala, 2009). Alkaloid merupakan salah satu senyawa yang dipercaya sebagai sumber inhibitor lipase dalam ekstrak tanaman sehingga mampu menghambat aktivitas lipase pankreas (Ruiz *et al.*, 2005).

Pada hasil uji fitokimia senyawa steroid *Sargassum* sp. dengan pereaksi kloroform+anhidria asetat+H₂SO₄ pekat didapatkan hasil *Sargassum* sp. segar memiliki kandungan steroid positif kuat (++++) dan jus *Sargassum* sp. memiliki kandungan positif (++) dimana pada kondisi jus lebih rendah dibandingkan saat masih segar karena pereaksi asam asetat anhidria bereaksi dengan gugus hidroksil pada senyawa steroid yang terkandung dalam *Sargassum* sp. Adanya senyawa steroid ditunjukkan dengan ciri berubahnya warna merah menjadi biru atau hijau. Santi *et al.* (2014), meneliti penambahan asam sulfat pekat dan asam asetat anhidrat dalam metode ekstraksi jus dapat menghasilkan perubahan warna dari ungu ke biru atau hijau menunjukkan adanya steroid. Pereaksi asam asetat anhidria yang digunakan

dalam ekstraksi bereaksi dengan gugus hidroksil pada senyawa steroid yang terkandung dalam *Sargassum* sp. menyebabkan kandungan steroid lebih rendah pada jus *Sargassum* sp. dibandingkan dengan *Sargassum* sp. segar (Lolaen *et al.*, 2013).

Steroid yang terdapat pada *Sargassum* sp. memiliki beberapa manfaat sebagai antoksidan. Komponen steroid yang terdapat dalam *Sargassum* sp. dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah bagi penderita diabetes melitus (Mohamed *et al.*, 2012). Steroid dalam turunannya disebut fukoserol dilaporkan memiliki aktivitas antiosidan, antidiabetes, antiobesitas dan antiinflamasi (Zhen *et al.*, 2015).

Pada hasil uji fitokimia saponin yang terkandung dalam *Sargassum* sp. dengan pereaksi HCl didapatkan hasil yang sama antara *Sargassum* sp. segar dan jus *Sargassum* sp. yaitu lemah (+) dengan ciri terbentuknya busa stabil selama > 7 menit yang menunjukkan bahwa metode jus dengan menggunakan alat *slow juicer* tidak mempengaruhi kandungan alkaloid pada *Sargassum* sp. Timbulnya busa dikarenakan adanya kandungan glikosida pada yang memiliki kemampuan membentuk buih dalam air yang terhidrolisa menjadi glukosa dan senyawa lainnya. Setyowati *et al.* (2014), meneliti bahwa identifikasi adanya saponin dibuktikan dengan terbentuknya busa yang dapat bertahan < 10 menit dengan pereaksi HCl. yang menunjukkan bahwa metode jus dengan menggunakan alat *slow juicer* tidak mempengaruhi kandungan alkaloid pada *Sargassum* sp.

Saponin yang terdapat pada *Sargassum* sp memiliki beberapa manfaat sebagai antoksidan. Ajie (2015), meneliti bahwa senyawa saponin pada *Sargassum* sp. memiliki efek sebanding dengan glibenklamid sebagai penurun glukosa darah.

Fraaksi saponin pada daun *Sargassum* dapat berperan sebagai antioksidan dan antihiperlipidemik (Yunianto *et al.*, 2014).

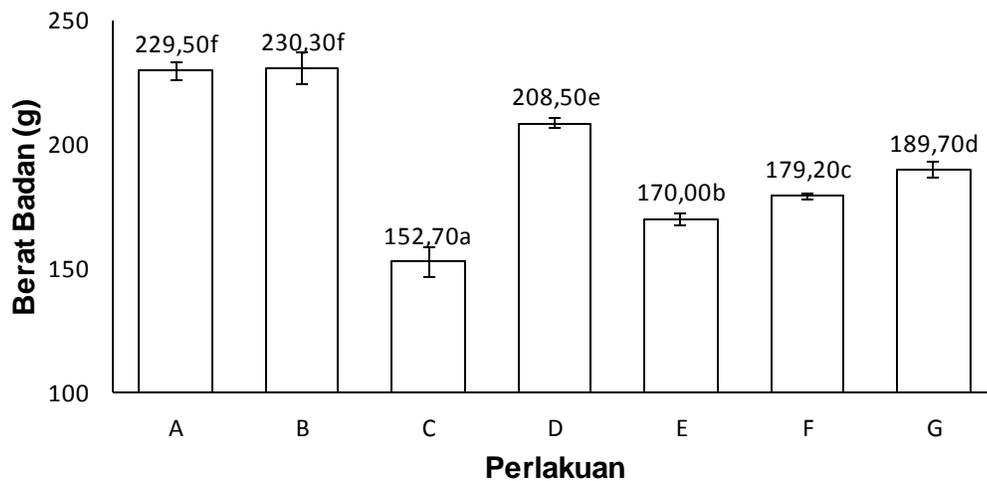
Dari hasil uji fitokimia pada *Sargassum* sp. didapatkan kandungan senyawa polifenol dan tanin lebih tinggi pada kondisi jus dibandingkan saat masih segar. Sedangkan pada kandungan senyawa flavonoid, alkaloid dan saponin menunjukkan intensitas yang sama pada kondisi jus maupun saat masih segar. Namun pada kandungan senyawa steroid saat masih segar lebih tinggi dibandingkan pada kondisi jus.

4.2 Gejala Diabetes Melitus

4.2.1 Berat Badan

Penurunan berat badan merupakan salah satu indikator yang muncul akibat diabetes melitus. Berat badan dipengaruhi oleh gangguan metabolisme yang gagal dalam proses pembentukan energi dalam tubuh sehingga pada penyandang diabetes melitus cenderung terjadi penurunan berat badan. Pengukuran berat badan dilakukan untuk mengetahui perubahan berat badan yang terjadi pada setiap perlakuan tikus coba. Sehingga dapat diketahui perbedaan berat badan antar setiap tikus yang berbeda perlakuan.

Parameter berat badan diukur dalam kondisi sesaat (tidak dalam kondisi puasa). Data pengamatan dan analisis data perubahan berat badan tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Lampiran 13. Hasil analisis data menunjukkan bahwa berat badan tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan berat badan tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 8 :



Gambar 8. Grafik Berat Badan

Keterangan:

- A. Kontrol negatif + akuades
- B. Kontrol negatif + jus *Sargassum* sp. frekuensi 1 kali sehari (3398 mg/kg BB)
- C. Kontrol positif + akuades
- D. Kontrol positif + metformin
- E. Perlakuan positif + jus *Sargassum* sp. frekuensi 1 kali sehari (3398 mg/kg BB)
- F. Perlakuan positif + jus *Sargassum* sp. frekuensi 2 kali sehari (1 kali pemberian 3398 mg/kg BB)
- G. Perlakuan positif + jus *Sargassum* sp. frekuensi 3 kali sehari (1 kali pemberian 3398 mg/kg BB)

Gambar 8 menunjukkan berat badan tikus normal (A) dan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B) tidak berubah. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian jus *Sargassum* sp frekuensi 1 kali sehari tidak memberikan pengaruh terhadap berat badan tikus normal. Berat badan tikus wistar normal menurut Brandt *et al.* (2000), adalah ≥ 200 g. Sargowo dan Andriani (2011), meneliti bahwa tubuh normal akan tetap dapat mengontrol berat badan dengan stabil karena metabolisme yang tidak mengalami gangguan untuk menyerap zat gizi. Tubuh tikus normal mempertahankan berat badan dengan asupan energi dan pengeluaran kalori tubuh melalui proses homeostatis energi yang seimbang.

Gambar 8 menunjukkan berat badan tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih rendah dari tikus normal (A). Menurut D'adamo (2008), penurunan berat badan pada

penyandang diabetes melitus karena sel tidak mampu memanfaatkan glukosa untuk dijadikan energi. Keadaan tersebut akan mempengaruhi aktivitas glukoneogenesis, dimana jaringan adiposa akan memecah lemak dan protein otot untuk memproduksi energi melalui jalur glukoneogenik, sehingga massa otot menjadi berkurang.

Gambar 8 menunjukkan berat badan tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih rendah dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat hipoglikemik oral mampu meningkatkan berat badan tikus diabetes melitus tipe 2. Pemberian metformin pada penyandang diabetes melitus mampu meningkatkan penyerapan glukosa dengan mengaktifkan ekspresi reseptor insulin untuk meningkatkan kerja *glucose transport 4* (GLUT 4) yang merupakan distributor glukosa masuk kedalam sitoplasma (Lee *et al.*, 2012). Penyerapan glukosa oleh sel akan menambah cadangan energi menjadi glikogen melalui proses glikogenesis di sel hati dan otot serta menjadi lemak melalui proses lipogenesis di sel adiposa. Bertambahnya cadangan energi dan lemak akan meningkatkan berat badan tikus (Sherwood, 2004).

Gambar 8 menunjukkan berat badan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D) lebih tinggi dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urur (E,F, dan G). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat hipoglikemik oral dapat memperbaiki berat badan tikus diabetes melitus tipe 2 lebih baik dibanding jus *Sargassum* sp. Manaf *et al.* (2008), meneliti bahwa pemberian metformin dapat menurunkan konsentrasi adiponektin. Dimana adiponektin adalah sitokin yang spesifik pada jaringan adiposa yang dikaitkan dengan kelebihan berat badan atau obesitas yang mengakibatkan diabetes melitus dan kardiovaskuler.

Yanovski *et al.* (2011) menerangkan bahwa metformin dapat memperbaiki hiperglikemia tanpa merangsang sekresi insulin dan meningkatkan berat badan. Selain itu, afinitas metformin yang lebih tinggi dibanding kandungan polifenol dalam jus *Sargasuum* sp. menyebabkan pemberian metformin lebih efektif daripada jus *Sargassum* sp.

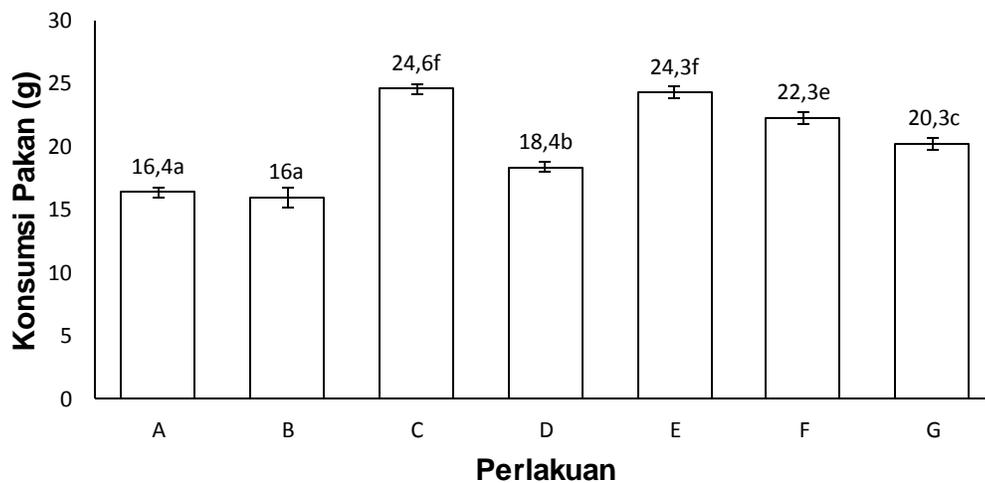
Gambar 8 menunjukkan berat badan tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih rendah dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urur (E,F, dan G). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian frekuensi jus *Sargassum* sp yang berbeda dapat memperbaiki berat badan tikus diabetes melitus tipe 2. Menurut Marsalina (2010), polifenol yang terkandung dalam jus *Sargassum* sp. dapat mengurangi timbunan lemak jahat di dalam pembuluh darah. Selain itu senyawa polifenol juga berperan dalam menurunkan kadar kolesterol. Polifenol menurunkan absorpsi kolesterol dengan cara berikatan pada *cholesterol carriers* saat melewati membran *brush border* (Zern dan Fernandes, 2005).

4.2.2 Polifagia

Polifagia adalah bertambahnya konsumsi makan yang menjadi salah satu gejala akibat diabetes melitus dikarenakan tubuh gagal dalam proses pembentukan energi sehingga tingkat konsumsi makanan bertambah. Tujuan pengukuran tingkat konsumsi makan adalah untuk mengetahui perbedaan jumlah makanan yang dikonsumsi oleh setiap perlakuan pada tikus coba. Sehingga dapat diketahui perbedaan jumlah konsumsi makan antar setiap tikus yang berbeda perlakuan.

Parameter konsumsi makan diukur dalam kondisi sesaat (tidak dalam kondisi puasa). Data pengamatan dan analisis data perubahan polifagia tikus normal dan tikus

diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Lampiran 14. Hasil analisis data menunjukkan bahwa polifagia tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan polifagia tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 9 :



Gambar 9. Grafik Polifagia

Gambar 9 menunjukkan konsumsi makan tikus normal (A) berkisar antara 15-18 g/hari (Dyahnugra dan Widjanarko, 2015) yang tidak berbeda dengan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian polifenol jus *Sargassum* sp frekuensi 1 kali sehari tidak memberikan pengaruh terhadap konsumsi makan tikus normal. Pemberian polifenol dengan frekuensi yang rendah tidak memberikan efek terhadap konsumsi makan tikus karena afinitas polifenol masih rendah dan kurang efektif untuk merangsang sel beta pankreas dalam meningkatkan sensitivitas insulin (Syahputri, 2013).

Gambar 9 menunjukkan konsumsi makan tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus normal (A). Hal ini menunjukkan bahwa tikus yang mengalami

diabetes melitus tipe 2 cenderung memiliki nafsu makan yang berlebih karena glukosa yang menumpuk dalam darah tidak dapat dikonversi menjadi energi. Tingkat konsumsi makan tikus penyandang diabetes melitus tipe 2 terus meningkat karena glukosa dari makanan yang dikonsumsi tidak dapat dikonversi menjadi energi untuk disalurkan menuju sel (Yuriska, 2009).

Gambar 9 menunjukkan konsumsi makan tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa metformin mampu menurunkan tingkat konsumsi makan pada tikus penyandang diabetes melitus tipe 2. Metformin dapat menurunkan konsumsi makan pada tikus penyandang diabetes melitus karena metformin adalah obat hipoglikemik oral (OHO) golongan biguanid yang mampu meningkatkan sensitivitas insulin pada penyandang diabetes melitus tipe 2 sehingga penumpukan kadar glukosa dalam darah karena resistensi insulin dapat diperbaiki dan glukosa dapat dikonversi menjadi energi dan disalurkan ke dalam sel (Yanovski *et al.*, 2011).

Gambar 9 menunjukkan konsumsi makan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-turut (E,F, dan G) lebih tinggi dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Glukosa terbuang bersama dengan urin untuk menstabilkan kadar gula darah dalam tubuh penyandang diabetes melitus, sehingga tubuh kehilangan banyak nutrisi karena glukosa adalah energi dan cadangan makanan bagi tubuh sehingga akhirnya terjadi malnutrisi (Sujaya, 2009). Kemudian malnutrisi yang dialami oleh tubuh akan menyebabkan adanya kiriman pesan pada otak sehingga penyandang diabetes melitus akan merasa cepat lapar atau polifagia. Mekanisme kerja metformin

dalam tubuh adalah dengan menurunkan glukosa dalam darah tanpa melalui perangsangan sekresi insulin (Sharifuddin *et al.*, 2015).

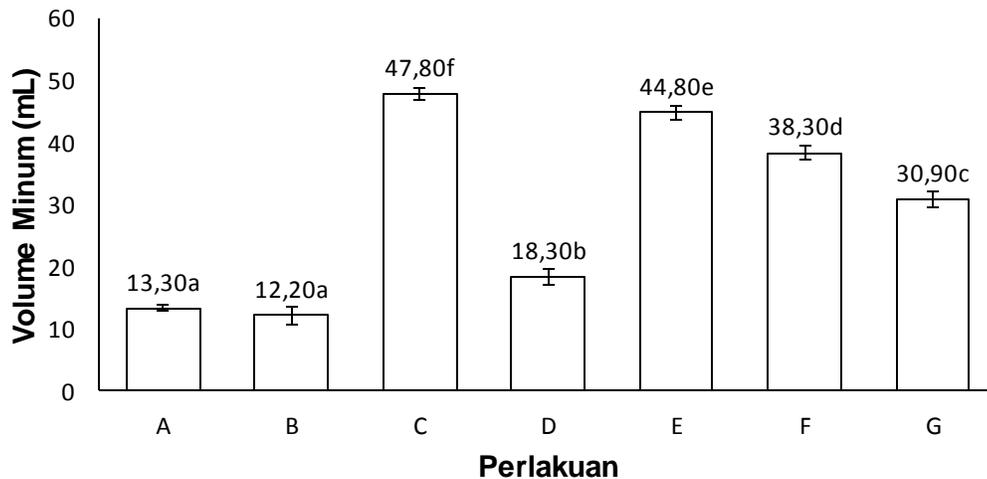
Gambar 9 menunjukkan bahwa tingkat konsumsi makan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urut (E,F, dan G) mengalami penurunan konsumsi makan dibandingkan tikus diabetes melitus tipe 2 (C). Liu *et al.* (2012), menyatakan bahwa jus *Sargassum* sp. yang mengandung polifenol mampu menurunkan glukosa darah pada hewan coba dengan konsentrasi yang diberikan antara 350-700 mg sehingga kadar gula darah dalam tubuh menjadi stabil dan dapat dikonversi menjadi energi, sehingga tingkat konsumsi makan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (masing-masing 3398mg/kg BB sekali pemberian) dapat berkurang mendekati normal.

4.2.3 Polidipsia

Polidipsia adalah bertambahnya volume minum yang menjadi salah satu gejala akibat diabetes melitus yang mengakibatkan dehidrasi pada tubuh sehingga volume minum bertambah. Tujuan pengukuran jumlah volume minum adalah untuk mengetahui perbedaan volume minum yang dikonsumsi oleh setiap perlakuan pada tikus coba. Sehingga dapat diketahui perbedaan volume minum antar setiap tikus yang berbeda perlakuan.

Parameter volume minum diukur dalam kondisi sesaat (tidak dalam kondisi puasa). Data pengamatan dan analisis data perubahan polidipsia tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Lampiran 15. Hasil analisis data menunjukkan bahwa polidipsia tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan polidipsia tikus normal dan

tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 10 :



Gambar 10. Grafik Polidipsia

Gambar 10 menunjukkan volume minum tikus normal (A) dan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B) tetap normal. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian polifenol jus *Sargassum* sp frekuensi 1 kali sehari tidak memberikan pengaruh terhadap volume minum tikus normal. Menurut Sinata dan Arifin (2016), volume minum tikus normal adalah berkisar antara 20-23 mL/hari. Pada tubuh tikus normal tidak terjadi penumpukan glukosa dalam aliran darah sehingga ginjal mampu menarik glukosa yang tidak tersalurkan menuju sel untuk di sekresikan dalam bentuk urin sehingga tikus tidak mengalami dehidrasi dan volume minum tikus tetap normal (Yaturu, 2011).

Gambar 10 menunjukkan volume minum tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus normal (A). Peningkatan volume minum pada kelompok tikus diabetes melitus disebabkan oleh patologi diabetes yang menyebabkan proses urinasi

sebagai kompensasi faktor fisiologis dalam mengurangi kadar glukosa dalam darah serta mengontrol tekanan darah. Untuk mengganti volume cairan tubuh yang dikeluarkan akibat proses urinasi tersebut maka secara otomatis tubuh akan menjadi haus dan dahaga dan akan sering minum dengan volume yang banyak (Arifin *et al.*, 2011).

Gambar 10 menunjukkan volume minum tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat hipoglikemik oral mampu menurunkan volume minum tikus diabetes melitus tipe 2. Carvalho *et al.* (2016), meneliti bahwa pemberian metformin mampu menurunkan volume minum pada tikus diabetes melitus. Penurunan konsumsi air minum tikus yang diberi metformin merupakan akumulasi dari penurunan kadar glukosa dalam darah, sehingga homeostatis glukosa dalam tubuh tidak menimbulkan glukosuria yang menghasilkan diuresis osmotik yang dapat mengakibatkan dehidrasi.

Gambar 10 menunjukkan volume minum tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-turut (E,F, dan G) mengalami peningkatan atau lebih tinggi dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Yaturu (2011), ketika glukosa terkonsentrasi dalam aliran darah, ginjal mengalami kehilangan kemampuan untuk menarik kembali glukosa dari air. Oleh karena itu penyandang diabetes melitus tidak dapat lagi menarik glukosa dari larutan yang sudah keluar dari ginjal. Maka terjadi perubahan tekanan osmotik yang berujung pada dehidrasi atau polidipsia. Mekanisme metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah meliputi stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer dengan

peningkatan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis hati, memperlambat absorpsi glukosa dari darah, pengurangan kadar glukagon dalam plasma dan meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin (Diani dan Pulungan, 2010). Hal tersebut menjadi alasan mengapa tikus yang diberi metformin tidak terlalu mengalami dehidrasi atau polidipsia.

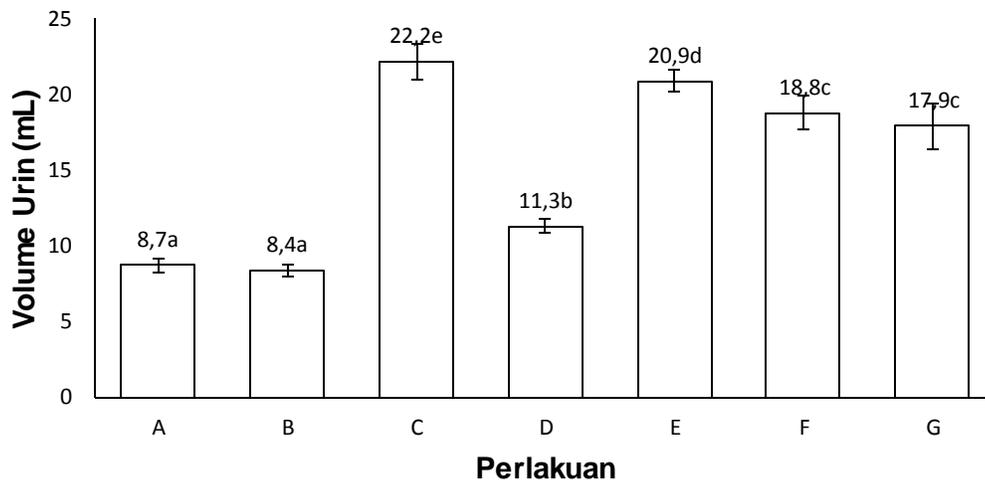
Gambar 10 menunjukkan bahwa volume minum tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-turut (E,F, dan G) mengalami penurunan atau lebih rendah dibandingkan tikus diabetes melitus tipe 2 (C). Pemberian polifenol mampu menurunkan polidipsia pada tikus diabetes melitus (Yang *et al.*, 2014). Ruhe *et al.* (2001), meneliti bahwa pemberian polifenol yang berulang sebanyak lebih dari 1 kali dalam sehari dapat menurunkan konsumsi air minum tikus diabetes melitus tipe 2. Hal ini menunjukkan seiring dengan pemberian frekuensi jus *Sargassum* sp. yang meningkat dapat menurunkan volume minum tikus diabetes melitus tipe 2.

4.2.4 Poliuria

Poliuria adalah bertambahnya volume urin yang menjadi salah satu gejala akibat diabetes melitus dikarenakan tubuh gagal dalam proses metabolisme glukosa yang mengakibatkan glukosa terbuang melalui urin sehingga volume urin bertambah. Tujuan pengukuran volume urin adalah untuk mengetahui perbedaan volume urin yang disekresi oleh tubuh pada setiap perlakuan tikus coba. Sehingga dapat diketahui perbedaan volume urin antar setiap tikus yang berbeda perlakuan.

Parameter volume urin diukur dalam kondisi sesaat (tidak dalam kondisi puasa). Data pengamatan dan analisis data perubahan poliuria tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Lampiran 16. Hasil

analisis data menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan poliuria tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 11 :



Gambar 11. Grafik Poliuria

Gambar 11 menunjukkan volume urin tikus normal (A) adalah kurang dari 15 mL/hari yang tidak berbeda nyata dengan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian polifenol jus *Sargassum* sp frekuensi 1 kali sehari tidak memberikan pengaruh terhadap volume urin tikus normal. Menurut Sinata dan Arifin (2016), volume urin tikus normal adalah berkisar antara 13-15 mL/hari. Pada tubuh tikus normal tidak terjadi penumpukan glukosa dalam aliran darah karena glukosa dapat tersalurkan secara normal menuju sel-sel dalam seluruh tubuh sehingga ginjal mampu mengsekresi glukosa yang tidak tersalurkan dengan jumlah yang relatif rendah dalam bentuk urin (Yaturu, 2011).

Gambar 11 menunjukkan volume urin tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus normal (A). Gejala yang sering mengiringi diabetes melitus

adalah poliurea. Peningkatan volume urin terjadi disebabkan oleh diuresis osmotik (akibat peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemik). Gejala haus merupakan ketidakmampuan tubuh menggunakan nutrisi sehingga volume minum yang banyak mengakibatkan volume urin yang cukup tinggi pada tikus penyandang diabetes melitus (Nugroho, 2006).

Gambar 11 menunjukkan produksi volume urin tikus tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat hipoglikemik oral mampu menurunkan konsumsi pakan tikus diabetes melitus tipe 2. Carvalho *et al.* (2016), meneliti bahwa pemberian metformin mampu menurunkan poliuria pada tikus diabetes melitus. Pemberian metformin pada penyandang diabetes melitus mampu meningkatkan penyerapan glukosa melalui peningkatan *glucose transport 4* (GLUT 4) yang merupakan pembawa glukosa masuk ke dalam sel (Lee *et al.*, 2012). Glukosa dalam darah yang masuk sel akan berubah menjadi energi, sehingga dapat mengurangi kerja ginjal dalam memproduksi urin akibat menurunnya glukosa darah dan volume urin yang dikeluarkan menjadi lebih sedikit (Jiang *et al.*, 2014).

Gambar 11 menunjukkan urin tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-turut (E,F, dan G) lebih tinggi dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Teixeira (2011), air dan glukosa di ginjal akan berdifusi ke dalam urin dan diekskresikan yang menyebabkan rasa manis pada urin. Kemudian aliran darah menjadi pekat oleh konsentrasi gula dan air sehingga agar lebih ekuivalen ginjal membuang glukosa dan air yang membuat penyandang diabetes melitus sering buang air kecil atau poliuria. Hal tersebut terjadi

karena kerja insulin tidak maksimal pada tubuh penyandang diabetes melitus. Metformin merupakan obat antidiabetika oral golongan biguanid, dengan mekanisme kerja tidak melalui perangsangan sekresi insulin tetapi langsung terhadap organ sasaran (Novrial *et al.*, 2012), sehingga mekanisme kerja metformin dalam tubuh adalah dengan meningkatkan sensitivitas insulin yang akan memaksimalkan penyerapan glukosa agar tidak mudah tersekresi oleh ginjal menjadi urin dan menyebabkan penyandang diabetes melitus sering buang air kecil atau poliuria.

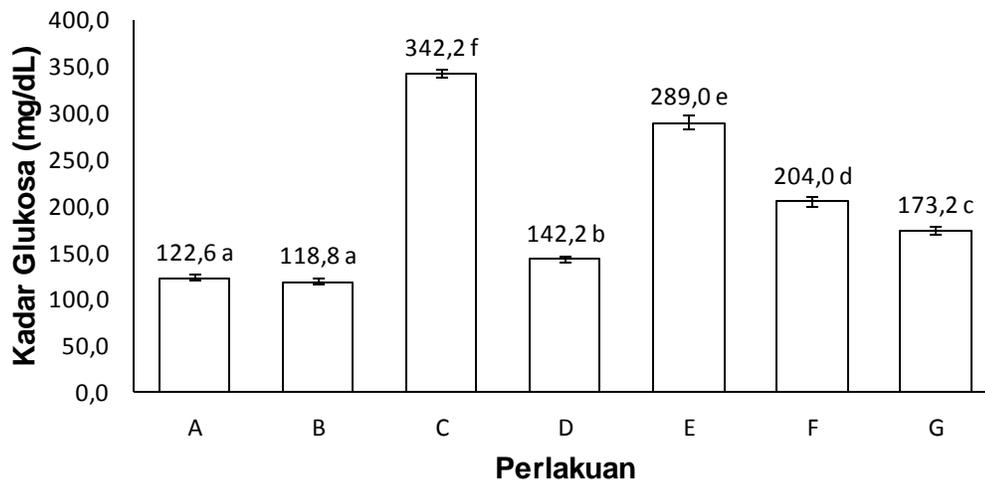
Gambar 11 menunjukkan bahwa tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-turut (E,F, dan G) mengalami peningkatan dibandingkan tikus diabetes melitus tipe 2 (C). Penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi (2013), membuktikan bahwa jus *Sargassum* sp. yang mengandung polifenol dan florotanin dapat menjadi agen anti diabetes alami yang dapat menurunkan kadar gula dalam darah yang menyebabkan konsentrasi gula dan air menjadi stabil sehingga sekresi urin dalam tubuh terkontrol dan mengalami perbaikan seiring dengan frekuensi polifenol dan florotanin yang diberikan.

4.3 Glukosa Darah

Glukosa darah adalah tingkat glukosa yang ada dalam aliran darah. Glukosa yang dialirkan melalui darah adalah sumber utama energi untuk sel-sel tubuh. Tujuan pengukuran kadar glukosa darah adalah untuk mengetahui perbedaan jumlah glukosa darah pada setiap perlakuan tikus coba. Sehingga dapat diketahui perbedaan kadar glukosa darah antar setiap tikus yang berbeda perlakuan.

Parameter glukosa darah diukur dalam kondisi sesaat (tidak dalam kondisi puasa). Data pengamatan dan analisis data perubahan kadar glukosa darah tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada

Lampiran 17. Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan kadar glukosa darah tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 12 :



Gambar 12. Grafik Glukosa Darah

Gambar 12 menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus normal (A) dan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B) tidak berbeda nyata. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian frekuensi jus *Sargassum* sp 1 kali sehari tidak memberikan pengaruh terhadap kadar glukosa darah tikus normal. Kadar glukosa darah pada tikus normal ≤ 200 mg/dL (Anonymous, 2011). Tikus normal (A) dan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B) menyerap karbohidrat yang dicerna di saluran gastrointestinal menjadi monosakarida yang kemudian diserap dalam aliran darah dan kadar glukosa dalam darah akan meningkat. Kadar glukosa yang meningkat mengakibatkan sel beta pankreas mensekresi insulin yang kemudian diserap oleh sel dan dimanfaatkan sebagai energi untuk hemostatis glukosa (Nugroho, 2006).

Gambar 12 menunjukkan kadar glukosa darah tikus normal (A) lebih rendah dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 (C). Zulkarnain (2013), meneliti bahwa kadar glukosa darah tikus diabetes melitus tipe 2 lebih tinggi dibanding tikus normal. Hal ini dimungkinkan karena tikus diabetes melitus tipe 2 mengalami hiperglikemia akibat resistensi insulin. Resistensi insulin akan menyebabkan penyerapan glukosa oleh sel rendah sehingga terjadi hiperglikemia. Hal tersebut yang menjelaskan bagaimana terjadinya hiperglikemia pada tikus diabetes melitus tipe 2 (C).

Gambar 12 menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa metformin sebagai obat hipoglikemik oral mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes melitus tipe 2. Motshakeri *et al.* (2013), meneliti bahwa pemberian metformin pada tikus diabetes melitus tipe 2 memiliki kadar glukosa darah lebih rendah dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 (C). Pemberian metformin pada penyandang diabetes melitus mampu meningkatkan sensitifitas insulin mengikat *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) untuk mengaktifkan *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) pada membran sel untuk meningkatkan kerja *glucose transporter 4* (GLUT 4) yang merupakan protein distributor glukosa masuk kedalam sel (Lee *et al.*, 2012).

Gambar 12 menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D) lebih rendah dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urut (E,F, dan G). Hal ini menunjukkan bahwa metformin dapat menurunkan glukosa darah tikus diabetes melitus lebih cepat dibandingkan jus *Sargassum* sp. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Diani dan Pulungan (2010), bahwa golongan

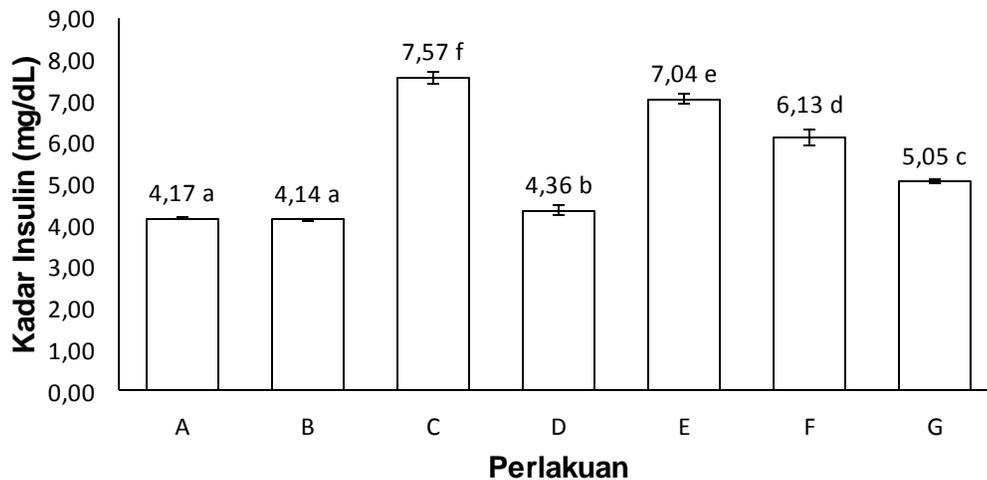
OHO yang efektif dan aman digunakan oleh penyandang diabetes melitus tipe 2 adalah golongan biguanida yang salah satunya adalah metformin. Mekanisme metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah meliputi stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis hati, memperlambat absorpsi glukosa dari darah, pengurangan kadar glukagon dalam plasma dan meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin. Freemark *et al.* (2012), meneliti bahwa metformin memberikan efek penurunan indeks massa tubuh, kadar leptin serum, kadar gula darah puasa, dan kadar insulin. Metformin dapat ditoleransi dengan baik pada sebagian besar subjek dan tidak terdapat efek samping bermakna. Penambahan metformin sebagai obat hipoglikemik oral (OHO) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus coba yang mengalami diabetes melitus.

Gambar 12 menunjukkan kadar glukosa darah tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urut (E,F, dan G). Penurunan kadar glukosa darah tikus diabetes melitus menggunakan jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi pemberian berbeda-beda per hari nya. Pada tikus DM dengan frekuensi pemberian 3 kali sehari (G) lebih rendah dibandingkan tikus DM yang frekuensi pemberian 1 kali sehari (E) dan tikus DM frekuensi pemberian 2 kali sehari (F). Jus *Sargassum* sp. yang mengandung polifenol dan florotanin dapat menjadi agen anti diabetes alami (Pratiwi, 2013). Pemberian jus *Sargassum* sp. pada tikus dengan frekuensi 3 kali dalam sehari (G) menunjukkan hasil yang terbaik dengan kadar glukosa darah yang sudah mencapai normal yaitu 173,2 mg/dL.

4.4 Insulin

Insulin adalah hormon alami berupa polipeptida yang diproduksi oleh organ pankreas (sel-sel beta), yang berfungsi dalam mengatur metabolisme karbohidrat dan tingkat glukosa darah dalam tubuh. Tujuan pengukuran kadar insulin adalah untuk mengetahui perbedaan kadar insulin terhadap glukosa darah pada setiap perlakuan tikus coba. Sehingga dapat diketahui perbedaan kadar insulin antar setiap tikus yang berbeda perlakuan.

Parameter insulin diukur dalam kondisi sesaat (tidak dalam kondisi puasa). Data pengamatan dan analisis data perubahan kadar insulin tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Lampiran 18. Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar insulin tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan kadar insulin tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 13 :



Gambar 13. Grafik Insulin

Gambar 13 menunjukkan bahwa kadar insulin pada tikus normal (A) dan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B) tetap rendah. Kadar insulin pada tikus normal menurut Brandt *et al.* (2000), adalah $\leq 5,5$ mg/dL. Pada keadaan normal, kadar insulin yang dilepaskan ke aliran darah oleh sel beta pankreas yang akan meningkatkan kadar insulin darah setelah mengonsumsi makanan. Pelepasan insulin dan peningkatan kadar glukosa darah dapat menghambat sekresi glukagon pada hati dan ginjal dalam sirkulasi darah (Sharifuddin *et al.*, 2015).

Gambar 13 menunjukkan bahwa kadar insulin tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus normal (A). Hal ini menunjukkan bahwa tikus diabetes melitus tipe 2 (C) mengalami diabetes melitus tipe 2 akibat resistensi insulin. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Szkuldeski (2001), bahwa resistensi insulin menyebabkan peningkatan sekresi insulin oleh sel beta pankreas sehingga terjadi hiperinsulinemia. Handayani *et al.* (2004), resistensi insulin mengakibatkan penurunan kemampuan IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) pada reseptor insulin, yang menyebabkan penurunan aktivasi AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*) yang mengganggu membran sel mentranslokasi *glucose transporter 4* (GLUT 4). GLUT 4 merupakan protein sebagai distributor glukosa darah yang diikat oleh insulin untuk disalurkan ke sitoplasma, sehingga glukosa darah tidak dapat disalurkan ke sitoplasma dan terjadi penumpukan insulin dalam darah dan terjadi hiperinsulinemia. Menurut Brandt *et al.* (2000), nilai hiperinsulinemia adalah sebesar $\geq 5,5$ mg/dL.

Gambar 13 menunjukkan bahwa kadar insulin tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa metformin sebagai obat hipoglikemik oral mampu meningkatkan

sensitifitas insulin terhadap reseptor insulin, sehingga insulin yang terdapat dalam darah dapat digunakan untuk membantu glukosa masuk kedalam sitoplasma tikus diabetes melitus tipe 2. Pournaghi *et al.* (2012), melaporkan bahwa terapi metformin pada tikus diabetes melitus tipe 2 dapat meningkatkan kembali sensitifitas insulin. Peningkatan sensitifitas insulin oleh metformin pada diabetes melitus tipe 2 dengan meningkatkan kerja insulin pada IRS-1 (Viollet *et al.*, 2012).

Gambar 13 menunjukkan bahwa kadar insulin tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D) lebih rendah dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urut (E,F, dan G). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat hipoglikemik oral dapat menurunkan resistensi insulin tikus diabetes melitus tipe 2 karena interaksi metformin dengan reseptor insulin. Pemberian frekuensi jus *Sargassum* sp yang berbeda dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes melitus tipe 2. Metformin adalah derivat-dimetil dari kelompok biguanida yang berkhasiat untuk memperbaiki sensitivitas insulin, terutama menghambat pembentukan glukosa dalam hati serta menurunkan kolesterol-LDL dan trigliserida. Metformin bekerja di perifer untuk meningkatkan penyerapan glukosa oleh suatu mekanisme (Neal, 2006). Selain itu, metformin memiliki efek menguntungkan pada sirkulasi lemak terkait dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Mekanisme tersebut menjelaskan bahwa pemberian metformin masih lebih efektif dibandingkan jus *Sargassum* sp.

Gambar 13 menunjukkan bahwa kadar insulin darah tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urut (E,F, dan G). Hal ini

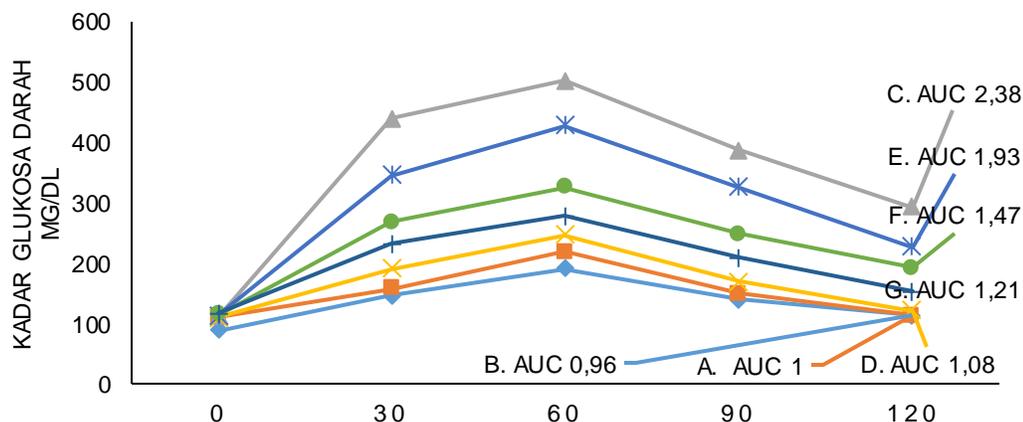
menunjukkan bahwa pemberian frekuensi jus *Sargassum* sp yang berbeda dapat menurunkan resistensi insulin tikus diabetes melitus tipe 2. Ridwan *et al.* (2012), meneliti bahwa polifenol memiliki pengaruh untuk melindungi sel beta pankreas dan menahan perkembangan lanjutan dari penyakit diabetes melitus tipe 2. Peran polifenol sebagai antioksidan diduga mampu melindungi sel beta pankreas dari efek toksik radikal bebas yang diproduksi dibawah kondisi hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh hiperinsulinemia (Barbosa, 2007). Pemberian jus *Sargassum* sp. pada tikus dengan frekuensi 3 kali dalam sehari (G) menunjukkan hasil yang terbaik dengan kadar insulin yang sudah mencapai normal yaitu 5,05 mg/dL.

4.5 Oral Glucose Tolerant Test (OGTT)

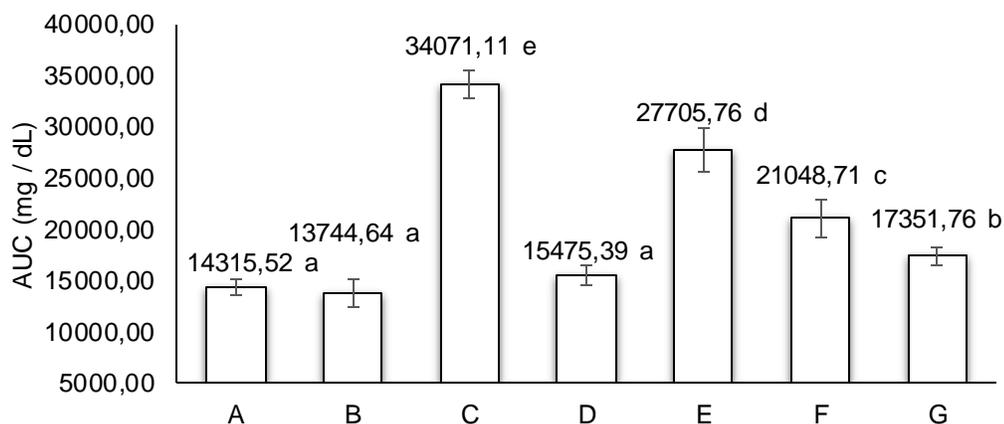
Oral glucose tolerant test (OGTT) atau tes toleransi glukosa oral adalah tes yang berfungsi untuk mengukur kemampuan zat gula (glukosa) yang berfungsi sebagai sumber energi utama bagi tubuh (Ridwan *et al.*, 2012). Pengukuran tes toleransi glukosa darah (TTGO) dilakukan untuk melihat kemampuan tubuh dalam menggunakan glukosa yang merupakan sumber energi bagi tubuh (Islam *et al.*, 2009). Tes toleransi glukosa oral juga berfungsi untuk mendiagnosis prediabetes dan diabetes, terutama diabetes pada masa kehamilan (gestational diabetes). Glukosa yang diberikan pada saat TTGO dapat meningkatkan kadar gula darah. Puncak kadar glukosa darah terjadi dalam 30 atau 60 menit dan akan kembali normal 2-3 jam (Lidia, 2013).

Data pengamatan dan analisis data OGTT kadar glukosa darah tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Lampiran 19. Hasil analisis data menunjukkan bahwa OGTT kadar glukosa darah tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan

OGTT kadar glukosa darah tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir penelitian dilihat pada Gambar 14 dan Gambar 15 :



Gambar 14. Kurva OGTT



Gambar 15. AUC Tikus antar Perlakuan

Gambar 15 menunjukkan bahwa luas AUC_{glu} tikus normal (A) tidak jauh berbeda dengan tikus normal + jus *Sargassum* sp. frekuensi 1 kali sehari (B). Dimana AUC_{glu} tikus normal + jus *Sargassum* sp. frekuensi 1 kali sehari (B) sebesar 0,96 lebih kecil dibandingkan dengan AUC_{glu} tikus normal (A) sebesar 1. Kadar glukosa yang meningkat mengakibatkan sel beta pankreas mensekresi insulin yang kemudian diserap oleh sel dan dimanfaatkan sebagai energi untuk hemostatis glukosa

(Nugroho, 2006). Peningkatan kadar glukosa darah yang terjadi pada tikus normal (A) dan tikus normal + jus *Sargassum* sp. frekuensi 1 kali sehari (B) tidak memperlihatkan bahwa tikus tersebut mengalami hiperglikemia. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi hingga menit ke-120 juga memperlihatkan bahwa masih berada dalam rentang normal.

Gambar 15 menunjukkan bahwa luas AUC_{glu} tikus DM tipe 2 (C) sebesar 2.38 lebih besar dibandingkan dengan luas AUC_{glu} tikus normal (A) sebesar 1. Peningkatan kadar glukosa darah tikus normal (A) dan tikus DM tipe 2 (C) terjadi pada menit ke-60 yang menjadi titik tertinggi kadar glukosa darah, selanjutnya mengalami penurunan hingga menit ke-120. Pada tikus DM tipe 2 (C) kadar glukosa darah pada menit ke-120 masih mengalami hiperglikemia, berbeda dengan tikus kontrol A yang menunjukkan kadar glukosa darah normal. Dalam penelitiannya, Zulkarnain (2013) menyatakan bahwa obesitas dan resistensi insulin memiliki hubungan dimana jika terjadi resistensi insulin maka akan terjadi penyerapan glukosa oleh sel sehingga terjadi hiperglikemia.

Gambar 15 menunjukkan bahwa kadar glukosa tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa metformin sebagai obat hipoglikemik oral mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes melitus tipe 2. Mekanisme metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah meliputi stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis hati, memperlambat absorpsi glukosa dari darah, pengurangan kadar glukagon dalam plasma dan meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin (Diani dan Pulungan, 2010).

Gambar 15 menunjukkan luas AUC_{glu} tikus DM tipe 2 + metformin (D) sebesar 1.08 lebih kecil dibandingkan dengan luas AUC_{glu} pada tikus DM tipe 2 + jus *Sargassum* sp. frekuensi 1 kali sehari (E) sebesar 1,93, tikus DM tipe 2 + jus *Sargassum* sp. frekuensi 2 kali sehari (F) sebesar 1,47, dan tikus DM tipe 2 + jus *Sargassum* sp. frekuensi 3 kali sehari (G) sebesar 1,21. Pemberian metformin pada tikus D mampu menurunkan kadar glukosa darah yang hingga batas normal pada menit ke-120. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Diani dan Pulungan (2010), bahwa golongan OHO yang efektif dan aman digunakan oleh penyandang diabetes melitus tipe 2 adalah golongan biguanida yang salah satunya adalah metformin. Mekanisme metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah meliputi stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis hati, memperlambat absorpsi glukosa dari darah, pengurangan kadar glukagon dalam plasma dan meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin. Hal serupa juga ditunjukkan oleh penelitian Freemark *et al.* (2012), dimana pada penelitian tersebut didapatkan bahwa metformin memberikan efek penurunan indeks massa tubuh (IMT), kadar leptin serum, kadar gula darah puasa, dan kadar insulin. Metformin dapat ditoleransi dengan baik pada sebagian besar subjek dan tidak terdapat efek samping bermakna.

Gambar 15 menunjukkan luas AUC_{glu} tikus DM tipe 2 + jus *Sargassum* sp. frekuensi 1 kali sehari (E), tikus DM tipe 2 + jus *Sargassum* sp. frekuensi 2 kali sehari (F), dan tikus DM tipe 2 + jus *Sargassum* sp. frekuensi 3 kali sehari (G) lebih rendah dibandingkan dengan luas AUC_{glu} tikus DM tipe 2 (C) sebesar 2.38. Pemberian polifenol jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi yang terus ditingkatkan pada tikus G menyebabkan penurunan kadar glukosa darah lebih rendah pada menit ke-120. Liu

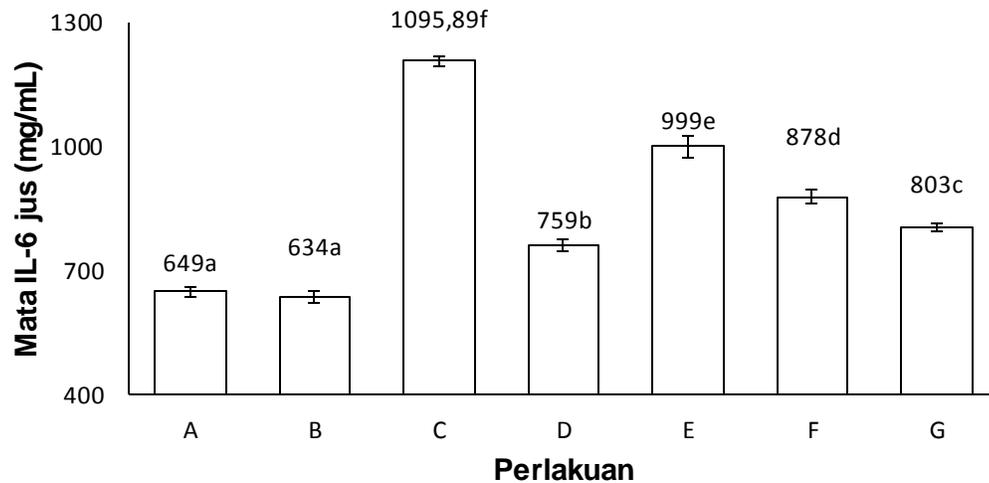
et al. (2012), menyatakan bahwa polifenol yang terkandung dalam jus *Sargassum* sp. mampu menurunkan glukosa darah pada hewan coba.

4.6 ELISA IL-6

4.6.1 Ekspresi IL-6 pada Organ Mata

IL-6 merupakan sitokin yang diproduksi oleh makrofag, disebut dengan sitokin proinflamasi, dan mempunyai efek lokal, yakni menginduksi molekul adhesin (ICAM) pada endotel dan menarik neutrofil ke tempat cedera (Hong, 2007). Meningkatnya ekspresi IL-6 dapat mengurangi kejernihan lensa pada organ mata. Tujuan analisa ekspresi IL-6 pada organ mata adalah untuk mengetahui pengaruh ekspresi IL-6 pada organ mata tikus diabetes melitus tipe 2 terhadap masing-masing perlakuan. Sehingga dapat diketahui perbedaan ekspresi IL-6 pada organ mata di setiap perlakuan.

Data pengamatan dan analisis data uji ELISA IL-6 pada organ mata tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Lampiran 20. Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan ekspresi IL-6 pada mata tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 16 :



Gambar 16. Grafik Hasil ELISA Ekspresi IL-6 Pada Organ Mata

Gambar 16 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada organ mata tikus normal (A) dan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B) tetap normal yaitu ≤ 700 pg/mL (Setiawan *et al.*, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian frekuensi jus *Sargassum* sp 1 kali sehari tidak memberikan pengaruh terhadap ekspresi IL-6 pada organ mata tikus normal. Pemberian polifenol dari jus *Sargassum* sp. sebagai antioksidan dengan dosis rendah tidak memberikan efek untuk menangkap radikal bebas yang salah satunya adalah ekspresi IL-6 pada organ mata tikus (Widowati, 2008).

Gambar 16 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada organ mata tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus normal (A). Hal ini menunjukkan bahwa tikus C mengalami diabetes melitus tipe 2 akibat *streptozotocin* (STZ) dapat mengganggu oksidasi glukosa (Elbe *et al.*, 2014). Akibat kerusakan tersebut, IL-6 dalam pembuluh darah meningkat sehingga menyebabkan sekresi insulin berkurang yang mengakibatkan kerusakan pembuluh darah retina (Sastri, 2010).

Gambar 16 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada organ mata tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa metformin sebagai obat hipoglikemik oral mampu kadar IL-6 yang terdapat pada organ otak tikus diabetes melitus tipe 2. Mekanisme kerja metformin meningkatkan kadar adiponektin sehingga dapat mengaktivasi enzim Adenosin Monofosfat Protein Kinase (AMPK) yang akan meningkatkan kadar adiponektin, disamping itu aktivasi AMPK akan menurunkan kadar IL-6 dan selanjutnya secara tidak langsung akan meningkatkan produksi dan sekresi adiponektin, sehingga kedua mekanisme di atas pada gilirannya akan memperbaiki resistensi insulin dalam darah (Manaf *et al.*, 2008).

Gambar 16 menunjukan bahwa ekspresi IL-6 pada perlakuan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D) lebih rendah dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urut (E,F, dan G). Peningkatan kadar gula darah dapat menyebabkan diabetes melitus sehingga mempengaruhi kejernihan lensa, indeks refraksi dan amplitudo akomodatifnya (Ndraha, 2014). Mekanisme kerja metformin meningkatkan kadar adiponektin sehingga dapat mengaktivasi enzim Adenosin Monofosfat Protein Kinase (AMPK) yang akan meningkatkan kadar adiponektin, disamping itu aktivasi AMPK akan menurunkan kadar IL-6 dan selanjutnya secara tidak langsung akan meningkatkan produksi dan sekresi adiponektin, sehingga kedua mekanisme di atas pada gilirannya akan memperbaiki resistensi insulin dalam darah (Manaf *et al.*, 2008). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian jus *Sargassum* sp. memiliki efek yang sebanding dengan pemberian metformin terhadap organ mata melalui pembuluh darah yang menuju organ mata pada tikus diabetes melitus tipe 2.

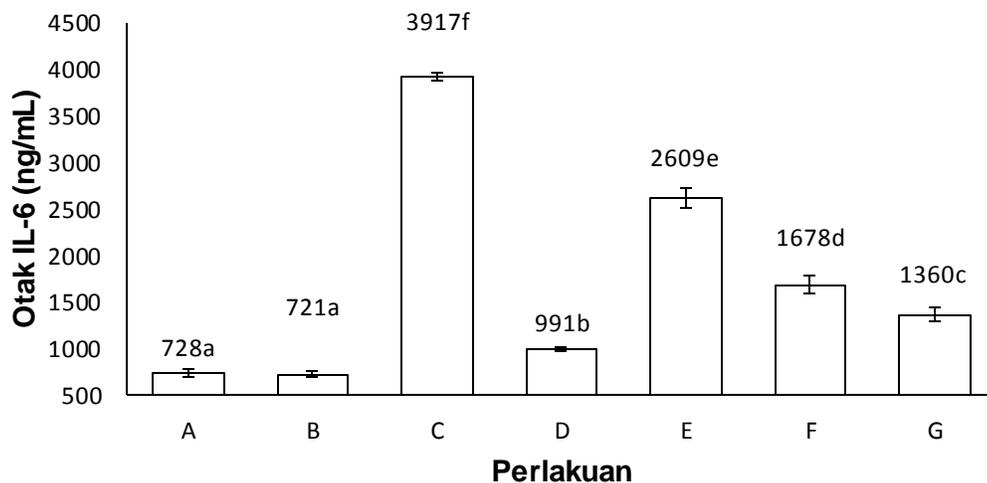
Gambar 16 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada perlakuan tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urur (E,F, dan G). Menurut Ulinuha *et al.* (2010), *diabetic retinopathy* (DR) atau penyakit mata diabetes adalah salah satu komplikasi penyakit diabetes yang berupa kerusakan pada bagian retina mata. *Diabetic retinopathy* merupakan penyebab utama kebutaan pada penderita diabetes di seluruh dunia, disusul katarak. Kejadian tersebut terjadi karena tingginya IL-6 yang diakibatkan oleh sekresi insulin yang rendah dalam pembuluh darah. Peran polifenol sebagai antioksidan mampu melindungi sel beta pankreas dari efek toksik radikal bebas yang diproduksi dibawah kondisi hiperglikemia kronis (Barbosa, 2007). Hal ini menunjukkan polifenol yang terkandung dalam jus *Sargassum* sp. dapat mengurangi ekspresi IL-6 terhadap organ mata pada tikus diabetes melitus tipe 2.

4.5.2 Ekspresi IL-6 pada Organ Otak

IL-6 merupakan sitokin yang diproduksi oleh makrofag, disebut dengan sitokin proinflamasi, dan mempunyai efek lokal, yakni menginduksi molekul adhesin (ICAM) pada endotel dan menarik neutrofil ke tempat cedera (Hong, 2007). Meningkatnya ekspresi IL-6 dapat berakibat terjadinya kegagalan neurogenerasi pada otak. Tujuan analisa ekspresi IL-6 pada organ otak adalah untuk mengetahui pengaruh ekspresi IL-6 pada organ otak tikus diabetes melitus tipe 2 terhadap masing-masing perlakuan. Sehingga dapat diketahui perbedaan ekspresi IL-6 pada organ otak di setiap perlakuan.

Data pengamatan dan analisis data uji ELISA IL-6 pada otak tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Lampiran 21.

Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus coba antar perlakuan pada akhir masa penelitian berbeda nyata ($p < 0,05$). Perubahan ekspresi IL-6 pada otak tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi jus *Sargassum* sp. pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 17 :



Gambar 17. Grafik Hasil ELISA Ekspresi IL-6 Pada Organ Otak

Gambar 17 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada organ otak tikus normal (A) dan tikus normal dengan penambahan jus *Sargassum* sp. 1 kali sehari (B) tetap normal yaitu 700-800 pg/mL (Setiawan *et al.*, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian frekuensi jus *Sargassum* sp 1 kali sehari tidak memberikan pengaruh terhadap ekspresi IL-6 pada organ otak tikus normal. Pemberian polifenol sebagai zat antidiabetes dengan frekuensi yang rendah (1 kali per hari) tidak cukup untuk menurunkan ekspresi IL-6 pada organ otak tikus diabetes melitus karena polifenol memiliki afinitas yang rendah (Kroat, 2005).

Gambar 17 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada organ otak tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus normal (A). Hal ini menunjukkan bahwa tikus C yang mengalami diabetes melitus tipe 2 yang dapat menyebabkan stroke

melalui kemampuannya menebalkan pembuluh darah otak yang berukuran besar. Penebalan tersebut akan mengakibatkan diameter pembuluh darah mengecil yang akhirnya menyebabkan gangguan aliran darah ke otak yang berujung pada kematian sel-sel otak (Dinata *et al.*, 2013).

Gambar 17 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada organ otak tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibanding tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa metformin sebagai obat hipoglikemik oral mampu kadar IL-6 yang terdapat pada organ otak tikus diabetes melitus tipe 2. Menurut Oliveira *et al.* (2016), pada tikus DM telah terjadi neuroinflamasi sehingga gangguan dalam otak, dengan pemberian metformin dapat mengurangi inflamasi pada otak. Hal tersebut terjadi karena metformin pada DM dapat memperbaiki fungsi endotel yang berkaitan dengan aktivasi eNOS oleh ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang meningkat. Penurunan VEGF yang signifikan terjadi seiring dengan pemberian metformin, dimana aktivasi *kinase protein AMP-teraktivasi* (AMPK) selama DM dapat menunjukkan perbaikan fungsi endotel dan sawar darah otak.

Gambar 17 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada perlakuan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi metformin (D) lebih rendah dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-turut (E,F, dan G). Gambar diatas menunjukkan bahwa metformin dapat menurunkan ekspresi IL-6 yang terjadi pada organ otak tikus diabetes melitus tipe 2. Menurut Witasari *et al.* (2009), stres kronik cenderung dapat meningkatkan seseorang untuk mengkonsumsi makanan yang manis dan berlemak tinggi untuk meningkatkan kadar serotonin otak. Serotonin memiliki efek penenang sementara untuk meredakan stres. Tetapi konsumsi gula dan lemak yang berlebihan

akan berisiko terhadap penyakit diabetes melitus. Metformin menginduksi pelepasan serotonin sehingga dapat mengurangi resiko terjadinya diabetes melitus (Bouchoucha *et al.*, 2011).

Pada Gambar 17 menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada perlakuan tikus diabetes melitus tipe 2 (C) lebih tinggi dibandingkan dengan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 1,2, dan 3 kali sehari secara berturut-urut (E,F, dan G). Gambar diatas menunjukkan bahwa semakin banyak dosis polifenol dari jus *Sargassum* sp. yang diberikan maka semakin rendah juga inflamasi yang terjadi pada organ otak tikus diabetes melitus tipe 2. Banyak kerusakan yang disebabkan oleh kerusakan oksidatif sel otak pada diabetes karena tingginya kerusakan lipid pada otak, sehingga menyebabkan terjadinya gangguan pada membran dan berakibat terjadinya neurogenerasi (Tehranipour dan Erfani, 2011). Perbaikan kerusakan yang terjadi pada otak oleh senyawa polifenol yang terdapat pada *Sargassum* sp. Perbaikan tersebut terjadi karena *Sargassum* sp. memiliki senyawa polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan eksogen (Shofiati *et al.*, 2015).

Tabel 5. Standar Hasil Penelitian

PARAMETER	STANDART	NILAI
Berat Badan	≥ 200 g	189,70 g
Polifagia	15-18 g / hari	20,3 g/hari
Poliuria	≤ 15 mL / hari	17,9 mL/hari
Polidipsia	20-23 mL / hari	30, 90 mL/hari
Kadar Glukosa Darah	≤ 200 mg/dL	173,2 mg/dL
Kadar Insulin	≤ 5,5 mIU/L	5,05 mIU/L
Ekspresi IL-6 Mata	≤ 700 pg/mL	803 pg/mL
Ekspresi IL-6 Otak	700-800 pg/mL	1360 pg/mL

Tabel 5 menunjukkan pada tikus DM yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 189,70 g yang menunjukkan bahwa tikus G belum mencapai berat badan normal. Volume makan pada tikus DM yang diberi jus

Sargassum sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 20,3 g/hari yang menunjukkan bahwa volume makan tikus G belum mencapai normal. Volume urin pada tikus DM yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 17,9 mL/hari yang menunjukkan bahwa volume urin tikus G belum mencapai normal. Volume minum pada tikus DM yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 30,90 mL/hari yang menunjukkan bahwa volume minum tikus G belum mencapai normal. Kadar glukosa darah pada tikus DM yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 173,2 mg/dL yang menunjukkan bahwa kadar glukosa tikus G sudah mencapai normal. Kadar insulin pada tikus DM yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 5,05 mIU/L yang menunjukkan bahwa kadar insulin tikus G sudah mencapai normal. Ekspresi IL-6 pada organ mata tikus DM yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 803 pg/mL yang menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada organ mata tikus G belum mencapai normal. Ekspresi IL-6 pada organ otak tikus DM yang diberi jus *Sargassum* sp. dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 1360 pg/mL yang menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 pada organ otak tikus G belum mencapai normal.