

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Sargassum* sp.

2.1.1 Deskripsi

Sargassum sp. adalah rumput laut yang tergolong Divisi *Phaeophyta* (ganggang coklat) (Guiry, 2007). Rumput laut jenis *Sargassum* sp. umumnya merupakan tanaman perairan yang mempunyai warna coklat, berukuran relatif besar, tumbuh dan berkembang pada substrat dasar yang kuat. Bagian atas tanaman menyerupai semak yang berbentuk simetris bilateral atau radial serta dilengkapi bagian sisi pertumbuhan (Yende, 2016). Rumput laut coklat memiliki pigmen yang memberikan warna coklat dan dapat menghasilkan algin atau alginat, laminarin, selulosa, fikoidin dan manitol yang komposisinya sangat tergantung pada jenis (spesies), masa perkembangan dan kondisi tempat tumbuhnya (Maharani dan Widyayanti, 2010).

Alga coklat (*Sargassum* sp.) yang tumbuh di perairan hangat tropis dan subtropis berasal dari perairan Jepang, China dan Alaska (Thomas, 2002). Di Indonesia persebaran beberapa jenis alga coklat (*Sargassum* sp.) dapat ditemukan pada perairan yang tenang dan menempel batu karang di pantai Pulau Jawa dimulai dari garis pantai hingga kedalaman 10 meter (Basma *et al.*, 2013). Karakteristik biologi rumput laut *Sargassum crassifolium* (alga coklat) hidup dan tumbuh di daerah pesisir pantai dengan substrat batu karang. *Sargassum crassifolium* tumbuh di daerah intertidal, subtidal sampai daerah dengan ombak besar dan arus yang deras. Alga ini tumbuh pada daerah tropis dengan suhu 27-30 °C, salinitas 32-33 ppt dan kedalaman 0,5-10 m (Hidayat, 2011).

Sargassum sp. merupakan bagian dari kelompok rumput laut coklat (*Phaeophyceae*) dan genus terbesar dari famili *Sargassaceae*. Menurut Anggadiredja *et al.*, (2008), klasifikasi rumput laut *Sargassum* sp. adalah sebagai berikut :

Phylum : Phaeophyta
 Kelas : Phaeophyceae
 Ordo : Fucales
 Famili : Sargassaceae
 Genus : *Sargassum*
 Spesies : *Sargassum* sp.



Gambar 1. *Sargassum* sp.

Sargassum sp. memiliki bentuk thallus gepeng, banyak percabangan yang menyerupai pepohonan di darat, bangun daun melebar, lonjong seperti pedang, memiliki gelembung udara yang umumnya soliter, batang utama bulat agak kasar, dan holdfast (bagian yang digunakan untuk melekat) berbentuk cakram. Pinggir daun bergerigi jarang, berombak, dan ujung melengkung atau meruncing (Anggadiredja *et al.*, 2008). Ciri umum dari rumput laut spesies *Sargassum crassifolium* adalah berwarna coklat karena dominasi pigmen fikosantin yang menutupi pigmen klorofil sehingga ganggang ini terlihat berwarna coklat. Percabangan *thallus* pada *Sargassum crassifolium* membentuk formasi dua-dua tidak beraturan yang berlawanan pada sisi sepanjang *thallus* utama yang disebut (*pinnate alternate*). Thallus yang menyerupai daun (*blade*) tumbuh melebar dan bergerigi dengan permukaan yang licin. Daun pada

ganggang ini berbentuk oval dengan ukuran panjang sekitar 40 mm dan lebar 10 mm. *Sargassum crassifolium* mempunyai *thallus* berbentuk pipih dengan percabangan rimbun dan berselang-seling menyerupai tanaman darat. Pada bagian pinggir daun yang bergerigi mempunyai gelembung yang disebut vesikel. Gelembung udara ini berfungsi mempertahankan daun agar tetap di permukaan air. Ukuran diameter gelembung udara sekitar 15 mm dengan bentuk pipih dan bersayap (Hidayat, 2011). *Sargassum crassifolium* termasuk alga coklat dengan bentuk khusus, sehingga mudah untuk dibedakan antar-bagiannya. Pangkal keras atau bagian batang umumnya berbentuk silinder dan bercabang, tetapi lebih sederhana dengan segmen yang lebih pendek. Tiap cabang terdapat gelembung udara berbentuk bulat yang disebut *Bladder* (Asfar, 2015).

Secara umum, rumput laut *Sargassum* sp. belum banyak dikenal dan dimanfaatkan. Padahal dari beberapa penelitian, dilaporkan bahwa ini mempunyai kandungan nutrisi/zat gizi cukup tinggi, seperti protein dan beberapa mineral esensial (Handayani, 2004). *Sargassum* sp. mengandung bahan alginat dan iodin yang digunakan pada industri makanan, farmasi, kosmetik dan tekstil. *Sargassum* sp. juga mampu menghambat kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas pada produk seperti minyak ikan (Winberget *et al.*, 2009). Koivikko (2008), meneliti pada alga coklat *Sargassum* sp. ditemukan florotanin yaitu senyawa fenolik yang berperan sebagai sumber antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat mengurangi dampak terjadinya oksidasi.

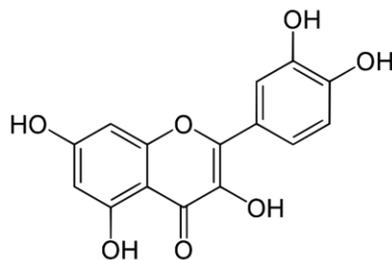
2.1.2 Senyawa Bioaktif *Sargassum* sp.

Rumput laut memiliki kandungan metabolit primer dan sekunder. Metabolit primer seperti vitamin, mineral, serat, alginat, dan agar. Sedangkan kandungan metabolit sekunder berpotensi dengan aktivitas yang sangat luas antara lain sebagai antibakteri, antivirus, dan antijamur (Zainuddin dan Malina, 2009). *Sargassum crassifolium* dan *Sargassum polycystum* mengandung senyawa aktif antara lain flavonoid, alkaloid, saponin, fenol, dan triterpenoid berfungsi sebagai antibakteri, antivirus, dan antijamur (Kusumaningrum *et al.*, 2007). Rumput laut coklat mengandung komponen bioaktif seperti karotenoid, serat, protein, asam lemak esensial, vitamin dan mineral (Patra *et al.*, 2008).

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan bahan aktif yang banyak dijumpai pada daun, benih, kulit dan bunga tanaman. Flavonoid melindungi tumbuhan dari radiasi UV, patogen dan hewan herbivor (Chang, 2009). Flavonoid tergolong senyawa phenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6 (Redha, 2010). Flavonoid termasuk senyawa potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktifitas sebagai obat. Manfaat flavonoid antara lain adalah untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, anti-inflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik (Marinova dan Batcharov, 2011).

Ekstrak *Sargassum* sp. secara kualitatif mengandung flavonoid lebih dari komponen yang lainnya (Oskoueian *et al.*, 2012). Terdapat sekitar 10 jenis flavonoid yaitu antosianin, proantosianidin, flavonol, flavon, glikoflavon, biflavonil, khalkon, auron, flavanon, dan isoflavon (Bhat *et al.*, 2009). Bharadwaj *et al.* (2017), menemukan turunan flavonoid yaitu quercetin dari ekstrak *Sargassum wightii* yang berpotensi sebagai antimikroba dan antioksidan. Struktur kimia quersetin dapat dilihat pada Gambar 2 :

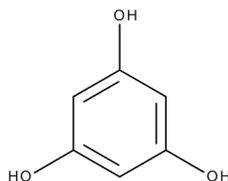


Gambar 2. Struktur Kimia Quersetin
(Bharadwaj *et al.* 2017)

b. Polifenol

Senyawa polifenol adalah salah satu senyawa yang mampu menyumbangkan atom hidroksilnya kepada radikal bebas. Ciri-ciri senyawa polifenol memiliki cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil (OH). Senyawa polifenol sebagian besar cenderung bersifat polar, karena memiliki gugus hidroksil (Selawa *et al.*, 2013). Kandungan polifenol dapat melindungi sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas, penghambat enzim hidrolisis dan oksidatif dan bekerja sebagai antibakteri (Pourmouran, 2006). Deore *et al.* (2009), meneliti dalam senyawa polifenol yang mempunyai banyak gugus hidroksil atau dalam kondisi bebas (aglikon) akan menghasilkan kadar total fenol yang tinggi.

Monteiro *et al.* (2009), meneliti tentang kadar polifenol pada rumput laut dipengaruhi oleh lingkungan hidupnya. Wong (2013), meneliti dalam senyawa polifenol dapat diklasifikasikan menjadi 10 kelas tergantung pada struktur kimianya. Beberapa dari kelompok polifenol ini yaitu asam fenolat, flavonoid dan tannin. Manfaat senyawa polifenol adalah sebagai agen antioksidan, perlindungan dari radiasi, antibiotik, antiinflamasi, antialergi, antibakterial dan antidiabetes (Holdt dan Kraan, 2011). Sedangkan polifenol pada rumput laut berasal dari florogusinol (1,3,5-*trihydroxybenzene*) (Lee and You, 2013). Struktur kimia floroglusinol dapat dilihat pada Gambar 3 :



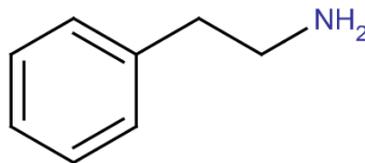
Gambar 3. Struktur Kimia Florogusinol

(Lee and You, 2013)

c. Alkaloid

Alkaloid merupakan metabolit sekunder terbesar yang banyak ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi dan mempunyai susunan basa nitrogen, yaitu satu atau 2 atom nitrogen (Bhat *et al.*, 2009). Alkaloid dibentuk berdasarkan prinsip pembentukan campuran dan terbagi menjadi 3 bagian, yaitu elemen yang mengandung N terlibat pada pembentukan alkaloid, elemen tanpa N yang ditemukan dalam molekul alkaloid dan reaksi yang terjadi untuk pengikatan khas elemen-elemen pada alkaloid (Sirait, 2007). Alkaloid tidak mempunyai tata nama sistematis, oleh karena itu, suatu alkaloid dinyatakan dengan nama trivial yang berakhiran -in (Lenny, 2006).

Alkaloid merupakan salah satu metabolisme sekunder yang terdapat pada tumbuhan. Alkaloid mempunyai efek dalam bidang kesehatan berupa pemicu sistem saraf, menaikkan tekanan darah, mengurangi rasa sakit, antimikroba, obat penenang, obat penyakit jantung dan lain-lain lain (Simbala, 2009). Turunan alkaloid yang terdapat pada *Sargssum* sp. yaitu alkaloid *phenylethylamine* (Percot *et al.*, 2009). *Phenylethylamine* adalah amina aromatik dimana sebuah sisi rantai *ethylamine* melekat pada cincin benzena. *Phenylethylamine* merupakan prekursor dari banyak senyawa alami dan sintesis (Güven *et al.*, 2010). Struktur kimia alkaloid *phenylethylamine* dapat dilihat pada Gambar 4 :



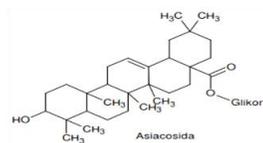
Gambar 4. Struktur Kimia Alkaloid *phenylethylamine*

(Güven *et al.*, 2010)

d. Saponin

Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air. Mula-mula disebut saponin karena sifatnya yang khas menyerupai sabun. Saponin adalah suatu glikosida yang mungkin ada pada banyak macam tanaman. Saponin memiliki kegunaan dalam pengobatan, terutama karena sifatnya yang mempengaruhi absorpsi zat aktif secara farmakologi. Beberapa jenis saponin bekerja sebagai antimikroba (Masroh, 2010). Saponin umumnya berasa pahit dan dapat membentuk buih saat dikocok dengan air. Selain itu juga bersifat beracun untuk beberapa hewan berdarah dingin (Najib, 2009). Saponin triterpenoid tersusun atas inti triterpenoid dengan molekul karbohidrat. Dihidrolisis menghasilkan suatu aglikon yang disebut sapogenin. Masing-masing senyawa ini banyak dihasilkan di dalam tumbuhan (Hartono, 2009).

Saponin secara langsung dapat menghambat kolesterol dari usus atau tidak langsung menghambat penyerapan kembali asam empedu (Sirohi et al., 2014). Saponin mempunyai efek terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit jantan dengan metode uji toleransi glukosa (Pasaribu et al., 2012). Saponin merupakan glikosida yang dalam kadar rendah mampu berfungsi sebagai hepatoprotektor dan memiliki aktivitas hipoglikemik atau penurunan kadar glukosa darah (Kendran et al., 2013). Struktur kimia saponin triterpenoid dapat dilihat pada Gambar 5 :



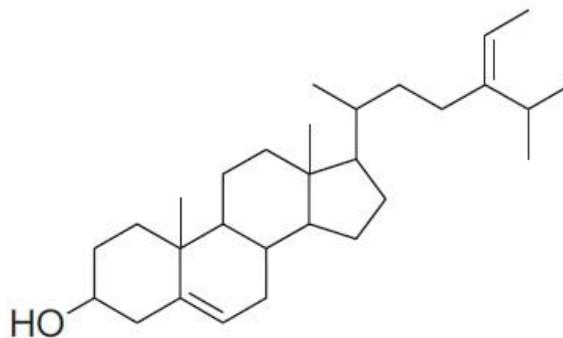
Gambar 5. Struktur Kimia Saponin Triterpenoid

(Hartono, 2009)

e. Steroid

Steroid terdapat pada tumbuhan dan hewan, merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder (Adlhani, 2014). Steroid pada tanaman dikenal dengan fitosterol, terdiri atas sitosterol, stigmasterol, dan campesterol (Subekti *et al.*, 2006). Steroid pada tumbuhan berupa alkohol dengan gugus hidroksil pada C₃ dan memiliki satu atau dua atom tambahan. Sterol tidak larut air namun larut dalam hampir semua pelarut organik. Sterol yang umum terdapat pada tanaman ialah stigmasterol dan β -sitosterol (Risnafiani *et al.*, 2015).

Fukosterol adalah jenis fitosterol yang terdapat pada bagian akar *Sargassum fusiforme*. Fukosterol dilaporkan memiliki aktivitas antiosidan, antidiabetes, antiobesitas dan antiinflamasi (Zhen *et al.*, 2015). Kelompok steroid menunjukkan mampu menurunkan kadar glukosa darah dan kolesterol secara signifikan (Ranti *et al.*, 2013). Struktur kimia fukosterol dapat dilihat pada Gambar 6 :



Gambar 6. Struktur Kimia Fukosterol

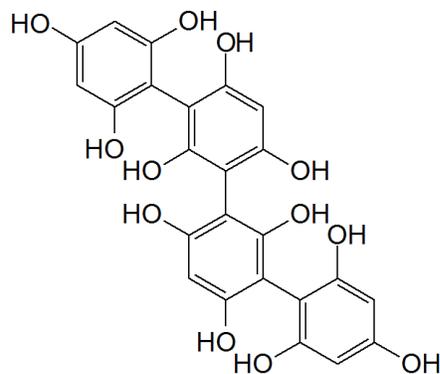
(Zhen *et al.*, 2015)

f. Tanin

Tanin merupakan senyawa metabolit aktif sekunder yang terdiri dari senyawa fenolik yang sulit dipisahkan dan sukar mengkristal. Tanin diketahui mempunyai

peranan biologis yaitu pengendap protein, antidiare, antibakteri, dan antioksidan (Desmiaty, 2009). Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin yang mudah terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin yang mudah terhidrolisis merupakan polimer gallic atau gallic acid yang berikatan ester dengan sebuah molekul gula, sedangkan tanin terkondensasi adalah polimer senyawa flavonoid dengan ikatan karbon (Jayanegara dan Sofyan, 2008). Tanin terdiri dari komponen zat-zat kompleks yang dapat dijumpai pada tumbuh-tumbuhan, terdapat pada bagian kulit kayu, batang, daun, dan buah-buahan (Fitriyani, 2009).

Studi tentang florotanin secara luas dilaporkan memberikan manfaat potensial dalam bidang kesehatan sebagai antidiabetes (Lee and You, 2013). Florotanin adalah kelompok senyawa fenolik yang ditemukan pada beberapa famili *Alariceae*, *Fucaceae*, dan *Sargassaceae* (Firdaus, 2011). Florotanin adalah tanin yang diturunkan melalui polimerisasi floroglusinol (1,3,5-trihydroxybenzene) dan memiliki kompleksitas dan variabilitas struktur yang tinggi karena polimerisasi (Kirke *et al.*, 2016). Struktur kimia florotanin dapat dilihat pada Gambar 7 :



Gambar 7. Struktur Kimia Florotanin

(Lee and You, 2013)

2.1.3 Senyawa Bioaktif sebagai Agen Antihyperglukemik

Rumput laut jenis *Sargassum* sp. mengandung polifenol yang dikenal dengan phlorotannin yang termasuk dalam golongan tanin (Yuan, 2008). Komponen polifenol yang terdapat dalam rumput laut coklat dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah bagi penderita diabetes melitus (Mohamed *et al.*, 2012). Penjelasan mengenai penurunan kadar glukosa darah oleh polifenol yaitu, polifenol sebagai inhibitor alami dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat (pati dan sukrosa) dalam sistem pencernaan menjadi monosakarida. Polifenol akan menghidrolisis karbohidrat dari enzim α -amilase melalui ikatan hidroksilasi dan substitusi pada cincin β sehingga menghambat peningkatan kadar glukosa dalam sel darah (Mayur *et al.*, 2010).

Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan. Aje (2015), meneliti bahwa efek polifenol terhadap penurunan kadar glukosa darah memiliki efek sebanding dengan glibenklamid sebagai penurun glukosa darah. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan dapat menekan apoptosis sel beta tanpa mengubah proliferasi dari sel beta pankreas. Antioksidan dapat mengikat radikal bebas yang telah dibuktikan dalam penelitian Ruhe *et al.* (2001), sehingga dapat mengurangi resistensi insulin. Mekanisme lain adalah kemampuan flavonoid terutama quercetin dalam menghambat GLUT 2 mukosa usus sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa. Hal ini menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus sehingga kadar glukosa darah turun (Annisa *et al.*, 2015).

2.2 Afinitas Polifenol

Salah satu motivasi utama dalam pemanfaatan senyawa bioaktif adalah mengidentifikasi kedudukan molekul kecil yang inovatif, menunjukkan afinitas pengikatan yang tinggi, dan selektivitas pada reseptor (Krovat, 2005). Aktivitas biologi senyawa bioaktif tergantung kepada afinitas bioaktif tersebut terhadap reseptornya (Nogrady, 2005). Penggunaan glukosa dipengaruhi oleh afinitas insulin terhadap reseptor insulin atau resistensi jaringan terhadap insulin, sedangkan afinitas polifenol terhadap reseptor insulin rendah sehingga dibutuhkan waktu yang lama untuk memperbaiki resistensi insulin (Desi, 2013). Maka dari itu frekuensi pemberian jus *Sargassum* sp. dilakukan secara berulang untuk memaksimalkan kinerja polifenol.

Kim dan Park (2012), meneliti tentang keterkaitan antara kemampuan afinitas dari polifenol sebagai bentuk senyawa kompleks yang mampu diserap oleh reseptor dalam tubuh tikus dengan perlakuan pemberian dosis 5 mg/BB. Afinitas polifenol terhadap reseptor tergantung pada frekuensi pemberian polifenol itu sendiri, semakin tinggi frekuensi polifenol yang diberikan maka semakin tinggi kemampuan afinitasnya (De Freitas dan Mateus, 2001). Maka dari itu frekuensi pemberian jus *Sargassum* sp. dilakukan secara berulang untuk memaksimalkan kinerja polifenol.

2.3 Nutrasetikal

2.3.1 Deskripsi Nutrasetikal

Nutrasetikal adalah beberapa bahan yang dapat dipertimbangkan sebagai makanan atau bagian dari makanan dan memiliki manfaat bagi kesehatan dan pengobatan (Firdaus *et al.*, 2015). Rumpat laut berpotensi menjadi produk nutrasetikal (Nair *et al.*, 2007). Rumpat laut mengandung senyawa aktif dengan

berbagai bioaktivitas sehingga memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan nutraseutikal (Kelman et al., 2012).

Nursid *et al.* (2013), meneliti tentang fukosantin dari alga coklat berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan nutraseutikal terutama sebagai antioksidan dan agen kemopreventif karena kemampuannya dalam meredam radikal bebas. Fukosianin digunakan dalam bidang kesehatan. Salah satu pemanfaatannya adalah sebagai prekursor hemoglobin, meningkatkan kekebalan tubuh, antikanker, antioksidan, anti radang, antiinflamatori, antiobesitas, neuroprotekti (Asfar, 2015). Namun sebelum dimanfaatkan sebagai nutraseutikal, *Sargassum* sp. perlu dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui kandungan toksisitas sebelum di induksikan pada hewan coba (Lestari, 2014).

2.3.2 Teknologi *Slow Juicer*

Teknologi slow juicer dirancang menggunakan *Low Speed Technology System* (LST), yang artinya metode ini tidak akan menghasilkan panas akibat gesekan antara bahan dan mesin pisau yang dihancurkan untuk mendapatkan ekstrak atau filtrat. Teknologi ini dipatenkan agar nutrisi dan rasa dalam buah atau sayuran yang diekstrak tetap maksimal (Hurom, 2010). Masyarakat mungkin sudah bosan untuk mengonsumsi buah atau sayuran dengan cara yang itu-itu saja, namun dengan adanya teknologi *juicer* ini akan memberikan cara baru dan memudahkan manusia untuk mengonsumsi buah atau sayuran tanpa perlu menambah pekerjaan. Cara kerja *Juicer* adalah dengan memisahkan ekstrak dan ampas buah atau sayuran (Lee *et al.*, 2013).

Mengonsumsi bahan segar dalam jumlah yang banyak untuk mendapatkan kandungan nutrisinya yang dibutuhkan oleh tubuh tampaknya agak sulit karena

volume yang besar. Penggunaan *juicer* untuk mengkonsumsi berbagai bahan segar menjadi cara yang tepat untuk memenuhi asupan gizi dalam bentuk minuman serta diduga dapat meningkatkan kandungan senyawa bioaktif dari bahan segar tersebut (Cempaka *et al.*, 2014).

2.3.3 Senyawa Bioaktif Hasil *Slow Juicer*

Ekstraksi dengan menggunakan metode jus menggunakan *slow juicer* telah terbukti dapat menjaga kandungan bahan berupa senyawa bioaktif tetap tinggi karena ampas benar-benar di *press* dalam mesin sehingga menghasilkan ampas yang kering dan kandungannya tersaring bersama zat cair (Nisa *et al.*, 2014). Lee *et al.* (2013), telah membandingkan perbedaan ekstraksi menggunakan alat *slow juicer*, *blender*, dan *centrifugal juicer* dihasilkan bahwa kandungan senyawa polifenol dihasilkan paling tinggi menggunakan alat *slow juicer*. Ekstraksi menggunakan metode *slow juicer* dengan bantuan pelarut menggunakan air (polar) dapat menghasilkan senyawa tanin karena tanin merupakan senyawa semi polar (Septiana dan Asnani, 2012).

Dewi dan Dominika (2008), ketika mengekstraksi senyawa menggunakan metode jus memberikan hasil bahwa kandungan total fenol dalam bahan tidak mengalami penurunan karena tidak ada peningkatan suhu dalam metode jus sehingga kandungan total fenol tidak mengalami kerusakan selama proses ekstraksi. Hal tersebut juga ditegaskan dalam penelitian yang dilakukan oleh Karlund *et al.*, (2012), bahwa ekstraksi menggunakan metode jus dapat meningkatkan kandungan fenol dan polifenol karena pisau dalam alat *slow juicer* mengarah secara vertikal sehingga bahan yang dimasukkan terpotong secara maksimal sehingga kandungan senyawa lebih banyak yang terlarut dalam bentuk cairan yang dihasilkan dan sangat sedikit dalam ampas bahkan hampir tidak ada. Ekstraksi dengan metode jus terbukti

dapat menghasilkan senyawa fenol 70% lebih banyak dibandingkan ekstraksi dengan metode *drying* (pemanasan) (Skrovankova *et al.*, 2015).

2.4 Diabetes Melitus

2.4.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang terjadi karena kelenjar pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara adekuat yang atau karena tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif atau kedua-duanya (Wicaksono, 2011). Pada tahun 2013, jumlah penderita diabetes melitus mencapai lebih dari 382 juta orang di seluruh dunia, dan diperkirakan akan meningkat hingga 500 juta orang penderita pada tahun 2030 (Barde *et al.*, 2015). Diabetes Melitus biasa disebut dengan *the silent killer* karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Penyakit yang akan ditimbulkan antara lain gangguan penglihatan mata, katarak, penyakit jantung, sakit ginjal, impotensi seksual, luka sulit sembuh dan gangguan pembuluh darah. Tidak jarang, penderita DM yang sudah parah menjalani amputasi anggota tubuh karena terjadi pembusukan (Trisnawati dan Setyorogo, 2013).

Tingginya prevalensi diabetes melitus disebabkan oleh interaksi antara faktor-faktor kerentanan genetik dan paparan terhadap lingkungan. Faktor lingkungan yang dapat meningkatkan risiko diabetes melitus adalah perpindahan atau urbanisasi yang kemudian menyebabkan perubahan gaya hidup. Di antaranya adalah kebiasaan makan yang tidak seimbang akan menyebabkan obesitas. Kondisi obesitas tersebut akan memicu timbulnya diabetes melitus (Darmono *et al.*, 2007). Pada penderita obesitas akan berkembang resistensi terhadap aksi seluler insulin yang

dikarakteristikan oleh berkurangnya kemampuan insulin untuk menghambat pengeluaran glukosa dari hati dan untuk pengambilan glukosa pada lemak dan otot. Resistensi insulin terkait obesitas adalah resiko utama untuk penyakit diabetes melitus (Park, 2006). Selain pola makan yang tidak seimbang dan gizi lebih, aktivitas fisik juga merupakan faktor risiko mayor dalam memicu terjadinya DM. Latihan fisik yang teratur dapat meningkatkan kualitas pembuluh darah dan memperbaiki semua aspek metabolik, termasuk meningkatkan kepekaan insulin serta memperbaiki toleransi glukosa (Tjekyan, 2007).

Gejala yang dikeluhkan pada penderita diabetes melitus yaitu polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan, kesemutan (Buraerah, 2010). Diabetes melitus adalah suatu sindrom klinik yang ditandai oleh poliuria, polidipsi, dan polifagi, disertai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemik (glukosa puasa \geq mg/dL atau postprandial \geq 200 mg/dL atau glukosa sewaktu \leq 200 mg/dL) (Ratna *et al.*, 2009). Diagnosa penyandang diabetes melitus secara umum dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

1. Gula darah puasa \geq 126 mg/dL Puasa: tidak mengkonsumsi sumber kalori paling tidak selama 8 jam
2. Gula darah 2 jam \geq 200 mg/dL pada uji toleransi gula secara oral Tes toleransi glukosa oral (TTGO) yaitu pengujian 75 g glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air
3. Gejala diabetes dengan konsentrasi glukosa darah \geq 200 mg/dL Gejala diabetes: poliuria, polidipsia, kehilangan berat badan

Sumber : Anonymous, (2011).

Diabetes melitus secara umum dapat dibedakan menjadi 2 macam, yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2, namun lebih jelasnya klasifikasi diabetes melitus dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Diabetes Melitus

-
1. Diabetes melitus tipe 1 (Destruksi sel, umumnya mengarah kepada defisiensi insulin absolut)
 - *Immune mediated*
 - Idiopathik
 2. Diabetes melitus tipe 2 (dari predominan resistensi insulin dengan defisiensi insulin relative hingga predominan efek sekresi dengan resistensi insulin)
 3. Diabetes melitus tipe lain
 - Defek genetik dari fungsi sel β
 - Defek genetik kerja insulin
 - Penyakit eksokrine pankreas
 - Imbas obat atau zat kimia
 - Infeksi
 - Endokrinopati
 - Sindron genetik lainnya yang kadang berhubungan dengan diabetes melitus
 4. Diabetes melitus Gestasional
-

Sumber : Anonymous, (2011).

Diabetes Melitus diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, yang dikenal sebagai *insulin-dependent* atau *childhood onset diabetes*, ditandai dengan kurangnya produksi insulin dan DM tipe 2, yang dikenal dengan *non-insulin-dependent* atau *adult-onset diabetes*, ditandai dengan kelebihan berat badan dan kurang aktivitas fisik (Wicaksono, 2011). Diabetes melitus tipe 1 adalah kelainan sistemik akibat gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan hiperglikemia kronis (Pulungan dan Herqutanto, 2009). Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit metabolisme yang dikategorikan terutama akibat berkurangnya sensitivitas insulin, disfungsi sel β -pankreas, dan peningkatan produksi glukosa hati (John, 2006). Selain diabetes tipe 1 dan 2 ada juga diabetes tipe lain yaitu diabetes melitus gestasional. Diabetes melitus gestasional merupakan hiperglikemia yang diderita selama masa kehamilan (Law, 2017).

2.4.2 Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan kondisi dimana kadar gula darah (glukosa) yang tinggi (Nugroho,2006). Hiperglikemia kronis dapat menimbulkan kerusakan, gangguan fungsi pada beberapa organ tubuh, khususnya mata, saraf, ginjal, dan komplikasi lain akibat gangguan mikro dan makrovaskular (Wulandari, 2010). Hiperglikemia terjadi akibat adanya gangguan pada insulin yang menyebabkan sel beta pankreas tidak mampu mencukupi kebutuhan untuk menstimulasi glukosa dalam sel darah atau disebut dengan resistensi insulin (Rees dan Alcolado, 2005).

Resistensi insulin sebagai salah satu faktor yang mendasari terjadinya hiperglikemia kronis dipertimbangkan sebagai bagian dari risiko penyakit metabolik seperti obesitas, penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan diabetes (Rachael, 2010). Hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi kronik termasuk penyakit kardiovaskular (iskemik miokard, kardiomiopati), gangren, kegagalan kronis ginjal, retinopati serta neuropati. Komplikasi yang lebih serius umum terjadi bila kontrol kadar gula darah buruk (Jalal *et al.*, 2007). Hal ini akan berdampak buruk bagi tubuh, karena menyebabkan gangguan fungsi imun, beresiko terkena infeksi, gangguan sistem kardiovaskuler, trombosis, inflamasi, disfungsi endotel, stres oksidatif, bahkan kerusakan otak (Tehranipour dan Erfani, 2011).

2.4.3 Agen Antihiperglikemia

Pengelolaan DM dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral (OHO) dan atau suntikan insulin. Pada keadaan tertentu, OHO dapat segera diberikan secara

tunggal atau langsung kombinasi, sesuai indikasi. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, dan adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan (Diani dan Pulungan, 2010). Menurut BPOM (2010), OHO terdiri dari beberapa golongan : golongan sulfonilurea, golongan biguanid, golongan analog meglitinid, golongan penghambat alfa glukosidase, golongan tiazolidindion, golongan penghambat dipeptidil peptidase tipe 4. Golongan biguanida merupakan golongan OHO yang banyak diberikan kepada seseorang penyandang diabetes melitus tipe 2 yang mengalami obesitas (Samoh, 2014).

Diani dan Pulungan (2010), meneliti 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 ketika Freemark *et al.* (2012), meneliti metformin memberikan efek penurunan IMT, kadar leptin serum, kadar gula darah puasa, dan kadar insulin. Selain itu, metformin memiliki efek menguntungkan pada sirkulasi lemak terkait dengan peningkatan risiko kardiovaskular (Neal, 2006).

2.4.4 Inter-Leukin 6 (IL-6)

Interleukin-6 adalah sitokin yg dihasilkan oleh beberapa tipe sel tubuh manusia, termasuk activated mononuclear phagocytes, sel endotel, dan sel fibroblas (Abbas *et al.*, 2009). 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). Gen IL-6 terdapat pada gen no 7. Bertumpang tindih dengan aktivitas TNF- α , IL-1, dan IL-6 mempunyai efek yang sangat luas terhadap berbagai macam sel target pada manusia (*pleitrophy*). Aktivitas IL-6 dikatakan bertumpang tindih dengan aktivitas TNF- α dan IL-1 (*reduancy*), tetapi IL-6 mempunyai sifat-sifat tambahan lain seperti menstimulasi hepatosit untuk menghasilkan protein fase akut, *growth factor*, dan fungsi hematopoiesis (Kresno, 2001).

Mashayekhi *et al.* (2005), menyatakan bahwa IL-6 memediasi teroksidasinya LDL menjadi ox-LDL. Ox-LDL, radikal bebas dan kombinasinya diidentifikasi sebagai pemicu cedera dan peradangan dengan peningkatan kelengketan dan aktivasi leukosit (terutama monosit) dan platelet yang disertai dengan produksi sitokin (Cesari *et al.*, 2003). Efek sistemik IL-6 diantaranya adalah merangsang sumsum tulang untuk mengerahkan neutrofil (jumlah meningkat), terhadap hati adalah untuk memproduksi APP (*Acute Phase Protein*), CRP (*C-Reactive Protein*), MBP (*Myelin Basic Protein*) dan SAP (*Serum Amyloid Protein*), pengaruh terhadap metabolisme protein dan energi pada lemak dan otot, mengaktifkan fase awal respons imun spesifik (Karnen *et al.*, 2009). Omoigui (2007), menyebutkan bahwa IL-6 dapat dihambat secara tidak langsung melalui pengaturan sintesa kolesterol endogen, dan isoflavon dapat menekan terbentuknya IL-6.

Peningkatan kadar IL-6 dapat mempengaruhi kejernihan lensa, indeks refraksi dan amplitudo akomodatif pada organ mata sehingga menyebabkan retinopati diabetik (Ndraha, 2014). Retinopati diabetik dapat menyebabkan kebutaan pada mata. Selain pada organ mata, kerusakan oksidatif sel otak karena tingginya

kerusakan lipid pada otak yang diakibatkan oleh meningkatnya IL-6 dalam tubuh penyandang DM dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada membran sel dalam otak dan berakibat terjadinya kegagalan neurogenerasi pada otak (Tehranipour dan Erfani, 2011). Neurogenerasi adalah proses yang dilakukan oleh otak untuk menghasilkan neuron dari sel induk untuk memperbaiki neurokoneksi dalam otak. Oleh karena itu diperlukan adanya pemanfaatan senyawa bioaktif dari *Sargassum* sp. untuk menurunkan radikal bebas dalam tubuh sehingga peningkatan kadar IL-6 dapat dihambat.