

## Level Glukosa Darah pada Mencit Diabetes Setelah Pemberian Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Phaeophyta*)

### (*Blood Glucose Levels in Diabetic Mice After Giving Brown Seaweed (Phaeophyta) Extract*)

Mega Bintang Bella Pertiwi<sup>1</sup>, Didin Erma Indahyani<sup>2</sup>, Depi Praharani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

<sup>2</sup>Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

<sup>3</sup>Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas JemberJln.

Kalimantan No.37, Kampus Tegalboto, Jember 68121

e-mail korespondensi: [Megabbb@gmail.com](mailto:Megabbb@gmail.com)

#### **Abstract**

*Diabetes mellitus (DM) is a disorder of hyperglycemia and glucose intolerance caused by insulin deficiency or insulin disorder. Insulin hormone functions in the formation of glucose as an energy source. Consequently, glucose accumulates in the blood in DM patients and affects increased free radicals within the cell and oxidative stress. In DM patients with an imbalance of oxidants and antioxidants in his plasm, therefore, patients with DM require a large amount of antioxidants intake. One alternative treatment is seaweed. Brown seaweed contains bioactive components such as polyphenols and carotenoids, which exhibit antioxidants and reduce blood glucose levels. The study aimed to analyze the effect of brown seaweed extract on the blood glucose levels in diabetic mice. The study used a research design of pre and post-test control group design. The study was divided into 4 sample groups, namely the normal group, negative controls (diabetic mice), positive control (diabetic mice + 1.3 mg / 20 gr BB metformin), P1 (diabetic mice + brown seaweed extract). The seaweed dose of 10mg / 20grBB is given daily for 21 days. Blood glucose level checks using Glucometer and strip test (Autocheck™). Brown seaweed extract has an effect on reducing blood glucose levels in diabetic mice.*

**Keywords :** *Blood glucose levels, Alloxan, Diabetic, Seaweed*

#### **Abstrak**

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang disebabkan kekurangan insulin atau gangguan efektivitas kerja insulin. Hormon insulin berfungsi dalam pembentukan glukosa sebagai sumber energi. Akibatnya bila kekurangan insulin menyebabkan glukosa menumpuk di dalam darah (hiperglikemia), kondisi hiperglikemia mengakibatkan peningkatan radikal bebas di dalam sel dan terjadinya stres oksidatif. Pada penderita DM terjadi ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasmanya, oleh karena itu penderita DM memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah besar. Salah satu alternatif pengobatan keadaan tersebut adalah rumput laut. Rumput laut coklat mengandung komponen bioaktif seperti polifenol, dan karotenoid yang menunjukkan aktivitas antioksidan dan dapat menurunkan kadarglukosa darah. Untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak rumput laut coklat terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes. Penelitian dilaksanakan dengan rancangan penelitian berupa *pre and post test control group design*. Penelitian ini dibagi dalam 4 kelompok sampel yaitu kelompok normal, kontrol negatif (mencit diabetes), kontrol positif (mencit diabetes + 1,3 mg/20 gr BB metformin), P1 (mencit diabetes + ekstrak rumput laut coklat). Dosis rumput laut yaitu 10mg/20grBB diberikan secara sondasi satu kali sehari selama 21 hari. Pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan alat Glukometer dan *strip test* (Autocheck™). Ekstrak rumput laut coklat dapat berpengaruh dalam penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes.

**Kata kunci:** Level Glukosa Darah, Aloksan, Diabetes, Rumput Laut

## Pendahuluan

Penderita Diabetes melitus (DM) dewasa ini terus meningkat seiring dengan meningkatnya tingkat kemakmuran dan berubahnya gaya hidup [1,2]. Angka kejadian DM menurut data Riskesdas (2018) terjadi peningkatan dari 6,9% di tahun 2013 meningkat menjadi 8,5% di tahun 2018 berdasarkan pemeriksaan darah pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun [3]. Menurut International of Diabetic Federation (IDF) Atlas 2017, Indonesia adalah negara peringkat keenam di dunia setelah Tiongkok, India, Amerika Serikat, Brazil dan Meksiko dengan jumlah penyandang diabetes usia 20-79 tahun sekitar 10,3 juta orang.

DM merupakan gangguan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang disebabkan kekurangan insulin, gangguan efektivitas kerja insulin atau keduanya [1]. Hormon insulin berfungsi dalam pembentukan glukosa dan lemak sebagai sumber energi [4]. Akibatnya bila kekurangan insulin menyebabkan glukosa menumpuk di dalam darah (hiperglikemia) dan akhirnya dikeluarkan bersama kemih (glikosuria) tanpa digunakan tubuh [5]. Kondisi hiperglikemia mengakibatkan peningkatan radikal bebas di dalam sel dan pada jumlah yang berlebihan dapat bersifat toksik yang mendorong terjadinya stres oksidatif sehingga dapat terbentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau *Reactive Nitrogen Species* (RNS) [6]. Pada penderita DM terjadi ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasmanya, oleh karena itu penderita DM memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah besar karena peningkatan radikal bebas akibat hiperglikemia [7,8].

Pengobatan DM merupakan pengobatan menahun dan seumur hidup. Insulin merupakan terapi utama untuk DM tipe I dan DM tipe II pada kondisi tertentu, namun harganya relatif mahal dan penggunaannya dalam jangka waktu lama sehingga dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti hipoglikemia [1]. Sebagian besar penderita DM mendapatkan terapi kombinasi metformin dan glibenklamid [9]. Pengobatan menggunakan metformin memiliki efek samping yaitu adanya keluhan gastrointestinal, serta disfungsi ginjal merupakan kontraindikasi untuk pemakaian metformin [10]. Pada penelitian Nugroho (2006) ditemukan beberapa kasus pengkombinasian obat yang tidak aman, dikatakan tidak aman karena kedua tersebut berasal dari golongan yang sama, yaitu golongan sulfonilurea. Obat yang berasal dari golongan yang sama tidak boleh dikombinasikan karena mempunyai efek yang

sama, sehingga apabila digunakan bersamaan maka akan menyebabkan terjadinya penurunan gula darah secara drastis (hipoglikemia) [11].

Oleh karena itu, perlu dicari alternatif obat yang efektif dengan efek samping yang relatif lebih rendah dan harga yang lebih murah, yaitu dengan menggunakan tanaman. Lee & Jeon (2013) menyatakan bahwa aktivitas antioksidan yang berasal dari tanaman mempunyai potensi menurunkan glukosa darah adalah rumput laut [12]. Rumput laut mengandung senyawa bioaktif yaitu fenol, saponin, tanin, flavonoid, sesquiterpenoid, dan diterpenoid yang memiliki aktivitas antioksidan, anti bakteri, anti jamur, anti tumor dan bisa digunakan untuk terapi tekanan darah rendah serta penurun glukosa darah [13,14]. Akumulasi karotenoid dalam rumput laut juga dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan [15]. Antioksidan dalam rumput laut ini memiliki kemampuan dalam menghentikan reaksi berantai pada radikal bebas pada kondisi hiperglikemik dengan cara mendonorkan atom hidrogen dan mengubahnya menjadi senyawa yang lebih stabil [16]. Fukosantin yang merupakan salah satu jenis karotenoid memiliki akumulasi yang tinggi pada rumput laut coklat (*Phaeophyta*) [17,18]. Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural merupakan derivat pirimidin sederhana. Aloksan relatif toksik terhadap hati dan ginjal, tetapi dalam dosis tertentu menyebabkan destruktif selektif pada sel  $\beta$ -pankreas [19,20].

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui level glukosa darah pada mencit diabetes setelah pemberian dan ekstrak rumput laut coklat (*Phaeophyta*).

## Metode Penelitian

Penelitian dilaksanakan dengan metode eksperimental laboratorium, menggunakan rancangan penelitian berupa *pre and post test control group design*. Jumlah keseluruhan sampel yang digunakan dalam penelitian adalah 12 sampel; terdiri dari 4 kelompok sampel yaitu kelompok normal (tanpa perlakuan), kontrol negatif (mencit diabetes tanpa perlakuan), kontrol positif (mencit diabetes + 1,3 mg/20 gr BB metformin), P1 (mencit diabetes + ekstrak rumput laut coklat).

Hasil Identifikasi jenis rumput laut coklat yaitu *Padina gymnospora* yang diperoleh dari Desa Agel, Kecamatan Jangkar, Kabupaten Situbondo. Rumput laut tersebut kemudian dicuci dengan air dan dipotong-potong kecil lalu ditimbang sebanyak 1 kg. Rumput laut

yang telah dipotong lalu dihancurkan dengan blender. dan dikeringkan dengan *freeze dryer* dengan suhu  $-70^{\circ}\text{C}$ . Sebanyak 45 gr bubuk rumput laut dilarutkan dalam 247,5 ml, 180 ml, dan 180 ml etanol secara bertahap dengan perbandingan 1:5,5, 1:4, dan 1:4. Setelah itu dimasukkan kedalam *ultrasonic bath* pada setiap tahap selama 1 jam. Lalu disaring menggunakan kertas saring Whatman no 41 sehingga dihasilkan filtrat dan residu. Filtrat dievaporasi dengan *rotary evaporator* pada suhu  $40^{\circ}\text{C}$  hingga diperoleh ekstrak cair. Ekstrak cair kemudian dikentalkan dengan menggunakan *water bath* hingga diperoleh ekstrak rumput laut kental.

Prosedur perlakuan pada hewan coba dimulai dari induksi aloksan dilakukan pada hari ke 7 pasca adaptasi hewan coba. Dosis aloksan untuk mencit adalah 4,2 mg/20 grBB yang didapat dari dosis 210 mg/kgBB. Kemudian diinjeksikan aloksan secara interperitoneal dan ditunggu selama 72 jam. Sebelum dilakukan pengukuran level glukosa darah, mencit dipuaskan dari makanan selama 8-12 jam (hanya disediakan air). Bila terjadi kenaikan kadar glukosa darah mencit melebihi 175 mg/dl, maka mencit tersebut sudah mengalami diabetes [21].

Pengukuran kadar glukosa darah (*pre test*) diukur dengan cara ujung ekor mencit didesinfeksi dengan alkohol, kemudian melukai ujung ekor, selanjutnya darah yang menetes disentuhkan pada *strip test* glukometer (Autocheck™). Setelah mencit dalam keadaan diabetes maka diberi perlakuan dengan ekstrak rumput laut coklat dengan dosis 10 mg/20 grBB secara sondasi selama 21 hari.

Pengukuran kadar glukosa darah hari ke-21 setelah perlakuan (*post-test*), mencit terlebih dahulu di anastesi menggunakan eter. Selanjutnya mencit di bedah dan diambil darahnya melalui jantung. Tetesan darah diletakkan di *strip test* yang telah terpasang pada glucometer (Autocheck™). Kemudian hasilnya dibaca pada layar dalam waktu 10 detik. Nilai yang tertera adalah nilai konsentrasi glukosa darah dalam mg/dl. Analisis data dilakukan dengan uji *paired sample t-test* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna pada kelompok *pre-test* dengan *post-test*.

## Hasil

Data hasil pengukuran level glukosa darah dianalisis secara statistik menggunakan uji *Saphiro-wilk* dan *Levene test*. Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan data berdistribusi normal yang ditandai dengan nilai  $p > 0,05$ . Selanjutnya uji *t-test* didapatkan hasil  $p < 0,05$  pada kelompok ekstrak rumput laut coklat yang

menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dan terdapat penurunan level glukosa darah. Selanjutnya data *post-test* di uji Mann-Whitney untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Didapatkan hasil  $p < 0,05$  pada kelompok rumput laut coklat dan kontrol negatif serta kelompok rumput laut coklat dengan kontrol positif yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok ekstrak rumput laut coklat dengan kontrol negatif dan kontrol positif.

## Pembahasan

Pada penelitian ini mencit dibuat mengalami diabetes dengan cara diinduksi aloksan. Senyawa aloksan dapat menyebabkan kerusakan membran sel  $\beta$  pankreas melalui peningkatan permeabilitasnya. Kerusakan membran itu mampu mempermudah kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas sehingga insulin menurun. Mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* dilihat dari efeknya melalui peningkatan permeabilitasnya menunjukkan bahwa aloksan akan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari organel mitokondria yang lalu mengakibatkan proses oksidasi sel, jaringan, dan organ tersebut akan terganggu. Ion kalsium yang keluar dari mitokondria itu akan mengganggu homeostasis yang merupakan awal kematian sel [22]. Oleh karena itu, pemberian aloksan menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemia) pada hewan coba.

Pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan level glukosa darah dengan rata-rata tertinggi, dikarenakan hewan coba setelah diinduksi aloksan tidak diberi perlakuan tetapi hanya diberi makan dan minum standar, sehingga proses penyembuhannya hanya dibantu oleh sistem imun tubuhnya sendiri. Maka dari itu, penyembuhan menjadi lambat atau bahkan memperparah kondisinya dibandingkan dengan yang diberi perlakuan ekstrak rumput laut. Selain itu, hal ini terjadi pada kondisi diabetes yaitu penyakit degeneratif dengan kadar glukosa yang terus menerus tinggi pada suatu periode yang lama. Glukosa pada penderita DM terakumulasi secara berlebihan di dalam darah [23].

Penurunan level glukosa darah pada mencit yang diabetes setelah konsumsi ekstrak rumput laut rumput laut coklat (*Phaeophyta*) mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mushollaeni dan Rusdiana (2013) [24]. Kemampuan rumput laut tersebut diduga karena pengaruh dari kandungan senyawa aktifnya seperti

karatenoid, polifenol (flavonoid dan florotanin). Rumpaut laut coklat mengandung karatenoid yang mempunyai kemampuan sebagai antioksidan. Kemampuan antioksidan dari rumput laut menunjukkan peran dalam mencegah penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif [15]. Penghambatan radikal bebas oleh karotenoid terutama dilakukan oleh  $\beta$ -karoten.  $\beta$ -karoten tersebut akan membantu mengurangi risiko kerusakan yang terjadi pada sel  $\beta$  pankreas akibat adanya ROS yang berlebih [25]. Sehingga peningkatan level glukosa darah pada kondisi diabetik oleh induksi aloksan dapat dicegah.

Flavonoid yang terkandung dalam rumput laut berfungsi sebagai antioksidan disebabkan karena flavonoid bertindak sebagai scavenger radikal bebas. Menurut Rahmah (2012) Berdasarkan struktur kimia flavonoid, terjadi abstraksi atom hidrogen sebagai radikal bebas sehingga dapat menghasilkan radikal fenoksil flavonoid yang memiliki reaktivitas lebih rendah [26]. Radikal fenoksil flavonoid (FIO $\cdot$ ) memiliki ikatan rangkap terkonjugasi sehingga dapat menstabilkan strukturnya dengan delokalisasi elektron ataupun resonansi untuk menghilangkan efek radikal bebas [27]. Flavonoid juga berperan dalam menghambat enzim glukosidase dan  $\alpha$  amilase sehingga pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida menjadi gagal dan glukosa tidak dapat diserap oleh usus, sedangkan saponin berfungsi menghambat Na $^+$ /D-glucose cotransport system (SGLUT) di membran brush border intestinal sehingga tidak terdapat transport glukosa di intestinal. Kedua hal inilah yang kemudian menyebabkan terjadinya penurunan level glukosa di dalam darah [28,29].

Florotanin yang terkandung dalam rumput laut coklat, sejenis polifenol yang juga berkemampuan menurunkan glukosa darah dan beraktivitas antioksidan [12]. Polifenol sebagai antioksidan berperan dalam donor ion hidrogen atau elektron pada senyawa radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil [30]. Florotanin, salah satu senyawa fenolat golongan tanin dari rumput laut coklat bersifat antioksidan 10-100 kali lebih kuat dan lebih stabil dengan waktu paruh hingga 12 jam dalam tubuh dibandingkan waktu paruh senyawa polifenol lain yang hanya 30- 180 menit [31]. Dari penelitian yang telah dilakukan oleh Agung et al. (2018), ekstrak polifenol dan polisakarida pada rumput laut coklat (*Sargassum sp.*) mempunyai potensi sebagai antidiabetes [32]. Karena mekanisme senyawa polifenol memiliki sifat antioksidan yang dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki

radikal bebas aloksan dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas aloksan yang dapat menimbulkan stress oksidatif [33]. Sehingga peningkatan level glukosa darah pada kondisi diabetik oleh induksi aloksan dapat dicegah.

Pada kelompok kontrol positif diberi aloksan dan pengobatan metformin dengan dosis 1,3 mg/20grBB mencit [34]. Metformin merupakan golongan biguanida dan diketahui sebagai pilihan utama obat antidiabetik oral (ADO) untuk penyakit DM tipe 2 [35]. Menurut Manaf (2014), metformin bekerja dengan cara menghambat pengosongan lambung dan rangsangan lapar sehingga mempertahankan rasa kenyang lebih lama [36]. Mekanisme kerja metformin adalah dengan cara tidak meningkatkan kadar insulin plasma dan meningkatkan sensitivitas insulin melalui efek peningkatan ambilan glukosa di perifer [37]. Selain itu, metformin merupakan obat ADO yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara kerja menghambat produksi glukosa hati (glukoneogenesis) [38]. Hasil penelitian ini menunjukkan level glukosa darah mencit diabetes setelah diberi metformin masih lebih tinggi dibandingkan dengan mencit diabetes yang diberi ekstrak rumput laut coklat. Hal ini diduga karena pemberian metformin saja seringkali tidak optimal dan biasanya diberikan bersama dengan glibenklamid agar target pengobatan tercapai [39].

### Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak rumput laut coklat (*Phaeophyta*) dapat menurunkan level glukosa darah mencit diabetes

Berdasarkan hasil penelitian, saran yang diberikan oleh peneliti adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *pre and post test control group design* dengan interval waktu pengukuran kadar glukosa darah dan pengambilan darah yang bervariasi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa bioaktif ekstrak rumput laut yang paling berpengaruh dalam penurunan kadar glukosa darah pada mencit yang diabetes. Serta perlu dilakukan penelitian lebih lanjut ekstrak rumput laut yang paling berpotensi sebagai senyawa antioksidan dalam penurunan level glukosa darah pada keadaan hiperglikemia.

### Daftar Pustaka

- [1] Unwin N, Whiting D, Gan D, Jacqmain O, dan Ghyoot G, 2009. IDF Diabetes Atlas, 4th ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium.

- [2] Ramachandran S, Samith SA, dan Nanditha A. 2012. Trends In Prevalence Of Diabetes In Asian Countries. *World Journal of Diabetes*, Vol.3(6): 110-117.
- [3] Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian kesehatan RI.
- [4] Syamsudin, Sumarny R, dan Partomuan S. 2010. Antidiabetic Activity of Active Fractions of *Leucaena Leucocephala* Dewit Seeds in Experiment Model. *European Journal of Scientific Research*, Vol.43(3): 384-391.
- [5] Tjay TH, dan Rahardja K. 2007. Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Samping. Edisi VI. Jakarta: Elex Media
- [6] Desminarti S. 2012. Efek Bubuk Tempe Instan Terhadap Kadar Malonaldehid (MDA) Serum Tikus Hiperglikemik. *Jurnal Kedokteran Hewan*. 6 (2)
- [7] Widowati W. 2008. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kedokteran Maranatha* 7(2): 193-202.
- [8] Setiawan B, dan Suhartono E. 2005. Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 55 (2): 87-90.
- [9] Wijaya N, Faturrohman A, Yud A, Mufarrihah, Soesanto TG, Kartika D, Agustin W, Hikmah PNS, Putri. 2015. Profil Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Melitus Di Puskesmas Wilayah Surabaya Timur. Departemen Farmasi Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Jl. Dharmawangsa Dalam Surabaya 60286 Indonesia. *Jurnal Farmasi Komunitas*.2(1):23-28.
- [10] Nathan MN, Buse JB, Mayer BD, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R. 2008. Medical management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes A consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*; 31:1-11.
- [11] Nugroho AE, 2006. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Review Biodiversitas*. 7(4)
- [12] Lee SH, dan Jeon YJ. 2013. Anti-diabetic effects of brown algae derived phlorotannins, marine polyphenols through diverse mechanisms. *Fitoterapia*, 86: 129–136.
- [13] Kelman D, Posner EK, McDermid KJ, Tabandera NK, Wright PR, dan Wright AD. 2012. Antioxidant activity of Hawaiian marine algae. *Mar. Drugs*. 10: 403–416.
- [14] Azhagu R, Mala K, dan Prakasam A. 2015. Phytochemical analisis of marine macroalga *Caulerpa racemosa* (J.Agardh) (chlorophyta-caulerpales) from Tirunelveli District, Tamilnadu, India. *Jurnal of Global Biosciences*. 4: 3055- 3067.
- [15] Cornish ML, dan Garbary DJ. 2010. Antioxidants from macroalgae: potential applications in human health and nutrition. *Algae*, 25(4): 155-171.
- [16] Prasetyaningrum A, Sari KD, dan Wardhani HD. 2013. Kajian isolasi senyawa fenolik rumput laut (*Eucheuma cottonii*) berbantu gelombang mikro dengan variasi suhu dan waktu. *Jurnal Teknik Kimia*, 19 (03): 38-43.
- [17] McDermid KJ, dan Stuercke B. 2003. Nutritional composition of edible Hawaiian seaweeds. *J. Appl. Phycol.*, 15(6): 513-524.
- [18] Miyashita K. 2009. The carotenoid fucoxanthin from brown seaweed affects obesity. *Lipid Technology*, 21(8-9): 186-190.
- [19] Ganong WF. 1990. Review of Medical Physiology 9th ed. California: Lange Medical Publication. 327-328.
- [20] Turner CD, dan Bagnara JT. 1998. Alih bahasa: Harsoyo. *Endokrinologi Umum edisi ke-6*. Surabaya: Airlangga University Press: 335 – 349.
- [21] Hikmah N, Yuliet, Khaerati K. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Glibenklamid Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Galenika Journal of Pharmacy*. 2(1): 24-30.
- [22] Szkudelski T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in cells of the rat pancreas. *Physiol. Res*. 50: 536-546.
- [23] Suyono S. 2007. Diabetes Mellitus di Indonesia. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-4. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI.
- [24] Mushollaeni W. dan Rusdiana E. 2013. Test of hypoglykemic effect of brown seaweeds extract (*Padina* and *Sargassum binderi*) on mice induced by alloxan. *J. Agric. Food. Tech*. 3(7): 5-11.
- [25] Dasgupta A. dan Klein K. 2014. Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements. USA: Elsevier.
- [26] Rahmah NL. 2012. The potency of *Sargassum duplicatum* bory extract on inflammatory bowel disease therapy in *rattus norvegicus*. *Journal of Life Sciences*. 6: 144-154.

- [27] Kochhar SP. dan Rossell JB. 1990. Detection, Estimation and Evaluation of Anti Oxidants in Food Systems. New York: Elsevier Applied Science.
- [28] Leng LW, dan Chan LK. 2003. Plant regeneration from stem nodal segments of ortosiphon stamineus benth a medical plant with diuretic activity. Journal In Vitro Cellular & Developmental Biology- Plant. 40(1).
- [29] Almatsier S. 2004. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- [30] Blokhina O, Virolainen E, dan Fagerstedt K. 2003. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. Journal Annals of Botani. 91: 179-194.
- [31] Namvar F, Mohamad R, Baharara J, Zafar-Balanejad S, Fargahi F, dan Rahman HS. 2013. Antioxidant, antiproliferative, and antiangiogenesis effects of polyphenol-rich seaweed (*Sargassum muticum*). Journal Biomed Research International. 60: 47-87.
- [32] Agung GS, Fathnur SK, Moniq C. 2018. Uji perbandingan efektivitas antidiabetes ekstrak polisakarida dan senyawa polifenol alga coklat (*Sargassum Sp.*) pada mencit yang diinduksi aloksan. Jurnal Ilmiah Manuntung. 4(1): 48-52.
- [33] Kunchahyo I, dan Sunardi. 2007. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi, L.*) terhadap 1,1-Diphenyl-2-Picrylhidrazyl (DPPH). Fakultas Teknik Universitas Setia Budi. Yogyakarta.
- [34] Riwu M, Subarnas A, dan Lestari K. 2015. Korelasi faktor usia, cara minum, dan dosis obat metformin terhadap risiko efek samping pada penderita diabetes melitus tipe 2. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 4(3): 151-161.
- [35] Perkeni. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PB Perkeni.
- [36] Manaf A. 2014. Insulin resistance as a predictor of worsening of glucose tolerance in type 2 diabetes melitus. Scientific Journal of Pharmaceutical Development and Medical Application. 27: 7.
- [37] Ndraha S. 2014. Diabetes melitus tipe 2 dan tata laksana terkini. Scientific Journal of Pharmaceutical Development and Medical Application. 27: 9-16.
- [38] Sari FD. 2016. Pola penggunaan obat anti hiperglikemik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat inap di rumah sakit x Pekanbaru tahun 2014. Jom FK. 3(1):1-14.
- [39] Guidoni CM, Borges AP, Freitas OD. dan Pereira LR. 2012. Prescription Pattern for Diabetes Mellitus and Theurapethic Implications: A Population-based Analysis. Pharmaceutical Assistance and Clinical Pharmacy Research Center (CPAFF). Universitas Sao Paulo Brazil. 56(2).