

PENGARUH PEMBERIAN *i*-KARAGINAN DAN *k*-KARAGINAN TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI USUS KELINCI

Thamrin Wikanta¹⁾, Roni Kurniawan²⁾ dan Lestari Rahayu³⁾

ABSTRAK

Tulisan ini melaporkan tentang hasil percobaan penggunaan senyawa serat makanan, *i*-karaginan dan *k*-karaginan, untuk menurunkan kadar glukosa darah. Riset ini menerapkan metode uji toleransi glukosa oral menggunakan kelinci sebagai hewan coba, dengan dosis pemberian 5 mL larutan 2%/kg bobot badan dan lama pemberian: 1 hari, 3 hari, dan 7 hari. Kontrol positif adalah klorpropamida dengan dosis 4,9 mg/kg bobot badan, dan kontrol negatif adalah air suling. Data kadar glukosa darah dianalisis secara statistik menggunakan metode anova satu arah, dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil (BNT). Hubungan antara pemberian *i*-karaginan atau *k*-karaginan terhadap penurunan kadar glukosa darah kelinci menunjukkan bahwa: pemberian *i*-karaginan 1 hari menurunkan kadar glukosa darah 5,96%, pemberian 3 hari menurunkan kadar glukosa darah 8,98%, pemberian 7 hari menurunkan kadar glukosa darah 11,91%, pemberian *k*-karaginan 1 hari menurunkan kadar glukosa darah 4,66%, pemberian 3 hari menurunkan kadar glukosa darah 7,71%, pemberian 7 hari menurunkan kadar glukosa darah 13,54%, sedangkan pemberian klorpropamida menurunkan kadar glukosa darah 22,66%. Efek pemberian *i*-karaginan dan *k*-karaginan secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang nyata, kedua dosis sediaan memiliki kemampuan yang sama dalam menurunkan kadar glukosa darah kelinci. Terdapat indikasi bahwa pemberian karaginan dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping, terjadinya ketidaknormalan (lesi) sel permukaan usus kelinci. Namun demikian, perlu karakterisasi karaginan yang digunakan untuk dapat lebih menjelaskan sebab ketidaknormalan (lesi) tersebut.

ABSTRACT: *Effect of i-carrageenan and k-carrageenan feeding on the reduction of rabbit's blood glucose level and intestine histopathology. By: Thamrin Wikanta, Roni Kurniawan and Lestari Rahayu*

This paper reported concerning the experimental result on the utilization of the food fiber compounds, i-carrageenan and k-carrageenan for reducing the blood glucose level. This research applied the method of oral glucose tolerance test using rabbit as an experimental animal, with the feeding dose of 5 mL 2% solution/kg body weight and the feeding duration of 1 day, 3 days, and 7 days. The positive control was chlorpropamide with the dose of 4.9 mg/kg body weight, and the negative control was distilled water. The data of blood glucose level was analysed statistically using one way anova, continued with least significance different test. The relationship between the i-carrageenan and k-carrageenan feeding on the reduction of rabbit's blood glucose level revealed that: 1 day, 3 days, and 7 days i-carrageenan feeding reduced blood glucose level of 5.96%, 8.98%, and 11.91%, respectively; while 1 day, 3 days, and 7 days k-carrageenan feeding reduced blood glucose level of 4.66%, 7.71%, and 13.54%, respectively, and chlorpropamide feeding reduced blood glucose level of 22.66%. The effect of i-carrageenan and k-carrageenan statistically did not significantly different, both had the same capability on reducing rabbit blood glucose level. There was an indication that carrageenan feeding in long period can result a side effect, the abnormalities (lesions) of rabbit's intestine surface cell. However, it is necessary to characterize carrageenan used to give more explanation on the cause of abnormalities (lesions).

KEYWORDS: *i-carrageenan, k-carrageenan, blood glucose level, rabbit intestine*

PENDAHULUAN

Sejak lama bangsa Indonesia telah mengenal dan memanfaatkan rumput laut untuk makanan, sayuran dan pengobatan. Beberapa jenis rumput laut penghasil

agar, seperti; *Gracilaria* sp., *Gelidium* sp. dan penghasil karaginan, seperti: *Euचेuma* sp. telah lama dikenal dan dimanfaatkan masyarakat untuk berbagai keperluan (Atmaja, 2000). Rumput laut jenis *Euचेuma* adalah penghasil karaginan, suatu

¹⁾ Peneliti pada Balai Besar Riset Pengolahan Produk dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan

²⁾ Fakultas Farmasi - Universitas Pancasila, Jakarta.

fikokoloid yang merupakan senyawa polisakarida serat makanan (Sugiarto, 1987). Telah dilaporkan bahwa serat makanan terutama yang larut air, misalnya: natrium alginat hasil ekstraksi dari rumput laut coklat jenis *Sargassum* sp. berguna untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus dan membantu proses perbaikan pankreas tikus yang mengalami kerusakan akibat induksi aloksan (Wikanta *et al.*, 2000; Wikanta *et al.*, 2002). Sedangkan kalsium alginat berguna untuk mencegah dan memperbaiki kerusakan hati tikus akibat induksi karbon tetraklorida (Khotimchenko & Khotimchenko, 2004). Serat makanan, selain dapat memperlambat penyerapan glukosa dari larutan pada saluran cerna ke dalam aliran darah juga mempengaruhi penyerapan lemak (Wikanta *et al.*, 2003). Telah diketahui bahwa polisakarida dinding sel tanaman dan lignin tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan mamalia, termasuk manusia, sehingga keuntungan mengkonsumsi makanan berserat terutama yang larut air, di antaranya dapat mengurangi atau menghambat laju kenaikan kadar glukosa darah secara mendadak (Mayer, 1995; Dalimartha, 2002).

Riset ini dilakukan untuk mengetahui efek hipoglikemik dari serat makanan *i*-karaginan (ekstrak dari *Eucheuma spinosum*) dan *k*-karaginan (ekstrak dari *Eucheuma cottonii*) secara *in vivo* menggunakan hewan coba kelinci dengan membandingkannya terhadap efek obat antidiabetes oral (klorpropamida).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Sediaan uji yang akan diteliti adalah *i*-karaginan hasil ekstraksi dari rumput laut merah jenis *Eucheuma spinosum* dan *k*-karaginan hasil ekstraksi dari rumput laut merah jenis *Eucheuma cottonii*. Kedua jenis rumput laut *Eucheuma* yang digunakan adalah hasil panen dari Bali pada Agustus 2002. Ekstraksi karaginan menggunakan metode yang lazim diterapkan di Pusat Riset Pengolahan Produk dan Sosial Ekonomi Kelautan dan Perikanan (Murtini *et al.*, 1994).

Hewan coba

Hewan percobaan yang digunakan adalah kelinci putih, jenis kelamin jantan, bobot badan antara 1,4–2,0 kg, umur 3–3,5 bulan, sebanyak 40 ekor, diperoleh dari Bagian Perhewan, Pusat Pengawasan Obat dan Makanan (PPOM), Jakarta.

Metode

Uji antidiabetes hewan coba menggunakan metode tes toleransi glukosa oral, dengan dosis pemberian 5

mL larutan 2%/kg bobot badan dan jangka waktu pemberian: 1 hari, 3 hari, dan 7 hari. Sebagai kontrol positif digunakan klorpropamida dengan dosis 4,9 mg/kg bobot badan, dan kontrol negatif digunakan air suling. Data pengukuran kadar glukosa darah yang diperoleh diuji menggunakan statistik analisis varian satu arah, dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil (BNT).

Perhitungan dosis

Dosis untuk sediaan *i*-karaginan dan *k*-karaginan ditetapkan berdasarkan konversi perhitungan dari dosis lazim untuk pengobatan *Ulcerative colitis* pada manusia dengan bobot badan 70 kg (Reynolds, 1982).

Perhitungan dosis obat klorpropamida

Dosis untuk manusia dewasa dengan bobot badan 70 kg adalah 100 mg/hari. Dosis untuk kelinci dengan bobot 1,5 kg, dikalikan faktor konversinya yaitu 0,07, sehingga menjadi: $100 \text{ mg} \times 0,07/1,5 \text{ kg} = 7 \text{ mg}/1,5 \text{ kg} = 4,9 \text{ mg/kg}$ bobot badan kelinci.

Perhitungan dosis karaginan

Dosis lazim untuk pengobatan tukak saluran cerna (*Ulcerative colitis*) pada manusia dewasa dengan bobot badan 70 kg adalah 10 g/hari (Reynolds, 1982). Berdasarkan acuan literatur, pemberian dosis karaginan menggunakan 2% larutan atau 2 g/100 mL. Volume larutan yang diberikan adalah 5 mL/kg bobot badan kelinci, maka dalam 5 mL larutan mengandung 100 mg karaginan.

Prosedur Kerja (Kelompok Kerja Ilmiah Phytomedica, 1993)

- 1). Semua kelinci dipelihara selama 1 minggu dan kemudian dipuaskan selama kurang lebih 18 jam.
- 2). Masing-masing kelinci ditimbang, kemudian dibagi menjadi 8 kelompok. Sebelum diberikan sediaan uji, pada masing-masing kelinci dilakukan pengambilan darah awal melalui vena marginalis telinga, kemudian diukur kadar glukosa darahnya menggunakan alat glukometer (kondisi normal).
- 3). Masing-masing kelinci, secara oral, diberi satu macam sediaan dosis sesuai dengan masing-masing kelompok perlakuan, sebagai berikut:
 - a. Kelompok I (kontrol negatif) diberi air suling (5 mL/kg bobot badan)
 - b. Kelompok II diberi larutan *i*-karaginan 2% dosis 5 mL/kg bobot badan dengan pemberian hanya 1 X.

- c. Kelompok III diberi larutan *i*-karaginan 2% dosis 5 mL/kg bobot badan dengan pemberian 1 X sehari selama 3 hari.
 - d. Kelompok IV diberi larutan *i*-karaginan 2% dosis 5 mL/kg bobot badan dengan pemberian 1 X sehari selama 7 hari.
 - e. Kelompok V diberi larutan *k*-karaginan 2% dosis 5 mL/kg bobot badan dengan pemberian hanya 1 X.
 - f. Kelompok VI diberi larutan *k*-karaginan 2% dosis 5 mL/kg bobot badan dengan pemberian 1 X sehari selama 3 hari.
 - g. Kelompok VII diberi larutan *k*-karaginan 2% dosis 5 mL/kg bobot badan dengan pemberian 1 X sehari selama 7 hari.
 - h. Kelompok VIII (kontrol positif) diberi 5 mL obat anti-diabetes oral klorpropamida setara dengan 4,9 mg/kg bobot badan.
- 3). Pada setiap kelompok perlakuan, sesaat setelah pemberian perlakuan, kelinci diambil darahnya dan diukur kadar glukosa darahnya (kondisi awal, -1 jam).
 - 4). Satu jam setelah perlakuan selesai, masing-masing kelinci pada setiap kelompok perlakuan, diberi larutan glukosa 20% secara oral dengan dosis 1 g/kg bobot badan (5 mL/kg bobot badan).
 - 5). Sesaat kemudian dilakukan pengambilan darah dan diukur kadar glukosa darahnya (kondisi awal, 0 jam).
 - 6). Pengambilan darah dan pengukuran kadar glukosa darah berikutnya dilakukan dengan interval waktu 0,5 jam hingga jam ke 2,5.
 - 7). Setelah pengukuran kadar glukosa darah selesai, tikus lalu dimatikan dan dibedah, dikeluarkan ususnya untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi. Metode yang digunakan adalah pemeriksaan histopatologi biasa dengan tahapan proses sesuai dengan yang dikemukakan oleh Suntoro (1983).

HASIL DAN BAHASAN

Uji Keseragaman dan Kondisi Awal Hewan Coba

Untuk mengetahui keseragaman pada kondisi awal hewan coba sebelum diberi perlakuan diuji keseragamannya menggunakan data kadar glukosa darah awal dari masing-masing kelompok perlakuan, selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan analisis varian satu arah. Hasil pengukuran kadar glukosa darah dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa kadar glukosa

darah awal kelinci tidak berbeda bermakna antar hewan coba dalam setiap kelompok perlakuan, artinya hewan coba yang digunakan kondisinya seragam.

Kadar Glukosa Darah

Metode toleransi glukosa oral diterapkan dengan asumsi bahwa pankreas penderita diabetes mellitus tipe II masih mampu menghasilkan insulin tetapi jumlah insulin yang dihasilkan tidak mencukupi kebutuhan. Apabila penderita diberikan beban glukosa tinggi maka kadar glukosa darahnya akan meningkat dengan pesat dan sangat tinggi sehingga laju penurunan kadar glukosa darahnya menuju ke keadaan awal akan sangat lambat dibandingkan dengan yang normal atau yang menerima obat anti-diabetes oral. Penggunaan obat antidiabetes oral klorpropamida sebagai pembanding adalah karena obat tersebut digunakan untuk memacu pankreas memproduksi insulin pada penderita diabetes mellitus tipe II (Katzung, 1989). Sedangkan serat makanan karaginan tidak memiliki sifat tersebut hanya diharapkan dapat menghambat proses penyerapan glukosa dari saluran cerna ke dalam pembuluh darah agar setelah mengkonsumsi makanan kadar glukosa darahnya tidak meningkat pesat yang kemungkinan dapat membahayakan kesehatan penderita. Disamping itu, dengan kadar insulin yang rendah dan adanya hambatan penyerapan glukosa dari saluran cerna ke dalam darah maka diharapkan glukosa darah yang sudah cukup tinggi dapat dikonversi menjadi energi di dalam sel secara bertahap.

Pengukuran kadar glukosa darah kelinci dilakukan sebelum diberikan perlakuan (awal, kondisi normal), kemudian sesaat setelah perlakuan selesai (kondisi -1 jam), satu jam setelah diberi larutan glukosa 20% (jam ke 0), dan selanjutnya setiap interval waktu 0,5 jam sampai jam ke 2,5. Hasil pengukuran rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan *i*-karaginan dan *k*-karaginan disajikan pada Tabel 2.

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada jam ke-0 kadar glukosa darah kelinci belum ada peningkatan karena pada jam tersebut tepat dilakukan pemberian glukosa. Setelah 0,5 jam kadar glukosa darah kelinci meningkat tetapi peningkatannya berbeda pada masing-masing perlakuan. Makin lama pemberian karaginan maka peningkatan kadar glukosa darah makin kecil, hal ini disebabkan oleh kerja *i*-karaginan atau *k*-karaginan yang dapat menghambat penyerapan glukosa melalui dinding usus halus.

Untuk mengetahui efektifitas kerja *i*-karaginan dan *k*-karaginan maka dibandingkan laju penurunan kadar glukosa darah kelinci akibat pemberian sediaan

Tabel 1. Kadar glukosa darah awal kelinci (mg/dL) dari tiap kelompok perlakuan
 Table 1. Rabbit's initial blood glucose level (mg/dL) of each group

| No. | Kelompok perlakuan/Group of treatment | Keterangan perlakuan/Note of treatment | Kadar glukosa darah awal/Initial blood glucose level (mg/dL) |
|-----|---------------------------------------|--|--|
| 1 | I | Air suling/Distillated water | 98.2 ± 2.5 |
| 2 | II | <i>i</i> -karaginan 1 hari/ <i>i</i> -carrageenan 1 day | 97.6 ± 3.3 |
| 3 | III | <i>i</i> -karaginan 3 hari/ <i>i</i> -carrageenan 3 days | 99.2 ± 2.3 |
| 4 | IV | <i>i</i> -karaginan 7 hari/ <i>i</i> -carrageenan 7 days | 97.6 ± 2.4 |
| 5 | V | <i>k</i> -karaginan 1 hari/ <i>k</i> -carrageenan 1 day | 97.8 ± 2.8 |
| 6 | VI | <i>k</i> -karaginan 3 hari/ <i>k</i> -carrageenan 3 days | 98.0 ± 1.9 |
| 7 | VII | <i>k</i> -karaginan 7 hari/ <i>k</i> -carrageenan 7 days | 97.6 ± 2.4 |
| 8 | VIII | Klorpropamida/Chlorpropamide | 98.0 ± 3.0 |

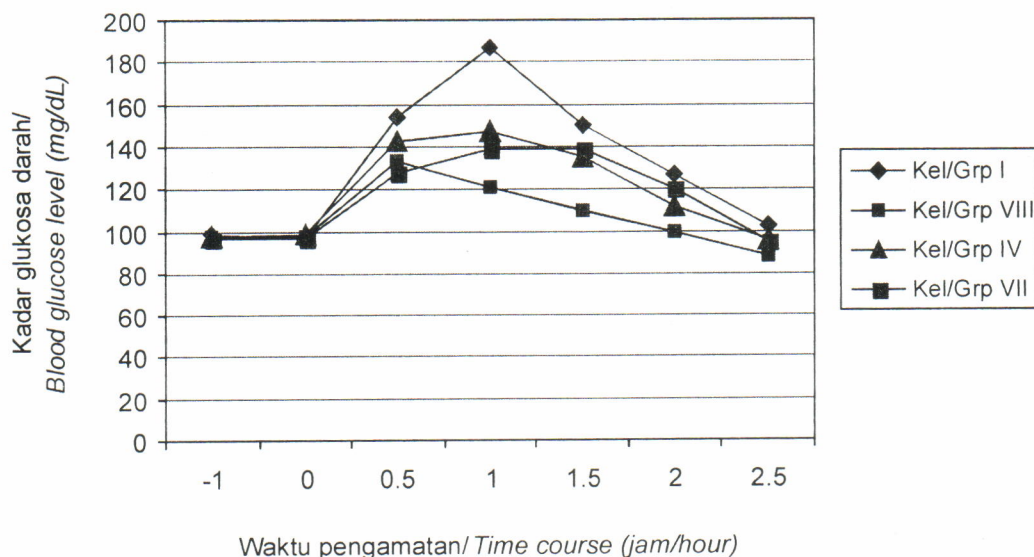
Keterangan/Note:

- Kelompok I : diberikan air suling (5 mL/kg bobot badan), kontrol negatif
 Group I : given distilled water (5 mL/kg body weight), negative control.
- Kelompok II : diberikan *i*-karaginan 2% (5 mL/kg bobot badan), pemberian 1 hari
 Group II : given *i*-carrageenan 2% (5 mL/kg body weight), 1 day feeding.
- Kelompok III : diberikan *i*-karaginan 2% (5 mL/kg bobot badan) pemberian 3 hari
 Group III : given *i*-carrageenan 2% (5 mL/kg body weight), 3 days feeding.
- Kelompok IV : diberikan *i*-karaginan 2% (5 mL/kg bobot badan) pemberian 7 hari
 Group IV : given *i*-carrageenan 2% (5 mL/kg body weight), 7 days feeding.
- Kelompok V : diberikan *k*-karaginan 2% (5 mL/kg bobot badan) pemberian 1 hari
 Group V : given *k*-carrageenan 2% (5 mL/kg body weight), 1 day feeding.
- Kelompok VI : diberikan *k*-karaginan 2% (5 mL/kg bobot badan) pemberian 3 hari
 Group VI : given *k*-carrageenan 2% (5 mL/kg body weight), 3 days feeding.
- Kelompok VII : diberikan *k*-karaginan 2% (5 mL/kg bobot badan) pemberian 7 hari
 Group VII : given *k*-carrageenan 2% (5 mL/kg body weight), 7 days feeding.
- Kelompok VIII : diberikan klorpropamida (4,9 mg/kg bobot badan), kontrol positif
 Group VIII : given chlorpropamide (4.9 mg/kg body weight), positive control.

Tabel 2. Kadar glukosa darah kelinci (mg/dL) dari setiap kelompok perlakuan setelah pemberian *i*-karaginan dan *k*-karaginan, selama periode observasi

Table 2. Rabbit's blood glucose level (mg/dL) from each group of treatment after *i*-carrageenan and *k*-carrageenan feeding, during observation period

| Kelompok perlakuan/Group of treatment | Kadar glukosa darah/Blood glucose level (mg/dL) | | | | | | |
|---------------------------------------|---|------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | -1 jam/ -1 hour | 0 jam/ 0 hour | 0,5 jam/ 0.5 hour | 1,0 jam/ 1.0 hour | 1,5 jam/ 1.5 hours | 2,0 jam/ 2.0 hours | 2,5 jam/ 2.5 hours |
| I | 98.2±2.8 | 97.0±2.7 | 154.4±3.7 | 186.6±3.1 | 150.4±5.0 | 126.8±1.6 | 102.6±2.4 |
| II | 97.6±3.7 | 98.0±3.7 | 159.8±5.5 | 163.0±3.4 | 142.8±5.9 | 115.2±5.9 | 93.4±3.4 |
| III | 99.2±2.3 | 99.0±3.9 | 149.2±12.3 | 156.0±14.5 | 136.8±18.9 | 115.0±11.1 | 96.6±5.9 |
| IV | 97.6±2.4 | 98.6±3.7 | 142.6±10.1 | 147.4±12.5 | 135.0±20.3 | 111.6±10.4 | 96.0±10.8 |
| V | 97.8±2.8 | 98.2±3.8 | 163.4±3.4 | 167.2±3.9 | 143.6±6.5 | 119.0±3.0 | 95.2±3.9 |
| VI | 98.0±1.9 | 100.6±3.3 | 148.0±6.7 | 160.2±13.2 | 139.4±8.1 | 117.2±10.3 | 97.6±4.9 |
| VII | 96.6±2.9 | 96.8±3.6 | 127.6±15.1 | 139.2±16.2 | 139.4±9.9 | 120.0±12.9 | 94.8±11.3 |
| VIII | 98.0±3.4 | 98.0±4.5 | 133.2±5.3 | 121.0±4.5 | 109.4±5.9 | 100.0±4.2 | 88.2±4.1 |



Gambar 1. Hubungan antara waktu pengamatan (jam) dengan kadar glukosa darah kelinci (mg/dL) setelah 7 hari perlakuan *i*-karaginan dan *k*-karaginan.

Figure 1. The relationship between time course (hour) versus rabbit's blood glucose level (mg/dL) after 7 days *i*-carrageenan and *k*-carrageenan treatment.

uji *i*-karaginan dan *k*-karaginan selama 7 hari yang hasilnya dapat dilihat pada Gambar 1.

Untuk mengetahui lebih jelas tentang efektivitas kerja masing-masing dosis dari setiap sediaan karaginan maka dilakukan perhitungan luas daerah di bawah kurva (LDDK) yang terbentuk oleh setiap perlakuan dan membandingkannya terhadap luas daerah di bawah kurva dari perlakuan air suling (kontrol negatif) (Ritschel, 1986). Luas daerah di bawah kurva dihitung mulai dari jam ke-0, saat mulai pemberian

glukosa hingga jam ke-2,5 dan hasilnya disajikan pada Tabel 3. Berdasarkan luas daerah di bawah kurva kemudian persentase penurunan kadar glukosa darah dihitung dengan rumus:

$$P = \frac{(\text{LDDK kontrol negatif} - \text{LDDK sediaan uji})}{\text{LDDK kontrol negatif}} \times 100\%$$

Hasil perhitungan persentase penurunan kadar glukosa darah kelinci dengan rumus di atas dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil analisis statistik anova

Tabel 3. Rata-rata luas daerah di bawah kurva (LDDK) masing-masing perlakuan

Table 3. Mean of area under curve (AUC) of each treatment

| No. | Kelompok perlakuan/Group of treatment | Keterangan perlakuan/Note of treatment | Luas daerah di bawah kurva (LDDK)/Area under curve (AUC) (mm ²) |
|-----|---------------------------------------|--|---|
| 1 | I | Air suling/Distilled water | 359.7 ± 4.7 |
| 2 | II | <i>i</i> -karaginan 1 hari/ <i>i</i> -carrageenan 1 day | 338.3 ± 9.1 |
| 3 | III | <i>i</i> -karaginan 3 hari/ <i>i</i> -carrageenan 3 days | 327.4 ± 25.6 |
| 4 | IV | <i>i</i> -karaginan 7 hari/ <i>i</i> -carrageenan 7 days | 316.9 ± 20.3 |
| 5 | V | <i>k</i> -karaginan 1 hari/ <i>k</i> -carrageenan 1 day | 342.9 ± 9.3 |
| 6 | VI | <i>k</i> -karaginan 3 hari/ <i>k</i> -carrageenan 3 days | 331.9 ± 10.9 |
| 7 | VII | <i>k</i> -karaginan 7 hari/ <i>k</i> -carrageenan 7 days | 311.0 ± 14.4 |
| 8 | VIII | Klorpropamida/Chlorpropamide | 278.2 ± 5.9 |

Tabel 4. Persentase penurunan kadar glukosa darah kelinci sesuai perlakuan
 Table 4. Percentage of reducing of rabbit's blood glucose level related with treatment

| Kelompok perlakuan/Group of treatment | Keterangan/Note | Penurunan kadar glukosa darah/Reducing of blood glucose level (%) ¹⁾ |
|---------------------------------------|--|---|
| I | Air suling /Distilled water | - a |
| II | <i>i</i> -karaginan 1 hari/ <i>i</i> -carrageenan 1 day | 5.96 b |
| III | <i>i</i> -karaginan 3 hari/ <i>i</i> -carrageenan 3 days | 8.98 b,c |
| IV | <i>i</i> -karaginan 7 hari/ <i>i</i> -carrageenan 7 days | 11.91 c,d |
| V | <i>k</i> -karaginan 1 hari/ <i>k</i> -carrageenan 1 day | 4.66 b,c,e |
| VI | <i>k</i> -karaginan 3 hari/ <i>k</i> -carrageenan 3 days | 7.71 b,c,d,e |
| VII | <i>k</i> -karaginan 7 hari/ <i>k</i> -carrageenan 7 days | 13.54 c,d,f |
| VIII | Klorpropamida/Chlorpropamide | 22.66 g |

Keterangan/Note: ¹⁾ Nilai yang diikuti huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata/ Values followed by the same characters indicated insignificant difference.

terhadap penurunan kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan, maka selanjutnya dilakukan uji beda nyata terkecil (BNT), hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4.

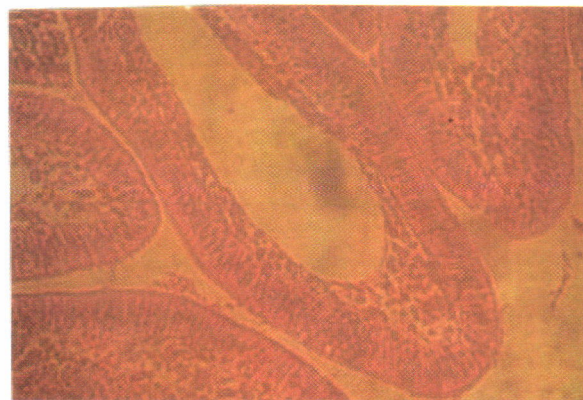
Ditinjau dari aspek kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah kelinci, baik *i*-karaginan maupun *k*-karaginan memiliki manfaat yang cukup besar. Kedua senyawa, *i*-karaginan dan *k*-karaginan memiliki efektivitas yang relatif sama, dengan dosis dan jangka waktu pemberian yang sama.

Karakteristik histopatologi

Histopatologi adalah pemeriksaan morfologi sel atau jaringan pada sediaan mikroskopis dengan

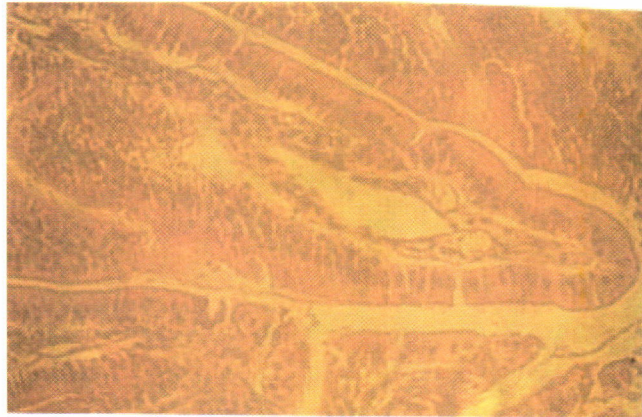
pewarnaan rutin hemotoksilin-eosin (HE) untuk menetapkan diagnosis kelainan degenerasi, radang, atau infeksi. Metode pemeriksaan histopatologi yang dilakukan pada percobaan ini adalah histopatologi biasa (blok parafin), dengan mengamati kondisi dinding mukosa usus kelinci akibat konsumsi karaginan pada berbagai dosis dan jangka waktu pemberian (Suntoro, 1983). Kelinci termasuk hewan yang sedikit sekali mengkonsumsi air, sedangkan senyawa serat makanan karaginan dapat menyerap air sangat banyak dan mengikat air sangat kuat. Hasil pengamatan histopatologi mukosa usus adalah seperti pada Gambar 2 s/d Gambar 8:

Hasil pengamatan histopatologi sebagaimana terlihat pada Gambar 2 sampai dengan 8 di atas, secara ringkas disimpulkan pada Tabel 5.



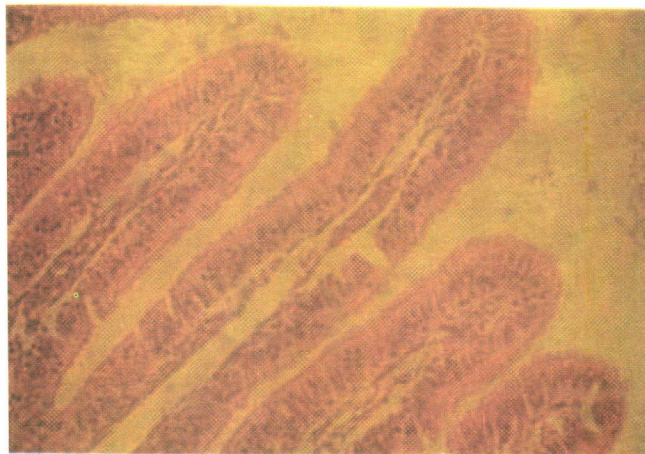
Gambar 2. Mukosa usus kelinci kontrol normal: sel epitel pada lamina propria di lapisan mukosa terlihat normal, berbentuk silindris dan terdapat sel goblet.

Figure 2. Rabbit's intestine mucous of normal control: epithelium cells in the lamina propria at the mucous layer were in normal condition, cylindrical shape and having a goblet cells.



Gambar 3. Mukosa usus kelinci dengan pemberian *i*-karaginan 1 hari:
Sel epitel pada ujung lamina propria memendek. Intinya bulat mengarah ke bentuk kubus tapi pada daerah kriptus Lieberkuhn berbentuk normal. Pembuluh darah dan otot polos dalam lamina propria tampak normal, sel goblet tak mengalami pelebaran rongga.

Figure 3. *Rabbit's intestine mucous of having i-carrageenan feeding 1 day:*
Epithelium cells in the lamina propria were shortened. Its nucleus has circular to cube shape, but the kriptus Lieberkuhn was in normal condition. Blood vessels and smooth muscles in the lamina propria were in normal condition, a goblet cells were not expanded.



Gambar 4. Mukosa usus kelinci dengan pemberian *k*-karaginan 1 hari:
Belum terlihat ada perubahan histologi dibanding dengan kontrol normal.

Figure 4. *Rabbit's intestine mucous of having k-carrageenan feeding 1 day:*
There was no histological changes compared to the normal control.



Gambar 5. Mukosa usus kelinci dengan pemberian *i*-karaginan 3 hari: Sel epitel pada lamina propria terlihat memendek, telah mengalami perubahan sampai pada kriptus Lieberkuhn. Jaringan ikat pada lamina propria mengalami kerusakan sehingga terbentuk rongga.

Figure 5. Rabbit's intestine mucous of having *i*-carrageenan feeding 3 days: Epithelium cells in the lamina propria were shortened, has already changed until the kriptus Lieberkuhn. Connective tissue in the lamina propria has been damaged and formed a holes.



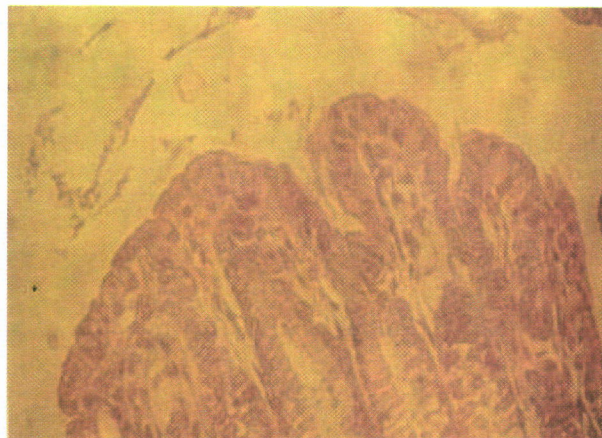
Gambar 6. Mukosa usus kelinci dengan pemberian *k*-karaginan 3 hari: Sel epitel pada lamina propria terlihat memendek, telah mengalami perubahan sampai pada kriptus Lieberkuhn. Jaringan ikat pada lamina propria mengalami kerusakan sehingga terbentuk rongga.

Figure 6. Rabbit's intestine mucous of having *k*-carrageenan feeding 3 days: Epithelium cells in the lamina propria were shortened, has already changed until the kriptus Lieberkuhn. Connective tissue in the lamina propria has been damaged and formed a holes.



Gambar 7. Mukosa usus kelinci dengan pemberian *i*-Karaginan 7 hari: Seluruh sel epitel mengalami kerusakan, ukuran sel epitel makin pendek dan inti mengarah ke bentuk kubus. Jaringan ikat pada lamina propria mengalami kerusakan sehingga terjadi rongga.

Figure 7. *Rabbit's intestine mucous of having i-carrageenan feeding 7 days: All the epithelium cells have been damaged, their size was shortened and their nucleus were circular to cube shape. Connective tissue in the lamina propria has been damaged and formed a holes*



Gambar 8. Mukosa usus kelinci dengan pemberian *k*-karaginan 7 hari: Kerusakan terjadi di seluruh epitel, tinggi epitel semakin berkurang dan inti mengarah ke bentuk kubus. Jaringan ikat di lamina propria ke arah kriptus Lieberkuhn mengalami kerusakan sehingga terjadi rongga.

Figure 8. *Rabbit's intestine mucous of having k-carrageenan feeding 7 days: The damage was happened on all the epithelium cells, the height of the epithelium cells were shortened and their nucleus were circular to cube shape. Tissue in the lamina propria connected to kriptus Lieberkuhn has been damaged and formed a holes.*

Tabel 5. Hubungan antara perlakuan dengan tingkat kerusakan dinding mukosa usus kelinci
 Table 5. The relationship between treatment and the level of destruction of rabbit's gastric column mucous

| Sediaan/ Treatment | Waktu pemberian/ Duration of feeding | Penurunan kadar glukosa darah/ Reduction of blood glucose level (%) | Kondisi mukosa usus/ Gastric column mucous condition |
|---|---|--|---|
| Air suling/ Distillated water | | | Dalam kondisi normal/ In normal condition |
| <i>i</i> -karaginan/ <i>i</i> -carrageenan | 1 hari/day | 5.96 | Mulai terlihat ada kerusakan pada sel epitel/ There was initial destruction of epithelium cells. |
| | 3 hari/days | 8.98 | Sel epitel mengalami perubahan sampai ke kriptus Lieberkuhn/ There was a morphological change on the epithelium cell until the kriptus Lieberkuhn. |
| | 7 hari/days | 11.91 | Seluruh sel epitel makin bertambah rusak/ All the epithelium cells were damaged. |
| <i>k</i> -karaginan/ <i>k</i> -carrageenan | 1 hari/day | 4.66 | Belum terlihat perubahan histologi dibanding normal/ There was no histological change compared to the normal cells. |
| | 3 hari/days | 7.71 | Mengalami perubahan histologi sampai ke kriptus Lieberkuhn/ There was a histological change until the kriptus Lieberkuhn. |
| | 7 hari/days | 13.54 | Seluruh sel epitel makin bertambah rusak/ All the epithelium cells were damaged. |
| Klorpropamida/ Chlorpropamide | | 22.66 | Dalam kondisi normal/ In normal condition. |

Senyawa-senyawa serat alami, selulosa dan turunannya, secara umum tidak dapat dicerna oleh enzim-enzim pada saluran cerna (lambung). Pencernaan biasanya dilakukan oleh bakteri-bakteri penghasil enzim-enzim selulase, karagenase, alginase, atau lainnya, yang terdapat di dalam usus besar, yang berperan melaksanakan proses pembusukan bahan makanan menjadi H₂O dan CO₂, dan feses sebagai sisa bahan makanan yang tak tercerna. Hasil degradasi karaginan, yaitu poligenan diduga berbahaya bagi kesehatan karena mengandung banyak gugus sulfat. Senyawa sulfat bebas hasil

degradasi karaginan tersebut diduga berbahaya terhadap mukosa saluran cerna. Namun demikian, karaginan yang digunakan sebagai penstabil emulsi, pensuspensi, dan sebagai aditif lainnya pada produk makanan, lazimnya digunakan pada konsentrasi yang rendah, yaitu 0,1–2 %. Untuk mengetahui penggunaan masing-masing karaginan dalam formulasi pangan.

Dikemukakan dalam Anon. (2003a dan 2003b), bahwa enzim pencernaan dan kerja bakteri (penghasil enzim karagenase) di dalam usus besar manusia mengubah karaginan dengan berat molekul besar menjadi berat molekul kecil dan poligenan yang

berbahaya. Karaginan tersebut berkaitan dengan berbagai kelainan pencernaan dan kanker pada manusia. Hal ini berdasarkan bukti studi pada sampel jaringan manusia bukan studi pada sampel jaringan hewan.

Dalam studi tentang efek karaginan terhadap pertumbuhan kultur sel epitel payudara manusia, ditemukan bahwa dosis rendah karaginan merusak arsitektur internal seluler jaringan payudara sehat. Penggunaan karaginan secara luas sebagai *food additive* menimbulkan efek yang jelas terhadap pertumbuhan dan sifat/karakteristik sel myoepitel payudara manusia dalam kultur jaringan, pada konsentrasi jauh di bawah yang lazim digunakan dalam produk makanan untuk memperbaiki (meningkatkan) kelarutan (Tobachman, 1977).

Dalam studi lanjutan pada kultur jaringan tentang penggunaan karaginan dengan konsentrasi rendah dalam jangka pendek dan observasi perubahan patologi dalam membran seluler dan jaringan intraseluler, dilaporkan bahwa karaginan merusak sel lain selain payudara, termasuk sel epitel intestin dan sel prostat. Adanya keterkaitan antara eksposur konsentrasi rendah karaginan dalam kultur jaringan dan destruksi sel myoepitel payudara diduga juga berkaitan dengan terjadinya invasi malignansi payudara *in vivo* dan membuka pendekatan lain terhadap investigasi karsinoma payudara (Tobachman & Walters, 2001).

Dalam eksplorasi tentang hubungan antara peningkatan insiden karsinoma payudara dengan peningkatan konsumsi *stabilizer* dan *additives*, seperti guar gum, pektin, xanthan, dan karaginan menunjukkan bahwa tak ada hubungan antara *additives* tersebut dengan kanker, kecuali karaginan yang menunjukkan hubungan yang positif kuat. Walaupun karaginan dengan berat molekul tinggi dianggap aman tetapi karaginan dengan berat molekul rendah bersifat karsinogenik. Hidrolisis asam (pencernaan) menimbulkan pemutusan polimer karaginan menjadi bentuk terdegradasi, poligenan. Asam lambung normal dapat bekerja pada karaginan yang dikonsumsi dan mengubah menjadi poligenan dengan berat molekul lebih rendah selama proses pencernaan. Di samping itu, beberapa bakteri usus memiliki enzim karagenase yang dapat mendegradasi karaginan (Tobachman *et al.*, 2001).

Depolimerisasi akibat hidrolisis karaginan dalam asam lemah menghasilkan poligenan, campuran produk polisakarida yang memiliki berat molekul rendah dan oligosakarida. Karena karaginan berbahaya bagi manusia, maka disarankan untuk tidak memilih produk yang mengandung karaginan (Yu *et al.*, 2002). Dewasa ini, pemanfaatan karaginan sudah

banyak dikembangkan untuk produk nonpangan, misalnya dalam industri nanoteknologi. Dalam hal ini, serat alami karaginan, alginat, kitosan, pati, selulosa, karboksimetil selulosa, dan lain-lain, dikombinasi dengan serat sintetik seperti polivinil alkohol, polivinil pirolidon, poliakrilat, atau lainnya, kemudian diradiasi dengan sinar gama (γ) pada dosis dan jangka waktu tertentu untuk menghasilkan produk hidrogel dengan sifat-sifat yang khas, yang dapat digunakan untuk berbagai produk industri biomedis (*masker*, *wound dressing*, dan lain-lain) dan nonmedis (*toxic metal absorbent*, *plant growth promoter*, dan lain-lain) (Park dan Nho, 2003; Tamada, 2003a; 2003b; Varshney *et al.*, 2003; Yoshii *et al.*, 2003; Zhao *et al.*, 2003a; 2003b). Dewasa ini produksi industri nanoteknologi sudah berkembang pesat di negara-negara maju.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil percobaan dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian karaginan dengan dosis 5 mL larutan 2%/kg berat badan berpengaruh nyata terhadap penurunan kadar glukosa darah kelinci dibandingkan dengan pemberian air suling (kontrol negatif).
2. Tidak ada perbedaan nyata antara efek pemberian *i*-karaginan dan *k*-karaginan dengan jangka waktu pemberian yang sama terhadap penurunan kadar glukosa darah kelinci.
3. Pemberian karaginan dapat menurunkan kadar glukosa darah tetapi ada indikasi dapat menimbulkan ketidaknormalan (lesi) pada sel epitel saluran cerna kelinci.
4. Makin lama jangka waktu pemberian karaginan makin besar tingkat penurunan kadar glukosa darah tetapi menimbulkan efek samping ketidaknormalan (lesi) sel permukaan usus kelinci.
5. Perlu karakterisasi karaginan yang digunakan untuk dapat lebih menjelaskan sebab ketidaknormalan (lesi) sel usus tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Dr. Dadang Kusmana di Laboratorium Reproduksi Biologi Perkembangan dan Mikroteknik, Dep-Biologi, F-MIPA, Universitas Indonesia, atas bantuannya dalam supervisi histopatologi.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonymous. 2003a. Stomach aches caused by carrageenan. <http://www.notmilk.com/carrageenan.htm>. Diakses 20 September 2003.

- Anonymous. 2003b. Carrageenan may cause stomach lesions, cancer. <http://www.ENN.com/cancer.htm>. Diakses 20 September 2003.
- Atmaja, W.S. 2000. Rumpaut laut sebagai obat. Oseana. LON-LIPI, Jakarta. 13 pp.
- Dalimartha, S. 2002. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Penebar Swadaya, Jakarta. 28 pp.
- Katzung, B.G. 1989. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 3. Alih bahasa: Binawati H.K.. EGC, Jakarta. p. 577–591.
- Kelompok Kerja Ilmiah Phytomedica. 1993. *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia, dan Pengujian Klinik*. Yayasan Pengembangan Obat, Bahan Alam, Phytomedica, Jakarta. p. 16–17.
- Khotimchenko, Y.S. dan Khotimchenko, M.Y. 2004. Healing and Preventive Effects of Calcium Alginate on Carbon Tetrachloride Induced Liver Injury in Rats. *Mar. Drugs*. 2: 108–122.
- Mayer, P.A. 1995. Pencernaan dan penyerapan. *Biokimia Harper*. Alih bahasa: Hartono, A., EGC Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta. 709 pp.
- Park, K.R., dan Nho, Y.C. 2003. Improvement of swelling of hidrogels containing cross-linked CMC by radiation. *IAEA-RCA Workshop on Radiation Processing of Natural Polymers for Health Care Applications*. Bhabha Atomic Research Centre, India. 3–7 November, 2003. 11 pp.
- Reynolds, J.E.F. 1982. Martindale The Pharmacopeia. *The Pharmaceutical Press*. London. p. 951–952.
- Ritschel, W.A. 1986. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 3rd ed. Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, USA. p. 269–281.
- Sugiarto, A. 1987. *Rumpaut Laut (algae): Manfaat, Potensi Dan Usaha Budidayanya*. P₃O-LIPI, Jakarta. 8 pp.
- Suntoro, H. 1983. *Metode Pewarnaan Histologi dan Histokimia*. Bhatara Karya Aksara. Jakarta. p. 42–49.
- Tamada, M. 2003a. Radiation procesing of polymers including natural polymer in Japan. *IAEA-RCA Workshop on Radiation Processing of Natural Polymers for Health Care Applications*. Bhabha Atomic Research Centre, India. 3–7 November, 2003. 8 pp.
- Tamada, M. 2003b. Radiation procesing of natural polymers for health care applications in Japan. *IAEA-RCA Workshop on Radiation Processing of Natural Polymers for Health Care Applications*. Bhabha Atomic Research Centre, India. 3–7 November, 2003. 4 pp.
- Tobachman, J. 1977. Filament disassembly and loss of mammary myoepithelial cells after exposure to carrageenan. *Cancer Research (15 Juli)*. 57: 2823–2826
- Tobachman, J. dan Walters, K. 2001. Carrageenan-induced inclusions in mammary myoepithelial cells. *Cancer Detection and Prevention*. 25(6): 520–526.
- Tobachman, J.K., Wallace, R.B., and Zimmerman, M.B. 2001. Consumption of carrageenan and other water-soluble polymers used as food additives and incidence of mammary carcinoma. *Medical Hypothesis*. 56(5): 589–598.
- Tri Murtini, J., Ninoek Indriati, dan Murniyati. 1994. Penyederhanaan cara ekstraksi karaginan dari *E. cottonii*. *J. Penel. Pasca Panen Perik*. 80: 23–33.
- Varshney, L., Francis, S., dan Ramnani, S.P. 2003. Radiation processing of natural polymers for health care applications in India. *IAEA-RCA Workshop on Radiation Processing of Natural Polymers for Health Care Applications*. Bhabha Atomic Research Centre, India. 3–7 November, 2003. 7 pp.
- Wikanta, T., Riyadi, A., dan Rahayu, L. 2000. Pengaruh pemberian natrium alginat terhadap penurunan kadar glukosa darah kelinci dengan metode toleransi glukosa oral. *Octopus*. 4(1): 1–13.
- Wikanta, T., Khaeroni, dan Rahayu, L. 2002. Pengaruh pemberian natrium alginat terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus. *J. Penel. Perik. Indon*. 8(6): 21–32.
- Wikanta, T., Riyadi, A., dan Rahayu, L. 2003. Pengaruh pemberian natrium alginat terhadap penurunan kadar kolesterol total darah dan bobot badan tikus. *J. Penel. Perik. Indon*. 9(5): 23–31.
- Yoshii, F., Zhao, L., Wach, R.A., Nagasawa, N., Mitomo, H., dan Kume, T. 2003. Hydrogels of polysaccharide derivatives crosslinked with irradiation at paste-like condition. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*. 208: 320–324.
- Yu, G., Guan, H., Ioanviciu, A., Sikkander, S., Thanawiroon, C., Tobachman, J., Toida, T., Linhardt, R. 2002. Structural studies on carrageenan derived oligosaccharides. *Carbohydrate Research*. 337: 433–440.
- Zhao, L., Mitomo, H., Yoshii, F., dan Kume, T. 2003a. Preparation of crosslinked carboxymethylated chitin derivatives by irradiation and their sorption behavior for copper (II) ions. *J. App. Polym. Sci*. 00: 000–000.
- Zhao, L., Mitomo, H., Zhai, M., Yoshii, F., Nagasawa, N., dan Kume, T. 2003b. Synthesis of antibacterial PVA/CM-chitosan blend hydrogels with electron beam irradiation. *Carbohydrate Polymers*. 53: 439–446.