

Kajian Pustaka: Potensi Kandungan Polifenol pada *Sargassum sp.* sebagai Alternatif Penanganan Diabetes Mellitus Tipe 2

Literature Review: Polyphenols of *Sargassum sp.* Potential as Alternative Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus

Setyaning Pawestri ^{1)*}, Renita Wijayanti ²⁾, Dedy Kurnianto ³⁾

¹⁾ Departemen Ilmu Pangan, Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia
email: setyaning.pawestri@gmail.com

²⁾ Dinas Kelautan dan Perikanan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia email:
renita.wijayanti@gmail.com

³⁾ Pusat Penelitian Oseanografi, Badan Riset dan Inovasi Nasional, Jalan Pasir Putih I, Ancol Timur,
Jakarta Utara, Daerah Khusus Ibu Kota Jakarta, email: kurnianto.dedy@gmail.com

* Penulis Korespondensi: E-mail: setyaning.pawestri@gmail.com

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a degenerative disease that threat the health of world population. Generally, the treatment of this disease is using synthetic drugs which have many side effects. Polyphenols are active compounds that capable of treating degenerative diseases such as hyperglycemia and hyperlipidemia. Polyphenols are phenolic compounds (aromatic rings with hydroxyl) of the L-phenylalanine group. Several examples of polyphenol compounds are tannins, fluorotanin, flavonoids. Polyphenol compounds have the ability as antioxidants, thus widely used to improve the condition of iabetes mellitus patients. Polyphenols have the ability to supress postprandial hyperglycemia by inhibiting the activity of carbohydrate hydrolyzing enzymes, inhibiting glucose transport in the blood, affecting the function of pancreatic β cells, and glucose uptake tissue. Polyphenols can be found in various types of seaweed. Sargassum is one of the seaweeds with high potential to produce polyphenol compounds. The in vitro and in vivo studies of Sargassum extract have been proven to to lower the risk of diabetes. In vitro testing showed the ability of Sargassum extract to inhibit α -amylase and α -glucosidase. Sargassum extract showed the ability to lower hyperglycemia of diabetes-induced rats with streptozotocin. In addition, Sargassum extract also has the potential to be used as an adjuvant in the treatment of diabetes mellitus with acarbose, thereby increasing the effectiveness of the treatment efficiency.

Keyword: anti-diabetes; diabetes mellitus; polyphenols; sargassum; seaweed

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit degeneratif yang mengancam kesehatan masyarakat dunia. Pengobatan penyakit ini umumnya menggunakan obat-obat sintetik yang memiliki efek samping. Polifenol merupakan salah satu senyawa aktif yang dapat menjadi solusi alternatif untuk menangani penyakit degeneratif seperti hiperglikemia dan hiperlipidemia. Polifenol merupakan senyawa fenolik (cincin aromatik dengan hidroksil) golongan L-fenilalanin. Beberapa contoh senyawa polifenol antara lain tannin, florotanin, flavonoid. Senyawa polifenol memiliki kemampuan sebagai antioksidan sehingga banyak dimanfaatkan untuk meningkatkan kondisi pengidap diabetes melitus. Polifenol memiliki kemampuan menekan hiperglikemia postprandial dengan cara menghambat aktivitas enzim penghidrolisis karbohidrat, menghambat transport glukosa dalam darah, mempengaruhi fungsi sel β pankreas, dan mempengaruhi jaringan *uptake* glukosa. Kandungan senyawa polifenol banyak ditemukan pada berbagai jenis rumput laut. *Sargassum* merupakan salah satu rumput laut yang memiliki potensi sebagai penghasil senyawa polifenol. Pengujian ekstrak *Sargassum* secara *in vitro* maupun *in vivo* terbukti memiliki kemampuan untuk memperkecil risiko diabetes. Pengujian secara *in vitro* menunjukkan kemampuan ekstrak sargassum dalam menghambat α -amilase dan α -glukosidase. Ekstrak *Sargassum* memiliki kemampuan menurunkan kadar hiperglikemia pada tikus diabetes yang diinduksi diabetes dengan streptozotocin. Lebih jauh, ekstrak *Sargassum* juga memiliki potensi digunakan sebagai adjuvan dalam penanganan diabetes melitus dengan akarbose sehingga meningkatkan efektifitas efisiensi pengobatan.

Kata Kunci: *anti-diabetes; diabetes melitus; polifenol; rumput laut; sargassum*

PENDAHULUAN

Sargassum merupakan salah satu genus dari ordo fucales yang memiliki pigmen berupa klorofil a, c dan fukosantin (Lee, 2008). Jenis *Sargassum* sp. yang umum dijumpai di perairan di Indonesia yaitu *S. duplicatum*, *S. hystrix*, *S. echinocarpum*, *S. gracilimum*, *S. obtusifolium*, *S. binderi*, *S. polycystum*, *S. crassifolium*, *S. microphyllum*, *S. aquofillum*, *S. vulgare*, dan *S. polyceratium* *Sargassum* sp. (Pakidi dan Suwoyo 2017). *Sargassum* memiliki sebaran yang sangat luas di Indonesia mulai dari Sumatera, Jawa, Sulawesi, Bali dan Nusa Tenggara, Maluku, dan Papua (Fitria *et al.*, 2019; Triastinurmiatiningsih, 2011; Meriam *et al.*,

2016; Tarigan et al., 2020; Maharani et al., 2021; Jamilatun 2020; Papalia, 2015; Suryandari dan Widodo, 2016). *Sargassum muticum* yang diekstrak dengan methanol memiliki kandungan polifenol yang tinggi (Namvar et al., 2013). *Sargassum* sp. kaya kandungan polifenol, seperti *fucol*, *fucophloretol*, *fucodiphloroethol* G, ergosterol (Holdt dan Kraan, 2011) serta florotanin (Barbosa et al., 2021). Berbagai penelitian membuktikan bahwa polifenol mampu menghambat kerja enzim penghidrolisis karbohidrat, α -amilase dan α -glukosidase. Perlambatan pemecahan karbohidrat ini dapat menjadi kunci mengontrol hiperglikemia postprandial (Apostolidis et al., 2011). *Sargassum oligocystum* memiliki efek penyembuhan pada penyakit diabetes sehingga berpotensi dalam pengobatan diabetes (Akbarzadeh, 2018).

Diabetes Mellitus (DM) merupakan multi faktor keabnormalitasan akibat hiperglikemia kronis dan masalah gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dikarenakan defisiensi kerja insulin terhadap jaringan target atau gangguan sekresi insulin (ADA 2012; Gartier, 2010). *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan pada 2013 terdapat 382 juta penderita DM dan 316 juta menderita gangguan toleransi glukosa dan berisiko tinggi menderita diabetes. Diperkirakan akan mengalami kenaikan menjadi 471 juta pada 2035 dan bila tidak ditangani dengan cepat dan tepat (IDF, 2013).

Efek insufisiensi fungsi insulin adalah tidak masuknya glukosa ke dalam sel yang mengakibatkan glukosa tetap berada di dalam pembuluh darah sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat. Berdasarkan klasifikasi yang sekarang, terdapat 2 tipe utama diabetes mellitus yakni Diabetes Mellitus Tipe 1 (T1DM) bergantung pada injeksi insulin dari luar tubuh, dan Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM) yang tidak membutuhkan injeksi insulin dikarenakan jumlah insulin normal, tetapi jumlah reseptor insulin pada permukaan sel kurang (Waspadji et al., 2009). Hampir 90-95% penderita DM adalah T2DM. Mayoritas penderita T2DM adalah penderita kegemukan dan obesitas sebagai penyebab utama yang memperparah resistensi insulin (Stumvoll et al., 2005). Terapi penanggulangan DM seringkali menggunakan obat sintetik antihiperglikemia dan antihiperlipidemia konvensional. Peningkatan penderita T2DM dan efek samping obat sintetik memicu eksplorasi bahan alternatif

yang terjangkau, aman dan memiliki efek samping minimal (Krentz & Bailey, 2005). Salah satu alternatif adalah terapi pengontrolan hiperglikemia postprandial menggunakan tanaman herbal yang kaya kandungan polifenol.

PEMBAHASAN

Polifenol dan Manfaatnya bagi Kesehatan

Polifenol adalah metabolit tanaman yang ditandai oleh kehadiran beberapa kelompok fenol (cincin aromatik dengan hidroksil) golongan L-fenilalanin. Polifenol merupakan konstituen pangan umum pada tanaman dan antioksidan utama pada pangan. Ratusan macam polifenol telah teridentifikasi dalam makanan. Asam fenolik, merupakan kelompok polifenol paling penting meliputi polimer struktur, seperti tanin, lignin, flavonoid dan stilben (Petti dan Scully, 2009).

Tanin dibagi menjadi tiga kelompok kimia yang berbeda berdasarkan struktur. Tanin terhidrolisa adalah kelompok senyawa yang terbentuk dari asam fenolik dan turunannya melalui ikatan glikosida atau ikatan ester dengan glukosa atau poliol (Chang *et al.*, 2019). Flavonoid sendiri terbagi menjadi beberapa kelas: flavon, flavonol, flavanol, flavanon, isoflavon, *proanthosianidin*, dan *anthosianin* (Scalbert *et al.*, 2005). Suplemen atau pangan fungsional dengan pengkayaan flavonoid (*flavonoid-enriched*) merupakan kandidat potensial untuk mencegah obesitas (Sergent *et al.*, 2012).

Kelompok polifenol lain adalah florotanin, yang tersusun dari monomer unit polimerisasi floroglusinol (1,3,5 trihydroxybenzene) dan disintesis melalui jalur asetat-malonat (poliketida) pada alga (Arnold and Targett, 2000; Li *et al.*, 2011). Florotanin hanya terdapat pada alga coklat. Florotanin dapat dibagi menjadi tiga, yakni *soluble phlorotannin*, *cell-wall bound phlorotannin* dan *exuded phlorotannin* (Koivikko, 2008). Kandungan polifenol sering dimanfaatkan dalam formulasi gizi atau suplemen kesehatan untuk penanggulangan beberapa penyakit. Polifenol digunakan dalam bidang farmakologi dan kosmetik dikarenakan aktivitas antioksidan tinggi, dan memiliki pengaruh lain seperti pelindung radiasi, antibiotik dan antidiabetik (Holdt dan Kraan, 2011).

Ekstrak tanaman kaya polifenol dapat menekan risiko hiperlipidemia dan dapat dijadikan intervensi alternatif dalam pencegahan dan terapi *atherosclerosis* serta penyakit kardiovaskular (Ramchoun *et al.*, 2012). Berbagai hasil pengujian secara *in vitro* dan *in vivo* membuktikan polifenol mengurangi obesitas dikarenakan kemampuan menghambat absorpsi lemak (Uchiyama *et al.*, 2012). Polifenol juga memiliki aktivitas mencegah infeksi dan penyakit degeneratif, serta membantu mencegah penyakit oral, lewat mekanisme aktivitas antioksidan dan netralisasi/modulasi dari manusia/bakteri/protein viral/enzim (Petti and Scully, 2009). Sebagai antioksidan, polifenol memungkinkan melindungi konstituen sel untuk melawan kerusakan oksidatif dan memperkecil risiko penyakit degeneratif yang berhubungan dengan stress oksidatif (Scalbert *et al.*, 2005). Florotanin, salah satu kelompok polifenol diidentifikasi terdapat pada beberapa famili alga coklat, dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Bocanegra *et al.*, 2009).

Inhibisi enzim oleh zat fitokimia, termasuk polifenol, untuk menghambat aktivitas enzim penghidrolisis karbohidrat dalam mereduksi hiperglikemia postprandial untuk penanganan diabetes telah dipelajari secara *in vitro* dan *in vivo*. Secara *in vitro* kandungan fenol baik bebas (*free*) dan terikat (*bound*) mampu menghambat aktivitas α -amilase dan α -glukosidase secara signifikan. Fenol bebas cenderung memiliki kemampuan inhibisi α -amilase lebih tinggi dibanding fenol terikat (Adefegha dan Oboh, 2012). Pengujian *in vivo* pada tikus diabetes menunjukkan bahwa polifenol kelas flavonoid melemahkan respon terhadap glukosa dan sukrosa serta mencegah terjadinya hiperglikemia postprandial (Hanamura *et al.*, 2006).

Polifenol terutama *anthosianin*, flavonol, *proanthosianidin* dan asam fenolik secara signifikan menekan kenaikan glukosa darah dan mengurangi tingkat pencernaan sukrosa serta penyerapan glukosa dalam usus lewat kerja polifenol menghambat α -glukosidase dan α -amilase (Wilson *et al.*, 2008). Penelitian García-Casal *et al.* (2009) menunjukkan dari tiga jenis alga *Sargassum* sp., *Ulva* sp., dan *Porphyra* sp. kandungan total polifenol dan antioksidan tertinggi dimiliki oleh *Sargassum* sp. Kandungan antioksidan yang tinggi diduga menjadi faktor tingginya polifenol dalam *Sargassum* sp.

Potensi Polifenol untuk Menanggulangi Diabetes Mellitus Tipe 2

Menurut Hanhineva *et al.* (2010), diet rekomendasi bagi penderita dan orang berisiko T2DM menekankan asupan produk tanaman pangan yang tidak hanya kaya serat, tetapi juga kaya akan kandungan polifenol. Polifenol dapat mempengaruhi metabolisme glukosa seperti penghambatan pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa di dalam usus sehingga dapat mengontrol hiperglikemia postprandial. Berbagai penelitian masih terus dilakukan untuk mempelajari mekanisme penghambatan polifenol selain dalam penghambatan pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa, yakni pengaruh polifenol terhadap stimulasi sekresi insulin dari sel β -pankreas, pengaruh polifenol terhadap pelepasan glukosa dari hati, polifenol dan aktivasi reseptor insulin yang mempengaruhi pengambilan glukosa dalam jaringan sensitif insulin, serta pengaruh polifenol terhadap pengeluaran glukosa hepatic.

Karbohidrat mensuplai 50 – 80% energi dalam tubuh dan dihidrolisis menjadi ikatan lebih kecil sehingga dapat diabsorpsi dalam saluran pencernaan (Misnadiarly, 2006). Makanan dan minuman tinggi karbohidrat dapat meningkatkan resiko hiperglikemia postprandial, hiperinsulinemia, gangguan hormonal serta gangguan metabolisme lainnya. Penyerapan glukosa yang cepat memberatkan mekanisme regulasi homeostasis glukosa, dan kebiasaan konsumsi makanan berglikemik tinggi dapat meningkatkan risiko obesitas, T2DM dan penyakit jantung. Pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa adalah target yang jelas untuk mengontrol glikemia setelah mengkonsumsi makanan berkarbohidrat tinggi.

α -amilase dan α -glukosidase merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam memecahkan karbohidrat menjadi glukosa. Glukosa yang dibebaskan diserap enterosit usus melalui transporter tertentu. Penghambatan enzim pencernaan ataupun penghambatan transporter glukosa mengakibatkan penurunan tingkat pelepasan glukosa dan penyerapan di usus kecil sehingga menekan hiperglikemia postprandial (Hanhineva *et al.*, 2010). Penghambatan signifikan terhadap enzim penghidrolisis karbohidrat adalah kunci penting untuk penanggulangan T2DM (Ali *et al.*, 2006). Peran polifenol dalam mengontrol hiperglikemia postprandial untuk penanggulangan T2DM :

a. Pengaruh polifenol terhadap pencernaan karbohidrat dan absorpsi glukosa

1) Pencernaan Karbohidrat

Pati tersusun dari amilosa, yang merupakan ikatan linier α -1-4 polimer glukosa, dan amilopektin bercabang banyak terdiri dari rantai linier α -1-4 glukosa dengan rantai cabang α -1-6. Air ludah dan α -amilase pankreas mengkatalisis endohidrolisis dari ikatan α -1-4 glikosidik terutama melepaskan maltosa, malotriosa dan terhubung dengan α -1-6 oligomer. Pencernaan lebih lanjut terjadi di bagian tepi usus kecil dilakukan oleh α -glukosidase, yang menghidrolisis terminal ikatan α -1,4 residu glukosa sebagai langkah terakhir dalam pencernaan karbohidrat yang kemudian dilepas dalam bentuk glukosa. Beberapa jenis polifenol menunjukkan kemampuan menghambat α -amilase dan α -glukosidase melalui pengujian *in vitro*. Inhibitor polifenol termasuk flavonoid (*anthosianin*, katesin, flavanon, flavanol, flavon dan isoflavon, asam fenolik dan tannin. Maltosa, sukrosa atau *p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside* digunakan sebagai substrat untuk menguji daya hambat polifenol terhadap α -glukosidase (Hanhineva *et al.*, 2010).

Ekstrak fenol dapat menjadi bagian strategi untuk menanggulangi atau mencegah T2DM dan hipertensi. Hal ini dikarenakan kemampuannya untuk menghambat α -amilase dan α -glukosidase serta menghambat stress oksidatif (Ademiluyi dan Oboh, 2012). Penurunan risiko T2DM dikaitkan dengan peningkatan konsumsi sayuran hijau. Efek positif ini diasosiasikan dengan keberadaan fenolik yang mampu membantu menjaga homeostasis glukosa (Tiwari *et al.*, 2013). Inhibisi α -amilase dan α -glukosidase oleh fenol memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi ikatan lebih kecil dalam saluran gastrointestinal, sehingga mengurangi hiperglikemia postprandial (Apostolidis *et al.*, 2011). Mitigasi hiperglikemia postprandial dapat menjadi satu cara untuk mencegah atau memperlambat perkembangan T2DM, sehingga strategi diet dengan mengonsumsi makanan kaya fenolik bisa menjadi alternatif pilihan terapi dengan efek samping kecil dibanding terapi dengan obat-obatan (Tiwari *et al.*, 2013)

Kerja dari fenol serupa dengan akarbosa, yaitu memperpanjang waktu untuk hidrolisis karbohidrat dan disakarida, menghambat absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa (You *et al.*, 2012).

Mekanisme penghambatan berupa kompetitif dan non-kompetitif bergantung pada jenis inhibitor yang mana memiliki mekanisme penghambatan yang berbeda satu sama lain. Inhibitor α -glukosidase dapat bersifat kompetitif, yakni inhibitor *reversible* dari ikatan membran intestinal α -glukosidase dimana inhibitor berperan untuk mengontrol pengambilan glukosa pada jalur intestinal (Kobayashi *et al.*, 2000). Kompetitif inhibitor mengikat sisi yang sama seperti substrat dikarenakan memiliki struktur sangat mirip dengan substrat target enzim atau reaksi hipotesis intermediet mendekati energi pada saat transisi (*oxocarbenium ion*) maka inhibitor akan bersifat kompetitif. Inhibisi kompetitif yang diteliti terhadap berbagai macam inhibitor memunculkan dugaan bahwa pengaruh konformasi (bentuk) dan elektrostatis (muatan) penting dalam mengikat sisi aktif (Heightman dan Vasella, 1999). Konstituen yang memiliki efek inhibisi kompetitif terhadap α -glukosidase berikatan dengan sisi aktif enzim, menghasilkan perubahan konformasi dari struktur sekunder enzim (Jaiswal *et al.*, 2012).

Fraksi fenol pada tanaman telah lama dikenal sebagai inhibitor enzim penghidrolisis karbohidrat pada mamalia. Namun, mekanisme penghambatan terhadap α -glukosidase belum jelas hingga sekarang. Kandungan polifenol pada ekstrak dapat berupa monomer, dimer atau oligomer mempengaruhi tingkat aktivitas inhibisi, bentuk oligomer cenderung memiliki aktivitas penghambatan α -glukosidase lebih tinggi dibanding yang lainnya. Konsentrasi tinggi fenol pada ekstrak dapat menghambat enzim dengan inhibisi non-kompetitif atau mendenaturasi enzim (Schäfer dan Högger, 2007). Kelas tanin dapat menghambat α -amilase dikaitkan dengan kemampuan kuat untuk mengikat protein dan karbohidrat (Sales *et al.*, 2012). Kemungkinan interaksi antar tanin, seperti kandungan asam *galloylated quinic*, dan α -amilase juga berelasi dengan kelompok OH bebas pada tanin, yang berperan dalam pembentukan ikatan hidrogen. Analisis kinetik membuktikan bahwa inhibisi dari hidrolisis adalah gabungan tipe non-kompetitif dan hanya satu molekul tanin yang berikatan dengan sisi aktif atau sisi sekunder dari enzim (Kandra *et al.*, 2004).

Penelitian terhadap efek penghambatan α -glukosidase oleh enam kelompok kelas flavonoid menunjukkan tipe gabungan antara kompetitif dan non-kompetitif,

tetapi ada juga yang menunjukkan aktivitas hampir non-kompetitif. Aktivitas penghambatan semakin meningkat searah dengan meningkatnya jumlah cincin hidroksil pada cincin β , dan ketika terjadi substitusi hidroksil pada nomor 3 kemudian mengurangnya (Tadera *et al.*, 2006). Penelitian terhadap efek penghambatan 44 jenis polifenol terhadap α -glukosidase dengan metode QSAR (*quantitative structure-activity relationship*) yang dimodelkan menggunakan indeks muatan topologi dan indeks informasi pada kombinasi dengan jumlah gugus fungsional menunjukkan bahwa peningkatan jumlah gugus hidroksil pada cincin A dan B flavonoid sangat menguntungkan bagi aktivitas penghambatan dikarenakan transfer molekul diantara atom yang bertempat di jarak topologi 2 dapat menstabilkan cincin aromatik. Delokalisasi p -elektron yang semuanya berdekatan dengan orbital p terkonjugasi sistem ikatan tunggal dan ganda, seperti flavonoid dengan 2,3-ikatan ganda dan 4-CO pada cincin C, meningkatkan stabilitas molekul, dimana akan meningkatkan aktivitas penghambatan terhadap α -glukosidase. Selain itu, efek inhibitor juga dipengaruhi oleh percabangan molekul dan keanekaragaman atom dari percabangan (Rastija *et al.*, 2012).

2) Absorpsi Glukosa

Penyerapan glukosa dalam usus melalui transpor aktif diperantarai oleh transporter SGLT1 natrium-dependent glukosa dan ditransportasikan oleh transporter GLUT2 natrium-independent glukosa (Drozdowski dan Thomson, 2006). Di sisi luminal membran tepi usus, dua ion Na^+ mengikat SGLT1 dan menghasilkan perubahan konformasi yang memungkinkan mengikat glukosa, diikuti oleh perubahan konformasi untuk memungkinkan glukosa dan Na^+ masuk enterosit (sel epitel usus halus). Glukosa dilepaskan dari enterosit melalui GLUT2, transporter berkapasitas tinggi dalam membran basolateral, untuk memasuki sirkulasi darah. Pengaruh polifenol pada transporter glukosa telah dipelajari secara *in vitro* dengan menggunakan membran perbatasan vesikel usus dan sel-sel Caco-2. Beberapa flavonoid dan asam fenolik terbukti menghambat transport glukosa. Penghambatan transfer glukosa tersebut memperlambat waktu yang diperlukan glukosa untuk masuk ke dalam sirkulasi darah sehingga berpengaruh lebih lanjut pada sekresi insulin oleh β -pankreas. Bila glukosa dalam darah besar maka β -pankreas

memberikan respon meningkatkan sekresi insulin dan bila jumlah sekresi insulin kurang maka mengakibatkan hiperglikemia. Inhibitor polifenol diduga mempengaruhi kerja transpoter sehingga memperlama waktu pelepasan glukosa ke sirkulasi darah (Hanhineva *et al.*, 2010).

3) Glikemia Postprandial

Pengaruh polifenol, fraksi polifenol, serta makanan dan minuman yang kaya polifenol pada respon glukosa darah postprandial telah diselidiki lewat pengujian *in vivo*. Glukosa, maltosa, sukrosa, dan pati digunakan sebagai sumber karbohidrat (Hanhineva *et al.*, 2010). Fraksi polifenol secara signifikan menurunkan level glukosa plasma setelah pemberian maltosa atau glukosa pada tikus, serta menunjukkan penghambatan α -glukosidase dan menghambat transportasi glukosa (Song *et al.*, 2002). Fraksi flavonoid mengurangi penyerapan tingkat glukosa plasma pada tikus setelah diberi pati, sukrosa, maltosa, atau glukosa secara oral (Hanamura *et al.*, 2006).

Pengujian pada tikus diabetes menunjukkan bahwa flavonoid melemahkan respon terhadap glukosa dan sukrosa dan mencegah hiperglikemia postprandial (Hanamura *et al.*, 2006). Penelitian membuktikan bahwa efektivitas polifenol menghambat pencernaan dan absorpsi karbohidrat serta menekan hiperglikemia postprandial sangat menjanjikan. Meskipun demikian, mayoritas penelitian berfokus pada pengujian *in vitro* dan *in vivo*. Hasil *pengujian in vitro* dan *in vivo* menunjukkan efek positif polifenol. Pemaksimalan manfaat polifenol dalam mengontrol glukosa postprandial membutuhkan studi lanjutan yang melibatkan subyek manusia yang memiliki metabolisme glukosa normal dan tidak normal (Hanhineva *et al.*, 2010).

b. Pengaruh polifenol terhadap fungsi sel β pankreas

Sekresi insulin oleh pankreas melibatkan beberapa reaksi yang potensial sebagai target dari aktivitas polifenol. Ketika glukosa darah tinggi maka sel β pankreas akan memberikan respon berupa pengeluaran insulin dari beberapa variasi mekanisme termasuk peningkatan sekresi insulin, *hypertrophy*, proliferasi keberadaan sel β dan formasi baru dari sel progenitor. Insulin dikeluarkan sel β adalah aliran kecil yang berawal dari pengambilan glukosa oleh transporter GLUT2. Glukosa memasuki satu siklus reaksi enzimatik melibatkan fosforilasi, mengawali

peningkatan kandungan ATP dalam sel dan menyebabkan inaktivasi saluran ATP-*sensitive potassium* pada sel membran. Membran depolarisasi dan memicu pembukaan saluran kalsium dan aliran subsequent Ca^{2+} ke dalam sel. Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} mengakibatkan pelepasan insulin oleh *exocytosis* dari simpanan granula yang ada (Rutter, 2001).

Hiperglikemia dan hiperlipidemia berkepanjangan, secara khas dalam peningkatan sindrom metabolik, memicu disfungsi sel β pankreas, refleksi resistensi insulin *autocrine*, lemahnya sekresi insulin, penurunan ekspresi gen melibatkan produksi insulin dan akhirnya penurunan massa sel β disebabkan oleh apoptosis. Sehingga definisi insulin berelasi dengan sindrom metabolik dalam pankreas dikarenakan kerusakan seluler dan lemahnya efisiensi sintesis insulin (Chang-Chen *et al.*, 2008). Aplikasi paling umum untuk mendekati pola penentuan efek dari polifenol pada metabolisme insulin pankreas adalah menghitung sekresi insulin atau/dan kandungan garis kultur sel pankreas, dengan atau tidak dengan stimulasi glukosa, dan pengujian *perfused* pankreas baik setelah percobaan pemberian pakan atau injeksi intraperitoneal atau secara langsung mengaplikasikan kandungan polifenol pada islet terisolasi (Hanhineva *et al.*, 2010).

c. Pengaruh polifenol pada jaringan *uptake* glukosa

Konsumsi polifenol diduga berpengaruh terhadap metabolisme glukosa lewat stimulasi pengambilan glukosa periveral pada jaringan sensitif insulin dan jaringan sensitif non-insulin. Jalur transport glukosa dapat diklasifikasikan jalur mediasi insulin dan non-insulin. Pengambilan glukosa mediasi non-insulin dilakukan di semua jaringan dan bertanggungjawab untuk transport dasar glukosa ke dalam sel dalam keadaan postabsorpsi. Sebaliknya pengambilan glukosa mediasi insulin dilakukan hanya pada jaringan sensitif insulin. Insulin menstimulasi pengambilan glukosa dalam jaringan skeletal, yang mana ini adalah bagian terbesar dari penyaluran glukosa harian, dan dalam jaringan adiposa, dimana dalam hati terjadi peningkatan rerata keluaran glukosa hepatic dikarenakan meningkatnya penyimpanan glukosa sebagai glikogen (Hanhineva *et al.*, 2010).

Kebanyakan studi mempelajari hubungan jalur sinyal insulin terhadap peningkatan pengambilan glukosa otot melibatkan pengikatan insulin pada GLUT4,

fosforilasi dari muara substrat reseptor insulin (*IRS/insulin receptor substrates*) dan aktivasi beberapa enzim sinyal seperti *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K) dan *aktserine/threonine kinase* (Hanhineva *et al.*, 2010). Conejo *et al.*, (2001) menyatakan mekanisme aktivitas insulin yang distimulasi rantai β reseptor insulin diasosiasikan dengan dua jalur sinyal utama, yakni jalur phosphatidylinositol (PI) 3-kinase/Akt/p70S6-kinase, dan fosforilasi dari p44/42- dan p38-*mitogen-activated protein kinases* (MAPKs). Dari dua mekanisme, jalur PI3K merupakan bagian krusial dalam mediasi efek hipoglikemik insulin. Polifenol muncul dengan efek mirip insulin dengan mekanisme yang berbeda, seperti AMPK (*AMP-activated protein kinase*). AMPK secara filogenetik memelihara sensor bahan bakar intraseluler yang mengatur oksidasi asam lemak dan sintesis lemak pada sel-sel (Zang *et al.*, 2006). Dengan ketiadaan insulin, efek polifenol pada transport glukosa merupakan ketergantungan primer dalam aktivasi AMPK, yang mana tidak melibatkan jalur PI3K. Meskipun demikian, ketika AMPK berada dalam keadaan *co-present*, aliran kecil sinyal insulin dan polifenol menjadi saling berhubungan dan membesar, memicu peningkatan sensitifitas insulin (Park *et al.*, 2007).

Potensi Polifenol *Sargassum* sp. sebagai Alternatif Penanganan Diabetes

Sargassum sp. adalah salah satu spesies alga coklat. *Phaeophyta* (alga coklat) berwarna coklat sebagai hasil dominansi kehadiran fukoxantin dengan cadangan makanan berupa polisakarida kompleks, antara lain alginate, laminarin, fukan dan selulosa (Yende *et al.*, 2014). Senyawa-senyawa bioaktif dari *Phaeophyta* dimanfaatkan untuk kepentingan farmakologi diantaranya *cytotoxic* dan antitumor, antiinflamasi, algisidal, antifungal, antiviral, antihipertensi, dan antidiabetes (El Gamal, 2010). Terdapat sekitar 79 species *Sargassum* ditemukan di perairan Indonesia. Species *Sargassum* yang paling banyak ditemukan adalah *Sargassum aquifolium*, *Sargassum ilicifolium*, dan *Sargassum polycystum* (Kursar *et al.*, 2011).



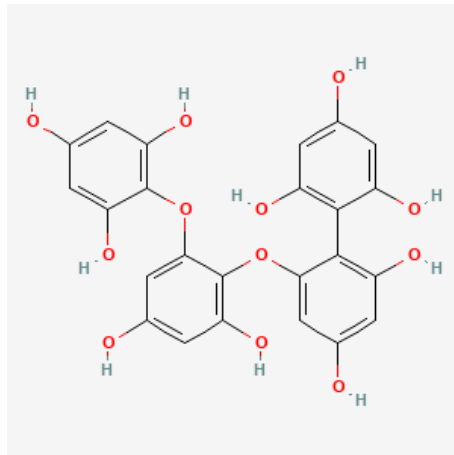
Gambar 1. *Sargassum* sp.

Sumber: Dokumentasi pribadi

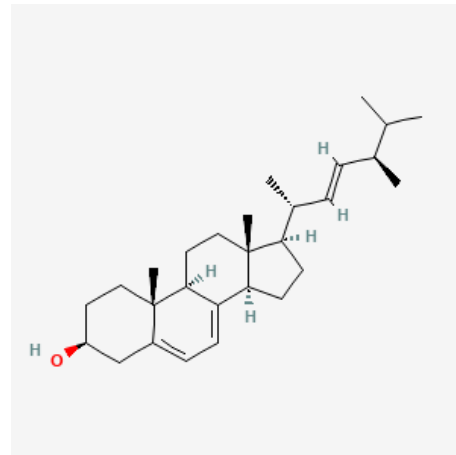
Sargassum sp. mengandung berbagai jenis metabolit sekunder yang bermanfaat bagi kesehatan. *S. wightii* mengandung flavonoid yang utamanya memiliki efek antiinflamasi, *antihepatotoxic* dan aktivitas *antiulcer* (antimaag) (Meenakshi *et al.*, 2009). Ekstrak *S. wightii* dimanfaatkan sebagai antibakteri malawan patogen, seperti *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri* dan *Staphylococcus aureus* (Vijayabaskar dan Siyamala, 2011). *Sargassum vulgare* memiliki aktivitas antitrombotik dan antikoagulan tinggi yang diduga menghinibisi thrombin dan bersifat anti-inflamatori, yang dihubungkan dengan aktivitas antioksidan dan antihemolitik dari ekstrak *Sargassum vulgare* (Dorea *et al.*, 2013). *Sargassum mangarevense* kaya kandungan fenol, yang berperan sebagai antioksidan (Zubia *et al.*, 2008).

Sargassum sp. mengandung polifenol seperti *fucol*, *fucophlorethol*, *fucodiphloroethol G*, *ergosterol* dan beberapa senyawa fenol kelompok flortanin yang terbukti memiliki aktivitas antioksidan kuat (Holdt dan Kraan, 2011). Penelitian Badrinathan *et al.* (2011) menunjukkan *S. myriocystum* kaya tanin dan flavonoid jenis flavanon. Komponen fenol jenis flortanin juga ditemukan pada *Sargassum*. Flortanin menunjukkan potensi positif melawan radikal DPPH, hidroksil,

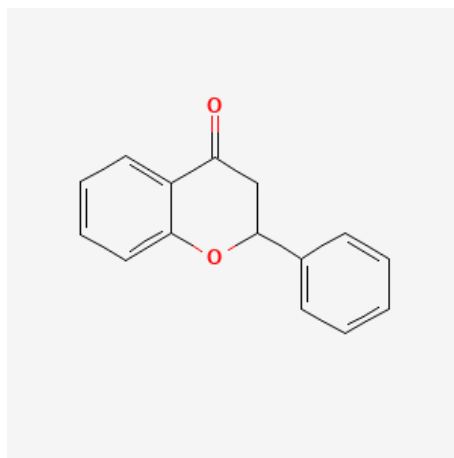
superoksida dan peroksil (Tierney *et al.*, 2012). Beberapa struktur senyawa fenol yang terkandung dalam *Sargassum* sp. dapat dilihat pada Gambar 2.



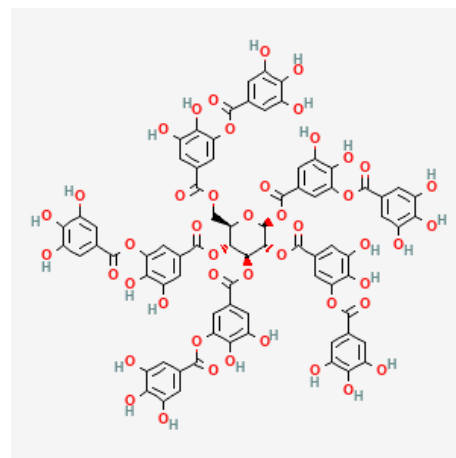
fucodiphloretol G



ergosterol



flavanon



tannic acid

Gambar 2. Struktur senyawa-senyawa fenol dalam *Sargassum* sp.
Sumber : PubChem (2021)

Luo *et al.* (2010) melakukan ekstraksi metanol/chloroform (M/C) terhadap 5 spesies *Sargassum* sp. yakni *Sargassum fusiforme*, *Sargassum kjellmanianum*, *Sargassum pallidum*, *Sargassum thunbergii*, *Sargassum horneri*. Hasil uji

kandungan total fenol terhadap 5 spesies *Sargassum* sp. tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kandungan total fenol (mg GAE/ekstrak) dari ekstrak MC dan fraksi yang digunakan dari 5 spesies *Sargassum* sp.

Spesies	Ekstrak MC	Jenis Fraksi			
		PE	EA	BU	AQ
<i>S. fusiforme</i>	9.00 ± 0.24	2.80 ± 0.25	18.56 ± 0.29	3.52 ± 0.22	17.35 ± 0.47
<i>S. kjellmanianum</i>	16.27 ± 0.45	6.47 ± 0.61	33.40 ± 0.40	5.82 ± 0.37	8.39 ± 0.42
<i>S. pallidum</i>	10.29 ± 0.53	25.41 ± 0.44	15.56 ± 0.30	4.36 ± 0.12	8.24 ± 0.18
<i>S. thunbergii</i>	11.45 ± 0.46	4.44 ± 0.38	29.35 ± 0.54	6.91 ± 0.44	10.40 ± 0.47
<i>S. horneri</i>	12.25 ± 0.69	6.92 ± 0.24	27.66 ± 0.86	18.55 ± 0.37	9.19 ± 0.38

Keterangan : PE (Petroleum Ether), EA (Etil Asetat), BU (Butanol), AQ (Aquades)
Sumber : Luo *et al.* (2010)

Kandungan total polifenol hasil dari penelitian Nakai *et al.* (2006) terhadap alga dari jenis *Phaeophyta* dan *Rhodophyta* menunjukkan bahwa *Sargassum* sp. memiliki kandungan total polifenol yang tinggi. Kandungan total fenol dari beberapa spesies *Sargassum* sp. yang dilakukan oleh Nakai *et al.* (2006) disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Total fenol dari 6 spesies *Sargassum* sp.

Spesies	Konsentrasi fenol (mg/g)
<i>Sargassum confusum</i>	159.0
<i>Sargassum hemiphyllum</i>	37.3
<i>Sargassum yezoense</i>	97.5
<i>Sargassum micracanthum</i>	27.3
<i>Sargassum horneri</i>	8.2
<i>Sargassum ringgoldianum</i>	383.0

Total fenol ditunjukkan sebagai *catechin equivalent* (mg/g dari berat kering)
Sumber : Nakai *et al.* (2006)

Hwang *et al.* (2015) menunjukkan fukoidan dan polifenol dari ekstrak air, aseton, dan etanol *Sargassum hemiphyllum* menghambat enzim α -amilase, α -glukosidase, maltase dan sukrose serta meningkatkan sekresi insulin. Penelitian

Husni *et al.* (2018) menunjukkan kemampuan polifenol dan florotanin dari *Sargassum hystrix* dalam menghambat α -amilase dan α -glukosidase, dimana polifenol memiliki nilai IC_{50} 0.58 ± 0.01 mg.mL⁻¹ terhadap α -amilase dan 0.59 ± 0.02 mg.mL⁻¹ terhadap α -glukosidase, hasil ini mendekati kemampuan akarbose dalam menghambat α -amilase dan α -glukosidase yakni IC_{50} 0.53 ± 0.00 mg.mL⁻¹ dan $IC_{50} = 0.61 \pm 0.01$ mg.mL⁻¹.

Penelitian Akbarzadeh *et al.* (2020) menunjukan ekstrak hidroalkoholik *S. oligocystum* memberikan efek penyembuhan pada tikus diabetes. Perlakuan pemberian ekstrak sargassum memberikan pengaruh terhadap penurunan glukosa darah puasa, trigliserida dan HOMA-IR dan peningkatan HOMA-B. Selain itu, evaluasi histopatologi pada kelompok yang diberi ekstrak sargassum menunjukkan regenerasi dan pemulihan sel β pankreas yang rusak.

Ekstrak air dan etanol *Sargassum polycystum* menunjukkan kemampuan menurunkan hiperglikemia, dyslipidemia, dan stress oksidatif pada T2DM dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin (Motshakeri *et al.*, 2013). Penelitian oleh Hemalatha dan Begum (2017) menunjukkan kemampuan ekstrak etanol *S. wightii* dalam menghambat α -amilase dan α -glukosidase. Kemampuan inhibisi enzim tersebut karena adanya kandungan flavonoid, polifenol, alkaloid, tannin dan bioaktif lainnya pada ekstrak etanol *S. wightii*. Mohapatra *et al.* (2016) menyebutkan bahwa ekstrak etil asetat *S. wightii* memiliki potensi antidiabetik yang baik dalam memperbaiki kondisi diabetes pada tikus yang diinduksi dengan streptozotocin. Pemberian dosis 100 mg/kg berat badan menunjukkan adanya penurunan glukosa plasma dan perbaikan pada profil lipid serta berat organ. Hal ini juga dikemukakan oleh Renitta *et al.* (2020) yang meneliti tentang potensi antidiabetes dari ekstrak methanol *S. wightii*. Pemberian ekstrak methanol *Sargassum wightii* 250 mg/kg berat badan selama 15 hari menunjukkan penurunan yang signifikan pada kadar glukosa darah, kolesterol total, LDL-Kolesterol, VLDL-Kolesterol, dan trigliserida dan peningkatan kolesterol-HDL. Terjadi penurunan kadar kreatinin dan urea pada tikus yang diberi perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Selain bersifat menyembuhkan *Sargassum* juga memiliki manfaat sebagai adjuvan dalam proses pengobatan diabetes. Penggunaan ekstrak *Sargassum* sebagai adjuvan mampu meminimalkan

dosis penggunaan akarbose, sekaligus meningkatkan efisiensi antidiabetes (Li *et al.*, 2020).

KESIMPULAN

Polifenol sebagai zat bioaktif hasil ekstraksi dari *Sargassum* sp. dapat menjadi pilihan terapi pengontrolan hiperglikemia postprandial dan penanganan penyakit diabetes mellitus. Polifenol memiliki kemampuan menekan hiperglikemia postprandial dengan cara menghambat aktivitas enzim penghidrolisis karbohidrat, menghambat transport glukosa dalam darah, mempengaruhi fungsi sel β pankreas, dan mempengaruhi jaringan *uptake* glukosa.

DAFTAR PUSTAKA

- Adefegha SA, dan Oboh G. 2012. *In vitro* inhibition activity of polyphenol-rich extract from *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry (clove) buds against carbohydrate hydrolyzing enzymes linked to type diabetes and Fe²⁺-induced lipid peroxidation in rat pancreas. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2 (10):774-781. DOI:10.1016/S2221-1691(12)60228-7.
- Ademiluyi AO, Oboh G. 2012. Phenolic-rich extract from selected tropical underutilized legumes inhibit α -amilase, α -glucosidase, and angiotensin I converting enzyme *in vitro*. *Journal of Basic & Clinic Physiology & Pharmacology*. 23 (1):17-25. DOI : 10.15151/jbcpp-2011-0005.
- Akbarzadeh S, Gholampour H, Farzadinia P, Daneshi A, Ramavandi B, Moazzeni A, Keshavarz M, Bargahi A. 2020. Anti-diabetic effects of *Sargassum oligocystum* on Streptozotocininduced diabetic rat. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21 (3) Mar 2018.
- Ali H, Houghton PJ, Soumyanath A. 2006. α -amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes with particular reference to *Phyllanthus amarus*. *Journal of Ethnopharmacol*. 107: 449-455.
- American Diet Association (ADA). 2012. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 35 (1): 64-71.
- Apostolidis E, Karayannakidis PD, Kwon YI, Lee CM, Seeram NP. 2011. Seasonal variation of phenolic antioxidant-mediate α -glucosidase inhibition of *Ascophyllum nodosum*. *Plant Foods and Human Nutritions*. 66: 313–319.
- Arnold TM, Targett NM. 2000. Evidence for metabolic turnover of polyphenolics in tropical brown algae. *Journal of Chemical Ecology*. 26 (6):1393-1410.
- Atmadja WS, Kadi A, Sulistijo, Rahmat R. 1996. Pengenalan Jenis-Jenis Rumpun Laut Indonesia. Puslitbang Oseanologi. Jakarta: LIPI.
- Badrinathan S, Suneeva SC, Shiju TM, Kumar CPG, Pragasam V. 2011. Exploration of a novel hydroxyl radical scavenger from *Sargassum myriocystum*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 5 (10):1997-2005.

- Barbosa M, Fernandes F, Carlos M J, Valentão P, Andrade PB. 2021. Adding value to marine invaders by exploring the potential of *Sargassum muticum* (Yendo) Fensholt phlorotannin extract on targets underlying metabolic changes in diabetes. *Algal Research*, 59(May). <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102455>
- Bocanegra A, Bastida S, Benedí J, Ródenas S, Sánchez-Muniz FJ. 2009. Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *Journal of Medicinal Food*. 12:236–258.
- Boden G, Laakso, M. 2004. Lipids and glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 27 (9):2253-2259.
- Chang-Chen KJ, Mullur R, Bernal-Mizrachi E. 2008. Beta-cell failure as a complication of diabetes. *Reviews Endocrine & Metabolic Disorder*. 9:329–343.
- Chang Z, Zhang Q, Liang W, Zhou K, Hian P, She G, Zhang L. 2019. A comprehensive review of the structure elucidation of tannins from *Terminalia* Linn. DOI : 10.1155/2019/8623909
- Conejo R, Valverde A, Benito M, Lorenzo M. 2001. Insulin produces myogenesis in C2C12 myoblasts by induction of NF- κ B and downregulation of AP-1 activities. *Journal of Cellular Physiology*. 186:82–94. (Abstr.)
- Dorea CMPG, Alvesa MGDCF, Will LSEP, Costa TG, Sabry DA, Rêgo LARDS, Accardo CM, Rocha HAO, Filgueira LGA, Leite EL. 2013. A sulfated polysaccharide, fucans, isolated from brown algae *Sargassum vulgare* with anticoagulant, antithrombotic, antioxidant and anti-inflammatory effects. *Carbohydrate Polymers*. 1 (1):467-75. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.07.075.
- Drozdowski LA, Thomson ABR. 2006. Intestinal sugar transport. *World Journal of Gastroenterology*. 12 (11):1657-1670. ISSN 1007-9327.
- Fitria L, Dewiyanti I, Fadli N. 2019. Struktur Komunitas Dan Persentase Luas Penutupan Makroalga Di Perairan Teluk Kabupaten Aceh Selatan. *Jurnal Laot Ilmu Kelautan*, 1(2), 38. <https://doi.org/10.35308/jlaot.v1i2.2317>
- Galtier F. 2010. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes & Metabolism Journal*. 36: 628-651. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.11.014]
- García-Casal MN, Ramirez J, Leets I, Pereira AC, Quiroga MF. 2008. Antioxidant capacity, polyphenol content and iron bioavailability from algae (*Ulva* sp., *Sargassum* sp. and *Porphyra* sp.) in human subjects. *British Journal of Nutrition*. 101 (1):79-85. DOI: 10.1017/S0007114508994757.
- Hanamura T, Mayama C, Aoki H, Hirayama Y, Shimizu M. 2006. Antihyperglycemic effect of polyphenols from *Acerola* (*Malpighia emarginata* DC.) fruit. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*. 70 (8):1813–1820.
- Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K. 2010. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 11:1365-1402. DOI:10.3390/ijms11041365.
- Heightman TD, Vasella AT. 1999. Recent insights into inhibition, structure, and mechanism of configuration-retaining glycosidases. *Angewandte Chemie International Edition*. 38:750–770. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19990315)38:6<750::AID-ANIE750>3.0.CO;2-6.

- Hemalatha S. 2017. Characterization, in silico and in vitro determination of antidiabetic and antiinflammatory potential of ethanolic extract of *Sargassum wightii*. *Asian Journal Pharmacy and Clinical Research*. 10 (4):297–301.
- Holdt SL, Kraan S. 2011. Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation. *Journal of Applied Phycology*. 23:543–597. DOI 10.1007/s10811-010-9632-5.
- International Diabetes Federation (IDF). 2013. IDF Diabetes Atlas. 6th Edition (online version). <www.idf.org/diabetesatlas>. Diakses 4 Februari 2021.
- Husni A, Tiara P, Ustadi, Agung GS, Agung EN. 2018. In vitro antidiabetic activity of *Sargassum hystrix* and *Eucheuma denticulatum* from Yogyakarta beach of Indonesia. *Proceedings of the Pakistan Academy of Sciences : B. Life and Environmental Sciences*. 55 (3):1-8.
- Hwang PA, Hung YL, Tsai YK, Chien S., Kong ZL. 2015. The brown seaweed *Sargassum hemiphyllum* exhibits alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitory activity and enhances insulin release in vitro. *Cytotechnology*. 67 (4):653–660.
- Jaiswal N., Srivastava SP, Bhatia V, Mishra A, Sonkar AK, Narender T, Srivastava AK, Tamrakar AK. 2012. Inhibition of alpha-glucosidase by *Acacia nilotica* prevents hyperglycemia along with improvement of diabetic complications via aldose reductase inhibition. *Journal of Diabetes & Metabolism*. S6 (004):2-7. DOI: 10.4172/2155-6156.S6-004.
- Jamilatun, A., Lestari, F., & Susiana, S. (2020). Pola sebaran jenis makroalga di zona intertidal perairan Malang Rapat Kecamatan Gunung Kijang, Kabupaten Bintan, Kepulauan Riau, Indonesia. *Akuatikisile: Jurnal Akuakultur, Pesisir Dan Pulau-Pulau Kecil*, 4(2):65.
- Kandra L, Gyémánt G, Zajác A, Battab G. 2004. Inhibitory effects of tannin on human salivary alpha-amylase. *Biochemical and Biophysical Research Community*. 319:1265-1271. (Abstr.)
- Kobayashi Y, Suzuki M, Satsu H, Arai S, Hara Y, Suzuki K, Miyamoto Y, and Shimizu M. 2000. Green tea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 48:5618–5623.
- Koivikko R. 2008. Brown Algal Phlorotannins : Improving and applying chemical methods. Tesis. Turku: University of Turku, Finland.
- Krentz AJ, Bailey CJ. 2005. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 65:385–411.
- Kursar TA, Caballero-George CC, Capson TL, Cubilla-Rios L, Gerwick WH, Gupta MP, Ibanez A, Lington RG, McPhail KL, Ortega-Barria E, Romero LI, Solis PN, Coley PD. 2011. Securing economic benefits and promoting observation through bioprospecting. *BioScience*. 56(12):1005-1012.
- Lee RE. 2008. *Phycology* Fourth Edition (Fourth ed). Cambridge University Press.
- Li YX, Kim SK. 2011. Utilization of seaweed derived ingredients as potential antioxidants and functional ingredients in the food industry: an overview. *Food Science and Biotechnology*. 20:1461–1466.
- Li Z, Jia R, Wu J, Lin L, Ou Z, Liao B, Zhang L, Zhang X, Song G, Zhao M. 2020. *Sargassum fusiforme* polysaccharide partly replaces acarbose against type 2

- diabetes in rats. *International Journal of Biological Macromolecules*. 19(170):447-458. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.126.
- Luo HY, Wang B, Yu CG, Qu YL, Su CL. 2010. Evaluation of antioxidant activities of five selected brown seaweeds from China. *Journal of Medicinal Plants Research*. 4 (18):2557-2565. DOI: 10.5897/JMPR10.609. ISSN 1996-0875.
- Maharani NPS, Watiniasih NL, Dewi APWK. 2021. Struktur komunitas makroalga di pantai geger dan pantai mengening kabupaten badung. *Symbiosis*. 9(1): 51. <https://doi.org/10.24843/jsymbiosis.2021.v09.i01.p06>
- Meenakshi S, Gnambigai DM, Tamil-mozhi S, Arumugam M, Balasubrama T. 2009. Total flavanoid and *in vitro* antioxidant activity of two seaweeds of Rameshwaram coast. *Global Journal of Pharmacology*. 3 (2):59-62.
- Meriam, W. P. M., Kepel, R. C., & Lumingas, L. J. L. (2016). Inventarisasi Makroalga Di Perairan Pesisir Pulau Mantehage Kecamatan Wori, Kabupaten Minahasa Utara, Provinsi Sulawesi Utara. *Jurnal Ilmiah Platax*. 4(2): 84–108.
- Misnadiarly. 2006. Diabetes Mellitus: Gangren, Ulcer, Infeksi. Mengenal Gejala, Menanggulangi, dan Mencegah Komplikasi. Jakarta : Pustaka Populer Obor.
- Mohapatra, L., S.K. Bhattamishra, R. Panigrahy, S. Parida, P. Pati. 2016. Antidiabetic Effect of *Sargassum wightii* and *Ulva fasciata* in High fat diet and Multi Low Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetic Mice. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, Vol. 4(2), 13-23.
- Motshakeri M, Ebrahimi M, Goh YM, Matanjun P, Mohamed S. 2013. *Sargassum polycystum* reduces hyperglycaemia, dyslipidaemia and oxidative stress via increasing insulin sensitivity in a rat model of type 2 diabetes. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 93 (7):1772–1778.
- Nakai M., Kageyama N, Nakahara K, Miki W. 2006. Phlorotannins as radical scavengers from the extract of *Sargassum ringgoldianum*. *Marine Biotechnology*. 8:409-414. DOI: 10.1007/s10126-005-6168-9.
- Namvar F, Rosfarizan M, Baharara J, Zafar-Balanejad S, Fargahi F, Rahman HS. 2013. Antioxidant, antiproliferative, and antiangiogenesis effects of polyphenol-rich seaweed (*Sargassum muticum*). *BioMed Research International*. 2013: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/604787>.
- Papalia, S. (2015). Struktur Komunitas Makro Alga Di Pesisir Pulau Haruku, Kabupaten Maluku Tengah Community. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Kelautan Tropis*, 7(1), 129–142.
- Park C, Kim M, Lee J, Min B, Bae H, Choe W, Kim S, Ha J. 2007. Resveratrol stimulates glucose transport in C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase. *Experimental & Molecular Medicine*. 39 (2):222-229.
- Petti S, Scully C. 2009. Polyphenols, oral health and disease: A review. *Journal of Dentistry*. 37:413-423.
- PubChem. 2021. Explore Chemistry. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Diakses 26 November 2021.
- Ramchoun M, Harnafi H, Alem C, Büchele B, Simmet T, Rouis M, Atamani F, Amrani S. 2012. Hypolipidemic and antioxidant effect of polyphenol-rich extracts from Moroccan thyme varieties. *e-SPEN*. 7:e119-e124.

- Rastija V, Beslo D, Nikolic S. 2012. Two-dimensional quantitative structure–activity relationship study on polyphenols as inhibitors of α -glucosidase. *Medicinal Chemical Research*. 21:3984–3993. DOI 10.1007/s00044-011-9938-0.
- Renitta RE, Narayanan R, Cypriana J, Samrot AV. 2020. Antidiabetic potential of methanolic extracts of *Sargassum wightii* in streptozotocin induced diabetic mice. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 28: 101763.
- Rutter GA. 2001. Nutrient-secretion coupling in the pancreatic islet beta-cell: Recent advances. *Molecular Aspects of Medicine*. 22:247–284.
- Sales PM, Souza PM, Simeoni LA, Magalhães PO, Silveira D. 2012. α -amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Science*. 15 (1):141 – 183.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C. 2005. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 45:287-306. DOI: 10.1080/1040869059096.
- Schäfer A, Högger P. 2007. Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol®) effectively inhibits α -glucosidase. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 77:41-46.
- Sergent T, Vanderstraeten J, Winand J, Beguin P, Schneider YV. 2012. Phenolic compounds and plant extracts as potential natural anti-obesity substances. *Food Chemistry*. 135:68–73.
- Song J, Kwon O, Chen S, Daruwala R, Eck P, Park JB, Levine M. 2002. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin C and Glucose. *Journal of Biological Chemistry*. 277:15252–15260.
- Stumvoll M, Goldstein PA, van Haeften TW 2005. Type 2 Diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 365: 1333-1346.
- Suryandari R, and Widodo. 2016. Checklist of macroalgae in Waisai Coast, Raja Ampat. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*. 5 (1): 23-32.
- Tarigan N, Ndahawali S, Meiyasa F. 2020. Eksplorasi keanekaragaman makroalga di Perairan Londalima Kabupaten Sumba Timur. *Biosfer, J.Bio. & Pend.Bio*. 5 (1): 37-43
- Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsuoka T. 2006. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 52:149-153.
- Tierney MS, Soler-Vila A, Croft AK, Hayes M. 2012. Antioxidant activity of the brown macro algae *Fucus spiralis* Linnaeus harvested from the west coast of Ireland. *Current Research Journal of Biological Sciences*. 5:81-90.
- Tiwari AK, Jyothi AL, Tejeswini VB, Madhusudana K, Kumar DA, A. Zehra A. 2013. Mitigation of starch and glucose-induced postprandial glycemic excursion in rats by antioxidant-rich green-leafy vegetables' juice. *Pharmacognosy Magazine*. 9: S66-S73.
- Triastinurmiatiningsih, Ismanto, Ertina. 2011. Variasi morfologi dan anatomi *Sargassum* Spp. Di Pantai Bayah Banten. *Ekologia*. 11 (2) : 1-10
- Uchiyama S, Taniguchi Y, Saka A, Yoshida A, Yajima H. 2011. Prevention of diet-induced obesity by dietary black tea polyphenols extract *in vitro* and *in vivo*. *Nutrition*. 27:287-292. (Abstr.)

- Vijayabaskar P, V. Shiyamala V. 2011. Antibacterial activities of brown marine algae (*Sargassum wightii* and *Turbinaria ornata*) from the Gulf of Mannar Biosphere Reserve. *Advances in Biological Research*. 5 (2):99-102. ISSN 1992-0067.
- Waspadji S, Sukardji K, Octarina M. 2009. Pedomam Diet Diabetes Melitus. Jakarta: Balai Penerbitan FKUI.
- Wilson T, Singh AP, Vorsa N, Goettl CD, Kittleson KM, Roe CM, Kastello GM, Ragsdale FR. 2008. Human glycemic response and phenolic content of unsweetened cranberry juice. *Journal of Medicinal Food*. 11: 46–54.
- Yende SR, Harle UN, Chaugule BB. 2014. Therapeutic potential and health benefits of *Sargassum* species. *Pharmacognosy Reviews*. 8(15):1-7. DOI: 10.4103/0973-7847.125514
- You Q, Chen F, Wang X, Jiang Y, Lin S. 2012. Anti-diabetic activities of phenolic compounds in muscadine against alpha-glucosidase and pancreatic lipase. *Food Science and Technology*. 46:164-168.
- Zang M, Xu S, Maitland-Toolan K, Zuccollo A, Hou X, Jiang B, Wierzbicki M, Verbeuren T, Cohen R. 2006. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes*. 55:2180–2191.
- Zubia M, Payri C, Deslandes E. 2008. Alginate, mannitol, phenolic compounds and biological activities of two range-extending brown algae, *Sargassum mangarevense* and *Turbinaria ornata* (Phaeophyta: Fucales), from Tahiti (French Polynesia). *Journal of Applied Phycology*. 20:1033–1043. DOI 10.1007/s10811-007-9303-3.