

Potential of *Ulva lactuca* and *Sargassum duplicatum* as Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes Mellitus

Muhammad Rezky Audia Aunurrahman^{1*}, Atina Rizki Putri¹, Salsabila Dinda Nuril Ishlahi¹, Radiah Meilani Putri¹, Anak Agung Bagus Tito I.P.N.¹, Muhammad Hilman Rizaldi¹, Citranggana Prajnya Dewi²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Staf Pengajar Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : October 10th, 2024

Revised : October 30th, 2024

Accepted : November 05th, 2024

*Corresponding Author:

Muhammad Rezky Audia Aunurrahman, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia; Email:

rezkyaudial7@gmail.com

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease that occurs chronically and is characterized by elevated blood glucose levels. Current treatment of type 2 DM is with long-term oral hypoglycemic drug therapy, which is known to have side effects, such as kidney and liver disorders, so there is a need for drugs that have minimal potential side effects such as the use of *Ulva lactuca* and *Sargassum duplicatum* from seaweed. This paper will summarize the antihyperglycemic effects of *Ulva lactuca* and *Sargassum duplicatum*. The method used by researchers in this research is a literature study writing method that uses literature sources through Google Scholar and several credible websites such as Pubmed with the last 10 years of searches for articles and journals in Indonesian and English. The results of this study indicate that there is antidiabetic content in seaweed with *Ulva lactuca* and *Sargassum duplicatum* so that its use can be used as a complementary medicine. Therefore, treatment using seaweed with *Ulva lactuca* and *Sargassum duplicatum* has the potential to be developed to become a drug with minimal side effects in the treatment of type 2 DM in Indonesia.

Keywords: Antihyperglycemic, insulin resistance, insulin deficiency, β -cell dysfunction, seaweed, *Sargassum duplicatum*; type 2 diabetes mellitus, *Ulva lactuca*.

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit kronis yang dapat ditegakkan dengan pemeriksaan kadar gula darah (Riskesdas, 2019). Kondisi DM ditandai dengan adanya peningkatan glukosa darah dalam tubuh berupa gula darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL, gula darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL, kadar gula darah 2 jam setelah makan/postprandial (GDPP) ≥ 200 mg/dL, dan kadar HbA1C $\geq 6.5\%$ (International Diabetes Federation, 2021; Neary & Ottmann, 2020). Indonesia menduduki posisi ke 5 negara dengan prevalensi kasus DM tertinggi di dunia dengan 19.5 juta kasus (International Diabetes

Federation, 2021). Di Nusa Tenggara Barat (NTB), prevalensi DM berada pada angka 64.544 kasus pada 2023 yang mengalami peningkatan kasus dari 2018 yaitu 36.486 kasus (Dinas Kesehatan NTB, 2023; Riskesdas, 2019).

DM tipe 2 terjadi pada 90-95% dari total kasus DM yang disebabkan karena terjadinya resistensi insulin dan/atau penurunan produksi insulin (International Diabetes Federation, 2021). Insulin merupakan zat yang diproduksi oleh sel β di *langerhans islet* pankreas sebagai pengatur kadar glukosa di tubuh sehingga ketika terjadi resistensi dan/atau penurunan produksi insulin pada DM tipe 2 menyebabkan kadar glukosa darah menjadi tidak dapat dikontrol

(Banday *et al.*, 2020; Ojo *et al.*, 2023) Kondisi resistensi insulin juga dikenal sebagai penurunan sensitivitas insulin dalam mengatur penyerapan glukosa menuju ke hati, jaringan adiposa, dan jaringan otot untuk digunakan sebagai bahan energi ataupun disimpan. Penyerapan ini diperantarai oleh transporter glukosa (GLUT) melalui difusi terfasilitasi untuk melewati membran sel sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah (Ojo *et al.*, 2023). Kondisi penurunan sensitivitas ini menjadi salah satu titik tangkap kerja obat antihiperqlikemik pada terapi DM tipe 2.

Terapi farmakologis dan non farmakologis merupakan terapi pada DM tipe 2 yang bertujuan untuk mencegah terjadinya komplikasi. Terapi farmakologis masih menjadi terapi utama pada pengobatan DM (Soelistijo, 2021). Beberapa obat antihiperqlikemik oral atau obat hipoglikemik oral (OHO) yang umum digunakan adalah sulfonilurea dan glinid sebagai insulin *secretagogue*, metformin dan tiazolidindion (TZD) sebagai insulin *sensitizer*, penghambat alfa-glukosidase, dan penghambat enzim dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Keempat jenis OHO ini digunakan sesuai dengan kondisi masing-masing pasien secara tunggal maupun kombinasi untuk dikonsumsi dalam jangka panjang karena bersifat sebagai pengontrol kadar darah (Soelistijo, 2021).

Penggunaan OHO jangka panjang dapat akan menyebabkan timbulnya efek samping seperti rasa mual pada pada penggunaan metformin, efek hipoglikemia yang ditandai pusing, lemas, pucat, dan berdebar pada pemakaian glibenklamid, edema dan gagal jantung pada penggunaan TZD, serta gangguan pada organ ekskresi metabolit obat seperti hati dan ginjal (R. J. S. Putra *et al.*, 2017; Soelistijo, 2021). Adanya efek samping terkait penggunaan OHO jangka panjang pada penderita DM menyebabkan diperlukannya obat lain yang memiliki efek samping lebih minimal, salah satunya dengan pemanfaatan pembuatan obat dari bahan alam laut.

Rumput laut merupakan salah satu bahan alam laut yang banyak digunakan sebagai obat-obatan dan banyak di jumpai di NTB karena mudah dibudidayakan dengan nilai jual yang tinggi (Ode & Wasahua, 2014). Rumput laut atau alga dibagi menjadi tiga divisi yaitu alga hijau (*Chlorophyta*), alga merah (*Rhodophyta*), dan

alga coklat (*Phaeophyta*) (Subagio & Kasim, 2019). Rumput laut juga banyak digunakan sebagai bahan pangan seperti es krim dan agar-agar, pupuk tanaman, kosmetik, dan obat-obatan. Dalam perannya sebagai bahan obat, rumput laut dipercaya dapat membantu dalam pengobatan antidiabetes, antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Litaay *et al.*, 2022). Beberapa jenis rumput laut yang banyak ditemukan di perairan NTB adalah *Ulva lactuca* dari divisi *Chlorophyta* dan *Sargassum duplicatum* dari divisi *Phaeophyta* yang dikenal memiliki efek antihiperqlikemik (Subagio & Kasim, 2019).

Ulva lactuca kaya metabolit aktif seperti flavonoid, polisakarida, tanin, melatonin, dan saponinnya yang bekerja dengan menghambat enzim disakaridase, mengurangi glukogenesis di hati, dan meningkatkan kadar glukosa perifer pada jaringan adiposa. Di sisi lain, *Sargassum duplicatum* memiliki senyawa phlorotannin yang bekerja dengan menghambat alfa-glukosidase dan alfa-amilase, meningkatkan *uptake* glukosa pada jaringan otot dan menghambat adipogenesis melalui aktivasi jalur MAPK (Gheda *et al.*, 2023). Oleh karena itu, penulisan artikel ini adalah untuk membahas efek antihiperqlikemik dari *Ulva lactuca* dan *Sargassum duplicatum* sebagai sumber bahan alam yang potensial sebagai obat. Selain itu, diharapkan artikel ini dapat memberikan manfaat sebagai sumber referensi dalam pemanfaatan serta pengembangan bahan alam untuk pengobatan.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan oleh peneliti dalam penelitian ini merupakan metode penulisan studi literatur yang menggunakan sumber pustaka melalui Google Scholar dan beberapa website yang terkredibel seperti Pubmed dengan tahun pencarian 10 tahun terakhir untuk artikel dan jurnal dalam bentuk bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris. Pada saat pencarian data, peneliti menggunakan kata kunci seperti, diabetes mellitus tipe 2, kandungan *Ulva lactuca* dan *Sargassum duplicatum* yang selanjutnya dikaji dan dikumpulkan sebagai suatu informasi yang relevan untuk mendeskripsikan tentang potensi *Ulva lactuca* dan *Sargassum duplicatum* sebagai agen antihiperqlikemik pada penderita diabetes mellitus tipe 2.

Hasil dan Pembahasan

Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

Patofisiologi DM tipe 2 terjadi karena terdapat gangguan kerja dan sekresi pada insulin sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang abnormal. Ketika terjadi disfungsi sel β , sekresi insulin dapat berkurang sehingga membatasi kapasitas tubuh untuk bisa mempertahankan kadar glukosa secara fisiologis. Di sisi lain, resistensi insulin juga berkontribusi terhadap peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan penyerapan glukosa baik di jaringan otot, hati, dan jaringan adiposa (Galicia-garcia *et al.*, 2020).

Disfungsi Sel β Pankreas

Sel β pankreas merupakan sel yang berfungsi dalam pengaturan glukosa di dalam tubuh. Ketika terjadi peningkatan glukosa darah, normalnya sel β pankreas akan merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer seperti otot rangka, hati dan jaringan adiposa melalui sekresi insulin (Kerper *et al.*, 2022). Sel β pankreas akan mengalami kerusakan pada penderita DM tipe 2 akibat respon hiperglikemia yang terjadi secara kronis yang memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) (Tangvarasittichai, 2015). Kondisi ini terjadi akibat apoptosis pada sel endotel vaskuler karena hiperglikemik yang terjadi secara berkelanjutan sehingga terjadi peningkatan metabolisme glukosa secara masif di tubuh.

Peningkatan metabolisme ini tentunya akan menghasilkan radikal bebas berupa ROS yang dapat menginduksi terjadinya stress oksidatif (Tangvarasittichai, 2015). Hiperglikemia pada intrasel menyebabkan aktivasi jalur poliol yang memanfaatkan enzim aldose reduktase untuk membentuk sorbitol dari glukosa yang tersedia dengan bantuan nikotinamida adenin dinukleotida hidrogen fosfat (NADPH) dan peningkatan kadar fruktosa melalui oksidasi sorbitol oleh sorbitol dehidrogenase (SDH). Enzim ini dapat mempermudah terjadinya kerusakan pada sel yang didukung dengan terjadinya penggunaan NADPH secara berlebihan akan menurunkan kemampuan sel untuk merespon terjadinya stress oksidatif sehingga terjadi kematian sel β terprogram (Decroli, 2019; Tangvarasittichai, 2015).

Resistensi Insulin

Insulin adalah hormon yang dapat mengatur homeostasis glukosa, transpor ionik, dan penyimpanan trigliserida pada jaringan adiposa. Pada kondisi normal dalam tubuh sel β pankreas akan mensekresikan insulin setelah adanya pelepasan hormon seperti katekolamin dan glukagon untuk dapat menurunkan produksi glukosa hepatic dan menstimulasi penyerapan glukosa perifer, sedangkan hormon seperti *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) menstimulasi gluconeogenesis, glikogenolisis, dan produksi glukosa hepatic (Tanase *et al.*, 2020). Ketika terjadi suatu ketidakmampuan jaringan untuk merespon kadar insulin normal hal itulah yang dikatakan sebagai kondisi resistensi insulin (Lee *et al.*, 2022). Resistensi insulin pada tingkat sel mengalami penurunan kemampuan penerimaan insulin mulai dari prereseptor, reseptor dan postreseptor akibat adanya inhibisi transport dari reseptor insulin menuju permukaan sel (Chellappan *et al.*, 2023; Decroli, 2019). Selain itu, Pada pasien DM tipe 2 resistensi insulin dapat terjadi akibat suatu disfungsi molekuler seperti disfungsi pensinyalan insulin yang diperankan oleh insulin, *insulin receptor substrate-2* (IRS-2), protein kinase B (PKB), protein Foxo dan P85 subunit *phosphatidyl inositol-3* (PI-3) kinase (Decroli *et al.*, 2022).

Ulva Lactuca

Nusa Tenggara Barat merupakan salah satu provinsi yang memiliki keunggulan potensi rumput laut terbesar di Indonesia, (Bappenas, 2024). Salah satu jenis rumput laut yang ada di NTB adalah selada laut (*Ulva lactuca*). *Ulva lactuca* memiliki beberapa kandungan bioaktif yang berguna dan dapat digunakan dalam industri kesehatan dan kosmetik. Kandungan bioaktif antara lain polisakarida, *phenolic fatty acid* dan pigmen (N. R. Putra *et al.*, 2024). Jenis Polisakarida yang terkandung dalam *Ulva lactuca* diantaranya ulvans, selulosa, dan polisakarida sulfat (Azm *et al.*, 2019). Pada beberapa penelitian, polisakarida pada *Ulva lactuca* memiliki efek antidiabetes dengan mengatur mikrobiota usus. Mikrobiota usus meningkatkan ekspresi *tight junction* sehingga dapat memperbaiki sawar mukosa intestinal (Zhang *et al.*, 2024).



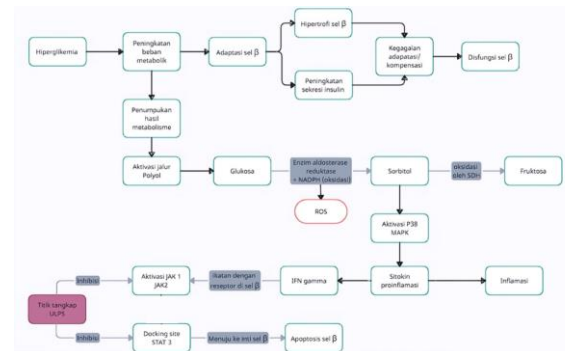
Gambar 1. *Ulva Lactuca* (Sumber: (Dewi, 2018))

Polisakarida *Ulva lactuca* (ULPS) merupakan salah satu polisakarida yang berperan penting dalam inhibisi alfa-amilase pada usus dan plasma darah. Alfa-amilase sendiri adalah enzim yang berfungsi untuk memecah pati menjadi oligosakarida dengan mengkatalisis hidrolisis dari jalur alfa-1,4-glikosidik sehingga tidak terjadi peningkatan pembentukan glukosa di dalam tubuh (Belhadj *et al.*, 2013). ULPS juga berperan dalam inhibisi enzim maltase dan sukrase pada usus yang berperan dalam merubah oligosakarida yang tidak dapat diserap di usus menjadi molekul yang lebih kecil berupa monosakarida yang dapat diserap di dalam usus.

Inhibisi pada enzim maltase dan sukrase ini akan menurunkan kadar glukosa di dalam darah karena akan terjadi penurunan penyerapan glukosa dari usus (Belhadj *et al.*, 2013). ULPS juga memiliki efek hipoglikemik dengan mempengaruhi ekspresi JAK/STAT3 (*Janus Kinase/signal transducer and activator of transcription 3*) serta gen penuaan (*senescent*) pada sel β pankreas. Kasus DM, kondisi hiperglikemik yang terjadi secara kronis dan disertai adaptasi dengan peningkatan metabolisme menyebabkan terjadinya penumpukan sisa metabolisme di tubuh sehingga dapat menyebabkan terjadinya induksi pelepasan sitokin-sitokin inflamasi dan terbentuknya ROS. Sitokin inflamasi berupa interferon gamma (IFN gamma) dapat melakukan ikatan dengan reseptornya yang berada di permukaan sel β sehingga dapat mengaktifasi jalur JAK 1 dan 2.

JAK 1 dan 2 kemudian menimbulkan *docking site* untuk STAT 3 yang bertujuan untuk memperkuat ikatan dengan sel β . STAT 3 lalu akan bermigrasi ke inti sel untuk menginisiasi ekspresi gen yang dapat menyebabkan apoptosis dan disfungsi sel β pankreas tersebut. Jalur ini

merupakan target kerja ULPS dalam efek hipoglikemiknya sehingga terjadi peningkatan sensitivitas insulin dan mencegah resistensi insulin (Gurzov *et al.*, 2016; Ruan *et al.*, 2023).



Gambar 2. Alur mekanisme *Ulva lactuca* dalam penyakit Diabetes Melitus (Sumber: Gurzov *et al.*, 2016; Ruan *et al.*, 2023)

Sargassum duplicatum

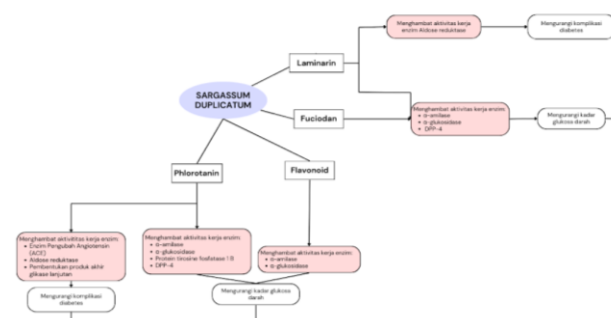
Sargassum sp. (alga coklat) dibandingkan ordo rumput laut lainnya merupakan ordo rumput laut terbesar dengan progresivitas pertumbuhan yang cepat (Gunathilaka *et al.*, 2020). Keberlimpahan *Sargassum sp.* di NTB menjadikan *Sargassum sp.* sebagai salah satu komoditas ekspor non tambang yang digunakan dalam pengembangan industri farmasi di pasaran Tiongkok (Disnakkeswan, 2020). Senyawa bioaktif *Sargassum sp.* (alga coklat) memiliki sifat farmakologis seperti aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antihipertensi, antibakteri, dan antivirus (Pakidi & Suwoyo, 2016).



Gambar 3. *Sargassum duplicatum* (Sumber: (Achmadi & Arisandi, 2021))

Sargassum duplicatum merupakan jenis *Sargassum sp.* (alga coklat) yang banyak ditemukan di Indonesia khususnya pada daerah perairan pulau Lombok, sehingga memiliki

potensi yang tinggi dalam memaksimalkan manfaat kandungan senyawa di dalamnya. Selain itu, pada pemeriksaan fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*) mengandung senyawa bioaktif sebagai sumber antioksidan alami, seperti flavonoid dan phlorotannin yang memiliki efek antidiabetes (Batubara *et al.*, 2016; Subagio & Kasim, 2019)



Gambar 4. Kandungan *Sargassum duplicatum* sebagai agen anti-diabetes (Sumber: (Cahyana & Adiyanti, 2021; Gunathilaka *et al.*, 2020)

Flavonoid dapat menghambat penyerapan glukosa melalui dua mekanisme, yaitu dengan menghambat secara langsung transporter glukosa SGLT1 (*Sodium/Glucose Cotransporter 1*) dan GLUT2, dan dengan menghambat ekspresi SGLT1 dan GLUT2 yang menyebabkan akumulasi produk glukosa di lumen usus sehingga memperlambat hidrolisis karbohidrat. Selain itu, flavonoid juga dapat meningkatkan ekspresi GLUT4 yang dapat menyebabkan peningkatan penyerapan glukosa sehingga tidak terjadinya resistensi insulin (Cahyana & Adiyanti, 2021). Di sisi lain, phlorotannin merupakan agen antidiabetik multi target yang memiliki kemampuan untuk mengurangi hiperglikemik postprandial melalui penghambatan enzim alfa-amilase dan enzim alfa-glukosidase dalam pemecahan karbohidrat, berkontribusi terhadap pengendalian hiperglikemia puasa dengan meningkatkan aktivitas hormon glukokinase dan menekan peningkatan ekspresi mRNA hati dari G6P (*Glucose 6 Phosphate*) dan PEPCK (*Phosphoenolpyruvate Carboxykinase*), menghambat enzim DPP-4 dalam pembentukan ROS, serta menghambat protein tirosin fosfatase 1B dalam pengaturan negatif sinyal insulin (Lopes *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Hardoko *et al.*, (2014) menyatakan bahwa hasil ekstraksi dan fraksinasi pada jenis alga coklat *Sargassum duplicatum* menghasilkan fraksi laminarin, fucoidan, dan alginik yang kemudian diujikan secara in vitro dengan menggunakan enzim alfa-glukosidase yang menunjukkan bahwa fraksi laminarin dan fraksi fucoidan dapat menghambat aktivitas kerja enzim alfa-glukosidase (Hardoko *et al.*, 2014). Fraksi laminarin memiliki efek antidiabetes dengan menghambat enzim alfa-amilase dan enzim alfa-glukosidase dalam memecah senyawa karbohidrat di saluran pencernaan, serta menghambat enzim DPP-4 dalam mendegradasi hormon inkretin sehingga hormon inkretin (GLP-1 dan GIP/*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) akan menstimulasi pelepasan insulin dan menghambat pelepasan glukagon sehingga dapat mengurangi kadar glukosa dalam darah (Karuppusamy *et al.*, 2022).

Senyawa fucoidan juga memiliki efek antidiabetes dengan menghambat pengaktifan kerja enzim alfa-amilase dan enzim alfa-glukosidase sehingga memperlambat pemecahan karbohidrat, serta juga senyawa fucoidan dapat mencegah hiperglikemik dengan meningkatkan hormon insulin dengan menghambat enzim DPP-4 yang bertanggung jawab dalam degradasi cepat hormon inkretin. Selain itu, fucoidan juga dapat mengatur keseimbangan energi, meningkatkan kadar leptin, menghambat rasa lapar, dan mengurangi penyimpanan lemak di sel-sel adiposa (Mabate *et al.*, 2021). Penggunaan rumput laut dengan jenis *Sargassum duplicatum* di Indonesia, khususnya di wilayah NTB sangat berpotensi untuk dilakukannya pengembangan obat-obatan anti diabetes pada DM tipe 2 karena populasi dari rumput laut dengan jenis tersebut cukup banyak di perairan Indonesia, khususnya pada wilayah NTB. Namun, peneliti juga harus memperhatikan penggunaan rumput laut dengan jenis *Sargassum duplicatum* agar tidak terjadi kerusakan alam dari hasil pengembangan obat yang dilakukan.

Kesimpulan

Diabetes mellitus tipe 2 salah satu penyakit kronis yang cukup banyak kejadiannya di Indonesia. Penyebab terjadinya DM tipe 2 karena resistensi insulin dan/atau penurunan produksi

insulin yang dipengaruhi oleh faktor penuaan, merokok, riwayat keluarga penderita DM, dan hipertensi. Dengan demikian, dibutuhkan pengobatan untuk dapat mengurangi kejadian DM tipe 2 di Indonesia. Pengobatan yang dapat diberikan berupa pengobatan konvensional maupun pengobatan komplementer. Salah satu pengobatan komplementer yang dapat digunakan berupa bahan dari rumput laut seperti jenis *Ulva lactuca* dan *Sargassum duplicatum*. Kedua bahan tersebut dapat digunakan sebagai pengobatan antidiabetes dengan mekanisme kerja yang berbeda seperti pada *Ulva lactuca* yang mekanisme kerjanya mengatur mikrobiota usus sebagai pengobatan antidiabetes dan pada *Sargassum duplicatum* menghambat secara langsung transporter glukosa SGLT1 dan GLUT2 dan menghambat ekspresi SGLT1 dan GLUT2. Oleh karena itu pengobatan dengan menggunakan rumput laut dengan jenis *Ulva lactuca* dan *Sargassum duplicatum* sangat berpotensi untuk dilakukan pengembangan agar dapat menjadi obat dengan efek samping minimal dalam pengobatan DM tipe 2 di Indonesia.

Ucapan Terima Kasih

Penulis berterimakasih kepada pembimbing dan rekan-rekan penulis dalam pembuatan artikel ini karena sudah mengarahkan dan membantu dalam proses publikasi ini.

Referensi

- Achmadi, R., & Arisandi, A. (2021). The difference in the distribution of brown algae (*Sargassum* sp.) in the waters of Srau beach and Pidikan Pacitan District. *Juvenil: Journal Science of Marine and Fisheries*, 2(1). <https://doi.org/http://doi.org/10.21107/juvenil.v2i1.9766> ABSTRAK
- Azm, N. A. El, Fleita, D., Rifaat, D., Mpingirika, E. Z., Amleh, A., & El-Sayed, M. M. H. (2019). Production of Bioactive Compounds from the Sulfated Polysaccharides Extracts of *Ulva lactuca*: Post-Extraction Enzymatic Hydrolysis Followed by. *Molecules*. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/molecules24112132>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04). https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Bappenas. (2024). *Pemetaan Area Budidaya Rumput Laut di Lesser Sunda*. <https://www.icctf.or.id/wp-content/uploads/2024/06/Pemetaan-Area-Budidaya-Rumput-Laut-di-Lesser-Sunda.pdf>
- Batubara, L., Kristina, T. N., & Rachmawati, B. (2016). Effectiveness of Brown Algae Extract to Reduce Serum Malondialdehyde and Protein Carbonyl Levels in Streptozotocin-Induced Sprague Dawley Rats. *Sains Medika: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 7(2), 43–48. <http://lppm-unissula.com/jurnal.unissula.ac.id/index.php/sainsmedika/article/view/1172>
- Belhadj, S., Hentati, O., Elfeki, A., & Hamden, K. (2013). Inhibitory activities of *Ulva lactuca* polysaccharides on digestive enzymes related to diabetes and obesity. *The Journal of Metabolic Diseases*, 119(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.3109/13813455.2013.775159>
- Cahyana, Y., & Adiyanti, T. (2021). Review: Flavonoids as antidiabetic agents. *Indonesian Journal of Chemistry*, 21(2), 512–526. <https://doi.org/10.22146/ijc.58439>
- Chellappan, D. K., Chellian, J., Rahmah, N. S. N., Gan, W. J., Banerjee, P., Sanyal, S., Banerjee, P., Ghosh, N., Guith, T., Das, A., Gupta, G., Singh, S. K., Dua, K., Kunnath, A. P., Norhashim, N. A., Ong, K. H., & Palaniveloo, K. (2023). Hypoglycaemic Molecules for the Management of Diabetes Mellitus from Marine Sources. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 16(July 2023), 2187–2223. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S390741>
- Decroli, E. (2019). DIABETES MELITUS TIPE 2. In A. Kam, Y. P. Efendi, G. P. Decroli, & A. Rahmadi (Eds.), *Jurnal Sains dan Seni ITS* (Vol. 6, Issue 1). Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalm Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf%0Ahttp://fiskal.kemenkeu.go.id/ejou>

- nal%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006%0Ahttps://doi.org/10.1
- Decroli, E., Nagara Guptaja Kusumah, & Alexander, K. (2022). Mekanisme Molekuler dari Resistensi Insulin pada Diabetes Melitus Tipe Dua. *Majalah Kedokteran Andalas*, 45(4), 610–618. <http://jurnalmka.fk.unand.ac.id>
- Dewi, E. N. (2018). *Ulva lactuca*. In *Universitas Diponegoro*. http://eprints.undip.ac.id/67364/1/BUKU_ULVA_FIX.pdf
- Dinas Kesehatan NTB. (2023). *Pelayanan Kesehatan Penderita Diabetes Melitus (DM) di Provinsi NTB*. Dinas Kesehatan. <https://data.ntbprov.go.id/dataset/pelayanan-kesehatan-penderita-diabetes-melitus-dm-di-provinsi-ntb>
- Disnakkeswan. (2020). *Sargassum SP Primadona Ekspor Rumput Laut NTB*. Dinas Peternakan Dan Kesehatan Hewan Provinsi Nusa Tenggara Barat. <https://disnakkeswan.ntbprov.go.id/sargassum-sp-primadona-ekspor-rumput-laut-ntb/>
- Galicia-garcia, U., Benito-vicente, A., Jebari, S., & Larrea-sebal, A. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gheda, S., Hamouda, R. A., Naby, M. A., Mohamed, T. M., Al-Shaikh, T. M., & Khamis, A. (2023). Potent Effect of Phlorotannins Derived from *Sargassum linifolium* as Antioxidant and Antidiabetic in a Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Model. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13(8), 1–16. <https://doi.org/10.3390/app13084711>
- Gunathilaka, T. L., Samarakoon, K., Ranasinghe, P., & Peiris, L. D. C. (2020). Antidiabetic Potential of Marine Brown Algae - A Mini Review. *Journal of Diabetes Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1230218>
- Gurzov, E. N., Stanley, W. J., Pappas, E. G., Thomas, H. E., & Gough, D. J. (2016). The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. *FEBS Journal*, 283, 3002–3015. <https://doi.org/10.1111/febs.13709>
- Hardoko, Siratantri, T., Eveline, Yogabuana, M., & Olivia, S. (2014). An In Vitro Study of Antidiabetic Activity of *Sargassum Duplicatum* and *Turbinaria Decurens* Seaweed. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention ISSN (Online)*, 3(2), 2319–6718. [https://www.ijpsi.org/Papers/Vol3\(2\)/C032013018.pdf](https://www.ijpsi.org/Papers/Vol3(2)/C032013018.pdf)
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas 2021* (10th ed.). <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Karuppusamy, S., Rajauria, G., Fitzpatrick, S., Lyons, H., McMahan, H., Curtin, J., Tiwari, B. K., & O'Donnell, C. (2022). Biological Properties and Health-Promoting Functions of Laminarin: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Marine Drugs*, 20(12). <https://doi.org/10.3390/md20120772>
- Kerper, N., Ashe, S., & Hebrok, M. (2022). Pancreatic β -Cell Development and Regeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 14(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040741>
- Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes and Metabolism Journal*, 46(1), 15–37. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2021.0280>
- Litaay, C., Arfah, H., & Pattipeilohy, F. (2022). The Potential of Seaweed Resources on the Coastal of Ambon Island as Food Ingredient. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(3), 405–417. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v25i3.41647>
- Lopes, G., Andrade, P. B., & Valentão, P. (2017). Phlorotannins: Towards new pharmacological interventions for diabetes mellitus type 2. *Molecules*, 22(1), 1–21. <https://doi.org/10.3390/molecules22010056>
- Mabate, B., Daub, C. D., Malgas, S., Edkins, A. L., & Pletschke, B. I. (2021). Fucoidan structure and its impact on glucose metabolism: Implications for diabetes and cancer therapy. *Marine Drugs*, 19(1), 1–

20. <https://doi.org/10.3390/md19010030>
- Neary, S. L., & Ottmann, A. (2020). Diagnostic Approach to Differentiating Diabetes Types. *Physician Assistant Clinics*, 5(2), 109–120.
<https://doi.org/10.1016/j.cpha.2019.11.012>
- Ode, I., & Wasahua, J. (2014). Jenis-Jenis Alga Coklat Potensial di Perairan Pantai Desa Hutumuri Pulau Ambon. *Jurnal Ilmiah Agribisnis Dan Perikanan (Agrikan UMMU-Ternate)*, 7(2), 39–45.
<https://doi.org/https://doi.org/10.29239/j.agrikan.7.2.39-45>
- Ojo, O. A., Ibrahim, H. S., Rotimi, D. E., Ogunlakin, A. D., & Ojo, A. B. (2023). Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Medicine in Novel Technology and Devices*.
<https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>
- Pakidi, C. S., & Suwoyo, H. S. (2016). Potensi dan Pemanfaatan Bahan Aktif Alga Coklat. *Octopus*, 5(2), 488–498.
<https://journal.unismuh.ac.id/index.php/octopus/article/view/720>
- Putra, N. R., Fajriah, S., Qomariyah, L., Dewi, A. S., Rizkiyah, D. N., Irianto, I., Rusmin, D., Melati, M., Trisnawati, N. W., Darwati, I., & Arya, N. N. (2024). Exploring the potential of *Ulva Lactuca*: Emerging extraction methods, bioactive compounds, and health applications – A perspective review. *South African Journal of Chemical Engineering*, 47(December 2023), 233–245.
<https://doi.org/10.1016/j.sajce.2023.11.017>
- Putra, R. J. S., Achmad, A., & Pramestuti, H. R. (2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2), 45–50.
<https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.002.02.3>
- Riskesdas. (2019). LAPORAN NASIONAL RISKESDAS 2018. In *Lembaga Penerbit Balitbangkes*.
<https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/>
- Ruan, Q., Chen, Y., Qiu, Y., Huang, Y., Zhang, Y., Farag, M. A., & Zhao, C. (2023). Regulatory mechanisms of the edible alga *Ulva lactuca* polysaccharide via modulation of gut microbiota in diabetic mice. *Food Chemistry*, 409.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.135287>
- Soelistijo, S. A. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021*.
<https://pbperkeni.or.id/catalog-buku/pedoman-pengelolaan-dan-pencegahan-diabetes-melitus-tipe-2-di-indonesia-2021>
- Subagio, & Kasim, M. S. H. (2019). Identifikasi Rumput Laut (Seaweed) di Perairan Pantai Cemara, Jerowaru Lombok Timur Sebagai Bahan Informasi Keanekaragaman Hayati Bagi Masyarakat. *Jurnal Ilmu Sosial Dan Pendidikan*, 3(1).
<https://doi.org/https://doi.org/10.58258/jisip.v3i1.945>
- Tanase, D. M., Gosav, E. M., Costea, C. F., Ciocoiu, M., Lacatusu, C. M., Maranduca, M. A., Ouatu, A., & Floria, M. (2020). The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Diabetes Research*, 2020.
<https://doi.org/10.1155/2020/3920196>
- Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 6(3). <https://doi.org/DOI:10.4239/wjd.v6.i3.456>
- Zhang, X., Wang, J., Zhang, T., Li, S., Liu, J., Li, M., Lu, J., Zhang, M., & Chen, H. (2024). Updated Progress on Polysaccharides with Anti-Diabetic Effects through the Regulation of Gut Microbiota: Sources, Mechanisms, and Structure–Activity Relationships. *Pharmaceuticals*, 17(4).
<https://doi.org/10.3390/ph17040456>