

**EFEK TERAPI SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA
COKLAT (*Sargassum polycystum*) TERHADAP
PENINGKATAN KADAR CK-MB DAN LDH TIKUS
WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK**

**THERAPEUTIC EFFECTS OF FUCOIDAN FROM
BROWN ALGAE (*Sargassum polycystum*) ON
INCREASING CK-MB AND LDH LEVELS OF WISTAR
RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED WITH
HIGH-FAT DIET**

RENITA VITHA VIONA

N011 19 1046



PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**EFEK TERAPI SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA
COKLAT (*Sargassum polycystum*) TERHADAP
PENINGKATAN KADAR CK-MB DAN LDH TIKUS
WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK**

**THERAPEUTIC EFFECTS OF FUCOIDAN FROM
BROWN ALGAE (*Sargassum polycystum*) ON
INCREASING CK-MB AND LDH LEVELS OF WISTAR
RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED WITH
HIGH-FAT DIET**

RENITA VITHA VIONA

N011 19 1046



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**EFEK TERAPI SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA COKLAT
(*Sargassum polycystum*) TERHADAP PENINGKATAN KADAR CK-MB
DAN LDH TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET
TINGGI LEMAK**

**THERAPEUTIC EFFECTS OF FUCOIDAN FROM BROWN
ALGAE (*Sargassum polycystum*) ON INCREASING CK-MB AND LDH
LEVELS OF WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED WITH
HIGH-FAT DIET**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

RENITA VITHA VIONA

N011 19 1046

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

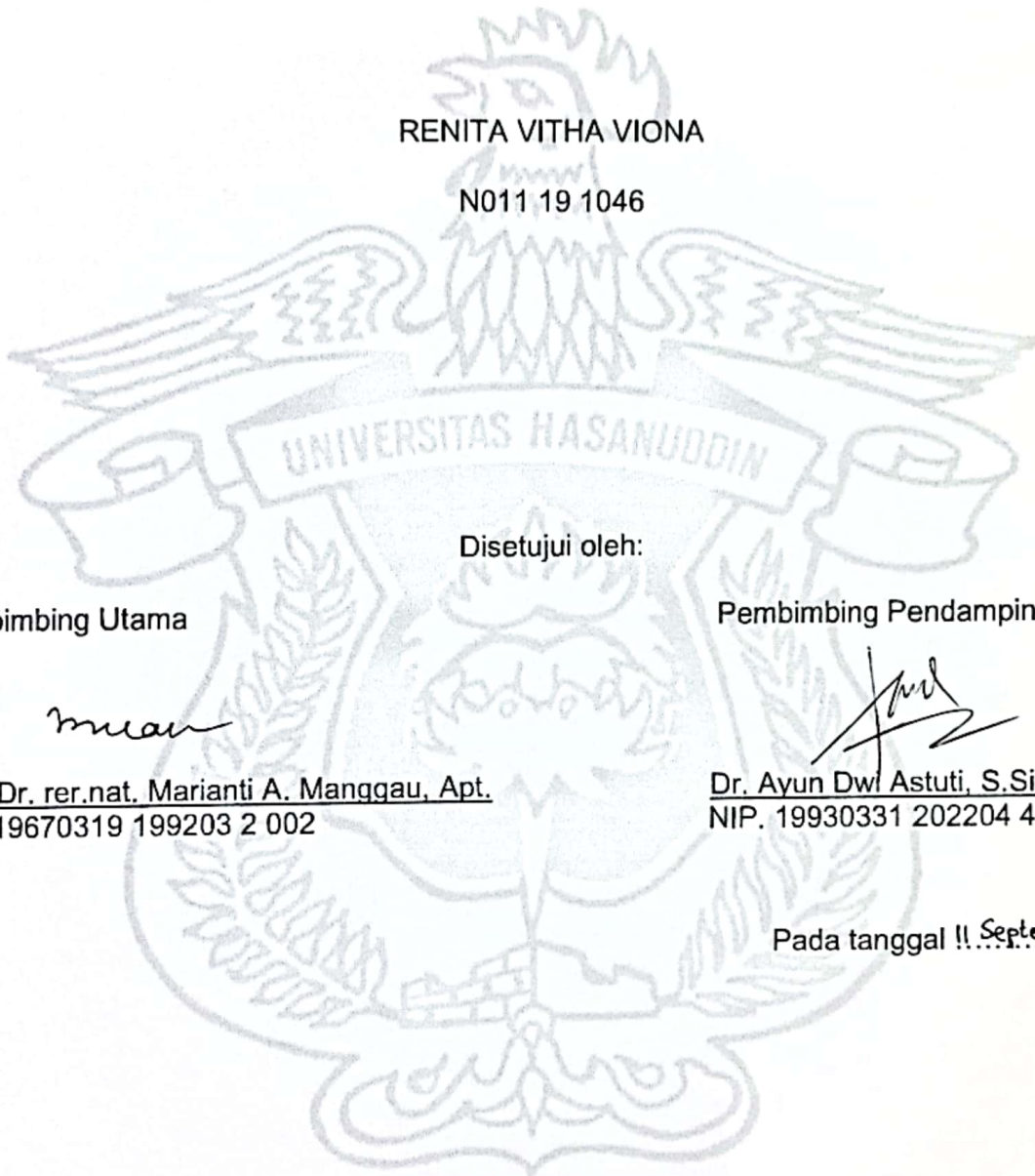
MAKASSAR

2023

**EFEK TERAPI SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA COKLAT
(*Sargassum polycystum*) TERHADAP PENINGKATAN KADAR CK-MB
DAN LDH TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK**

RENITA VITHA VIONA

N011 19 1046



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

muan

Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

Pembimbing Pendamping

[Signature]

Dr. Ayun Dwi Astuti, S.Si., Apt.
NIP. 19930331 202204 4 001

Pada tanggal 11 September 2023

SKRIPSI

**EFEK TERAPI SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA COKLAT
(*Sargassum polycystum*) TERHADAP PENINGKATAN KADAR CK-MB
DAN LDH TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK**

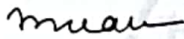
Disusun dan diajukan oleh:

**RENITA VITHA VIONA
N011 19 1046**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin pada tanggal 11 September 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama




Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

Pembimbing Pendamping



Dr. Ayun Dwi Astuti, S.Si., Apt.
NIP. 19930331 202204 4 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm. Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Renita Vitha Viona

NIM : N011191046

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya dengan judul **“EFEK TERAPI SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA COKLAT (*Sargassum polycystum*) TERHADAP PENINGKATAN KADAR CK-MB DAN LDH TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK”** adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan orang lain.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 September 2023



Yang menyatakan

Renita Vitha Viona
N011 19 1046

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi Program S1 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak kendala dan hambatan yang dialami dalam proses penyusunan skripsi ini. Namun berkat doa, saran, dan dukungan dari beberapa pihak maka penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Dr. Ayun Dwi Astuti, S.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah bersedia mendampingi, meluangkan waktu, serta memberikan saran dan arahan kepada penulis dalam pembuatan skripsi ini.
2. Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si, MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. dan Ibu Nur Inda Yanti, S.Si., M.Si. selaku penguji yang telah memberikan saran dan masukan yang mendukung dalam proses pembuatan skripsi ini.
3. Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm. Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, masukan dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan.

4. Seluruh staf dan pegawai Fakultas Farmasi atas segala ilmu serta bantuan yang diberikan selama penulis menempuh studi S1 hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Kedua orang tua yang sangat saya cintai yaitu Ayahanda Lukas Tiku dan Ibunda Kristiani beserta kedua kakak (Virginia Agastia Lestari dan Gabriel Manggu Valerio) atas segala doa, dukungan, motivasi hingga materi yang diberikan kepada penulis dari awal perkuliahan hingga sampai pada tahap ini.
6. Teman-teman LIPID yang telah berjuang bersama penulis, memberikan hiburan, semangat serta motivasi sehingga dapat selesai bersama-sama.
7. Alfreid Reynaldo Mahilo yang telah menemani, memberikan dukungan moral secara istimewa, selalu ada setiap saat serta telah banyak membantu penulis dalam pengerjaan skripsi ini.
8. Tim Fukoidan (Kak Ariansyah, Destia, Eka, Jule dan Kansul) yang telah berjuang bersama penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyadari bawah skripsi ini memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun agar penulis dapat memperbaiki pada penelitian selanjutnya. Kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Terima kasih.

Makassar, 11 September 2023



Renita Vitha Viona

ABSTRAK

RENITA VITHA VIONA. *Efek Terapi Senyawa Fukoidan dari Alga Coklat (*Sargassum polycystum*) Terhadap Peningkatan Kadar CK-MB dan LDH Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak (dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Ayun Dwi Astuti).*

Salah satu dasar penegakan diagnosis dari infark miokard ialah peningkatan biomarker pada serum seperti Laktat Dehidrogenase (LDH) dan Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB). Infark miokard merupakan penyakit kardiovaskular yang terjadi akibat kurangnya suplai aliran darah akibat arteri koroner yang mengalami penyempitan karena aterosklerosis. Simvastatin merupakan agen inhibitor poten enzim HMG-CoA reduktase, dimana obat ini telah dilaporkan sebagai agen kardioprotektif yang kuat karena sifat antioksidannya sehingga dapat mengurangi cedera miokard pada jantung tikus hiperhomosisteinemik. Namun, efek samping obat golongan statin juga memiliki potensi yang dapat membahayakan yaitu miopati (<1%) dan rabdomiolisis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian senyawa fukoidan dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) terhadap kadar CK-MB dan LDH tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak. Sebanyak 18 ekor hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kontrol sehat, negatif, positif dan tiga kelompok lainnya merupakan kelompok hewan yang diberikan fukoidan dengan tiga dosis berbeda yaitu 150, 200 dan 250 mg/kgBB. Induksi diet tinggi lemak dilakukan selama 2 minggu dan pemberian fukoidan dilakukan selama 7 hari. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pemberian fukoidan selama 7 hari pada tikus yang telah diinduksi diet tinggi lemak, dapat menurunkan kadar CK-MB dan LDH secara signifikan ($p < 0.05$), dimana dosis fukoidan yang paling efektif dalam penurunan kadar CK-MB dan LDH ialah 250 mg/kgBB.

Kata Kunci: Fukoidan, *Sargassum polycystum*, infark miokard, CK-MB, LDH, diet tinggi lemak.

ABSTRACT

RENITA VITHA VIONA. *Therapeutic Effects of Fukoidan From Brown Algae (*Sargassum polycystum*) on Increasing CK-MB and LDH Levels of Wistar Rat (*Rattus norvegicus*) Induced with High-Fat Diet* (supervised by Marianti A. Manggau and Ayun Dwi Astuti).

One of the bases of diagnosis of myocardial infarction is an increase in serum biomarkers such as Lactate Dehydrogenase (LDH) and Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB). Myocardial infarction is a cardiovascular disease that occurs due to a lack of blood supply due to narrowed coronary arteries because atherosclerosis. Simvastatin is a potent inhibitor of the HMG-CoA reductase enzyme, which has been reported as a potent cardioprotective agent due to its antioxidant properties that can reduce myocardial injury in hyperhomocysteinemic rat hearts. However, the side effects of statin-class drugs also have the potential to be harmful, namely myopathy (<1%) and rhabdomyolysis. This study aims to determine the effect of fucoidan compounds from brown algae (*Sargassum polycystum*) on CK-MB and LDH levels of wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced by a high-fat diet. A total of 18 experimental animals were divided into 6 groups consisting of healthy, negative, and positive controls and three other groups of animals given fucoidan with three different doses of 150, 200, and 250 mg/kgBB. High-fat diet induction was carried out for two weeks, and fucoidan administration was carried out for seven days. The results obtained showed that the administration of fucoidan for seven days in rats that had been induced by a high-fat diet could significantly reduce CK-MB and LDH levels ($p < 0.05$), where the most effective dose of fucoidan in reducing CK-MB and LDH levels is 250 mg/kgBB.

Key words: Fucoidan, *Sargassum polycystum*, myocardial infarction, CK-MB, LDH, high-fat diet.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Uraian Umum Alga Coklat	5
II.1.1 Alga Coklat (<i>Sargassum sp</i>)	5
II.1.2 Klasifikasi Alga Coklat	6
II.1.3 Morfologi Alga Coklat	6
II.1.4 Kandungan Kimia Alga Coklat	7
II.2 Penyakit Kardiovaskular	7

II.2.1 Aterosklerosis	8
II.2.2 Infark Miokard	10
II.2.1.1 Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB)	12
II.2.1.2 Laktat Dehidrogenase (LDH)	13
II.3 Fukoidan	13
II.4 Hewan Coba	14
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	17
III.2.1 Penyiapan Hewan Uji	17
III.2.2 Pembuatan Larutan Uji	18
III.2.2.1 Pembuatan Suspensi CMC 0,5%	18
III.2.2.2 Pembuatan Suspensi Simvastatin	18
III.2.2.3 Pembuatan Suspensi Fukoidan	18
III.2.3 Pembuatan Model Hewan Diet Tinggi Lemak	19
III.2.4 Prosedur Percobaan	19
III.2.4.1 Perlakuan Hewan Uji	19
III.2.4.2 Pengambilan Sampel Darah	20
III.2.4.3 Pemeriksaan Kadar CK-MB dan LDH	21
III.2.4.4 Analisis Data	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
IV.1 Pengaruh Pemberian Fukoidan Terhadap Kadar CK-MB	23
IV.2 Pengaruh Pemberian Fukoidan Terhadap Kadar LDH	25

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	29
V.1 Kesimpulan	29
V.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	34

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Nilai rata-rata hasil pemeriksaan kadar CK-MB	23
2. Selisih kadar CK-MB setelah induksi HFD dan setelah pemberian terapi	24
3. Nilai rata-rata hasil pemeriksaan kadar LDH	25
4. Selisih kadar LDH setelah induksi HFD dan setelah pemberian terapi	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. <i>Sargassum polycystum</i>	6
2. <i>Rattus norvegicus</i>	15
3. Proses aklimatisasi	56
4. Persiapan pengambilan darah	56
5. Proses pengambilan darah	56
6. Pembuatan pakan tinggi lemak	56
7. Pakan tinggi lemak	56
8. Induksi pakan tinggi lemak	56
9. Pembuatan suspensi terapi	56
10. Suspensi CMC, simvastatin & fukoidan	56
11. Induksi suspensi terapi	56
12. Sampel darah hewan coba	57
13. Pemisahan plasma darah	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja	34
2. Perhitungan	36
3. Hasil Statistik Pengukuran Kadar CK-MB dan LDH	39
4. Dokumentasi Penelitian	56
5. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik	58

DAFTAR SINGKATAN

CKMB	= Creatine Kinase Myocardial Band
LDH	= Lactate Dehidrogenase
U/L	= Unit/liter
kg	= kilogram
mg	= miligram
BB	= Berat Badan
DTL	= Diet Tinggi Lemak
HFD	= High-Fat Diet
KS	= Kontrol sehat
KN	= Kontrol negatif
KP	= Kontrol positif
D ₁₅₀	= Dosis 150 mg/kgBB
D ₂₀₀	= Dosis 200 mg/kgBB
D ₂₅₀	= Dosis 250 mg/kgBB

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1 Latar Belakang

Fukoidan merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam polisakarida sulfat yang ditemukan pada tumbuhan alga coklat laut yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis seperti agen hipolipidemik, antikoagulan, anti-inflamasi, anti tumor, antivirus dan efek biologis lainnya (Satyarsa dkk., 2019). Berdasarkan penelitian Park (2016), diketahui bahwa senyawa fukoidan dari tumbuhan alga coklat memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat terhadap hiperlipidemia dan aterosklerosis sehingga dapat menurunkan resiko penyakit jantung koroner. Penyakit jantung koroner termasuk salah satu penyakit kardiovaskular yang merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi yang menyebabkan kematian di seluruh dunia (Amaliah dkk., 2019). Berdasarkan data dari WHO, per tahun 2019 diperkirakan 17,9 juta orang atau sekitar 32% kematian secara global disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (WHO, 2022).

Biomarker isoenzim kreatin kinase-MB (CK-MB) digunakan sebagai standar tertinggi dalam pemeriksaan untuk diagnosis infark miokard dan sampai saat ini masih direkomendasikan sebagai penanda infark miokard (Chalik dkk., 2014). Creatine kinase (CK) merupakan enzim yang mengkatalisis transformasi reversible kreatin dan ATP menjadi *creatine phosphate* dan ADP. Sekitar 20% dari total CK pada miokardium

berbentuk MB, yang berperan dalam memberikan sensitivitas dan spesifisitas dalam diagnosis infark miokard akut (Aydin *et al*, 2019). Sedangkan, LDH merupakan enzim utama yang berperan dalam katalisis piruvat menjadi laktat sehingga terbukti dapat meregulasi penyakit pada jantung (Yang *et al.*, 2022).

Infark miokard adalah salah satu bentuk atau perwujudan dari penyakit jantung koroner yang merupakan kondisi dimana terjadi nekrosis iskemik atau kematian sel-sel pada otot jantung yang diakibatkan oleh berkurangnya suplai aliran darah dalam jangka waktu yang lama. Penegakan diagnosis dari infark miokard didasarkan pada adanya gejala nyeri pada dada, perubahan elektrokardiografi (EKG) dan peningkatan biomarker pada serum pasien. Biomarker atau penanda biokimia dari infark miokard yang digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan miokard ialah Laktat Dehidrogenase (LDH), Creatine Kinase (CK), Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB) dan Troponin (Chalik dkk., 2014).

Senyawa fukoidan merupakan senyawa alami yang diketahui dapat menurunkan kadar laktat dehidrogenase (LDH). Dalam penelitian Piner *et al* (2022) menunjukkan bahwa pemberian fukoidan selama 7 hari dapat menurunkan aktivitas LDH. Selain itu, pada penelitian Hu *et al* (2019) pemberian fukoidan juga dapat menurunkan kadar isoenzim kreatin kinase-MB (CKMB) pada kelompok tikus model infark miokard yang diberi fukoidan selama 7 hari. Senyawa fukoidan diketahui dapat meningkatkan

kinerja jantung akibat cedera miokard pada tikus dengan infark miokard akut (Park *et al.*, 2016).

Salah satu golongan obat statin yang dapat menurunkan risiko penyakit jantung ialah simvastatin. Simvastatin merupakan agen inhibitor poten enzim HMG-CoA reduktase, dimana obat ini telah dilaporkan sebagai agen kardioprotektif yang kuat (Luthfiyah dkk., 2022). Pada penelitian Rohilla *et al* (2012), diketahui bahwa pengobatan dengan simvastatin secara signifikan dapat mengurangi cedera miokard pada jantung tikus hiperhomosisteinemic, yang ditinjau pada pengurangan ukuran infark miokard dan penurunan pelepasan LDH dan CKMB. Namun, efek samping obat golongan statin juga memiliki potensi yang dapat membahayakan yaitu miopati (<1%) dan rabdomiolisis. Selain itu, juga dapat menyebabkan gangguan pencernaan, sakit kepala, rash, neuropati perifer dan sindrom lupus (Syarif dkk., 2016).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian senyawa fukoidan terhadap kadar CK-MB dan LDH menggunakan model hewan tikus yang diinduksi diet tinggi lemak sebagai salah satu upaya pengembangan obat alami yang dapat menurunkan kadar CK-MB dan LDH pada penyakit jantung.

I. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian senyawa fukoidan dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) terhadap kadar CK-MB dan LDH tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak?
2. Dosis berapakah yang paling efektif dalam menurunkan kadar CK-MB dan LDH tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak?

I. 3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian senyawa fukoidan dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) terhadap kadar CK-MB dan LDH tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Untuk mengetahui dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar CK-MB dan LDH tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

BAB II

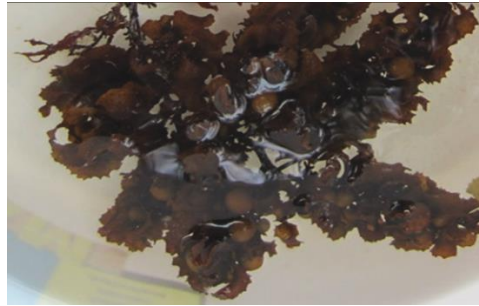
TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Uraian Umum Alga Coklat

II.1.1 Alga Coklat (*Sargassum* sp.)

Alga coklat atau *Phaeophyceae* adalah salah satu jenis rumput laut kelas alga *Heterokontophyta* yang berada di perairan Indonesia. Alga coklat merupakan jenis makroalga yang secara umum memiliki warna yang bervariasi yaitu hijau hingga coklat gelap karena pigmen kuning kecoklatan pada kandungan *fucoxantin* (Kasanah dkk., 2018). Di Indonesia, terdapat 12 jenis alga coklat yang dikenal yaitu *S. duplicatum*, *S. histrix*, *S. echinocarpum*, *S. gracilimum*, *S. obtusifolium*, *S. binderi*, ***S. polycystum***, *S. cristaefolium*, *S. microphyllum*, *S. aquofilum*, *S. vulgare* dan *S. polyceratium* (Rachmat, 1999). Dari tiga jenis alga laut, rumput laut coklat merupakan jenis alga yang memiliki sumber polisakarida yang paling besar yaitu alginat dan **fukoidan** (Darmawati dkk., 2023). *Sargassum polycystum* merupakan jenis alga coklat yang memiliki senyawa bioaktif dengan kisaran yang luas dan diketahui menunjukkan aktivitas biologis seperti antioksidan, antibakteri, **antilipidemik**, membran penstabil, enzim protektif metabolisme obat dan mengendalikan tumor nekrosis factor-alfa. Dinding sel pada rumput laut coklat mengandung kelompok senyawa heteropolisakarida sulfat kaya *fuco*se yang disebut **fukoidan** (Palanisamy *et al.*, 2018).

II.1.2 Klasifikasi Alga Coklat



Gambar 1. *Sargassum polycystum*
(Arsianti *et al.*, 2019)

Klasifikasi dari alga coklat spesies *Sargassum polycystum* ialah sebagai berikut :

Kingdom : Chromista

Divisi : Phaeophyta

Kelas : Phaeophyceae

Ordo : Fucales

Famili : Sargassaceae

Genus : *Sargassum*

Spesies : *Sargassum polycystum* (Arsianti *et al.*, 2019)

II.1.3 Morfologi Alga Coklat

Di Indonesia terdapat kurang lebih 555 jenis dari 8.642 spesies rumput laut dari seluruh dunia dan sekitar 134 jenis diantaranya merupakan alga coklat (*Phaeophyceae*) (Winarno, 1996). Jenis alga ini memiliki thalus datar silindris bercabang yang dinamakan pinnatus alternates dengan panjang sekitar 30-50 cm dan memiliki duri kecil, sedangkan anak dari percabangannya ialah daun dengan bentuk oval memanjang 40x10 mm dan terdapat urat pada tengah daun. Thalus

memiliki tekstur licin tetapi batang utama bulat dan agak kasar. Pada setiap cabang, terdapat bulatan kecil (bladder) yaitu gelembung udara pada alga yang berfungsi untuk menopang cabang-cabang thalus agar dapat terapung ke permukaan air untuk memperoleh cahaya matahari (Pakidi & Suwoyo, 2017).

II.1.4 Kandungan Kimia Alga Coklat

Phaeophyceae merupakan alga dengan aktivitas antioksidan yang paling kuat diantara Rhodophyceae (alga merah) dan Chlorophyceae (alga hijau). Komponen utama pada alga coklat ialah alginat dengan gugus fungsional karboksilat (-COOH) dan hidroksil (-OH) (Pakidi & Suwoyo, 2017). *Sargassum polycystum* merupakan salah satu spesies dari alga coklat yang memiliki kandungan kimia yaitu **fukoidan**, fukosantin, florotanin, terpenoid, asam-asam fenolik dan alginat yang sangat melimpah, dimana alginat ini memiliki aktivitas biologis yang sangat penting yaitu sebagai antioksidan dan antibakteri. *S. polycystum* juga mengandung makronutrien seperti protein, karbohidrat, lemak dan mineral esensial (Mg, Na, Fe, dan Iodin) (Warsidah dkk., 2021). Metabolit primer merupakan senyawa pada tumbuhan yang sangat esensial karena berperan dalam pertumbuhan, perkembangan serta reproduksi pada tanaman, contohnya protein, enzim, karbohidrat, lemak, mineral, vitamin dan lain-lain. Sedangkan, metabolit sekunder merupakan senyawa yang disintesis oleh tumbuhan yang digunakan untuk menunjang kelangsungan hidup tumbuhan namun tidak esensial (jika tidak ada tidak

mati), contohnya asam lemak, gula, asam amino, dan lain-lain (Saifudin, 2014).

II. 2 Penyakit Kardiovaskular

Berdasarkan data dari WHO, per tahun 2019 diperkirakan 17,9 juta orang atau sekitar 32% kematian secara global disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (WHO, 2022). Penyakit kardiovaskular (*cardiovascular disease*) merupakan penyakit pada jantung yang berhubungan dengan sistem peredaran darah, seperti aterosklerosis, hipertensi, hiperlipidemia dan trombosis (Wang *et al.*, 2022). Sampai saat ini, penyakit kardiovaskular menjadi penyebab nomor satu kematian di dunia, dimana lebih dari 17 juta jiwa meninggal akibat penyakit kardiovaskular dan pembuluh darah di seluruh dunia. Sedangkan di Indonesia, data survei kesehatan Indonesia (Riskesdas) 2018 menyatakan bahwa diperkirakan 15 dari 1000 orang atau sekitar 2.784.064 orang menderita penyakit kardiovaskular. Data Riskesdas 2018 juga menyebutkan bahwa faktor resiko penyakit kardiovaskular pada masyarakat ialah kebiasaan mengonsumsi gorengan yang tinggi akan lemak jenuh yaitu 46% dengan frekuensi 1-6 kali perminggu pada masyarakat berusia >3 tahun. Penyakit kardiovaskular utamanya terjadi pada rentang usia 45-64 tahun (Sari *et al.*, 2018). Berdasarkan hasil penelitian Pane dkk. (2022), faktor risiko dari penyakit kardiovaskular pada masyarakat ialah kebiasaan merokok, hipertensi dan obesitas. Penyakit kardiovaskular yang menyebabkan angka kematian diseluruh dunia berdasarkan data dari WHO ialah seperti

jantung koroner, **infark miokard**, *angina pectoris*, jantung rematik maupun stroke dan sebagian besar kematian terjadi pada negara dengan penghasilan rendah dan menengah.

II.2.1 Aterosklerosis

Patogenesis infark miokard secara umum didasari oleh terjadinya aterosklerosis pada pembuluh darah koroner. Dimana, penyumbatan total pada arteri koronaria yang disebabkan oleh trombus yang terbentuk pada plak aterosklerosis yang tidak stabil, juga ruptur plak pada arteri koroner dapat mengakibatkan nekrosis miokard (Satyarsa dkk., 2019). Plak aterosklerotik dapat menjadi tidak stabil, pecah dan akan menghasilkan trombus yang menyumbat arteri. Ketika ruptur plak besar terjadi di arteri koroner, maka akan menyebabkan trombosis dan oklusi vaskular lengkap dan akan berakhir dengan terjadinya infark miokard (Jha *et al*, 2021). Aterosklerosis merupakan kondisi dimana terjadinya perubahan pada dinding pembuluh darah arteri yang ditandai dengan adanya penebalan akibat penumpukan kolesterol (Berawi & Agverianti, 2017). Aterosklerosis akan semakin rentan meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Dimana, pada laki-laki usia 50-60 tahun dan perempuan usia 60-70 tahun merupakan puncak insiden manifestasi klinik penyakit jantung. Penyakit jantung pada laki-laki terjadi lebih cepat daripada perempuan yaitu 10-15 tahun lebih cepat namun pada perempuan risiko penyakit jantung akan meningkat setelah menopause (Antman & Braunwald, 2010).

Terjadinya aterosklerosis diawali dengan peningkatan kadar LDL (*low density lipoprotein*) dan TG (trigliserida) didalam darah sehingga menyebabkan disfungsi endotel karena terjadi peningkatan permeabilitas terhadap monosit dan lipid darah. Selanjutnya, LDL yang terperangkap pada dinding pembuluh darah akan membentuk *foam cells* yang akan mengaktivasi sel otot polos untuk mengeluarkan sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan terjadinya inflamasi (Sadvika *et al.*, 2022). Aterosklerosis dapat menyebabkan iskemia dan **infark miokard**, stroke, hipertensi renovaskular dan penyakit oklusi tungkai bawah (Sargowo, 2015).

II.2.2 Infark Miokard

Infark miokard merupakan penyakit kardiovaskular yang terjadi akibat kurangnya suplai aliran darah akibat arteri koroner yang mengalami penyempitan karena aterosklerosis atau penyumbatan pada arteri yang disebabkan oleh trombosis (aliran darah terhambat akibat darah yang menggumpal) dan emboli (penyumbatan aliran darah akibat gumpalan darah serta zat asing) sehingga menyebabkan suplai dan kebutuhan oksigen pada jantung tidak sesuai (Smeltzer, 2010). Penyakit ini menyebabkan daerah otot disekitar jantung tidak mendapatkan suplai aliran darah atau hanya mendapatkan sangat sedikit darah sehingga tidak dapat mempertahankan fungsi otot jantung, sehingga dikatakan *infark*. Infark miokard lebih dikenal dengan sebutan serangan jantung akibat sel otot jantung yang mengalami kematian akibat kekurangan suplai darah. Penyakit ini sangat mencemaskan karena berupa serangan mendadak

tanpa adanya gejala atau keluhan sebelum terjadi dan umumnya terjadi pada pria usia 35 - 55 tahun (Guyton, 2007). Dibandingkan dengan penyakit kardiovaskular lainnya, infark miokard merupakan penyebab kematian tertinggi di Indonesia pada tahun 2003 yaitu 14,1% berdasarkan statistik rumah sakit di Indonesia (Amaliah dkk., 2019). Faktor risiko umum berkembangnya aterosklerosis pada infark miokard ialah hipertensi, diabetes melitus, merokok, kurang aktivitas fisik, dislipidemia, menopause dan obesitas (Leaf *et al.*, 2013).

Faktor risiko merupakan faktor-faktor atau keadaan-keadaan tertentu yang meningkatkan kemungkinan dari suatu penyakit untuk berkembang. Seseorang dengan faktor risiko, akan memiliki semakin banyak kemungkinan besar mengalami infark miokard. Berdasarkan hasil penelitian dari Amrullah dkk. (2022), terdapat beberapa faktor risiko dari penyakit infark miokard dan faktor risiko dengan frekuensi tertinggi (69,4%) pada penderita infark miokard ialah kadar kolesterol tinggi, dimana kadar kolesterol tinggi (>150) tiga kali lebih berisiko terjadinya infark miokard (Astuti & Maulani, 2018). Kadar kolesterol yang tinggi akan menyebabkan penyempitan pada pembuluh darah arteri sehingga aliran darah dapat berkurang bahkan terhenti ke otot jantung sehingga memicu terjadinya infark miokard. Aterosklerosis disebabkan oleh adanya timbunan kolesterol dan ester kolesterol pada dinding arteri (Anies, 2015).

Infark miokard terjadi ketika aliran darah berhenti mengalir dengan baik ke bagian jantung sehingga otot jantung terluka akibat kekurangan

pasokan oksigen. Aliran darah yang terhenti disebabkan oleh arteri koroner yang memasok darah ke jantung mengalami penyumbatan karena penumpukan plak yang tidak stabil, sel darah putih, kolesterol dan lemak (Lu *et al.*, 2015). Gejala yang dialami oleh pasien dengan infark miokard ialah seperti nyeri pada dada yang menjalar dari lengan kiri ke leher, sesak napas, berkeringat, mual, muntah, detak jantung tidak normal, kecemasan, kelelahan, kelemahan, stress, depresi dan faktor lainnya (Kosuge *et al.*, 2006). Namun, sekitar 64% pasien infark miokard tidak mengalami gejala nyeri dada, dimana kondisi ini disebut "*silent*" infark miokard (Valensi *et al.*, 2011). Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan lain yang dapat menunjang diagnosis infark miokard. Berdasarkan kriteria dari WHO, diagnosis infark miokard didasarkan pada adanya gejala nyeri pada dada, perubahan elektrokardiografi (EKG) dan peningkatan penanda biokimia dalam serum (Chalik dkk., 2014). Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) menentukan infark miokard dengan sinyal listrik pada jantung dan kerusakan suplai darah ke otot jantung (Lu *et al.*, 2015). Sedangkan, pada pemeriksaan serum digunakan beberapa biomarker sebagai penanda kerusakan miokard yaitu **laktat dehidrogenase (LDH)**, kreatin kinase (CK), **kreatin kinase myocardial band (CKMB)** dan troponin (Chalik dkk., 2014).

II.2.1.1 Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB)

Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB) merupakan isoenzim dari Creatine Kinase (CK) yang dapat ditemukan pada berbagai jaringan di

tubuh dan terutama terdapat pada miokardium (Prasetyo, 2014). CK merupakan enzim yang berperan penting dalam otot yaitu sebagai katalis dalam transformasi reversible kreatin dan ATP menjadi fosfokreatin dan ADP (Aydin *et al*, 2019). Serum CK terutama berasal dari otot sehingga peningkatan serum CK dijadikan sebagai penanda pada pasien dengan penyakit otot rangka seperti distrofi otot, myositis, polymyositis, hipertermia maligna, trauma, rhabdomyolysis akut (Nurhayati dkk., 2021). CK-MB terutama ditemukan pada sel miokardium (miosit) yang digunakan sebagai penanda nekrosis miosit jantung dan menjadi penanda utama dalam diagnosis **infark miokard** (Andrianto, 2020). Kenaikan kadar CK-MB pada pemeriksaan plasma dapat diindikasikan terjadinya kerusakan miokardium. CK-MB akan meningkat saat terjadi infark miokard, angina pectoris, operasi jantung dan hipoterooidisme (Prasetyo dkk., 2014). Sensitivitas CK-MB terhadap infark miokard ialah 100%, sehingga sampai saat ini masih menjadi *gold standar* dalam penetapan diagnosis infark miokard (Chalik dkk., 2014). Kadar CK-MB akan meningkat 3-12 jam setelah onset infark dan akan mencapai puncak setelah 18-24 jam, setelah itu akan kembali normal dalam 48-72 jam (Prasetyo dkk., 2014).

II.2.1.2 Laktat Dehidrogenase (LDH)

Selain CK-MB, terdapat beberapa penanda biokimia lain yang juga digunakan sebagai penanda biokimia yang digunakan untuk mendiagnosis infark miokard, salah satunya ialah isoenzim Laktat Dehidrogenase (LDH) (Chalik dkk., 2014). LDH merupakan enzim utama yang berperan dalam

katalisis piruvat menjadi laktat dan telah terbukti dapat meregulasi penyakit pada jantung (Yang *et al.*, 2022). Katalisis merupakan proses mempercepat laju reaksi kimia dengan menambahkan zat yang disebut katalis tanpa mengalami suatu perubahan secara permanen (Sukmawati dkk, 2022). Ketika terjadi kematian sel, enzim yang terdapat di dalam sel akan dilepaskan ke aliran darah, oleh karena itu pada pasien yang mengalami kematian sel akan terjadi peningkatan aktivitas enzimatik pada serumnya. Pengukuran terhadap kadar LDH sebagai penunjang diagnosis infark miokard memiliki dua keuntungan yaitu kadar LDH akan mengalami peningkatan elevasi selama 6-8 hari setelah serangan dan pengujiannya sangat mudah dilakukan dibandingkan dengan metode teknis lainnya (Jha *et al.*, 2021).

II. 3 Fukoidan

Fukoidan pertama kali ditemukan pada tahun 1913 dan saat ini telah menarik perhatian dari berbagai kalangan karena telah diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis seperti **agen hipolipidemik**, antikoagulan, anti inflamasi, anti tumor, antivirus dan efek biologis lainnya. Fukoidan dapat diperoleh dari ekstrak alga coklat dan rumput laut seperti: *Ascophyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus*, **Sargassum** dan sejenisnya (Satyarsa dkk., 2019). Fukoidan merupakan polisakarida yang terdapat pada alga coklat. Polisakarida ini tersusun dari gugus L-fucose dan sulfat serta proporsi galaktosa, rhamnosa, xylose dan mannosa yang berbeda. Fukoidan ditemukan pada dinding sel alga coklat, dimana struktur kimianya sangat

bervariasi tergantung dari spesies, lokasi tempat tumbuh, musim panen, serta metode ekstraksinya (Wang *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian Sadvika *et al* (2022), kandungan fukosantin dan fukoidan pada alga coklat memiliki potensi yang dapat dikembangkan sebagai agen antiaterosklerosis karena efek antioksidannya yang dapat menginduksi peningkatan ekspresi factor transkripsi kunci dalam memperkuat *antioxidant defense machinery* dan menurunkan ROS. Selain itu, alga coklat juga memiliki aktivitas sebagai antidislipidemia yang potensial yang dapat menurunkan kadar LDL, TG, TC dan meningkatkan kadar HDL.

II. 4 Hewan Coba

Dalam penelitian biomedik dan kedokteran secara *in vivo*, seringkali dijumpai permasalahan etik jika digunakan manusia sebagai subjek penelitian tersebut. Penelitian pada manusia secara etik dapat dilakukan jika telah dilakukan uji laboratorium hingga tuntas dan terbukti tidak memiliki efek toksik. Oleh karena itu, dibutuhkan subjek lain sebagai model penelitian skala laboratorium untuk penilaian praklinis sehingga dapat dikembangkan dan diujikan pada manusia (Handajani, 2021).

Hewan coba merupakan hewan yang dipelihara atau ditanakkan khusus untuk digunakan dalam penelitian biologis dan biomedik sesuai dengan syarat dan standar yang diperlukan dalam penelitian (Kurniawan dkk., 2018). Secara umum, hewan coba yang sering digunakan untuk penelitian biomedik, kedokteran maupun farmasi ialah mencit, tikus, kelinci, anjing dan kera (Handajani, 2021).



Gambar 2. *Rattus norvegicus*

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Wahyurianto (2022), ialah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Subfamili : Murinae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus*

Tikus dan juga mencit merupakan spesies yang telah lama digunakan sebagai model hewan dalam penelitian biomedis karena memiliki kesamaan anatomis, fisiologis dan genetik dengan manusia. Tikus, mencit dan manusia memiliki sekitar 30.000 gen dan ketiga spesies tersebut memiliki kesamaan gen sekitar 95%. Selain itu, terdapat beberapa keuntungan dalam penggunaan hewan pengerat sebagai model hewan yaitu ukuran tubuh yang kecil sehingga hanya membutuhkan sedikit ruang dan mudah untuk dipelihara, waktu kehamilan singkat tetapi

jumlah keturunan yang relatif banyak, perkembangan menjadi dewasa cukup cepat dan siklus hidup singkat serta memiliki sumber daya genetik yang melimpah (Bryda, 2013).