

**OPTIMASI EFEK FUCOIDAN DARI EKSTRAK SARGASSUM SP. SEBAGAI
PROMOTOR MOBILISASI MESENCHYMAL STEM CELLS (MSCs) DALAM
MENURUNKAN PEMBENGKAKAN SENDI PADA OSTEOARTRITIS SECARA
IN VIVO**

TUGAS AKHIR

**Diajukan untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



Oleh:

Andrian Triwibawanto

NIM: 125070100111083

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2015

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**OPTIMASI EFEK FUCOIDAN DARI EKSTRAK *SARGASSUM SP.* SEBAGAI
PROMOTOR MOBILISASI *MESENCHYMAL STEM CELLS* (MSCs) DALAM
MENURUNKAN PEMBENGKAKAN SENDI PADA OSTEOARTRITIS
SECARA IN VIVO**

Oleh:

Andrian Triwibawanto

NIM: 125070100111083

Telah mendapatkan penghargaan setara emas (Juara I) dalam:

Pekan Ilmiah Nasional (PIMNAS) XXVII

Semarang, 25 – 29 Agustus 2014

Pembimbing I,

dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, M.Kes, SpPK

NIP. 197 005 261 997 022 005

Mengetahui,
Ketua Jurusan Kedokteran

Prof. Dr. dr. Teguh W. Sardiono, DTM&H, MSc, SpParK

NIP. 19520410 198002 1 001

SURAT KEPUTUSAN DEKAN



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**KEPUTUSAN DEKAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
Nomor: 46 B/SK/UN10.7/KM/2014**

TENTANG

**PEMBERIAN PENGHARGAAN KEPADA MAHASISWA BERPRESTASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
PESERTA PIMNAS XXVII DAN ATAU KOMPETISI NASIONAL
TINGKAT KEMENTERIAN / DIKTI / LIPI TAHUN AKADEMIK 2013/2014**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA,

- Menimbang :**
- a. bahwa untuk peningkatan atmosfer akademik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya perlu di tingkatkan kegiatan-kegiatan kemahasiswaan yang bernuansa akademis
 - b. bahwa dalam meningkatkan motivasi dan mendorong partisipasi para mahasiswa dalam kegiatan yang bernuansa tersebut perlu adanya penghargaan
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan b, perlu diterbitkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya tentang Pemberian Penghargaan Kepada Mahasiswa Berprestasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Peserta Pimnas XXVII dan atau Kompetisi Nasional Tahun Akademik 2013/2014
- Mengingat :**
- 1. Undang-undang Nomor : 20 Tahun 2003 Tentang Sistem Pendidikan Nasional;
 - 2. Undang-undang No. 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi;
 - 3. Peraturan Pemerintah Nomor : 17 Tahun 2010 jo Nomor : 66 Tahun 2010 tentang Pengelolaan dan Penyelenggaraan Pendidikan;
 - 4. Keputusan Mendiknas Republik Indonesia No. 232/U/2000 tentang Pedoman Penyusunan Kurikulum Pendidikan Tinggi dan Penilaian Hasil Belajar Mahasiswa;
 - 5. Keputusan Mendiknas Republik Indonesia No. 080/O/2002 tentang Statuta Universitas Brawijaya;
 - 6. Keputusan Rektor Universitas Brawijaya Nomor : 074/SK/2005 tentang Organisasi dan Tata Kerja Universitas Brawijaya;
 - 7. Surat Keputusan Rektor Universitas Brawijaya No. 049/SK/2011 tentang Pemberhentian dan Pengangkatan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Periode 2011 – 2015;
- Memperhatikan :**
- Hasil pada PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang yang diselenggarakan pada tanggal 25-29 Agustus 2014 dan atau Kompetisi-kompetisi Nasional Tingkat Kementerian / DIKTI / LIPI yang diikuti para mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya selama Tahun Akademik 2013/2014



MEMUTUSKAN

- Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA TENTANG PEMBERIAN PENGHARGAAN KEPADA MAHASISWA BERPRESTASI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA PESERTA PIMNAS XXVII DAN ATAU KOMPETISI NASIONAL TINGKAT KEMENTERIAN / DIKTI / LIPI TAHUN AKADEMIK 2013/2014;
- KESATU : Memberikan Penghargaan kepada Mahasiswa anggota Tim PIMNAS dan atau peserta Kompetisi-kompetisi Tingkat Nasional Tahun 2014 Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Tahun Akademik 2013/2014 yang susunan anggotanya seperti tercantum dalam lampiran Surat Keputusan ini;
- KEDUA : Bentuk penghargaan berupa pembebasan para anggota Tim Mahasiswa dari kewajiban akademis pembuatan Karya Ilmiah Tugas Akhir regular, dengan tetap berkewajiban menyerahkan naskah karya ilmiah yang diikutinya oleh masing-masing mahasiswa;
- KETIGA : Memberikan nilai prestasi Akademis A pada Karya Ilmiah Tugas Akhir bagi setiap mahasiswa anggota TIM oleh karena capaian prestasi berskala nasional yang diperoleh pada PIMNAS XXVII dan atau Kompetisi-kompetisi Nasional Tingkat Kementerian / DIKTI / LIPI pada Tahun Akademik 2013/2014.
- KEEMPAT : Memberikan dana pembinaan kepada setiap kelompok dari Tim Mahasiswa sesuai dengan capaian prestasi pada PIMNAS XXVII dan Kompetisi-kompetisi Nasional;
- KELIMA : Menugaskan kepada lembaga-lembaga di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang terkait dengan ini untuk menindaklanjuti keputusan ini;
- KEENAM : Keputusan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan;
- KETUJUH : Apabila dikemudian hari ternyata terdapat kekeliruan dalam keputusan ini akan diperbaiki sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di : Malang
Pada tanggal : 05 SEP 2014



Tembusan :

1. Rektor Universitas Brawijaya;
2. Para Pembantu Dekan di Lingkungan FKUB;
3. Para Ka. Jur. dan KPS di Lingkungan FKUB;
4. Para Ka. Lab. di Lingkungan FKUB;
5. Presiden BEM FKUB;

Lampiran Keputusan Dekan FKUB
 Nomor : 146 B /SK/UN10.7/KM/2014
 Tanggal : 05 SEP 2014

**PEMBERIAN PENGHARGAAN KEPADA MAHASISWA BERPRESTASI
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
 PESERTA PIMNAS XXVII DAN ATAU KOMPETISI NASIONAL
 TINGKAT KEMENTERIAN / DIKTI / LIPI TAHUN AKADEMIK 2013/2014**

NO.	NAMA MAHASISWA	NIM	KEGIATAN	TINGKAT KEGIATAN	RAIHAN PRESTASI
1	Khoirunisah Dwi Hartanti	115070100111090	PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang	Nasional	Emas
	Aditya Indra M	0910710025			
	Alan Vahlevi	115070101111014			
	Andrian Wibawanto	125070100111083			
	Surya Imam Muhammad	125070107111047			
2	Thoha Muhajir A	125070100111063	PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang	Nasional	Emas
	Fredo tamara	0910710077			
	Oktavia Rahayu Adianingsih	105070500111029			
	Ardina Pramesti Putri	105070501111009			
	Angi Nurkhairina	115070506111001			
3	Stefan Bran Kanigia	115070107111063	PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang	Nasional	Finalis
	Lazuardiah Anandi	115070107111053			
	Rezi Redanita Ratnasari	115070100111096			
	Kharisma Ogil Rosandy	125070107121012			
	Intan Kautsarani	125070107121008			
4	Fitri Amelia	115070400111007	PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang	Nasional	Finalis
	Tiana Pustaka	115070400111002			
	Fahmi Tsani Irsyadi	115070400111003			
	Ardian Ayu Fitriana	115070400111004			
	Yuliana Seputra	125070400111029			
5	Putri Fitri Alfiantya	115070107111061	PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang	Nasional	Finalis
	Oktavia Rahayu Adianingsih	105070500111029			
	Zulkarnaen	105070500111023			
	Alif Fariz Jazmi	125070107111051			
	Sitti Ayu Hemas N.	125070100111093			
6	Wildan Mochamad Ridho	125070500111026	PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang	Nasional	Finalis
	Lizziyannida	115070507111007			
	Zurniatu Sholihah	105070500111040			
	Desie Suci P.S	105070500111003			
	Satya Hanggara Putra Patama	125070100111103			
7	Pipit Sulistiyani	105070500111012	PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang	Nasional	Finalis
	Edwina Narulita SA	115070200111005			
	Erlin Aditia P	125070500111015			
	Rosida Dewi A	125070507111001			
8	Angi Nurkhairina	115070506111001	PIMNAS XXVII Tahun 2014 Universitas Diponegoro, Semarang	Nasional	Finalis
	Fredo tamara	0910710077			
	Oktavia Rahayu Adianingsih	105070500111029			
	Ardina Pramesti Putri	105070501111009			
	Thoha Muhajir Albaar	125070100111063			

NO.	NAMA MAHASISWA	NIM	KEGIATAN	TINGKAT KEGIATAN	RAIHAN PRESTASI
9	Furqan Hidayatullah	105070100111090	PIMNAS XXVII	Nasional	Finalis
	Cakra Parindra	115070107121010	Tahun 2014		
	Veriyna Setiabudhi	125070100111025	Universitas		
	Sayyida Kamila Zaini	125070100111011	Diponegoro, Semarang		



Dr. H. Karyono Mintaroem, Sp.PA
NIP.195011161980021001

SERTIFIKAT PEMENANG PIMNAS



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI
DIAGRAM PENGHARGAAN**

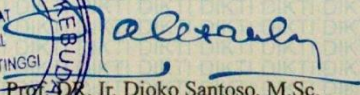
Nomor: 14/E.E5/LL/2014

Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia memberikan penghargaan kepada:

Nama : **Andrian Triwibawanto**
Perguruan Tinggi : **Universitas Brawijaya**

Atas prestasinya dalam penyusunan dan presentasi ilmiah PKM-P yang berjudul:
J-REST (Joint Regeneration and Conservation Therapy): Pengembangan Terapi Osteoarthritis Berbasis Mobilisasi Mesenchymal Stem Cells (MSC) dan Lubrikasi Sendi Menggunakan Fucoidan dari Sargassum sp. pada Hewan Model Osteoarthritis
dan dinyatakan sebagai penerima penghargaan setara **Setara Emas**

Pada Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional (PIMNAS) XXVII tahun 2014 yang diselenggarakan pada tanggal 25 s.d. 29 Agustus 2014 bertempat di Universitas Diponegoro, Semarang sesuai dengan Keputusan Dewan Juri PIMNAS nomor : 02/SK/PIMNAS XXVII/UNDIP/2014 tanggal 28 Agustus 2014.

Jakarta, 29 Agustus 2014
Direktur Jenderal

Prof. Dr. Ir. Djoko Santoso, M.Sc.
NIP. 19530909 197803 1 003





**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI
PIAGAM PENGHARGAAN**

Nomor: 14/E.E5/LL/2014

Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia memberikan penghargaan kepada:

Nama : **Andrian Triwibawanto**
Perguruan Tinggi : Universitas Brawijaya
Bidang Kegiatan : Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian (PKM-P)
Judul : *J-REST (Joint Regeneration and Conservation Therapy): Pengembangan Terapi Osteoarthritis Berbasis Mobilisasi Mesenchymal Stem Cells (MSC) dan Lubrikasi Sendi Menggunakan Fucoidan dari Sargassum sp. pada Hewan Model Osteoarthritis*

Atas peran sertanya dalam rangka mengikuti "PEKAN ILMIAH MAHASISWA NASIONAL" (PIMNAS) XXVII pada tanggal 25 s.d 29 Agustus 2014 yang diselenggarakan oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan bekerjasama dengan Universitas Diponegoro, Semarang sebagai:

PENYAJI TINGKAT NASIONAL

Jakarta, 29 Agustus 2014

Direktur Jenderal

[Signature]
Prof. DR. Ir. Djoko Santoso, M.Sc.
NIP. 19530909 197803 1 003

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



*Tugas Akhir ini kupersembahkan
untuk ibunda dan ayahanda tercinta
yang senantiasa melimpahkan cinta
dan kasih sayangnya untukku*

KATA PENGANTAR

Ucapan rasa syukur yang sebesar-besarnya patut penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas limpahan rahmat dan petunjukNya naskah tugas akhir ini bisa selesai tepat pada waktunya.

Lewat judul: “Optimasi Efek Fucoidan dari Ekstrak *Sargassum sp.* sebagai Promotor Mobilisasi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dalam Menurunkan Pembengkakan Sendi pada Osteoarthritis secara In Vivo”, penulis sangat berharap esensi dari penelitian ini dapat terpaparkan secara menyeluruh kepada khalayak umum. Penyakit osteoarthritis menjadi ancaman tersendiri bagi kehidupan manusia. Maraknya kejadian penyakit ini di usia tua, sementara pengobatan untuk saat ini masih belum menjanjikan, membuat penulis berusaha untuk menutup kekurangan tersebut dengan menggali sumber inovasi baru yang berdaya efisien lebih tinggi, yakni dengan memanfaatkan ganggang coklat yang jarang sekali dilirik oleh sebagian besar orang, sebagai bahan baku dari pengobatan masa depan.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penelitian dan pelaporan hasil ini melibatkan banyak sekali tokoh. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan dukungan institusional terhadap proses belajar saya di kampus Universitas Brawijaya tercinta,
2. dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, M.Kes, SpPK, selaku pembimbing penelitian saya, baik semasa kompetisi Pekan Ilmiah Nasional maupun dalam proses pembuatan tugas akhir yang merupakan manifestasi lanjutan dari penelitian ini,
3. Yang tercinta Ibunda Siti Muslimah dan Ayahanda Tukimun yang senantiasa menghantarkan kehangatan doa dan dukungan moral serta material dalam usaha saya menempuh pendidikan selama ini,
4. Untuk anggota tim PKM “J-Rest” yang telah menjadi motor penggerak, hingga saya bisa pergi sejauh ini: Mbak Khoirunnisah Dwi Hartanti, Mas Aditya Indra M., Mas Alan Vahlevi, dan Surya Iman M.,
5. Bagi insan-insan yang menyumbang bahan bakar semangat untuk menyelesaikan penelitian ini hingga akhir. Yang hadir di saat kapan pun

posisi roda kehidupan saya berputar, adalah sahabat saya: Syaiful Arifin, Lintang Widya S., Febriana Rizky R., Haamim Sajdah S., Riski Bagus S., Sitti Ayu Hemas., Alif Fariz Jazmi., Patan Ahmad S., teman-teman dari Pendidikan Dokter angkatan 2012, terutama kelas reguler B, Seluruh rekan dari organisasi LSIM dan Medical Choir,

6. Tak lupa untuk para staf administrasi dan laboratorium FKUB, serta Universitas Brawijaya, yang turut membantu kelancaran penelitian ini,
7. Serta kepada semua pihak yang ikut terlibat, namun tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Akhirnya, penulis sangat berharap agar penelitian ini memberikan dampak yang positif bagi masyarakat, khususnya di bidang kesehatan. Dan seperti halnya tiada gading yang tak retak, penulis yakin bahwa tulisan ini jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran membangun demi perbaikan selanjutnya sangat penulis harapkan.

Malang, 22 November 2015

Penulis



ABSTRAK

Triwibawanto, Andrian. 2015. *Optimasi Efek Fucoidan dari Ekstrak Sargassum sp. sebagai Promotor Mobilisasi Mesenchymal Stem Cells (MSCs) dalam Menurunkan Pembengkakan Sendi pada Osteoarthritis secara In Vivo*. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, M.Kes, SpPK.

Pada proses penuaan, osteoarthritis merupakan permasalahan yang tidak dapat dihindari. Sementara itu, metode pengobatan saat ini masih terbatas pada pengurangan gejala dan terapi bedah yang dinilai kurang efektif dan cenderung mahal. Dengan memanfaatkan konsep regenerasi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs), penelitian ini bertujuan untuk membuktikan potensi Fucoidan yang terdapat di dalam *Sargassum sp.* sebagai agen yang membantu mobilisasi *stem cell* menuju tempat lesi sendi. Studi eksperimental menggunakan *randomized post-test only control group design* dilakukan terhadap sembilan kelompok tikus wistar jantan yang masing-masing terdiri dari empat ekor tikus ($n = 4$). Sembilan kelompok dibedakan menjadi satu kelompok kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif, satu kelompok kontrol terapi steroid, dan sisanya merupakan kelompok perlakuan. Variabel yang diukur dalam penelitian ini adalah penurunan diameter pembengkakan sendi terhadap pemberian injeksi Fucoidan dan/atau steroid setelah diinjeksikan CFA untuk menginduksi osteoarthritis sebelumnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengaruh terapi yang diberikan terhadap diameter sendi tikus secara umum menunjukkan nilai $p = 0,000$ (Anova, $p < 0,05$) yang sangat signifikan. Kelompok kontrol terapi steroid mampu mengurangi ukuran diameter sendi, namun tidak sampai mendekati tikus yang normal dengan nilai $p = 0,012$ (*post hoc*, $p < 0,05$). Selain itu, tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan (*post hoc*, $p > 0,05$). Dan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, maka perbedaan yang paling signifikan terletak pada kelompok perlakuan Fucoidan dosis 40 mg/kgBB. Kesimpulannya, Fucoidan mampu dioptimasi menjadi suatu promotor dari mobilisasi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dalam rangka proses regenerasi sendi yang rusak akibat osteoarthritis. Saran dari penulis, bahwa penelitian ini dapat dilanjutkan sampai didapatkan dosis yang paling cocok untuk diterapkan pada manusia.

Kata kunci: osteoarthritis, fucoidan, *sargassum sp.*, *mesenchymal stem cells* (MSCs)

ABSTRACT

Triwibawanto, Andrian. 2015. *Optimization on Fucoidan Effect Derived from Sargassum sp. as a Promotor of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Mobilization for Decreasing the Joint Edema in Osteoarthritis by In-Vivo*. Final Assignment, Medical Doctor, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisor: (1) dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, M.Kes, SpPK.

Along the aging process, osteoarthritis become an inescapable problem. Meanwhile, its treatment methods are still narrowed into the symptomatic regiment and replacement surgery, which are not effective enough and relatively expensive. By using the regeneration concept of Mesenchymal Stem Cels (MSCs), author tends to prove and optimize the Fucoidan from the *Sargassum sp.*, on promoting stem cells mobilization into the site of lesion. This experimental study using randomized post-test only control group design, and was conducted into nine groups of male rat (Wistar strain). Each group had four rats ($n = 4$). The groups were divided into: one negative control group, one positive control group, one steroid therapy control group, and the rests were experimental groups. Measured variable in this research is the shrinkage of articulation swelling due to Fucoidan and/or steroid intraarticular injection, which had been inflamed by CFA before. The result shows the great significancy of fucoidan therapy by p value = 0.000 (Anova, $p < 0.05$). Steroid control group also gives p value = 0.012 (post hoc, $p < 0.05$). Since, there are no significant difference between negative control and experimental group (post hoc, $p > 0.05$). According to the comparison of experimental groups and positive control group, the greatest significancy was appeared on Fucoidan with 40 mg/kgBB dose. So, the conclusion is Fucoidan become a very potent candidate for joint regeneration therapy by using the term of Mesenchymal Stem Cells mobilization. And as a suggestion, this research has to be continued for achieving the rational dose for common usage.

Keywords: osteoarthritis, fucoidan, sargassum sp., mesenchymal stem cells (MSCs)

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT KEPUTUSAN DEKAN	iii
SERTIFIKAT PEMENANG PIMNAS	vii
KATA PENGANTAR	x
ABSTRAK	xii
ABSTRACT	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat	4
1.4.1 Manfaat Akademik	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Osteoarthritis	6

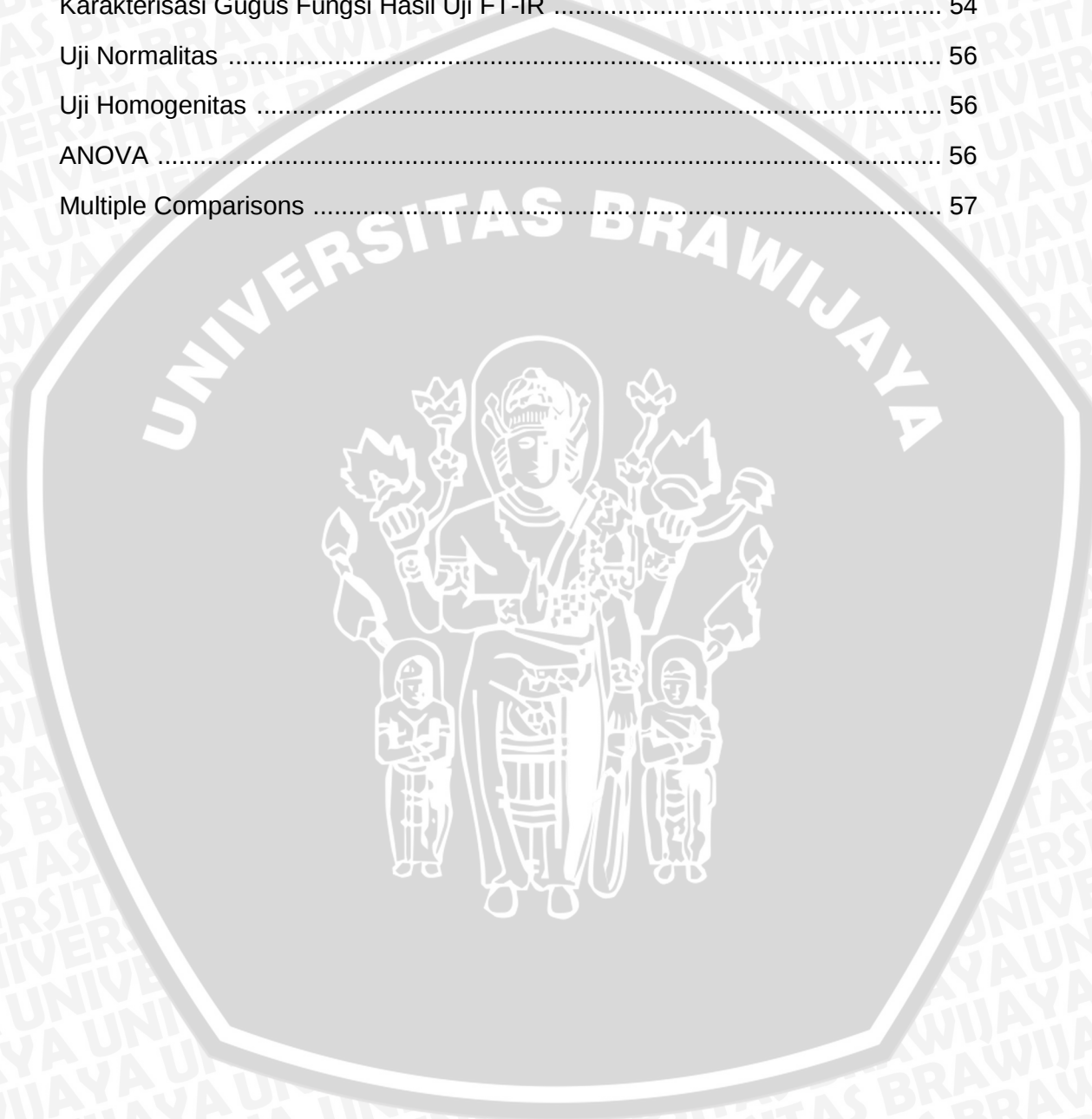
2.1.1	Definisi.....	6
2.1.2	Epidemiologi.....	7
2.1.3	Etiologi dan Faktor Risiko.....	8
2.1.4	Patofisiologi.....	10
2.1.5	Manifestasi Klinis.....	14
2.1.6	Terapi Saat Ini.....	16
2.2	Fucoidan.....	18
2.3	Sargassum sp.....	21
2.4	Mesenchymal Stem Cell (MSC).....	22
	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	26
3.1	Kerangka Konsep.....	26
3.2	Hipotesis Penelitian.....	28
	METODE PENELITIAN.....	29
4.1	Desain Penelitian.....	29
4.2	Populasi dan Sampel.....	30
4.3	Tempat dan Waktu Pelaksanaan.....	30
4.4	Variabel.....	31
4.5	Definisi Operasional.....	32
4.5.1	Hewan coba.....	32
4.5.2	CFA.....	32
4.5.3	Fucoidan.....	32
4.5.4	4.5.4 Steroid.....	32
4.6	Metode Koleksi Data.....	32
4.7	Alat dan Bahan.....	33
4.7.1	Ekstraksi Fucoidan dari <i>Sargassum sp.</i>	33
4.7.2	Perawatan tikus.....	33
4.7.3	Induksi Osteoarthritis.....	34
4.7.4	Pemberian Terapi.....	34
4.7.5	Pengukuran Diameter Sendi.....	34
4.8	Prosedur Penelitian.....	35
4.8.1	Ekstraksi Fucoidan dari <i>Sargassum sp.</i>	35
4.8.2	Induksi Osteoarthritis.....	35
4.8.3	Pemberian Terapi.....	36
4.8.4	Pengukuran Diameter.....	36
4.9	Analisis Data.....	36

4.10	Jadwal Kegiatan	37
HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA		38
5.1	Hasil Penelitian	38
5.2	Analisis Data	39
PEMBAHASAN		40
6.1	Fucoidan sebagai Fokus Penelitian	40
6.2	Pengaruh Fucoidan terhadap Diameter Sendi	41
KESIMPULAN & SARAN		43
7.1	Kesimpulan	43
7.2	Saran	43
DAFTAR PUSTAKA		44



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1	37
Karakterisasi Gugus Fungsi Hasil Uji FT-IR	54
Uji Normalitas	56
Uji Homogenitas	56
ANOVA	56
Multiple Comparisons	57



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Diagram Patogenesis Osteoarthritis	13
Gambar 2.2 Guideline OARSI dalam Manajemen Non-Surgical Osteoarthritis	18
Gambar 2.3 <i>Sargassum sp.</i>	21
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	26
Gambar 4.1 Desain Penelitian	29
Gambar 5.1 Grafik Rata-Rata Diameter Sendi Tikus	38
Absorption Band Uji FT-IR Ekstraksi Fucoidan	54



DAFTAR SINGKATAN

ADAM	: <i>A Disintegrin and Metalloproteinase</i>
ADAMTs	: <i>A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motives</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
Anti-CCP	: <i>Anti-Cyclic Citrullinated Peptide</i>
BMP-4	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
BMSC	: <i>Bone Marrow Stem Cell</i>
C3	: <i>Complement 3</i>
CD34	: <i>Cluster of Differentiation 34</i>
CFA	: <i>Complete Freund's Adjuvant</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase 2</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CXCR4	: <i>Cysteine-X-Cysteine Chemokine Receptor 4</i>
FCSP	: <i>Fucose Containig Sulfated Polysaccharides</i>
FGF-2	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>
MAP	: <i>Mitogen Activated Protein</i>
MMP	: <i>Matrix Metallo-Proteinase</i>
MSCs	: <i>Mesechymal Stem Cells</i>
NICE	: <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NSAID	: <i>Non-Steroid AntiInflammatory Drug</i>
OA	: <i>Osteoarthritis / Osteoartritis</i>
OARSI	: <i>Osteoarthritis Research Society International</i>
RA	: <i>Rheumatoid Arthritis</i>
SDF-1	: <i>Stromal Derivate Factor-1</i>
Sel B	: <i>Sel Limfosit Bone Marrow / Bursa of Fabricus</i>
Sel T	: <i>Sel Limfosit Thymus</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
UHH	: <i>Umur Harapan Hidup</i>
USA	: <i>United State of America</i>

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Pernyataan Keaslian Tulisan	53
Lampiran 2 Pemeriksaan Kemurnian Ekstrak Fucoidan	54
Lampiran 3 Hasil Analisis SPSS	56
Lampiran 4 Lembar Pengesahan Etik	59
Lampiran 5 Dokumentasi Kegiatan	56
Lampiran 6 Dokumentasi PIMNAS	62
Lampiran 7 Poster PIMNAS	64



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) atau sering disebut sebagai *osteoarthrosis*, adalah radang sendi degeneratif yang merupakan kelompok abnormalitas secara mekanis melibatkan sendi, termasuk kartilago artikuler dan tulang subkondral. Walaupun memiliki nama demikian, *osteoarthritis* tidak dikelompokkan ke dalam penyakit inflamasi (Berenbaum, 2014).

Prevalensi terjadinya gangguan fungsi sendi yang bersifat irreversibel ini sangat tinggi, hingga mencapai 45% pada sendi lutut, dan 25% pada sendi panggul dari seluruh penderita *osteoarthritis*. Hal ini menjadi tren terhadap ratusan ribu operasi penggantian sendi lutut dan panggul, serta menyebabkan pengeluaran biaya hingga mencapai 15 milyar dolar per tahunnya di seluruh dunia (Singh, 2012).

Penyebab dari penyakit ini sangat beragam, mulai dari herediter, proses perkembangan, metabolik, dan juga beban mekanis. Sehingga *osteoarthritis* sering disebut sebagai penyakit multifaktorial. Proses ini didahului dengan ketidakstabilan antara degradasi dan sintesis pada kartilago sendi. Sehingga menyebabkan beberapa bagian tulang tidak terproteksi oleh kartilago, dan menjadi rentan bergesekan ataupun rusak. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya nyeri sendi kronis dan gangguan pada fungsi sendi tersebut (Richter, 2006; Moskowitz, 2007; Khan, 2012, Conaghan, 2014).

Penyakit *osteoarthritis* telah menjadi penyebab kecacatan kronis bagi penderitanya. Di negara-negara besar, prevalensi penyakit ini telah mencapai angka 1,9 juta di negara Australia, 8 juta di negara Inggris, dan 27 juta penduduk di negara Amerika Serikat (Manen, 2012).

Terapi yang telah dilakukan selama ini meliputi latihan fisik, modifikasi gaya hidup, dan analgesik berupa NSAID sebagai terapi lini pertama (Flood, 2010). Bahkan beberapa kasus yang berat memerlukan bedah penggantian sendi, atau dikenal dengan *Arthroplasty*, untuk memperbaiki kualitas hidup (Santaguida, 2008).

Peningkatan prevalensi *osteoarthritis* serta tidak adanya metode pengobatan yang efektif hingga saat ini menyebabkan *osteoarthritis* menjadi salah satu penyakit yang menarik perhatian banyak peneliti untuk mengembangkan suatu strategi pengobatan baru yang lebih efektif. Salah satu model terapi yang saat ini sedang menjadi perhatian para peneliti adalah penggunaan *Mesenchymal Stem Cell* (MSC). MSC memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel, termasuk mampu untuk beregenerasi menjadi kartilago sendi yang mana diasumsikan dapat menggantikan kartilago yang rusak pada keadaan *osteoarthritis* (Brighton, 1997). Selain itu MSC juga mempunyai kemampuan sebagai imunomodulator (Ryan, 2005) sehingga berpotensi untuk mencegah inflamasi yang berlebihan sebagai dampak dari proses degradasi, serta mengurangi nyeri yang terjadi pada *osteoarthritis* (Korbling, 2003; Semedo, 2009).

Teori tentang MSC ini telah berkembang pesat sejak ditemukan dan diujicobakan pada tahun 1995 (Wang, 2012), termasuk bagaimana cara

menginisiasi terjadinya mobilisasi MSC tersebut sehingga tepat pada organ sasaran.

Dari berbagai penelitian, ditemukan bahwa senyawa polisakarida sulfat bernama Fucoidan mampu memobilisasi MSC menuju organ sasaran dengan meningkatkan ekspresi reseptor CXCR4 pada permukaan MSC (Irhimeh, 2007). Selain itu, Fucoidan dapat meningkatkan sekresi *Stromal Derivate Factor-1* (SDF-1) dan meningkatkan aktivitas neutrophil elastase (Sweeney, 2002; Petit, 2002). Fucoidan juga mampu mencegah degradasi dan meningkatkan sintesis asam hyaluronat (Udani, 2012). Asam hyaluronat merupakan komponen yang berperan penting sebagai pelumas alami sendi untuk meningkatkan fungsi sendi dan mencegah kerusakan akibat gesekan antar sendi berlebihan pada osteoarthritis (Moreland, 2002).

Fucoidan banyak terkandung dalam alga coklat yang dikenal sebagai *Sargassum sp.* (Ale, 2014). Sementara itu, Indonesia sebagai negara maritim tentunya memiliki potensi yang sangat besar untuk menjadi negara penghasil ganggang di dunia. Berdasarkan identifikasi penelitian, terdapat sekitar 555 jenis rumput laut yang tumbuh di perairan Indonesia. Dan kabar baiknya, salah satu jenis alga yang banyak terdapat di Indonesia adalah jenis alga coklat seperti *Sargassum sp.* (Nindyaning, 2007).

Pemanfaatan rumput laut secara ekonomis sudah dilakukan oleh beberapa negara. Cina dan Jepang sudah memulai sejak tahun 1670 menggunakan rumput laut sebagai bahan obat-obatan, makanan tambahan, kosmetika, pakan ternak, dan pupuk organik. Ironisnya, di Indonesia sendiri, rumput laut hanya dibiarkan sebagai sampah lautan, mengapung, hanyut terbawa arus, ataupun terdampar di pinggir pantai (Suparmi, 2009).

Praktisnya, keadaan tersebut dapat dijadikan sebagai momentum acuan penelitian untuk memperkuat potensi ganggang coklat sebagai pilihan terapi *osteoarthritis* yang melimpah, efektif, praktis, dan harganya sangat terjangkau.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terapi dengan injeksi Fucoidan dari *Sargassum sp* dapat memperbaiki kerusakan sendi yang terjadi pada tikus model *osteoarthritis*?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan potensi Fucoidan sebagai metode pengobatan yang efektif dalam mempertahankan fungsi dan memperbaiki kerusakan sendi yang terjadi pada *osteoarthritis*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh terapi injeksi Fucoidan dari *Sargassum sp*. dalam mengurangi diameter pembengkakan sendi pada lutut tikus model *osteoarthritis*.

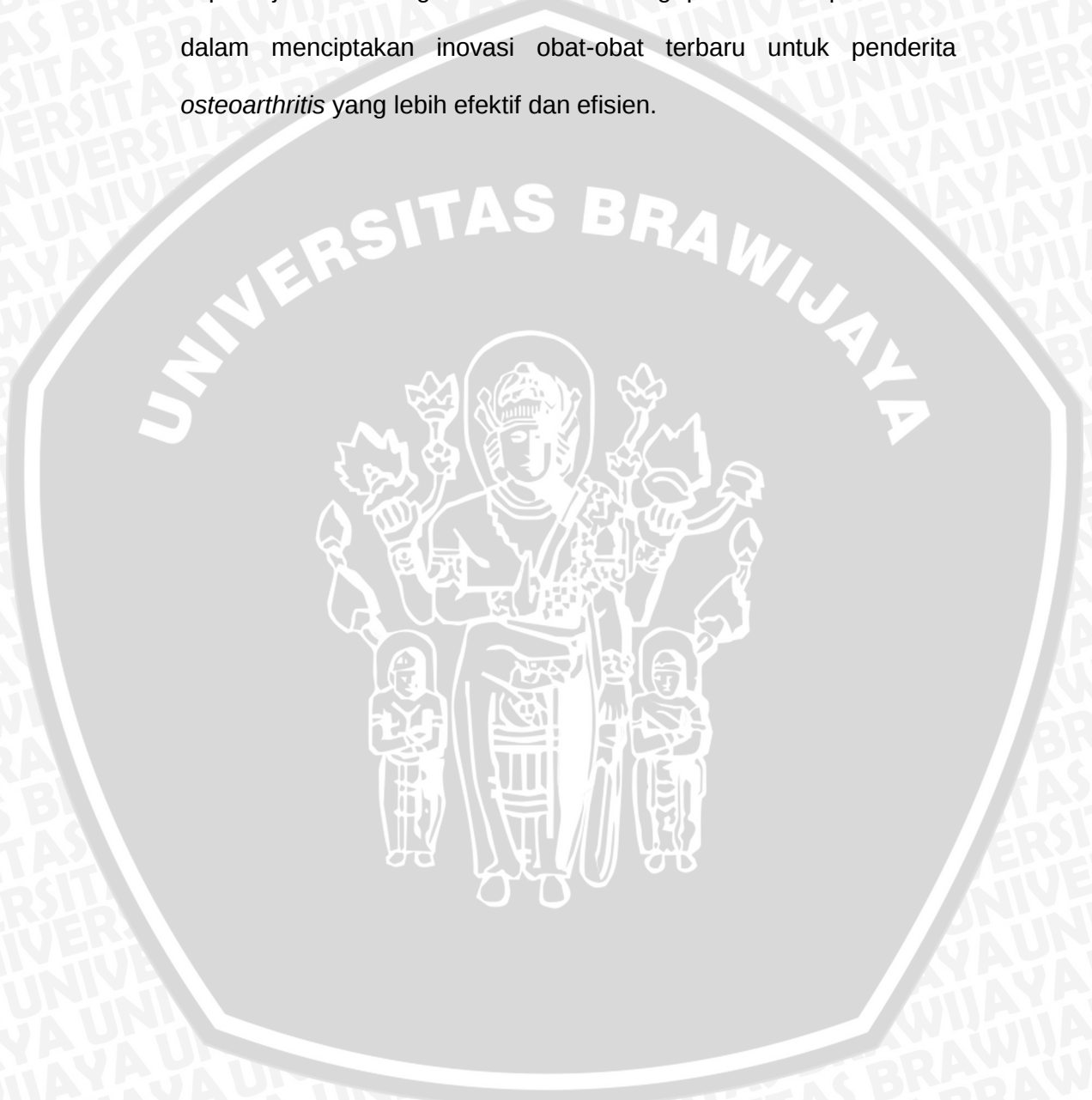
1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian mengenai terapi injeksi Fucoidan dari *Sargassum sp*. ini dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan dan ilmu pengetahuan, serta dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian pengembangan dalam bidang kesehatan pada tahap selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian mengenai terapi injeksi Fucoidan dari *Sargassum sp.* ini dapat dijadikan sebagai landasan teori bagi perusahaan pabrik obat dalam menciptakan inovasi obat-obat terbaru untuk penderita *osteoarthritis* yang lebih efektif dan efisien.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoarthritis

2.1.1 Definisi

Osteoarthritis merupakan radang sendi degeneratif yang masuk ke dalam kelompok abnormalitas secara mekanis, melibatkan sendi, termasuk kartilago artikuler, dan tulang subkondral. Walaupun memiliki nama demikian, *osteoarthritis* tidak dikelompokkan ke dalam penyakit inflamasi (Berenbaum, 2014). *Osteoarthritis* merupakan penyakit multifaktorial yang disebabkan proses mekanik seperti trauma dan beban berat pada sendi serta inflamasi yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya ketidakstabilan proses degradasi dan sintesis pada kartilago sendi. Pada *osteoarthritis* terjadi katabolisme yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya degradasi kartilago sendi. Degradasi tersebut menyebabkan terjadinya nyeri sendi kronis dan gangguan pada fungsi sendi tersebut (Richter, 2006; Moskowitz, 2007; Khan, 2012).

Osteoarthritis ini merupakan penyakit yang kronis, progresif, dan dapat memengaruhi segala jenis kelamin, usia, dan ras. Namun paling sering ditemukan pada usia tua dan pada obesitas (Arya, 2013; Uth, 2014).

McAlindon, et al (2014), menstratifikasikan *osteoarthritis* menjadi beberapa subfenotip. Yang pertama adalah *osteoarthritis* tipe

sendi, yang meliputi salah satu atau semua sendi lutut, dan lebih dari satu macam sendi yang melibatkan sendi lain seperti siku, pergelangan tangan, tulang belakang, dsb. Subfenotip berikutnya adalah *osteoarthritis* berdasarkan faktor komorbid yang mengikuti.

2.1.2 Epidemiologi

Osteoarthritis adalah penyakit sendi yang paling sering ditemukan di dunia. Berdasarkan laporan dari Joern (2010), sekitar sepertiga dari seluruh penduduk usia dewasa di seluruh dunia memiliki tanda-tanda radiologis khas dari *osteoarthritis* berupa osteofit.

Penyakit ini memiliki prevalensi yang cukup besar, yakni sekitar 60% untuk diturunkan secara genetik (Deshpande, 2013). Pada tahun 2011, sekitar 39 juta penduduk Amerika Serikat yang menderita penyakit *osteoarthritis* dan harus dirawat di rumah sakit menghabiskan dana sekitar 387 juta dolar Amerika. Sementara ratusan ribu operasi penggantian sendi lutut dan panggul menyebabkan pengeluaran biaya hingga mencapai 15 milyar dolar per tahunnya di seluruh dunia. Hal ini menjadikan *osteoarthritis* sebagai penyakit termahal nomor dua disana (Singh, 2012; Torio, 2013).

Prevalensi *osteoarthritis* total di Indonesia sendiri mencapai 34,3 juta orang pada tahun 2002 dan bertambah menjadi 36,5 juta orang pada tahun 2007. Diperkirakan 40% dari populasi usia diatas 70 tahun menderita *osteoarthritis*, dan 80% pasien *osteoarthritis* mempunyai keterbatasan gerak dalam berbagai derajat dari ringan sampai berat yang berakibat mengurangi kualitas hidupnya karena prevalensi yang cukup tinggi. Oleh karena sifatnya yang

kronik progresif, osteoarthritis mempunyai dampak sosio-ekonomi yang besar, baik di negara maju maupun di negara berkembang.

Sedangkan dari data USA – Bureau of the Census, Indonesia diperkirakan akan mengalami penambahan warga lansia terbesar di seluruh dunia antara tahun 1990-2025, yaitu sebesar 414%. Umur Harapan Hidup (UHH) orang Indonesia diperkirakan mencapai 70 tahun atau lebih, pada tahun 2015-2020 (Soeroso, 2006; Maharani, 2007).

2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Osteoarthritis diklasifikasikan menjadi primer (idiopatik) dan sekunder, berdasarkan penyebabnya. *Osteoarthritis* primer lebih cenderung tidak diketahui penyebabnya. Namun hal ini berkaitan erat dengan faktor risiko berupa genetik dan usia tua.

Sekitar 60% dari penyakit ini diturunkan secara genetik (Spector, 2004; Deshpande, 2013). Beberapa studi menunjukkan bahwa prevalensi yang besar didapatkan pada saudara kandung yang dekat, terutama pada kembar identik (Valdes, 2008).

Sementara prevalensi dari penyakit ini meningkat sesuai dengan penambahan usia, terutama pada usia 70 – 74 (Joern, 2010).

Osteoarthritis sekunder dapat disebabkan oleh berbagai macam penyakit lain yang mendasari, meliputi: penyakit kongenital atau perkembangan, faktor mekanik (hiperlaksitas, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome), inflamasi (penyakit rematik ataupun SLE), traumatik, infeksi, metabolik, endokrin, arthropathy neuropatik, dll (Arya, 2013).

Selain hanya beban mekanis, perkembangan osteoarthritis berkorelasi dengan riwayat trauma sendi dan juga obesitas (Coggon, 2001). Obesitas dulunya dikaitkan dengan predileksi pada penyakit sendi besar seperti pinggul dan lutut. Namun tidak menutup kemungkinan bahwa sendi yang bukan *weight bearing* juga dapat terkena dampak osteoarthritis. Hal ini berkaitan dengan metabolisme lemak tubuh (Pottie, 2006).

Secara gender, prevalensi pria sebelum menginjak usia 50 tahun lebih tinggi dibandingkan wanita pada usia yang sama. Namun setelah lebih dari 50 tahun, prevalensi wanita lebih tinggi menderita *osteoarthritis* dibandingkan pria. Perbedaan tersebut menjadi semakin berkurang setelah menginjak usia 80 tahun. Hal tersebut diperkirakan karena pada masa usia 50 – 80 tahun wanita mengalami pengurangan hormon estrogen yang signifikan (Felson, 1998). Perubahan hormon seks mengambil peranan penting dalam perkembangan *osteoarthritis*. Hal ini menjadikan alasan kenapa *osteoarthritis* juga mengalami peningkatan prevalensi pada wanita yang menopause, bila dibandingkan dengan pria pada usia yang sama (Tanamas et. al, 2011; Linn, 2012). Berdasarkan studi Blanchet (2007) menunjukkan bahwa tikus model yang memiliki hormon alami yang ada pada tikus betina menjadi bersifat lebih protektif terhadap *osteoarthritis* bila dibandingkan dengan injeksi hormon *dihydrotestosterone* pada tikus jantan.

Dari studi demografi, disimpulkan bahwa populasi kulit berwarna lebih banyak terserang *osteoarthritis* bila dibandingkan kulit putih. Sehingga kaitannya dengan ras, Asia memiliki risiko menderita

osteoarthritis lutut lebih tinggi dibandingkan Kaukasia (Setiyohadi, 2003).

Faktor-faktor risiko lain yang telah diteliti sebagai faktor risiko *osteoarthritis* lutut antara lain: kebiasaan merokok, kekurangan konsumsi vitamin D, osteoporosis, diabetes mellitus, hipertensi, hiperurisemi, histerektomi, menisektomi, riwayat trauma lutut, kelainan anatomis, serta kebiasaan bekerja dan aktivitas dengan beban berat (Tangtrakulwanich, 2006; Maharani, 2007).

Hubungan *osteoarthritis* dengan abnormalitas termasuk osteoporosis adalah dengan berdasarkan prinsip bahwa gerakan mekanis yang abnormal dari tulang akan mempercepat kerusakan dari jaringan tulang rawan sendi itu sendiri. Suatu studi menunjukkan bahwa banyak dari penderita osteoporosis yang juga memiliki kasus *osteoarthritis*. Selain itu, *osteoarthritis* banyak ditemukan pada pekerja fisik berat, terutama yang banyak menggunakan kekuatan yang bertumpu pada lutut. Seperti contohnya adalah kuli pelabuhan, petani dan penambang (Klippel, 1994; Hunter, 2002; Setiyohadi 2003).

2.1.4 Patofisiologi

Pertahanan sendi diperankan terutama oleh kartilago, serta didukung oleh jaringan yang lain lain yang meliputi kapsula, cairan sendi (*synovia*), ligamen, otot-otot, saraf sensori aferen, beserta tulang dasarnya. Kapsula dan ligamen sendi menentukan batas ruang gerak dari sendi. Cairan *synovial* mampu mengurangi gesekan antar kartilago pada permukaan sendi sehingga mencegah terjadinya kerusakan kartilago akibat gesekan. Selain itu, terdapat protein dalam cairan *synovial* yang disebut dengan protein *lubricin*, yang fungsinya untuk gel

pelumas. Protein ini dapat berhenti disekresikan apabila terjadi cedera dan peradangan pada sendi (Felson, 2008).

Pada dasarnya kartilago tersusun atas air, kolagen, dan proteoglikan. Terdapat dua jenis makromolekul utama pada kartilago, yaitu kolagen tipe dua dan *aggrecan*. Kolagen tipe dua terjalin dengan ketat, membatasi molekul-molekul aggrekan di antara jalinan-jalinan kolagen. *Aggrecan* adalah molekul proteoglikan yang berikatan dengan asam hialuronat dan memberikan kepadatan pada kartilago (Felson, 2008).

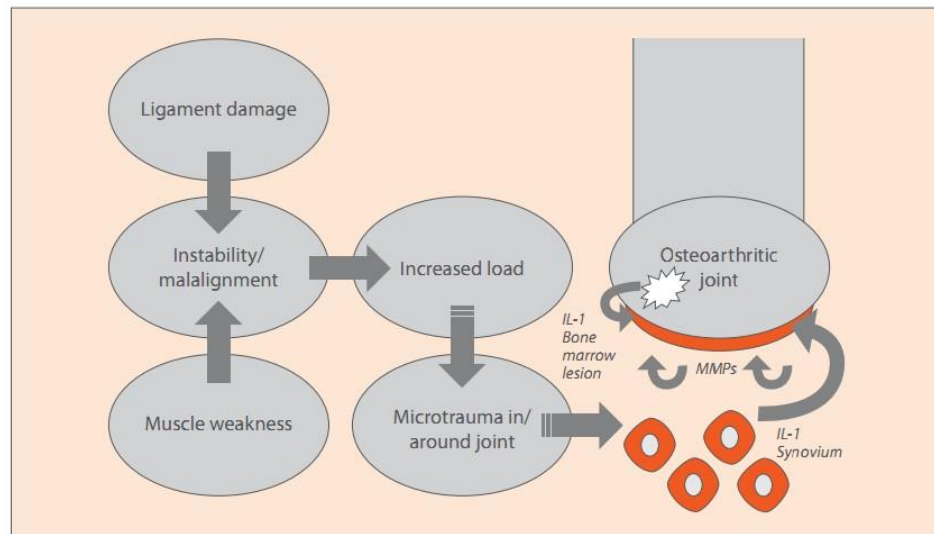
Kandungan air berfungsi untuk menjaga elastisitas dan tekanan pada jaringan interstitial kartilago, yang mana pada tekanan yang bersifat kompresif dapat menekan cairan keluar, dan apabila terjadi penarikan cairan ke ruang interstitial akan menyebabkan terjadinya edema (Maroudas, 1976). Hal ini berkaitan dengan terjadinya pada proses inflamasi.

Sementara ligamen, bersama kulit dan tendonnya, memproteksi sendi dengan cara yang terintegrasi, yakni dengan suatu mekanoreseptor yang tersebar pada luas penampang sendi. Otot dan ligamen memberikan tegangan yang cukup pada titik-titik tertentu ketika sendi sedang bergerak. Sehingga dalam kerjanya, kontraksi otot yang terjadi ketika pergerakan sendi, memberikan tenaga dan akselerasi yang cukup pada anggota gerak untuk menyelesaikan tugasnya. Sementara dalam waktu yang bersamaan, otot tersebut mampu meringankan tekanan yang terjadi pada sendi dengan cara melakukan deselerasi sebelum terjadi tumbukan pada saat sendi bergerak, dan otot berkontraksi. Tumbukan yang diterima akan

didistribusikan ke seluruh permukaan sendi sehingga meringankan dampak yang diterima (Felson, 2008).

Kelainan utama pada osteoarthritis didahului dengan kerusakan pada jaringan kartilago yang bersifat lokal, sehingga terjadi remodeling dari tulang yang berkaitan, dan menimbulkan adanya respon inflamasi yang merupakan kaskade akibat dari proses tersebut (NICE, 2014).

Kartilago yang rusak ini disebabkan karena ketidakseimbangan antara proses sintesis dan degradasinya. Kondrogenesis dimulai dari sel pluripotent yang tidak lain adalah MSC, yang mana akan membentuk agregat sel kondrogenik (*chondrogenic cell*). Sel kondrogenik inilah yang menjadi cikal bakal kondroblas yang berfungsi untuk menyintesis matriks ekstraseluler. Matriks ekstraseluler yang terdiri dari proteoglikan dan glikosaminoglikan ini membuat kondroblas tenggelam dalam celah sempit yang disebut lacuna. Kondroblas yang telah matang selanjutnya disebut sebagai kondrosit yang biasanya bersifat inaktif, namun masih bisa menyintesis beberapa matriks ekstraseluler, sekaligus dapat mendegradasi matriks itu sendiri dalam kondisi tertentu. Suatu studi menunjukkan BMP-4 (*Bone Morphogenetic Protein*) dan FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor*) dapat meningkatkan diferensiasi kondrosit (Lee, et.al, 2013)



Gambar 2.1. Diagram Patogenesis Osteoarthritis

Secara biokimia, pada saat onset terjadinya osteoarthritis, kondrosit menyintesis *Matrix Metalloproteinase* (MMP) untuk memecah kolagen tipe dua dan *aggrecan*. Pada fase awal osteoarthritis, aktivitas serta efek dari MMP ini menyebar hingga ke bagian permukaan kartilago. Selain itu, kondrosit juga menghasilkan sitokin Interleukin-1beta (IL-1 β), *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), *A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motives* (ADAMTs), dan *A Disintegrin and Metalloproteinase* (ADAM). Yang mana umpan balik positif yang diberikan akan merangsang kondrosit untuk melakukan sintesis dan membentuk molekul-molekul matriks yang baru. Pembentukan dan pemecahan ini dijaga keseimbangannya oleh sitokin faktor pertumbuhan, dan faktor lingkungan. Apabila mekanisme ini gagal berkompensasi, maka akan mengarahkan kondisi menjadi osteoarthritis (Felson, 2008; Birrell, 2011)

Matriks kolagen tipe dua menjadi bersifat lebih longgar, akibat terjadi penurunan kandungan proteoglikan pada kartilago tersebut.

Tanpa adanya efek proteksi dari proteoglikan, matriks kolagen akan cenderung mudah untuk dipecah oleh tubuh, yang menimbulkan terjadinya proses degradasi dan dapat berdampak pada proses degenerasi lebih lanjut. Pemecahan dari serat kolagen tipe dua ini menyebabkan kandungan air di dalam kartilago menjadi naik (Chou, 2009). Hal ini dikarenakan kehilangan proteoglikan akan menurunkan tekanan osmotik, sehingga cairan akan cenderung tertarik menuju interstitial (Venn, 1977; Brocklehurst, 1984).

Kartilago yang rusak, memiliki keterbatasan untuk melakukan perbaikan, mengingat jaringan kartilago ini adalah tipe jaringan yang avaskuler. Selain itu, secara histologis kondrosit terikat dalam lakuna-lakuna yang menyebabkannya menjadi sulit untuk bermigrasi menuju area yang rusak. Remodeling pada tulang yang dimaksud adalah sebagai mekanisme kompensasi dari kerusakan kartilago. Mekanisme ini dapat berupa penebalan tulang subkondral dan pertumbuhan osteofit. Selain itu juga ditemukan kerusakan ligamen, serta peradangan ringan dari sinovium. Hal tersebut dapat membentuk suatu efusi cairan pada sinovium pada sendi yang bersangkutan (Maharani, 2007).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Penderita *osteoarthritis* paling banyak mengeluhkan adanya keterbatasan gerak sendi yang disertai dengan nyeri, ketika bergerak atau memulai langkah untuk berjalan, serta berkurang saat beristirahat. Nyeri timbul akibat periosteum yang tidak terlindungi lagi oleh kartilago, sementara periosteum sendiri memiliki banyak serabut saraf aferen yang sensitif terhadap nyeri. Selain itu, nyeri juga bisa disebabkan

karena adanya mikrofraktur subkondral, iritasi ujung saraf dalam sinovium oleh osteofit, spasme otot periartikuler, penurunan aliran darah di dalam tulang, dan peningkatan tekanan intraoseus dan synovitis yang diikuti oleh pelepasan prostaglandin, leukotriene, dan berbagai sitokin lainnya (Maharani, 2007).

Joern (2010) menyatakan bahwa pada kasus yang berat, pasien mengeluh nyerinya memberat pada saat malam hari, atau terdapat nyeri lutut yang permanen (tidak berdasarkan waktu).

Gejala lain yang sering timbul antara lain peningkatan sensitivitas terhadap suhu dingin dan kelembaban yang bersifat progresif. Selain itu, dari pemeriksaan fisik ditemukan krepitasi, pembengkakan sendi, dan efusi cairan sendi (Maharani, 2007; Joern, 2010).

Osteoarthritis yang paling umum ditemukan adalah pada sendi lutut, sebesar 6% dari seluruh populasi dewasa. *Osteoarthritis* sendi lutut ini sering ditemukan pada pria berusia 60 – 64 tahun dan tempat predileksinya adalah pada lutut kanan (23%), yang mana nilainya lebih besar daripada lutut kiri (16,3%). Sementara pada wanita, predileksi tersebut ditemukan lebih seimbang (lutut kanan sebesar 24,2%, dan lutut kiri sebesar 24,7%) (Joern, 2010)

Osteoarthritis memiliki beberapa kriteria diagnosis berdasarkan *National Institute for Health and Care Excellence* (2014), meliputi:

1. Usia lebih dari 45 tahun, dan
2. Memiliki nyeri yang berkaitan dengan aktivitas, dan
3. Tidak memiliki *morning stiffness* (kekakuan pada pagi hari) atau memiliki *morning stiffness* namun kurang dari 30 menit.

Meskipun diagnosis didasarkan pada gejala dan pemeriksaan fisik (Bierma-Zeinstra, 2002; Zhang, 2010.), namun pemeriksaan radiologi sangat membantu untuk menentukan keterlibatan sendi, dan menentukan staging dari penyakit ini (Joern, 2010; Heidari, 2011), walaupun pada dasarnya kurang berkorelasi dengan derajat nyeri (Phillips, 2010).

Dari pemeriksaan X-ray biasanya didapatkan osteofit, penyempitan celah sendi, sklerosis subkondral, atau kista subkondral. Selain hal-hal tersebut, dari MRI didapatkan pula edema tulang, kista subartikuler dan periartikuler, *meniscal tears*, efusi sendi, penebalan synovial, *intraarticular loose bodies* (Wenham, 2009; Heidari, 2011).

Dari hasil laboratorium didapatkan marker inflamasi seperti laju endap darah (LED) dan *C-reactive protein* (CRP) yang normal, serta antibody *anti-cyclic citrullinated peptide* (anti-CCP) negatif. Oleh karena itu, osteoarthritis tidak digolongkan ke dalam penyakit inflamasi, yang membedakannya dengan *Rheumatoid Arthritis* (RA) (Heidari et al, 2010).

2.1.6 Terapi Saat Ini

Terapi yang saat ini sering digunakan adalah modifikasi gaya hidup dan analgesik. Untuk pasien obesitas, menurunkan berat badan adalah faktor yang sangat penting, karena dapat mengurangi beban sendi, menurunkan rasa nyeri, menurunkan kekakuan, dan meningkatkan fungsi sendi (Cibulka, 2009)

NSAID yang terkenal yaitu Acetaminophen atau Parasetamol digunakan sebagai lini pertama untuk menurunkan nyeri (Zhang, 2007; Flood, 2010). Sementara untuk mengurangi efek samping pendarahan

lambung biasanya digunakan Naproxen (Flood, 2010), atau kelas inhibitor selektif COX-2, seperti Celecoxib (Chen, 2008), walaupun harganya lebih mahal, dan meningkatkan efek samping berupa infark miokard (Chen, 2008; Wielage 2013).

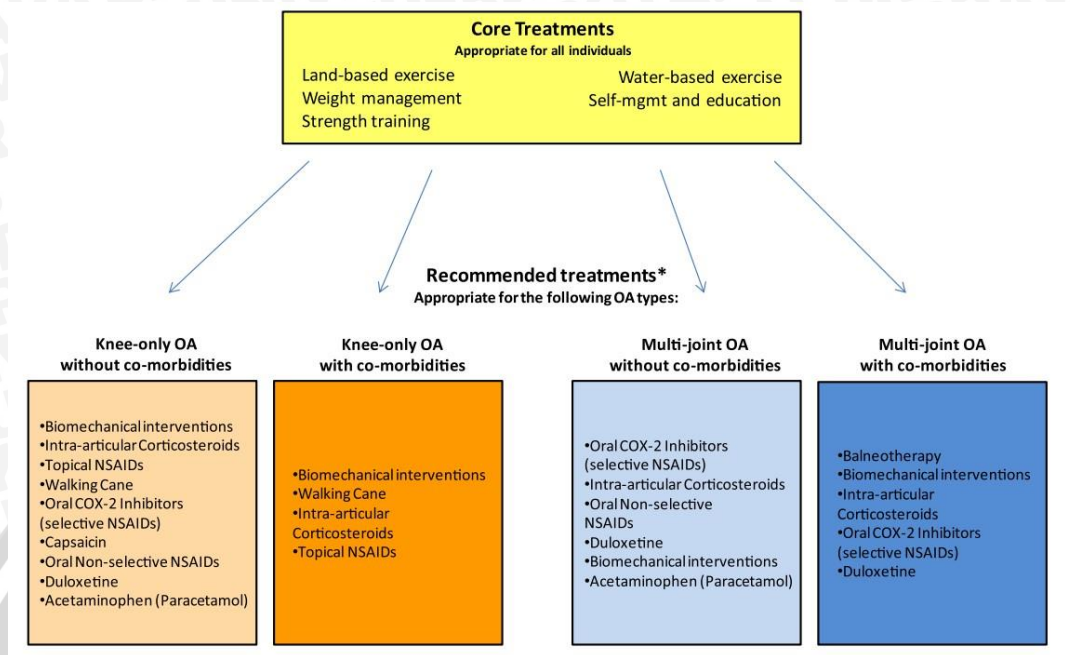
Selain itu, opiat oral seperti tramadol, juga sering digunakan dalam pengobatan osteoarthritis, namun hanya diberikan apabila terapi lini pertama tidak berhasil, atau ada kontraindikasi pada pasien tersebut, karena steroid oral sebenarnya bukan merupakan rekomendasi terapi, terkait dengan efek samping relatifnya yang cukup banyak (Zhang, 2007; Hochberg, 2012; McAlindon, 2014).

Dalam perkembangannya, sediaan NSAID tidak hanya berbentuk oral, namun juga topikal, seperti Diclofenac. Efek samping yang diberikan cukup minimal jika dibandingkan dengan sediaan oral (Derry, 2012).

Injeksi steroid seperti Hidrokortison dapat menghentikan gejala nyeri dengan cepat dan bertahan selama beberapa minggu sampai beberapa bulan (Arroll, 2004). Sedangkan dari beberapa penelitian, injeksi asam hyaluronat dilaporkan tidak memberikan efek yang cukup signifikan bila dibandingkan dengan kontrol berupa plasebo (Colen, 2012; Rutjes, 2012)

Selain terapi farmakologis, telah dilakukan juga terapi invasif berupa *joint arthroplasty*, atau bedah penggantian sendi, yang dipercaya lebih efektif untuk mengeradikasi osteoarthritis (Santaguida, 2008; Carr, 2012). Beberapa sumber juga menyebutkan bahwa terapi ini lebih murah, karena tepat sasaran dan tidak membuang waktu dengan terapi obat-obatan yang membutuhkan waktu lebih lama

(Jenkins, 2013; Daigle, 2012)



Gambar 2.2. Guideline OARSI dalam Manajemen Non-Surgical Osteoarthritis

2.2 Fucoidan

Merupakan senyawa polisakarida sulfat dengan berat molekul rata-rata 20.000 D. Fucoidan tersusun atas *fucose-containing sulfated polysaccharides* (FCSP) yang memiliki gugus fucopyranosyl, serta mengandung galactofucans dan mannopyranosyl, serta asam glukoronat, xylose atau glukosa. FCSP ini berpotensi memiliki manfaat yang sangat besar bagi kehidupan bioaktif, termasuk manusia (Ale, 2014).

Ada dua kelompok besar dari klasifikasi Fucoidan sendiri, yakni F-Fucoidan dan U-Fucoidan. F-Fucoidan memiliki gugus ester dan fucose. Sementara U-Fucoidan memiliki gugus asam glukoronat (Jean, 2002).

Fucoidan banyak ditemukan dari berbagai sumber eksperimental di negara-negara Asia. Berdasarkan studi literatur menyebutkan bahwa

Fucoidan telah berhasil diekstrak dari *Fucus vesiculosus*, *Cladosiphon akamuranus*, *Laminaria japonica*, dan *Undaria pinnatifida* (Fitton, 2011), serta alga coklat *Sargassum sp* (Sugiono, 2014).

Selama beberapa tahun terakhir banyak dilakukan penelitian mengenai Fucoidan dikarenakan berbagai aktivitas biologisnya seperti antitrombotik, antitumor, antiinflamasi, antioksidan, dan potensinya dalam menurunkan kadar lemak dalam darah serta efek proteksi terhadap lambung. Dibandingkan dengan polisakarida sulfat yang lain, Fucoidan sangat banyak tersedia dari berbagai jenis sumber yang murah dan mudah didapat seperti alga coklat (Li, 2008; Myers, 2011; Sugiono, 2014)

Dari penelitian sebelumnya, Fucoidan mampu menghambat terjadinya proses hiperplasia pada kelinci model percobaan, dan menginduksi proses apoptosis pada sel limfoma manusia secara in vitro (Jean, 2002; Aisa, 2005)

Pada penelitian Irhimeh (2007), dilaporkan bahwa Fucoidan dari hasil ekstraksi *Undaria pinnatifida* telah berhasil memproduksi sel CD34+ baru dalam jumlah yang kecil, serta mampu meningkatkan proporsi sel CD34+ yang mengekspresikan CXCR4, yang merupakan cikal bakal dari terapi masa depan.

Fucoidan sendiri telah terbukti sebagai agen antiinflamasi yang poten dengan melibatkan berbagai macam jalur metabolik. Proses inflamasi sendiri merupakan respon tubuh terhadap infeksi atau kerusakan jaringan. Pada osteoarthritis, inflamasi disebabkan karena keluarnya beberapa mediator inflamasi sebagai akibat dari degradasi kartilago sendi. Tanda-tanda inflamasi seperti nyeri seringkali menjadi keluhan utama, sehingga menjadi tujuan terapi untuk saat ini. Pada studi Park et al (2010), Fucoidan dari *Undaria pinnatifida* berhasil menurunkan nyeri pada model hewan coba yang diinduksi arthritis.

Setelah diteliti, Fucoidan belum bisa untuk mereduksi jumlah TNF-alfa yang sering digunakan sebagai marker inflamasi, namun penurunan yang signifikan terhadap IL-6 sebagai marker inflamasi kronis telah dibuktikan (Myers, 2011).

Beberapa mekanisme yang terjadi pada terapi Fucoidan selama ini adalah dengan menghambat selektin, komplemen, atau enzim (Fitton, 2011). Fucoidan telah terkenal dengan sebutan agen blockade selektin. Selektin merupakan reseptor permukaan pada sel darah putih yang mengerem fungsi dari sel, menjadikan sel darah putih untuk dapat berputar dan bergerak menuju ruang antarjaringan. Ketika reseptor ini dihambat, maka tidak akan terjadi pergerakan sel darah putih menuju tempat peradangan (kemotaksis), sehingga tidak terjadi proses peradangan sebagai akibat dari induksi sel darah putih (Cumashi, 2007).

Mekanisme berikutnya adalah dengan menghambat komplemen. Komplemen merupakan protein system kaskade secara enzimatik pada serum yang normal yang berfungsi untuk mengatur reaksi imun dalam sistem pertahanan tubuh (Tissot, 2003a). Komplemen terdiri dari sub tipe-sub tipe tertentu. Dimana Fucoidan mampu mengblok jalur klasik C3 convertase. Hal ini dapat menghambat produksi C3b, sebagai fragmen anafilatoksin proinflamasi (Charreau, 1997; Tissot, 2003b).

Selain itu, Fucoidan juga mampu untuk menghambat reaksi enzimatik yang diperankan oleh enzim berikut: matrix metalloprotease, hyaluronidase, dan elastase (Senni, 2006; Thring, 2009). Hal ini akan menghambat apoptosis sel, serta mencegah semakin meluasnya dampak dari reaksi inflamasi.

2.3 *Sargassum* sp.

Sargassum sp. atau lebih dikenal sebagai ganggang coklat, merupakan jenis makroalga yang sering ditemukan di perairan air laut, khususnya di daerah Asia, termasuk Indonesia (Suparmi, 2009).

Klasifikasi dari *Sargassum* sp. adalah sebagai berikut:



Gambar 2.3. *Sargassum* sp.

Domain	: Eukaryota
Kingdom	: Chromalveolata
Filum	: Heterokontophyta
Kelas	: Phaeophyceae
Ordo	: Fucales
Famili	: Sargassaceae
Genus	: <i>Sargassum</i>
Spesies	: <i>Sargassum</i> sp.

Genus *Sargassum* dikenal sebagai genus yang tidak seperti genus yang lain dalam kelas Phaeophyceae. *Sargassum* lebih banyak terdistribusi pada laut tropis, dan berhabitat di laut dangkal dan perairan terumbu karang, daripada di laut dingin (Hogan, 2011)

Pemanfaatan rumput laut secara ekonomis sudah dilakukan oleh beberapa negara seperti Cina dan Jepang yang sudah memulainya sejak tahun 1670 sebagai bahan obat-obatan, suplemen, bahan kosmetika, pakan ternak, dan pupuk organik. Rumput laut telah dimanfaatkan sebagai makanan sehari-hari bagi penduduk Jepang, Cina dan Korea, dan bahkan pada tahun 2005 nilai konsumsi rumput laut mencapai dua milyar dolar Amerika. Ironisnya, di Indonesia, rumput laut hanya dibiarkan sebagai sampah lautan, mengapung, hanyut terbawa arus, ataupun terdampar di pinggir pantai. Pemanfaatan rumput laut di Indonesia sampai saat ini terbatas sebagai bahan makanan bagi penduduk yang tinggal di daerah pesisir dan belum banyak kalangan industri yang mau melirik potensi rumput laut ini (Suparmi, 2009). Di Indonesia, rumput laut sudah lama dimanfaatkan penduduk pantai untuk sayur, lalapan, acar, kue, puding, dan manisan. Karena berdasarkan hasil penelitian uji kandungan pangan, Sargassum memiliki banyak sekali kandungan gizi yang ada di dalamnya, antara lain: protein sebesar 5,19%, mineral sebanyak 36,93%, terutama mineral kalsium sebesar 1540,66 mg/100 yang sangat bagus untuk perawatan dan kesehatan tulang (Handayani, 2004)

2.4 Mesenchymal Stem Cell (MSC)

Mesenchymal stem cell (MSC) merupakan turunan dari bone marrow stem cell (BMSC) yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel (Nardi, 2006), meliputi: sel mesenkim seperti kondrosit, osteosit, dan adiposit (Oni, 1992; Brighton, 1997). MSC didapatkan dari berbagai sumber, seperti sumsum tulang belakang bayi (Wharton's Jelly), gusi

mandibular gigi molar ketiga, cairan amnion, dan jaringan adipose sebagai sumber yang paing melimpah untuk diambil sebagai MSC. Dalam 1 gram jaringan adiposa, terdapat lebih dari 500 kali lipat MSC yang didapatkan dibandingkan dengan 1 gram sumsum tulang. Sementara keberadaan MSC di darah perifer masih sulit untuk diisolasi (Chong, 2012)

Tujuan terapi masa depan adalah dengan meregenerasi kartilago artikuler dengan cara transplantasi sel atau jaringan dari jaringan *hyaline-like* (Deshpande, 2013).

Dalam aplikasinya di bidang ortopedi, MSC telah banyak digunakan untuk metode menggantikan struktur tulang yang telah rusak dengan cara bedah transplantasi (Wakitani, 2007). MSCs telah diuji sebagai sebagai terapi dengan injeksi langsung secara intraartikular untuk memperbaiki kartilago sendi. Hasil injeksi MSCs menunjukkan bahwa terdapat sel *chondrocyte-like phenotype* yang menunjukkan proses differensiasi serta stem cells yang masih berbentuk spindle pada jaringan sendi. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *bone-marrow mesenchymal stem cells* dan *synovial mesenchymal stem cells* berpotensi lebih tinggi membentuk sel kondrosit dibandingkan *mesenchymal stem cells* yang berasal dari sel adiposa atau sel otot (Koga et al., 2008).

Secara morfologis, MSC memiliki karakteristik sebagai badan sel yang kecil berbentuk seperti benang, panjang dan tipis. Sementara nukleus berbentuk bulat dan nukelolus prominen. Struktur tersebut dikelilingi dengan partikel kromatin (Brighton, 1997). Sehingga sel dapat dikatakan sebagai MSC apabila memiliki karakteristik menyerupai plastik, elastis, dan berbentuk seperti fibroblas (Hematti, 2012). Sementara secara biomolekuler, MSC didefinisikan sebagai sel yang banyak memiliki reseptor permukaan berupa: CD73, CD90, dan CD105 (Dominici, 2006).

Kemokin dan reseptornya berperan penting dalam fungsi imunitas seluler, migrasi dari MSC, dan regulasi dari sel kanker (Wei et al, 2012). Dari berbagai kemokin yang ditemukan, dilaporkan bahwa Stromal Cell-Derived Factor 1 (SDF-1) telah menjadi pusat perhatian bagi para peneliti. Kemokin ini berfungsi untuk menarik MSC sebagai kandidat untuk regenerasi menuju ke organ sasaran. Sedangkan CXCR4 sebagai reseptor dari SDF-1 yang terdapat pada permukaan sel MSC telah terbukti dapat mengikat ligan SDF-1 pada organ sasaran tersebut, menurut Kucia (2004).

Reseptor kemokin yang berkaitan erat dengan MSC adalah CXCR4 (Chemokine Receptor Four) yang berfungsi untuk mengaktivasi kaskade sinyal intraseluler. SDF-1 yang berikatan dengan CXCR4 akan dapat menstimulasi proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis, sesuai dengan kebutuhan sel tersebut (Wei et al, 2012)

Distribusi dari SDF-1 dan CXCR4 pada sendi manusia telah diteliti oleh Kanbe (2002), yang mana mereka menemukan bahwa reseptor CXCR4 paling banyak terdapat pada sel membrane synovial, yang mana molekul ini berpartisipasi dalam regulator pelepasan MMP. Pada kondrosit, SDF-1 akan mengaktifkan kalsium, MAP kinase, serta protein lain yang berguna untuk sintesis kartilago (Wei et al, 2006). Studi yang lain mendukung bahwa SDF-1 dan CXCR4 ini sangat berpengaruh dalam perkembangan cakram epifisis. CXCR4 dan SDF-1 dapat menginduksi terjadinya hipertrofi kondrosit (Wei et al, 2010)

Mesenchymal Stem Cell ini juga terbukti memiliki kemampuan untuk menghambat *allorecognition* oleh sel imunokompeten. Yang mana pada keadaan tersebut mampu memberikan efek imunosupresan sebagai antiinflamasi (Ryan, 2005). Penelitian seara in vitro dilakukan oleh Tse et al

(2003), yang mana MSC mampu menyupresi maturasi dari sel T CD4+ dan CD8+, baik yang masih naif, ataupun yang sudah menjadi sel T memori, pada kultur acak sel limfosit. Selain itu, MSC juga menyupresi sel B fungsional, NKcell, sel dendritik, dan sel APC (Chen & Tuan, 2008)

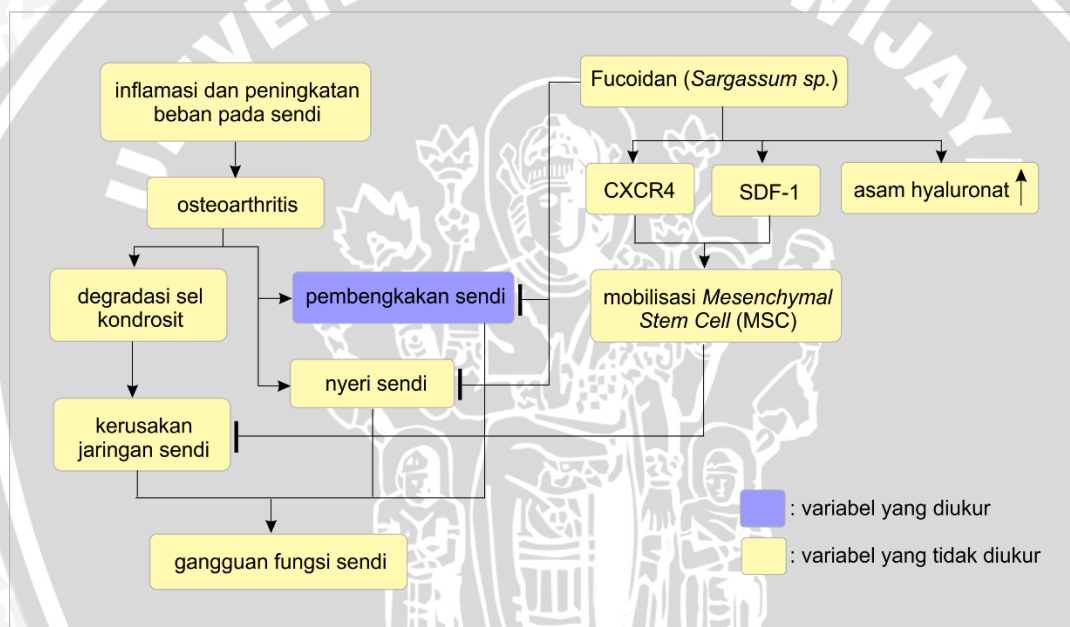
Pada keadaan lain, MSC memiliki efek imunomodulator dengan meningkatkan kadar IFN- γ (Ryan, 2007). MSC memiliki ekspresi MHC kelas I yang minimal dan tidak memiliki MHC kelas II ataupun molekul kostimulan seperti CD80, CD86, dan CD40. MHC kelas I diekspresikan ketika MSC berdiferensiasi menjadi osteoblast, kondrosit, dan adiposit (Chanda, et al, 2011).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1. Kerangka Konsep Penelitian

Inflamasi dan peningkatan beban pada sendi dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya osteoarthritis (OA), yang mana merupakan sebuah penyakit destruktif pada daerah sendi yang melibatkan jaringan kartilago serta jaringan di sekitarnya. Hal ini diawali dengan terjadinya ketidakstabilan proses degradasi dan sintesis pada kartilago sendi itu sendiri. Degradasi pada sel kondrosit tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan sendi,

sehingga terdapat beberapa bagian dari tulang subkondral yang tidak terlindungi oleh kartilago. Proses degradasi dan inflamasi dapat menggeser komposisi proteoglikan dari kartilago hyalin, serta menarik cairan menuju intesital dan menyebabkan edema. Hal ini mendasari terjadinya pembengkakan sendi pada osteoarthritis. Sementara itu, proses inflamasi sebagai bagian dari kaskade yang terjadi oleh akibat degradasi kartilago, serta terjadinya gesekan antartulang yang tidak terlindungi secara mekanis, akan memicu ujung saraf aferen baik secara kontak fisik maupun kimiawi terhadap sendi, sehingga menyalurkan rangsang nyeri tersebut ke otak. Hal inilah yang mendasari terjadinya nyeri sendi kronis pada osteoarthritis. Kerusakan jaringan, pembengkakan, serta nyeri pada sendi tersebut tentu menyebabkan gangguan fungsi sendi pada penderita osteoarthritis.

Fucoidan yang diekstrak dari *Sargassum sp.* memiliki sifat sebagai imunomodulator atau antiinflamasi, serta dapat meningkatkan ekspresi CXCR4 pada *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) dan SDF-1 sebagai ligan pada jaringan kartilago. Sifat antiinflamasi dari Fucoidan dapat mengurangi pembengkakan dan mengatasi nyeri sendi. Sedangkan peningkatan presi CXCR4 dan SDF-1 dapat menginduksi terjadinya mobilisasi MSC kearah jaringan sendi yang rusak. Mobilisasi MSC dapat memperbaiki kerusakan sendi dengan sifatnya sebagai *pluripotent stem cell* yang dapat berdiferensiasi dan berproliferasi menjadi berbagai bentuk sel, salah satunya adalah sel kondrosit. Akhirnya, dengan menerapkan sifat-sifat tersebut, diharapkan gangguan fungsi sendi akibat kerusakan jaringan, pembengkakan, dan nyeri sendi dapat dihambat.

3.2 Hipotesis Penelitian

Peneliti berasumsi bahwa pemberian injeksi Fucoidan dari *Sargassum* sp. dapat memperbaiki kerusakan jaringan sendi secara histopatologis yang terjadi pada hewan coba model osteoarthritis.

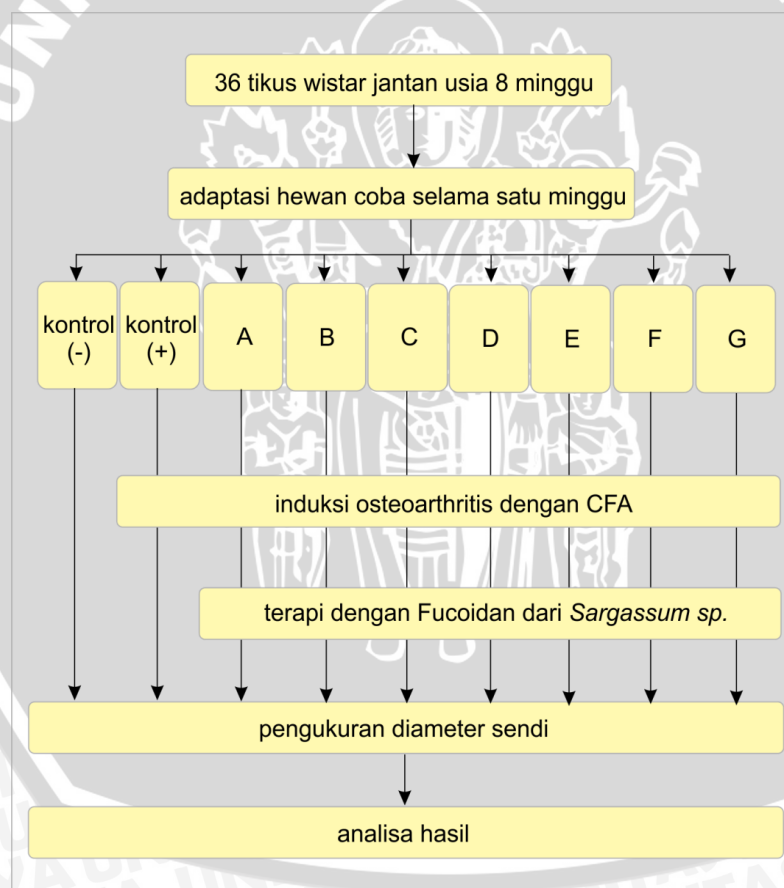


BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental murni (*true experimental design*) yang dikerjakan di laboratorium secara *in vivo* menggunakan rancangan *Randomized Post Test Only Control Group*.



Gambar 4.1. Desain Penelitian

4.2 Populasi dan Sampel

Penelitian ini menggunakan tikus wistar yang diinduksi osteoarthritis dan kemudian diberikan perlakuan sebagai sampel. Perhitungan besarnya pengulangan pada sampel adalah sebagai berikut:

$$p(n-1) > 15$$

dengan, p : jumlah perlakuan

n : jumlah pengulangan

Pada penelitian ini $p = 6$, sehingga jumlah pengulangan adalah:

$$6(n-1) > 15$$

$$(n-1) > \frac{15}{6}$$

$$n > 3,5$$

Jadi, dalam penelitian ini jumlah sampel tiap perlakuan adalah 4 (empat).

4.3 Tempat dan Waktu Pelaksanaan

Penelitian ini dilakukan di beberapa tempat, meliputi:

1. Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
2. Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
3. Laboratorium Sentral Ilmu Hayati Universitas Brawijaya, serta
4. Laboratorium Teknologi Hasil Pangan Universitas Brawijaya.

Durasi penelitian adalah selama lima bulan, yang dilaksanakan sesuai dengan rancangan jadwal kegiatan pada bulan Maret hingga Juli 2014.

4.4 Variabel

Variabel dependen yang diukur dalam penelitian ini adalah diameter pembengkakan sendi pada tikus model osteoarthritis. Sementara variabel independen yang ditentukan berupa dosis induksi CFA, terapi injeksi Fucoidan, steroid, dan kombinasi Fucoidan/steroid, yang dibagi ke dalam:

1. Kelompok Kontrol Negatif : tikus tidak diinduksi CFA dan tidak diberikan terapi,
2. Kelompok Kontrol Positif : tikus diinduksi CFA dan tidak diberikan terapi,
3. Kelompok 1 (A) : tikus diinduksi CFA dan diberi terapi Fucoidan sebesar 20mg/KgBB,
4. Kelompok 2 (B) : tikus diinduksi CFA dan diberi terapi Fucoidan sebesar 40mg/KgBB,
5. Kelompok 3 (C) : tikus diinduksi CFA dan diberi terapi Fucoidan sebesar 80mg/KgBB,
6. Kelompok 4 (D) : tikus diinduksi CFA dan diberi terapi kombinasi dexamethason (steroid) dosis optimal 10 mg/kgBB dan Fucoidan 20mg/KgBB,
7. Kelompok 5 (E) : tikus diinduksi CFA dan diberi terapi kombinasi dexamethason (steroid) dosis optimal 10 mg/kgBB dan Fucoidan 40mg/KgBB,
8. Kelompok 6 (F) : tikus diinduksi CFA dan diberi terapi kombinasi dexamethason (steroid) dosis

optimal 10 mg/kgBB dan Fucoidan 80mg/KgBB, dan

9. Kelompok 7 (G) : tikus diinduksi CFA dan diberi terapi dexamethason (steroid) dosis optimal 10 mg/kgBB

4.5 Definisi Operasional

4.5.1 Hewan coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan berusia 8 minggu yang dibeli dari laboratorium farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.5.2 CFA

CFA (*Complete Freund's Adjuvant*) berisi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dilemahkan untuk menginduksi kondisi osteoarthritis pada hewan coba. CFA yang digunakan merupakan produksi Sigma.

4.5.3 Fucoidan

Hasil ekstraksi Fucoidan dari rumput laut coklat (*Sargassum sp.*) dengan metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian Sugiono (2014).

4.5.4 4.5.4 Steroid

Steroid yang digunakan adalah jenis steroid injeksi dexamethason.

4.6 Metode Koleksi Data

Data diambil dengan metode pengukuran data numerik kontinyu menggunakan mikrometer sekrup yang telah terstandar (Adnyana, 2012)

4.7 Alat dan Bahan

4.7.1 Ekstraksi Fucoidan dari *Sargassum* sp.

1. Tabung gelas 500 ml,
2. *Stirer*,
3. Tabung erlenmeyer,
4. *Whatman filter papers* (90 mm GF/D),
5. *Alumunium foil*,
6. Larutan MeOH-CHCl₃-H₂O(4:2:1),
7. Bubuk *Sargassum* yang telah digiling sebanyak 25 g,
8. *Aquades*,
9. *Ultrasonic extraction*,
10. *Waterbath*,
11. Neraca analitik,
12. Serat nylon,
13. Larutan 0.03 m HCl,
14. *Refrigerator* 4°C,
15. Larutan CaCl₂,
16. *Centrifuge* 8500 rpm 4°C,
17. *Tube centrifuge*,
18. Corong,
19. Etanol absolut, dan
20. *Handschoon*.

4.7.2 Perawatan tikus

1. Bak plastik berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm 9 buah,
2. Tutup kandang terbuat dari kawat 9 buah,

3. Botol air 18 buah,
4. Sekam 6 karung,
5. Timbangan berat badan dengan neraca Sartorius,
6. Makanan dari bahan dasar pellet, dan
7. *Handschoon*.

4.7.3 Induksi Osteoarthritis

1. *Complete Freud Adjuvant* (CFA),
2. Sduit 1cc, dan
3. *Handschoon*.

4.7.4 Pemberian Terapi

1. Dexamethason injeksi,
2. Fucoidan
3. Sduit 1 cc,
4. Kapas alkohol, dan
5. *Handschoon*

4.7.5 Pengukuran Diameter Sendi

1. *Handschoon*, dan
2. Mikrometer sekrup

4.8 Prosedur Penelitian

4.8.1 Ekstraksi Fucoidan dari *Sargassum sp.*

1. Mencampurkan Alga (*Sargassum sp.*) bubuk dengan larutan MeOH-CHCl₃-H₂O (4:2:1).
2. Melarutkan Alga dengan 0.03 M HCl (1:20 w/v) kemudian didegradasi menggunakan *ultasonic extraction* (amplitudo 80%, 15 menit).
3. Mengekstraksi larutan menggunakan *waterbath* pada suhu 70-90°C selama 3-5 jam.
4. Memfiltrasi suspensi yang dihasilkan menggunakan serat nylon untuk memisahkan residual alga.
5. Mempresipitaskan Ekstrak menggunakan 1 M CaCl₂ pada suhu 4°C semalaman.
6. Memfiltrasi larutan tersebut kemudian mencampurkannya dengan etanol absolut (3 volume) pada suhu 4°C selama 8 jam.
7. Melakukan sentrifugasi Ekstrak dalam 8500 rpm, selama 15 menit, pada suhu 4°C.
8. Menguji kemurnian hasil ekstraksi Fucoidan dengan menggunakan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FT-IR) untuk melihat gugus yang ada (Sugiono, 2014),

4.8.2 Induksi Osteoarthritis

1. Menginjeksi CFA intraartikular pada sendi tumit kanan tikus.
2. Injeksi dilakukan 3 kali, yaitu injeksi pertama sebanyak 125 µl

3. Diikuti 2 kali injeksi booster setengah dosis dengan interval 2 minggu.
4. Respon nyeri dan diameter sendi di evaluasi setiap minggu (Koo, 2013).

4.8.3 Pemberian Terapi

1. Menginjeksi ekstrak Fucoidan, Steroid dan kombinasi steroid / Fucoidan intraartikular menggunakan spuit 1 cc pada tumit kanan tikus
2. Mengulangi terapi setiap 1 minggu sekali sebanyak 2 kali.

4.8.4 Pengukuran Diameter

1. Membutuhkan dua orang untuk melakukan pengukuran diameter
2. Mengkalibrasi alat mikrometer yang dipakai
3. Memfiksasi bagian sendi lutut kanan tikus yang bengkak menggunakan tangan dengan benar
4. Mengukur diameter pembengkakan dengan mikrometer dengan memilih diameter yang terbesar
5. Mengulangi setiap satu minggu sekali, sebanyak dua kali, sesuai dengan jumlah pemberian terapi

4.9 Analisis Data

Analisis data dimulai dengan melakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Dilakukan uji *One-Way Anova* jika sebaran data normal dan uji nonparametrik (uji *Kruskal-Wallis*) jika sebaran data tidak normal. Teknik pengolahan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS 18, dengan tingkat signifikansi atau nilai probabilitas 0,05 ($p = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

4.10 Jadwal Kegiatan

No	Kegiatan	Bulan1				Bulan2				Bulan3				Bulan4			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Tahap Persiapan																	
1.	Mengurus <i>ethical clearance</i>																
2.	Mengurus perijinan laboratorium																
3.	Belanja alat dan bahan penelitian																
4.	Aklimatisasi Tikus																
5.	Pembuatan ekstrak <i>fucoïdan</i> dan ekstrak kasar <i>Sargassum sp</i>																
Tahap Pelaksanaan																	
1.	Induksi Osteoarthritis																
2.	Pemberian terapi injeksi intraartikular <i>fucoïdan</i> dan ekstrak kasar <i>Sargassum sp</i>																
3.	Pembedahan tikus																
4.	Pembuatan slide histopatologis kartilago sendi lutut tikus																
Tahap Penyelesaian																	
1.	Analisa data																
2.	Penyusunan Laporan akhir																

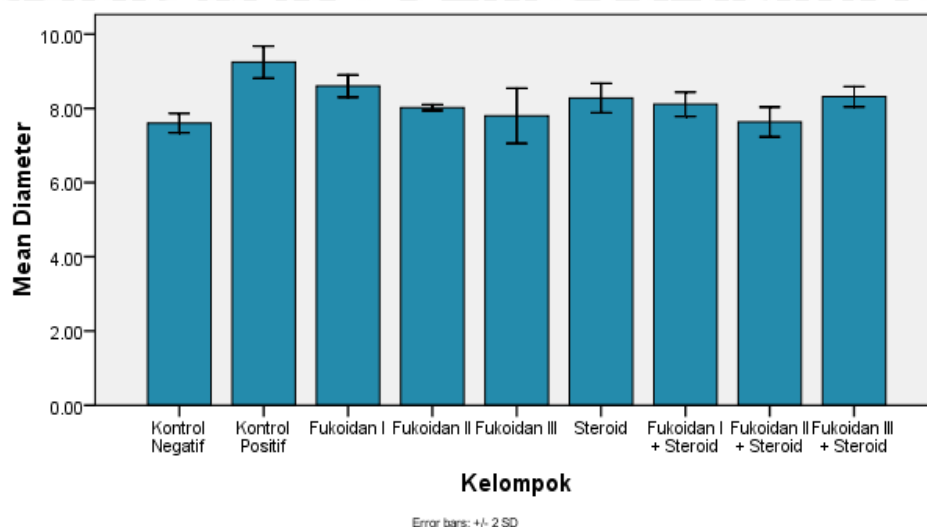
BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

**Tabel 5.1 Rata-Rata Hasil Pengukuran
Diameter Sendi Tikus**

Kelompok (n = 3)	Diameter sendi tikus (mm) ($\bar{x} \pm SD$)
Kontrol negatif	7,60 $\pm$ 0,13
Kontrol positif	9,24 $\pm$ 0,22
A: Fucoidan I	8,60 $\pm$ 0,15
B: Fucoidan II	8,02 $\pm$ 0,04
C: Fucoidan III	7,79 $\pm$ 0,37
D: Steroid	8,28 $\pm$ 0,19
E: Fucoidan I + Steroid	8,11 $\pm$ 0,16
F: Fucoidan II + Steroid	7,63 $\pm$ 0,20
G: Fucoidan III + Steroid	8,31 $\pm$ 0,14



Gambar 5.1 Grafik Rata-Rata Diameter Sendi Tikus

5.2 Analisis Data

Hasil pengukuran tikus kontrol dan perlakuan dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS. Uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa persebaran data normal dan homogen ($p > 0,05$). Artinya tidak ada perbedaan yang terlalu menyimpang pada hasil data yang diperoleh, sehingga pengujian dapat dilanjutkan ke tahap selanjutnya.

Uji *One Way Anova* dari diameter sendi tikus menunjukkan bahwa nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa terapi yang diberikan terhadap sendi tikus memiliki signifikansi yang sangat tinggi terhadap diameter pembengkakan yang terpengaruh oleh variabel bebas.

Selanjutnya dilakukan uji *post hoc multiple comparison* Tukey untuk mengetahui membandingkan antarkelompok percobaan. Hasil uji *post hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kontrol negatif ($p = 0,000$; $p < 0,05$), dan dengan seluruh kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Sehingga masing-masing kelompok sudah tervalidasi dan memenuhi syarat sebagai kandidat percobaan.

Penggunaan terapi steroid sebagai kontrol terapi (kelompok D) juga mampu mengurangi ukuran diameter sendi, namun tidak sampai mendekati tikus yang normal ($p = 0,012$). Hal ini lebih mengindikasikan bahwa senyawa Fucoidan berperan penting dalam menurunkan angka pembengkakan sendi, dibandingkan dengan steroid sendiri.

Selain itu, dari hasil analisis tersebut juga tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan B dan C (yang diberikan Fucoidan murni), serta dengan kelompok perlakuan F dan G (yang diberikan kombinasi Fucoidan dan steroid), dengan nilai $p > 0,05$. Sehingga dari perbedaan tersebut, dapat dinilai bahwa Fucoidan, baik murni maupun kombinasi, memiliki efek yang cukup bagus terhadap penurunan pembengkakan sendi dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, dan hasilnya mendekati kelompok negatif, yakni kelompok tikus yang tidak sakit. Sementara jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, maka yang perbedaan yang paling signifikan adalah kelompok B, yakni kelompok dengan perlakuan Fucoidan dosis II.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Fucoidan sebagai Fokus Penelitian

Seperti yang telah disebutkan dalam literatur penelitian ini, osteoarthritis merupakan penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh karena proses mekanik, seperti trauma dan beban berat pada sendi, serta inflamasi yang berlebihan. Sehingga hasil akhirnya akan terjadi ketidakstabilan proses degradasi dan sintesis, yang mengakibatkan degenerasi progresif dari sendi tersebut. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan ekspresi osteoklas dan penurunan ekspresi osteoblas pada kartilago sendi. Degradasi tersebut menyebabkan terjadinya nyeri sendi kronis dan gangguan fungsi sendi (Richter, 2006; Moskowitz, 2007; Anjuum, 2012).

Ganggang coklat *Sargassum* sp. mengandung senyawa Fucoidan. Fucoidan merupakan suatu polisakarida sulfat yang memiliki potensi untuk meningkatkan mobilisasi MSC pada area tubuh yang mengalami kerusakan jaringan (Sweeney, 2002; Petit, 2002; Jensen, 2007). *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) telah diketahui secara empiris bahwa dia dapat berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel. Sehingga MSC dipercaya dapat meregenerasi kartilago sendi yang rusak pada osteoarthritis. Selain itu, MSC memiliki kemampuan sebagai imunomodulator yang berpotensi untuk mencegah proses inflamasi berlebih dan mengurangi nyeri pada keadaan osteoarthritis (Korbling, 2003; Semedo, 2009). Fucoidan juga mampu mencegah degradasi

dan meningkatkan sintesis asam hyaluronat yang berperan penting sebagai pelumas alami sendi untuk meningkatkan fungsi sendi dan mencegah kerusakan akibat gesekan antarsendi berlebihan pada osteoarthritis (Udani, 2012; Moreland, 2002). Sehingga Fucoidan mampu menarik fokus peneliti pada penelitian kali ini.

6.2 Pengaruh Fucoidan terhadap Diameter Sendi

Dalam proses penelitian, pemberian Fucoidan dosis 40 mg/KgBB ternyata mampu menurunkan diameter sendi pada tikus model osteoarthritis hingga mendekati nilai normal ($p = 0,104$). Sementara di penelitian yang lain, penggunaan terapi steroid (yakni obat yang telah direkomendasikan saat ini) sebagai kontrol terapi juga mampu mengurangi nyeri, namun tidak sampai mendekati tikus yang normal ($p = 0,000$). Pemberian kombinasi Fucoidan dengan steroid justru menurunkan efek Fucoidan, yang ditandai dengan peningkatan waktu respon terhadap nyeri jika dibandingkan kelompok terapi Fucoidan saja.

Pada pemberian Fucoidan dosis II (40 mg/KgBB), Fucoidan dosis III (80 mg/KgBB), kombinasi steroid dan Fucoidan dosis I (20 mg/KgBB), serta kombinasi steroid dan Fucoidan dosis II (40 mg/KgBB) telah terbukti mampu mengurangi besar diameter sendi akibat inflamasi yang terjadi pada tikus model osteoarthritis, hingga mendekati diameter sendi tikus yang normal ($p > 0,05$). Penggunaan terapi steroid sebagai kontrol terapi juga mampu mengurangi diameter sendi, namun tidak sampai mendekati tikus yang normal ($p = 0,012$). Artinya steroid juga memiliki efek yang kurang poten bila dibandingkan dengan Fucoidan sendiri.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa MSC memiliki potensi sebagai imunomodulator dengan

meningkatkan ekspresi IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi dan juga menghambat fungsi dari sel limfosit T yang berperan dalam patogenesis osteoarthritis (Keating, 2006; Docheva, 2008). Selain itu penelitian oleh Yang et al (2006) juga menunjukkan bahwa Fucoidan memiliki efek secara langsung sebagai zat antiinflamasi dengan menghambat ekspresi inducible nitric oxide synthase (iNOS) yang berpengaruh dalam proses terjadinya peradangan (Ynag et al, 2006). Pada pemeriksaan histopatologi sendi tikus model osteoarthritis, pemberian Fucoidan dosis II (40mg/KgBB) menunjukkan gambaran sel osteoblas yang lebih dominan dan penurunan ekspresi sel osteoklas dibandingkan kelompok kontrol positif. Proses tersebut menyebabkan terjadinya perbaikan jaringan sendi yang signifikan pada kelompok terapi dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Perbaikan tersebut menunjukkan Fucoidan memiliki potensi untuk meningkatkan mobilisasi MSC sehingga dapat meregenerasi kartilago sendi yang rusak. Dari hasil penelitian ini, menunjukkan pula pemberian Fucoidan pada hewan model osteoarthritis lebih efektif daripada pemberian steroid yang merupakan obat penderita osteoarthritis saat ini. Dengan demikian, disimpulkan bahwa Fucoidan dapat menjadi kandidat terapi yang efektif untuk mengatasi osteoarthritis.

BAB 7

KESIMPULAN & SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Pemberian terapi dengan injeksi Fucoidan intraartikuler terbukti mampu mengurangi diameter pembengkakan sendi pada tikus model osteoarthritis secara signifikan hingga mendekati normal, dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.
2. Dosis yang paling optimum dalam pemberian injeksi Fucoidan untuk pengobatan osteoarthritis adalah dosis II (40 mg/kgBB), tanpa kombinasi steroid sebagai obat terapi sebelumnya.

7.2 Saran

1. Peneliti menyarankan untuk diadakannya penelitian lanjutan mengenai dosis injeksi Fucoidan yang dapat digunakan dengan aman dan efektif untuk digunakan pada manusia.
2. Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai efek samping, kontraindikasi, dan interaksi obat yang mungkin terjadi dalam pemberian injeksi Fucoidan pada pasien osteoarthritis.

DAFTAR PUSTAKA

Adnyana I K, Sukandar E Y, Indriasari W.2012. Anti-Rheumathoid Arthritis Effect of Water Fraction of Siwalan Fruit (*Borassus flabellifer L.*) to Mice Induced by Complete Freund's Adjuvants Jurnal Medika Planta - Vol. 2 No. 1: 53 - 61

Aisa Y; Miyakawa Y; Nakazato T; Shibata H; Saito K; Ikeda Y; Kizaki M (Jan 2005). "Fucoidan induces apoptosis of human HS-sultan cells accompanied by activation of caspase-3 and down-regulation of ERK pathways". *American Journal of Hematology* 78 (1): 7–14.

Ale, Marcel Tutor; Mikkelsen, Jørn D; Meyer, Anne S (2014). "Important Determinants for Fucoidan Bioactivity: A Critical Review of StructureFunction Relations and Extraction Methods for Fucose-Containing Sulfated Polysaccharides from Brown Seaweeds". *Marine Drugs* 2106 (10): 213

Arroll B, Goodyear-Smith F (April 2004). "Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis". *BMJ* 328 (7444): 869.

Arya RK, Jain V. 2013. Osteoarthritis of the knee joint: An overview. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine* 14(2): 154-62

Berenbaum, F. 2013. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage* 21 (1): 16–21

Bierma-Zeinstra SM, Oster JD, Bernsen RM, Verhaar JA, Ginai AZ, Bohnen AM (August 2002). "Joint space narrowing and relationship with symptoms and signs in adults consulting for hip pain in primary care". *J. Rheumatol.* 29 (8): 1713–8

Birrell F, Howells N, Porcheret M. 2011. Osteoarthritis: pathogenesis and prospects for treatment. *Reports on the Rheumatic Diseases* (6) : 2 – 12

Carr AJ, Robertsson O, Graves S, Price AJ, Arden NK, Judge A, Beard DJ (April 2012). "Knee replacement". *Lancet* 379 (9823): 1331–40.

Chanda D, Kumar S, Ponnazhagan S. 2010. *J Cell Biochem*; 111(2): 249–257

Charreau, B.; Blondin, C.; Boisson-Vidal, C.; Souillou, J.P.; Anegon, I. Efficiency of fucans in protecting porcine endothelial cells against complement activation and lysis by human serum. *Transplant. Proc.* 1997, 29, 889–890.

Chen FH, Tuan RS. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases. *Arthritis Res Ther* 2008;10:223.

Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS (April 2008). "Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation". *Health Technol Assess* 12 (11): 1–278

Chong PP, Selvaratnam L, Abbas AA, Kamarul T (2012). "Human peripheral blood derived mesenchymal stem cells demonstrate similar characteristics and chondrogenic differentiation potential to bone marrow derived mesenchymal stem cells". *J. Orthop. Res.* 30 (4): 634–42.

Chou MC, Tsai PH, Huang GS, Lee HS, Lee CH, Lin MH, Lin CY, Chung HW (April 2009). "Correlation between the MR T2 value at 4.7 T and relative water content in articular cartilage in experimental osteoarthritis induced by ACL transection". *Osteoarthr. Cartil.* 17 (4): 441–7.

Cibulka MT, White DM, Woehrl J, Harris-Hayes M, Enseki K, Fagerson TL, Slover J, Godges JJ (April 2009). "Hip pain and mobility deficits—hip osteoarthritis: clinical practice guidelines linked to the international classification of functioning, disability, and health from the orthopaedic section of the American Physical Therapy Association". *J Orthop Sports Phys Ther* 39 (4): A1–25.

Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C (May 2001). "Knee osteoarthritis and obesity". *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 (5): 622–7

Colen, S; van den Bekerom, MP; Mulier, M; Haverkamp, D (1 August 2012). "Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products.". *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 26 (4): 257–68

Conaghan, P. 2008. Osteoarthritis – Care and management in adults from NICE clinical guideline 177:37

Cumashi, A.; Ushakova, N.A.; Preobrazhenskaya, M.E.; D'Incecco, A.; Piccoli, A.; Totani, L.; Tinari, N.; Morozevich, G.E.; Berman, A.E.; Bilan, M.I.; et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different Fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology* 2007, 17, 541–552

Daigle ME, Weinstein AM, Katz JN, Losina E (2012). "The cost-effectiveness of total joint arthroplasty: A systematic review of published literature". *Best practice & research. Clinical rheumatology* 26 (5): 649–58.

Derry S, Moore RA, Rabbie R (2012). "Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults". *The Cochrane Library*.

Deshpande Shrikant B, Patil Sunil V. 2013. Stem cell therapy: Boon for osteoarthritis?. *International J. of Healthcare & Biomedical Research* (1) : 21 – 25

Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E (1 January 2006). "Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement". *Cytotherapy* 8 (4): 315–317.

Felson D.T., Zhang Y. An Update on the Epidemiology of Knee and Hip Osteoarthritis with a View to Prevention. *Arthritis Rheumatology*, 1998; 41 : 1343 – 1355.

Fitton, J H. 2011. Therapies from Fucoidan; Multifunctional Marine Polymers. *Marine Drugs*, 9, 1731-1760

Flood, J (March 2010). "The role of acetaminophen in the treatment of osteoarthritis". *Am J Manag Care* 16 (Suppl Management): S48–54

Handayani T., Sutarno, Setyawan A D. 2004. Analisis Komposisi Nutrisi Rumput Laut Sargassum crassifolium J. Agardh. *Biofarmasi* 2 (2): 45-52,

Heidari B, Abedi H, Firouzjahi A, Heidari P. Diagnostic value of synovial fluid anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010; 30:1465-70.

Heidari Behzad. 2011. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med* 2(2) : 205-212

Hematti P (2012). "Mesenchymal stromal cells and fibroblasts: a case of mistaken identity?". *Cytotherapy* 14(5): 516–21

Hochberg, MC; Altman, RD; April, KT; Benkhalti, M; Guyatt, G; McGowan, J; Towheed, T; Welch, V; Wells, G; Tugwell, P; American College of, Rheumatology (April 2012). "American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee.". *Arthritis care & research* 64 (4): 465–74.

Hogan C.Michael. 2011. *Brown algae*. eds. E.Monosson & C.J.Cleveland. Encyclopedia of Earth. National Council for Science and the Environment. Washington DC

Irhimeh MR, Fitton JH, Lowenthal RM (Jun 2007). "Fucoidan ingestion increases the expression of CXCR4 on human CD34+ cells". *Exp Hematol* 35 (6): 989–94.

Jean-François Deux; Anne Meddahi-Pellé; Alain F. Le Blanche; Laurent J. Feldman; Sylvia Colliec-Jouault; Françoise Brée; Frank Boudghène; JeanBaptiste Michel; Didier Letourneur (2002). "Low molecular weight Fucoidan prevents neointimal hyperplasia in rabbit iliac artery in-stent restenosis model". *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 22 (10): 1604–9.

Jenkins PJ, Clement ND, Hamilton DF, Gaston P, Patton JT, Howie CR (2013). "Predicting the cost-effectiveness of total hip and knee replacement: A health economic analysis". *The bone & joint journal* 95–B (1): 115–2

Joern W.-P. Michael, Klaus U. Schlüter-Brust, Eysel Peer. 2010. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(9): 152–62

Kanbe K, Takagishi K, Chen Q (2002) Stimulation of matrix metalloprotease 3 release from human chondrocytes by the interaction of stromal cell-derived factor 1 and CXC chemokine receptor 4. *Arthritis Rheum* 46: 130-137

Khan, H.M., Ashraf, M., Hashmi, A.S., Ahmad, M.U.D., Anjum, A.A. 2012. Clinical Assessment of Experimentally Induced Osteoarthritis Rat Model in relation to Time. *J. Anim. Plant Sci.* 22(4)

Koga H, Shimaya M, Muneta T, Nimura A, Morito T, Hayashi M, Suzuki S, Ju YJ, Mochizuki T, Sekiya I. 2008. Local adherent technique for transplanting mesenchymal stem cells as a potential treatment of cartilage defect. *Arthritis Res Ther*, 10:R84.

Koo, Sung. T., Lee, Chang H., Choi, H., Shin, Yong I., Ha, Ki T. 2013. The Effect of Pressure on Arthritic Knees in a Rat Model of CFA-induced Arthritis. *Pain Physician*. 16: 95-102

Korbling M, Estrov Z. 2003. Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept? *N Engl J Med*, 349:570-582.

Kucia M, Ratajczak J, Reca R, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak MZ. Tissuespecific muscle, neural and liver stem/progenitor cells reside in the bone marrow, respond to an SDF-1 gradient and are mobilized into peripheral blood during stress and tissue injury. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32:52-7

Lee, T. J.; Jang, J.; Kang, S.; Jin, M.; Shin, H.; Kim, D. W.; Kim, B. S. (2013). "Enhancement of osteogenic and chondrogenic differentiation of human embryonic stem cells by mesodermal lineage induction with BMP-4 and FGF2 treatment". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 430 (2): 793-797.

Li, B., Lu, F., Wei, X., & Zhao, R. (2008). Fucoidan: Structure and bioactivity. *Molecules*, 13, 1671-1695

Linn S, Murtaugh B, Casey E (May 2012). "Role of sex hormones in the development of osteoarthritis". *PM R* 4 (5 Suppl): S169-73

Ma HL, Blanchet TJ, Peluso D, Hopkins B, Morris EA, Glasson SS (June 2007). "Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model". *Osteoarthr. Cartil.* 15(6): 695-700

Maharani, E.P. 2007. Faktor-Faktor Risiko Osteoarthritis Lutut. *Tesis Studi Kasus di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang*: 17 – 35

Manen, Van MD, Nace J, Mont MA (November 2012). "Management of primary knee osteoarthritis and indications for total knee arthroplasty for general practitioners". *J Am Osteopath Assoc* 112 (11): 709-15

- Maroudas AI (April 1976). "Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage". *Nature* 260 (5554): 808–9
- McAlindon T.E. et al. 2014. OARSI Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 22: 363 – 388
- McAlindon, TE; Bannuru, RR; Sullivan, MC; Arden, NK; Berenbaum, F; BiermaZeinstra, SM; Hawker, GA; Henrotin, Y; Hunter, DJ; Kawaguchi, H; Kwoh, K; Lohmander, S; Rannou, F; Roos, EM; Underwood, M (March 2014). "OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis.". *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22 (3): 363–88.
- Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC. (ed). Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management. 4th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007
- Myers, S.P.; O'Connor, J.; Fitton, J.H.; Brooks, L.; Rolfe, M.; Connellan, P.; Wohlmuth, H.; Cheras, P.A.; Morris, C. A combined Phase I and II openlabel study on the immunomodulatory effects of seaweed extract nutrient complex. *Biologics* 2011, 5, 45–60.
- Nardi, N. Beyer; da Silva Meirelles, L. (2006). "Mesenchymal Stem Cells: Isolation, In Vitro Expansion and Characterization". In Wobus, Anna M.; Boheler, Kenneth. *Stem Cells. Handbook of experimental pharmacology* 174. pp. 249–82
- Park, S.B.; Chun, K.R.; Kim, J.K.; Suk, K.; Jung, Y.M.; Lee, W.H. The differential effect of high and low molecular weight Fucoidans on the severity of collagen-induced arthritis in mice. *Phytother. Res.* 2010, 24, 1384–1391
- Petit, I. 2002. G-CSF Induce Stem Cell Mobilization by Decreasing Bone Marrow SDF-1 and Up-regulating CXCR4. *Nature*. Volume 3 no 7
- Phillips CR, Brasington RD (2010). "Osteoarthritis treatment update: Are NSAIDs still in the picture?". *Journal of Musculoskeletal Medicine* 27 (2).
- Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F (November 2006). "Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted!". *Ann. Rheum. Dis.* 65 (11): 1403–5.
- Richter, W., Lorenz H. 2006. Osteoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *Prog. Histochem Cytochem.* 40 135–163
- Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S (August 2012). "Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis". *Annals of Internal Medicine* 157 (3): 180–91
- Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP (2007). "Interferon-γ does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells". *Clinical & Experimental Immunology* 149 (2): 353–63

Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP (2005). "Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection". *Journal of Inflammation* 2: 8

Santaguida PL, Hawker GA, Hudak PL, Glazier R, Mahomed NN, Kreder HJ, Coyte PC, Wright JG (December 2008). "Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review". *Can J Surg* 51 (6): 428–36

Senni, K.; Gueniche, F.; Foucault-Bertaud, A.; Igondjo-Tchen, S.; Fioretti, F.; Collic-Jouault, S.; Durand, P.; Guezennec, J.; Godeau, G.; Letourneur, D. Fucoidan a sulfated polysaccharide from brown algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2006, 445, 56–64.

Setiyohadi Bambang. Osteoarthritis Selayang Pandang. Dalam Temu Ilmiah Reumatologi. Jakarta, 2003 : 27 – 31.

Singh, J.A. 2012. Stem Cells and Other Innovative Intra-Articular Therapies for Osteoarthritis: What Does The Future Hold?. *BMC Medicine* 10:44-49

Soeroso J., et al. 2006. *Buku Interna Jilid II*. Surabaya: 1205

Spector TD, MacGregor AJ (2004). "Risk factors for osteoarthritis: genetics". *Osteoarthr. Cartil.* 12 Suppl A: S39–44

Sugiono et al, 2014. Extraction Optimization by Response Surface Methodology and Characterization of Fucoidan from Brown Seaweed *Sargassum polycystum*. *Int.J. ChemTech Res.* 2014,6(1), pp 195-205.

Suparmi, Sahri Achmad. 2009. Mengenal Potensi Rumput Laut: Kajian Pemanfaatan Sumber Daya Rumput Laut dari Aspek Industri dan Kesehatan. *Sultan Agung Vol. XLIV* (118): 95 – 116

Sweeney EA, Hugues Lortat-Jacob, Gregory V. Priestley, Betty Nakamoto, and Thalia Papayannopoulou. 2002. Sulfated polysaccharides increase plasma levels of SDF-1 in monkeys and mice: involvement in mobilization of stem/progenitor cells. *Blood*, 99: 44-51.

Tanamas SK, Wijethilake P, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Urquhart DM, Wang Y, Cicuttini FM (June 2011). "Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review". *Maturitas* 69 (2): 141–56.

Tangtrakulwanich Boonsin, Geater Alan F., Chongsuvivatwong Virasakdi. Prevalence, Patterns and Risk Factors Of Knee OA In Thai Monks. *Journal of Orthopaedic Science*, 2006; 11(5) : 439 - 445.

Thring, T.S.; Hili, P.; Naughton, D.P. Anti-collagenase, anti-elastase and antioxidant activities of extracts from 21 plants. *BMC Complement. Altern. Med.*

2009, 9, 27.

Tissot, B.; Daniel, R. Biological properties of sulfated fucans: The potent inhibiting activity of algal Fucoidan against the human complement system.

Glycobiology 2003b, 13, 29G–30G.

Tissot, B.; Montdargent, B.; Chevolot, L.; Varenne, A.; Descroix, S.; Gareil, P.; Daniel, R. Interaction of Fucoidan with the proteins of the complement classical pathway. Biochim. Biophys. Acta 2003a, 1651, 5–16

Torio CM, Andrews RM. 2013. "National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011.". *HCUP Statistical Brief #160*. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality

Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM, Egalka MC, Guinan EC. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. Transplantation 2003;75:389–97.

Udani, J., Hesslink, R. 2012. The Potential Use of Fucoidans from Brown Seaweed as a Dietary Supplement. *J Nutr Food Sci* 2012, 2:10

Uth K, Trifonov D. 2014. Stem cell application for osteoarthritis in the knee joint: A minireview. *World J Stem Cells*; 6(5): 629-636

Valdes AM, Spector TD (August 2008). "The contribution of genes to osteoarthritis". *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 34(3): 581–603

Venn M, Maroudas A (April 1977). "Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. I. Chemical composition". *Ann. Rheum. Dis.* 36 (2): 121–9.

Wakitani S, Nawata M, Tensho K, Okabe T, Machida H, Ohgushi H (2007). "Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees". *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 1 (1): 74–9.

Wang S, et al (2012). "Clinical applications of mesenchymal stem cells". *JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY* 5 (19)

Wei L, Kanbe K, Lee M, Wei X, Pei M, et al. (2010) Stimulation of chondrocyte hypertrophy by chemokine stromal cell-derived factor 1 in the chondroosseous junction during endochondral bone formation. *Dev Biol* 341: 236– 245

Wei L, Sun X, Kanbe K, Wang Z, Sun C, et al. (2006) Chondrocyte death induced by pathological concentration of chemokine stromal cell-derived factor1. *J Rheumatol* 33: 1818-1826

Wei X, Li Pengcui, Zhang C, Chen C, Wei Lei. 2012. The Function Role of SDF1/CXCR4 Signaling in Osteoarthritis *Rheumatol Curr Res* 2012, 2:3

Wenham CY, Conaghan PG. Imaging the painful osteoarthritic knee joint: what have we learned? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 149-58.

Wielage, RC; Myers, JA; Klein, RW; Happich, M (December 2013). "Costeffectiveness analyses of osteoarthritis oral therapies: a systematic review.". *Applied health economics and health policy* 11 (6): 593–618.

Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, Herrero-Beaumont G, Kirschner S, Leeb BF, Lohmander LS, Mazières B, Pavelka K, Punzi L, So AK, Tuncer T, Watt I, Bijlsma JW (March 2010). "EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis". *Ann. Rheum. Dis.* 69 (3): 483–9

Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, BiermaZeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P (September 2007). "OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence". *Osteoarthr. Cartil.* 15 (9): 981–1000.



Lampiran 1. Pernyataan Keaslian Tulisan**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andrian Triwibawanto
NIM : 125070100111083
Progran Studi : Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benarbenar hasil karya saya bersama dengan teman-teman satu tim dalam Pekan Kreativitas Mahasiswa Penelitian (PKM-P) Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional (PIMNAS) XXVII 2014, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila dikemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

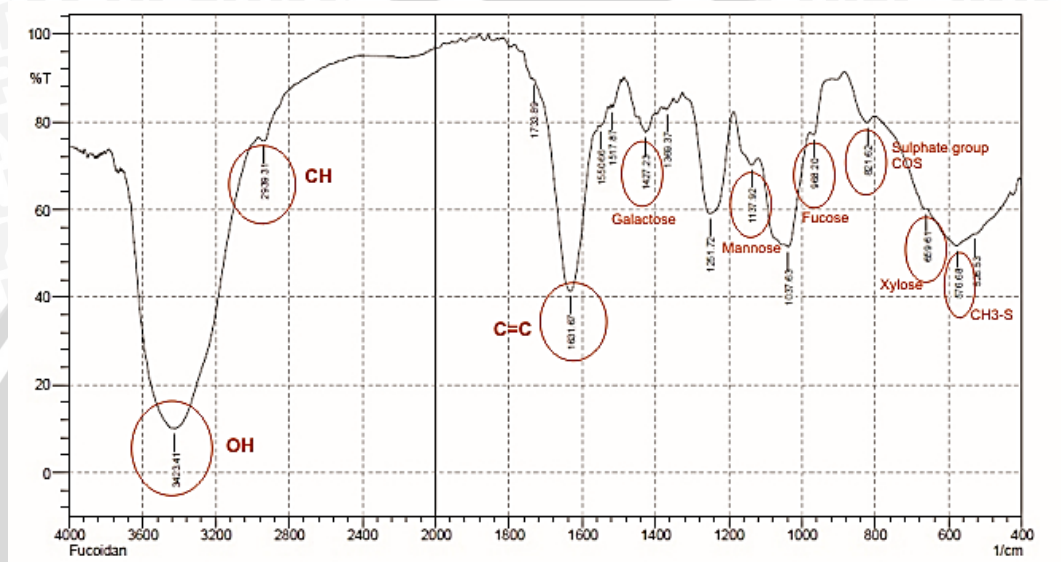
Malang, Oktober 2015

Yang membuat pernyataan,

(Andrian Triwibawanto)
NIM. 125070100111083

Lampiran 2. Pemeriksaan Kemurnian Ekstrak Fucoidan

Fucoidan diekstraksi dari *Sargassum sp.* dengan metode *single-step extraction of Fucoidan*, kombinasi metode ekstraksi menggunakan degradasi melalui gelombang ultrasonik diikuti pemanasan dengan *waterbath* (Sugiono, 2014). Hasil ekstraksi murni Fucoidan diuji dengan menggunakan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FT-IR) untuk melihat gugus yang ada. Hasil FTIR ekstraksi menunjukkan adanya kandungan gugus fungsi yang membentuk struktur Fucoidan.

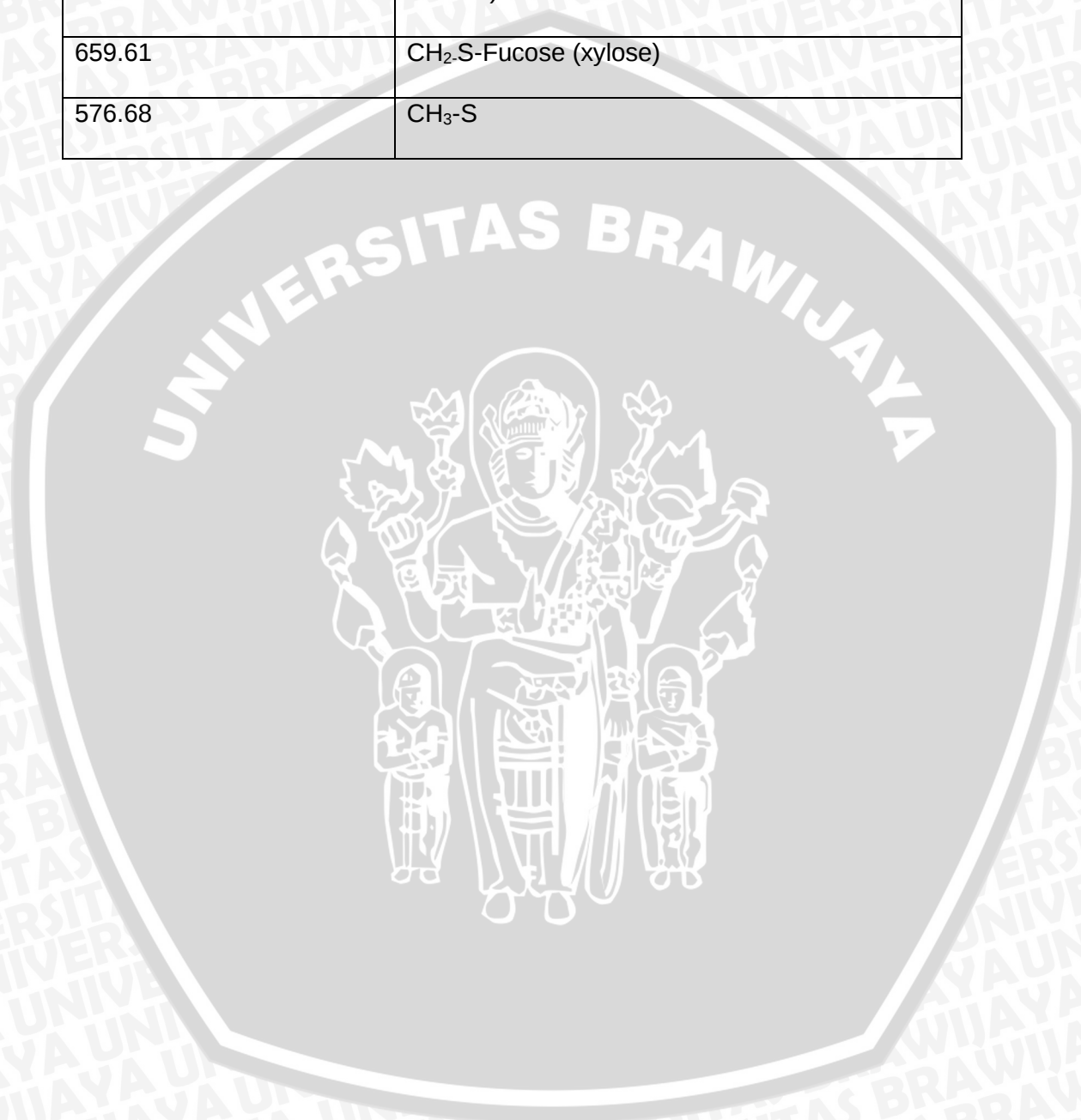


Absorption band (cm^{-1}) uji FT-IR Ekstraksi Fucoidan

Karakterisasi Gugus Fungsi Hasil Uji FT-IR

Absorption band (cm^{-1})	Karakterisasi gugus fungsi
3423.41	OH stretching vibration
1631.67	C=C (Asam Uronat)
1427.23	CH stretching fucose. Kelompok sulfat menempel pada fucose C2 dan C4. Scissoring vibration CH_2 (galactose)
1137.92	CH stretching vibration (mannose)

968.20	CH bend of fucose. S=O terikat pada posisi aksial C4
821.62	Sulphate group COS (bound at C2 C3 L-Fucose)
659.61	CH ₂ -S-Fucose (xylose)
576.68	CH ₃ -S



Lampiran 3. Hasil Analisis SPSS

Uji Normalitas (Tests of Normality)

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Diameter	Kontrol Negatif	.343	3	.	.842	3	.220
	Kontrol Positif	.197	3	.	.996	3	.872
	Fukoidan I	.323	3	.	.879	3	.321
	Fukoidan II	.175	3	.	1.000	3	1.000
	Fukoidan III	.217	3	.	.988	3	.792
	Steroid	.298	3	.	.915	3	.437
	Fukoidan I + Steroid	.263	3	.	.955	3	.593
	Fukoidan II + Steroid	.219	3	.	.987	3	.780
	Fukoidan III + Steroid	.301	3	.	.912	3	.424

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas (Test of Homogeneity of Variances)

Diameter

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.333	8	18	.290

ANOVA

Diameter

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.440	8	.805	20.627	.000
Within Groups	.703	18	.039		
Total	7.143	26			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Diameter

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-1.64333*	.16131	.000	-2.2085	-1.0781
	Fukoidan I	-1.00000*	.16131	.000	-1.5652	-.4348
	Fukoidan II	-.42000	.16131	.251	-.9852	.1452
	Fukoidan III	-.19667	.16131	.942	-.7619	.3685
	Steroid	-.67667*	.16131	.012	-1.2419	-.1115
	Fukoidan I + Steroid	-.51000	.16131	.096	-1.0752	.0552
	Fukoidan II + Steroid	-.03333	.16131	1.000	-.5985	.5319
	Fukoidan III + Steroid	-.71333*	.16131	.008	-1.2785	-.1481
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	1.64333*	.16131	.000	1.0781	2.2085
	Fukoidan I	.64333*	.16131	.019	.0781	1.2085
	Fukoidan II	1.22333*	.16131	.000	.6581	1.7885
	Fukoidan III	1.44667*	.16131	.000	.8815	2.0119
	Steroid	.96667*	.16131	.000	.4015	1.5319
	Fukoidan I + Steroid	1.13333*	.16131	.000	.5681	1.6985
	Fukoidan II + Steroid	1.61000*	.16131	.000	1.0448	2.1752
	Fukoidan III + Steroid	.93000*	.16131	.000	.3648	1.4952
Fukoidan I	Kontrol Negatif	1.00000*	.16131	.000	.4348	1.5652
	Kontrol Positif	-.64333*	.16131	.019	-1.2085	-.0781
	Fukoidan II	.58000*	.16131	.042	.0148	1.1452
	Fukoidan III	.80333*	.16131	.002	.2381	1.3685
	Steroid	.32333	.16131	.559	-.2419	.8885
	Fukoidan I + Steroid	.49000	.16131	.120	-.0752	1.0552
	Fukoidan II + Steroid	.96667*	.16131	.000	.4015	1.5319
	Fukoidan III + Steroid	.28667	.16131	.695	-.2785	.8519
Fukoidan II	Kontrol Negatif	.42000	.16131	.251	-.1452	.9852
	Kontrol Positif	-1.22333*	.16131	.000	-1.7885	-.6581
	Fukoidan I	-.58000*	.16131	.042	-1.1452	-.0148
	Fukoidan III	.22333	.16131	.890	-.3419	.7885
	Steroid	-.25667	.16131	.798	-.8219	.3085
	Fukoidan I + Steroid	-.09000	.16131	1.000	-.6552	.4752
	Fukoidan II + Steroid	.38667	.16131	.341	-.1785	.9519
	Fukoidan III + Steroid	-.29333	.16131	.671	-.8585	.2719
Fukoidan III	Kontrol Negatif	.19667	.16131	.942	-.3685	.7619
	Kontrol Positif	-1.44667*	.16131	.000	-2.0119	-.8815

	Fukoidan I	-.80333*	.16131	.002	-1.3685	-.2381
	Fukoidan II	-.22333	.16131	.890	-.7885	.3419
	Steroid	-.48000	.16131	.134	-1.0452	.0852
	Fukoidan I + Steroid	-.31333	.16131	.596	-.8785	.2519
	Fukoidan II + Steroid	.16333	.16131	.980	-.4019	.7285
	Fukoidan III + Steroid	-.51667	.16131	.089	-1.0819	.0485
Steroid	Kontrol Negatif	.67667*	.16131	.012	.1115	1.2419
	Kontrol Positif	-.96667*	.16131	.000	-1.5319	-.4015
	Fukoidan I	-.32333	.16131	.559	-.8885	.2419
	Fukoidan II	.25667	.16131	.798	-.3085	.8219
	Fukoidan III	.48000	.16131	.134	-.0852	1.0452
	Fukoidan I + Steroid	.16667	.16131	.977	-.3985	.7319
	Fukoidan II + Steroid	.64333*	.16131	.019	.0781	1.2085
	Fukoidan III + Steroid	-.03667	.16131	1.000	-.6019	.5285
Fukoidan I + Steroid	Kontrol Negatif	.51000	.16131	.096	-.0552	1.0752
	Kontrol Positif	-1.13333*	.16131	.000	-1.6985	-.5681
	Fukoidan I	-.49000	.16131	.120	-1.0552	.0752
	Fukoidan II	.09000	.16131	1.000	-.4752	.6552
	Fukoidan III	.31333	.16131	.596	-.2519	.8785
	Steroid	-.16667	.16131	.977	-.7319	.3985
	Fukoidan II + Steroid	.47667	.16131	.139	-.0885	1.0419
	Fukoidan III + Steroid	-.20333	.16131	.931	-.7685	.3619
Fukoidan II + Steroid	Kontrol Negatif	.03333	.16131	1.000	-.5319	.5985
	Kontrol Positif	-1.61000*	.16131	.000	-2.1752	-1.0448
	Fukoidan I	-.96667*	.16131	.000	-1.5319	-.4015
	Fukoidan II	-.38667	.16131	.341	-.9519	.1785
	Fukoidan III	-.16333	.16131	.980	-.7285	.4019
	Steroid	-.64333*	.16131	.019	-1.2085	-.0781
	Fukoidan I + Steroid	-.47667	.16131	.139	-1.0419	.0885
	Fukoidan III + Steroid	-.68000*	.16131	.012	-1.2452	-.1148
Fukoidan III + Steroid	Kontrol Negatif	.71333*	.16131	.008	.1481	1.2785
	Kontrol Positif	-.93000*	.16131	.000	-1.4952	-.3648
	Fukoidan I	-.28667	.16131	.695	-.8519	.2785
	Fukoidan II	.29333	.16131	.671	-.2719	.8585
	Fukoidan III	.51667	.16131	.089	-.0485	1.0819
	Steroid	.03667	.16131	1.000	-.5285	.6019
	Fukoidan I + Steroid	.20333	.16131	.931	-.3619	.7685
	Fukoidan II + Steroid	.68000*	.16131	.012	.1148	1.2452

Lampiran 4. Lembar Pengesahan Etik

59



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
THE MINISTRY OF EDUCATION AND CULTURE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF BRAWIJAYA
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
Jalan Veteran Malang – 65145
Telp./ Fax. (62) 341 - 553930

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")

No. 208 / EC / KEPK / 03 / 2014

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : J-REST (Joint Regeneration and Conversation Therapy):
Pengembangan Terapi Osteoarthritis Berbasis Mobilisasi
Mesenchymal Stem Cells (MSC) dan Lubrikasi Sendi
Menggunakan Fucoidan dari *Sargassum sp.* Pada Hewan
Model Osteoarthritis

PENELITI UTAMA : Khoirunisah Dwi Hartanti 115070100111090

ANGGOTA PENELITI : Aditya Indra M 0910710025
Alan Vahlevi 115070101111014
Andrian Triwibawanto 125070100111083
Surya Iman Muhammad 125070107111047

UNIT / LEMBAGA : S1 Fakultas Kedokteran – Universitas Brawijaya Malang

TEMPAT PENELITIAN : Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

DINYATAKAN LAIK ETIK.

Malang, 17 MAR 2014

An. Ketua,
Koordinator Divisi I

Prof. Dr. dr. Teguh W. Sardjono, DTM&H, MSc, SpPark
NIP.19520410 198002 1 001

Catatan :

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan
Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB
Dalam Bentuk Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian,
Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol)

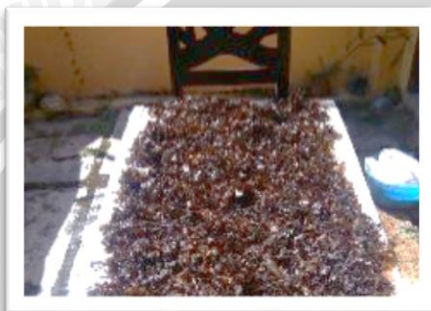
Lampiran 5. Dokumentasi Kegiatan



(1)
Pembuatan Kandang



(2)
Kandang Tikus Wistar



(3)
Pengeringan Sargassum sp.



(4)
Penggilingan Sargassum sp.



(5)
Penyortiran & Aklimatisasi Hewan
Coba



(6)
Penyortiran & Aklimatisasi Hewan
Coba



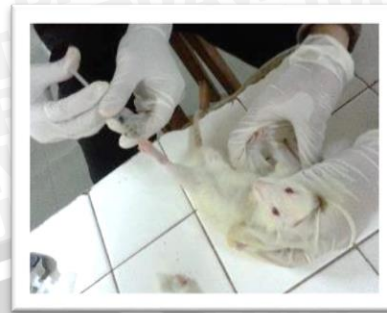
(7)
Proses Ekstraksi Fucoidan



(8)
FT-IR



(9)
Hasil Ekstraksi Fucoidan



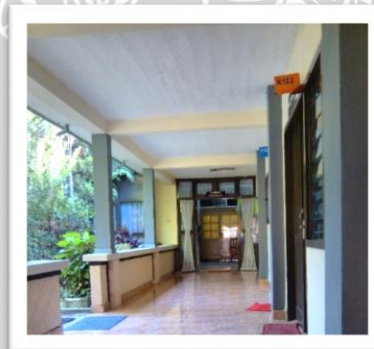
(10)
Proses Induksi dan Terapi



(11)
Pengukuran Diameter



(12)
Proses Pembedahan



(13)
Lokasi Pengiriman Sampel

Lampiran 6. Dokumentasi PIMNAS





