

**PENGARUH PEMBERIAN *FUCOIDAN* DARI *SARGASSUM SP.* TERHADAP  
PERBAIKAN HISTOPATOLOGI JARINGAN SENDI TIKUS (*RATTUS  
NORVEGICUS*) MODEL OSTEOARTRITIS**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



**Oleh :**

**Khoirunisah Dwi Hartanti**

**NIM: 115070100111090**

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

**2015**

**TUGAS AKHIR**

**PENGARUH PEMBERIAN *FUCOIDAN* DARI *SARGASSUM SP.* TERHADAP  
PERBAIKAN HISTOPATOLOGI JARINGAN SENDI TIKUS (*RATTUS  
NORVEGICUS*) MODEL OSTEOARTRITIS**

Oleh :

Khoirunisah Dwi Hartanti

NIM: 115070100111090

Telah Diikutsertakan dalam

Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional (PIMNAS) XXVII

Semarang, 25-29 Agustus 2014

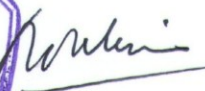
Pembimbing



dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, M.Kes, SpPK

NIP. 19700526 199702 2 005

Mengetahui,  
Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H., M.Sc., Sp.Par.K

NIP. 19520410 198002 1 001

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum wr. wb.

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah SWT, yang telah memberikan petunjuk dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini, dengan judul "Pengaruh Pemberian *Fuoidan* dari *Sargassum sp.* terhadap Perbaikan Histopatologi Jaringan Sendi Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Osteoarthritis". Tugas akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada program pendidikan dokter umum Universitas Brawijaya Malang.

Penulis menyadari bahwa baik dalam perjalanan studi maupun penyelesaian penelitian ini banyak memperoleh bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem Sp. PA, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, M.Kes, SpPK, sebagai pembimbing yang selalu memberi masukan, saran serta bimbingan dalam proses menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. dr. Bambang Prijadi, MS selaku Pembantu Dekan III FKUB atas bimbingan dan arahan selama proses penelitian, persiapan, karantina, dan presentasi PIMNAS.
4. Yang tercinta ayah saya Sudiro, ibu saya Sulistyaningsih, kakak saya Agung Rizky Ludityawan, ST serta keluarga besar penulis yang

senantiasa memberikan dorongan, semangat, dan doa dalam menghadapi kendala teknis dan psikologis dalam menyelesaikan penelitian ini.

5. DIKTI selaku penyelenggara PIMNAS 2014 dan penyedia dana penelitian
6. Untuk keluarga penelitian PKM-P “J-REST” Kak Aditya Indra M, Alan Vahlevi, Andrian Triwibawanto, serta Surya Iman Muhammad yang telah banyak berbagi ilmu dan pengalamannya selama dalam penelitian. Terimakasih telah menjadi tim penelitian yang tangguh.
7. Rizky, Agita, Stephanie, Mbak Arin, Bebe, Rahajeng, Alan, Dheny, Steven, Stefan, Wildan, Sanny, Muhammad, Putri Shafarina, Retna, Sheila, serta Seluruh sahabat-sahabat dan teman-teman tercinta yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan tugas akhir ini, yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu.
8. Petugas Laboratorium Farmakologi, Biomedik, dan Biokim FKUB yang telah membantu penulis.
9. Semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan penelitian ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima saran dan kritik yang membangun.

Semoga penelitian ini dapat menambah wawasan dan memberi manfaat.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Malang, 12 Januari 2015

Penulis

## ABSTRAK

Hartanti, Khoirunisah Dwi. 2015. **Pengaruh Pemberian *Fuoidan* dari *Sargassum sp.* terhadap Perbaikan Histopatologi Jaringan Sendi Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Osteoarthritis.** Tugas Akhir Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, M.Kes, SpPK.

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit radang sendi yang disebabkan proses mekanik seperti trauma dan beban berat serta inflamasi yang berlebihan sehingga mengakibatkan ketidakstabilan proses degradasi dan sintesis pada kartilago sendi yang menyebabkan nyeri sendi kronis dan gangguan fungsi sendi. *Sargassum sp.* mengandung *fuoidan* yang mampu meningkatkan mobilisasi *mesenchymal stem cells* (MSCs) pada area tubuh yang mengalami kerusakan jaringan, mencegah degradasi, serta meningkatkan sintesis asam hialuronat sebagai pelumas alami sendi dalam mencegah gesekan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh injeksi *fuoidan* secara intraartikular terhadap perbaikan histopatologi jaringan sendi tikus model osteoarthritis. Penelitian ini menggunakan tikus *Rattus norvegicus* yang dibagi menjadi 9 kelompok. Kelompok kontrol positif dan perlakuan diinduksi osteoarthritis dengan 3 kali injeksi *complete freund's adjuvant* (CFA) tiap 2 minggu. Kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 diterapi dengan ekstrak *fuoidan* murni 20, 40 dan 80 mg/kgBB, perlakuan 4 diterapi dengan steroid 10 mg/kgBB, serta perlakuan 5, 6 dan 7 diterapi dengan kombinasi steroid dengan *fuoidan* sesuai dosis yang telah disebutkan sebanyak 2 kali dengan interval 1 minggu. Pemeriksaan histopatologis jaringan kartilago sendi menunjukkan pemberian terapi *fuoidan* dosis II (40 mg/kgBB) mampu memperbaiki kerusakan sendi dan mencegah degradasi sendi secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Respon terapi terhadap *fuoidan* menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan penggunaan steroid injeksi yang biasa digunakan sebagai terapi pada osteoarthritis. Dengan demikian, injeksi *fuoidan* secara intraartikular memiliki potensi sebagai alternatif terapi osteoarthritis yang efektif.

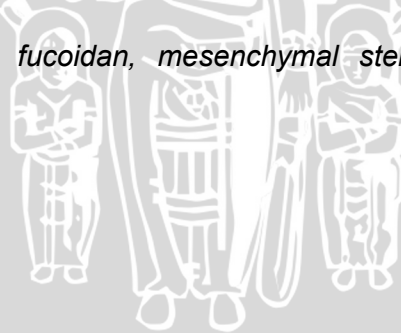
**Kata kunci:** osteoarthritis, *fuoidan*, *mesenchymal stem cells* (MSCs), gangguan sendi

**ABSTRACT**

Hartanti, Khoirunisah Dwi. 2015. **Effect of Fucoidan from Sargassum sp. Against Histopathological Examination of The Articular Cartilage Tissue in The Osteoarthritis Rat Model.** Thesis, Medical Faculty of Brawijaya University. Advisor: dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, M.Kes, SpPK.

Osteoarthritis (OA) is an inflammatory disease of the joints caused by mechanical processes such as trauma, heavy loads and excessive inflammation resulting in instability of degradation and synthesis process in joint cartilage that causes chronic joint pain and dysfunction. Sargassum sp. is containing fucoidan that promote mobilization of mesenchymal stem cells (MSCs) to damaged areas of the body tissue, prevents degradation and increase the synthesis of hyaluronic acid as a natural lubricant to prevent joint's friction. This study aim to determine the effect of intra-articular injection of fucoidan on the articular bone tissue repair in rat. Animal models of this study divided into 9 groups. Positive control and treatment group induced by complete freund's adjuvant (CFA) injection 3 times every 2 weeks. Treatment groups 1, 2 and 3 were treated with fucoidan extracts 20, 40 and 80 mg/kg BW, group 4 treated with steroid 10 mg/kg BW, and group 5, 6 and 7 were treated with a combination of steroid and fucoidan 2 times with 1 week interval. Histopathological examination of the articular cartilage tissue showed fucoidan therapy (40 mg/kg BW) is able to repair joint damage and prevent joint degradation significantly ( $p < 0.05$ ). Response to fucoidan therapy showed better results than the use of steroid injections that commonly used in the treatment of osteoarthritis. Thus, the intra-articular injection of fucoidan has potential as an effective alternative treatment of osteoarthritis.

**Key word:** osteoarthritis, fucoidan, mesenchymal stem cells (MSCs), joint dysfunction



DAFTAR ISI

|                              |      |
|------------------------------|------|
| Halaman Judul.....           | i    |
| Halaman Pengesahan .....     | ii   |
| Kata Pengantar.....          | iii  |
| Abstrak .....                | v    |
| <i>Abstract</i> .....        | vi   |
| Daftar Isi .....             | vii  |
| Daftar Gambar.....           | xi   |
| Daftar Grafik .....          | xiii |
| Daftar Tabel.....            | xiv  |
| Daftar Lampiran.....         | xv   |
| Daftar Singkatan.....        | xvi  |
| <br>                         |      |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>     |      |
| 1.1 Latar Belakang.....      | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah .....    | 3    |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....  | 3    |
| 1.3.1 Tujuan Umum .....      | 3    |
| 1.3.1 Tujuan Khusus .....    | 3    |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....  | 3    |
| 1.4.1 Manfaat Keilmuan ..... | 3    |
| 1.4.2 Manfaat Aplikatif..... | 4    |



**BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

|   |    |
|---|----|
| 2.1 Osteoarthritis.....                                       | 5  |
| 2.1.1 Definisi Osteoarthritis .....                           | 5  |
| 2.1.2 Epidemiologi Osteoarthritis .....                       | 5  |
| 2.1.3 Etiologi Osteoarthritis .....                           | 6  |
| 2.1.4 Patogenesis Osteoarthritis .....                        | 6  |
| 2.1.5 Faktor Risiko Osteoarthritis .....                      | 13 |
| 2.1.6 Diagnosis Osteoarthritis .....                          | 16 |
| 2.1.7 Manifestasi Klinis Osteoarthritis.....                  | 17 |
| 2.1.8 Penatalaksanaan Osteoarthritis yang Ada Saat Ini.....   | 17 |
| 2.2 Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi ..... | 19 |
| 2.3 <i>Mesenchymal Stem Cells</i> (MSCs).....                 | 20 |
| 2.4 <i>Sargassum sp.</i> .....                                | 23 |
| 2.5 <i>Fuoidan</i> .....                                      | 25 |

**BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 3.1 Kerangka Konsep Penelitian ..... | 27 |
| 3.2 Hipotesis Penelitian.....        | 28 |

**BAB 4 METODE PENELITIAN**

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 4.1 Rancangan Penelitian .....        | 29 |
| 4.2 Populasi dan Sampel .....         | 30 |
| 4.3 Variabel Penelitian .....         | 30 |
| 4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian ..... | 31 |
| 4.4.1 Lokasi Penelitian .....         | 31 |





|  |    |
|--|----|
| 4.4.2 Waktu Penelitian .....   | 31 |
| 4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian .....  | 32 |
| 4.5.1 Ekstraksi <i>Fuoidan</i> dari <i>Sargassum sp</i> .....  | 32 |
| 4.5.2 Perawatan Tikus.....   | 32 |
| 4.5.3 Induksi Osteoarthritis.....  | 32 |
| 4.5.4 Pemberian Terapi.....  | 32 |
| 4.5.5 Pembedahan Tikus.....  | 32 |
| 4.5.6 Pembuatan Slide Histopatologi Jaringan Sendi Tumit Tikus<br>dengan Pengecatan Hematoksilin Eosin (HE)..... | 32 |
| 4.6 Definisi Istilah/Operasional .....   | 33 |
| 4.7 Prosedur Penelitian .....  | 33 |
| 4.7.1 Ekstraksi <i>Fuoidan</i> dari <i>Sargassum sp</i> .....  | 33 |
| 4.7.2 Perawatan Tikus.....   | 34 |
| 4.7.3 Induksi Osteoarthritis.....  | 34 |
| 4.7.4 Pemberian Terapi.....  | 34 |
| 4.7.5 Pembedahan Tikus.....  | 34 |
| 4.7.6 Pembuatan Slide Histopatologi Jaringan Sendi Tumit Tikus<br>dengan Pengecatan Hematoksilin Eosin (HE)..... | 34 |
| 4.8 Teknik Pengumpulan Data dan Analisa Data .....   | 35 |

## BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

|   |    |
|---|----|
| 5.1 Hasil Pemeriksaan Histopatologi Jaringan Kartilago Sendi.....                           | 37 |
| 5.2 Hasil Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago<br>Kalsifikasi ..... | 38 |
| 5.2.1 Analisis Data .....   | 45 |

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Potensi *Fuoidan* dalam Memperbaiki Kerusakan Sendi Tikus Model Osteoarthritis .....49

6.2 Potensi *Fuoidan* dalam Mempengaruhi Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus Model Osteoarthritis.....51

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan .....56

7.2 Saran .....56

Daftar Pustaka .....57

Lampiran .....65



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 *Sargassum sp.* .....24

Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konsep Penelitian.....27

Gambar 4.1 Bagan Desain Penelitian.....29

Gambar 5.1 Gambaran Histopatologis Jaringan Sendi dengan Pengecatan HE.....37

Gambar 5.2 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus Kontrol Negatif Tanpa Perlakuan Apapun. Perbesaran 40x.....39

Gambar 5.3 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus Kontrol Positif yang Diinduksi CFA. Perbesaran 40x. ....39

Gambar 5.4 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus yang diinduksi CFA dan Diberi Terapi *Fucoidan* dosis 20 mg/kgBB. Perbesaran 40x.....40

Gambar 5.5 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus yang Diinduksi CFA dan Diberi Terapi *Fucoidan* dosis 40 mg/kgBB. Perbesaran 40x.....40

Gambar 5.6 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus yang Diinduksi CFA dan Diberi Terapi *Fucoidan* dosis 80 mg/kgBB. Perbesaran 40x.....41

Gambar 5.7 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus yang Diinduksi CFA dan Diberi Terapi Steroid dosis 10 mg/kgBB. Perbesaran 40x.....41

Gambar 5.8 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus yang Diinduksi CFA dan Diberi Terapi Kombinasi *Fucoidan* dosis 20 mg/kgBB dengan Steroid dosis 20 mg/kgBB. Perbesaran 40x. ....42

Gambar 5.9 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus yang Diinduksi CFA dan Diberi Terapi Kombinasi *Fucoidan* dosis 40 mg/kgBB dengan Steroid dosis 40 mg/kgBB. Perbesaran 40x. ....42

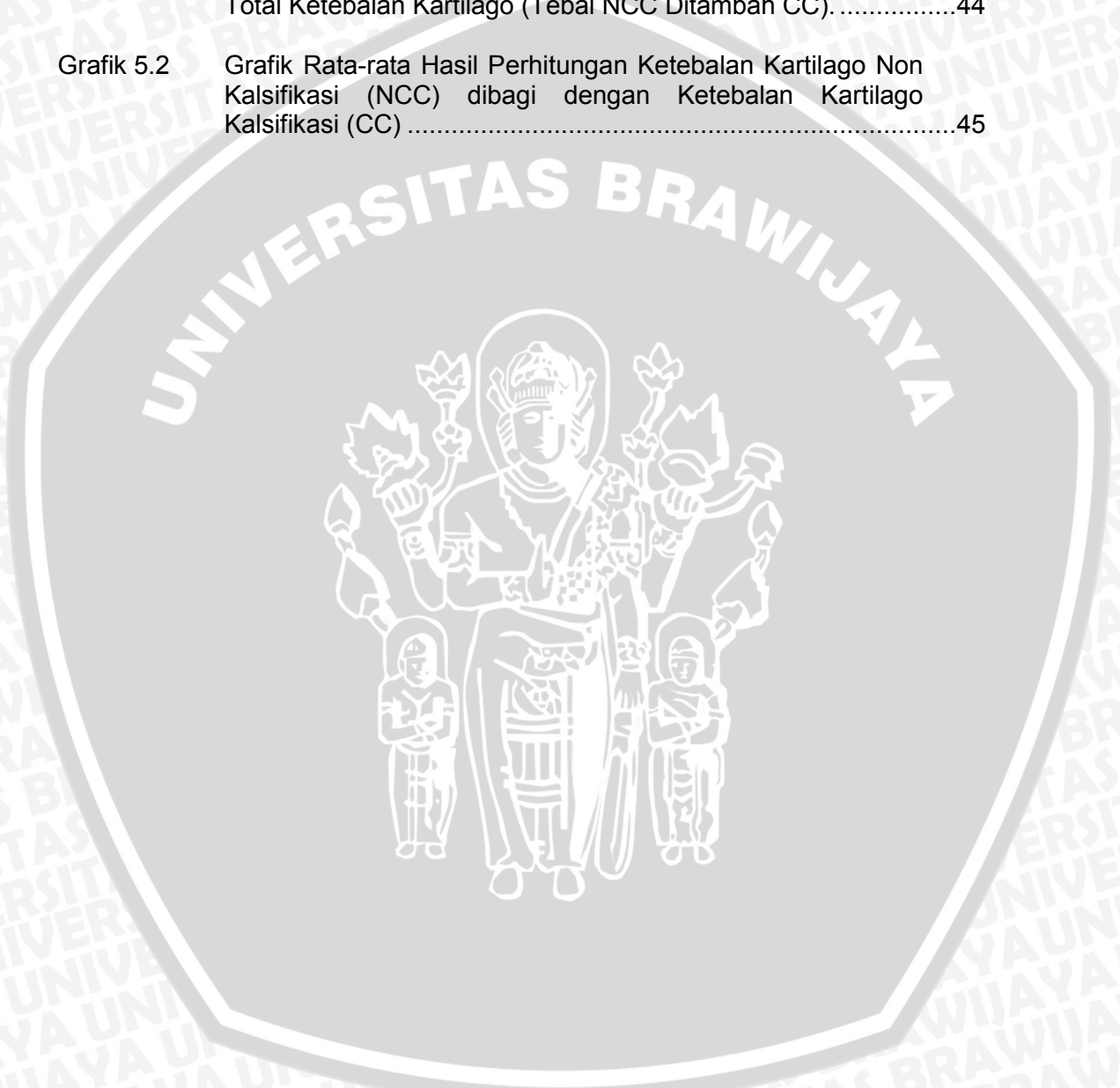


Gambar 5.10 Pengukuran Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi pada Sendi Tikus yang Diinduksi CFA dan Diberi Terapi Kombinasi *Fuoidan* dosis 80 mg/kgBB dengan Steroid dosis 80 mg/kgBB. Perbesaran 40x. ....43



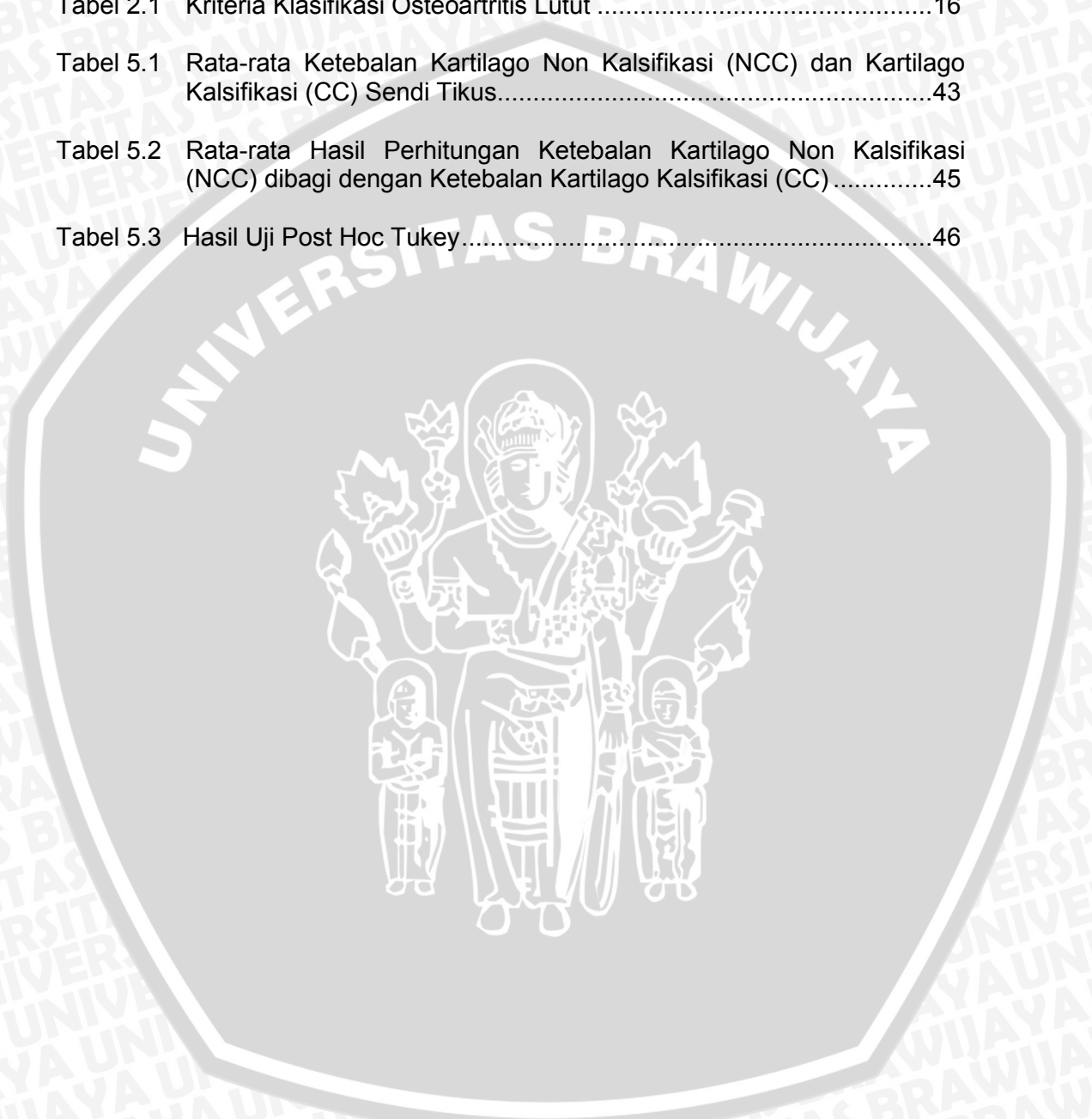
## DAFTAR GRAFIK

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Grafik 5.1 | Grafik Perbandingan Persentase Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi (NCC) dan Kartilago Kalsifikasi (CC) terhadap Total Ketebalan Kartilago (Tebal NCC Ditambah CC)..... | 44 |
| Grafik 5.2 | Grafik Rata-rata Hasil Perhitungan Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi (NCC) dibagi dengan Ketebalan Kartilago Kalsifikasi (CC) .....                                   | 45 |



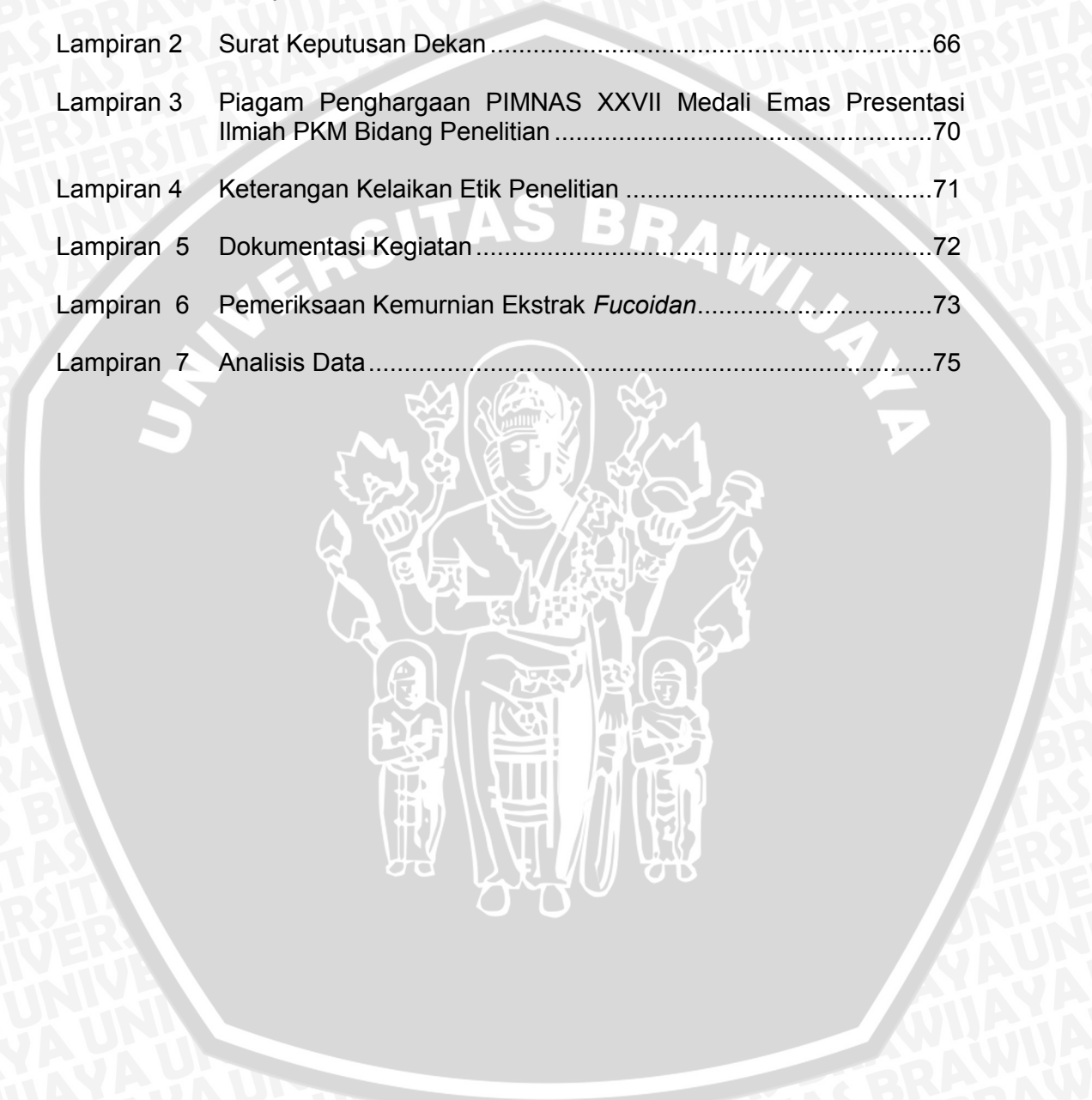
## DAFTAR TABEL

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tabel 2.1 | Kriteria Klasifikasi Osteoarthritis Lutut .....  | 16 |
| Tabel 5.1 | Rata-rata Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi (NCC) dan Kartilago Kalsifikasi (CC) Sendi Tikus.....                            | 43 |
| Tabel 5.2 | Rata-rata Hasil Perhitungan Ketebalan Kartilago Non Kalsifikasi (NCC) dibagi dengan Ketebalan Kartilago Kalsifikasi (CC) ..... | 45 |
| Tabel 5.3 | Hasil Uji Post Hoc Tukey.....  | 46 |



DAFTAR LAMPIRAN

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Lampiran 1 | Pernyataan Keaslian Tulisan.....  | 65 |
| Lampiran 2 | Surat Keputusan Dekan .....   | 66 |
| Lampiran 3 | Piagam Penghargaan PIMNAS XXVII Medali Emas Presentasi Ilmiah PKM Bidang Penelitian ..... | 70 |
| Lampiran 4 | Keterangan Kelaikan Etik Penelitian .....   | 71 |
| Lampiran 5 | Dokumentasi Kegiatan .....  | 72 |
| Lampiran 6 | Pemeriksaan Kemurnian Ekstrak <i>Fuoidan</i> .....  | 73 |
| Lampiran 7 | Analisis Data.....  | 75 |



## DAFTAR SINGKATAN

|               |  |
|---------------|--|
| OA            | Osteoarthritis                                 |
| CFA           | Complete Freund's Adjuvant                     |
| MSCs          | Mesenchymal Stem Cells                         |
| CC            | Calcified Cartilage                            |
| NCC           | Non-calcified Cartilage                        |
| IL-1          | Interleukin-1                                  |
| TNF- $\alpha$ | Tumor Necrosis Factor Alpha                    |
| MMPs          | Matrix Metalloproteinases                      |
| TIMPs         | Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases  |
| NO            | Nitric Oxide                                   |
| OPG           | Osteoprotegerin                                |
| RANK          | Receptor Activator of Nuclear Factor-kB        |
| RANKL         | Receptor Activator of Nuclear Factor-kB Ligand |
| CXCR4         | Chemokine X Receptor Four                      |
| SDF-1         | Stromal Cell Derived Factor One                |
| ALP           | Alkaline Phosphatase                           |
| HE            | Hematoxylin Eosin                              |