

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK FUKOIDAN DARI *Sargassum sp.*
TERHADAP PENURUNAN KADAR *LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL)*
PADA *Rattus Novergicus* MODEL SINDROMA METABOLIK**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Muthia

NIM 145070100111059

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Persetujuan.....	ii
Halaman Pengesahan.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak.....	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademik.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Sindroma Metabolik.....	6
2.2 Dislipidemia.....	8

2.3	Low Density Lipoprotein (LDL)	10
2.4	Hidroksimetilglutaril-koenzim A Reduktase Inhibitor	12
2.5	Fukoidan	14
2.6	Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 (SREBP-2)	16
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN		17
3.1	Kerangka Konsep Penelitian	17
3.2	Hipotesis Penelitian	18
BAB 4 METODE PENELITIAN		19
4.1	Rancangan Penelitian	19
4.2	Populasi dan Sampel Penelitian	19
4.3	Variabel Penelitian	21
4.3.1	Variabel Bebas	21
4.3.2	Variabel Terikat	21
4.4	Lokasi dan Waktu Penelitian	21
4.5	Bahan dan Alat Penelitian	21
4.6	Definisi Operasional	22
4.6.1	Ekstrak Fukoidan <i>Sargassum sp</i>	22
4.6.2	Diet Tinggi Lemak	22
4.6.3	Low Density Lipoprotein	23
4.7	Prosedur Penelitian	23
4.7.1	Pengurusan Administrasi	24
4.7.2	Pengukuran Kadar LDL	24
4.8	Analisis Data	25
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA		26
5.1	Hasil Penelitian	26

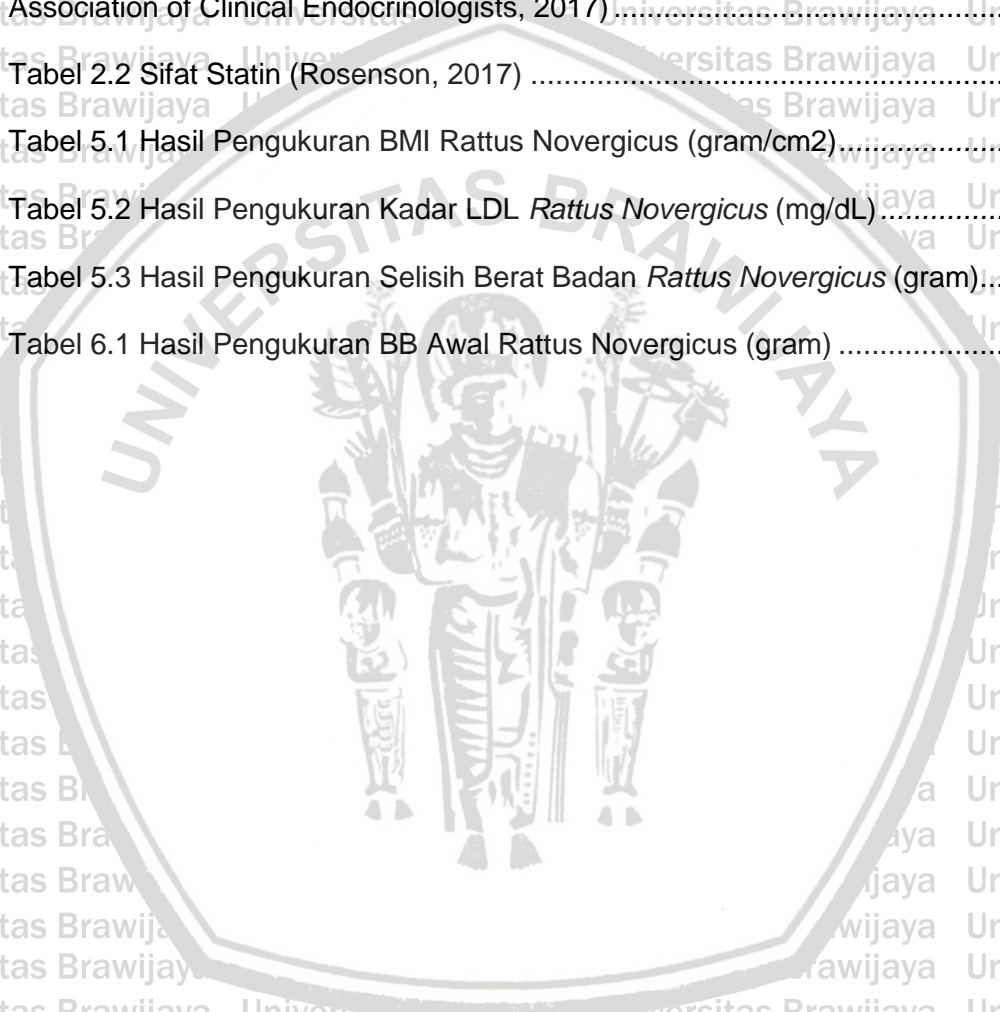
5.2 Analisis Data.....	30
5.2.1 Uji Normalitas dan Homogenitas.....	30
5.2.2 Uji <i>One Way Anova</i>	31
BAB 6 PEMBAHASAN	32
6.1 Pengaruh Ekstrak Fukoidan <i>Sargassum sp.</i> terhadap Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) Tikus Wistar Model Sindroma Metabolik.....	32
6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran.....	34
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	34
BAB 7 PENUTUP	35
7.1 Kesimpulan.....	35
7.2 Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	42



DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular Atherosklerotik (American Association of Clinical Endocrinologists, 2017)	10
Tabel 2.2 Sifat Statin (Rosenson, 2017)	13
Tabel 5.1 Hasil Pengukuran BMI Rattus Novergicus (gram/cm ²).....	26
Tabel 5.2 Hasil Pengukuran Kadar LDL <i>Rattus Novergicus</i> (mg/dL).....	27
Tabel 5.3 Hasil Pengukuran Selisih Berat Badan <i>Rattus Novergicus</i> (gram).....	29
Tabel 6.1 Hasil Pengukuran BB Awal Rattus Novergicus (gram)	33



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 Statin dan Biosintesis Kolesterol (American College of Cardiology, 2000)..... 12

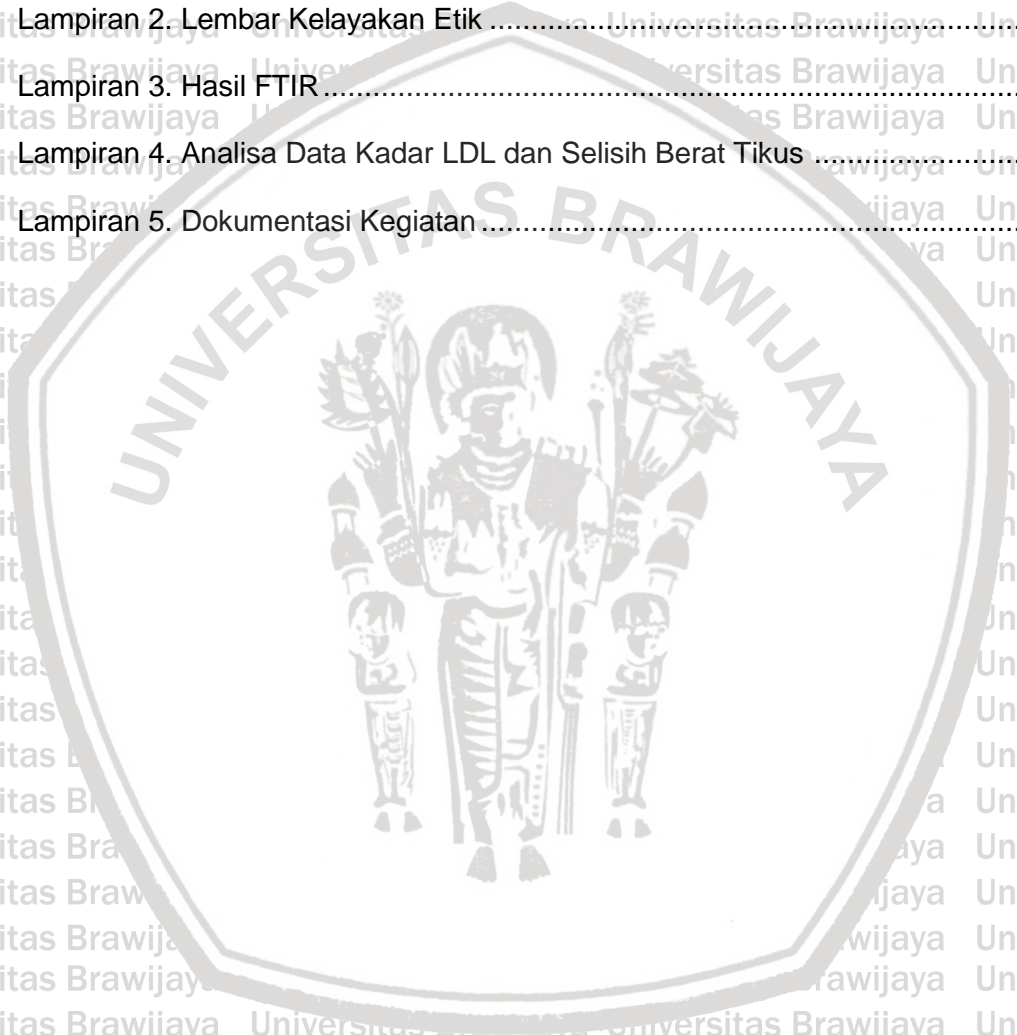
Gambar 5.1 Grafik Rata-rata Kadar LDL *Rattus Novergicus* (ug/mL)..... 28

Gambar 5.2 Grafik Selisih Berat Badan *Rattus Novergicus* (gram)..... 30



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Pernyataan Keaslian Tulisan	42
Lampiran 2. Lembar Kelayakan Etik	43
Lampiran 3. Hasil FTIR	44
Lampiran 4. Analisa Data Kadar LDL dan Selisih Berat Tikus	46
Lampiran 5. Dokumentasi Kegiatan	49



ABSTRAK

Muthia. 2018. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Fukoidan dari *Sargassum sp.* terhadap Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) pada *Rattus Novergicus* Model Sindroma Metabolik.** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Maimun Zulhaidah A, M.Kes, Sp.PK (2) dr. Dewi Mustika, M.Biomed.

Sindroma Metabolik adalah kumpulan gangguan metabolik klinis yang terdiri dari peningkatan tekanan darah (hipertensi), peningkatan kadar asam urat (hiperurikemia), kegemukan (obesitas), peningkatan kadar glukosa (hiperglikemia), dan kelainan kadar lipid (dislipidemia). Patofisiologi sindroma metabolik diawali oleh lemak tubuh berlebih dan kerentanan metabolis, yang akan menyebabkan dislipidemia dan gejala lainnya dalam Sindroma Metabolik. Fukoidan adalah polisakarida yang mengandung L-fucose dan kelompok sulfat ester, dan banyak ditemukan pada alga coklat, seperti *Sargassum sp.* Mekanisme molekular fukoidan terhadap perbaikan kadar lipid serum adalah melalui penurunan ekspresi mRNA SREBP-2 yang meregulasi HMG CoA reduktase dan reseptor LDL. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji pengaruh ekstrak fukoidan terhadap kadar LDL. Penelitian ini didesain menggunakan metode *Randomized Post Test Only Controlled Group Design* dengan sampel penelitian 24 Tikus *Rattus norvegicus* strain Wistar jantan usia 8 minggu dengan berat badan sekitar 180-240 gram per ekor yang dibagi dalam 2 kelompok kontrol (positif dan negatif) dan 4 kelompok perlakuan (fukoidan 30 mg/kgBB; 60 mg/kgBB; 120 mg/kgBB; dan simvastatin 40 mg/kgBB). Kecuali pada kelompok kontrol negatif, tikus diberi diet tinggi lemak termodifikasi selama 8 minggu untuk menginduksi sindroma metabolik. Pada 4 minggu setelah diet tinggi lemak, diet dihentikan dan kelompok perlakuan diberi terapi fukoidan atau simvastatin. Pada akhir diet tinggi lemak *body mass index* (BMI) tikus pada kelompok kontrol positif dan semua kelompok perlakuan menunjukan angka lebih dari BMI normal (obesitas). Hasil penelitian dianalisa menggunakan *One-Way ANOVA* dan uji *Post-Hoc*. Pengukuran kadar LDL menunjukan tidak adanya penurunan kadar LDL yang signifikan ($P = 0,452$). Pengukuran selisih berat badan sebelum dan sesudah penelitian menunjukan adanya perbedaan signifikan antara kelompok fukoidan 60 mg/kgBB dan fukoidan 120 mg/kgBB dengan kelompok simvastatin ($p = 0,021$; $P = 0,027$). Kesimpulan penelitian ini adalah pemberian terapi fukoidan tidak dapat menurunkan kadar LDL pada serum tikus wistar model Sindroma Metabolik.

Kata kunci: sindroma metabolik, fukoidan, *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Sargassum sp.*

ABSTRACT

Muthia. 2018. **Effect of Fucoïdan Extract from *Sargassum* sp. on Lowering the Low Density Lipoprotein (LDL) Level of Metabolic-Syndrome-Induced *Rattus Novergicus***. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Maimun Zulhaidah A, M.Kes, Sp.PK. (2) dr. Dewi Mustika, M.Biomed.

Metabolic Syndrome is a group of several clinical metabolic disorders, in which are hypertension, hyperuricemia, obesity, hyperglycemia, and dyslipidemia. The pathophysiology of Metabolic Syndrome starts with excess body fat and metabolic disorder susceptibility, which are responsible to dyslipidemia and other metabolic disorder of Metabolic Syndrome. Fucoïdan is a polysaccharide, contains L-fucose dan ester sulphate group, mainly found in brown algae, such as *Sargassum* sp. Molecular mechanism of fucoïdan on dyslipidemia is by lowering mRNA SREBP-2 expression, gene which regulates HMG CoA reductase and LDL receptor. The objective of this study was to test the effect of fucoïdan extract on LDL level. This study was designed using *Randomized Post Test Only Controlled Group Design* with 24 *Rattus Novergicus*, aged 8 weeks and weighed 180-240 gram, which would be divided into 2 control group (positive and negative) and 4 experimental group (30 mg/kgBW fucoïdan; 60 mg/kgBW; 120 mg/kgBW; and 40 mg/kgBW simvastatin). Except for the negative controlled group, the rats were given modified high fat diet for 8 weeks to induce Metabolic Syndrome. The next 4 weeks after given modified high fat diet, the diet changed into normal diet and every experimental group was given fucoïdan or simvastatin respectively. At the end of the high fat diet, rats' body mass index (BMI) in positive controlled group and all experimental group was higher than normal BMI (obese). Data was analyzed using One-Way ANOVA and Post-Hoc test. From the result, LDL level was not lowered significantly by the fucoïdan extract ($p = 0,452$). Measurement of pre- and post-study body weight showed a significant value between 60 mg/kgBW fucoïdan and 120 mg/kgBW fucoïdan group to simvastatin group ($p = 0,021$; $p = 0,027$). The conclusion of this study was the fucoïdan extract cannot lower LDL level in Metabolic-Syndrome-induced wistar rats

Keyword: metabolic syndrome, fucoïdan, *Low Density Lipoprotein (LDL)*, *Sargassum* sp.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindroma Metabolik adalah kumpulan gangguan metabolik klinis yang terdiri dari peningkatan tekanan darah (hipertensi), peningkatan kadar asam urat (hiperurikemia), kegemukan (obesitas), peningkatan kadar glukosa (hiperglikemia), dan kelainan kadar lipid (dislipidemia) (Eckel *et al.*, 2005). Prevalensi sindroma metabolik berkisar dari <10% hingga 84%, tergantung daerah (urban atau rural), jenis kelamin, ras, usia, dan etnis dari populasi yang diteliti (Kaur, 2014). Perbandingan prevalensi antara wanita dan laki-laki tidak berbeda jauh, yaitu 24% pada pria dan 22% pada wanita (Lovre & Mauvais-Jarvis, 2015). Sedangkan di Jakarta diperkirakan prevalensi Sindroma Metabolik adalah 28,4%, dengan hipertensi dan obesitas sentral sebagai komponen yang terbanyak di dapat pada laki-laki dan perempuan (Soewondo dkk., 2010).

Dislipidemia adalah gangguan metabolisme lipoprotein, yang secara umum ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol, trigliserida, dan seringkali diikuti dengan penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) (Kasper & Harrison, 2015). Salah satu di antara kolesterol yang dapat meningkat adalah *low density lipoprotein* (LDL), dengan melalui mekanisme antara lain: (1) pembentukan dan sekresi kolesterol *very low density lipoprotein* (VLDL) oleh hati; (2) lipolisis terhadap lipoprotein tinggi trigliserida oleh lipoprotein lipase (LPL); (3) *uptake* lipoprotein yang mengandung apoB oleh hati; (4) metabolisme kolesterol selular di hepatosit dan enterosit; dan (5) transfer lipid neutral dan hidrolisis fosfolipid di plasma (Kasper & Harrison, 2015). Data dari Riskeddas tahun 2013

menunjukkan prevalensi dislipidemia pada penduduk Indonesia berusia di atas 15 tahun dengan kadar kolesterol total >200 mg/dl adalah sebesar 35,9% (Risikesdas, 2013).

Menurut American Heart Association (AHA) 2011, dislipidemia tidak mempunyai gejala yang khas. Saat ini tujuan terapi untuk dislipidemia adalah menurunkan kadar kolesterol LDL untuk mencegah risiko penyakit kardiovaskuler (ACC/AHA, 2013). Berdasarkan rekomendasi dari National Lipid Association (NLA), terapi yang digunakan pada penanganan dislipidemia dapat berupa perubahan pola makan, pengaturan berat badan, olahraga secara rutin, dan terapi farmakologi dislipidemia yang terdiri dari berbagai macam golongan obat, yaitu *Statin*, *Cholesterol Absorption Inhibitors*, *Bile Acid Sequestrants*, *fibric acid derivatives*, dan *nicotinic acid* (NLA, 2015).

Berdasarkan rekomendasi panduan kolesterol darah Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (Perki) 2013, lini pertama untuk penanganan dislipidemia adalah statin, yang bekerja sebagai inhibitor kompetitif HMG CoA reduktase, untuk mencegah biosintesis kolesterol (Perki, 2013). Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang ada di Indonesia. Simvastatin, dan juga semua golongan statin, dapat memberikan efek hipolipidemik ketika digunakan bersama dengan *bile acid sequestrant* atau dengan *cholesterol absorption inhibitor* (Rosenson, 2017).

Menurut Risikesdas 2013, kadar LDL yang tinggi-sangat tinggi ditemukan pada 15,9%, dan kadar LDL borderline tinggi sebesar 60,3% dari penduduk Indonesia berusia di atas 15 tahun (Risikesdas, 2013). Tingginya jumlah penduduk yang memiliki kadar LDL abnormal dan efek samping obat golongan statin dalam meningkatkan berat badan dan menginduksi diabetes mellitus tipe 2

membuat penelitian pencarian alternatif obat dislipidemia berkembang pesat (Swerdlow *et al.*, 2014). Salah satu alternatif yang adalah rumput laut coklat, atau *Sargassum sp.*, yang merupakan komoditas andalan budidaya di Indonesia dan sudah banyak di ekspor ke berbagai negara.

Sargassum sp. dapat ditemukan di seluruh perairan Indonesia, di antaranya adalah Teluk Lampung, Selat Sunda, Perairan Bangka Belitung, Karimunjawa, Pantai Selatan Pulau Jawa, Pantai Bali, Pantai Lombok, Kupang, Kalimantan Timur, Sulawesi Tenggara, Sulawesi Utara, Ternate, Ambon, dan Perairan Natuna (Kadi, 2005). Polisakarida terpenting pada rumput laut coklat adalah asam alginat dan turunannya seperti fukoidan, funoran dan laminaran yang merupakan komponen penyusun dinding sel seperti halnya selulosa dan pectin (Ekasari & Kusumanto, 2011).

Fukoidan dapat meredakan inflamasi, alergi, tumor, koagulasi, virus, hepatopathy, uropathy, renalpathy, dan obesitas (Vo & Kim, 2013). Selain itu, fukoidan dapat menurunkan kadar lipid serum (kolesterol total serum, trigiserida, dan LDL) pada tikus model hiperlipidemia dengan nilai $p < 0,001$ dibandingkan dengan kelompok kontrol (Huang *et al.*, 2010). Pada tikus model defisiensi ekspresi Apolipoprotein E, fukoidan dapat menurunkan kadar plasma total kolesterol dan trigliserida sebesar 24,3% dan 32,4% dalam 8 minggu (Yokota *et al.*, 2016). Cara kerja fukoidan dalam memperbaiki profil lipid diduga melalui penurunan ekspresi mRNA SREBP-2 (Park *et al.*, 2016).

Karena memiliki potensi untuk menurunkan profil lipid, efek terapeutik ekstrak fukoidan dari *Laminaria japonica*, *Fucus vesiculosus*, dan *Undaria pinnatifida* diteliti pada berbagai gangguan metabolik, seperti diabetes mellitus tipe 2, diabetes mellitus tipe 1, defisiensi reseptor LDL, dan hiperlipidemia

(Huang et al., 2010; Jeong et al., 2013; Liang et al., 2016; Park et al., 2016; Wang et al., 2016). Pada penelitian ini, efek ekstrak fukoidan dari *Sargassum sp.* pada kadar LDL akan diuji pada gangguan metabolik lain yang belum diteliti, yaitu sindroma metabolik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak fukoidan dari *Sargassum sp.* dapat mempengaruhi kadar LDL pada tikus wistar jantan model Sindroma Metabolik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Menguji potensi fukoidan sebagai alternatif pengobatan terhadap kadar LDL pada dislipidemia Sindroma Metabolik.

1.3.2 Tujuan Khusus:

Menentukan bahwa pemberian ekstrak fukoidan dari *Sargassum sp.* dapat mempengaruhi kadar LDL pada tikus wistar model Sindroma Metabolik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Sebagai dasar teori untuk menambah ilmu pengetahuan dalam pemanfaatan *Sargassum sp.* dan sebagai dasar pengembangan penelitian lebih lanjut pada bidang kesehatan, terutama terhadap terapi dislipidemia pada sindroma metabolik menggunakan fukoidan.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai dasar teori pertimbangan obat dislipdemia sindroma metabolik pada industri obat menggunakan fukoidan dari *Sargassum sp.*



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindroma Metabolik

Sindroma metabolik memiliki berbagai definisi. Definisi yang sering digunakan untuk penelitian adalah dari kriteria NCEP Adult Treatment Panel III (ATP III) 2001. Berdasarkan kriteria tersebut, sindroma metabolik didefinisikan bila 3 dari 5 kriteria di bawah ini tercapai: (a) obesitas abdominal, dengan lingkaran perut lebih dari 90 cm pada laki-laki dan lebih dari 80 cm pada perempuan (untuk populasi Asia); (b) Kadar trigliserida ≥ 150 mg/dL; (c) Kadar HDL < 40 mg/dL pada laki-laki dan < 50 mg/dL pada perempuan; (d) Tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg; (e) *Fasting Plasma Glucose* (FPG) ≥ 100 mg/dL (NCEP:ATP III, 2001).

Prevalensi sindroma metabolik di setiap negara dapat berbeda, tergantung definisi yang digunakan saat itu. International Diabetes Federation memperkirakan 1 dari 4 orang mengalami sindroma metabolik di seluruh dunia (IDF, 2006). Di 15 negara Asia Pasifik (Australia, China, India, Indonesia, Japan, South Korea, Macau, Malaysia, Mongolia, Pakistan, Philippine, Singapore, Sri Lanka, Taiwan dan Vietnam), prevalensi sindroma metabolik berkisar antara 11,9%-37,1%, sementara di Indonesia, prevalensi sindroma metabolik adalah sebesar 28,4% (Ranasinghe *et al.*, 2017; Soewondo *et al.*, 2010).

Patofisiologi sindroma metabolik diawali oleh lemak tubuh berlebih dan kerentanan metabolis, seperti gangguan genetik pada *insulin signaling pathway*, gangguan jaringan lemak, tidak aktif secara fisik, disfungsi mitokondria, ras tertentu, penuaan, disfungsi endokrin, dan obat tertentu (Grundy, 2007).

Meningkatnya jaringan lemak pada tubuh menyebabkan peningkatan pelepasan *free fatty acid* (FFA) oleh jaringan lemak dan peningkatan produksi glukosa dan

trigliserida dan sekresi *very low density lipoprotein* (VLDL) oleh hati, sehingga terjadi gangguan metabolisme lemak dan hiperinsulinemia yang berlanjut menimbulkan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik dan hipertensi (Eckel, 2005).

Berdasarkan beberapa penelitian, sindroma metabolik dapat menimbulkan komplikasi, terutama diabetes mellitus tipe II dan penyakit kardiovaskular, serta beberapa komplikasi lain, seperti *fatty liver disease*, *chronic kidney disease*, *polycystic ovary syndrome*, *obstructive sleep apnea*, hiperurikemia dan gout (Meigs, 2017). Komplikasi tersebut diduga dapat terjadi karena kesamaan faktor risiko dari sindroma metabolik dan komplikasi terkait, yaitu peningkatan berat badan (22% pada *overweight* dan 60% pada obesitas), *post-menopause*, merokok, pemasukan ekonomi tingkat rendah, diet tinggi karbohidrat, dan kurangnya aktivitas fisik. (Park, 2003; Gennuso, 2015).

Tujuan utama terapi sindroma metabolik berdasarkan ATP III 2001 adalah modifikasi gaya hidup berupa peningkatan aktivitas fisik dan pengaturan pola makan, dan farmakologi bila dibutuhkan (NCEP: ATP III, 2001). Frekuensi dan intensitas aktivitas fisik yang direkomendasikan adalah minimal 30 menit per hari dengan intensitas sedang, seperti jalan cepat (Thompson, 2003). Beberapa penelitian menunjukkan pengaruh perbaikan terhadap tanda-tanda sindroma metabolik pada diet tinggi serat, tinggi lemak nabati, tinggi serat kompleks, rendah natrium, dan makanan dengan indeks glikemik yang rendah (Kastorini, 2011; Ma, 2015). Terapi farmakologi terhadap sindroma metabolik mengikuti kriteria yang dialami pasien, seperti obat hipoglikemik untuk gangguan *impaired fasting glucose* dan *impaired glucose tolerance*, antihipertensi untuk tekanan darah tinggi, dan antihiperlipidemia berupa statin untuk kadar LDL tinggi (NCEP: ATP III, 2001; Nathan, 2006). Target terapi sindroma metabolik adalah kadar LDL

<130 mg/dL, tekanan darah di bawah 140/90, dan kadar gula puasa <100 mg/dL

(Grundy, 2005).

2.2 Dislipidemia

Definisi numerik dislipidemia tidak memiliki patokan yang jelas, salah satu definisi dislipidemia menurut NHANES III adalah kadar total kolesterol, LDL, trigliserida, atau lipoprotein(a) di atas 90 persentil atau HDL atau kadar apo A-1 di bawah 10 persentil untuk populasi umum. Istilah dislipidemia yang digunakan merujuk kepada kadar lipid yang memiliki efek menguntungkan bila diterapi dengan obat penurun lipid, terutama pada penurunan kadar LDL (Goldberg, 2015). Pembagian jenis dislipidemia menurut Fredrickson Phenotype secara singkat terbagi menjadi: (a) peningkatan kolesterol, (b) peningkatan trigliserida, dan (c) peningkatan kolesterol dan trigliserida. Penyebab dislipidemia dapat berasal dari mutasi genetik atau gaya hidup kurang aktif dan pola makan yang tinggi lemak (Gau, 2006).

Dislipidemia pada sindroma metabolik diawali dengan disregulasi metabolisme lemak oleh hati dan produksi berlebih VLDL1, yang tidak dapat diinhibisi karena resistensi insulin, sehingga uptake VLDL, IDL, dan kolesterol remnant oleh hati berkurang, menyebabkan kolesterol di plasma terakumulasi dan terbentuknya LDL yang kecil dan padat (Raal, 2009). Diagnosis dislipidemia dilakukan dengan cara pengukuran profil serum lipid, termasuk kolesterol total, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL (Goldberg, 2015).

Data tahun 2013 menunjukkan prevalensi dislipidemia penduduk Indonesia yang berusia di atas 15 tahun dengan kadar kolesterol total >200 mg/dl adalah 35,9% (Riskesmas, 2013). Prevalensi dislipidemia ditemukan paling tinggi pada

pasien dengan *coronary heart disease* (CHD) prematur, pada rentang usia 55-60 tahun pada laki-laki dan 65 tahun pada perempuan, sebesar 75-85%, dengan faktor risiko obesitas dan diet tinggi lemak dan kolesterol (Rosenson, 2017).

Dislipidemia tidak menyebabkan timbulnya gejala, namun gejala dapat muncul bila disertai dengan komplikasinya, yaitu *coronary artery disease* (CAD), stroke, dan *peripheral arterial disease*. Pada dislipidemia dengan kadar trigliserida dan LDL sangat tinggi (>1000 mg/dL) dapat terjadi pankreatitis akut, xanthoma, dan lipemia retinalis. Gejala yang ditunjukkan dapat berupa paresthesia, *dyspnea*, dan turunnya kesadaran (Goldberg, 2015).

Terapi dislipidemia yang utama adalah perubahan gaya hidup, yaitu penurunan berat badan, peningkatan aktivitas fisik dan pola makan rendah lemak, dengan tambahan farmakoterapi bila tidak terjadi perbaikan (Raal, 2009). Lini utama terapi farmakologi dislipidemia adalah statin, yang dapat ditambah dengan kombinasi farmakoterapi dislipidemia lainnya seperti ezetimibe, fibrat atau niasin bila diperlukan (American Association of Clinical Endocrinologists, 2017). Tujuan terapi dislipidemia ditentukan berdasarkan faktor risiko terjadinya *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD) dalam 10 tahun mendatang yang dapat diukur dengan *Framingham Risk Assessment Tool*, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), *Reynolds Risk Score*, atau *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (ACE, 2017). Berdasarkan Framingham Risk Assessment Tool, dislipidemia pada sindroma metabolik masuk ke dalam golongan *intermediate risk*, dengan tujuan terapi kadar LDL <100 mg/dL atau <70 mg/dL pada pasien dengan gangguan vaskuler dan risiko tinggi (American Diabetes Association, 2008).

Tabel 2.1 Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular Atherosklerotik (American Association of Clinical Endocrinologists, 2017)

MAYOR	TAMBAHAN	NON-TRADISIONAL
<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Peningkatan kadar kolesterol total • Peningkatan kolesterol non-HDL • Peningkatan kolesterol LDL • Kolesterol HDL rendah • Diabetes mellitus • Hipertensi • Chronic Kidney Disease • Merokok • Riwayat keluarga ASCVD 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesitas, obesitas abdominal • Riwayat keluarga hiperlipidemia • Peningkatan small dense LDL • Peningkatan Apo-B • Peningkatan konsentrasi partikel LDL puasa/post-prandial • Hipertrigliseridemia puasa/post-prandial • Poly-Cystic Ovary Syndrome • Triad dislipidemia (Peningkatan kolesterol total dan trigliserida dan kadar HDL rendah) 	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan Lipoprotein (a) • Peningkatan faktor clotting • Peningkatan marker inflamasi • Peningkatan kadar homosistein • Isoform Apo E4 • Peningkatan asam urat • Peningkatan remnant tinggi TG

2.3 Low Density Lipoprotein (LDL)

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan partikel bulat dengan diameter sekitar 22-29 nm yang terdiri atas inti yang berupa kolesterol teresterifikasi dan trigliserida, serta lapisan luar yang terdiri dari kolesterol non teresterifikasi dan fosfolipid (Sacks & Campos, 2011). *Low Density Lipoprotein* dibentuk melalui metabolisme lemak yang dapat dibagi menjadi 2 jalur, yaitu eksogen dan endogen. Jalur eksogen metabolisme lemak dimulai dari pencernaan lemak diet di usus. Lemak diet yang dicerna tubuh paling banyak adalah trigliserida, yang akan diemulsifikasi oleh garam empedu dan fosfolipid lesitin untuk mempermudah kerja lipase pankreas dalam memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas dan 2-monogliserida. Asam lemak bebas dan 2-monogliserida tersebut tidak larut air, sehingga membutuhkan garam empedu yang membentuk

misel untuk diangkut menuju *brush border* sel epitel usus. Ketika asam lemak bebas dan 2-monogliserida menembus *brush border* sel epitel usus, misel empedu berpisah dengan mereka untuk menjalankan fungsi pengangkut lagi.

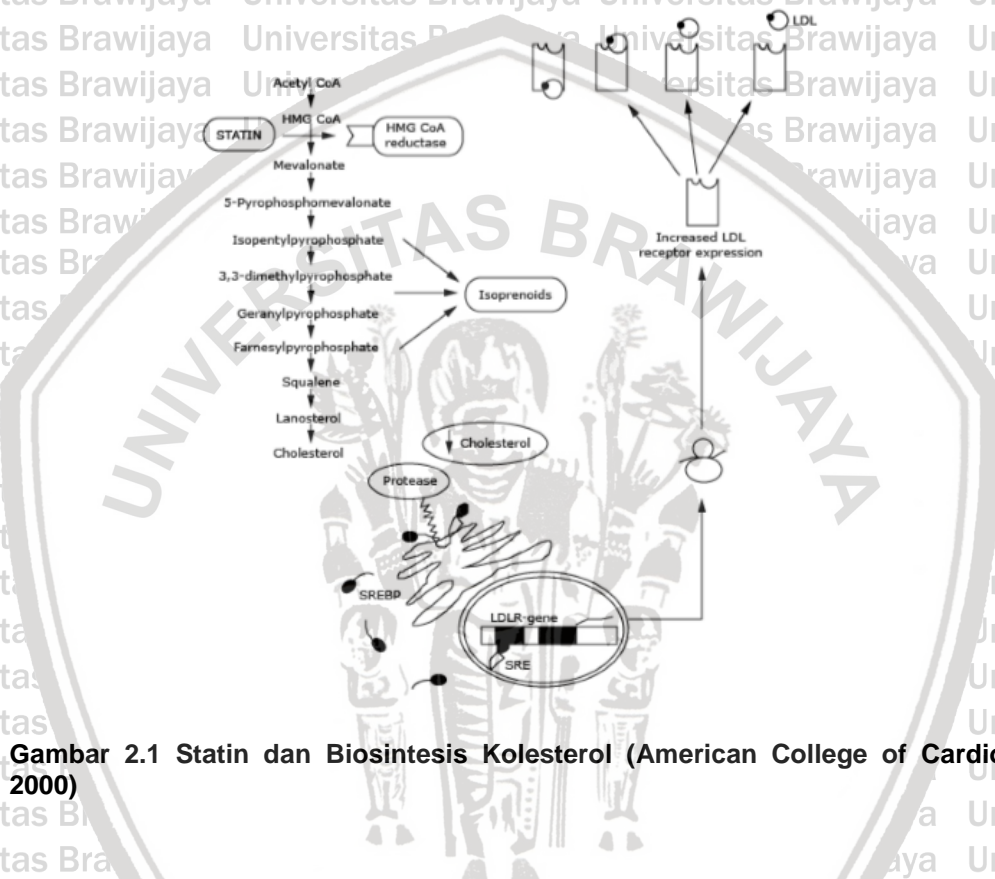
Asam lemak bebas dan 2-monogliserida kemudian masuk ke dalam sel epitel dan diambil oleh retikulum endoplasma halus untuk membentuk trigliserida yang akan dilepaskan dalam bentuk kilomikron ke aliran darah. (Guyton & Hall, 2010)

Pada jalur endogen metabolisme lemak, kilomikron dalam plasma darah dipecah oleh lipoprotein lipase (LPL) yang disintesis oleh jaringan adiposa, otot dan hati, menjadi asam lemak bebas dan kilomikron remnant. Kilomikron remnant tersebut dapat dipecah kembali oleh LPL menjadi asam lemak bebas atau diangkut dari plasma menuju hati dengan bantuan Apolipoprotein E. Asam lemak bebas hasil pecahan oleh LPL dapat digunakan oleh sel di jaringan perifer sebagai sumber energi, diubah menjadi trigliserida lagi, atau disimpan dalam jaringan adiposa sebagai cadangan energi. Jaringan adiposa mengirim asam lemak bebas menuju sel hati yang akan diubah menjadi trigliserida untuk sintesis VLDL. Seperti lipoprotein lainnya, VLDL berfungsi untuk mengangkut lipid dalam darah yang sesuai dengan komponen tertinggi di dalamnya, yaitu trigliserida.

Very Low Density Lipoprotein kemudian dipecah oleh LPL menjadi asam lemak bebas dan IDL, yang akan dipecah kembali oleh LPL menjadi asam lemak bebas dan IDL remnant yang diangkut oleh Apolipoprotein E atau dimodifikasi menjadi LDL. *Low Density Lipoprotein* dapat diinternalisasi oleh jaringan hepatis dan non hepatis. *Low Density Lipoprotein* hepatis diubah menjadi asam empedu dan disekresikan ke lumen usus untuk membantu metabolisme lipid eksogen, sedangkan LDL nonhepatis digunakan untuk produksi hormon, sintesis membran sel, atau disimpan dalam bentuk teresterifikasi. Internalisasi LDL diregulasi

melalui *negative feedback* ekspresi reseptor Apolipoprotein B atau Apolipoprotein E (Rosenson, 2017).

2.4 Hidroksimetilglutaril-koenzim A Reduktase Inhibitor



Gambar 2.1 Statin dan Biosintesis Kolesterol (American College of Cardiology, 2000)

Hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) Reduktase Inhibitor adalah salah satu obat anti-dislipidemia. Obat ini secara kompetitif menghambat *active site* HMG-CoA reductase yang merupakan enzim pembatas kecepatan sintesis kolesterol (Guyton & Hall, 2010). Enzim HMG-CoA reductase bekerja pada proses biosintesis kolesterol yang terjadi secara intraselular. Proses biosintesis kolesterol dimulai dengan perpindahan Acetyl-CoA dari dalam mitokondria ke sitosol, dimana Acetyl-CoA akan dikonversi menjadi HMG-CoA. Hidroksimetilglutaril-koenzim A kemudian dikonversi oleh enzim HMG-CoA

reduktase menjadi mevalonat yang akan dikonversi menjadi isopentenyl pyrophosphat (IPP). Isopentenyl Pyrophosphat juga akan dikonversi menjadi squalene, yang akan dikonversi menjadi kolesterol (Tao *et al.*, 2013).

Inhibisi HMG CoA reduktase menurunkan kadar kolesterol intraselular, yang akan mengaktifasi protease, yang akan membelah *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP) dari retikulum endoplasma. *Sterol Regulatory Element-Binding Protein* akan bertranslokasi ke nukleus yang akan meningkatkan ekspresi gen LDL reseptor, sehingga endositosis LDL akan meningkat dan akan menyebabkan turunnya kadar LDL serum (Rosenson, 2017).

Tabel 2.2 Sifat Statin (Rosenson, 2017)

Variable	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
LDL cholesterol reductions (dose range, mg)	38 to 54% (10 to 80)	17 to 33% (20 to 80)	29 to 48% (20 to 80)	31 to 41% (1 to 4)	19 to 40% (10 to 40)	52 to 63% (10 to 40)	28 to 41% (10 to 40)
Elimination half-life, hours	15 to 30	0,5 to 2,3	2,9	12	1,3 to 2,8	19	2 to 3
Bioavailability, percent	12	19 to 29	5	51	18	20	5
Protein binding, percent	80 to 90	>99	>95	99	43 to 55	88	94 to 98
Solubility	Lipophilic	Lipophilic	Lipophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Hydrophilic	Lipophilic
Cytochrome 450 metabolism and Isozyme	3A4	2C9	3A4	Limited 2C9, 2C8	-	Limited 2C9	3A4, 3A5
Active metabolites	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes
Effect of food on absorption of drug	None	Negligible	Increased absorption	Decreases	Decreased absorption	None	None
Optimal time of administration	Anytime	IR: evening (or morning and evening if taken twice daily) XR: anytime	IR: with evening meal (or with morning and evening meal if taken twice daily) XR: anytime	Anytime	Anytime	Anytime	Evening
Renal excretion of absorbed dose, %	2	<6	10	15	20	10	13

Potensi HMG CoA reduktase inhibitor atau statin dalam menurunkan kadar kolesterol LDL adalah sekitar 30-63%, pada simvastatin, potensi penurunan kadar kolesterol LDL adalah 28-41%. (Rosenson, 2017). Dosis simvastatin yang digunakan untuk terapi adalah 5-40 mg/hari untuk orang dewasa. Peneliti menemukan bahwa penurunan kadar kolesterol LDL total akan lebih besar bila simvastatin, yang memiliki waktu paruh singkat, diminum pada malam hari. (Wallace, 2003).

2.5 Fukoidan

Rumput laut merupakan komoditas andalan budidaya di Indonesia dan sudah banyak di ekspor ke berbagai negara. Saat ini terdapat sekitar 782 jenis rumput laut yang hidup di perairan Indonesia, salah satunya adalah algae coklat (*Sargassum sp.*) yang jenisnya ada sekitar 134 jenis (Suparmi & Sahri, 2012).

Rumput laut mengandung beragam bahan aktif yang memiliki manfaat untuk kesehatan, seperti antioksidan, antimikroba, antikanker, antidiabetes, antitrombosis, dan antialergi (Wijesekara *et al.*, 2011; Guven *et al.*, 2010; El Gamal, 2010; Vo *et al.*, 2012). Bahan-bahan aktif yang terkandung dalam rumput laut adalah omega-3 polyunsaturated fatty acid, polifenol, fukosterol, fukosantin dan fukoidan (D'Orazio *et al.*, 2012).

Fukoidan adalah polisakarida yang mengandung L-fucose dan kelompok sulfat ester, dan banyak ditemukan pada alga coklat, seperti *Sargassum sp* (Ale *et al.*, 2011). Banyak penelitian yang menemukan efek terapeutik ekstrak fukoidan dari berbagai macam alga, diantaranya adalah efek antikogulan, antitrombotik, antitumor, antiinflamasi, dan antivirus (Li *et al.*, 2008). Fukoidan

juga dapat menangani alergi, obesitas, serta penyakit hati dan ginjal (Vo *et al.*, 2012)

Sebagai agen perbaikan profil lipid dan anti-lipid, fukoidan dapat menstimulasi lipolisis melalui peningkatan ekspresi hormone sensitive lipase, menyebabkan penurunan lipid intraseluar (Park *et al.*, 2011). Penelitian Kim *et al.*, di tahun 2013 menemukan potensi fukoidan dalam: (1) menurunkan kadar kolesterol trigliserida, kolesterol total dan LDL; (2) meningkatkan kadar HDL; dan (3) menghambat adipogenesis melalui penurunan ekspresi gen adiposit protein 2 dan PPAR- γ dan penghambatan asetil carboksilase (Kim *et al.*, 2013). Mekanisme molekular fukoidan terhadap perbaikan kadar lipid serum diduga kuat melalui proses penurunan ekspresi mRNA SREBP-2 yang meregulasi reseptor HMG CoA dan reseptor LDL (Park *et al.*, 2016)

Terhadap keadaan hiperglikemia, fukoidan dapat meningkatkan pemanfaatan glukosa oleh jaringan adiposit dan penurunan ambilan glukosa darah yang dimediasi insulin (Park *et al.*, 2011). Fukoidan juga dapat meningkatkan pelepasan insulin oleh pankreas (Wang *et al.*, 2013). Komplikasi *diabetic retinopathy* dapat diperbaiki oleh fukoidan dengan cara penurunan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α) pada retina yang diinduksi glikemia tinggi (Yang *et al.*, 2013)

Hipertensi, salah satu kriteria sindroma metabolik, dapat diperbaiki oleh kandungan peptida alga yang menghambat *angiotensin converting enzyme-1* (ACE-1)—sebuah enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II dan menyebabkan vasokonstriksi (Jiménez-Escrig *et al.*, 2011)

2.6 Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 (SREBP-2)

Sterol Regulatory Element-Binding Protein adalah protein faktor transkripsi gen yang meregulasi homeostasis lipid. Protein SREBP mengaktifkan gen yang berfungsi dalam sintesis dan *uptake* kolesterol, asam lemak, trigliserida, dan fosfolipid serta mengaktifkan gen yang memproduksi *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dalam biosintesis lipid.

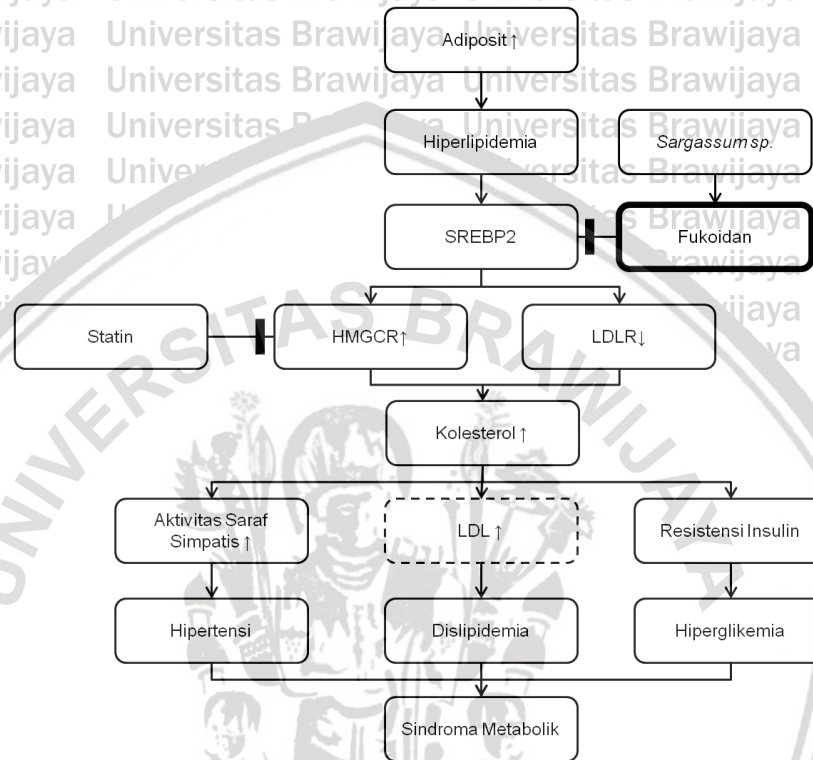
Ada 3 isoform SREBP utama yang telah ditemukan pada jaringan hepar, yaitu SREBP-1a, SREBP-1c, dan SREBP-2. Protein SREBP-1a berfungsi dalam pengaturan semua gen yang bekerja dalam sintesis kolesterol dan asam lemak; SREBP-1c mengaktifkan gen yang menyintesis asam lemak, sedangkan SREBP-2 meregulasi gen yang menjaga homeostasis kolesterol dengan transkripsi HMG-CoA sintase, HMG-CoA reduktase, reseptor LDL, dan *proprotein convertase subtilisin kexin* tipe 9 (PCSK9) (Horton *et al.*, 2002).

Protein SREBP-2 diregulasi oleh kadar sterol intraseluler; bila kolesterol dalam sel meningkat, SREBP-2 akan berikatan dengan *SREBP cleavage-activating protein* (SCAP) di retikulum endoplasma untuk menuju ke badan Golgi. Pergerakan ikatan SREBP-2—SCAP dihambat oleh *feedback* sterol melalui menempelnya Insig-1 dan Insig-2 pada SCAP. Ketika kadar kolesterol intraseluler telah menurun, ikatan SREBP-2—SCAP akan menuju badan Golgi untuk pembelahan protein dan pengiriman potongan protein menuju gen. Peningkatan aktivitas SREBP-2 akan meningkatkan sintesis kolesterol di hati, terutama LDL, dan adipose (Liscum, 2008).

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Ket.:

 : Variabel Independen

 : Variabel Dependen

Patofisiologi sindroma metabolik diawali oleh lemak tubuh berlebih dan kerentanan metabolis (Grundy, 2007). Meningkatnya jaringan lemak pada tubuh menyebabkan peningkatan pelepasan *free fatty acid* (FFA) oleh jaringan lemak (Eckel, 2005). Keadaan hiperlipidemia akan merangsang gen SREBP2 yang berfungsi dalam lipogenesis, dengan cara meningkatkan ekspresi HMGR dan melemahkan ekspresi *Low Density Lipoprotein Receptor* (LDLR), sehingga kecepatan pembentukan kolesterol akan meningkat dan ambilan LDL akan

berkurang (Rosenson, 2017). Obat golongan statin diketahui memiliki mekanisme untuk menghambat enzim HMGCR, sehingga pembentukan kolesterol dapat berkurang (Tao *et al.*, 2013).

Peningkatan kolesterol pada hiperlipidemia karena peningkatan HMGCR dan penurunan LDLR dapat menyebabkan gangguan metabolisme lemak dan akan berdampak kepada peningkatan sekresi insulin dan aktivitas saraf simpatis, yang kemudian akan menyebabkan dislipidemia, hiperglikemia, dan hipertensi; yang merupakan 3 kriteria dari sindroma metabolik (Eckel, 2005). Ekstrak fukoidan dari *Sargassum sp.* telah ditemukan dapat menurunkan ekspresi mRNA SREBP2, sehingga dapat menurunkan ekspresi HMGCR dan meningkatkan ekspresi LDLR, yang akan menurunkan pembentukan kolesterol dan meningkatkan ambilan LDL (Park, 2016).

3.2 Hipotesis Penelitian

Pemberian Fukoidan ekstrak alga coklat (*Sargassum sp.*) dapat mempengaruhi kadar LDL pada tikus wistar model sindroma metabolik.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimen murni (*true experimental design*) di laboratorium secara *in vivo* dengan rancangan *Randomized Post Test Only Controlled Group Design* yang bertujuan untuk menguji pengaruh pemberian ekstrak fukoidan dari *Sargassum sp.* terhadap kadar LDL pada tikus *Rattus Novergicus* Strain Wistar model sindroma metabolik. Dalam penelitian ini, intervensi yang dilakukan berupa pemberian diet tinggi lemak dan pemberian ekstrak fukoidan dari *Sargassum sp.* Sebagai patokan tercapainya sindroma metabolik, pada akhir penelitian, *body mass index* (BMI) tikus akan diukur untuk mengetahui apakah tikus termasuk golongan obesitas; salah satu kriteria sindroma metabolik.

4.2 Populasi dan Sampel

Sampel penelitian adalah 24 Tikus *Rattus norvegicus* Strain Wistar jantan usia 8 minggu dengan berat badan sekitar 180-240 gram per ekor. Untuk mengetahui besarnya pengulangan pada sampel, digunakan perhitungan dengan rumus Federer:

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

Ket.:

p: jumlah perlakuan, n: jumlah ulangan

Dosis fukoidan ditentukan berdasarkan jurnal oleh Cuong *et al.*, yaitu sekitar 100 mg/kgBB per hari (Cuong *et al.*, 2015). Pada penelitian ini terdapat 6 jumlah perlakuan, yaitu:

1. Kelompok 1: kelompok kontrol negatif (tikus wistar yang tidak diberi diet tinggi lemak dan tidak diberi perlakuan)
2. Kelompok 2: kelompok kontrol positif (tikus yang diberi diet tinggi lemak tanpa diberikan fukoidan)
3. Kelompok 3: tikus yang diberi diet tinggi lemak dengan diberikan fukoidan 30 mg/kgbb dalam pelarut aquades 1 mL
4. Kelompok 4: tikus yang diberi diet tinggi lemak dengan diberikan fukoidan 60 mg/kgbb dalam pelarut aquades 1 mL
5. Kelompok 5: tikus yang diberi diet tinggi lemak dengan diberikan fukoidan 120 mg/kgbb dalam pelarut aquades 1 mL
6. Kelompok 6 : tikus yang diberi diet tinggi lemak dengan diberikan simvastatin 40 mg/kgbb dalam pelarut aquades 1 mL

Sehingga jumlah pengulangan adalah:

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

$$n-1 > 15:6$$

$$n > 3,5$$

Jadi, dalam penelitian ini jumlah sampel tiap perlakuan adalah 4 ekor tikus.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak fukoidan dari alga coklat (*Sargassum sp.*).

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*).

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Pengamatan dan pengukuran kadar LDL dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

4.5 Bahan dan Alat

Alat dan bahan yang diperlukan untuk pengukuran kadar LDL pada penelitian ini adalah:

1. Serum darah sampel
2. Reagen kolesterol kit
3. *Centrifuge*
4. *Thermostatic Water Bath 37° C*
5. Spektrofotometer

4.6 Deskripsi Operasional

4.6.1 Ekstrak Fukoidan *Sargassum sp.*

Fukoidan adalah polisakarida yang mengandung L-fucose dan kelompok sulfat ester, dan banyak ditemukan pada *Sargassum sp.*

Proses ekstraksi dilakukan di UPT Materia Medika Batu dan di Fakultas Teknik Pangan Universitas Brawijaya. Ekstrak fukoidan didapat dari metode ekstraksi *ultrasonic extraction* dengan amplitude 80% selama 15 menit dan menggunakan *waterbath* pada suhu 70-90°C selama 3-5 jam.

Suspensi dari ekstraksi tersebut kemudian difiltrasi untuk memisahkan residual ganggang. Residual tersebut dicampur dengan akuades dan difiltrasi kembali. Hasil filtrasi digabung dan dicampur dengan etanol absolute yang disimpan pada suhu 4° C. Setelah 8 jam, hasil filtrasi disentrifugasi dengan kecepatan 8500 rpm selama 15 menit pada suhu 4° C, dan dilarutkan dalam akuades (Sugiono, 2014). Ekstrak fukoidan akan diberikan selama 4 minggu setelah diet tinggi lemak.

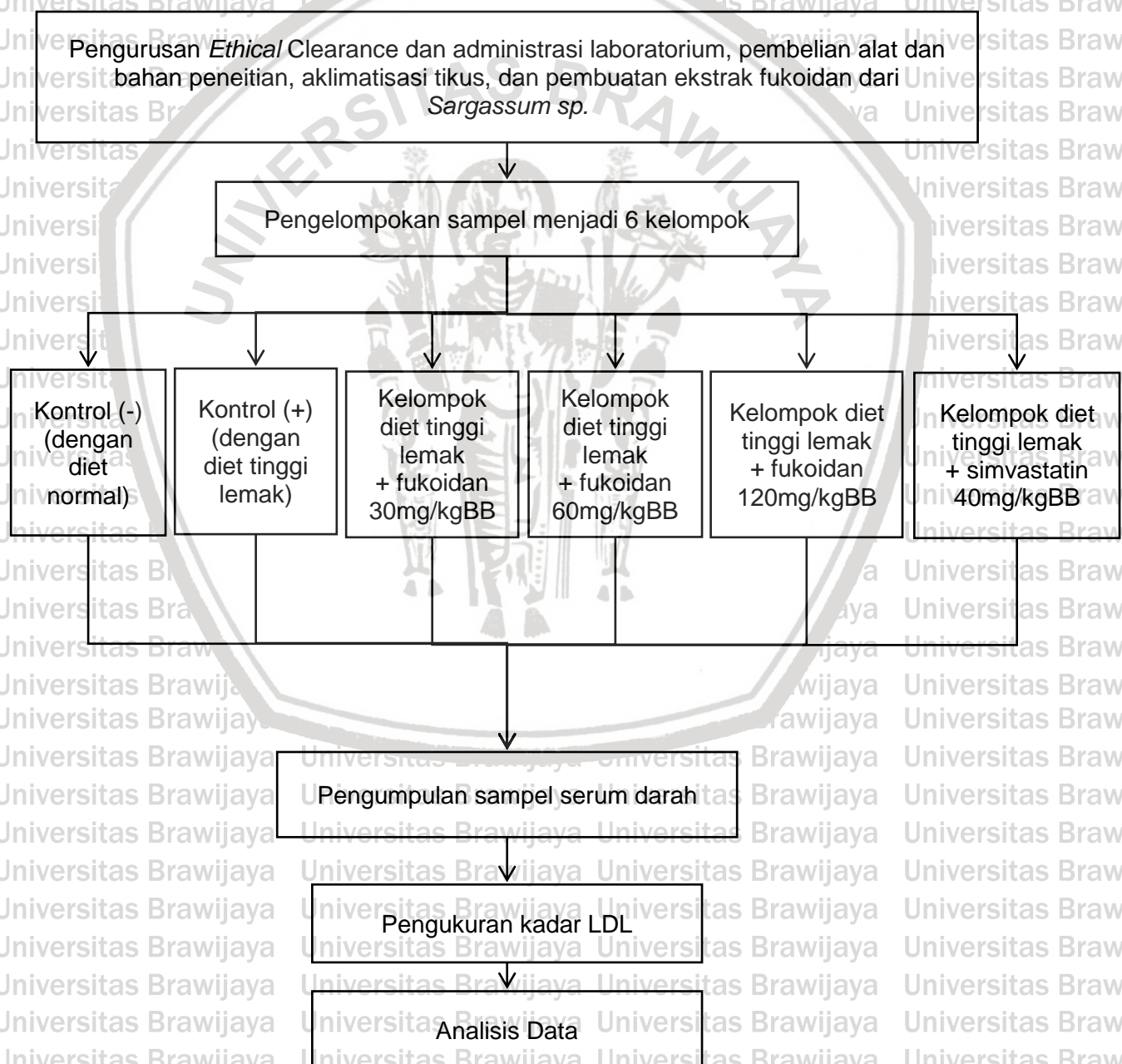
4.6.2 Diet Tinggi Lemak

Induksi dislipidemia pada Sindroma Metabolik menggunakan 30 gram pakan untuk induksi hiperkolesterolemia, yaitu campuran minyak babi 2 gram, asam kolat 0,02 gram, dan kuning telur bebek 1 gram, dengan modifikasi penambahan garam dan tepung PAR-S untuk menginduksi hipertensi dan hiperglikemia sehingga menghasilkan tikus model Sindroma Metabolik (Gani dkk., 2013). Diet tinggi lemak diberikan selama 8 minggu setelah 1 minggu adaptasi hewan coba, kemudian diganti dengan pemberian ekstrak fukoidan selama 4 minggu.

4.6.3 Low Density Lipoprotein

Lipoprotein utama pengangkut kolesterol yang berada dalam darah. Jumlah kadar LDL diukur melalui perhitungan selisih antara total kolesterol serum dengan kolesterol LDL yang berada dalam supernatant setelah sentrifugasi.

4.7 Prosedur Penelitian



4.7.1 Pengurusan Administrasi

Sebelum memulai penelitian, langkah pertama yang dilakukan adalah menugurus kelayakan etik di Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan administrasi di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

4.7.2 Pengukuran Kadar LDL

Sebelum dilakukan pembedahan, tikus dipuasakan selama 18 jam. Darah dari jantung yang telah dikoleksi dilakukan sentrifugasi untuk memisahkan serum. Serum yang dihasilkan kemudian dilakukan pemeriksaan kadar LDL menggunakan kit analisis kadar LDL. Sampel serum darah tikus sebanyak 0,2 mL dicampur dengan reagen (A) sebanyak 0,2 mL dan didiamkan selama 15 menit pada suhu ruang. Campuran tersebut disentrifugasi pada minimal 4.000 rpm selama 15 menit. Setelah disentrifugasi, supernatant diambil. Reagen (A) (cholesterol kit) dibawa ke suhu ruang, kemudian diambil sebanyak 1 mL untuk masing-masing test tube blank, standard, dan sampel.

Pada test tube blank diisi dengan air 20 μ L, pada test tube standard diberi kolesterol standard (S) sebanyak 20 μ L, dan pada test tube sampel diberi supernatant sampel sebanyak 20 μ L. Setiap isi di test tube dicampur dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruang (16-25oC) atau 10 menit pada suhu 37 $^{\circ}$ C. Ukur penyerapan (A) dari test tube standard dan sampel pada 500 nm dibandingkan dengan test tube blank, warnanya stabil selama kurang-lebih 30 menit.

Kolesterol LDL (mg/dL) dalam sampel dihitung menggunakan rumus Friedewald:

$$\text{Kolesterol LDL} = \text{kolesterol total} - \text{kolesterol HDL} - \text{TG}/5$$

4.8 Analisis Data

Data yang diperoleh dari pengukuran kadar LDL akan dilakukan uji normalitas untuk menentukan apakah persebaran data normal (memiliki kurva seperti bukit atau *bell-shaped curve*; $p > 0,05$) sehingga dapat mewakili populasi.

Uji normalitas biasanya dilakukan dengan cara membandingkan data yang ada dengan data lain yang memiliki mean dan standar deviasi yang sama.

Pada hasil analisa akan dilakukan uji varian untuk mengetahui apakah data tersebut tidak berbeda jauh variansinya. Bila sebaran data normal dan varian data yang diteliti homogen ($p > 0,05$), maka akan dilakukan uji hipotesis *One-Way ANOVA* karena memiliki lebih dari 2 kelompok perlakuan berbeda, dan memiliki 1 variabel independen. Namun, bila varian data tidak sama, maka akan digunakan uji *Kruskal Wallis*. Kemudian, untuk mengetahui perbedaan dari setiap kelompok, digunakan uji *Post Hoc* sebagai lanjutan *one way anova*, atau dilakukan uji *Mann Whitney* sebagai uji lanjutan *Kruskal Wallis*. Hasil penelitian dianggap bermakna apabila didapatkan nilai $p < 0,05$. Uji statistik di atas dicek dengan menggunakan program statistik SPSS 20.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Sebagai salah satu tolak ukur keberhasilan diet tinggi lemak sebagai induksi sindroma metabolik, *body mass index* (BMI) tikus diukur untuk mengetahui apakah tikus telah mencapai tingkat obesitas atau belum, sebagai salah satu kriteria sindroma metabolik. *Body Mass Index* tikus wistar jantan normal adalah 0,45—0,68 gr/cm², bila tikus memiliki BMI di atas angka tersebut, maka tikus dikatakan obesitas (Novelli *et al.*, 2007). Pengukuran BMI tikus pada akhir diet tinggi lemak menunjukkan bahwa tikus pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan mencapai tingkat obesitas.

Tabel 5.1 Hasil Pengukuran BMI *Rattus Novergicus* (gram/cm²)

Kelompok	Rerata BMI (SD) (gram/cm ²)
K-	0,62 (0,07)
K+	0,69 (0,11)
P1	0,7 (0,07)
P2	0,78 (0,06)
P3	0,86 (0,04)
P4	0,76 (0,06)

Keterangan:

Kelompok K- = pakan normal

Kelompok K+ = diet tinggi lemak

Kelompok P1 = diet tinggi lemak + ekstrak fucidan 30mg/kgBB

Kelompok P2 = diet tinggi lemak + ekstrak fucoidan 60mg/kgBB

Kelompok P3 = diet tinggi lemak + ekstrak fucoidan 120mg/kgBB

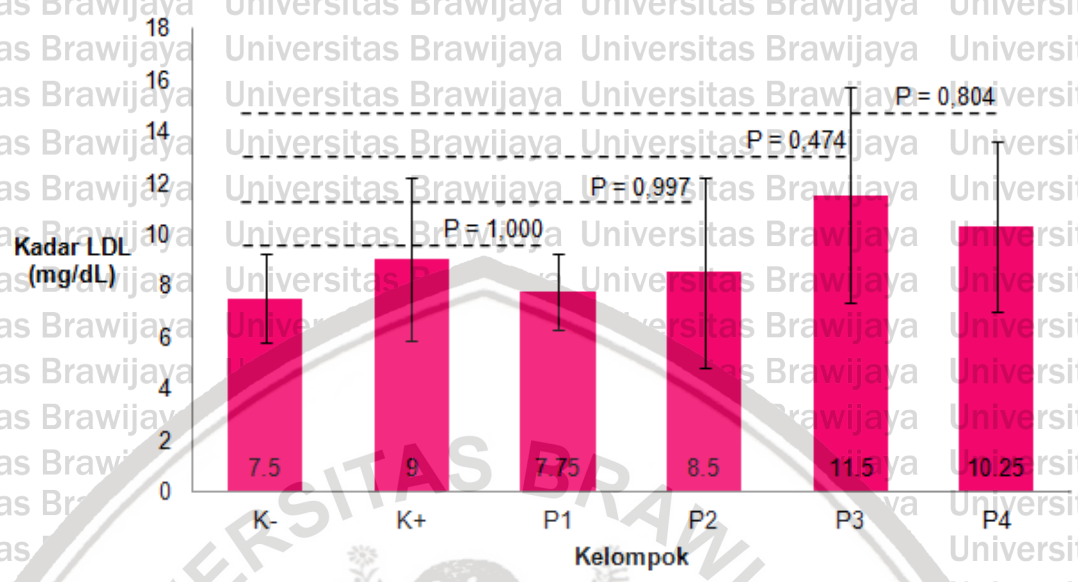
Kelompok P4 = diet tinggi lemak + simvastatin 40mg/kgBB

Pada penelitian ini diukur pengaruh ekstrak fukoidan *Sargassum sp.* terhadap kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) pada *Rattus Novergicus* strain wistar model sindroma metabolik. Hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (diberi pakan normal), kelompok kontrol positif (diberi diet tinggi lemak), dan 4 kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak dan fukoidan dalam dosis yang berbeda (30 mg/kgBB, 60 mg/kgBB, 120 mg/kgBB) atau simvastatin 40 mg/kgBB. Pada akhir diet tinggi lemak, tikus memiliki berat badan rata-rata 300 gram, sehingga dosis fukoidan yang diberikan per ekor adalah 9 mg/mL, 18 mg/mL dan 36 mg/mL, dengan perbandingan pada kelompok P4 diberi simvastatin 12 mg/mL. Hasil pengukuran adalah kadar LDL dalam serum dengan satuan mg/dL.

Tabel 5.2 Hasil Pengukuran Kadar LDL *Rattus Novergicus* (mg/dL)

Kelompok	Rerata (SD) (mg/dL)	P
K-	7,50 (1,73)	
K+	9,00 (3,16)	0,981
P1	7,75 (1,5)	1,000
P2	8,50 (3,69)	0,997
P3	11,50 (4,2)	0,474
P4	10,25 (3,3)	0,804

Rata-rata LDL



Gambar 5.1 Grafik Rata-rata Kadar LDL *Rattus Novergicus* (ug/mL). Grafik ini menunjukkan perbandingan rata – rata kadar LDL dalam darah pada tikus wistar jantan model sindroma metabolik antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberikan fukoidan ekstrak alga coklat dengan dosis 30 mg , 60 mg , 120 mg, dan diberi simvastatin 40 mg.

Grafik ini menunjukkan perbandingan rata-rata kadar LDL *Rattus Novergicus* antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak fukoidan alga coklat dengan dosis 30 mg/kgBB (Kelompok P1), 60 mg/kgBB (Kelompok P2), 120 mg/kgBB (Kelompok P3) dan diberi simvastatin 40 mg/kgBB (Kelompok P4).

Dari hasil yang didapat, ditemukan konsentrasi kadar LDL dalam darah pada kelompok kontrol negatif adalah 7,50 mg/dL, sedangkan pada kelompok kontrol positif adalah 9,00 mg/dL. Pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak fukoidan kadar LDL adalah 7,75 mg/dL (Kelompok P1), 8,5 mg/dL (Kelompok P2), 11,5 mg/dL (Kelompok P3), dan yang diberi terapi simvastatin 40 mg (Kelompok P4) adalah 10,25 mg/dL.

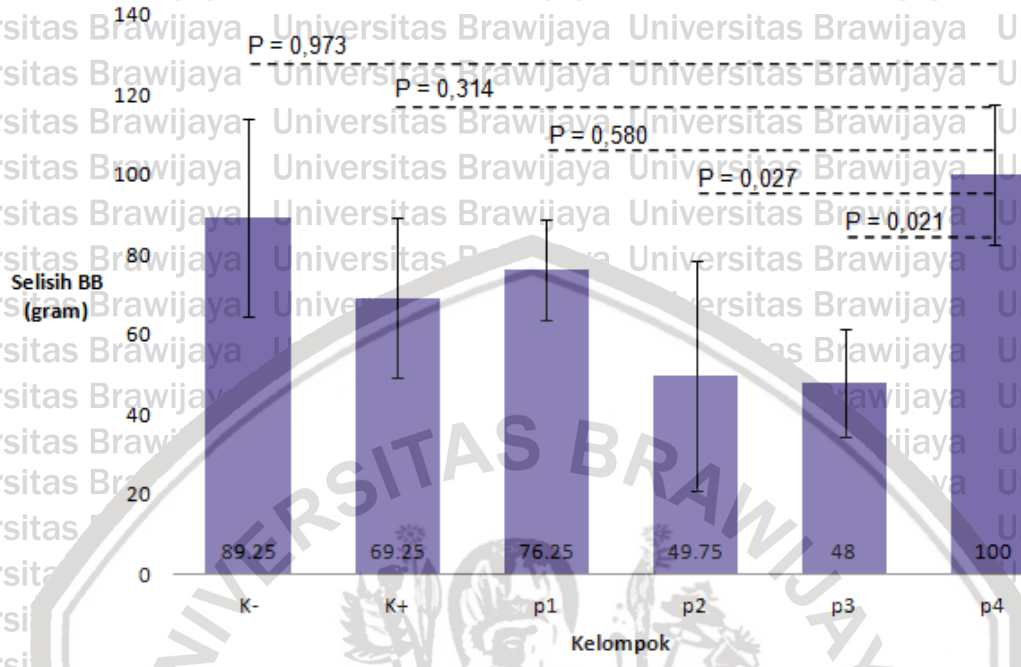
Data menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan kadar LDL pada tikus wistar jantan pada kelompok perlakuan, terutama pada kelompok P3, meskipun diberi ekstrak fukoidan dengan dosis tertinggi (120 mg/kgBB).

Pada bulan terakhir (bulan ke-3), pada selisih berat badan antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, dan perlakuan yang diuji menggunakan tes Anova, ditemukan $p = .0,011$ ($p < 0,05$). Menurut hasil uji *Post Hoc*, ditemukan bahwa kelompok perlakuan 2 (diet tinggi lemak dengan 60 mg/kgBB ekstrak fukoidan) dan kelompok perlakuan 3 (diet tinggi lemak dengan 120 mg/kgBB ekstrak fukoidan) memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan 4 (diet tinggi lemak dengan 40 mg/kgBB simvastatin).

Tabel 5.3 Hasil Pengukuran Selisih Berat Badan *Rattus Novergicus* (gram)

Kelompok	Rata-rata (SD) (gram)	P
K-	89,25 (24,58)	0,973
K+	69,25 (20,15)	0,314
P1	76,25 (12,73)	0,580
P2	49,75 (28,81)	0,027
P3	48 (13,29)	0,021
P4	100 (17,64)	

Rata - rata Selisih Berat Badan



Gambar 5.2 Grafik Selisih Berat Badan *Rattus Novvergicus* (gram). Grafik ini menunjukkan perbandingan selisih berat badan tikus wistar jantan model sindroma metabolik antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberikan fukoidan ekstrak alga coklat dengan dosis 30mg (kelompok P1), 60 mg (kelompok P2) ,120 mg (kelompok P3), dan diberi simvastatin 40 mg (kelompok P4).

5.2 Analisis Data

Data yang didapatkan dari penelitian ini dianalisis dengan menggunakan program analisis statistik dengan metode uji statistik *One-Way ANOVA*. Penelitian ini menggunakan uji *One-Way ANOVA* karena memiliki lebih dari 2 kelompok yang berbeda perlakuan dan memiliki 1 variabel independen.

5.2.1 Uji Normalitas dan Homogenitas

Sebelum melakukan analisis data dengan uji ANOVA, maka harus dipenuhi syarat-syarat dalam melakukan uji *One-Way ANOVA* untuk lebih dari 2 kelompok

data tidak berpasangan. Syarat uji *One-Way ANOVA* adalah sebaran data yang akan diuji terdistribusi normal (memiliki kurva seperti bukit atau *bell-shaped curve*; $p > 0,05$) sehingga dapat mewakili populasi dan varian data yang diuji adalah sama (homogeny; $p > 0,05$). Pada hasil analisa akan dilakukan uji varian untuk mengetahui apakah data tersebut tidak berbeda jauh variansinya. Uji statistik pertama adalah untuk menentukan normalitas data dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, didapatkan bahwa data memiliki sebaran yang normal ($p = 0,109$). Selanjutnya, dilakukan *Levene test* untuk menentukan homogenitas data. Hasil *Levene test* menunjukkan data tiap parameter yang diamati memiliki ragam yang homogen antar perlakuan dengan nilai $p = 0,336$.

5.2.2 Uji *One-Way ANOVA*

Jika sebaran data telah diketahui normal, maka digunakan analisis dengan uji *One-Way ANOVA* untuk mengevaluasi perbedaan kadar LDL antar kelompok. Perbedaan rata-rata kadar LDL dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$ atau dengan kata lain H_0 ditolak. Pada uji *One-Way ANOVA* ini, H_0 yang diajukan adalah "Tidak terdapat perbedaan kadar LDL darah antar kelompok". Hasil uji *One-Way ANOVA* yang dilakukan dengan tingkat kepercayaan sebesar 95% antara kelompok kontrol dan perlakuan dalam meningkatkan kadar LDL dalam serum dengan hasil $p = 0,452$ ($p > 0,05$). Dari hasil pengujian maka H_0 diterima sehingga dapat dinyatakan bahwa "Tidak terdapat perbedaan kadar LDL darah antar kelompok".

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Pengaruh Ekstrak Fukoidan *Sargassum sp.* terhadap Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) Tikus Wistar Model Sindroma Metabolik

Sargassum sp. memiliki sebaran yang luas dan bervariasi. Jenis rumput laut tersebut termasuk tumbuhan yang dominan dan terdistribusi di seluruh perairan Indonesia, antara lain di Selat Sunda, Perairan Bangka Belitung, Karimunjawa, Pantai Selatan Pulau Jawa, Pantai Bali, Pantai Lombok, Kupang, Kalimantan Timur, Sulawesi Tenggara, Sulawesi Utara, Ternate, Ambon, Teluk Lampung, dan Perairan Natuna (Kadi, 2005). *Sargassum sp.* banyak dibutuhkan untuk berbagai industri, seperti farmasi (5%), tekstil (50%), makanan dan minuman (30%), kertas (6%), dan industri lainnya (9%) (Anggadiredja et al., 2006). *Sargassum sp.* mengandung berbagai bahan aktif, seperti omega-3 *polyunsaturated fatty acid*, polifenol, fukosterol, fukosantin dan fukoidan (D'Orazio et al., 2012).

Patofisiologi sindroma metabolik diawali oleh peningkatan adiposit abdomen (yang diukur melalui lingkar perut) dan resistensi insulin. Adiposit abdomen dapat meningkat karena keadaan obesitas, gaya hidup tidak aktif, dan konsumsi diet tinggi lemak; yang juga merupakan faktor-faktor risiko resistensi insulin (Grundy et al., 2005). Insulin memiliki pengaruh terhadap lipolisis trigliserida jaringan lemak, aktivitas lipoprotein lipase, dan sekresi *very low density lipoprotein* (VLDL) (Cornier et al., 2008). Resistensi insulin jaringan lemak merupakan patofisiologi penting pada sindroma metabolik, dimana peningkatan jaringan lemak dapat meningkatkan kadar *free fatty acid* (FFA) (Cornier et al., 2008). Peningkatan FFA menyebabkan peningkatan sintesis dan penyimpanan trigliserida, dan trigliserida berlebih akan

disekresi sebagai VLDL, sehingga uptake VLDL, IDL, dan kolesterol remnant oleh hati berkurang, menyebabkan kolesterol di plasma terakumulasi dan terbentuknya LDL yang kecil dan padat (Raal, 2009). Keadaan ini diyakini sebagai penyebab langsung dislipidemia yang diakibatkan oleh resistensi insulin (Ginsberg *et al.*, 2005).

Hasil yang tidak signifikan terhadap kadar LDL diperkirakan karena kadar LDL tikus dalam penelitian ini masih dalam batas normal. Rata-rata kadar LDL tikus pada hasil penelitian berkisar antara 7,5—11,5 mg/dL, dengan perbandingan kisaran normal LDL tikus wistar adalah 2—27 mg/dL (Riesanti dkk., 2011). Hal ini menyebabkan efek terapeutik fukoidan dari *Sargassum sp.* terhadap kadar LDL dalam dislipidemia sindroma metabolik tidak dapat diketahui karena rentang kadar LDL dalam hasil penelitian masih normal.

Kecenderungan kenaikan kadar LDL pada peningkatan dosis fukoidan yang diberikan kemungkinan disebabkan oleh berat badan awal tikus pada kelompok P3 (pemberian diet tinggi lemak dan fukoidan 36 mg/mL) dan P2 (pemberian diet tinggi lemak dan fukoidan 18 mg/mL) rata-rata lebih berat dibandingkan dengan tikus pada kelompok kontrol positif dan negatif. Hal ini disebabkan karena peningkatan berat badan dapat menyebabkan peningkatan kadar LDL (Ross *et al.*, 2012).

Tabel 6.1 Hasil Pengukuran BB Awal *Rattus Novergicus* (gram)

Kelompok	Retrata BB Awal (SD) (gram)
K-	189 (31,82)
K+	192,75 (34,71)
P1	195,75 (16,37)
P2	241,25 (21,23)
P3	242,25 (17,65)
P4	221,5 (25,64)

Karena berat badan awal tikus memiliki perbedaan, maka untuk melihat pengaruh fukoidan pada berat badan, penelitian ini menggunakan selisih berat badan sebelum dan sesudah perlakuan. Pada hasil penelitian, ditemukan bahwa kelompok P4 (pemberian diet tinggi lemak dan simvastatin 12 mg/mL) memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok P2 dan P3. Pada penelitian oleh Swerdlow tahun 2014, obat golongan statin ditemukan memiliki efek samping peningkatan berat badan secara signifikan pada penggunaanya (Swerdlow *et al.*, 2014). Penemuan ini dapat menjelaskan mengapa pada pemberian statin berat badan tikus bertambah.

6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran

Berdasarkan analisis hasil penelitian, ekstrak fukoidan tidak memberi efek terhadap kadar LDL dalam darah. Ditemukan nilai $p = 0,537$ ($p > 0,05$), sehingga hipotesis nol (H_0) diterima. Penemuan tersebut menunjukkan tidak dapat disimpulkan hubungan antara ekstrak fukoidan *Sargassum sp.* terhadap penurunan kadar LDL dalam darah pada dislipidemia sindroma metabolik.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian ini. Faktor-faktor tersebut adalah tidak adanya data pasti mengenai jumlah pakan tinggi lemak yang dikonsumsi oleh hewan coba dan kadar LDL sebelum penelitian tidak diketahui sehingga tidak bisa dibandingkan pengaruh sebelum dan sesudah perlakuan.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Pemberian ekstrak fukoidan dari *Sargassum sp.* tidak berpengaruh terhadap kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) pada *Rattus Novergicus* model sindroma metabolik.

7.2 Saran

Diperlukan pemberian induksi sindroma metabolik pada tikus wistar dalam bentuk intervensi diet yang efektif. Ekstrak fukoidan juga harus dipastikan kemurniannya. Dosis fukoidan dalam *Sargassum sp.* perlu untuk diteliti dalam kemampuan terapeutiknya pada penurunan kadar LDL.

DAFTAR PUSTAKA

- Ale MT., Mikkelsen JD., Meyer AS. Important determinants for fucoidan bioactivity: a critical review of structure-function relations and extraction methods for fucose-containing sulfated polysaccharides from brown seaweeds. *Mar Drugs*. 2011;9:2106–2130
- Anggadiredja, T. Dkk. 2006. *Rumput Laut*. Jakarta : Penerbit Penebar Swadaya
- Balitbang Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar. Riskesdas. 2013. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI
- Cornier MA., Dabelea D., Hernandez TL. The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008;29(7):777-822. doi:10.1210/er.2008-0024
- Cuong HD., Thuy TT., Huong TT., Ly BM., Van TT. Structrue and hypolipidaemic activity of fucoidan extracted from brown seaweed *Sargassum henslowianum*. *Nat Prod Res*. 2015;29(5):411-5
- D’Orazio N., Gemello E., Gammone MA., de Girolamo M., Ficoneri C., Riccioni G. Fucoxantin: a treasure from the sea. *Mar Drugs*. 2012;10:604–616
- Eckel RH and Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation*. 2005; 97:2099-100
- Ekasari dan Kusumanto. Senyawa Fucoidan dalam *Sargassum sp* sebagai alternative Pengobat Kanker Leher Rahim. 2011. <http://www.pekalongankab.go.id/informasi/artikel/kesehatan/2400-senyawa-fucoidan-dalam-sargassum-sp-sebagai-alternatif-pengobat-kanker-leher-rahim>.diakses tanggal 1 Oktober 2017
- El Gamal, AA. Biological importance of marine algae. *Saudi Pharm J*. 2010;18:1–25
- Ford ES, Li C., Sattar N. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(9)1898-1904
- Gani, N., Momuat LL., Pitoi, MM. Profil Lipida Plasma Tikus Wistar yang Hiperkolesterolemia pada Pemberian Gedi Merah (*Abelmoschus Manthol L*). *Jurnal MIPA UNSRAT*. 2013;2(1):44-49
- Gau, GT., Wright RS. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Dyslipidemia. *Current Problems in Cardiology*. 2006;31(7),445–486
- Gennuso, KP., Gangnon, RE., Thraen-Borowski, KM. Dose–response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its

components. *Diabetologia*. 2015;58: 485. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3453-z>

Ginsberg HN., Zhang YL., Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res*. 2005;36:232–240

Goldberg AC. Dyslipidemia, (Online), (<http://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/dyslipidemia#v989707>), diakses 10 Oktober 2017

Grundy SM., Cleeman Jr. JI., Daniels SR., Donato KA., Eckel RH., Franklin BA., Gordon DJ., Krauss RM., Savage PJ., Smith Jr SC., Spertus JA., Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005;13:322–327

Güven KC., Percot A., Sezik E. Alkaloids in marine algae. *Mar Drugs*. 2010;8:269–284

Guyton, AC., Hall, JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 2010. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier

Horton JD., Goldstein JL., Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(9):1125-1131

Huang L., Wen K., Gao X., Liu Y. Hypolipidemic effect of fucoidan from *Laminaria japonica* in hyperlipidemic rats. *Pharmaceutical Biology*. 2010; 48:4, 422-426

Jacobson TA., Ito MK., Maki KC., Orringer CE., Bays HE., Jones PH., McKenney JM. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Full Report. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015

Jellinger PS., Handelsman Y., Rosenbilit PD., Bloomgarden ZT., Fonseca VA., Garber AJ., Grunberger G. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*. 2017;23(2)

Jeong YT., Kim YD., Jung YM., Park DC., Lee DS., Ku SK., Li X. Low Molecular Weight Fucoidan Improves Endoplasmic Reticulum Stress-Reduced Insulin Sensitivity through AMP-Activated Protein Kinase Activation in L6 Myotubes and Restores Lipid Homeostasis in a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *Molecular Pharmacology*. 2013; 84:147-157

Jiménez-Escrig A., Gómez-Ordóñez E., Rupérez P. Seaweed as a source of novel nutraceuticals: sulfated polysaccharides and peptides. *Adv Food Nutr Res*. 2011;64:325-37

Kadi, A. Beberapa Catatan Kehadiran Marga Sargassum di Perairan Indonesia. *LIPU*. 2005. Jakarta. p. 1–12

Kasper DL., Harrison TR. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015; p. 263-272

Kastorini C., Milionis HJ., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos JA., Panagiotakos DB. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1299-1313, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>

Kim MJ., Jeon J., Lee JS. Fucoidan prevents high-fat diet-induced obesity in animals by suppression of fat accumulation. *Phytother Res*. 2013. doi:10.1002/ptr.4965

Li, B., Lu, F., Wei, X., Zhao, R. Fucoidan: Structure and bioactivity. *Molecules*. 2008;13:1671–1695

Liang Z., Zheng Y., Wang J., Zhang Q., Ren S., Liu T., Wang Z. Low molecular weight fucoidan ameliorates streptozocin-induced hyper-responsiveness of aortic smooth muscles in type 1 diabetes rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016;(191):341-349

Liscum L. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins, and Membranes*. 5th ed. Elsevier: 2008.

Lovre D., Mauvais-Jarvis F. Trends in prevalence of the metabolic syndrome. *JAMA*. 2015; 314(9):950

Ma Y., Olendzki BC., Wang J., Persuitte GM., Li W., Fang H. Single-Component Versus Multicomponent Dietary Goals for the Metabolic Syndrome: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:248–257

Meigs, JB.. 2017. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome x). <https://www.uptodate.com/contents/the-metabolic-syndrome>. diakses 25 September 2017

Nathan DM., Sullivan LM., D'Agostino RB. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(8):2906–2912

Novelli ELB., Diniz YS., Galhardi CM., Ebaid GMX., Rodrigues HG., Mani F., Fernandes AAH, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*. 2007;(41) hal.112-119

Park JH., Yeom MJ., Hahm DH. Fucoidan Improves Serum Lipid Levels and Atherosclerosis through Hepatic SREBP-2-mediated Regulation. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2016;(131)84-92

Park MK., Jung U., Roh C. Fucoidan from Marine Brown Algae Inhibits Lipid Accumulation. *Mar. Drugs*. 2011;9:1359-1367

Park Y., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon MR., Heymsfield SB. The Metabolic Syndrome Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the US Population From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427-436. doi:10.1001/archinte.163.4.427

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman Tatalaksana Dislipidemia. 2013. http://www.inaheart.org/upload/file/Pedoman_tatalaksana_Dislipidemia.pdf. diakses 30 September 2017

Raal, FJ. Pathogenesis and management of the dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009;7(2),83-88

Ranasinghe P., Mathangasinghe Y., Jayawardena R., Hills AP., Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;(17)101

Rosenson RS. 2017. Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis. <https://www.uptodate.com/contents/lipoprotein-classification-metabolism-and-role-in-atherosclerosis>. diakses 25 September 2017

Rosenson RS. 2017. Statins: Actions, side effects, and administration. <https://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration/>. 30 September 2017

Ross AC., Caballero B., Cousins RJ., Tucker KL., Ziegler TR. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Portlandia: Lippincott Williams & Wilkins. 2012

Sacks FM., Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:2102-12

Soewondo P., Purnamasari D., Oemardi M., Waspaji M., Soegondo S. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP/ATP III criteria in Jakarta, Indonesia: the Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillance 2006. *Acta Med Indones*. 2010; 42(4):199-20

Stone NJ. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013

Sugiono, Widjanarko, SB., Soehono LA. Extraction optimization by response surface methodology and characterization of Fucoidan from brown seaweed *Sargassum polycystum*. *International Journal of ChemTech Research*. 2014; 6:195-205

Suparmi dan Sahri, A. Mengenal Potensi Rumput Laut: Kajian Pemanfaatan Sumberdaya Rumput Laut dari Aspek Industri dan Kesehatan. *Mengenal Potensi Rumput Laut Kajian Pemanfaatan*. 2009:116

Swerdlow DL., Preiss D., Kuchenbaecker KB., et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2014

Tao R., Xiong X., DePinho RA., Deng C-X., Dong XC. Hepatic SREBP-2 and cholesterol biosynthesis are regulated by FoxO3 and Sirt6. *Journal of Lipid Research*. 2013;54(10):2745-2753. doi:10.1194/jlr.M039339

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Journal American Medical Association*. 2001. 285(16):2486-96

Thompson WG., Bassett DR., Moore W., Ashraf M., Keefer DJ., Zemel MB. Effects of Resistance versus Aerobic Training on Coronary Artery Disease Risk Factors. *Experimental Biology and Medicine*. 2003;228(4)434-440

Vo TS., Kim SK. Fucoidans as a natural bioactive ingredient for functional foods. *Journal of Functional Foods*. 2013; 5(1), 16e27

Vo TS., Ngo DH., Kim SK. Potential targets for anti-inflammatory and anti-allergic activities of marine algae: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11:90-101

Wallace A., David C., Greg R. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2003;327:788

Wang J., Jin W., Zhang W., Hou Y., Zhang H., Zhang Q. Hypoglycemic property of acidic polysaccharide extracted from *Saccharina japonica* and its potential mechanism. *Carbohydr Polym*. 2013;95:143-7

Wang X., Pei L., Liu H., Qv K., Xian W., Liu J., Zhang G. Fucoidan attenuates atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice through inhibition of inflammation and oxidative stress. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(7):6896-6904

Wijesekara I., Pangestuti R., Kim SK. Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae. *Carbohydr Polym*. 2011;84:14-21

Yang W., Yu X., Zhang Q., Lu Q., Wang J., Cui W. Attenuation of streptozotocin-induced diabetic retinopathy with low molecular weight fucoidan via inhibition of vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res.* 2013;115C:96–105

Yokota T., Nomura K., Nagashima M., Kamimura N. Fucoidan alleviates high-fat diet-induced dyslipidemia and atherosclerosis in ApoE mice deficient in apolipoprotein E expression. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2016; 32, 46–54

