

**EFEKTIFITAS EKSTRAK ALGA COKLAT UNTUK
MENURUNKAN KADAR MALONDIALDEHID DAN
PROTEIN KARBONIL SERUM TIKUS SPRAGUE
DAWLEY YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

*Effectiveness of Brown Algae Extract to Reduce Serum
Malondialdehyde and Protein Carbonyl Levels in Streptozotocin-
Induced Sprague Dawley Rat*



Tesis
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

Lusiana Batubara
22010113410003

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2016

TESIS

**EFEKTIFITAS EKSTRAK ALGA COKLAT UNTUK MENURUNKAN
KADAR MALONDIALDEHID DAN PROTEIN KARBONIL SERUM TIKUS
SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

disusun oleh:
Lusiana Batubara
22010113410003

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 21 Juli 2016
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes
NIP. 195905271986032001

Penguji Ketua

Dr. dr. Banundari Rachmawati, Sp.PK(K)
NIP. 196006061988102001

Penguji Anggota

Dr. dr. Indranila Kustarini S., Sp.PK(K)
195705121987032001

Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K)
NIP. 196607201995121001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr. RA Kis Djamiatun, M.Sc, PhD
NIP. 196401301990032001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian yang belum atau tidak dipublikasikan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juli 2016

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Lusiana Batubara
Tempat/tanggal lahir : Bandar Lampung, 12 Maret 1984
Agama : Kristen
Jenis kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Adhyaksa I Jambi : lulus tahun 1996
2. SLTP Negeri 7 Jambi : lulus tahun 1999
3. SMU Negeri I Jambi : lulus tahun 2002
4. Fakultas Kedokteran UNDIP : lulus tahun 2008
5. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : 2013 - 2016

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter umum di klinik Cavita Medica Semarang : 2009 - 2010
2. Staf pengajar bagian biologi dan kimia kedokteran, Fakultas Kedokteran UNDIP : 2010 - sekarang

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua
Ayah : Parel Batubara
Ibu : Intan P. Tambunan
2. Suami : Togu Johannes Hutabarat
3. Anak : Jeremiah Mikael Hutabarat

KATA PENGANTAR

Segala puji, hormat serta syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang maha kuasa atas hikmat, kasih dan penyertaan yang senantiasa dilimpahkan dalam proses pelaksanaan dan penyusunan Tesis dengan judul: "Efektifitas ekstrak alga coklat untuk menurunkan kadar malondialdehid dan protein karbonil serum tikus *Sprague dawley* yang diinduksi streptozotocin" sebagai salah satu syarat dalam mencapai gelar Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Penulis sangat menyadari bahwa Tesis ini dapat terselesaikan atas bimbingan dan kerjasama dari berbagai pihak. Berkaitan dengan hal tersebut pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat, terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang saat ini beserta jajarannya dan Prof. Sudharto P. Hadi, MES, Ph.D selaku Rektor Universitas Diponegoro saat penulis memulai pendidikan yang telah memberi izin untuk menuntut ilmu di Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat ini beserta jajarannya dan dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat penulis memulai pendidikan yang telah memberi izin untuk

menuntut ilmu di Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang.

3. dr. RA Kis Djamiatun, M.Sc. PhD selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik saat ini beserta jajarannya dan Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik saat penulis memulai pendidikan atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan pendidikan Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
4. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes selaku pembimbing I untuk waktu dan kesempatan yang telah diberikan dalam membimbing penulis menyelesaikan tesis ini serta untuk setiap masukan yang berharga yang telah diberikan selama ini.
5. Dr. dr. Banundari Rachmawati, Sp.PK (K) selaku pembimbing II untuk waktu dan kesempatan yang telah diberikan dalam membimbing penulis menyelesaikan tesis ini serta untuk setiap masukan yang berharga yang telah diberikan selama ini.
6. Dr. dr. Indranila Kustarini S, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S selaku tim penguji yang telah memberi banyak saran untuk perbaikan penulisan tesis ini.

7. Seluruh staf pengajar Program Magister Ilmu Biomedik yang telah dengan sabar dan bijaksana membagikan ilmunya selama penulis menempuh pendidikan.
8. Dr. Arief Nurrochmad, M.Sc, M.Si, Apt selaku Koordinator Penelitian LPPT UGM beserta jajarannya yang telah memberikan izin kepada penulis untuk dapat menggunakan fasilitas laboratorium di LPPT UGM dalam pelaksanaan penelitian ini.
9. Bapak Satimin selaku anggota kelompok tani pengepul rumput laut di kabupaten Gunung Kidul Jogjakarta yang telah membantu penulis memberikan gambaran kondisi Pantai Sepanjang dan membantu dalam proses panen alga coklat.
10. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu per satu sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Penulis berharap bahwa tesis ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan menambah kajian ilmu pengetahuan khususnya dibidang Ilmu Biomedik.

Semarang, Juli 2016

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Daftar Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan	xiv
Abstrak	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat.....	6
1.5 Orisinalitas Penelitian.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Stres Oksidatif pada Diabetes Mellitus	11
2.1.1 Peningkatan produksi radikal bebas	11
2.1.2 Penurunan Sistem Pertahanan Antioksidan	15

2.2	Diabetes Mellitus Tipe I yang Diinduksi Streptozotocin	17
2.3	Malondialdehid (MDA)	21
2.3.1	Biokimia Malondialdehid (MDA)	21
2.3.2	Malondialdehid (MDA) Pada Diabetes Mellitus	23
2.3.3	Pemeriksaan Malondialdehid (MDA)	27
2.4	Protein Karbonil (PCO)	29
2.4.1	Protein Karbonil (PCO) Pada Diabetes Mellitus	29
2.4.2	Pemeriksaan Protein Karbonil (PCO)	33
2.5	Alga coklat (<i>Sargassum duplicatum</i>)	34
2.5.1	Klasifikasi dan Deskripsi Alga Coklat	36
2.5.2	Metabolit Alga Coklat (<i>Sargassum duplicatum</i>)	37
2.6	Kerangka Teori	42
2.7	Kerangka Konsep	43
2.8	Hipotesis Penelitian	44
2.8.1	Hipotesis Mayor	44
2.8.2	Hipotesis Minor	44
BAB III. METODE PENELITIAN		45
3.1	Rancangan Penelitian	45
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	46
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	47
3.3.1	Populasi Penelitian	47
3.3.2	Sampel Penelitian	47
3.4	Variabel Penelitian	49
3.5	Definisi Operasional	49
3.6	Analisis data	50
3.7	Instrumen Penelitian	51
3.7.1	Alat Penelitian	51
3.7.2	Bahan Penelitian	52

3.8	Prosedur Penelitian	53
3.8.1	Prosedur Pembuatan Ekstrak Alga Coklat.....	53
3.8.2	Prosedur Subjek Penelitian.....	54
3.8.3	Prosedur Pemeriksaan Kadar MDA dan PCO Serum	56
3.9	Alur Penelitian	57
3.10	Etika Penelitian.....	58
BAB IV. HASIL PENELITIAN		59
4.1	Gambaran Umum Penelitian	59
4.2	<i>Consolidated Report of Trial</i>	60
4.3	Gambaran Umum Hewan Coba.....	62
4.3.1	Karakteristik Awal Hewan Coba.....	62
4.3.2	Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)	64
4.3.3	Berat badan	66
4.4	Kadar MDA Serum.....	68
4.5	Kadar PCO Serum	70
BAB V. PEMBAHASAN.....		73
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....		82
6.1	Simpulan.....	82
6.2	Saran	83
DAFTAR PUSTAKA		84
LAMPIRAN.....		93

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar penelitian yang berhubungan dengan diabetes mellitus, MDA, PCO dan ekstrak alga coklat (<i>Sargassum duplicatum</i>)	7
Tabel 2. Definisi operasional variabel	49
Tabel 3. Data dasar hewan coba pada awal penelitian	63
Tabel 4. Rerata kadar GDP pra dan pasca perlakuan (mg/dL)	64
Tabel 5. Selisih kadar GDP pra dan pasca perlakuan	66
Tabel 6. Rerata berat badan pra dan pasca perlakuan (gram).....	67
Tabel 7. Selisih BB pra dan pasca perlakuan	67
Tabel 8. Hasil pengukuran kadar MDA serum (ng/mL).....	68
Tabel 9. Hasil pengukuran kadar PCO serum (ng/mL)	70
Tabel 10. Hasil uji beda kadar PCO serum	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hiperglikemia menginduksi produksi superoksida melalui rantai transport elektron pada mitokondria.....	13
Gambar 2. Empat jalur utama yang berkaitan dengan kerusakan organ akibat hiperglikemia	14
Gambar 3. Struktur kimia streptozotocin	19
Gambar 4. Rumus bangun MDA.....	21
Gambar 5. Reaksi Fenton dan Haber-Weiss.....	24
Gambar 6. Proses peroksidasi lipid	26
Gambar 7. Berbagai sumber protein karbonil	31
Gambar 8. Alga coklat (<i>Sargassum duplicatum</i>).....	36
Gambar 9. Proses penangkapan radikal bebas (R [•]) oleh flavonoid.	39
Gambar 10. Kerangka teori	42
Gambar 11. Kerangka konsep	43
Gambar 12. Bagan rancangan penelitian	46
Gambar 13. Bagan alur penelitian.....	57
Gambar 14. Peta lokasi pengambilan alga coklat (<i>Sargassum duplicatum</i>)	60
Gambar 15. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>	61
Gambar 16. Grafik rerata \pm SD kadar glukosa darah puasa.....	65
Gambar 17. Grafik rerata \pm SD berat badan	68
Gambar 18. Grafik rerata \pm SD kadar MDA serum	70
Gambar 19. Grafik rerata \pm SD kadar PCO serum.....	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Prosedur pemberian injeksi streptozotocin.....	93
Lampiran 2. Prosedur pengenceran ekstrak alga coklat.....	94
Lampiran 3. Prosedur preparasi sampel darah	95
Lampiran 4. Prosedur Pemeriksaan MDA ELISA	97
Lampiran 5. Prosedur Pemeriksaan PCO ELISA	102
Lampiran 6. Ethical Clearance	106
Lampiran 7. Surat keterangan pemeliharaan hewan coba.....	107
Lampiran 8. Analisis Statistik.....	110
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian	119

DAFTAR SINGKATAN

AGE	:	<i>Advanced glycation end product</i>
ALE	:	<i>Advanced lipoxidation end-products</i>
BB	:	Berat badan
BSA	:	<i>Bovine serum albumin</i>
CAT	:	<i>Catalase</i>
DAG	:	<i>Diacylglycerol</i>
DM	:	Diabetes Mellitus
DNP	:	2,4-dinitrophenil
DNPH	:	2,4-dinitrophenilhidrazin
DPPH-RSA	:	<i>2,2-Diphenyl-1-picrylhydrzyl radical scavenging activity</i>
ELISA	:	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
FADH ₂	:	<i>Flavin adenine dinucleotide</i>
FIC	:	<i>Ferrous ion-chelating</i>
GAE	:	<i>Gallic Acid Equivalents</i>
GAPDH	:	<i>Glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase</i>
GDP	:	Gula darah puasa
GFAT	:	<i>Glutamine: fructose-6 phosphate amidotransferase</i>
GLUT2	:	<i>Glucose transporter 2</i>
GSH	:	<i>Gluthatione</i>
GSH-Px	:	<i>Glutathione peroxidase</i>
GSSG	:	<i>Gluthatione disulfide</i>
HbA1c	:	Hemoglobin A1c
HNE	:	<i>4-hydroxynonenal</i>
IBD	:	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IDF	:	<i>International Diabetes Federation</i>
LPPT	:	Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu

LPPT-LP4HP	:	Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu - Layanan Penelitian Pra Klinik Pengembangan Hewan Percobaan
MDA	:	Malondialdehid
MLD-STZ	:	<i>Multiple low dose - streptozotocin</i>
NAD	:	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADPH	:	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
PARP	:	<i>Poly-ADP-ribose polymerase</i>
PBS	:	<i>Phosphate-buffered saline</i>
PCO	:	Protein karbonil
PKC	:	<i>Protein kinase C</i>
PUFA	:	<i>Polyunsaturated fatty acids</i>
ROS	:	<i>Reactive oxygen species</i>
SOD	:	<i>Superoxide dismutase</i>
STZ	:	<i>Streptozotocin</i>
TBA	:	<i>Thiobarbituric acid</i>
TBARS	:	<i>Thiobarbituric acid reactive substance</i>
TPC	:	<i>The total phenolic content</i>
TXA ₂	:	<i>Thromboxane A₂</i>
UDP	:	<i>Uridine diphosphate</i>
ZO-1	:	<i>Zonula occludens-1</i>