

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK RUMPUT LAUT
(*Eucheuma spinosum*) TERHADAP TEKANAN DARAH
DAN KADAR ANGIOTENSIN II PADA *Rattus*
Norvegicus YANG DIINDUKSI L-NAME**



Oleh:

Tara Mandiricha

NIM 011914153008

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK RUMPUT LAUT
(*Eucheuma spinosum*) TERHADAP TEKANAN DARAH
DAN KADAR ANGIOTENSIN II PADA *Rattus*
Norvegicus YANG DIINDUKSI L-NAME**

Oleh:

Tara Mandiricha
NIM 011914153008

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK RUMPUT LAUT
(*Eucheuma spinosum*) TERHADAP TEKANAN DARAH
DAN KADAR ANGIOTENSIN II PADA *Rattus*
Norvegicus YANG DIINDUKSI L-NAME**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Jenjang Magister (S2) Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga

Oleh:

Tara Mandiricha
NIM 011914153008

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 28 NOVEMBER 2022

Oleh:

Pembimbing Ketua



Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si
NIP. 19700951998022001

Pembimbing Kedua



Dr. Mohammad Fathul Qorib, dr., Sp.KFR
NIP. 197804112008011012

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si
NIP. 19700951998022001

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji
Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada Tanggal 12 Desember 2022

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes
Anggota : 1. Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si
2. Dr. Mohammad Fathul Qorib, dr., Sp.KFR
3. Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes., AIFO
4. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tara Mandiricha

NIM : 011914153008

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Dasar

Judul Tesis :

"PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK RUMPUT LAUT (*Eucheuma spinosum*) TERHADAP TEKANAN DARAH DAN KADAR ANGIOTENSIN II PADA *Rattus Norvegicus* YANG DIINDUKSI L-NAME"

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*Plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 28 November 2022



Tara Mandiricha

011914153008

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tara Mandiricha

NIM : 011914153008

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Dasar

Judul Tesis :

“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK RUMPUT LAUT (*Eucheuma spinosum*) TERHADAP TEKANAN DARAH DAN KADAR ANGIOTENSIN II PADA *Rattus Norvegicus* YANG DIINDUKSI L-NAMEz

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*Plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 28 November 2022

Tara Mandiricha

011914153008

UCAPAN TERIMA KASIH

Syukur Alhamdulillah kami panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian tesis yang berjudul "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK RUMPUT LAUT (*Eucheuma spinosum*) TERHADAP TEKANAN DARAH DAN KADAR ANGIOTENSIN II PADA *Rattus Norvegicus* YANG DIINDUKSI L-NAME".

Tesis ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang sudah bersedia membantu saya selama pendidikan dan penyelesaian tesis. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si., selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sekaligus ketua pembimbing yang memberikan saran dan bimbingan dengan penuh kesabaran. Terima kasih karena telah membagikan ilmu dan pengetahuan selama penyusunan tesis.
2. Dr. Mohammad Fathul Qorib, dr., Sp. KFR selaku pembimbing kedua, saya sampaikan terima kasih telah banyak meluangkan waktu untuk segala arahan, bimbingan, dan motivasinya. Berkat dukungan beliau sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes., selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan sekaligus penguji yang telah banyak memberikan masukan dan ilmu yang berharga. Saran dan bimbingan beliau sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.
4. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes., sebagai ketua penguji yang telah banyak memberikan motivasi, ilmu, dan perhatiannya terhadap penulis selama ini. Saya mengucapkan terima kasih banyak atas saran yang membangun dan waktu yang beliau luangkan untuk penulis.
5. Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes., AIFO selaku penguji yang telah mendukung dan membimbing selama penulisan tesis ini. Saya ucapkan terima kasih banyak atas saran yang membangun untuk penulis.

6. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, saya ucapkan terima kasih karena telah memberikan kesempatan untuk belajar dan berkarya.
7. Seluruh Staf Pengajar Magister Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas wawasan keilmuan selama mengikuti Pendidikan Magister. Ilmu yang telah diberikan sangat bermanfaat bagi saya dalam menyelesaikan pendidikan dan untuk mengembangkan ilmu farmakologi.
8. Seluruh rekan mahasiswa jenjang Magister Ilmu Kedokteran Dasar Angkatan 2019. Terima kasih banyak atas dukungan dan motivasinya selama menempuh pendidikan di Universitas Airlangga.
9. Keluarga tercinta termasuk suami (dr. Yusufa Ibnu Sina Setiawan, M.H), ibunda, bapak ibu mertua, keluarga besar lainnya atas kesabaran dan ketabahan mendampingi selama saya menempuh pendidikan serta bantuan, doa, dan motivasi sehingga tesis ini dapat terselesaikan.

Sangat disadari bahwa dengan kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki penulis, penelitian ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun agar penelitian ini bermanfaat bagi yang membutuhkan. Semoga Allah melimpahkan keberkahan kepada semua pihak atas segala amal yang telah diberikan kepada penulis selama penulisan tesis. Allahumma aamiin.

Surabaya, 28 November 2022

Penulis

Tara Mandiricha

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Rumput Laut (*Eucheuma spinosum*) Terhadap Tekanan Darah Dan Kadar Angiotensin II PADA *Rattus Norvegicus* yang Diinduksi L-NAME

Tara Mandiricha

Hipertensi termasuk kondisi medis serius yang dapat menyebabkan komplikasi *cardiovascular disease* (CVD) yang berat (Zhou *et al.*, 2018). Salah satu mekanisme penyebab hipertensi adalah disregulasi atau *overactivation* dari *renin-angiotensin aldosterone system* (RAAS) yang mengakibatkan terbentuknya *potent vasoconstrictor* angiotensin II (Ang II) oleh *angiotensin-1 converting enzyme* (ACE) sehingga memicu peningkatan tekanan darah hingga kerusakan vaskular organ target (Ames, 2019; Vukelic and Griendling, 2014).

Upaya mencegah pelepasan Ang II menjadi salah satu target terapi melalui mekanisme inhibisi ACE (ACE-I). Pemanfaatan produk alami sebagai solusi alternatif dari obat sintetik yang memiliki banyak efek samping sangat diperlukan. Salah satu senyawa produk alami yang memiliki aktivitas hambatan mirip ACE-I adalah peptida bioaktif yang berasal dari makroalga (Jakubczyk A, 2020). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa alga merah *Porphyra columbina* dan *Porphyra (Pyropia) yezoensis* memiliki peptidik mirip ACE-I (Mora-soler *et al.*, 2012; Harnedy *et al.*, 2014; Bondu *et al.*, 2015).

Jenis makroalga dengan kandungan protein dan fenolik yang cukup tinggi ditemukan pada rumput laut merah termasuk *Eucheuma spinosum* (*E. spinosum*) atau yang dikenal dengan *E. denticulatum*. *E. spinosum* merupakan rumput laut merah (*Rhodophyta*) yang banyak dibudidayakan di Indonesia dan memiliki

kandungan esensial seperti catechin, phlorotannins, fucoxanthin, zexanthin, β -carotene, dan lutein (Nagappan *et al.*, 2017). Sebelumnya, aktivitas *E. spinosum* dalam menurunkan tekanan darah tikus model hipertensi telah dilakukan oleh Mandiricha *et al.* (2014), namun keterlibatan dalam RAAS belum diteliti. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efek inhibisi ekstrak *E. spinosum* terhadap ACE dengan menghitung kadar Ang II jaringan renal sebagai produk hasil pemecahan oleh ACE dan tekanan darah tikus model hipertensi yang diinduksi L-NAME.

Studi ini menggunakan 35 ekor tikus wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok dengan 7 ekor tikus per kelompok yaitu: (1) kontrol positif [K(+)] hanya mendapat induksi; (2) kontrol obat [KO] mendapat captopril oral 2,25 mg/kg/hari; (4) Perlakuan 1 [P1]: ekstrak *E. spinosum* 400 mg/kgBB; (5) Perlakuan 2 [P2]: ekstrak *E. spinosum* 600 mg/kgBB; (6) Perlakuan 3 [P3]: ekstrak *E. spinosum* 800 mg/kgBB. Seluruh kelompok diinduksi dengan L-NAME 50 mg/kg/hari selama 3 minggu yang diharapkan mampu meningkatkan tekanan darah sistolik (TDS) dan diastolik (TDD) tikus dari tekanan fisiologisnya (126/89 mmHg) (Nugroho, 2018).

Hasil studi menunjukkan bahwa rata-rata TDS dan TDD tikus yang diinduksi L-NAME 50mg/kgBB (pre-test) selama 21 hari pada semua kelompok menunjukkan peningkatan secara progresif. Hal ini sesuai dengan Nina *et al.* (2012) dan Morato *et al.* (2017), bahwa induksi L-NAME mampu meningkatkan pelepasan kadar Ang II secara langsung maupun tidak langsung. Sedangkan hasil analisis TDS pre-test dan post-test secara signifikan menunjukkan perbedaan ($p < 0,05$) pada kelompok KO, P1, P2, dan P3. Hasil uji Post Hoc LSD menunjukkan

TDS post-test kelompok K (+) berbeda bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan P1, P2, dan P3. Sedangkan KO tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) terhadap P1, P2, dan P3, artinya efektivitas KO dalam menurunkan TDS tidak berbeda dibandingkan kelompok perlakuan ekstrak.

Berdasarkan hasil uji *Paired t-test* menunjukkan perbedaan TDD signifikan ($p < 0,05$) antara pre-test dan post-test kelompok KO, P1, P2, dan P3. Sedangkan hasil analisis uji *One Way ANOVA* menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) kadar Ang II pada seluruh kelompok. Hasil Post Hoc LSD diperoleh K (+) berbeda bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok KO dan P1. Namun KO tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) dibandingkan dengan kelompok perlakuan ekstrak (P1, P2, P3). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian obat captopril 2,25 mg/kgBB dalam menurunkan tekanan darah dan kadar Ang II memiliki efektivitas yang sama dengan ekstrak *E. spinosum* berbagai dosis.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian L-NAME mampu menyebabkan keadaan hipertensi yang ditandai peningkatan tekanan darah akibat pelepasan kadar Ang II. Hal ini dipengaruhi oleh peningkatan ekspresi mRNA angiotensinogen, ACE, dan stimulasi aktivitas saraf simpatis (Münzel and Keaney, 2001; Nina *et al.*, 2012; Morato *et al.*, 2017). Sedangkan keterlibatan kandungan protein, phlorotannins, dan beberapa flavonoid dalam alga merah diduga mampu menurunkan kadar Ang II dan tekanan darah tikus model hipertensi.

SUMMARY

**Effects Of *Eucheuma spinosum* On Blood Pressure And
Angiotensin II Levels In L-NAME-Induced Hypertensive Rats**

Tara Mandiricha

Hypertension is a serious medical condition that can lead to severe cardiovascular disease (CVD) complications (Zhou D, 2018). One of the mechanisms that cause hypertension is the activation of the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) which results in the release of potent vasoconstrictor angiotensin II (Ang II) by angiotensin-1 converting enzyme (ACE) that can trigger an increase in blood pressure (BP) and vascular damage to the target organ (Ames, 2019; Vukelic S, 2014).

One of the targeted therapies as an effort to prevent the release of Ang II is through an inhibition mechanism against ACE. Utilization of natural products as alternative to synthetic drugs which have many adverse effects is urgently needed. One of the natural product compounds that has an inhibitory activity similar to ACE-I is a bioactive peptide as a result from the enzymatic hydrolysis of proteins derived from macroalgae (Jakubczyk A, 2020). The previous studies have been proven by the red algae *Porphyra columbina* and *Porphyra (Pyropia) yezoensis* which have ACE-I-like peptides (Fitzgerald et al., 2012; Harnedy et al., 2014; Bondu et al., 2015).

The types of macroalgae with a high content of protein and phenolics are found in red algae including *Eucheuma spinosum* (*E. spinosum*) or known as *E.*

denticulatum and are widely cultivated in Indonesia. *E. spinosum* is a red seaweed (*Rhodophyta*) which is widely cultivated in Indonesia and contains several essential compounds such as catechins, phlorotannins, fucoxanthin, zexanthin, β -carotene, and lutein (Nagappan, 2017). Prior to the activity of *E. spinosum* in lowering the BP of hypertensive rat model had been investigated by Mandiricha et al. (2014), but the induction method was different. Hence, the purpose of this study was to analyze the inhibition effect of *E. spinosum* extract on ACE by calculating renal tissue Ang II levels as a breakdown result by ACE and blood pressure in L-NAME-induced hypertensive rats.

This study used 35 wistar rats were randomly divided into 5 groups ($n = 7$ per group). The group divisions were: (1) positive control [PC] i.e. L-NAME-induced hypertensive rat and without treatment; (2) drug control [CAP] i.e. L-NAME-received oral captopril 2,25 mg/kg/day; (3) 400mg/kgBW ethanolic extract of *E. spinosum* [EES1]; (4) 600mg/kgBW ethanolic extract of *E. spinosum* [EES2]; (5) 800mg/kgBW ethanolic extract of *E. spinosum* [EES3]. The entire group was induced with L-NAME 50 mg/kg/day for 3 weeks which was expected to increase the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of wistar from their physiological pressure (126/89 mmHg) (Nugroho, 2018).

In these results, the mean of SBP and DBP of L-NAME-induced hypertensive rat (pre-test) 50mg/kgBW for 21 days in all groups showed progressive improvement. This is in accordance with previous studies with Nina et al., (2012) and Morato et al., (2017) stated that L-NAME induction was able to increase the release of Ang II levels directly or indirectly. Meanwhile, the results of the pre-test and post-test SBP analysis significantly showed a difference ($p <$

0.05) in the CAP, EES1, EES2, and EES3 group. The Post Hoc test revealed that the SBP post-test on PC was significantly different ($p < 0.05$) compared to EES1, EES2, and EES3. Meanwhile, CAP did not differ significantly ($p > 0.05$) compared to EES1, EES2, and EES3; this means that the effectiveness of CAP in lowering SBP was no different than EES groups.

Based on the results of the paired t-test, it showed significant DBP difference ($p < 0.05$) between the pre- and post-test CAP, EES1, EES2, and EES3 groups. Meanwhile, the one-way ANOVA test revealed a significant difference ($p < 0.05$) in Ang II levels among the groups. Moreover, post hoc results obtained PC was significantly different ($p < 0.05$) compared to CAP and EES1 groups. However, CAP was not significantly different ($p < 0.05$) compared to the extract treatment group (EES1, EES2, EES3). Therefore, the administration of captopril 2,25 mg/kgBW has the same effectiveness as *E. spinosum* extract at various doses in lowering BP and Ang II levels.

The study suggests that the L-NAME-induced hypertensive rat causes a state of hypertension which is characterized by an increase in BP due to the release of Ang II levels. It is influenced by the increased expression of angiotensinogen mRNA, ACE, and stimulation of sympathetic nerve activity (Lane, 201; Morato, 2017, Munzel, 2001). Meanwhile, the involvement of protein, phlorotannins, and some flavonoids content in red algae is thought to be able to reduce Ang II levels and BP in hypertensive rat model.

ABSTRAK

Latar belakang: Hipertensi merupakan faktor risiko utama *cardiovascular disease* (CVD). Disregulasi *Renin-Angiotensin-Aldosteron System* dan pelepasan Angiotensin II berkontribusi dalam mekanisme patogenetik hipertensi. Oleh sebab itu, blokade pelepasan Ang II melalui inhibisi ACE dapat menjadi target pengobatan hipertensi. Peptida bioaktif dan *phlorotannins* dalam alga merah telah dievaluasi dapat mengurangi produksi Ang II dan menurunkan aktivitas ACE. Salah satu alga merah yang banyak dibudidayakan di Indonesia yaitu *Eucheuma spinosum* atau disebut *E. denticulatum*.

Tujuan: Menganalisis efek inhibisi ekstrak *E. spinosum* terhadap aktivitas ACE dengan menghitung kadar Angiotensin II dan tekanan darah tikus model hipertensi.

Metode: Selama 14 hari, ekstrak *E. spinosum* 400 mg/kgBB (P1), 600 mg/kgBB (P2), 800 mg/kgBB (P3) diberikan secara oral pada tikus yang diinduksi L-NAME (50 mg/kgBB 21 hari). Captopril 2,25 mg/kgBB (KO) diberikan selama 14 hari dan kontrol positif (K [+]) hanya mendapat induksi L-NAME. Tekanan darah diperiksa setelah induksi L-NAME (pre-test) dan hari ke-14 setelah pemberian ekstrak *E. spinosum* (post-test), sedangkan kadar Angiotensin II renal (post-test) diukur oleh ELISA.

Hasil: Rerata tekanan darah sistolik (TDS) dan diastolik (TDD) seluruh kelompok meningkat setelah induksi L-NAME dan turun ke kisaran normal setelah pemberian ekstrak *E. spinosum*. Sedangkan KO dan P1 memiliki perbedaan kadar Angiotensin II secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan K (+). Hasil membuktikan P1 menunjukkan efek terbaik dalam menurunkan TD dan kadar Angiotensin II ($p < 0,05$). Mekanisme antihipertensi *E. spinosum* mungkin melibatkan efek inhibisi ACE atau secara langsung terlibat pada *Angiotensin II receptor type 1* (AT1R).

Kata kunci: *Eucheuma spinosum*, *Eucheuma denticulatum*, Angiotensin II, L-NAME, Antihipertensi.

ABSTRACT

Background: Hypertension is a major risk factor of cardiovascular disease. Dysregulation of RAAS and Angiotensin II production contributes to pathogenetic mechanisms in hypertension. Therefore, blockade of Angiotensin II release through ACE inhibition can be a target for treating hypertension. Bioactive peptides and phlorotannins in red algae were evaluated to decrease ACE activity. *E. spinosum* (also called *E. denticulatum*) was represent red algae that is widely cultivated in Indonesia.

Purpose: This study aimed to analyze the inhibitory effect of *E. spinosum* extract against ACE by calculating the Angiotensin II levels and BP in hypertensive rat model.

Method: For 14 days, extract of *E. spinosum* (EES) at a dose of 400 mg/kgBW (EES1), 600 mg/kgBW (EES2), 800 mg/kgBW (EES3), captopril 2,25 mg/kgBW (CAP), and positive control (PC) given orally to L-NAME-induced hypertensive rats (50 mg/kgBW for 21 days). The BP was measured two times (pre-test, post-test) and renal Ang II levels were examined using the ELISA.

Results: The mean SBP and DBP of entire groups increased after L-NAME administration and fell to the normal range ($p < 0,05$) following the administration of EES. Meanwhile, the CAP and EES1 had significant difference levels of Ang II ($p < 0,05$) compared to PC. Our results demonstrated that EES1 showed the best effect in lowering SBP, DBP, and Ang II levels ($p < 0,05$). The data indicate that the antihypertensive mechanism may involve ACE-Inhibitory effect or be directly engaged in Angiotensin II receptor type 1 (AT1R).

Keywords: *Euclima spinosum*, *Euclima denticulatum*, Angiotensin II, L-NAME, Antihypertensive.

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iii
Penetapan Panitia Penguji	iv
Ucapan Terima Kasih	vii
Ringkasan	ix
Summary	xii
Abstrak	xv
Abstract	xvi
Daftar Isi	xvii
Daftar Tabel	xxi
Daftar Gambar	xxii
Daftar Lampiran	xxiii
Daftar Singkatan dan Istilah	xxiv
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4

1.4.1 Manfaat teori	4
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Hipertensi	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Faktor Risiko	7
2.1.3 <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i> (RAAS)	8
2.1.4 <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE)	10
2.1.5 <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE) Inhibitor	12
2.1.6 Angiotensin II (Ang II)	14
2.2 Rumput Laut	16
2.2.1 Taksonomi	16
2.2.2 Morfologi	16
2.2.3 Kandungan Kimia dan Manfaat	16
2.2.4 Peran Rumput Laut sebagai ACE Inhibitor	18
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Konseptual	21
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	22
3.3 Hipotesis	23
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian	24
4.2 Populasi dan Sampel	25
4.2.1 Kriteria sampel	25

4.2.2 Besar sampel	26
4.3 Variabel Penelitian	27
4.3.1 Variabel bebas	27
4.3.2 Variabel antara	27
4.3.3 Variabel tergantung	27
4.4 Definisi Operasional	27
4.5 Alur Penelitian	29
4.6 Instrumen dan Bahan Penelitian	30
4.6.1 Instrumen pembuatan hewan coba	30
4.6.2 Instrumen ekstraksi rumput laut	30
4.6.3 Instrumen pemeriksaan laboratorium	30
4.6.4 Bahan pembuatan hewan model	30
4.6.5 Bahan pembuatan ekstrak rumput laut	30
4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian	30
4.8 Prosedur Penelitian	31
4.8.1 Pembagian kelompok tikus	31
4.8.2 Adaptasi hewan coba	32
4.8.3 Pemeriksaan tekanan darah hewan coba	32
4.8.4 Pemeriksaan Angiotensin II (Ang II)	33
4.8.5 Pembuatan ekstrak rumput laut	33
4.8.6 Penentuan dosis L-NAME	34
4.8.7 Penentuan dosis ekstrak rumput laut	35
4.9 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	35

4.10 Teknik Pengolahan dan Analisis Data	36
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN	
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	37
5.1.1 Berat badan tikus model	37
5.1.2 Hasil pemeriksaan tekanan darah tikus model (Analisis Univariat)	38
5.2 Analisis Bivariat	40
5.2.1 Hasil uji hipotesis tekanan darah sistolik	40
5.2.2 Hasil uji hipotesis tekanan darah diastolik	40
5.2.3 Hasil uji one way ANOVA dan korelasi Pearson kadar ang II	42
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Karakteristik Tikus Model Hipertensi	45
6.2 Efek Pemberian Ekstrak <i>E. spinosum</i> terhadap Tekanan Darah Tikus	46
6.3 Efek Pemberian Ekstrak <i>E. spinosum</i> terhadap Kadar Ang II Tikus	48
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	54
7.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi Tekanan Darah Menurut ESC/ESH	6
Tabel 2.2 Klasifikasi Tekanan Darah Berdasarkan JNC VII	7
Tabel 2.3 Faktor Risiko Hipertensi	7
Tabel 4.1 Definisi Operasional	28
Tabel 5.1 Berat Badan Awal dan Akhir Tikus Model	37
Tabel 5.2 Rata-Rata dan Standar Deviasi TDS dan TDD	39
Tabel 5.3 Hasil Uji Hipotesis Tekanan Darah Sistolik	41
Tabel 5.4 Hasil Uji Hipotesis Tekanan Darah Sistolik	41
Tabel 5.5 Hasil Uji One Way ANOVA Kadar Angiotensin II	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Sistem Renin-Angiotensin dan Sistem Kallikrein Kinin	9
Gambar 2.2 Skema Pengikatan Situs Aktif ACE dan Peptida ACE-I	10
Gambar 2.3 Struktur ACE dan Mekanisme Aksi Inhibitor Peptida	11
Gambar 2.4 Mekanisme Kerja ACE Inhibitor	14
Gambar 2.5 Kandungan Peptida Angiotensin di Berbagai Organ	15
Gambar 2.6 <i>Euclidean spinosum</i>	16
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	24
Gambar 4.2 Alur Penelitian	29
Gambar 5.1 Rata-Rata dan Standar Deviasi Berat Badan Tikus Model	38
Gambar 5.2 Rata-Rata Tekanan Darah Sistolik Pre-Test dan Post-Test	39
Gambar 5.3 Rata-Rata dan Standar Deviasi Tekanan Darah Diastolik	40
Gambar 5.4 Rata-Rata Kadar Ang II Renal Dekstra Tikus	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Sertifikat Kelaikan Etik	63
Lampiran 2 Identifikasi Rumput Laut	64
Lampiran 3 Foto Dokumentasi	66
Lampiran 4 Hasil Pemeriksaan Kadar Ang II	67
Lampiran 5 Analisis Statistik Tekanan Darah dan Kadar Ang II	69

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

L-NAME	: <i>Nω-Nitro-L-arginine methyl ester</i>
CVD	: <i>cardiovascular disease</i>
RAAS	: <i>renin-angiotensin aldosterone system</i>
Ang II	: <i>angiotensin II</i>
ACE	: <i>angiotensin-1 converting enzyme</i>
ACE-I	: <i>ACE inhibitor</i>
<i>E. spinosum</i>	: <i>Eucheuma spinosum</i>
TDS	: <i>tekanan darah sistolik</i>
TDD	: <i>tekanan darah diastolik</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
AT1R	: <i>Angiotensin II receptor type 1 (AT1R)</i>
Ang I	: <i>Angiotensin I</i>
ESRD	: <i>end-stage renal disease</i>
MI	: <i>myocardial infarction</i>
HF	: <i>heart failure</i>
PAD	: <i>peripheral artery disease</i>
ESH	: <i>European Society of Hypertension</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
Agt	: <i>angiotensinogen</i>
GPCR	: <i>G-protein-coupled receptor</i>
AT1	: <i>angiotensin receptor type 1</i>
AT2	: <i>angiotensin receptor type 2</i>
KKS	: <i>Kallikrein Kinin System</i>
B1	: <i>bradykinin type 1</i>
B2	: <i>bradykinin type 2</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
PgI2	: <i>Prostaglandins 2</i>
Zn ²⁺	: <i>seng</i>
tACE	: <i>testicular ACE</i>
sACE	: <i>somatic ACE</i>
ARB	: <i>Ang II receptor blocker</i>
CAD	: <i>coronary artery disease</i>
cGMP	: <i>cyclic Guanosine Monophosphate</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
PUFA	: <i>polyunsaturated fatty acid</i>
ω -3	: <i>Omega-3</i>
LDL	: <i>lipoprotein</i>
BSLT	: <i>Brine Shrimp Lethality Test</i>
eNOS	: <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
Nnos	: <i>neuronal Nitric Oxide Synthase</i>
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
O ₂ ^{•-}	: <i>superoksida</i>
MDA	: <i>malondialdehyde</i>

NAD(P)H	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
TPR	: <i>Total Peripheral Resistance</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
LPHC	: <i>Laboratorium Penelitian Hewan Coba</i>
VPR	: <i>Volume Pressure Recorder</i>
ANOVA	: <i>One Way Analysis of Varian</i>
EDCF	: <i>endothelium-derived constricting factor</i>
SOD	: <i>superoxide dismutase</i>
SHRs	: <i>spontaneous hypertension rats</i>
NF κ B	: <i>nuclear factor-κB</i>
Nrf2	: <i>nuclear factor erythroid 1-related factor 2</i>