

**STUDI AKTIVITAS SENYAWA FUKOIDAN DARI
ALGA COKLAT (*Sargassum polycystum*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI AORTA
TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG
DIBERIKAN DIET TINGGI LEMAK**

**ACTIVITY STUDY OF FUCOIDAN FROM BROWN
ALGAE (*Sargassum polycystum*) ON
HISTOPATOLOGICAL EXAMINATION OF AORTA OF
WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED A
HIGH-FAT DIET**

**KANSUL HAIR SADI
N011191009**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**STUDI AKTIVITAS SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA COKLAT
(*Sargassum polycystum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
AORTA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIBERIKAN DIET
TINGGI LEMAK**

**ACTIVITY STUDY OF FUCOIDAN FROM BROWN ALGAE (*Sargassum
polycystum*) ON HISTOPATOLOGICAL EXAMINATION OF AORTA OF
WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED A HIGH-FAT DIET**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

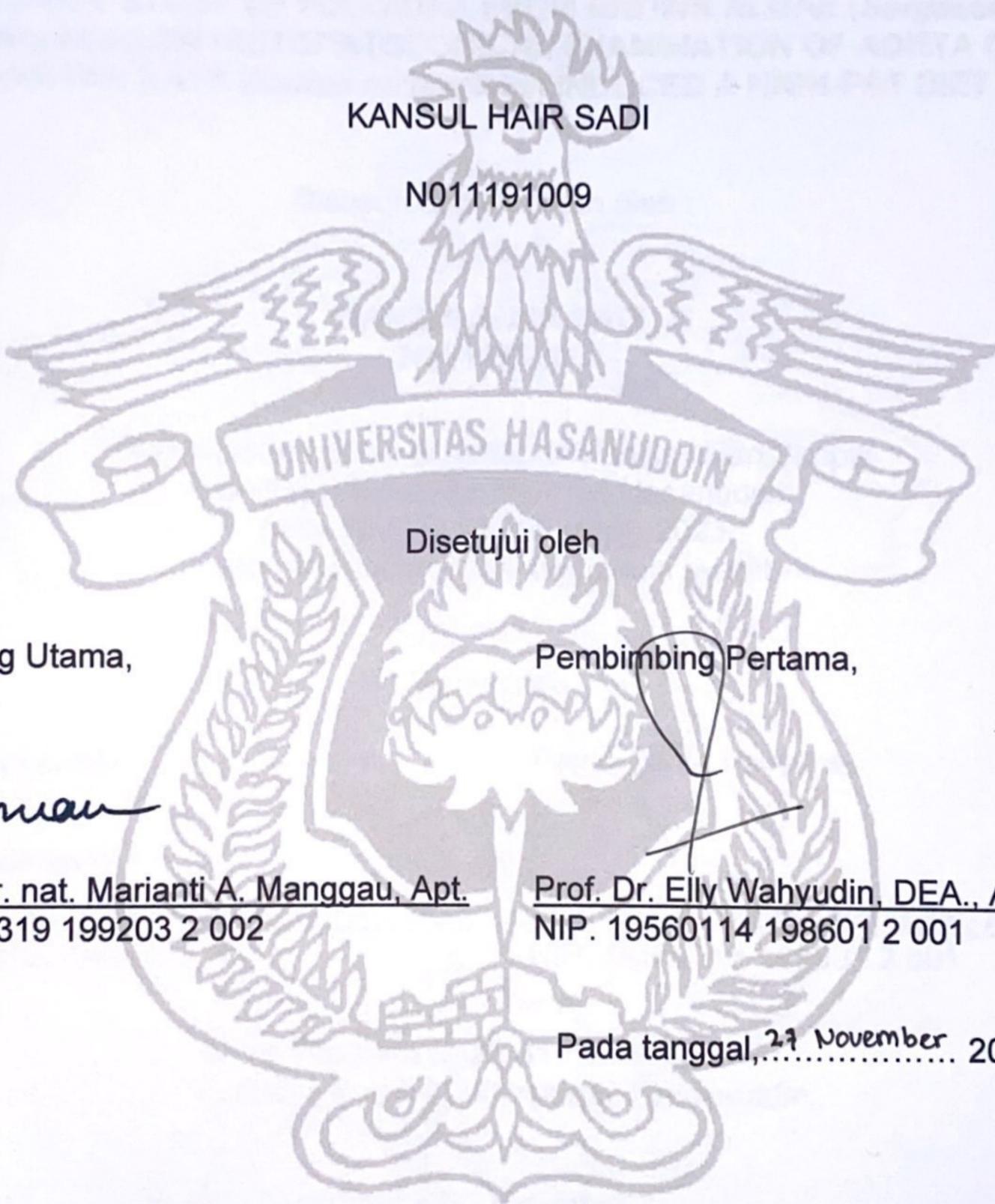
**KANSUL HAIR SADI
N011191009**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

STUDI AKTIVITAS SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA COKLAT
(*Sargassum polycytum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
AORTA TIKUS WISTAR (*Rattus novergicus*) YANG DIBERIKAN DIET
TINGGI LEMAK

KANSUL HAIR SADI

N011191009



Disetujui oleh

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

muan

[Signature]

Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt.
NIP. 19560114 198601 2 001

Pada tanggal, 29 November 2023

SKRIPSI
STUDI AKTIVITAS SENYAWA FUKOIDAN DARI ALGA COKLAT
(*Sargassum polycystum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
AORTA TIKUS WISTAR (*Rattus novergicus*) YANG DIBERIKAN DIET
TINGGI LEMAK

ACTIVITY STUDY OF FUCOIDAN FROM BROWN ALGAE (*Sargassum polycystum*) ON HISTOPATOLOGICAL EXAMINATION OF AORTA OF WISTAR RATS (*Rattus novergicus*) INDUCED A HIGH-FAT DIET

Disusun dan diajukan oleh :

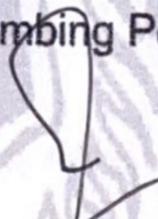
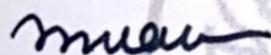
KANSUL HAIR SADI
N011191009

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 27 November 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,



Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt.
NIP. 19560114 198601 2 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc, Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Kansul Hair Sadi

Nim : N011 19 1009

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya dengan judul "Studi Aktivitas Senyawa Fucoidan Dari Alga Coklat (*Sargassum polycystum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diberikan Diet Tinggi Lemak" adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atau perbuatan tersebut.

Makassar, 24 November 2023

Yang menyatakan,



Kansul Hair Sadi

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi Aktivitas Senyawa Fucoidan Dari Alga Coklat (*Sargassum polycystum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diberikan Diet Tinggi Lemak” dengan baik.

Dalam proses penyusunan skripsi ini penulis menyadari bahwa terdapat berbagai hambatan dan juga rintangan, namun berkat dari berbagai pihak yang telah memberikan dukungan moril, doa, materil dan juga memberikan semangat yang tak terhingga kepada penulis maka skripsi ini telah terselesaikan dengan baik.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Prof. Elly Wahyudin, DEA, Apt. selaku pembimbing pendamping dengan tulus juga ikhlas telah meluangkan waktu ditengah kesibukannya untuk membimbing penulis dengan memberikan ilmu dan arahan secara sabar dalam penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Dr. Andi Ilham Makhmud Dip.Sc.MM.Apt dan Habibie, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran-saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.

3. Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis atas segala ilmu, arahan dan juga saran yang membangun diberikan kepada penulis selama menempuh studi.
4. Dekan dan Para Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, bantuan, arahan dan segala fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Teman-teman seperjuangan dari maba hingga semester akhir yakni Nurfadillah wafiah, Fajrul Ramadhan, Dede, Dilon, Fira, Novelya, Fauzan, Hanin, Maurel yang selalu memberikan dukungan dan semangat , serta tempat meluangkan berbagi keluh-kesah, suka maupun duka selama proses perkuliahan dan dalam penyusunan skripsi ini.
6. Teman-Teman pejuang penelitian “Pejuang Fukoidan” yakni Destia, Eka, Julianti dan Vitha yang telah memberikan dukungan dan membantu penulis selama proses penelitian serta dalam penyusunan skripsi ini.
7. Ayu Vinegia yang selalu tulus membantu, memberikan dukungan dan semangat kepada penulis dari awal perkuliahan hingga tahap penyusunan skripsi ini.
8. Teman-Teman Angkatan 2019 (DEX19EN), Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, atas dukungan, ilmu, serta kebersamaan

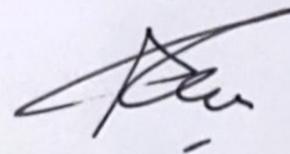
selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hassanuddin.

Terima kasih sebesar-besarnya kepada ayahanda Sadi, SH dan Ibunda Nurhaedah, SE, MM, MH serta seluruh keluarga penulis yang tanpa henti memberikan doa, dukungan, motivasi dan kasih sayang yang diberikan kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang telah disusun masih sangat jauh dari kata sempurna. Maka dari itu, sangat diharapkan adanya saran dan masukan yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menjadikan skripsi ini ke arah yang lebih baik.

Semoga Skripsi ini dapat bermanfaat demi pengembangan Ilmu Pengetahuan dan dipergunakan sebaik-baiknya.

Makassar, 21 November 2023



Kansul Hair Sadi

ABSTRAK

KANSUL HAIR SADI. *Studi Aktivitas Senyawa Fucoidan Dari Alga Coklat (*Sargassum polycystum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diberikan Diet Tinggi Lemak* (dibimbing oleh Marianti Manggau dan Elly Wahyudin)

Rumput laut merupakan salah satu tanaman laut yang mengandung senyawa fucoidan, dimana fucoidan dapat berfungsi sebagai antikoagulan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana aktivitas dan pengaruh pemberian senyawa fucoidan dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) terhadap histopatologi aorta pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberikan diet tinggi lemak. Sebanyak 18 ekor hewan uji tikus dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 Kontrol sehat, kelompok 2 kontrol positif, kelompok 3 kontrol negatif dan 3 kelompok uji Senyawa fucoidan dengan 3 variasi dosis, kelompok 4 senyawa Fucoidan (150 mg/kgBB), kelompok 5 senyawa Fucoidan (200 mg/kgBB), dan kelompok 6 senyawa Fucoidan (250 mg/kgBB) yang diberikan secara oral selama 14 hari. Hasil yang diperoleh menunjukkan senyawa Fucoidan menyebabkan perubahan sel berupa munculnya sel busa, hal ini dapat dilihat dari hasil rata-rata nilai skoring pada tiap kelompok, yaitu kelompok 1 sebesar $11,67 \pm 0,57$, kelompok 2 $8,00 \pm 4,58$, kelompok 3 $30,67 \pm 7,02$, kelompok 4 $5,67 \pm 5,03$, Kelompok 5 $10,33 \pm 6,35$, Kelompok 6 $9,67 \pm 3,05$. Berdasarkan hasil statistik didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok uji dan kelompok kontrol ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan pemberian senyawa fucoidan memberikan perubahan signifikan.

Kata kunci: antikoagulan, fucoidan, rumput laut, tikus.

ABSTRACT

KANSUL HAIR SADI. *Studi Aktivitas Senyawa Fucoidan Dari Alga Coklat (*Sargassum polycystum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diberikan Diet Tinggi Lemak* (supervised by Marianti Manggau and Elly Wahyudin)

Seaweed is one of the marine plants that contain fucoidan compounds, where fucoidan can function as an anticoagulant. This study aims to determine how the activity and effect of fucoidan compounds from brown algae (*Sargassum polycystum*) on aortic histopathology in Wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced a high-fat diet. A total of 18 rat test animals were divided into 6 treatment groups, namely group 1 healthy control, group 2 positive control, group 3 negative control and 3 test groups of Fucoidan compound with 3 dose variations, group 4 Fucoidan dose (150 mg/kgBB), group 5 Fucoidan dose (200 mg/kgBB), and group 6 Fucoidan dose (250 mg/kgBB) given orally for 14 days. The results obtained show that Fucoidan compound causes cell changes in the form of the appearance of foam cells, this can be seen from the results of the average scoring value in each group, namely group 1 of 11.67 ± 0.57 , group 2 8.00 ± 4.58 , group 3 30.67 ± 7.02 , group 4 5.67 ± 5.03 , group 5 10.33 ± 6.35 , group 6 9.67 ± 3.05 . Based on statistical results, there is a significant difference between the test group and the control group ($p > 0.05$), so it can be concluded that the administration of fucoidan compounds reveal significant changes.

Keyword: anticoagulant, fucoidan, seaweed, rat.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Alga (<i>Sargassum</i> sp.)	6
II.1.1 Alga Coklat (<i>Sargassum polycytum</i>)	8
II.2 Fukoidan	9
II.2.1 Struktur Fukoidan	9
II.3 Aorta Jantung	10
II.4 Simvastatin	12
II.5 Histopatologi	13
II.6 Proses Pembekuan Darah	16
II.7 Lipid	17

II.7.1 <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	17
II.7.2 <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL)	18
II.7.3 Triglicerida	18
II.8 Diet Tinggi Lemak (DTL)	19
BAB III METODE PENELITIAN	20
III.1 Alat dan Bahan	20
III.2 Metode Kerja	20
III.2.1 Penyiapan Hewan Uji	20
III.2.2. Penyiapan Sediaan Uji	21
III.2.2.1 Pembuatan Suspensi Simvastatin	21
III.2.2.2 Pembuatan Suspensi CMC 0,5 %	21
III.2.2.3 Pembuatan Suspensi Fukoidan	21
III.2.3 Pembuatan Model Hewan Diet Tinggi Lemak	22
III.2.4 Perlakuan Hewan Uji	22
III.2.5 Isolasi Fukoidan dari Alga Coklat	23
III.2.6 Pembuatan Preparat Histopatologi Aorta Jantung	24
III.2.6.1 Fiksasi	24
III.2.6.2 Pemotongan Spesimen	24
III.2.6.3 <i>Processing</i> dan <i>Embedding</i>	24
III.2.6.4 Pemotongan	25
III.2.6.5 Pewarnaan	26
III.2.7 Pengamatan Histopatologi Aorta Jantung	26
III.2.8 Pembahasan dan Analisis	27

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
BAB V PENUTUP	36
V.1 Kesimpulan	36
V.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	38
Lampiran 1. Skema kerja	41
Lampiran 2. Hasil uji histopatologi	44
Lampiran 3. Perhitungan	45
Lampiran 4. Data statistik	46
Lampiran 5. Dokumentasi penelitian	48
Lampiran 6. Kode etik	50

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Prosedur <i>tissue processor</i> dan pengaturan waktu	25
2. Tahap Pewarnaan <i>Mayers Hematoxylin Eosin</i>	27
3. Hasil pengukuran nilai skoring sel busa	28
4. Data Sel Busa Pada Pembuluh Darah Besar	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Struktur senyawa fukoidan	10
2. Sel busa kontrol sehat	30
3. Sel busa kontrol positif	30
4. Sel busa kontrol negatif	31
5. Sel busa fukoidan dosis 150 mg/kgBB	32
6. Sel busa fukoidan dosis 200 mg/kgBB	32
7. Sel busa fukoidan dosis 250 mg/kgBB	33
8. Alga Coklat	48
9. Isolat fukoidan	48
10. Pembuatan suspensi Na CMC	48
11. Pembuatan pakan diet tinggi lemak	48
12. Pembuatan suspensi fukoidan	48
13. Pemberian perlakuan ke hewan coba	49
14. Pembedahan dan pengambilan aorta hewan coba	49
15. Organ jantung dan jaringan aorta	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja	41
2. Hasil Uji Histopatologi	44
3. Perhitungan	45
4. Data Statistik	47
5. Dokumentasi Penelitian	48
6. Kode Etik	50

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Menurut WHO, penyakit kardiovaskular merupakan penyakit yang tidak menular dengan tingkat kematian yang paling banyak akibat jantung koroner. Salah satu penyebab penyakit jantung koroner adalah aterosklerosis. (Meidayanti, 2021). Salah satu faktor resiko aterosklerosis utama adalah dislipidemia (Erizon, 2020). Dislipidemia merupakan suatu kondisi dimana terjadi abnormalitas kadar lipid di dalam darah, diantaranya peningkatan kadar kolesterol, LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan kadar trigliserida, serta penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*). Peningkatan dari kadar kolesterol yang tidak normal dapat mengakibatkan adanya akumulasi kolesterol di dalam dinding pembuluh darah. Akumulasi kolesterol tersebut kemudian membentuk sumbatan berupa plak dan secara bertahap plak tersebut dapat menimbulkan kerusakan pembuluh darah. Ketika plak tersebut terbentuk di arteri, plak tersebut dapat mengeras dan mempersempit lumen arteri sehingga mengurangi aliran darah ke otot jantung (Meidayanti, 2021).

Peningkatan kadar kolesterol total dalam darah menyebabkan terjadinya endapan kolesterol pada dinding pembuluh darah. Selain itu, peningkatan kolesterol total juga menyebabkan gangguan pada fungsi endotel dengan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen. Radikal ini

menonaktifkan produksi oksida nitrat, yaitu faktor endothelial-relaxing utama. Sehingga bila terjadi peningkatan kadar kolesterol total dan peningkatan kadar trigliserida dalam waktu lama, maka permeabilitas endotel lapisan intima menjadi meningkat yang menyebabkan lipoprotein tertimbun di dalamnya. Pemajanan radikal bebas dalam sel endotel dinding arteri menyebabkan terjadinya oksidasi LDL. Bila pada endotel tersebut terjadi suatu lesi, maka LDL yang teroksidasi menimbulkan berbagai reaksi inflamasi, yang akhirnya menarik monosit dan neutrofil ke area lesi dan makin memperbesar ukuran plak ateromatosa. Hal ini makin diperparah dengan terjadinya penurunan kadar HDL yang berperan sebagai faktor protektif. Akibatnya dinding bagian dalam pembuluh darah menjadi sempit, tidak licin dan tidak elastis sehingga suplai darah ke organ tersebut menjadi berkurang. Bila proses itu terus menerus berlanjut pada arteri koronaria maka akan terjadi penyakit jantung (Ma'rufi, 2014).

Pengobatan paling umum untuk mencegah atau mengurangi perkembangan aterosklerosis adalah dengan menurunkan kadar kolesterol yang bersirkulasi. Saat ini, obat yang paling umum digunakan adalah heparin dan warfarin. Heparin merupakan obat antitrombotik dan antikoagulan dengan aktivitas pembekuan darah yang dapat menghambat pembentukan trombin dan juga dapat mengikat kalsium, namun terdapat efek samping pula yaitu hipotensi, trombositopenia, gangguan fungsi hati dan jika digunakan dalam waktu yang lama dapat menyebabkan osteoporosis (Katzung, 2015).

Selain itu, obat golongan statin yang juga paling sering digunakan, mampu menghambat HMG CoA reductase sebagai enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati, Namun penggunaan statin dapat menyebabkan efek samping bila diberikan dalam jangka panjang seperti kerusakan hati, kerusakan otot, dan kemungkinan kerusakan pada tubulus ginjal serta penelitian terbaru menunjukkan pemberian dosis tinggi statin tidak mencapai efek terapi yang diharapkan (Poznyak A.V, et al, 2020). Pengobatan terbaru telah disetujui FDA yaitu obat yang menarget antibodi monoklonal seperti Alirocumab dan Evolocumab dan berbasis RNA seperti Inclisiran, akan tetapi resiko efek samping besar dan ketidaknyamanan penggunaan obat, serta biaya yang mahal (Dressel A et al, 2019). Sehingga, pencarian senyawa kimia baru yang berefek anti koagulan dan anti trombotik banyak dilakukan.

Efek samping yang membahayakan menjadi pendorong untuk mencari alternatif yang lebih baik dengan mengembangkan penggunaan obat tradisional untuk menangani berbagai macam penyakit. Salah satu jenis tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat yaitu rumput laut. Rumput laut merupakan kelompok tumbuhan yang berklorofil yang terdiri dari satu atau banyak sel dan berbentuk koloni apabila ditinjau secara biologi. Rumput laut mengandung bahanbahan organik seperti polisakarida, hormon, vitamin, mineral, dan juga senyawa bioaktif. Alga coklat *Sargassum sp.* sangat melimpah serta tersebar luas di perairan Indonesia. *Sargassum polycystum* merupakan salah satu rumput laut yang banyak

mengandung bahan kimia serta berpotensi untuk dimanfaatkan dan dikembangkan. Kandungan kimia dari *Sargassum polycystum* diantaranya yaitu protein, vitamin C, tanin, iodin, fenol, alginat dan fucoidan yang dapat digunakan sebagai bahan pangan, obat-obatan, kosmetik dan tekstil (Purukan, 2019).

Fucoidan sebagai polisakarida memiliki struktur kimia yang bervariasi. Gugus sulfat yang berbeda – beda pada fucoidan menunjukkan bioaktivitas dari peranan masing – masing gugus tersebut. Fucoidan memiliki aktivitas antikoagulan karena kandungan sulfat yang tinggi. Dengan kandungan sulfat yang tinggi, menunjukkan aktivitas antikoagulan yang tinggi (Puspantari, 2020). Berdasarkan penelitian Kartiningsih (2018), ekstrak rumput laut coklat (*Sargassum polycystum*) yang dibuat sediaan nanopartikel dan di uji efek anti platelet secara in vivo diketahui memiliki aktivitas yang dapat memperpanjang waktu pendarahan dan waktu koagulasi. Berdasarkan uraian di atas, maka fucoidan dapat berpotensi menghambat proses aterosklerosis. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengujian terkait aktivitas senyawa fucoidan (*Sargassum polycystum*) terhadap gambaran histopatologi aorta tikus wistar (*Rattus norvegicus*) model aterosklerosis.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana aktivitas senyawa fucoidan dari alga coklat *Sargassum polycystum* terhadap histopatologi aorta pada tikus wistar wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberikan diet tinggi lemak?
2. Bagaimana pengaruh pemberian fucoidan dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) terhadap gambaran histopatologi aorta tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberikan diet tinggi lemak?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas, maka tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui aktivitas senyawa fucoidan dari alga coklat *Sargassum polycystum* terhadap histopatologi aorta pada tikus wistar wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian fucoidan dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) terhadap gambaran histopatologi aorta tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Alga (*Sargassum* sp.)

Rumput laut atau algae yang juga dikenal dengan nama seaweed merupakan bagian terbesar dari tanaman laut. Perairan laut Indonesia dengan garis pantai sekitar 81.000 km diyakini memiliki potensi rumput laut yang sangat tinggi. Tercatat sedikitnya ada 555 jenis rumput laut di perairan Indonesia, diantaranya ada 55 jenis yang diketahui mempunyai nilai ekonomis tinggi, diantaranya *Eucheuma* sp., *Gracilaria* sp. dan *Gelidium* sp. Sejak zaman dulu rumput laut telah digunakan manusia sebagai makanan dan obat-obatan (Adiprayoga, 2015).

Makroalga laut (seaweed) merupakan bagian terbesar dari tumbuhan laut dan termasuk tumbuhan tingkat rendah yang tidak memiliki perbedaan susunan kerangka seperti akar, batang dan daun, meskipun tampak seperti ada perbedaan, tapi sebenarnya hanya merupakan bentuk thallus. Tubuh alga secara keseluruhan disebut thallus. Alga dimasukkan ke dalam golongan tumbuhan yang tidak berpembuluh atau Thallophyta. struktur tubuh alga laut terdiri dari 3 bagian utama, pertama dikenal dengan sebutan blade, yaitu struktur yang menyerupai daun pipih yang biasanya lebar; kedua stipe, yaitu struktur yang menyerupai batang yang lentur dan berfungsi sebagai penahan goncangan ombak; dan ketiga holdfast, yaitu bagian yang menyerupai akar dan berfungsi untuk melekatkan tubuhnya pada substrat (Kepel, 2019).

Alga laut keberadaannya di suatu perairan dipengaruhi pertama kondisi lingkungan yaitu substrat (berpasir, berkarang atau berbatu), pH, nutrient, suhu, salinitas, kekeruhan dan cahaya matahari (Tuiyo, 2013). Struktur tubuh alga laut terdiri dari 3 bagian utama, pertama dikenal dengan sebutan blade, yaitu struktur yang menyerupai daun pipih yang biasanya lebar. Kedua stipe, yaitu struktur yang menyerupai batang yang lentur dan berfungsi sebagai penahan guncangan ombak. Dan ketiga holdfast, yaitu bagian yang menyerupai akar dan berfungsi untuk melekatkan tubuhnya pada substrat. Makroalga memiliki banyak manfaat, baik manfaat secara ekologis maupun ekonomis bagi masyarakat. Manfaat ekologis makroalga yaitu menyediakan habitat untuk beberapa jenis biota laut seperti jenis Crustacea, Mollusca, Echinodermata, ikan maupun alga kecil yang lainnya. Bentuknya yang rimbun mampu memberikan perlindungan terhadap ombak dan juga menjadi makanan bagi biota laut. Nilai ekonomis makroalga dapat dimanfaatkan sebagai bahan pangan, bahan baku industri, dan bahan untuk laboratorium seperti bahan awetan basah, bahan media untuk perkembangbiakan bakteri dan jamur guna menghasilkan antibiotik, serta ada pula jenis makroalga yang digunakan sebagai obat-obatan (Marianingsih, 2013).

Rumput laut *Sargassum* merupakan salah satu rumput laut yang termasuk dalam kelas *Phaeophyceae*. *Sargassum* biasanya tumbuh melekat pada benda yang keras atau batu-batu karang yang telah mati dan hancur, bahkan sering dijumpai terapung terbawa air. *Sargassum*

merupakan salah satu rumput laut yang sangat potensial. *Sargassum sp* banyak mengandung algin, tannin dan phenol yang banyak dimanfaatkan dalam industri farmasi dan kosmetik. Selain itu dalam dunia kesehatan, berfungsi sebagai anti bakteri, anti tumor dan efektif untuk gondok dan masalah kelenjar lainnya (Adiprayoga, 2015).

II.1.1 Alga Coklat (*Sargassum polycystum*)

Rumput laut jenis *Sargassum* umumnya merupakan tanaman perairan yang mempunyai warna coklat, berukuran relatif besar, tumbuh dan berkembang pada substrat dasar yang kuat. Bagian atas tanaman menyerupai semak yang berbentuk simetris bilateral atau radial serta dilengkapi bagian sisi pertumbuhan. Umumnya rumput laut tumbuh secara liar dan masih belum dimanfaatkan secara baik. Rumput laut coklat memiliki pigmen yang memberikan warna coklat dan dapat menghasilkan algin atau alginat, laminarin, selulosa, fikoidin dan manitol yang komposisinya sangat tergantung pada jenis (spesies), masa perkembangan dan kondisi tempat tumbuhnya (Adiprayoga, 2015).

Phaeophyceae (alga coklat) mengandung alginat atau algin merupakan senyawa hidrokoloid. Secara kimiawi, senyawa alginat merupakan suatu polimer panjang yang disusun oleh dua unit monomerik, yaitu β -Dmannuronic acid dan α -L-guluronic acid. Alga coklat selain mengandung alginat juga mengandung protein, vitamin C, tannin, iodine, phenol sebagai obat gondok, anti bakteri dan tumor. Beberapa penelitian mengungkap aktivitas antikanker senyawa fucoidan pada alga coklat.

Fucoidan memiliki beberapa khasiat farmakologi seperti sebagai antikoagulan, antitrombolitik, antitumor, antivirus, imunomodulator, antioksidan, reduksi lemak darah, antikomplemen, antiinflamasi, perlindungan pencernaan, melawan hepatopaty, uropaty, renalpaty (Wasahua, 2014).

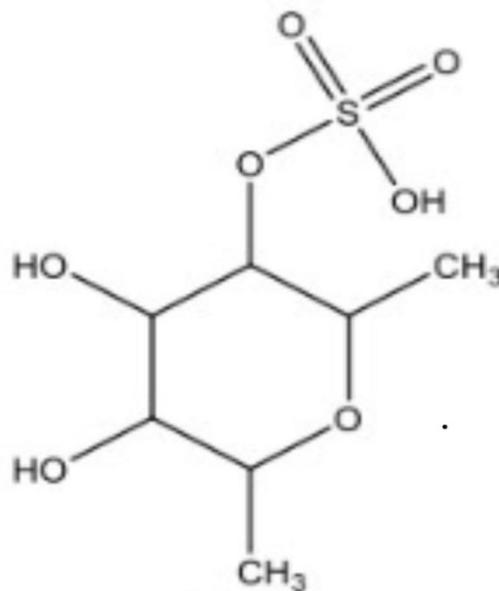
II.2 Fukoidan

Fukoidan merupakan senyawa polisakarida kompleks yang ditemukan dalam ganggang cokelat. Secara umum, fukoidan tersusun atas sulfated fucose sebagai komponen utama dan monomer karbohidrat lainnya dalam jumlah yang lebih sedikit. Fukoidan dari spesies ganggang cokelat yang berbeda akan memiliki komponen penyusun yang berbeda. Selain itu, karakteristik fukoidan juga dipengaruhi oleh metode ekstraksi yang digunakan. Perbedaan karakteristik tersebut menyebabkan keberagaman aktivitas farmakologis fukoidan. Salah satu aktivitas biologi fukoidan yang banyak diteliti adalah antiinflamasi. Secara molekular, fukoidan diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), penghambatan stimulasi sitokin proinflamasi dan molekul adesi sel, serta penghambatan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B (Hikariasti, 2019).

II.2.1 Struktur Fukoidan

Fukoidan dicirikan dengan gugus polisakarida sulfat yang mengandung fukosa tertentu yang tidak hanya memiliki tulang punggung yang dibangun dari (1 \rightarrow 3) -linked α -l-fukopiranosil atau pergantian (1 \rightarrow 3) -

dan (1→4) -linked α -l residu fukopiranosil tetapi juga termasuk galaktofukan tersulfat dengan tulang punggung yang dibangun dari (1→6)- β -D-galaktodan/atau unit (1→2)- β -D-mannopiranosil dengan fukosa atau fuko-oligosakarida yang bercabang dan/atau asam glukuronat, xilosa, atau substitusi glukosa. Senyawa fukoidan mengandung gugus sulfat (HSO_4^-) yang diharapkan juga dapat berfungsi sebagai farmakofor (Kurniawan et al, 2022).



Gambar 1. Struktur Senyawa Fukoidan

II.3 Aorta Jantung

Jantung adalah organ otot yang berongga dan berukuran sebesar kepalan tangan. Fungsi utama jantung adalah memompa darah ke pembuluh darah dengan kontraksi ritmik dan berulang. Jantung normal terdiri dari empat ruang, 2 ruang jantung atas dinamakan atrium dan 2 ruang jantung di bawahnya dinamakan ventrikel, yang berfungsi sebagai pompa.

Dinding yang memisahkan kedua atrium dan ventrikel menjadi bagian kanan dan kiri dinamakan septum. Darah yang melepaskan karbondioksida, mengalami oksigenasi di paru-paru, selanjutnya darah ini menjadi berwarna merah. Darah merah ini kemudian menuju atrium kiri melalui keempat vena pulmonalis. Dari atrium kiri, darah mengalir ke ventrikel kiri melalui katup mitral dan selanjutnya dipompakan ke aorta (Leyh, 1999 & Ivanali, 2019).

Katup aorta terdiri dari 3 daun katup yang terdapat pada pangkal aorta. Katup ini akan membuka pada saat ventrikel kiri berkontraksi sehingga darah akan mengalir keseluruh tubuh. Sebaliknya katup akan menutup pada saat ventrikel kiri relaksasi, sehingga mencegah darah masuk kembali kedalam ventrikel kiri. Pembuluh darah yang terdiri dari arteri, arteriole, kapiler dan venula serta vena merupakan pipa darah dimana didalamnya terdapat sel-sel darah dan cairan plasma yang mengalir keseluruh tubuh. Pembuluh darah berfungsi mengalirkan darah dari jantung ke jaringan serta organ2 diseluruh tubuh dan sebaliknya. Arteri, arteriole dan kapiler mengalirkan darah dari jantung keseluruh tubuh, sebaliknya vena dan venula mengalirkan darah kembali ke jantung (Ivanali, 2019).

Insiden tertinggi penyakit katup adalah pada katup aorta. Kecenderungan menyerang katup jantung kiri dikaitkan dengan tekanan hemodinamik yang relatif besar. Teori yang ada menyatakan bahwa tekanan hemodinamik yang tinggi berkorelasi meningkatkan derajat deformitas katup. Insidens penyakit katup aorta atau mitralis sering terjadi

sebagai lesi tersendiri. Selain penyakit rematik, dikenal beberapa penyebab lain yang semakin sering menimbulkan perubahan bentuk dan malfungsi katup yaitu destruksi katup oleh endokarditis bakterialis, defek jaringan penyambung sejak lahir, dan disfungsi atau ruptur otot papillaris karena aterosklerosis coroner (Asriyani, 2013).

II.4 Simvastatin

Obat golongan statin yang biasa digunakan untuk pasien hiperkolesterolemia adalah simvastatin. Mekanisme kerja simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol dan LDL yaitu dengan cara menghambat enzim 3- hidroksi-3-metilglutaril (HMG CoA) reduktase. Obat ini yang akan menghambat aktivitas enzim HMG CoA reduktase yang mengubah AsetilCoA menjadi asam mevalonate. Saat proses sintesis kolesterol di hati, simvastatin dapat meningkatkan aktivitas reseptor LDL sehingga kecepatan metabolisme LDL oleh hati akan menjadi lebih cepat sehingga kadar LDL akan berkurang (Wulandari R et al, 2017).

Dosis awal obat simvastatin yaitu 10 mg dalam sehari, namun dapat dinaikkan dosisnya dengan interval 4 minggu hingga dosis maksimal 40 mg per harinya (Tjay, 2007). Dosis yang umum digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dan LDL sebesar 30-45% salah satunya yaitu simvastatin 20-40 mg (Mahwal I et al, 2022).

II.5 Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi telah lama dikenal sebagai salah satu metode pemeriksaan yang akurat. Perubahan histopatologis banyak digunakan sebagai metode dalam evaluasi kesehatan suatu organ, baik di laboratorium maupun di lapangan. Salah satu keuntungan besar penggunaan metode histopatologis adalah metode ini memungkinkan pemeriksaan organ target secara spesifik dan perubahan yang ditemukan pada organ biasanya lebih mudah dikenali. Selain itu, dengan melihat gambaran histopatologi, kerusakan-kerusakan yang terjadi di dalam tubuh dapat diketahui kemudian dikaitkan dengan kondisi lingkungan yang mungkin saja bisa menjadi faktor penyebab terjadinya kerusakan itu (Tahang, 2018).

Perubahan histopatologis yang umum ditemukan yaitu edema (pembengkakan sel), hiperplasia, epitel yang lepas dari jaringan di bawahnya, fusi (peleburan) lamela sekunder akibat hiperplasia epitelium insang, dan hilangnya struktur lamela sekunder. Kerusakan lain yang biasanya juga ditemukan yaitu *clubbing* (jaringan berbentuk seperti pemukul bisbol) (Tahang, 2018).

Histoteknik atau teknik histologi merupakan ilmu atau seni mengenai persiapan organ, jaringan, atau bagian jaringan, untuk dapat diamati dan ditelaah. Pengamatan dan penelaahan biasanya dilakukan dengan bantuan mikroskop karena struktur jaringan secara terperinci pada dasarnya sangat kecil dan tak memungkinkan untuk dilihat dengan mata telanjang, Selain dilekatkan pada kaca preparat, spesimen biasanya dilindungi atau ditutupi

dengan kaca atau plastik yang tipis dan tembus pandang. Pembuatan preparat dengan metode parafin merupakan suatu metode yang paling umum digunakan. Metode ini banyak digunakan karena pembuatannya lebih mudah dan lebih cepat serta material kering dapat disimpan lebih lama. Kelebihan metode ini yaitu irisan jauh lebih tipis daripada menggunakan metode beku atau metode seloidin. Tebal irisan dengan metode beku rata-rata di atas 10 mikron, tetapi dengan metode parafin tebal irisan dapat mencapai rata-rata 6 mikron. Kelemahan dari metode ini yaitu jaringan menjadi keras, mengerut, dan mudah patah. Jaringan-jaringan yang besar tidak dapat dikerjakaan dengan menggunakan metode ini karena sebagian besar enzim yang terdapat pada jaringan akan larut (Tahang, 2018).

Tahapan dalam persiapan preparat adalah fiksasi, dehidrasi, clearing, impregnasi dan embedding, blocking dan trimming, pemotongan, pewarnaan, dan perekatan jaringan. Fiksasi merupakan tahap awal pembuatan preparat histologi yang dilakukan agar tidak terjadi autolisis dan dekomposisi postmortem suatu jaringan atau organ. Selain itu, fiksasi akan membuat jaringan lunak menjadi padat. Hal ini karena bahan fiksatif akan mengkoagulasi protein dalam sel dan jaringan. Fiksasi juga bertujuan untuk mengawetkan morfologi dan komposisi jaringan sehingga jaringan tetap seperti keadaan semula sewaktu hidup, serta memudahkan pemulasan atau pewarnaan jaringan yang akan dilakukan pada tahapan selanjutnya.

Setelah fiksasi, tahap selanjutnya yaitu dehidrasi jaringan. Dehidrasi dilakukan untuk mengeluarkan seluruh cairan yang terdapat di dalam jaringan yang telah difiksasi sehingga nantinya dapat diisi dengan parafin atau zat lainnya yang dipakai untuk membuat blok preparat. Hal ini perlu dilakukan karena air tidak dapat bercampur dengan cairan parafin atau zat lainnya yang dipakai untuk membuat blok preparat. Penarikan air keluar dari sel/jaringan dilakukan dengan cara merendam jaringan dalam bahan kimia yang berfungsi sebagai dehidrator (penarik air) yang secara progresif konsentrasinya meningkat, yakni alkohol. Selanjutnya, dijernihkan dalam xylol (*clearing*), sebelum akhirnya ditanam dalam parafin (*embedding*).

Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) merupakan jenis pewarnaan yang paling umum dipakai. Prosedur ini digunakan dalam proses pembuatan preparat histopatologi dari berbagai spesies hewan, sakit atau mati, dan memerlukan pemeriksaan histopatologi untuk peneguhan diagnosis hewan yang bersangkutan. Pada pulasan HE, kompleks warna hemaktosilin berwarna ungu tua. Pewarna eosin memberikan warna merah muda sampai merah pada komponen jaringan yang tidak terpulau ungu-biru oleh hemaktosilin. Hematoksilin bekerja sebagai pewarna basa. Zat ini mewarnai unsur basofilik pada jaringan. Eosin bersifat asam serta memulas komponen asidofilik pada jaringan. Jaringan yang telah diwarnai dapat dibuat preparat yang lebih awet dengan cara mounting yaitu proses perekatan sayatan jaringan pada kaca sediaan menggunakan bahan

perekat (*adhesive*) kemudian diamati di bawah mikroskop. Mikroskop yang biasa digunakan adalah mikroskop binokuler (Tahang, 2018).

II.6 Proses Pembekuan Darah

Hemostasis merupakan peristiwa penghentian perdarahan akibat putusya atau robeknya pembuluh darah, sedangkan trombosis terjadi ketika endotelium yang melapisi pembuluh darah rusak atau hilang. Kedua proses ini mencakup pembekuan darah (koagulasi) dan melibatkan pembuluh darah, agregasi trombosit, serta protein plasma baik yang menyebabkan pembentukan maupun yang melarutkan platelet.

Salah satu hal yang berperan penting dalam hemostasis normal adalah trombosit. Trombosit akan beragregasi membentuk sumbat trombosit. Jika pada hemostasis terjadi hambatan maka mengakibatkan perdarahan spontan, sedangkan jika hemostatis terjadi berlebihan mengakibatkan terbentuknya trombus. Trombus terbentuk karena trombosit melekat pada permukaan endotel pembuluh darah yang mengalami kerusakan. Aktivasi trombosit dan agregasi trombosit ini berperan penting dalam proses trombosis arteri, serangan jantung, dan stroke.

Antikoagulan adalah zat yang digunakan untuk mencegah terjadinya pembekuan darah. Antikoagulan digunakan untuk mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah yaitu dengan cara mengikat kalsium atau dengan menghambat pembentukan trombin yang diperlukan untuk mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan (Shalelah A et al, 2015).

II.7 Lipid

II.7.1 *High Density Lipoprotein (HDL)*

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan salah satu jenis profil lipid dengan mekanisme kerja dalam mengangkut kolesterol jahat dari endotel pembuluh darah sehingga tidak terjadinya akumulasi kolesterol dalam endotel pembuluh darah dan kemudian akan dibuang melalui saluran pencernaan (Rafsanjani, et al, 2019). HDL adalah lipoprotein yang mengandung banyak protein dan sedikit lemak. Selain itu, HDL juga disebut sebagai lemak yang baik karena juga dapat membersihkan kolesterol LDL dari dinding pembuluh darah dengan mengangkutnya kembali ke hati (Ridayani et al, 2018).

HDL berperan memperlambat proses aterosklerosis, dimana yang terbentuk pada organ hati dan usus sebelum memasuki pembuluh darah. Setelah disekresikan ke dalam darah, HDL mengalami perubahan akibat interaksi dengan kilomikron dan *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)* sehingga saling bertukar lipid dan lemak. Selain itu, HDL juga menyerap kolesterol dari permukaan sel dan dari lipoprotein lain serta mengubahnya menjadi ester kolesterol. Ester kolesterol tersebut kemudian dikembalikan ke hati, sehingga HDL dapat dikatakan berperan dalam transport kolesterol terbalik (*reverse cholesterol transport*) (Rafsanjani, et al, 2019).

II.7.2 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan lipoprotein yang paling banyak mengangkut kolesterol. Jika kadar LDL dalam darah terlalu tinggi,

8 maka akan semakin terbentuk plak kolesterol pada pembuluh darah. Sehingga LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat. Kadar LDL yang berlebihan dalam darah akan mengakibatkan terjadinya peningkatan lapisan lemak di bawah jaringan kulit. Akumulasi lemak yang berlebih tersebut dikenal sebagai obesitas (Ridayani et al, 2018). Sekitar 70% kolesterol total terdapat di dalam LDL. LDL sendiri terdiri dari 25% protein dan 75% lipid yang diantaranya yaitu 35% kolesterol ester, 10% kolesterol bebas, 10% trigliserida dan 20% fosfolipid (Jim E, 2013).

II.7.3 Trigliserida

Trigliserida merupakan salah satu jenis lemak yang terdapat dalam darah dan organ tubuh lainnya. Trigliserida dibentuk dari gliserol dan lemak yang terkandung dalam makanan yang dikonsumsi secara berlebihan. Kelebihan kalori diubah menjadi trigliserida yang disimpan dibawah kulit, sehingga asupan kalori yang lebih tinggi dari yang dibutuhkan mampu meningkatkan pembentukan trigliserida. Trigliserida berfungsi sebagai transpor dan penyimpanan lemak, selain itu trigliserida juga digunakan sebagai sumber energi utama didalam tubuh, salah satunya untuk menyediakan energi bagi proses metabolik (Adi et al, 2019).

Penumpukan lemak yang berlebihan pada penderita obesitas dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan jumlah asam lemak bebas (Free Fatty Acid/ FFA) yang dihidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) endotel. Peningkatan ini memicu produksi oksidan yang berefek negatif terhadap retikulum endoplasma dan mitokondria. FFA yang dilepaskan karena

adanya penimbunan lemak yang berlebihan juga menghambat terjadinya lipogenesis sehingga menghambat klirens serum triasilgliserol sehingga mengakibatkan peningkatan kadar trigliserida darah (hipertrigliseridemia) (Putri S dan A D, 2015).

II.8 Diet Tinggi Lemak (DTL)

Mekanisme terjadinya hiperlipidemia dapat dilakukan dengan eksperimental pada hewan yang diberikan diet tinggi lemak, sehingga dengan pemberian diet tinggi lemak dapat meningkatkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), kolesterol total dan trigliserida serta dapat menurunkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Harsa, 2014). Modifikasi dari *Western Type Diet* (WTD) dengan komposisi 15,8% lemak dan 1,25% kolesterol merupakan diet tinggi kolesterol dan dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis (Godfrey S and Catherin A, 2005).