

SKRIPSI

UJI AKTIVITAS ANTI AGREGASI PLATELET ISOLAT POLISAKARIDA SULFAT DARI ALGA COKELAT (*Sargassum polycystum*) SECARA IN VITRO

IN VITRO TEST OF ANTI PLATELET AGGREGATION ACTIVITY OF SULFATED POLYSACCHARIDES ISOLATE FROM BROWN ALGAE (*Sargassum polycystum*)

Disusun dan diajukan oleh

NURUL SYAMSIYAH AL KAUTSAR

N011 17 1057



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI AKTIVITAS ANTI AGREGASI PLATELET ISOLAT POLISAKARIDA
SULFAT DARI ALGA COKELAT (*Sargassum polycystum*) SECARA IN
VITRO**

**IN VITRO TEST OF ANTI PLATELET AGGREGATION ACTIVITY OF
SULFATED POLYSACCHARIDES ISOLATE FROM BROWN ALGAE
(*Sargassum polycystum*)**

SKRIPSI

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

**NURUL SYAMSIYAH AL KAUTSAR
N011 17 1057**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI AKTIVITAS ANTI AGREGASI PLATELET ISOLAT POLISAKARIDA
SULFAT DARI ALGA COKELAT (*Sargassum polycystum*) SECARA IN
VITRO**

NURUL SYAMSIYAH AL KAUSAR

N011 17 1057

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt.
NIP. 19630801 199003 1 001

Pada tanggal 25 Mei 2021

LEMBAR PENGESAHAN

**UJI AKTIVITAS ANTI AGREGASI PLATELET ISOLAT POLISAKARIDA
SULFAT DARI ALGA COKELAT (*Sargassum polycystum*) SECARA IN
VITRO**

**IN VITRO TEST OF ANTI PLATELET AGGREGATION ACTIVITY OF
SULFATED POLYSACCHARIDES ISOLATE FROM BROWN ALGAE
(*Sargassum polycystum*)**

Disusun dan diajukan oleh:

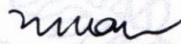
**NURUL SYAMSIYAH AL KAUTSAR
N011 17 1057**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Fakultas Farmasi Universitas
Hasanuddin
pada Tanggal 25 Mei 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



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

Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt.
NIP. 19630801 199003 1 001

Pt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Nurul Syamsiyah Al Kautsar
NIM : N011171057
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Uji Aktivitas Anti Agregasi Platelet Isolat Polisakarida Sulfat dari Alga Cokelat (*Sargassum polycystum*) Secara In Vitro adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 25 Mei 2021



Yang Menyatakan


Nurul Syamsiyah Al Kautsar

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. rer-nat. Marianti A. Manggau, Apt. selaku pembimbing utama dan penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi serta meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam penelitian dan pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu.
2. Bapak Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu.
3. Ibu Dr. Latifah Rahman, DEES., Apt. dan Ibu Suhartina Hamzah, S.Si., M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi

Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

5. Teman-teman sepenelitian Amelia Horas, Annisa Erika Savitri, Risky Nurcahyani, Selin Ariani Pabisa, Achmad Luthfi, Nurushofa Aulia, Nur Syafebriani Fitri, Nur Zadila, dan A. Nurul Agustiani yang telah saling membantu dari awal pengerjaan penelitian hingga selesai.
6. Teman-teman Kendari Squad, Nurul Inaya Muhtar, Suci Ananda Putri, Arfian Junior Amir, dan Achmad Luthfi, yang telah membantu penulis, memberikan semangat, serta dukungan dalam menyusun skripsi ini.
7. Teman-teman Anak Basket, yang selalu memberikan semangat dan dukungan kepada penulis, terima kasih telah memberikan banyak kesan, kebersamaan, canda, dan tawa terutama selama proses perkuliahan dan juga selama praktikum.
8. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM), terima kasih telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak terlupakan terutama dalam kepanitiaan, serta membantu dalam mengukir kisah selama kuliah baik di dalam kelas maupun di Laboratorium.
9. Teman-teman dari GG Squad yang selalu memberikan perhatian, dukungan, dan semangat kepada penulis dalam menyusun skripsi.
10. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu

Terkhusus Ayah dan Ibu penulis yang senantiasa selalu mendoakan penulis, memberikan perhatian, cinta, dan kasih sayang yang tak terhingga kepada penulis, memberikan dukungan baik moril maupun materi, selalu memberikan semangat kepada penulis selama penulis berkuliah hingga penulis menyelesaikan skripsi ini serta Saudara penulis yang selalu memberikan semangat kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 25 Mei 2021



Nurul Syamsiyah Al Kautsar

ABSTRAK

NURUL SYAMSIYAH AL KAUTSAR. Uji Aktivitas Anti Agregasi Platelet Isolat Polisakarida Sulfat dari Alga Cokelat (*Sargassum polycystum*) Secara In Vitro. (dibimbing oleh Marianti A Manggau dan Syaharuddin Kasim).

Sargassum polycystum merupakan salah satu jenis alga cokelat yang mengandung senyawa polisakarida sulfat. Senyawa polisakarida sulfat mengandung senyawa fucoidan yang telah diteliti memiliki aktivitas antioksidan, anti inflamasi, antitumor, dan anti koagulan. Namun pada penelitian yang membahas terkait agregasi platelet pada senyawa polisakarida sulfat (*Sargassum polycystum*) belum dilakukan sebelumnya. Agregasi platelet berkaitan dengan koagulasi dimana aktivasi platelet dapat menyebabkan pembentukan *plug* dan memicu terjadinya koagulasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas anti agregasi platelet senyawa polisakarida sulfat dari alga cokelat (*Sargassum polycystum*) secara in vitro. Uji in vitro dilakukan melalui metode turbidimetri dengan membandingkan persen agregasi platelet pada kelompok isolat polisakarida sulfat 10 ppm, isolat polisakarida sulfat 25 ppm, isolat polisakarida sulfat 62,5 ppm, larutan asetosal 80 ppm dan air deionisasi. Hasil penelitian menunjukkan % agregasi platelet pada *Platelet Rich Plasma* dengan isolat polisakarida sulfat 10, 25, dan 62,5 ppm, larutan asetosal 80 ppm dan air deionisasi yaitu 17,54%, 15,16%, 13,86%, 8,19%, dan 59,91%. Isolat polisakarida sulfat (*Sargassum polycystum*) memberikan aktivitas antiagregasi yang tidak berbeda signifikan dengan aspirin. Demikian juga isolat polisakarida sulfat antara konsentrasi 10, 25 dan 62,5 ppm tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa isolat polisakarida sulfat dari alga cokelat (*Sargassum polycystum*) memiliki aktivitas sebagai anti agregasi platelet .

Kata Kunci : Alga cokelat, polisakarida sulfat, antiplatelet, *Sargassum polycystum*

ABSTRACT

NURUL SYAMSIYAH AL KAUTSAR. In Vitro Test Of Anti Platelet Aggregation Activity Of Sulfated Polysaccharides Isolate From Brown Algae (*Sargassum Polycystum*) (supervised by Marianti A Manggau and Syaharuddin Kasim).

Sargassum polycystum is a type of brown algae that contains sulfated polysaccharide compounds. Sulfate polysaccharide compounds contain fucoidan which has been studied to have antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, and anti-coagulant activities. However, research of platelet aggregation in sulfate polysaccharide (*Sargassum polycystum*) has never been done before. Platelet aggregation is related to coagulation where platelet activation can lead to plug formation and trigger coagulation. The purpose of this research was to determine the activity of platelet aggregation of sulfated polysaccharide from brown algae (*Sargassum polycystum*) using in vitro method. The in vitro test was carried out through the turbidimetric method by comparing percent of platelet aggregation in the group of 10 ppm sulfate polysaccharide isolates, 25 ppm sulfate polysaccharide isolates, 62.5 ppm sulfate polysaccharide isolates, 80 ppm acetosal solution and deionized water. The results showed the percentage of platelets in Platelet Rich Plasma with 10 ppm sulfate polysaccharide isolates, 25 ppm sulfate polysaccharide isolates, 62.5 ppm sulfate polysaccharide isolates, 80 ppm acetosal solution and deionized water namely 17.54%, 15.16%, 13,86%, 8.19%, and 59.91%. Polysaccharide sulfate (*Sargassum polycystum*) provides antiaggregation activity that is not significantly different from the acetosal and between concentrations 10, 25 and 62.5 ppm of sulfate polysaccharides were not significantly different too. From this research, it can be concluded that the sulfate polysaccharide isolate from brown algae (*Sargassum polycystum*) have anti-platelet aggregation activity.

Keywords: Brown Algae, Sulfated Polysaccharides, antiplatelet, *Sargassum polycystum*

DAFTAR ISI

	halaman
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	v
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	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Alga	5
II.2. Alga Cokelat	6
II.2.1 Tinjauan Umum Alga Cokelat	6
II.2.2 Klasifikasi Alga Cokelat	7
II.2.3 Kandungan Kimia Alga Cokelat	7
II.3. Polisakarida Sulfat	8
II.3.1 Tinjauan Umum Polisakarida Sulfat	8

II.3.2 Fukoidan	9
II.3.3 Alginat	11
II.4. Tinjauan tentang Sistem Hemostasis	12
II.4.1 Mekanisme Hemostasis	13
II.5. Tinjauan Umum mengenai Platelet	15
II.5.1 Definisi Platelet	15
II.5.2 Mekanisme Agregasi Platelet	16
II.6. Obat Anti Agregasi Platelet	18
II.6.1 Penghambat Sintesis Prostaglandin	19
II.6.2 Penghambat ADP	20
II.6.3 Blokade Reseptor Glikoprotein IIb/IIIa pada Platelet	20
II.6.4 Dipiridamol dan Kilostazol	21
II.7. Metode Pengujian Agregasi Platelet	22
II.7.1 Metode Light Transmission Platelet Aggregation (LTA)	23
II.7.2 Metode <i>Bleeding Time</i>	23
II.7.3 Metode <i>Whole blood aggregometry</i> (WBA)	23
BAB III METODE PENELITIAN	25
III.1. Alat dan Bahan	25
III.2. Metode Kerja	25
III.2.1 Pembuatan Larutan ADP	25
III.2.2 Pembuatan Larutan Asetosal	25
III.2.3 Pembuatan Larutan Uji	26
III.2.4 Pembuatan <i>Platelet Rich Plasma</i> (PRP)	26

III.2.5 Pengujian Agregasi	26
III.2.6 Pengujian Kualitatif Aluminium	27
III.2.7 Analisis Data	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
IV.1 Hasil Uji Kualitatif Aluminium	28
IV.2 Hasil Uji Agregasi Platelet	28
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	32
V.1 Kesimpulan	32
V.2 Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Ciri dan Pembagian Alga Secara Umum	5
2. Hasil Uji Pendistribusian Data	42
3. Hasil Uji One-Way-Anova	42
4. Hasil Uji Post Hoc Tukey	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Struktur Fukoidan	10
2. Struktur Alginat	12
3. Proses Koagulasi Darah	15
4. Mekanisme Kerja Obat Anti Platelet	19
5. Pengujian Kualitatif Aluminium	28
6. Grafik Rata-rata Persen Agregasi	30
7. Penimbangan Isolat Polisakarida Sulfat	38
8. Proses Sonikasi	38
9. Proses Pengenceran Isolat Polisakarida Sulfat	38
10. Pembuatan Larutan Asetosal	38
11. Pembuatan Larutan ADP	39
12. <i>Platelet Rich Plasma</i> (PRP)	39
13. Proses Pengadukan Menggunakan <i>Thermomixer</i>	39
14. Pengukuran Absorbansi Plasma Menggunakan Spektrofotometer UV-VIS	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Uji Aktivitas Anti Platelet	37
2. Dokumentasi Penelitian	38
3. Perhitungan % Agregasi Platelet dan % Inhibisi Agregasi Platelet	40
4. Data Hasil Analisis Statistik	42
5. Surat Permohonan Pembelian Darah	44

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Salah satu penyakit kardiovaskular yaitu penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian nomor 1 di dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* pada tahun 2016 diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular. Angka ini mewakili 31% dari angka kematian di seluruh negara. Dari angka kematian tersebut 85% disebabkan oleh serangan jantung dan stroke (*World Health Organization*, 2016).

Aterosklerosis dan komplikasinya merupakan penyebab utama penyakit jantung koroner. Ada beberapa faktor risiko yang dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit jantung koroner yaitu merokok, obesitas, jenis kelamin, hipertensi, diabetes melitus, dan hiperkolesterolemia. Pecahnya plak aterosklerosis akan menginduksi adhesi dan aktivasi platelet sehingga mendorong pelepasan Adenosin Difosfat (ADP) dan Tromboksan A₂ (TxA₂) dari platelet yang menyebabkan vasokonstriksi dan aktivasi platelet pada arteri koroner sehingga aliran darah yang kaya akan oksigen menuju ke jantung menjadi terhambat (*Wells et al.*, dan *Themistocleous et al.*, 2017).

Terapi anti agregasi platelet merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengurangi resiko penyakit kardiovaskular. Terapi ini terbukti efektif dalam mencegah gejala dari penyakit jantung koroner, sindrom koroner akut, penyakit arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular (Majithia and Bhatt, 2019). Aspirin merupakan salah satu obat yang digunakan sebagai antiplatelet dan dosis aspirin yang direkomendasikan oleh *American Heart Association* (AHA) sebagai antiplatelet adalah 75-162 mg/hari. Aspirin merupakan obat golongan anti inflamasi non steroid yang menghambat pembentukan enzim siklooksigenase secara non selektif. Enzim siklooksigenase bertanggung jawab dalam pembentukan prostanoid termasuk prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan A₂ (TxA₂). Aspirin menghambat sintesis TxA₂ dari asam arakidonat dimana TxA₂ ini berfungsi untuk menginduksi agregasi platelet. Akan tetapi penggunaan aspirin jangka panjang dapat menyebabkan resiko pendarahan gastrointestinal (Paper et al., 2017).

Sebuah tinjauan studi observasional menunjukkan resiko komplikasi gastrointestinal adalah sekitar 1-2 per 1000 per tahun pada usia 60 tahun dan meningkat menjadi 7 per 1000 per tahun pada usia 80 tahun (World Health Organization, 2020). Dan dalam sebuah survei, 15% pasien yang diberikan aspirin mengalami gejala pendarahan pada gastrointestinal bagian atas dan pada survei endoskopi pasien yang diobati dengan aspirin dosis ≤ 325 mg dilaporkan 11% pasien mengalami

ulkus gastroduodenal (Lavie et al., 2017). Karena efek samping dari aspirin sebagai antiplatelet ini mendorong peneliti untuk mencari terapi lain untuk mengatasi anti agregasi platelet dengan efek samping minimal.

Alga cokelat kaya akan molekul bioaktif seperti protein, asam amino, polisakarida, asam lemak, vitamin, mineral, serat makanan, sterol, pigmen, polifenol, dll (Dobrinčić et al., 2020). Alga cokelat memiliki jenis yang berbeda-beda salah satunya adalah *Sargassum* yang mengandung alginat, laminarin, karaginan, dan fukoidan. Fukoidan merupakan jenis senyawa polisakarida sulfat kompleks yang ditemukan terutama dalam matriks dinding sel berbagai alga cokelat (Kartiningsih et al., 2019). Fukoidan merupakan heteropolisakarida yang larut dalam air yang terdiri dari gugus L-fukosa dan sulfat, komponen monosakarida utamanya adalah L-fucose-4-sulfate (Wang et al., 2019). Penelitian mengenai fukoidan menunjukkan berbagai efek positif seperti antioksidan, anti inflamasi, antitumor, dan sifat anti koagulan yang sangat baik (Ullah et al., 2019). Fukoidan juga memiliki aktivitas antiplatelet melalui kandungan fukosa yang menghambat pembentukan agregasi pada manusia (Zhao et al., 2012). Berdasarkan penelitian Manggau et al (2019) melaporkan bahwa fraksi liofilisasi dari ekstrak alga cokelat (*Sargassum ilicifolium*) yang mengandung senyawa flavonoid dan fukoidan menunjukkan aktivitas anti agregasi platelet yang sama dengan aspirin namun tidak memiliki efek samping gastritis seperti aspirin.

Oleh karena itu, telah dilakukan penelitian mengenai isolat polisakarida sulfat yang berasal dari Alga Cokelat (*Sargassum polycystum*) untuk melihat aktivitas anti agregasi plateletnya. Pengujian dilakukan secara in vitro menggunakan darah tikus wistar (*Rattus novergicus*) dan aspirin sebagai kontrol positif. Pengujian aktivitas anti platelet dilakukan dengan mengukur kekeruhan *Platelet Rich Plasma* (PRP) sebelum dan sesudah diinduksi oleh *Adenosine Diphosphate* (ADP) menggunakan spektrofotometer (Inayah, 2015).

I.2 Rumusan Masalah

Apakah isolat polisakarida sulfat dari alga cokelat (*Sargassum polycystum*) memiliki aktivitas sebagai anti agregasi platelet secara in vitro?

I.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui aktivitas anti agregasi platelet isolat polisakarida sulfat dari alga cokelat (*Sargassum polycystum*) secara in vitro.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Alga

Alga terdiri dari mikroalga dan makroalga. Mikroalga adalah spesies uniselular atau multiselular sederhana yang tumbuh secara cepat, dapat bertahan hidup pada kondisi dan lingkungan dengan tekanan ekstrem seperti panas, dingin, anaerob, salinitas, foto oksidasi, tekanan osmotik, dan paparan radiasi ultraviolet (UV). Makroalga umumnya hidup pada habitat laut, merupakan spesies multiselular, namun tidak memiliki akar, batang atau daun yang nyata. Makroalga memiliki taloid atau stipe yang fungsinya menyerupai akar dan batang (Oktarina, 2017). Alga merupakan ganggang yang hidup di laut dan tergolong dalam divisi *thallophyta*. Klasifikasi alga berdasarkan kandungan pigmen terdiri dari 4 kelas, yaitu alga hijau (Chlorophyta), alga merah (Rhodophyta), alga coklat (Phaeophyta) dan alga hijau-biru (Cyanophyta). Berikut tabel mengenai ciri dan pembagian alga secara umum (Kasim, 2016).

Tabel 1. Ciri dan Pembagian Alga Secara Umum

Kelas	Pigmen	Dinding Sel	Penyebaran dan Jumlah spesies
Alga Hijau / Chlorophyta	Klorofil a, b, α , β karotin, dan lutein	Selulosa	Menyebar di laut dan di perairan umum dengan jumlah spesies sekitar 1.200 jenis
alga merah/ Rhodophyta	Klorofil a, b, fikosianin, phycoerythrin, α , dan β karotin	Selulosa karaginan, dan agarose	Sekitar 98% ditemukan di perairan laut dengan jumlah

			spesies sekitar 9.000 jenis
alga coklat / Phaeophyta	Klorofil a, c, fucoxantin, β dan lutein	Selulosa dan alginat	Sebanyak 99,7% alga ini ditemukan di laut dan diperkirakan jumlah spesiesnya adalah 2000 jenis
alga hijau-biru / Cyanophyta	Klorofil a, fikosianin, phycoerythrin, β karotin, dan lutein	Selulosa glikoprotein	Umumnya ada di perairan umum sekitar 75% dan hanya sekitar 25% di perairan laut

Sumber : Kasim, M., 2016. *Makro Alga*. Penebar Swadaya, Jakarta.

II.2 Alga Cokelat

II.2.1 Tinjauan Umum Alga Cokelat

Alga ini berbentuk multiseluler dan uniseluler. Alga coklat mengandung klorofil serta pigmen-pigmen berwarna coklat untuk melangsungkan proses fotosintesis. Beberapa spesies dari alga coklat mempunyai morfologi yang mirip dengan tumbuhan tingkat tinggi karena mempunyai bentuk yang sempurna yang menyerupai batang, pangkal batang, daun, semacam akar, semacam bunga, dan bahkan semacam buah diantara daun-daunnya. Alga ini berwarna kecoklatan karena memiliki pigmen fikosantin selain klorofil, karoten, dan xantofil. Xantofil merupakan pigmen yang paling dominan pada alga coklat karena pigmen ini yang memberikan warna coklat pada alga coklat. Beberapa contoh spesies di antaranya *Laminaria* sp., *Fucus* sp., *Turbinaria* sp., *Sargassum* sp., *Ectocarpus* sp., dan *Makrocystis* sp (Kasim, 2016).

Sargassum sp. adalah salah satu jenis alga coklat yang banyak tumbuh subur di daerah tropis dengan suhu perairan sekitar 27,25 -

29,30°C dan kadar garam (salinitas) 32-33,5 %. Intensitas sinar matahari yang dibutuhkan oleh spesies ini agar dapat tumbuh optimal adalah sekitar 6.500 - 7.500 lux. *Sargassum* sp. tumbuh berumpun dengan uraian cabang-cabang panjang talus mencapai 1 - 3 m. Pada setiap percabangan terdapat gelembung udara berbentuk bulat (*bladder*) yang berguna untuk mengapung ke permukaan air agar mendapatkan intensitas cahaya matahari yang cukup. *Sargassum* merupakan genus yang sangat besar dan memiliki sekitar 400 spesies yang menyebar di seluruh dunia (Basmal et al., 2013).

II.2.2 Klasifikasi Alga Cokelat

Spesies *Sargassum* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *Sargassum polycystum*. Berikut adalah klasifikasi dari *Sargassum polycystum*. menurut Firdaus (2019) :

Divisi : Phaeophyta

Kelas : Phaeophyceae

Ordo : Fucales

Famili : Sargassaceae

Genus : *Sargassum*

Spesies : *Sargassum polycystum*

II.2.3 Kandungan Kimia Alga Cokelat

Alga cokelat memiliki kandungan karbohidrat, protein, sedikit lemak, dan abu yang sebagian besar merupakan senyawa garam natrium dan kalium. Selain itu, rumput laut juga mengandung vitamin seperti vitamin A,

B1, B2, B6, B12 dan C, betakaroten, serta mineral seperti kalsium, fosfor, zat besi dan iodium (Anggadiredja et al., 2011).

Ganggang coklat mengandung pigmen klorofil a dan c; beta karoten; violasantin dan fukosantin; pirenoid dan filakoid (lembaran fotosintesis); cadangan makanan berupa laminarin; dinding sel yang terdapat selulosa dan algin. Kandungan mikro pada ganggang coklat berupa Cl, K, Na, magnesium, belerang, silikon, fosfor, kalsium, besi, iodium, dan brom (Anggadiredja et al., 2011).

II.3 Polisakarida Sulfat

II.3.1 Tinjauan Umum Polisakarida Sulfat

Polisakarida merupakan senyawa yang memiliki molekul yang mengandung banyak monosakarida yang disatukan dengan ikatan glikosida, tidak larut air, dan memiliki massa molekul yang tinggi. Hidrolisis lengkap akan mengubah polisakarida menjadi monosakarida. Polisakarida dibedakan menjadi dua jenis, yaitu polisakarida simpanan dan polisakarida struktural. Polisakarida simpanan berfungsi sebagai materi cadangan yang ketika dibutuhkan akan dihidrolisis untuk memenuhi kebutuhan gula bagi sel. Sedangkan polisakarida struktural berfungsi sebagai materi penyusun dari suatu sel atau keseluruhan organisme (Murray et al., 2012).

Polisakarida dari makroalga laut sangat berbeda dari polisakarida lain yang terkandung dalam tumbuhan darat seperti selulosa dan pati [18]. Dinding sel rumput laut coklat mengandung polisakarida tersulfasi yaitu

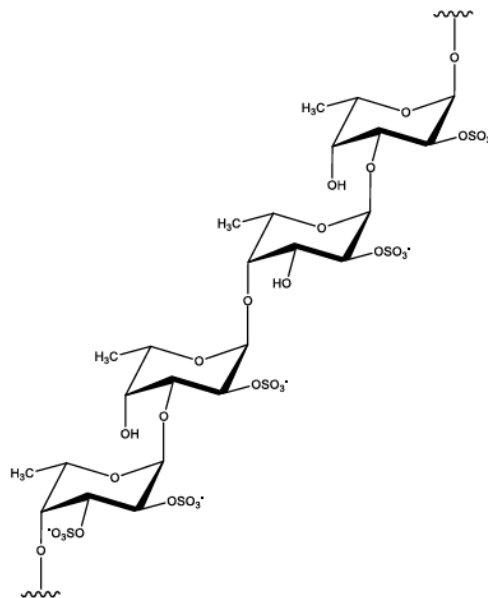
laminarin, alginat, dan fukoidan yang tidak ada pada jenis rumput laut lainnya. Ketiga jenis polisakarida alga ini memiliki karakteristik fisik dan kimia yang unik yang dipengaruhi oleh spesies, lokasi geografis, musim dan umur populasi (Dobrinčić et al., 2020).

II.3.2 Fukoidan

Fukoidan adalah polisakarida tersulfasi yang terutama terdiri dari fukosa yang dihubungkan oleh α - (1 \rightarrow 2) -, α - (1 \rightarrow 3) -, dan / atau α - (1 \rightarrow 4) - ikatan glikosidik dan sejenis fucan yang sebagian besar terdiri dari residu L-fukosa yang umum ditemukan dalam matriks dinding sel alga coklat. Fukoidan memiliki kisaran berat molekul yang sangat besar, yaitu, dari sekitar 7 kDa hingga 2379 kDa. Kandungan sulfatnya bervariasi antara 5% hingga 38%. Selain fukosa sebagai monosakarida utamanya, fukoidan juga mengandung monosakarida lain yaitu galaktosa, xilosa, manosa, glukosa, rhamnosa, dan asam glukuronat. Pada semua fukoidan dari berbagai spesies alga coklat, monosakarida utama adalah fukosa (Lim and Wan Aida, 2017).

Kandungan dan struktur fukoidan dipengaruhi beberapa hal antara lain lingkungan tempat tumbuh, jenis pelarut, musim, metode ekstraksi, spesies, suhu ekstraksi, dan umur panen. Ekstraksi fukoidan dilakukan melalui metode yang berbeda yaitu menggunakan pelarut asam, air dan garam kalsium. Ekstraksi fukoidan dengan asam digunakan untuk memecahkan ikatan antara polisakarida dengan protein di dalam sel. Penggunaan air biasanya divariasikan dengan suhu ekstraksi sehingga

dapat memecah interaksi non kovalen antara fukoidan dengan dinding sel. Dan penambahan garam kalsium digunakan untuk memisahkan alginat dari fukoidan (Sinurat and Kusumawati, 2017). Hasil identifikasi panjang gelombang menggunakan spektrofotometri UV pada fukoidan berbeda-beda tergantung jenis alga cokelatunya. Pada *Sargassum crassifolium* panjang gelombangnya berkisar antara 500-700 nm. Pada *Sargassum cristaefolium* panjang gelombangnya berkisar antara 320-700 nm. Pada *Sargassum polycystum* panjang gelombang yang diperoleh yaitu 236 nm (Ale et al., 2011).



Gambar 1. Struktur Fukoidan (Dobrinčić et al., 2020).

Selain itu, ciri utama fukoidan adalah mengandung gugus sulfat ester. Gugus sulfat dapat ditempatkan pada bidang ekuator, yaitu pada posisi C2 dan / atau C3, dan / atau pada bidang aksial yaitu pada posisi C4 dari fukosa. Gugus sulfat pada fukoidan berperan penting dalam

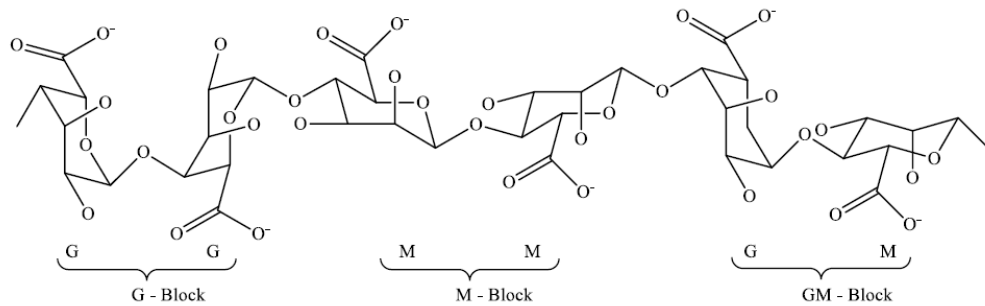
aktivitas biologisnya, dimana ditemukan bahwa peningkatan kandungan sulfat pada fukoidan meningkatkan aktivitas antikoagulan dan aktivitas antioksidannya dimana gugus sulfat bertindak sebagai gugus penarik elektron dalam polisakarida dan dengan demikian meningkatkan aktivitas pengikatan radikal (Lim et al., 2016).

Fukoidan merupakan salah satu molekul alga yang paling banyak diteliti dan penelitian telah menemukan bahwa fukoidan menunjukkan berbagai efek positif seperti antioksidan, anti-inflamasi, dan antitumor. Fukoidan juga semakin dipelajari tidak hanya karena potensinya sebagai agen antikoagulan dan antitrombotik seperti heparin tetapi juga karena non-toksisitas dan biodegradabilitasnya sebagai aditif fungsional untuk mengembangkan sistem pengiriman obat baru. Aktivitas biologis fukoidan berkorelasi erat dengan sifat fisikokimianya seperti berat molekul, jenis dan rasio konstituen monosakarida, ikatan glikosidik, derajat dan posisi sulfat (Ale et al., 2011; Lim and Wan Aida, 2017).

II.3.3 Alginat

Alginat merupakan suatu polimer linear memiliki berat molekul tinggi sehingga mudah menyerap air. Secara kimia, polimer alginat yang berantai lurus dan terdiri dari asam D-mannuronat dan asam L-guluronat dalam bentuk cincin piranosa melalui ikatan β -(1 \rightarrow 4). Alginat diperoleh dari dinding sel berbagai alga coklat yang tumbuh di laut yang lebih sejuk seperti *Microcystis*, *Laminaria* dan *Ascophyllum sp.* Selain itu, alginat dapat hadir dalam bentuk asam alginat maupun dalam bentuk garamnya

yang merupakan sekitar 40% bahan kering biomassa alga (Dobrinčić et al., 2020).



Gambar 2. Struktur Alginat (Dobrinčić et al., 2020).

Penelitian telah menunjukkan bahwa asam alginat memiliki efek positif dalam mencegah penyerapan logam berat dalam tubuh, menurunkan tekanan darah dan kolesterol, serta membantu penyerapan kolesterol. Selain itu, alginat dengan massa molekul lebih besar dari 50 kDa menunjukkan efek positif dalam pencegahan diabetes dan adipositas. Selain itu, asam alginat juga memiliki sifat anti karsinogenik dan efek penghambatan pada mikroorganisme seperti *Staphylococcus*, *Listeria*, *Salmonella* dan *Escherichia coli*. Karena sifat-sifatnya, alginat banyak digunakan oleh industri makanan sebagai penstabil, zat pengemulsi atau zat pengental, serta oleh industri kosmetik dan farmasi (Dobrinčić et al., 2020).

II.4 Tinjauan tentang Sistem Hemostasis

Hemostasis berasal dari kata 'haeme' yang berarti darah dan 'stasis' yang berarti menghentikan. Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan perdarahan secara spontan agar tubuh tidak terlalu banyak kehilangan darah apabila terjadi luka pada pembuluh darah sehingga

darah tetap cair dan mengalir secara lancar. Proses ini meliputi pembentukan agregasi platelet, pembekuan darah (koagulasi), dan pelarutan bekuan oleh protein plasma (Palta et al., 2014).

II.4.1 Mekanisme Hemostasis

Proses hemostasis pada keadaan normal terjadi karena adanya trauma, pembedahan, atau penyakit yang merusak lapisan endotel pembuluh darah dan darah dengan jaringan ikat subendotel. Kelangsungan hemostasis dipertahankan melalui proses keseimbangan antara perdarahan dan platelet yang melibatkan komponen sistem vaskular,

platelet, faktor koagulasi, fibrinolisis dan antifibrinolisis (Sherwood, 2014).

Hemostasis melibatkan tiga langkah utama yaitu :

1. Vasokonstriksi

Jika pembuluh darah terpotong, platelet pada sisi yang rusak akan melepaskan serotonin dan tromboksan A₂ yang menyebabkan otot polos dinding pembuluh darah berkonstriksi. Hal ini pada awalnya akan mengurangi darah yang hilang (Sloane, 2004).

2. Plug Trombosit

Trombosit atau platelet akan membengkak kemudian menempel pada serabut kolagen dinding pembuluh darah yang rusak membentuk plug trombosit. Platelet akan melepas ADP untuk mengaktivasi platelet lain sehingga mengakibatkan agregasi platelet untuk memperkuat plug (Sloane, 2004).

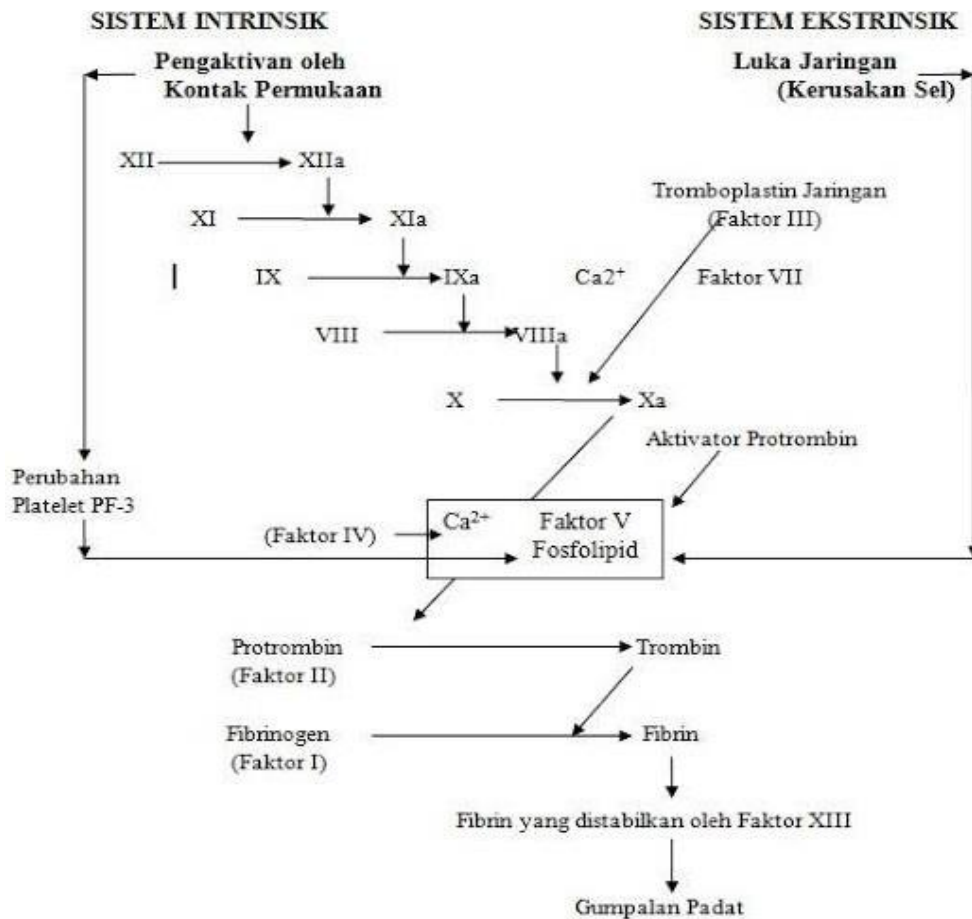
3. Koagulasi Darah

a. Mekanisme Ekstrinsik

Pembekuan darah dimulai dari faktor eksternal pembuluh darah itu sendiri. Tromboplastin atau membran lipoprotein yang dilepas oleh sel-sel jaringan yang rusak mengaktifasi protrombin (protein plasma) dengan bantuan kalsium untuk membentuk trombin. Selanjutnya trombin akan mengubah fibrinogen yang dapat larut menjadi fibrin yang tidak dapat larut. Benang-benang fibrin kemudian akan membentuk bekuan atau jaring-jaring fibrin yang akan mengikat sel darah merah dan platelet serta menutup aliran yang melalui pembuluh yang rusak (Sloane, 2004).

b. Metode Intrinsik

Mekanisme ini melibatkan 13 faktor pembekuan yang hanya ditemukan pada plasma darah. Normalnya setiap faktor ini berada dalam kondisi tidak aktif tetapi jika salah satu diaktivasi maka aktivitas enzimatisnya akan mengaktifasi faktor selanjutnya dalam rangkaian dan selanjutnya akan terjadi suatu rangkaian reaksi (*carcade of reaction*) untuk membentuk bekuan (Sloane, 2004).



Gambar 3. Proses Koagulasi Darah (Murray, R.K., 2012)

II.5 Tinjauan Umum mengenai Platelet

II.5.1 Definisi Platelet

Platelet atau trombosit merupakan fragmen sel tanpa nukleus, berbentuk diskoid bikonveks, dan bersifat lengket yang berasal dari megakariosit raksasa multinukleus dalam sumsum tulang belakang. Platelet berjumlah 250.000 sampai 400.000 per mm^3 . Ukuran platelet mencapai setengah ukuran sel darah merah. Sitoplasmanya terbungkus suatu membran plasma dan mengandung berbagai jenis granula yang berhubungan dengan proses koagulasi darah. Platelet berfungsi selama kurang lebih 10 hari sebelum akhirnya dibersihkan dari sirkulasi oleh

makrofag jaringan terutama yang terdapat di limpa dan hati dan diganti oleh platelet baru dari sumsum tulang belakang. Platelet berfungsi dalam hemostasis (penghentian perdarahan) dan perbaikan pembuluh darah yang robek (Sherwood, 2014; Sloane, 2004).

II.5.2 Mekanisme Agregasi Platelet

Platelet merupakan mediator penting yang memicu jalur mekanis kaskade koagulasi saat mengalami kerusakan pada pembuluh darah. Platelet mendorong hemostasis primer melalui tiga proses utama yaitu, adhesi, aktivasi, dan agregasi platelet (Periayah et al., 2017).

1. Adhesi Platelet

Mekanisme adhesi platelet umumnya didukung oleh interaksi khusus antara reseptor membran dan protein plasma yang diserap. Reseptor membran platelet diperkaya dengan reseptor glikoprotein yang tertanam dalam lapisan ganda fosfolipid, termasuk reseptor tirosin kinase, integrin, reseptor kaya leusin. Glikoprotein, reseptor transmembran, selektin, dan reseptor domain immunoglobulin merupakan protein penting yang terlibat untuk memfasilitasi fungsi hemostatis dengan memediasi interaksi dalam sel platelet dan substrat platelet. Peristiwa awal yang terjadi pada hemostasis adalah bergulirnya dan melekatnya platelet ke subendotel yang terbuka. Adhesi platelet dimediasi oleh von Willebrand Factor (vWF) yang berikatan dengan Gp Ib-IX di membran platelet. vWF adalah glikoprotein darah yang berfungsi sebagai protein perekat, yang dapat

mengikat protein lain terutama faktor VIII pada lokasi luka (Periyah et al., 2017).

2. Aktivasi Platelet

Berbagai rangsangan dapat mengaktifkan platelet. Sel platelet juga dapat diaktifkan pada stimulasi permukaan biomaterial. Platelet yang melekat mengalami degranulasi dan melepaskan sitoplasma yang mengandung serotonin, faktor pengaktif platelet, dan ADP. ADP adalah agonis fisiologis penting yang disimpan dalam tubuh pada platelet yang memainkan fungsi penting dalam hemostasis. Platelet diaktifkan untuk berubah bentuk menjadi bentuk pseudopodia setelah adhesi ke daerah luka yang akan mengaktifkan reseptor kolagen glikoprotein IIb/IIIa pada permukaan membran untuk menjalani reaksi pelepasan. Kompleks glikoprotein IIb/IIIa, diatur melalui asosiasi GpIIb dan GpIIIa yang bergantung pada kalsium yang merupakan langkah penting dalam agregasi platelet dan endotel. Pada saat yang sama, platelet cenderung mensintesis dan mengeluarkan tromboksan A₂ (TXA₂) untuk membantu vasokonstriksi dan agregasi platelet. Sebagai tambahan, integrin glikoprotein IIb/IIIa dan P-selektin berpindah dari membran α -granul ke membran platelet untuk mendukung proses agregasi platelet (Periyah et al., 2017).

3. Agregasi Platelet

Agregasi platelet dimulai setelah platelet menjadi aktif dan memicu reseptor GpIIbIIIa yang menempel pada vWF atau fibrinogen untuk

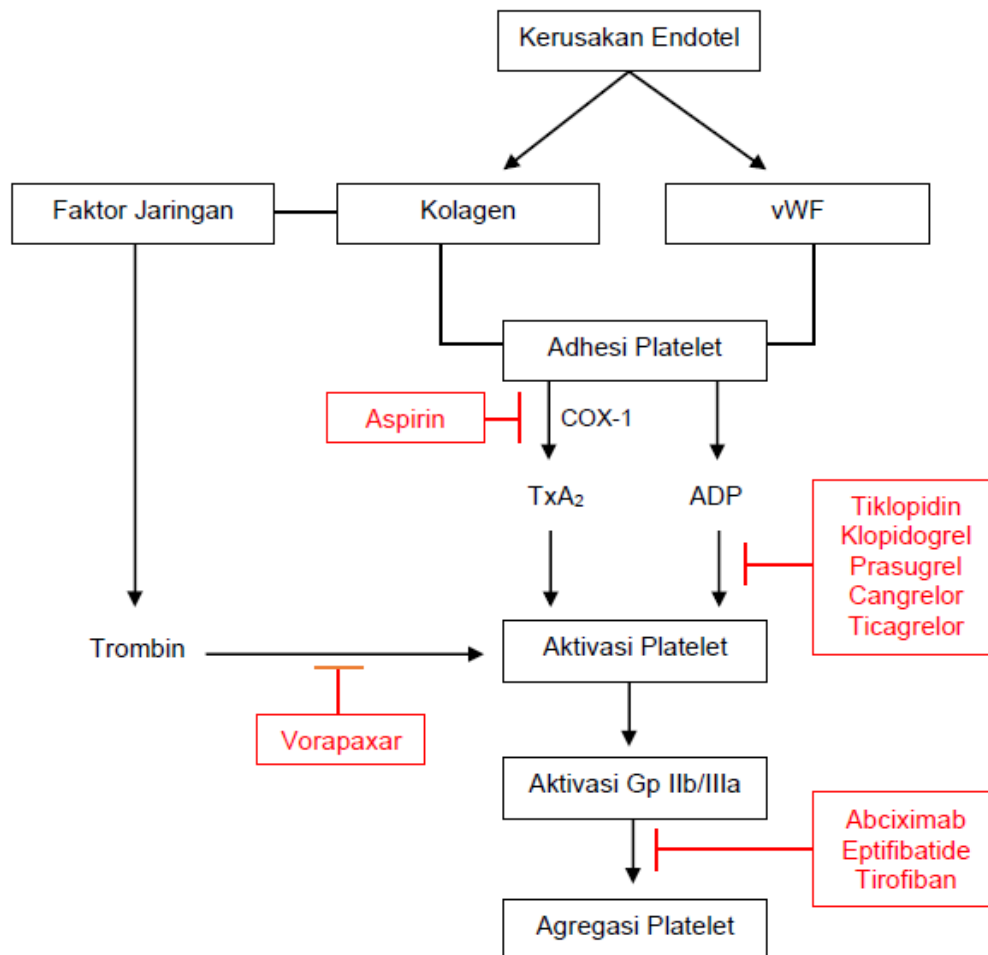
aktif. Setiap platelet yang diaktifkan memanjang pseudopodia, menggumpal, dan menjadi teragregasi. Aktivasi ini selanjutnya ditingkatkan dengan pembentukan trombin melalui mekanisme hemostasis. ADP saling berhubungan dengan reseptor P2Y1 dan P2Y12 yang dapat dideteksi pada platelet untuk membantu agregasi. Reseptor P2Y1 membantu dalam merangsang perubahan bentuk platelet awal dan agregasi platelet. Pada saat yang sama, P2Y12 merupakan mediator penting untuk pembekuan darah. Reseptor ini akan meningkat secara signifikan dan menanggapi ADP untuk menyelesaikan proses agregasi. Akhirnya plug platelet yang terbentuk distabilkan oleh pembentukan fibrin (Periayah et al., 2017).

II.6 Obat Anti Agregasi Platelet

Platelet adalah berperan penting dalam hemostasis dan atherothrombosis. Oleh karena itu, penyakit yang berhubungan dengan pembentukan trombus seperti arteriosklerosis dapat diobati dengan obat antiplatelet. Obat antiplatelet diindikasikan untuk pengelolaan penyakit trombotik yang meliputi stroke, infark miokard akut, sindrom koroner akut, angina, operasi jantung, pencegahan penyakit kardiovaskular primer dan sekunder, penyakit pembuluh darah perifer, dan gangguan trombotik seperti fibrilasi atrium (Younis et al., 2020).

Obat penghambat platelet telah diidentifikasi melalui beberapa target penghambatan yaitu penghambatan sintesis prostaglandin (aspirin), penghambatan agregasi platelet yang diinduksi adenosin difosfat atau

ADP (klopidogrel, prasugrel, tiklopidine), blokade reseptor glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) pada platelet (abciximab, tirofiban, dan eptifibatide), dan dipiridamol dan kilostazol adalah obat antiplatelet tambahan (Katzung, 2018).



Gambar 4. Mekanisme Kerja Obat Anti Platelet (Brunton et al., 2018)

II.6.1 Penghambatan Sintesis Prostaglandin

Dalam platelet, produk utama siklooksigenase 1 (COX-1) adalah tromboksan A₂ (TxA₂) yaitu penginduksi agregasi platelet dan sebagai vasokonstriktor. Aspirin memblokir produksi TxA₂ dengan mengasetilasi

residu serin di dekat situs aktif platelet COX-1. Karena platelet tidak mensintesis protein baru, aksi aspirin pada platelet COX-1 bersifat permanen, berlangsung seumur hidup platelet (7-10 hari). Dengan demikian, dosis berulang aspirin menghasilkan efek kumulatif pada fungsi platelet (Katzung, 2018).

II.6.2 Penghambat ADP

Tiklopidin, klopido­grel, dan prasugrel mengurangi agregasi platelet dengan menghambat jalur ADP platelet. Obat-obat ini memblokir reseptor ADP P2Y₁₂ pada platelet. Tidak seperti aspirin, obat ini tidak berpengaruh pada metabolisme prostaglandin (Katzung, 2018). Klopido­grel memiliki efek yang lebih kuat dan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan tiklopidin. Klopido­grel dan prasugrel adalah prodrug yang membutuhkan aktivasi metabolik di hati. Oleh karena itu, obat ini memiliki onset aksi yang lambat (Brunton et al., 2018).

II.6.3 Blokade reseptor glikoprotein IIb / IIIa pada platelet

Reseptor platelet GP IIb / IIIa berfungsi sebagai reseptor terutama untuk fibrinogen dan vitronectin serta untuk fibronectin dan faktor von Willebrand. Aktivasi kompleks reseptor ini adalah jalur terakhir untuk agregasi platelet. Ligan untuk GP IIb/IIIa mengandung motif urutan Arg-Gly-Asp (RGD) yang penting untuk pengikatan ligan dan RGD merupakan target terapeutik. Ada sekitar 50.000 salinan kompleks reseptor ini di permukaan setiap platelet sehingga orang yang kekurangan reseptor ini

mengalami gangguan perdarahan, trombastenia Glanzmann (Katzung, 2018).

Abciximab adalah antibodi monoklonal manusia yang diarahkan memblokir situs pengikatan fibrinogen terhadap GPIIb/IIIa dan dengan demikian mencegah perlekatan fibrinogen. Eptifibatide merupakan peptida siklik yang berasal dari bisa ular derik yang mengandung variasi motif RGD. Tirofiban adalah inhibitor peptidomimetik dengan motif sekuens RGD. Eptifibatide dan tirofiban menghambat ligan yang mengikat reseptor IIb/IIIa dengan penempatan reseptor tetapi tidak menghalangi reseptor vitronektin. Karena waktu paruhnya yang pendek, mereka harus diberikan secara terus menerus (Katzung, 2018).

II.6.4 Dipiridamol dan Cilostazol

Dipiridamol adalah vasodilator yang juga menghambat fungsi platelet dengan cara menghambat serapan adenosin dan aktivitas cGMP fosfodiesterase. Dipiridamol sendiri memiliki sedikit atau tidak ada efek menguntungkan. Oleh karena itu, penggunaan terapeutik obat ini harus dikombinasi dengan aspirin untuk mencegah iskemia serebrovaskular. Obat ini juga dapat digunakan dalam kombinasi dengan warfarin untuk profilaksis primer tromboemboli pada pasien dengan katup jantung prostetik. Cilostazol adalah penghambat fosfodiesterase yang meningkatkan vasodilatasi dan penghambatan agregasi platelet. Cilostazol digunakan terutama untuk mengobati klaudikasio intermiten (Katzung, 2018).

II.7 Metode Pengujian Agregasi Platelet

II.7.1 Metode Light Transmission Platelet Aggregation (LTA)

Agregometri transmisi cahaya menjadi tes fungsi platelet standar untuk diagnosis klinis gangguan fungsi platelet. Teknik ini menentukan persentase agregasi platelet dalam *Platelet Rich Plasma* (PRP) dengan mengukur peningkatan transmisi cahaya sebagai respons terhadap penambahan agonis platelet ke suspensi platelet. Agregasi platelet diukur dengan analisis transmisi cahaya melalui sampel PRP yang diperoleh dengan sentrifugasi darah. PRP adalah suspensi sel yang keruh yang secara signifikan mengurangi transmisi cahaya. Setelah penambahan agonis platelet, pembentukan agregat mengurangi kekeruhan suspensi, menghasilkan peningkatan transmisi cahaya (Harrison and Lordkipanidzé, 2013). Meskipun LTA diterima sebagai pemeriksaan paling lengkap yang dapat dilakukan oleh laboratorium klinis untuk mendiagnosis gangguan fungsi platelet, pemeriksaan ini juga memiliki kekurangan. Teknik ini dapat dipengaruhi oleh kondisi pra-analisis yang berbeda yaitu, jenis antikoagulan, plasma lipid, hemolisis, atau jumlah platelet yang rendah, kondisi prosedural yang berbeda seperti preparasi PRP, penggunaan konsentrasi agonis yang berbeda, dan staf laboratorium harus memiliki keterampilan, pengalaman, dan keahlian yang tinggi dalam melakukan dan menginterpretasikan fungsi platelet. Oleh karena itu, metode ini terus-

menerus diverifikasi oleh proses standardisasi yang sedang berlangsung dan pedoman khusus terbaru untuk LTA yang bertujuan untuk menstabilkan atau menormalkan prosedur yang telah diterbitkan (Paniccia et al., 2015).

II.7.2 Metode *Bleeding Time*

Bleeding Time adalah tes pertama yang dirancang untuk mengevaluasi hemostasis primer secara in vivo. *Bleeding Time* menilai kemampuan trombosit untuk mengembangkan sumbat hemostatik dengan mencatat waktu yang diperlukan platelet untuk menutup luka kulit dan menghentikan perdarahan. Meskipun teknik ini mudah dan cepat dilakukan tanpa pemrosesan darah lengkap, teknik ini dapat dipengaruhi oleh variabel yang berbeda seperti perbedaan ketebalan dan suhu kulit pasien dan manajemen prosedur tes yang tidak tepat. Tidak ada penelitian yang secara jelas menetapkan kemampuan evaluasi *bleeding time* untuk memprediksi risiko perdarahan pada pasien dan sebuah penelitian hanya melaporkan bahwa *bleeding time* dapat memprediksi perdarahan klinis pada pasien dengan infark miokard akut yang menjalani terapi trombolitik. Selain itu, tes ini tidak digunakan secara rutin untuk memantau efek terapi antiplatelet. Namun *bleeding time* masih dianggap sebagai tes skrining untuk mengidentifikasi kelainan bawaan dan didapat dari hemostasis primer di laboratorium yang tidak melakukan tes fungsi platelet lainnya (Paniccia et al., 2015).

II.7.3 Metode *Whole blood aggregometry (WBA)*

Whole Blood Aggregometry (WBA) memungkinkan seseorang untuk menilai fungsi trombosit dengan menggunakan seluruh darah tanpa pemrosesan sampel. Metode ini didasarkan pada prinsip bahwa platelet yang diaktifkan akan menempel melalui reseptor permukaannya ke permukaan buatan dari dua elektroda dalam sampel darah utuh yang ditempatkan pada jarak yang ditentukan di antara mereka. Agregasi platelet dinilai dengan mendeteksi peningkatan impedansi listrik yang dihasilkan oleh agregasi platelet lain pada platelet yang dipasang ke elektroda. Oleh karena itu, dengan mengurangi intensitas arus, impedansi listrik meningkat. Tingkat kenaikan impedansi dicatat dalam *Ohm* (Panிக்கia et al., 2015).