

SKRIPSI

UJI AKTIVITAS ANTIKOAGULAN SENYAWA POLISAKARIDA SULFAT DARI ALGA COKLAT (*Sargassum polycystum*) SECARA *IN VIVO*

IN VIVO ANTICOAGULANT ACTIVITY TEST OF SULFATED POLYSACCHARIDE COMPOUNDS FROM BROWN ALGAE (*Sargassum polycystum*)

Disusun dan diajukan oleh

ANDI NURUL AGUSTIANI.S

N011 17 1518



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

**UJI AKTIVITAS ANTIKOAGULAN SENYAWA POLISAKARIDA SULFAT
DARI ALGA COKLAT (*Sargassum polycystum*) SECARA *IN VIVO***

**IN VIVO ANTICOAGULANT ACTIVITY TEST OF SULFATED
POLYSACCHARIDE COMPOUNDS FROM BROWN ALGAE
(*Sargassum polycystum*)**

SKRIPSI

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

**ANDI NURUL AGUSTIANI.S
N011 17 1518**

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

**UJI AKTIVITAS ANTIKOAGULAN SENYAWA POLISAKARIDA SULFAT
DARI ALGA COKLAT (*Sargassum polycystum*) SECARA *IN VIVO***

ANDI NURUL AGUSTIANI.S

N011 17 1518

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt.

NIP. 19670319 199203 2 002

Pembimbing Pendamping



Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc.Stud., Apt.

NIP. 19900528 201504 1 001

Pada tanggal 24 Mei 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS ANTIKOAGULAN SENYAWA POLISAKARIDA SULFAT
DARI ALGA COKLAT (*Sargassum polycystum*) SECARA *IN VIVO***

Disusun dan diajukan oleh :

**ANDI NURUL AGUSTIANI.S
N011 17 1518**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 24 Mei 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

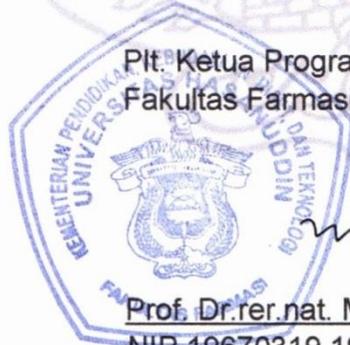
Pembimbing Pendamping



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

Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc.Stud., Apt.
NIP. 19900528 201504 1 001

Plt. 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 : Andi Nurul Agustiani.S

NIM : N011171518

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi saya dengan judul Uji Aktivitas Antikoagulan Senyawa Polisakarida Sulfat dari Alga Coklat (*Sargassum polycystum*) secara *In Vivo* 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, 24 Mei 2021

Yang menyatakan



Andi Nurul Agustiani.S

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, berkat rahmat, petunjuk dan anugerahNya sehingga skripsi ini boleh diselesaikan dengan baik.

Penulisan skripsi ini memiliki banyak kendala dan hambatan selama proses penyelesaian, namun berkat dukungan serta bantuan dari berbagai pihak sehingga penulis dimampukan untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada

1. Ibu Prof. Dr. rer-nat. Marianti A. Manggau, Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Muhammad Raihan, S.Si, M.Sc.Stud, Apt. selaku pembimbing pendamping yang sangat sabar dan telah meluangkan waktu untuk membimbing peneliti hingga penelitian ini selesai.
2. Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. dan ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si, M.Farm., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan, koreksi dan arahan untuk penelitian dan perbaikan skripsi ini.
3. Dekan dan Wakil Dekan, para dosen, serta staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang mewadahi peneliti untuk menyelesaikan penelitian.

4. Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt., Kak Syamsiah, S.T dan Tim “Tikuters” yang memberi bantuan dan arahan serta senantiasa memberi tawa selama proses penelitian.
5. Kak Hamzah, S.Si dan Kak Anwar Sam, S.Si yang senantiasa telah banyak memberi masukan dan ilmu selama proses penelitian dan penyusunan skripsi.
6. Tim peneliti terkhusus Nur Syafebriani, Nurushofa, Nurul Syamsiah, Risky Nurcahyani dan Achmad Lutfhi yang berkontribusi lebih membantu dan selalu memberi dukungan selama penelitian dilaboratorium.
7. Sahabat-Sahabat penulis Selin, Niser, Novri, Feby dan Shofa atas kebaikan dan bantuannya dan juga teman seangkatan Clostri17ium yang memberi dukungan dan kebersamaan.
8. Sahabat-Sahabat penulis “Eakss” yang senantiasa menguatkan terkhusus Fiah, Rhizka, dan Sri dan selalu memberi dorongan semangat selama penyusunan skripsi hingga selesai.

Terkhusus penulis menghaturkan terimakasih untuk Ayahanda, ibunda, dan kakak atas doa dan dorongan penyemangat sejati dan kerja keras beliau yang setia membantu dalam materil dan non materil selama penyusunan skripsi serta memberi semangat selama penelitian hingga penyelesaian skripsi.

Demikianlah ungkapan terimakasih penulis untuk semua pihak yang telah berperan besar dalam membantu pembuatan skripsi ini.

Harapan besar penulis, semoga setiap orang yang membaca skripsi ini, mendapat penambahan ilmu yang dapat bermanfaat bagi pembaca dan orang sekitarnya.

Makassar, 24 Mei 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andi Nurul Agustiani.S', with a small mark above the 'i' in 'Agustiani'.

Andi Nurul Agustiani.S

ABSTRAK

ANDI NURUL AGUSTIANI.S. *Uji Aktivitas Antikoagulan Senyawa Polisakarida Sulfat Dari Alga Coklat (*Sargassum ilicifolium*) Secara In Vivo.* (dibimbing oleh Marianti A Manggau dan Muhammad Raihan).

Senyawa polisakarida sulfat dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) yang memiliki senyawa bioaktif seperti fukoidan telah banyak digunakan salah satunya yaitu sebagai antioksidan. Oksidasi berkaitan dengan koagulasi dimana aktivasi radikal bebas dapat memicu terjadinya koagulasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antikoagulan senyawa polisakarida sulfat dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) secara *in vivo*. Hewan uji yang digunakan yaitu mencit sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu sebagai kontrol negatif (NaCMC), kontrol positif (Warfarin) 5 mg/kgBB, isolat polisakarida sulfat 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB. Pengukuran waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah dilakukan setelah 60 menit perlakuan, dengan cara memotong ekor mencit sepanjang 0,5 cm dari ujung ekor. Pengukuran waktu perdarahan diamati setiap 30 detik darah yang keluar diteteskan pada kertas saring hingga perdarahan berhenti, sedangkan pengukuran waktu pembekuan darah dilakukan dengan cara diletakkan 2-3 tetes darah di atas *object glass* dan diamati pembentukan benang-benang fibrin dari spesimen darah setiap 30 detik menggunakan lancet. Hasil uji dianalisis dengan One Way Anova dan Least Significantly Difference, pada penggunaan isolat polisakarida sulfat selama 14 hari menunjukkan peningkatan waktu pembekuan darah dan waktu perdarahan dengan perbedaan yang signifikan antara hari pertama dan hari ke 14. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada pengujian waktu pembekuan darah dan waktu perdarahan pada mencit, isolat polisakarida sulfat dosis 100 mg/kgBB menunjukkan hasil dengan waktu rata-rata pembekuan darah pada hari ke 14 yaitu 150 detik dan waktu rata-rata perdarahan yaitu 810 detik dibandingkan kontrol negatif rata-rata pembekuan darah yaitu 90 detik dan waktu perdarahan yaitu 660 detik, serta kontrol positif rata-rata waktu pembekuan darah yaitu 150 detik dan waktu perdarahan yaitu 830 detik. Kesimpulan dari hasil penelitian bahwa polisakarida sulfat 100 mg/kgBB memiliki aktivitas antikoagulan yang sebanding dengan warfarin 5 mg/kgBB berdasarkan waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah.

Kata Kunci : Alga Coklat (*Sargassum polycystum*), polisakarida sulfat, waktu perdarahan, waktu pembekuan darah, warfarin.

ABSTRACT

ANDI NURUL AGUSTIANI.S. *In Vivo Test Anticoagulant Activity of Sulfated Polysaccharide Compounds from Brown Algae (*Sargassum polycystum*)* (supervised by Marianti A Manggau and Muhammad Raihan).

Sulfated polysaccharide compounds from brown algae (*Sargassum polycystum*) as active compounds such as fucoidan has been widely used have been widely used, one of which is as an antioxidant. Oxidation is related to coagulation, where the activation of free radicals can cause coagulation. This study aims to determine the anticoagulant activity of sulfated polysaccharide compounds from brown algae (*Sargassum polycystum*) in vivo. The test animals used were 25 mice divided into 5 treatment groups, namely negative control (NaCMC), positive control (Warfarin) 5 mg/kgBW, sulfated polysaccharide isolate 25 mg/kgBW, 50 mg/kgBB and 100 mg/kgBB. The measurement of bleeding time and blood clotting time was carried out after 60 minutes of treatment, by cutting the mice tails as long as 0.5 cm from the tip of the tail. The measurement of bleeding time was observed every 30 seconds of blood that came out dripped on filter paper until the bleeding stopped, while the measurement of blood clotting time was done by placing 2-3 drops of blood on the object glass and followed by observation on the formation of fibrin fibers from the blood specimen every 30 seconds using lancet. The test results were analyzed using One Way Anova and Least Significantly Difference. The use of sulfated polysaccharide isolates for 14 days showed an increase in blood clotting time and bleeding time with a significant difference between the first day and the 14th day. The results showed that in testing blood clotting time and bleeding time in mice, sulfated polysaccharide isolates at a dose of 100 mg/kgBW shows good results with an average blood clotting time on day 14 of 150 seconds and an average bleeding time of 810 seconds compared to the negative control the average blood clotting is 90 seconds and the bleeding time is 660 seconds, and the positive control the average blood clotting time is 150 seconds and the bleeding time is 830 seconds. The conclusion from the research results is that the treatment of sulfated polysaccharide 100 mg/kgBW on bleeding time and blood clotting time has a comparable effect with the positive control. The conclusion from the research results is that the treatment of sulfated polysaccharide 100 mg/kgBW has anticoagulant activity comparable to warfarin 5 mg/kgBW based on bleeding time and blood clotting time.

Keywords : Brown algae (*Sargassum polycystum*), sulfated polysaccharide, bleeding time, blood clotting time, warfarin.

DAFTAR ISI

	Halaman
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	1
I.3 Tujuan Penelitian	1
TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Uraian Tanaman	4
II.1.1 Alga	4
II.1.2 Alga Coklat	5
II.1.3 Klasifikasi Alga Coklat	6
II.1.4 Morfologi Alga Coklat	6
II.1.5 Penyebaran Alga Coklat	7
II.1.6 Kandungan Kimia Alga Coklat	7
II.1.7 Manfaat Alga Coklat	8
II.2 Polisakarida Sulfat	8
II.3 Koagulasi Darah	11
II.4 Mekanisme Pembekuan Darah	11
II.5 Obat Antikoagulan	13
II.6 Pengujian Antikoagulan	15
II.7 Agregasi Platelet	16
II.8 Mekanisme Antiagregasi	19

II.9 Obat Antiagregasi	21
BAB III METODE PENELITIAN	22
II.1 Alat dan Bahan	22
II.2 Metode Kerja	22
II.2.1 Penyiapan Hewan Uji	22
II.2.2 Pembuatan Larutan Koloidal NaCMC 1%	22
II.2.3 Pembuatan Larutan Warfarin	23
II.2.4 Pembuatan Larutan Polisakarida Sulfat	23
II.2.5 Uji Waktu Perdarahan	23
II.2.6 Uji Waktu Pembekuan Darah	24
II.2.7 Analisis Statistika	24
BAB IV	25
HASIL DAN PEMBAHASAN	25
IV.1 Hasil Uji Waktu Pembekuan Darah dan Waktu Perdarahan	25
IV.2 Pembahasan	26
IV.2.1 Waktu Pembekuan Darah	26
IV.2.2 Waktu Perdarahan	31
KESIMPULAN DAN SARAN	38
V.1 Kesimpulan	38
V.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	42

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Faktor-faktor Koagulasi Darah	12
2. Kelompok Obat Antikoagulan	14
3. Rata-rata Waktu Pembekuan Darah dan Waktu Perdarahan	25
4. Data Hasil Pengujian Waktu Pembekuan Darah dan Waktu Perdarahan	49
5. Data Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Waktu Pembekuan Darah Sebelum Perlakuan	51
6. Deskripsi Waktu Pembekuan Darah Sebelum Perlakuan	51
7. Data Homogenitas Waktu Pembekuan Darah Sebelum Perlakuan	52
8. Data Analisis <i>One Way Anova</i> Waktu Pembekuan Darah Sebelum Perlakuan	52
9. Data Penentuan Perbedaan Tiap Kelompok Waktu Pembekuan Darah Menggunakan Metode LSD Sebelum Perlakuan	52
10. Data Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Waktu Pembekuan Darah Hari Pertama	55
11. Deskripsi Waktu Pembekuan Darah Hari Pertama	55
12. Data Homogenitas Waktu Pembekuan Darah Hari Pertama	56
13. Data Analisis <i>One Way Anova</i> Waktu Pembekuan Darah Hari Pertama	56

14. Data Penentuan Perbedaan Tiap Kelompok Waktu Pembekuan Darah Menggunakan Metode LSD Hari Pertama	56
15. Data Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Waktu Pembekuan Darah Hari ke Tujuh	59
16. Deskripsi Waktu Pembekuan Darah Hari ke Tujuh	59
17. Data Homogenitas Waktu Pembekuan Darah Hari ke Tujuh	60
18. Data Analisis <i>One Way Anova</i> Waktu Pembekuan Darah Hari ke Tujuh	60
19. Data Penentuan Perbedaan Tiap Kelompok Waktu Pembekuan Darah Menggunakan Metode LSD Hari ke Tujuh	60
20. Data Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Waktu Pembekuan Darah Hari ke Empat Belas	63
21. Deskripsi Waktu Pembekuan Darah Hari ke Empat Belas	63
22. Data Homogenitas Waktu Pembekuan Darah Hari ke Empat Belas	64
23. Data Analisis <i>One Way Anova</i> Waktu Pembekuan Darah Hari ke Empat Belas	64
24. Data Penentuan Perbedaan Tiap Kelompok Waktu Pembekuan Darah Menggunakan Metode LSD Hari ke Empat Belas	64
25. Data Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Waktu Perdarahan Sebelum Perlakuan	67
26. Deskripsi Waktu Perdarahan Sebelum Perlakuan	67
27. Data Homogenitas Waktu Perdarahan Sebelum Perlakuan	68

28. Data Analisis <i>One Way Anova</i> Waktu Perdarahan Sebelum Perlakuan	68
29. Data Penentuan Perbedaan Tiap Kelompok Waktu Perdarahan Menggunakan Metode LSD Sebelum Perlakuan	68
30. Data Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Waktu Perdarahan Hari Pertama	71
31. Deskripsi Waktu Perdarahan Hari Pertama	71
32. Data Homogenitas Waktu Perdarahan Hari Pertama	72
33. Data Analisis <i>One Way Anova</i> Waktu Perdarahan Hari Pertama	72
34. Data Penentuan Perbedaan Tiap Kelompok Waktu Perdarahan Menggunakan Metode LSD Hari Pertama	72
35. Data Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Waktu Perdarahan Hari ke Tujuh	75
36. Deskripsi Waktu Perdarahan Hari ke Tujuh	75
37. Data Homogenitas Waktu Perdarahan Hari ke Tujuh	76
38. Data Analisis <i>One Way Anova</i> Waktu Perdarahan Hari ke Tujuh	76
39. Data Penentuan Perbedaan Tiap Kelompok Waktu Perdarahan Menggunakan Metode LSD Hari ke Tujuh	76
40. Data Distribusi <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Waktu Perdarahan Hari ke Empat Belas	79
41. Deskripsi Waktu Perdarahan Hari ke Empat Belas	79
42. Data Homogenitas Waktu Perdarahan Hari ke Empat Belas	80

43. Data Analisis <i>One Way Anova</i> Waktu Perdarahan Hari ke Empat Belas	80
44. Data Penentuan Perbedaan Tiap Kelompok Waktu Perdarahan Menggunakan Metode LSD Hari ke Empat Belas	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. <i>Sargassum polycystum</i>	6
2. Struktur Fucoidan	10
3. Mekanisme Kerja Antikoagulan Fukoidan	11
4. Proses Koagulasi Darah	13
5. Mekanisme Kerja Warfarin	15
6. Aktivasi Platelet	17
7. Mekanisme Antiagregasi	19
8. Grafik Rata-rata Uji Waktu Pembekuan Darah	27
9. Grafik Rata-rata Uji Waktu Perdarahan	32
10. Pembuatan NaCMC	83
11. Penimbangan Bahan	83
12. Pembuatan Bahan	83
13. Penimbangan dan Pemberian Tanda Mencit	83
14. Pemerian Oral	84
15. Pemotongan Ekor Mencit	84
16. Pengambilan Darah Mencit	84
17. Uji Waktu Pembekuan Darah	84
18. Uji Waktu Perdarahan	85
19. Darah Mencit pada Kertas Saring	85

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Penyiapan Hewan Uji	42
2. Skema Pembuatan Larutan Koloidal NaCMC 1%	43
3. Skema Pembuatan Larutan Warfarin	44
4. Skema Pembuatan Larutan Polisakarida Sulfat	45
5. Skema Uji Waktu Perdarahan	46
6. Skema Uji Waktu Pembekuan Darah	47
7. Perhitungan Dosis	48
8. Data Pengujian Pembekuan Darah dan Waktu Perdarahan	49
9. Analisis Statistik	51
10. Dokumentasi Pengerjaan	83
11. Rekomendasi Komisi Etik Penelitian dari Fakultas Kedokteran	86

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang memiliki kekayaan akan berbagai jenis sumber hayati, salah satunya yaitu rumput laut atau dikenal dengan sebutan *seaweed*. Rumput laut dapat dijadikan sebagai sumber bahan obat-obatan, pangan dan industri. Salah satu rumput laut yang banyak ditemukan di Indonesia adalah alga coklat (*Sargassum polycystum*) (Ellya & Rinta, 2017). Alga coklat (*Sargassum polycystum*) adalah spesies yang hidup di daerah beriklim tropis. Alga sama seperti biota lainnya yang memiliki kandungan senyawa-senyawa aktif tertentu yang secara medis dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan dan juga sumber dari vitamin, mineral, serat makanan non kalori dan mempunyai potensi biologis yang aktif (Suresh *et. al*, 2013).

Senyawa bioaktif yang terkandung pada alga yaitu berupa karaginan, agar, alginat, laminarin, fukoidan, mannitol dan ulvan. Senyawa tersebut masuk dalam golongan fitokoloid (agar, alginat dan karaginan) dan polisakarida sulfat (laminarin, fukoidan, mannitol dan ulvan) (Sinurat *et. al*, 2015).

Pemanfaatan senyawa polisakarida sulfat dari alga coklat yang memiliki senyawa bioaktif seperti fukoidan telah banyak digunakan karena berpotensi sebagai sumber obat, diantaranya yaitu antikoagulan,

antiinflamasi, antioksidan, antivirus, antitumor serta memperkecil risiko terkena stroke dan serangan jantung. Namun, terdapat perbedaan struktur senyawa dari berbagai spesies alga coklat yang berbeda dan menunjukkan aktivitas yang berbeda (Sinurat *et al.*, 2011).

Pada pencegahan penyumbatan pembuluh darah, seperti pada kondisi serangan jantung diperlukan salah satu regimen terapi yang dianjurkan yaitu antikoagulan (Zetrel & Eapen, 2015). Salah satu jenis obat antikoagulan yang sering digunakan yaitu heparin dan warfarin yang memiliki aktivitas dalam proses 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 pula heparin berasal dari usus halus mamalia yang dapat berpotensi risiko terkontaminannya virus yang berasal dari hewan (Arumugam & Shanmugam, 2004). Oleh karena itu diperlukan sumber alternatif baru dari bahan alam yang memiliki efek samping yang minimal sebagai pengobatan tradisional untuk terapi antikoagulan.

Beberapa penelitian tentang aktivitas antikoagulan dari jenis alga yang berbeda telah dilakukan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Dore dkk. (2013) meneliti aktivitas antikoagulan dari isolat alga coklat (*Sargassum vulgare*) dengan konsentrasi 50 dan 100 µg/mL, hasil penelitian menunjukkan tidak memiliki efek anti-pembekuan bila diperiksa

pada uji waktu protrombin (PT). Hal ini menandakan isolat alga coklat (*Sargassum vulgare*) kurang efektif dalam aktivitas antikoagulan. Pada penelitian yang dilakukan oleh De Zoysa dkk. (2007) dari isolat alga coklat (*Sargassum fulvellum*) dengan konsentrasi 180 dan 60 µg/ mL. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Sargassum fulvellum* mampu menghambat koagulasi darah namun dianggap sebagai antikoagulan yang lebih lemah dari heparin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Manggau dkk. (2019) meneliti aktivitas antikoagulan ekstrak flavonoid dari alga coklat (*Sargassum cristaefolium*) dengan dosis 200, 400 dan 600 mg. Hasil menunjukkan pada dosis 200 mg/kg memiliki aktivitas terbesar untuk memperpanjang perdarahan dan waktu pembekuan darah dibandingkan dengan konsentrasi 400 dan 600 mg/kg. Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, alasan ini menjadi pertimbangan karena belum adanya penelitian yang meneliti isolat polisakarida sulfat dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) sebagai antikoagulan.

I.2 Rumusan Masalah

Bagaimana aktivitas antikoagulan isolat polisakarida sulfat dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) ?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas antikoagulan isolat polisakarida sulfat dari alga coklat (*Sargassum polycystum*) secara in vivo dengan melihat waktu pembekuan darah dan waktu perdarahan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Uraian Tanaman

II.1.1 Alga

Alga atau rumput laut yang sering disebut seaweed. Alga adalah spesies yang hidup di daerah beriklim tropis. Sebagian besar alga hidup di air laut. Rumput laut yang banyak ditemukan di Indonesia yaitu *Eucheuma*, *Hypnea*, *Sargassum*, *Gracilaria*, *Gelidium* dan *Tubrinaria*. Berdasarkan ukurannya, alga terdiri dari makroalga dan mikroalga. Sedangkan berdasarkan kandungan pigmennya, alga terdiri dari empat kelas yaitu alga hijau (*Chlorophyceae*), alga coklat (*Phaeophyceae*), alga merah (*Rhodophyceae*) dan alga biru (*Cyanophyceae*) (Ellya & Rinta, 2017).

Alga merupakan salah satu biota laut yang bagian tumbuhannya tidak mudah dibedakan antara akar, batang dan daun. Seluruh bagian tumbuhannya disebut *thallus* dan sama seperti biota lainnya, alga memiliki kandungan senyawa-senyawa aktif tertentu yang secara medis dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan dan juga sumber dari vitamin, mineral, serat makanan non kalori dan mempunyai potensi biologis yang aktif (Suparmi & Sahri, 2008).

II.1.2 Alga Coklat

Alga coklat (Phaeophyta) berwarna variasi dari hijau sampai coklat gelap karena pigmen kuning kecoklatan terutama karena fucoxantin, klorofil a dan c, fucoxantin merupakan senyawa spesifik pada alga coklat karena tidak mudah ditemukan pada jenis rumput laut lainnya. Hampir 1500 species merupakan habitat laut. Secara ekonomis beberapa alga coklat merupakan penghasil utama alginat (Kasanah *et al*, 2018).

Alga berukuran besar, bahkan ada yang membentuk padang alga di laut lepas. Di antara daun dan tangkainya yang melambai-lambai di dalam dan di permukaan laut. Di perairan Indonesia, kelas alga coklat (Phaeophyceae) ada sekitar 8 marga dan 6 jenis, diantaranya telah dimanfaatkan oleh penduduk Indonesia untuk dikonsumsi dan juga dijadikan sebagai obat. Kelompok alga penghasil alginofit berasal dari kelas ini, terutama jenis *Sargassum* sp., *Cystoseira* sp., dan *Turbinaria* sp.. Marga *Sargassum* termasuk tumbuhan kosmopolitan yang hidup pada terumbu karang sampai daerah tubir. Pada terumbu, alga ini tumbuh dengan baik melekat pada substrat keras (Ghufran & Kordi, 2010).

Dalam kelompok alga coklat seperti *Fucus* dan *Sargassum*, tumbuh-tumbuhan utamanya adalah sporofit. Di dalam ribuan konseptakel berbentuk cawan yang sangat kecil yang membentuk kantung-kantunng udara (*bladders*), gamet berbentuk seperti spora. Spora-spora ini bersatu setelah disebarkan bebas ke air. Jadi pergantian generasi hanya nyata secara sitologi (Romimohtarto & Juwana, 2001).

Di perairan sulawasi selatan, species alga coklat yang sering ditemukan antara lain *Sargassum polycystum*, *Sargassum cristaefolium*, *Sargassum ilicifolium* dan *Sargassum cinerum* (Kuncoro, 2004). Kandungan senyawa bioaktif yang terkandung dalam alga coklat yaitu polisakarida sulfat yang tergolong besar yaitu sekitar 40 sampai 80% dari berat alga kering, yang terdiri dari alginat, fucoidan dan laminaran (Sinurat *et. al*, 2015).

II.1.3 Klasifikasi Alga Coklat

Adapun klasifikasi alga coklat (*Sargassum polycystum*) yaitu sebagai berikut (Firdaus, 2018) :

Kingdom : Plantae
 Filum : Phaeofita
 Kelas : Phaeophyceae
 Ordo : Fucales
 Famili : Sargassaceae
 Genus : *Sargassum*
 Spesies : *Sargassum polycystum*



Gambar 1. *Sargassum polycystum*
(Dokumentasi Pribadi)

II.1.4 Morfologi Alga Coklat

Umumnya alga coklat (*Sargassum polycystum*) tidak jauh berbeda dengan Phaeophyta lainnya. Alga coklat jenis ini memiliki *thallus* dengan ukuran panjang sekitar 35 cm, berwarna coklat kekuningan, *holdfast* berbentuk *discoïd behizoid* dengan axis silindris. Alga coklat ini memiliki *thallus* berbentuk batang dan vesikel. *Thallus* batang pendek, percabangan

utama tumbuh rimbun di bagian ujung. Panjang *thallus* 1,3-4,2 cm, dengan lebar bentuk daun 0,25-1,15 cm. Umumnya berbentuk membujur dan runcing atau membulat dengan tepi bergerigi. Cryptostoma terlihat jelas, urat daun tidak jelas. Reseptakel bulat memanjang dengan pinggiran berduri dan tergabung dalam satu rangkaian bersama daun dan vesikel (Widyartini, 2012).

II.1.5 Penyebaran Alga Coklat

Sargassum polycystum merupakan salah satu spesies rumput laut yang termasuk dalam kelas Phaeophyceae. Jenis alga ini memiliki sebaran yang luas dan bervariasi dan dominan terdistribusi diseluruh perairan Indonesia, antara lain di Perairan Bangka Belitung, Selat Sunda, Pantai Sulawesi Selatan, Karimunjawa, Pantai Selatan Pulau Jawa, Pantai Bali, dan Pantai Lombok. Alga coklat tumbuh di daerah tropis yang berombak besar pada habitat batu dengan kedalaman untuk pertumbuhan 0,5-10 m. Pada umumnya, alga coklat ini berada di perairan dangkal dan terumbu karang dengan suhu perairan 27,25- 29,30°C (Kadi *et. al*, 2005 & Lutfiawan *et. al*, 2015).

II.1.6 Kandungan Kimia Alga Coklat

Sargassum polycystum merupakan salah satu sumber pangan dan gizi. Alga coklat ini memiliki kandungan serat pangan yang tinggi protein, abu, mineral, sedikit lemak dan vitamin. *Sargassum polycystum* mengandung lebih banyak vitamin, mineral, asam lemak sederhana dan glikolipid dibanding sayuran dan buah-buahan yang terdapat di daratan.

Kandungan proksimat yaitu protein 4,9%, lemak 0,1%, air 23,19%, abu 26,96% dan karbohidrat 44,22% (Zubia *et. al*, 2003).

II.1.7 Manfaat Alga Coklat

Manfaat alga coklat yaitu dapat berpotensi sebagai sumber obat, menghasilkan asam alginat yang berfungsi untuk pembuatan es krim, pembuatan cat, berfungsi dalam industri untuk penyamakan kertas atau menghaluskan kertas dan pasta gigi. alga coklat juga sebagai sumber iodium dan kalium. Konsentrasi iodium dalam kelompok dapat mencapai 20.000 kali banyaknya dalam air laut. Kalium klorida dapat sebanyak 32 persen dari berat kering. Bagi ekosistem laut menjadi bagian dari tempat tinggal bagi hewan laut dan sebagai sumber penghasil makanan. Kegunaan beberapa spesies alga coklat juga digunakan sebagai sumber makanan, seperti di negara Jepang dengan nama Kombu. (Hasanuddin & Mulyadi, 2014).

II.2 Polisakarida Sulfat

Alga coklat menghasilkan senyawa-senyawa metabolit primer dan sekunder yang bermanfaat bagi manusia. Senyawa tersulfatasi yang disebut juga senyawa fikokolidal atau hydrocolloid yang digunakan secara luas sebagai bahan penunjang dalam industri makanan, kosmetik dan farmasi. Metabolit primer alga berupa polisakarida yang merupakan struktur utama dinding sel alga dan diduga berperan dalam mekanisme pengenalan antara alga dan patogen. Total kandungan polisakarida dalam alga berkisar 4-76% dari total berat kering. Polisakarida dari rumput laut

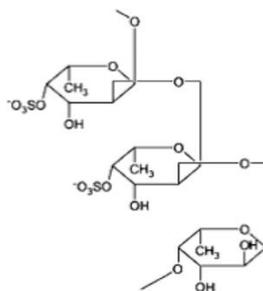
kebanyakan mengalami sulfatasi (polisakarida tersulfatasi). Polisakarida tersulfatasi merupakan kelompok makromolekul yang sangat kompleks dengan aktivitas biologis yang penting. Perbedaan struktur kimia dari kandungan polisakarida tersulfatasi disebabkan karena taksonomi dan struktur dinding selnya. Alga polisakarida tersulfatasi merupakan matriks ekstraseluler yang berperan penting dalam regulasi mekanik, osmotik dan ionik (Kasanah *et. al*, 2018).

Alga Coklat menghasilkan polisakarida yang berbeda, komponen polisakarida rumput laut yang paling banyak dieksploitasi secara komersial adalah agar, karaginan dan alginat. Jenis-jenis polisakarida ini memiliki sifat-sifat tekstural dan penstabil, sehingga digunakan dalam industri makanan dan sebagai sumber obat-obatan (Ramussen & Morrissey, 2007).

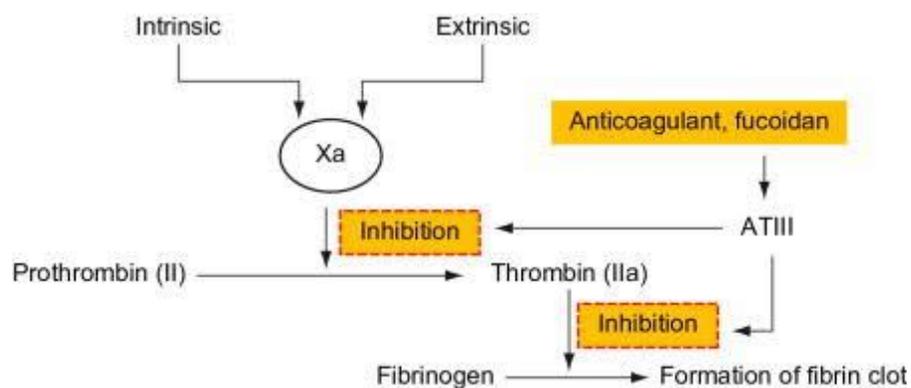
Fukoidan adalah suatu seri kompleks dari polisakarida yang mengandung sulfat dan terdapat secara luas dalam dinding sel alga coklat, fukoidan memiliki sejumlah sifat fisiologis dan biologis, termasuk aktivitas antikoagulan, antivirus, antitrombosis, antitumor dan antioksidan, serta memiliki efek pada sistem inflamasi dan kekebalan. Selain itu, daya pengobatan (*therapeutic potential*) dari fukoidan meningkat dengan bertambahnya jumlah sulfat yang dikandungnya. Fukoidan adalah polisakarida bersulfat dengan ikatan bercabang terdiri atas monomer L-fucose 4 sulfat. Fukoidan memiliki berat molekul 100-1600 kDa yang larut dalam air dan larutan asam. Untuk mengidentifikasi polisakarida sulfat

menggunakan spektrofotometri UV menggunakan panjang gelombang yang berbeda-beda pada setiap jenis alga coklat yang berbeda (Burhanuddin *et. al*, 2013).

Polisakarida tersulfatasi dari alga coklat yaitu fukoidan dengan α -(1-3) fukosa tersulfatasi sebagai unit monomer utama dan gugus sulfat ester dengan jumlah kandungan pada alga coklat yaitu sekitar 10%. Fukoidan mempunyai banyak bioaktivitas diantaranya mampu menstimulasi sistem imun karena kemampuannya untuk memodifikasi karakteristik sel permukaan dan efek imunomodulator langsung pada macrofag, limfosit T, sel B dan sel Natural Killer (NK). Jenis polisakarida lain yaitu laminarin merupakan cadangan utama glukukan dalam alga coklat, telah diidentifikasi sebagai modulator pada metabolisme usus melalui efeknya pada komposisi mukus, ph usus, dan produksi asam lemak rantai pendek. . Untuk *Sargassum polycystum* panjang gelombang yang digunakan yaitu 236 nm, *Sargassum cristaefolium* panjang gelombang yang digunakan 320-700 nm *Sargassum crassifolium* panjang gelombang yang digunakan 500-700 nm, *Sargassum* sp. panjang gelombang yang digunakan berkisar 200-400 nm (Ale *et. al*, 2011).



Gambar 2. Struktur fucoidan (Ale *et. al*, 2011)



Gambar 3. Mekanisme Kerja Antikoagulan Fukoidan (You-jin jeon et. al, 2011.)

II.3 Koagulasi Darah

Koagulasi atau pembekuan darah adalah kemampuan darah untuk berubah dari cair menjadi massa semi padat. Pembekuan darah melibatkan perubahan fibrinogen, magkrofaq yang dapat larut yang berupa rantai-rantai polipeptida menjadi monomer fibrin dengan kerja trombin enzim proteolitik. Aktivasi tromboplastin yang dapat mengubah protombin (faktor II) menjadi trombin terjadi melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik (Dewanto, 2007). Homeostasis, berhentinya perdarahan atau berlangsungnya sirkulasi darah dan sering mengalami vasokonstriksi, pembedakan plak trombosit hemostatik, koagulasi darah dan pembentukan bekuan, interaksi antar ke empatnya penting untuk hemostasis normal (Jan, 2000).

II.4 Mekanisme Pembekuan Darah

Setelah hemostasis mulai, aktivasi dari faktor pembekuan darah terjadi. Interaksi dari faktor-faktor ini menyebabkan pembentukan bekuan padat yang menjamin pencegahan kehilangan darah dalam kasus robekan vaskular. Adapun reaksi yang terjadi ketiga pembekuan darah yaitu aktivator protombin dibentuk oleh cara intrinsik atau ekstrinsik dalam

respon pada kerusakan jaringan endotel, aktivator protombin mengkatalis perubahan protombin menjadi trombin dan trombin mengkatalis perubahan fibrinogen yang dapat larut menjadi benang-benang polimer fibrin padat. Benang-benang fibrin ini kemudian membentuk jaring-jaring dimana plasma, sel-sel darah dan trombosit menempel untuk membuat bekuan (Jan, 2000).

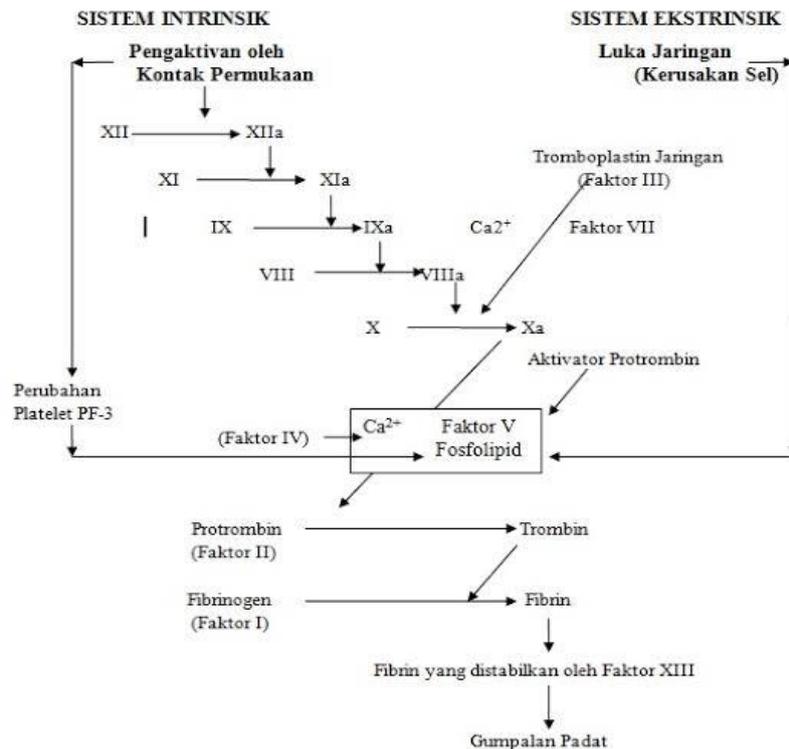
Jalur intrinsik melibatkan pengaktifan faktor XII yang dikatalis oleh kininogen HMW dan kalikrein, kemudian mengaktifkan faktor XI dan faktor XI tersebut akan mengaktifkan faktor IX. Faktor IX yang aktif akan membentuk suatu kompleks dengan faktor VIII aktif. Kompleks IX dan VIII mengaktifkan faktor X dengan bantuan fosfolipid dari trombosit dan kalsium. Sedangkan, jalur ekstrinsik dipicu oleh pelepasan faktor III (tromboplastin) dari jaringan yang mengaktifkan faktor VII. Faktor III dan Faktor VII akan mengaktifkan faktor IX dan faktor X, dengan adanya fosfolipid, kalsium dan faktor V, maka faktor X akan mengkatalis konversi trombin menjadi trombin, selanjutnya trombin mengkatalis konversi fibrinogen menjadi fibrin (Murray, 2009).

Tabel 1. Faktor-faktor Koagulasi Darah

Faktor	Nama	Sumber	Jalur Aktivasi
I	Fibrinogen	Hati	-
II	Protrombin	Hati	-
III	Tromboplastin	Jaringan yang rusak dan trombosit aktif	Ekstrinsik
IV	Kalsium	Makanan, tulang dan trombosit	-
V	Proakselerin	Hati dan trombosit	Ekstrinsik dan intrinsik
VII	Prokonvertin	Hati	Ekstrinsik
VIII	Plasmokinin atau faktor antihemofilik (AHF)	Hati	Intrinsik

IX	Faktor antihemofilik B	Hati	Intrinsik
X	Protombokinase	Hati	Ekstrinsik dan intrinsik
XI	<i>Plasma thromboplastin antecedent</i> (PTA)	Hati	Intrinsik
XII	Faktor hageman	Hati	Intrinsik
XIII	Faktor stabilisasi fibrin (FSF)	Hati dan trombosit	-

Sumber : Murray, R.K 2009.



Gambar 4. Proses Koagulasi Darah (Murray, R.K. 2009)

II.5 Obat Antikoagulan

Dari data organisasi kesehatan dunia (WHO, 2018) angka kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular hampir memasuki sebanyak 18 juta kematian. Hal ini dikarenakan banyaknya orang di usia muda yang terkena penyakit diabetes dan juga obesitas serta dengan seiring bertambahnya usia dapat beresiko terkena penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular dapat ditangani dengan

menggunakan salah satu jenis obat seperti antikoagulan (Zetler & Eapen, 2015).

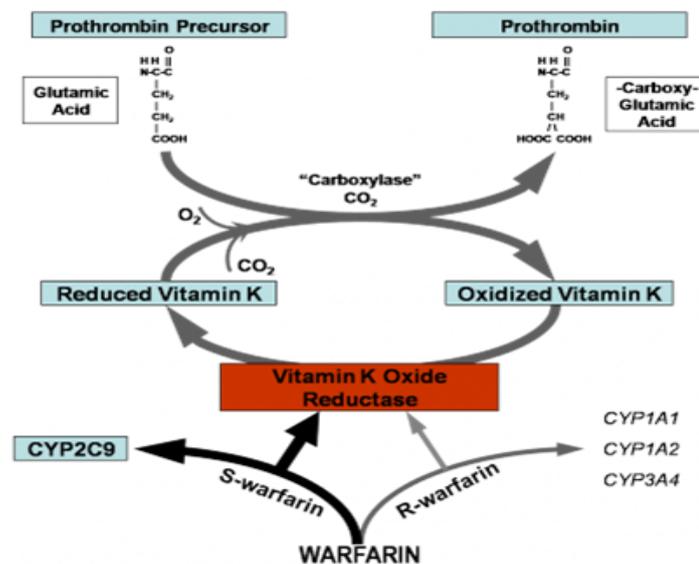
Obat antikoagulan digunakan untuk mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Antikoagulan diperlukan untuk menghambat pembentukan fibrin, mencegah terbentuknya *arterial trombosis* sehingga tidak terjadi perluasan trombus dan emboli, maupun untuk mencegah bekunya darah di luar tubuh pada pemeriksaan laboratorium atau transfusi. Terdapat macam-macam obat antikoagulan dimana terbagi dalam 5 kelompok besar yaitu antagonis vitamin K, heparin, faktor Xa *inhibitor*, direct trombin inhibitor dan fibrinolitik (Zefry & Fredy, 2020).

Tabel 2. Kelompok Obat Antikoagulan

Antikoagulan	Pemeriksaan Laboratorium
Vitamin K Antagonist	
Warfarin	PT, INR
Heparin	
Unfractionated Heparin	aPTT
Enoxaparin	Anti-faktor Xa
Daltaparin	Anti-faktor Xa
Tinzaparin	Anti-faktor Xa
Factor Xa Inhibitor	
Fondaparinux	Anti-faktor Xa
Rivaroxiban	Anti-faktor Xa
Apixaban	Anti-faktor Xa
Direct Thrombin Inhibitor	
Dabigatran	Trombin time Ecarin clotting Time
Bivalirudin	Trombin time Ecarin clotting Time
Argatroban	Trombin time Ecarin clotting Time
Fibrinolytics	
Alteplase	PT, aPTT, fibrinogen
Reteplase	PT, aPTT, fibrinogen
Tenecteplase	PT, aPTT, fibrinogen
Urokinase	PT, aPTT, fibrinogen

Sumber : Harter, Levine dan Henderson, 2015.

Warfarin bekerja sebagai antagonis vitamin K yang akan bekerja menghambat sintesis faktor-faktor pembekuan yang tergantung pada vitamin K seperti faktor II, VII, IX dan X. Warfarin terikat pada albumin dimetabolisme melalui hidroksilisasi oleh hati dan diekskresikan dalam urine. Antikoagulasi terapeutik dengan warfarin membutuhkan waktu 4-5 hari (Zefry & Fredy, 2020).



Gambar 5. Mekanisme Kerja Warfarin (Murray, R.K. 2009)

II.6 Pengujian Antikoagulan

Pengujian antikoagulan dapat dilakukan dengan 2 metode yaitu secara *in vivo* dan secara *in vitro*. Pengujian antikoagulan secara *in vivo* dapat dilakukan dengan pemeriksaan waktu pembekuan darah untuk menilai faktor-faktor pembekuan darah, terutama faktor pembentuk tromboplastin dan faktor trombosit serta kadar fibrinogen (Bijanti *et.al*, 2010).

Pengujian antikoagulan secara *in vitro* digunakan untuk menentukan aktivitas antikoagulan dengan menentukan waktu bekuan plasma dengan pengujian *Trombin Time* (TT), *Prothrombin Time* (PT) dan

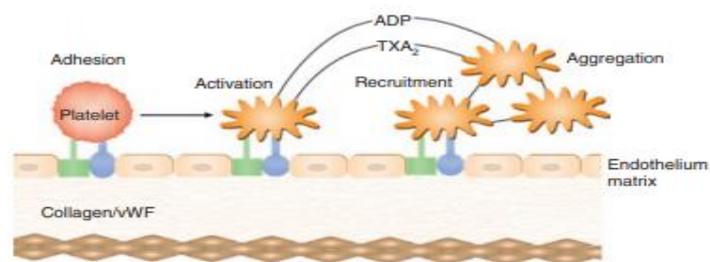
Activation Partial Tromboplastin (aPTT). Trombin time digunakan untuk menilai defisiensi atau disfungsi fibrinogen atau adanya inhibitor dari trombin (Faktor IIa). Prthrombin time digunakan untuk menentukan penghambatan faktor ekstrinsik (faktor VII) dan faktor lainnya (Faktor X,V, II dan fibrinogen). Activation Partial Tromboplastin digunakan untuk mengetahui faktor intrinsik (Faktor XI, XI,IX dan VIII) dan faktor jalur lainnya (Faktor X, V, II dan Fibrinogen) (Selbi *et, al.* 2013).

II.7 Agregasi Platelet

Platelet biasa disebut trombosit. Trombosit dibentuk di sumsum tulang dari megakariosit, yaitu sel yang sangat besar dalam susunan hematopoietik dalam sumsum, megakariosit pecah menjadi trombosit kecil, baik di sumsum tulang atau segera setelah memasuki darah, khususnya ketika memasuki kapiler. Kosentrasi normal trombosit dalam darah adalah antara 150.000 hingga 300.000 per mikroliter (Guyton dan Hall, 2007).

Membran sel trombosit juga penting di permukaannya terdapat lapisan glikoprotein yang mencegah pelekatan dengan endotel normal dan justru menyebabkan pelekatan dengan daerah dinding pembuluh yang cedera, terutama pada sel-sel endotel yang cedera, dan bahkan melekat pada jaringan yang terbuka di bagian dalam pembuluh. Selain itu membran platelet mengandung banyak fosfolipid yang mengaktifkan berbagai mediator pada proses pembekuan darah. Waktu paruh hidup trombosit dalam darah 8 sampai 12 hari, jadi setelah beberapa minggu

setelah tugas fungsionalnya berakhir, trombosit itu kemudian diambil dari sirkulasi, terutama oleh sistem makrofak jaringan. Lebih dari separuh trombosit diambil oleh makrofag dalam limpa, yaitu pada waktu darah melewati kisi-kisi trabekula yang rapat. Platelet memberikan respon pada trauma vaskular karena proses aktivasi yang menyangkut 3 tahap yaitu: adesi pada sisi luka, pelepasan granula intraseluler, dan agregasi trombosit, peran platelet membentuk trombus dapat dilihat pada Gambar 6 (Gross dan Weitz, 2009).



Gambar 6. Aktivasi Platelet (Gross dan Weitz, 2009)

Berbagai rangsangan dapat mengaktifkan platelet. Sel-sel platelet juga dapat diaktifkan pada stimulasi permukaan biomaterial. Platelet yang melekat mengalami degranulasi dan melepaskan butiran sitoplasma yang mengandung serotonin, faktor pengaktif platelet dan ADP. ADP adalah agonis fisiologis penting yang disimpan dalam tubuh padat platelet yang memainkan fungsi penting dalam hemostasis normal dan thrombosis (Broos *et.al*, 2011).

Platelet diaktifkan untuk mengubah bentuk menjadi bentuk pseudopodal setelah adhesi ke daerah yang terluka yang akan mengaktifkan reseptor kolagen pada membran permukaannya, yakni

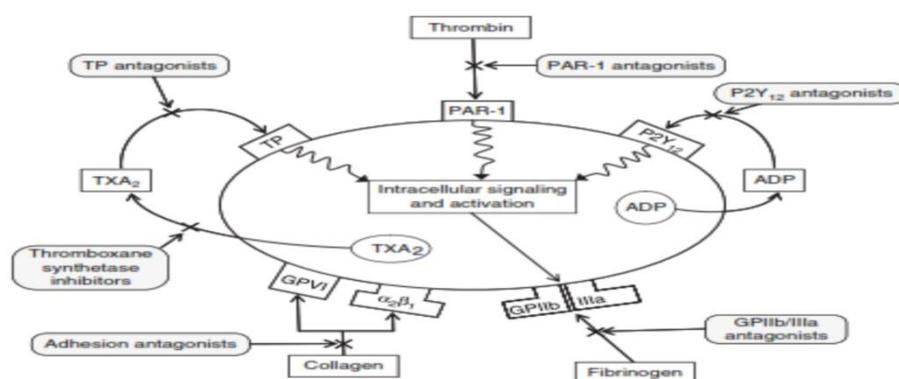
GpIIb IIIa, untuk menjalani reaksi pelepasan. Kompleks GpIIb IIIa, diatur melalui proses yang bergantung pada kalsium dari GpIIb dan GpIIIa yang merupakan langkah penting dalam agregasi platelet pada endotel. Pada saat yang sama, platelet cenderung mensintesis dan melepaskan tromboksan A₂ (TXA₂), membantu dalam vasokonstriksi dan agregasi platelet. Selain itu, integrin GpIIbIIIa dan P-selectin bergerak dari membran α -granule ke membran platelet untuk mendukung agregasi platelet dan juga bertindak sebagai reseptor yang memfasilitasi proses hemostasis. Secara normal, trombosit beredar dalam darah dalam bentuk tidak aktif, tetapi menjadi aktif karena berbagai rangsangan disamping itu platelet juga merapatkan celah-celah pembuluh pada daerah yang tak terluka di dalam kapiler. Karena platelet juga mempunyai kemampuan fagositosis, sehingga berperan pada proses pertahanan tubuh organisme (Mycek *et.al*, 2001).

Fungsi platelet darah diatur oleh tiga kategori substansi. Kelompok pertama terdiri atas agen-agen yang dibentuk diluar platelet yang berinteraksi dengan reseptor-reseptor membran platelet, misalnya catecholamine, collagen, thrombin dan prostacyclin. Kategori kedua terdiri atas agen-agen yang dibentuk di dalam platelet yang berinteraksi dengan reseptor-reseptor membran, misalnya, ADP, Prostaglandin D₂, Prostglandin E₂, dan serotonin. Kategori ketiga terdiri atas agen-agen yang dibentuk di dalam platelet yang bekerja di dalam platelet, misalnya, prostglandin endoperoxide dan thromboxane A₂, nukleotida- nukleotida

siklis cAMP dan cGMP, dan ion kalsium. Dari daftar agen-agen ini beberapa target obat-obat penghambat platelet telah diidentifikasi: penghambat metabolisme prostaglandin seperti asetosal, penghambat agregasi platelet yang diinduksi ADP seperti clopidogrel, ticlopidine, dan penyakatan reseptor-reseptor GP IIb/IIIa pada platelet-platelet seperti abciximab, tirofiban, dan eptifibatide (Katzung, 2015).

II.8 Mekanisme Antiagregasi

Penghambat agregasi platelet untuk mengurangi pembentukan agregat dilakukan dengan cara menghambat aktivasi platelet dengan berbagai cara, yaitu menghambat pembentukan TXA₂ dan pemberian antagonis reseptor-reseptor yang ada di membran platelet, yang dapat dilihat pada Gambar 7 (Groos dan Weitz, 2009).



Gambar 7. Mekanisme Antiagregasi (Groos dan Weitz, 2009).

Obat platelet mengurangi agregasi platelet dan trombosis arteri. Pada arteri dengan ateroma, plak yang sangat mungkin mengalami ruptur mempunyai inti sangat kaya lemak dan tertutup oleh selubung fibrosa tipis. Rupturnya selubung tersebut membuat kolagen subendotel terpapar sehingga mengaktifasi platelet dan menyebabkan agregasi.

Keadaan tersebut melepaskan tromboksan A₂ (TXA₂), Adenosin difosfat (ADP), dan 5- hidroksitriptamin (5HT) menyebabkan agregasi platelet selanjutnya, vasokonstriksi, dan aktivasi kaskade pembekuan. Obat antiplatelet, khususnya asetosal, telah terbukti dapat mengurangi risiko infark miokard pada pasien dengan angina tidak stabil, meningkatkan ketahanan hidup pasien yang pernah mengalami infark miokard, dan menurunkan risiko stroke pada pasien dengan serangan iskemik sementara (Mycek *et.al*, 2001).

Peristiwa yang menjadi kunci pada aktivasi dan agregasi platelet adalah peningkatan kalsium sitoplasma. Hal ini menyebabkan perubahan konformasi reseptor GPIIb/IIIa inaktif pada membran plasma menjadi reseptor yang memiliki afinitas yang tinggi terhadap fibrinogen, yang membentuk ikatan silang di antara platelet, dan menyebabkan agregasi. TXA₂, trombin, dan 5HT mengaktivasi fosfolipase C, dan inositol-1,4,5-trisfosfat (InsP₃) yang dihasilkan menstimulasi pelepasan kalsium dari retikulum endoplasma. ADP menghambat adenilat siklase dan penurunan adenosin monofosfat siklik (cAMP) meningkatkan kalsium sitoplasma kembali. Semua obat antiplatelet bekerja satu arah untuk menghambat jalur aktivasi platelet yang tergantung kalsium (Neal, 2006). Tromboemboli merupakan salah satu penyebab sakit dan kematian yang banyak terjadi, banyak faktor yang menyebabkan timbulnya tromboemboli, misalnya trauma, kebiasaan merokok, pembedahan, kehamilan atau akibat obat- obat yang mengandung estrogen (Dewoto, 2008).

II.9 Obat Antiagregasi

Fungsi platelet diatur oleh tiga kategori zat. Kelompok pertama terdiri dari agen yang dihasilkan di luar platelet yang berinteraksi dengan reseptor membran platelet, misalnya katekolamin, kolagen, trombin, dan prostasiklin. Kategori kedua berisi agen yang dihasilkan dalam platelet yang berinteraksi dengan reseptor membrane misalnya, ADP, prostaglandin D2, prostaglandin E2, dan serotonin. Kelompok ketiga terdiri dari agen yang dihasilkan dalam platelet yang bertindak dalam platelet, misalnya, prostaglandin endoperoksida dan tromboksan A-2, nukleotida siklik dan cGMP, dan ion kalsium (Katzung *et.al*, 2015)

Beberapa target untuk obat penghambat platelet telah diidentifikasi melalui penghambatan sintesis prostaglandin (aspirin), penghambatan ADP yang mengaktifasi agregasi platelet (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine), dan blokade reseptor glikoprotein IIb / IIIa pada platelet (abciximab, tirofiban, dan eptifibatide). Dipyridamole dan cilostazol adalah obat antiplatelet tambahan (Katzung *et.al*, 2015).