

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular mencakup berbagai gangguan yang memengaruhi jantung dan pembuluh darah, seperti penyakit jantung iskemik dan stroke, yang merupakan penyebab utama kematian global. Berdasarkan *Global Burden of Disease Study*, penyakit jantung iskemik menyebabkan sekitar 49,2% dari kematian terkait penyakit kardiovaskular secara global, sementara stroke menyumbang sekitar 17,7% (Yu et al., 2025). Meskipun prevalensi jantung iskemik dan stroke menunjukkan penurunan di negara berpendapatan tinggi, negara berpendapatan rendah justru mengalami peningkatan beban akibat keterbatasan sumber daya kesehatan (Khan et al., 2020). Faktor risiko utama yang memperburuk penyakit kardiovaskular meliputi hipertensi, diabetes, obesitas, merokok, dan pola makan tidak sehat, yang sangat prevalen di negara berpendapatan menengah dan rendah (Peiris et al., 2021; Schutte et al., 2021). Di Indonesia, stroke dan penyakit jantung iskemik menjadi penyebab utama kematian, dengan dampak yang lebih besar pada populasi usia lanjut (Sutantri et al., 2020; Wahyuni et al., 2022). Upaya pencegahan dan pengelolaan yang tepat sangat penting untuk mengatasi epidemi penyakit kardiovaskular ini, terutama di negara-negara dengan akses terbatas terhadap layanan kesehatan.

Seiring dengan meningkatnya beban penyakit kardiovaskular global, permasalahan trombosis menjadi sangat relevan. Trombosis adalah pembentukan bekuan darah yang dapat terjadi di pembuluh darah vena, arteri, atau ruang jantung, yang dapat menyebabkan konsekuensi klinis serius, seperti emboli paru, *deep vein thrombosis* (DVT), serta penyakit jantung koroner (J. C. Chang, 2018; Weitz & Chan, 2019). Kondisi trombosis ini sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk aktivasi trombosit, pembentukan fibrin, serta interaksi inflamasi di dinding pembuluh darah (Ruan et al., 2021). Dalam beberapa kasus, trombosis dapat bersifat idiopatik, yang menunjukkan bahwa penyebabnya belum sepenuhnya dipahami dan memerlukan terapi yang lebih efektif (Lutsey & Zakai, 2023). Oleh karena itu, penting untuk mengembangkan terapi antikoagulan yang dapat mengurangi pembekuan darah secara efektif tanpa menimbulkan efek samping yang merugikan, seperti yang sering ditemukan pada terapi dengan heparin.

Heparin, sebagai antikoagulan standar, telah lama digunakan dalam pengobatan trombosis dengan cara menginaktivasi faktor koagulasi trombin (IIa) dan faktor Xa melalui interaksinya dengan antithrombin III (AT III) (Zang et al., 2022). Namun, penggunaan heparin dapat menimbulkan berbagai komplikasi serius, termasuk perdarahan dan *heparin-induced thrombocytopenia* (HIT), yang dapat memperburuk kondisi pasien, terutama pada pasien lansia atau mereka yang memiliki gangguan ginjal (Rostami & Mansouritorghabeh, 2023; Zhou et al., 2023). Selain perdarahan heparin juga dapat menyebabkan osteoporosis terkait heparin (Sarangi et al., 2019), eosinofilia (Feng et al., 2023), sensitivitas kulit, respons alergi, dan kebotakan. Sekitar 5,5% pasien di Indonesia yang menggunakan heparin mengalami kejadian buruk, yang menimbulkan kekhawatiran mengenai efektivitas dan keamanannya sebagai "*gold standard*" (Fong et al., 2024).

Komplikasi-komplikasi ini menegaskan pentingnya penelitian antikoagulan alami yang lebih aman dan efektif. Alternatif seperti heparin dengan berat molekul rendah (LMWH) dan *direct oral anticoagulants* (DOACs) telah diusulkan sebagai pengganti potensial, dengan risiko efek samping yang lebih rendah (Frere et al., 2022; Marcucci et al., 2022). Namun, meskipun pengembangan antikoagulan sintesis terus berlanjut, penelitian mengenai senyawa antikoagulan alami menjadi semakin penting.

Penggunaan bahan alam seperti kayumanis, daun thyme, daun kelor, dan rumput laut coklat menunjukkan potensi besar dalam menghambat pembekuan darah dengan efek samping yang lebih minimal. Penelitian oleh Akram & Rashid (2017) menunjukkan bahwa kayumanis memiliki aktivitas antikoagulan (Marcucci et al., 2022), sementara daun kelor (Hendra Kartika et al., 2021) dan (Manggau et al., 2022) juga menunjukkan efektivitas serupa dalam mengurangi pembekuan darah secara alami.

Fukoidan adalah polisakarida sulfat yang ditemukan dalam rumput laut coklat (Haggag et al., 2023). Fukoidan memiliki berbagai aktivitas biologis termasuk antikanker (Tran & Tran, 2020), antiinflamasi (Ahmad et al., 2021), *antiaging* (L. Cao et al., 2020), antitrombotik, dan antikoagulan (Yao & Yim, 2021). Proses koagulasi darah, fukoidan menghambat pembentukan trombin baik pada jalur intrinsik ekstrinsik (Kuznetsova et al., 2021). Aktivitas antikoagulan dan antitrombotik fukoidan sebanding dengan heparin meskipun efikasinya tidak sepenuhnya setara. Hal ini menunjukkan dapat digunakan sebagai obat dalam pengobatan penyakit kardiovaskular dengan efek samping yang lebih rendah (K. Wang et al., 2022).

Beberapa studi menunjukkan bahwa aktivitas antikoagulan fukoidan dapat mencapai 40% hingga 60% dari efikasi heparin dalam uji eksperimental (Shanthi et al., 2021; Silchenko et al., 2023).

Fukoidan dapat diberikan melalui beberapa rute administrasi, yakni oral, intravena, atau subkutan (Haggag et al., 2023). Secara komersial, fukoidan tersedia dalam bentuk suplemen makanan, seperti kapsul, tablet, larutan, dan gel, serta digunakan sebagai antiinflamasi dalam bentuk sediaan topikal (Obluchinskaya et al., 2021). Namun, efektivitas terapeutik fukoidan berkurang secara signifikan ketika diberikan secara oral (Saepudin et al., 2018). Penurunan ini disebabkan oleh bioavailabilitas yang rendah, akibat penyerapan yang terbatas di saluran pencernaan, di mana flora normal menguraikan fukoidan menjadi ligosakarida dan asam lemak rantai pendek yang cepat dikeluarkan dari aliran darah (Haggag et al., 2023). Meskipun bioaksesibilitas *in vitro* fukoidan dapat mencapai 77,1% hingga 79,8%, bioavailabilitas oral aktualnya sering dilaporkan kurang dari 5%, mencerminkan kesulitan dalam penyerapan gastrointestinal (Koh et al., 2022). Studi menunjukkan bahwa penyerapan fukoidan setelah pemberian oral pada manusia hanya mencapai sekitar 0,6% hingga 1%, memperkuat tantangan bioavailabilitasnya (Shan et al., 2020; Shannon et al., 2021). Kondisi pencernaan, termasuk faktor lambung, juga memperburuk penyerapan (Wu et al., 2020; Chen et al., 2020).

Modifikasi struktural fukoidan, seperti menciptakan varian dengan berat molekul rendah, dapat meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitasnya. Penelitian menunjukkan bahwa modifikasi ini dapat meningkatkan bioavailabilitas fukoidan hingga sekitar 28,3% pada model hewan pengerat (Yoo et al., 2025). Dengan demikian, meskipun fukoidan memiliki potensi terapeutik yang besar, penerapan klinisnya tetap terbatas oleh masalah bioavailabilitas yang perlu diatasi (Newehy et al., 2025; Shannon et al., 2021).

Pemberian fukoidan melalui rute intravena atau subkutan dapat meningkatkan konsentrasi sistemik, namun tidak nyaman karena memerlukan injeksi berulang yang menimbulkan rasa sakit (Long et al., 2020). *Dissolving microneedles* (DMN) menawarkan solusi transdermal yang lebih efektif. DMN menggunakan jarum polimer hidrofilik mikron yang menembus stratum corneum tanpa menyentuh ujung saraf dermis, sehingga menghindari rasa sakit (Permana et al., 2021). Setelah penetrasi, jarum DMN larut dalam cairan interstisial, melepaskan molekul aktif ke jaringan intradermal. Teknologi ini efektif untuk penghantaran molekul besar seperti fukoidan,

yang sulit diserap secara oral, serta menawarkan kemudahan penggunaan dan minimnya efek samping, menjadikannya *platform* ideal untuk terapi antikoagulan. Keberhasilan penghantaran ini bergantung pada karakteristik fisik DMN, seperti morfologi, ketajaman, kekuatan mekanik, dan homogenitas struktur yang memengaruhi penetrasi dan pelepasan obat (Permana et al., 2020). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi parameter fisik DMN yang memengaruhi kinerjanya dalam penghantaran fukoidan secara transdermal serta dampaknya terhadap profil koagulasi dan aterosklerosis pada model hewan diet tinggi lemak.

Model hewan dengan diet tinggi lemak (*high-fat diet/HFD*) adalah model yang valid untuk menginduksi aterosklerosis dan hiperkoagulabilitas, meningkatkan kolesterol, stres oksidatif, inflamasi kronis, serta pembentukan *foam cell* dalam makrofag. *Foam cell* merupakan tahap awal aterosklerosis yang berkembang menjadi lesi ateromatosa, deposisi lipid, nekrosis inti, fibrosis, dan trombus (Xie et al., 2024). Oleh karena itu, evaluasi histopatologi harus mencakup penilaian jumlah *foam cell*, derajat lesi aterosklerosis, infiltrasi makrofag, deposisi lipid, fibrosis, dan keberadaan trombus sebagai gambaran progresi penyakit.

Perubahan aterogenik pada fase awal aterosklerosis seperti *fatty streak* dan *foam cell* telah dilaporkan muncul dalam rentang waktu 2 hingga 4 minggu pada model diet tinggi lemak, ditandai oleh retensi lipid, infiltrasi makrofag, serta aktivasi inflamasi vaskular (King et al., 2024; Petrucci et al., 2022; Tung et al., 2020). Fase subklinis ini memiliki relevansi translasi yang tinggi karena mencerminkan kondisi pada individu dengan dislipidemia atau risiko metabolik yang telah mengalami lesi aterogenik awal namun belum memasuki tahap kejadian aterotrombotik. Dengan demikian, intervensi terapeutik pada fase ini berpotensi bersifat kuratif dini sekaligus mencegah progresi lesi menuju plak aterosklerotik yang kompleks dan rentan ruptur.

Studi ini mengisi kesenjangan penelitian terkait efektivitas farmakologis dan teknis DMN-fukoidan dalam terapi trombosis dan aterosklerosis. Meskipun fukoidan telah terbukti menghambat pembekuan darah dan aterosklerosis, belum ada penelitian yang mengintegrasikan evaluasi koagulasi, performa DMN, dan histopatologi vaskular secara simultan. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi efek terapeutik DMN–fukoidan pada model hewan aterosklerosis melalui analisis parameter koagulasi (PT, aPTT, TT), performa alat hantar DMN, serta perubahan histopatologi vaskular, dengan membandingkannya terhadap heparin dan DMN kosong. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap

pengembangan terapi alternatif yang lebih aman dan efektif untuk penyakit kardiovaskular, serta membuka jalan bagi penerapan DMN dalam pengobatan klinis di masa depan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Performa fisik *dissolving microneedle* (DMN) dalam mendukung penghantaran fukoidan pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak belum diketahui secara jelas.
- b. Efektivitas fukoidan yang dihantarkan melalui *dissolving microneedle* (DMN) sebagai antikoagulan berdasarkan parameter PT, aPTT, dan TT, belum dapat dipastikan pada tikus yang induksi diet tinggi lemak.
- c. Gambaran histopatologi aorta tikus yang diinduksi diet tinggi lemak setelah pemberian fukoidan melalui *dissolving microneedle* (DMN) belum terkarakterisasi secara jelas.
- d. Hubungan antara perubahan parameter koagulasi (PT, aPTT, TT) dengan perubahan histopatologi aorta setelah pemberian fukoidan melalui *dissolving microneedles* (DMN) pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak belum dipahami secara memadai.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas penghantaran fukoidan melalui *dissolving microneedles* (DMN) sebagai antikoagulan pada model tikus diet tinggi lemak berdasarkan performa fisik DMN, parameter koagulasi (PT, aPTT, TT), dan perubahan histopatologi aorta

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

- a. Menganalisis performa fisik *dissolving microneedles* (DMN) dalam menghantarkan fukoidan pada tikus yang diinduksi dengan diet tinggi lemak, dengan fokus pada kemampuan penetrasi dan stabilitas DMN di lapisan epidermis.

- b. Menilai efektivitas antikoagulan fukoidan yang dihantarkan melalui DMN berdasarkan parameter koagulasi (PT, aPTT, dan TT) tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.
- c. Menganalisis perubahan histopatologi aorta tikus yang diinduksi diet tinggi lemak setelah pemberian fukoidan melalui DMN.
- d. Mengevaluasi hubungan antara parameter koagulasi (PT, aPTT, TT) dengan perubahan histopatologi aorta pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak setelah pemberian fukoidan melalui DMN.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat praktis sebagai berikut:

- a. Menawarkan alternatif sistem penghantaran antikoagulan yang lebih efisien, minim invasif, dan lebih nyaman digunakan dibandingkan injeksi konvensional melalui penerapan teknologi *dissolving microneedles* (DMN).
- b. Mengoptimalkan efektivitas penghantaran fukoidan sehingga memungkinkan tercapainya konsentrasi terapeutik dengan risiko nyeri dan efek samping injeksi berulang yang lebih rendah.
- c. Memberikan informasi pendukung untuk pengembangan formulasi dan perangkat transdermal yang berpotensi diterapkan dalam terapi klinis penyakit kardiovaskular berbasis antikoagulan.

1.4.2 Manfaat Teoritis

Secara teoretis, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi sebagai berikut:

- a. Menambah data ilmiah mengenai performa *dissolving microneedles* (DMN) sebagai sistem penghantaran transdermal untuk makromolekul biologis seperti fukoidan.
- b. Menjadi dasar bagi pengembangan penelitian lanjutan di bidang farmakologi antikoagulan, bioteknologi transdermal, dan biomaterial polimer *biodegradable*.
- c. Memberikan kontribusi pada pemahaman mekanisme fukoidan dalam konteks koagulasi, inflamasi vaskular, dan aterosklerosis melalui pendekatan integratif yang melibatkan evaluasi biokimia dan histopatologi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum tentang Penyakit Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular (CVD) merupakan sekelompok gangguan yang melibatkan jantung dan pembuluh darah, termasuk penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer, serta menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas global (WHO, 2019). Tingkat kematian yang tinggi di seluruh dunia, penyakit ini telah menjadi masalah kesehatan global yang penting. Pembentukan trombus pada plak aterosklerotik yang terganggu dianggap sebagai penyebab utama penyakit ini. Banyak faktor seperti faktor demografi, klinis, budaya, dan psikososial, termasuk ras dan etnis, yang memengaruhi kejadian penyakit kardiovaskular (Waitzfelder et al., 2023). Prevalensi total penyakit kardiovaskular meningkat hampir dua kali lipat dari 271 juta pada tahun 1990 menjadi 523 juta pada tahun 2019 (Roth et al., 2020). Menurut data global, angka kematian akibat penyakit kardiovaskular sekitar 17,9 juta orang pada tahun 2019, yang merupakan 32% dari seluruh kematian global. Serangan jantung atau stroke menyebabkan 85% kematian tersebut (WHO, 2019).

Beban penyakit kardiovaskular di Indonesia juga sangat signifikan. Berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi penyakit jantung pada populasi dewasa mencapai sekitar 1,5%, atau sekitar 2,78 juta orang (15 per 1.000 penduduk), sementara prevalensi stroke tercatat sebesar 8,3 per 1.000 penduduk (Kemenkes BKKP, 2023). Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular berkontribusi terhadap lebih dari 650.000 kematian setiap tahun, yang sebagian besar disebabkan oleh penyakit jantung dan stroke (Kemenkes BKKP, 2023). Kondisi ini menegaskan pentingnya penyakit kardiovaskular sebagai masalah kesehatan masyarakat yang mendesak di Indonesia, sekaligus memperkuat urgensi penelitian terkait mekanisme aterosklerosis, faktor risiko metabolik, dan koagulasi, sebagai dasar ilmiah untuk intervensi terapeutik yang lebih efektif.

Perbedaan faktor risiko penyakit kardiovaskular antara laki-laki dan perempuan dipengaruhi oleh berbagai faktor biologis, sosial, dan lingkungan. Laki-laki sering mengalami hipertensi dan hiperlipidemia lebih dini, yang menyebabkan infark miokard pada usia lebih muda dibandingkan perempuan, yang secara alami dilindungi hormon

hingga menopause. Perempuan cenderung menghadapi tantangan berbeda, seperti peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular terkait diabetes, karena paparan lebih lama terhadap kondisi kardiometabolik berbahaya. Psikologis juga berperan, di mana perempuan, terutama yang muda, memiliki risiko lebih tinggi terhadap kejadian kardiovaskular yang berkaitan dengan depresi (Jong et al., 2020; Leite et al., 2024).

Faktor sosial ekonomi di Indonesia berperan besar dalam prevalensi faktor risiko penyakit kardiovaskular. Meskipun kelompok yang lebih kaya dan terdidik di daerah perkotaan memiliki akses yang lebih baik terhadap layanan kesehatan dan pola makan yang lebih sehat, prevalensi obesitas, hipertensi, dan diabetes tetap lebih tinggi. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh perubahan gaya hidup yang cepat, seperti penurunan aktivitas fisik, konsumsi makanan tinggi kalori, dan stres yang lebih tinggi, yang merupakan dampak dari urbanisasi dan tuntutan hidup modern. Sebaliknya, di daerah pedesaan, faktor risiko penyakit kardiovaskular seperti merokok dan kurangnya aktivitas fisik lebih umum, sebagian besar disebabkan oleh keterbatasan pendidikan dan akses terhadap layanan kesehatan. Hubungan antara status sosial ekonomi dan penyakit kardiovaskular sangat erat, dengan individu berstatus sosial ekonomi rendah lebih cenderung mengadopsi perilaku tidak sehat, yang pada gilirannya meningkatkan prevalensi penyakit ini (Hoertel et al., 2022; Wang et al., 2023). Mengurangi kesenjangan ini melalui intervensi berbasis pendidikan dan kesehatan masyarakat sangat penting untuk mengurangi beban penyakit kardiovaskular di Indonesia (Adisasmito et al., 2020; Sun et al., 2020).

2.2 Diet Tinggi Lemak

2.2.1 Induksi Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak yang digunakan dalam penelitian ini merupakan modifikasi *Western Type Diet* (WTD), yang secara luas digunakan dalam penelitian eksperimental untuk menginduksi gangguan metabolik dan kardiovaskular pada hewan coba. Modifikasi WTD memiliki komposisi sekitar 15,8% lemak dan 1,25% kolesterol, dengan dominasi lemak jenuh dan lemak trans serta kandungan serat yang rendah, sehingga terbukti meningkatkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL, dan VLDL, serta menurunkan kadar HDL (Fu et al., 2021; Jaikumkao et al., 2021; Kumar et al., 2021). Karakteristik ini menjadikan Modifikasi WTD sebagai model yang relevan untuk mereplikasi kondisi dislipidemia aterogenik yang menyerupai gangguan metabolik pada manusia (Abbasi et al., 2023; Miao et al., 2023).

Dalam penelitian ini, WTD dimodifikasi untuk mempercepat terbentuknya perubahan aterogenik, dengan penambahan telur bebek dan etanol sebagai sumber kolesterol dan faktor metabolik tambahan. Protokol induksi dilakukan selama 3 minggu, diawali dengan pemberian larutan etanol dan kuning telur sebanyak 2 mL/hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian susu dan margarin sebagai sumber lemak jenuh dan asam lemak trans. Pendekatan ini dirancang untuk memperberat peningkatan profil lipid aterogenik dan mempercepat perkembangan aterosklerosis, sebagaimana dilaporkan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan peningkatan kolesterol total dan trigliserida serum setelah pemberian kuning telur dan etanol (Fatimatuzzahro & Chriestedy, 2018; Olivia & Agustini, 2019; Shirpoor et al., 2017)

Secara histopatologis, induksi diet tinggi lemak dengan kombinasi tersebut dilaporkan menyebabkan pembentukan sel busa pada tunika intima dan media aorta, yang merupakan tanda awal perkembangan aterosklerosis (Ismawati et al., 2020). Temuan ini menunjukkan bahwa model induksi yang digunakan mampu menciptakan lingkungan metabolik dan vaskular yang aterogenik, sehingga sesuai untuk mengevaluasi perubahan biokimia dan struktural pembuluh darah dalam penelitian ini.

2.2.2 Konsekuensi Diet Tinggi Lemak terhadap Aterosklerosis dan Trombosis

Diet tinggi lemak berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis melalui pembentukan dislipidemia aterogenik, yang ditandai oleh peningkatan LDL, VLDL, dan small dense LDL, serta penurunan HDL. Kondisi ini mempermudah penetrasi partikel lipid ke dalam dinding arteri dan mengganggu mekanisme protektif *reverse cholesterol transport* (RCT), yang berperan penting dalam mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati (Ali et al., 2021; Liu et al., 2020; Wu et al., 2022). Penurunan HDL mengurangi kapasitas *efflux* kolesterol dari makrofag, sehingga mendorong akumulasi lipid teroksidasi dan pembentukan sel busa sebagai ciri khas lesi aterosklerotik (Ali et al., 2021).

Selain dislipidemia, diet tinggi lemak juga meningkatkan inflamasi vaskular dan mempercepat penebalan intima arteri. Peningkatan LDL dan trigliserida memperburuk respons inflamasi lokal, menurunkan stabilitas plak, dan meningkatkan kerentanannya terhadap ruptur (Li et al., 2024; Wu et al., 2025). Lemak jenuh dalam diet tinggi lemak turut mempercepat pengambilan lipid oleh makrofag dan memperburuk pembentukan sel busa, sehingga mempercepat progresi aterosklerosis (Yoshimura et al., 2025).

Plak aterosklerotik yang tidak stabil berpotensi mengalami ruptur, yang selanjutnya memicu aktivasi trombosit dan kaskade koagulasi, sehingga terbentuk

trombus yang dapat menghambat aliran darah dan menimbulkan komplikasi kardiovaskular, seperti infark miokard dan stroke (Brown et al., 2021; Uba & Ezim, 2024). Dengan demikian, diet tinggi lemak tidak hanya berperan dalam inisiasi aterosklerosis, tetapi juga berkontribusi terhadap perkembangan kondisi protrombotik melalui interaksi antara dislipidemia, inflamasi vaskular, dan aktivasi sistem hemostasis.

Rangkaian perubahan metabolik dan vaskular yang diinduksi oleh diet tinggi lemak tersebut menunjukkan bahwa aterosklerosis berkembang melalui tahapan biologis yang terstruktur, mulai dari inisiasi lesi awal hingga terbentuknya plak yang berpotensi mengalami ruptur dan memicu trombosis. Oleh karena itu, pemahaman mengenai tahapan pembentukan ateroma menjadi penting untuk menjelaskan keterkaitan antara perubahan biokimia, struktural, dan kejadian trombotik, sebagaimana dibahas pada subbagian berikutnya.

2.3 Tahapan Pembentukan Ateroma dan Progresi Aterosklerosis

Dislipidemia aterogenik yang diinduksi oleh diet tinggi lemak tidak hanya tercermin sebagai perubahan profil lipid sirkulasi, tetapi juga berperan sebagai pemicu utama rangkaian proses biologis kompleks pada dinding pembuluh darah yang berlangsung secara bertahap hingga terbentuknya ateroma. Proses ini bersifat progresif dan melibatkan interaksi erat antara gangguan metabolisme lipid, disfungsi endotel, respons inflamasi, serta perubahan struktural vaskular yang saling memperkuat satu sama lain.

Tahap awal aterogenesis diawali oleh disfungsi endotel, yang merupakan indikator dini penyakit kardiovaskular dan mendahului pembentukan lesi aterosklerotik. Disfungsi endotel ditandai oleh ketidakseimbangan antara mediator vasodilatasi dan vasokonstriksi, penurunan bioavailabilitas nitric oxide, peningkatan permeabilitas vaskular, serta peningkatan ekspresi molekul adhesi endotel. Kondisi ini memfasilitasi penetrasi lipoprotein aterogenik, terutama *low-density lipoprotein* (LDL), ke dalam lapisan intima arteri (Ardestani et al., 2020; Murphy et al., 2021). Keadaan inflamasi sistemik, stres oksidatif, serta gangguan metabolik berperan memperberat disfungsi endotel dan mempercepat inisiasi aterosklerosis.

LDL yang terperangkap di ruang subendotel kemudian mengalami modifikasi oksidatif akibat paparan *reactive oxygen species* yang dihasilkan oleh sel endotel dan sel imun. Proses oksidasi ini menghasilkan *oxidized* LDL (oxLDL), yang memiliki sifat

sangat proinflamasi dan aterogenik (Poznyak et al., 2021; Rossmann et al., 2023). OxLDL mengaktivasi sel endotel dan memicu pelepasan sitokin serta kemokin, sehingga memperkuat respons inflamasi lokal dan memperburuk disfungsi endotel (Khatana et al., 2020; Tovilović et al., 2025).

Respons inflamasi ini berlanjut dengan rekrutmen monosit dari sirkulasi ke dinding pembuluh darah. Ekspresi molekul adhesi dan kemokin, seperti CXCL12, mendorong adhesi dan transmigrasi monosit ke dalam intima (Medina-Leyte et al., 2021; Semo et al., 2025; Snarski et al., 2022). Di lingkungan subendotel, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag dan mulai menelan oxLDL melalui *scavenger receptor*. Akumulasi lipid intraseluler menyebabkan transformasi makrofag menjadi *foam cell*, yang secara histopatologis tampak sebagai *fatty streak*, yaitu lesi aterosklerotik paling awal (Akther et al., 2024; Gui et al., 2022).

Akumulasi *foam cell* dan lipid ekstraseluler menyebabkan penebalan intima dan pembentukan inti lipid plak. Seiring progresi penyakit, proses inflamasi kronis menstimulasi migrasi dan proliferasi sel otot polos vaskular dari lapisan media ke intima, disertai peningkatan deposisi matriks ekstraseluler. Tahap ini menghasilkan plak fibrosa yang ditutupi *fibrous cap*, yang secara struktural lebih stabil dibanding *fatty streak* (Chen et al., 2021; Williams et al., 2020). Namun, inflamasi yang persisten dapat mengganggu keseimbangan antara sintesis kolagen dan degradasinya oleh *matrix metalloproteinase*, sehingga menipiskan *fibrous cap* dan meningkatkan kerentanan plak (Pasterkamp et al., 2022).

Plak yang rapuh, dengan inti nekrotik besar dan infiltrasi inflamasi tinggi, dikategorikan sebagai *vulnerable plaque*. Ruptur atau erosi plak ini memiliki implikasi klinis yang signifikan karena dapat memicu kejadian trombotik akut, seperti infark miokard dan stroke (Cheng et al., 2020; Fang et al., 2025; Karami et al., 2023). Dengan demikian, progresi aterosklerosis dari disfungsi endotel hingga pembentukan plak rentan mencerminkan rangkaian proses patofisiologis yang terintegrasi antara metabolisme lipid, inflamasi, dan disfungsi vaskular, yang menjadi dasar terjadinya komplikasi kardiovaskular. Pada tahap plak rentan, perubahan struktural ini tidak hanya meningkatkan risiko obstruksi vaskular, tetapi juga menciptakan substrat biologis yang memfasilitasi aktivasi trombosit dan sistem koagulasi.

2.4 Pemeriksaan Antikoagulan

2.4.1 *Prothrombin Time (PT)*

Prothrombin Time (PT) adalah tes diagnostik yang digunakan untuk mengukur waktu yang diperlukan bagi darah untuk membeku setelah penambahan reagen yang memicu jalur koagulasi ekstrinsik. Tes ini penting dalam menilai fungsi beberapa faktor koagulasi, khususnya faktor II (prothrombin), V, VII, dan X, yang berperan dalam proses pembekuan darah (Dorgalaleh et al., 2021; Shaikh & Ahmed, 2022). PT juga digunakan untuk memonitor terapi antikoagulan, serta berperan penting dalam manajemen kondisi seperti trombosis dan koagulopati (Fogarty et al., 2020; Lin et al., 2024).

Tes PT dimulai dengan pengambilan sampel plasma darah yang kemudian dicampurkan dengan reagen tromboplastin. Reagen ini mengandung *tissue factor* dan fosfolipid yang diperlukan untuk mengaktifkan kaskade koagulasi ekstrinsik. Setelah penambahan reagen, waktu yang dibutuhkan untuk plasma membeku diukur, memberikan informasi mengenai status koagulasi pasien (Dorgalaleh et al., 2021; Nam et al., 2021). Variasi hasil PT dapat terjadi tergantung pada jenis reagen tromboplastin yang digunakan, karena setiap reagen memiliki sensitivitas yang berbeda terhadap antikoagulan, seperti *direct oral anticoagulants* (DOACs), yang dapat mempengaruhi waktu pembekuan darah yang diukur (Dunois, 2021; Kumano et al., 2021).

Dalam penelitian mengenai fukoidan sebagai agen antikoagulan, tes PT berperan penting untuk mengevaluasi pengaruh fukoidan terhadap jalur koagulasi ekstrinsik. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi fukoidan dapat menyebabkan pemanjangan signifikan pada waktu PT. Misalnya, pada konsentrasi fukoidan yang melebihi 80 µg/mL, fukoidan terbukti memengaruhi pembacaan PT, yang menunjukkan kemampuannya untuk memodulasi jalur koagulasi (Pozharitskaya et al., 2020). Dengan demikian, PT menjadi parameter yang sangat relevan untuk memantau efek antikoagulan fukoidan, dan berfungsi sebagai alat yang penting dalam penelitian terkait fukoidan (Han et al., 2025).

2.4.2 *Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)*

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) adalah tes diagnostik yang digunakan untuk menilai jalur koagulasi intrinsik dan jalur bersama dalam proses pembekuan darah. Tes ini mengukur waktu yang dibutuhkan darah untuk membeku setelah penambahan aktivator jalur intrinsik, seperti kaolin atau silika, pada sampel

plasma darah. Selanjutnya, kalsium klorida ditambahkan untuk memicu pembekuan, dan waktu pembekuan dicatat sebagai hasil dari tes ini (Riano & Prasongdee, 2021).

Penelitian terkait fukoidan sebagai antikoagulan, aPTT digunakan untuk mengevaluasi pengaruh fukoidan terhadap jalur koagulasi intrinsik. Pengukuran aPTT membantu untuk menilai seberapa efektif fukoidan dalam memodulasi faktor-faktor koagulasi, khususnya faktor-faktor VIII, IX, XI, dan XII, yang terlibat dalam proses pembekuan darah (Masubuchi et al., 2020; Pozharitskaya et al., 2020). Secara khusus, pemanjangan waktu aPTT dapat menunjukkan efek antikoagulan dari fukoidan yang menghambat pembekuan darah dengan memengaruhi faktor-faktor koagulasi tertentu.

Prosedur untuk tes aPTT melibatkan pencampuran sampel plasma darah dengan reagen yang mengaktifkan koagulasi, seperti kaolin, untuk memulai jalur intrinsik. Setelah reagen ditambahkan, kalsium klorida dimasukkan untuk memicu proses pembekuan. Waktu yang dibutuhkan untuk pembekuan darah dicatat dan digunakan sebagai indikator keefektifan koagulasi dalam darah (Tezel, 2021). Perubahan pada waktu aPTT dapat mengindikasikan kondisi patologis yang mendasari, seperti defisiensi faktor koagulasi atau kehadiran penghambat yang mengganggu proses koagulasi (Murray et al., 2021).

Penurunan waktu aPTT sering kali mengindikasikan adanya pengaruh penghambatan pada jalur koagulasi intrinsik, yang pada gilirannya menunjukkan efek antikoagulan dari senyawa yang diuji. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa fukoidan dapat memodulasi aPTT dengan cara yang memperpanjang waktu pembekuan darah, yang mengindikasikan pengaruh antikoagulan fukoidan terhadap faktor-faktor koagulasi (Dhahri, 2023; Pozharitskaya et al., 2020). Hasil tersebut menyoroti potensi fukoidan sebagai alternatif yang lebih aman dibandingkan dengan antikoagulan konvensional seperti heparin, dengan risiko perdarahan yang lebih rendah (Chen et al., 2025).

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) juga sangat relevan dalam pemantauan terapi antikoagulan, terutama untuk mengamati efek antikoagulan dari heparin dan senyawa antikoagulan lainnya. Perpanjangan aPTT dapat menunjukkan bahwa terapi antikoagulan bekerja dengan baik, sedangkan penurunan aPTT dapat menunjukkan adanya gangguan pada proses pembekuan atau penggunaan antikoagulan yang tidak efektif. Oleh karena itu, aPTT merupakan alat yang penting untuk menilai status koagulasi dan memastikan efektivitas terapi pada pasien dengan

gangguan koagulasi atau yang menjalani terapi antikoagulan (Dorgalaleh et al., 2021; Reisinger et al., 2025) Secara keseluruhan, aPTT merupakan alat diagnostik yang krusial dalam evaluasi efektivitas antikoagulan dan pengukuran dinamika koagulasi, serta memainkan peran penting dalam penelitian fukoidan sebagai agen antikoagulan.

2.4.3 *Thrombin Time (TT)*

Thrombin Time (TT) adalah tes laboratorium yang digunakan untuk mengukur durasi waktu yang diperlukan fibrinogen untuk dikonversi menjadi fibrin setelah penambahan trombin pada plasma darah. Tes ini mengevaluasi fase akhir dari kaskade koagulasi, memberikan wawasan tentang fungsi fibrinogen, dan menilai adanya gangguan pada proses hemostasis (Park & Park, 2024).

Prosedur TT dilakukan dengan mencampurkan sampel plasma darah dengan trombin dalam konsentrasi tertentu. Waktu yang dibutuhkan untuk pembentukan fibrin kemudian diukur, yang mencerminkan konversi fibrinogen menjadi fibrin yang tidak larut (Dunois, 2021). Perubahan waktu TT dapat menunjukkan kelainan pada tingkat fibrinogen atau adanya penghambat, seperti inhibitor trombin langsung, yang memengaruhi proses koagulasi (Li et al., 2020).

Penelitian mengenai fukoidan sebagai antikoagulan, TT digunakan untuk menilai pengaruh fukoidan terhadap konversi fibrinogen menjadi fibrin, yang merupakan langkah kunci dalam pembentukan trombus. Penurunan waktu TT mengindikasikan bahwa fukoidan dapat menghambat aktivitas trombin, sehingga memperlambat pembekuan darah dan mengurangi pembentukan trombus (Mackie et al., 2023).

Beberapa studi menunjukkan bahwa fukoidan dapat memperpanjang durasi TT, yang mengindikasikan kemampuannya untuk mengganggu kemampuan trombin dalam mengonversi fibrinogen menjadi fibrin (Mackie et al., 2023). Inhibisi ini memiliki relevansi penting dalam memahami mekanisme sifat antikoagulan fukoidan, serta potensinya untuk diterapkan dalam mengelola kondisi trombotik. Dampak perpanjangan TT melalui pengobatan dengan fucoidan dapat berguna dalam mencegah pembentukan gumpalan darah berlebihan sambil menjaga keseimbangan hemostatik yang memadai (Gerstman et al., 2023; Mackie et al., 2023).

Secara keseluruhan, TT memainkan peran penting dalam penelitian fukoidan sebagai antikoagulan. Tes ini tidak hanya memungkinkan penilaian efek fukoidan terhadap jalur koagulasi, tetapi juga memberikan gambaran mengenai dampaknya terhadap keseimbangan pembekuan darah secara lebih luas. Dengan memonitor

perubahan pada TT, dapat diperoleh pemahaman yang lebih mendalam mengenai potensi terapeutik fukoidan dalam pencegahan dan pengobatan trombosis. Dengan demikian, TT merupakan alat evaluasi yang penting dalam riset dan pengembangan fukoidan sebagai agen terapeutik (Miranda et al., 2022).

2.4.4 Relevansi Parameter Koagulasi dalam Penelitian Fukoidan

Dalam penelitian ukoidan sebagai agen antikoagulan, parameter koagulasi seperti *Prothrombin Time* (PT), *activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT), dan *Thrombin Time* (TT) memainkan peran yang sangat penting. Ketiga parameter ini digunakan untuk mengevaluasi dampak fukoidan terhadap jalur koagulasi darah, terutama dalam menghambat aktivitas faktor koagulasi utama seperti trombin dan faktor Xa, baik pada jalur koagulasi ekstrinsik dan intrinsik. Perubahan pada waktu PT, aPTT dan TT dapat menjadi indikator bahwa fukoidan mengganggu jalur koagulasi dan menghambat pembentukan trombus, yang dapat memberikan gambaran mengenai potensi terapeutik fukoidan sebagai agen antikoagulan.

Penelitian yang ada menunjukkan bahwa peningkatan aPTT dan TT, bersama dengan perubahan pada PT, dapat mengindikasikan bahwa fukoidan efektif dalam menghambat aktivitas trombin dan faktor Xa, yang merupakan komponen kunci dalam kedua jalur koagulasi tersebut (Chen et al., 2025; Deguchi et al., 2021). Sebagai contoh, perpanjangan aPTT menunjukkan gangguan pada jalur intrinsik, sementara perpanjangan TT mengarah pada gangguan aktivitas trombin, yang berperan penting dalam konversi fibrinogen menjadi fibrin (Deguchi et al., 2021). Temuan ini mendukung hipotesis bahwa fukoidan memiliki potensi sebagai antikoagulan yang dapat membantu mengurangi pembekuan darah tanpa meningkatkan risiko perdarahan berlebihan, yang merupakan kekhawatiran utama dalam penggunaan antikoagulan konvensional (Chen et al., 2025).

Fukoidan, sebagai polisakarida sulfat yang diekstraksi dari alga cokelat, menunjukkan potensi untuk mengmodulasi sistem koagulasi secara selektif, dengan efek yang lebih aman dan risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan dengan antikoagulan konvensional seperti heparin. Sebagai alternatif antikoagulan, fukoidan diharapkan dapat memberikan manfaat dalam pencegahan trombosis dengan memperbaiki parameter koagulasi yang lebih stabil dan mengurangi potensi efek samping yang terkait dengan penggunaan obat-obatan antikoagulan konvensional (Chandika et al., 2022a; Connors & Levy, 2020).

Parameter koagulasi seperti PT, aPTT, dan TT dalam penelitian fukoidan sebagai antikoagulan berperan penting dalam mengukur pengaruh fukoidan terhadap proses koagulasi darah. PT digunakan untuk mengevaluasi efek fukoidan pada jalur ekstrinsik koagulasi, sementara aPTT dan TT lebih berfokus pada jalur intrinsik dan jalur bersama. Dengan memantau perubahan dalam parameter-parameter ini, kita dapat memperoleh pemahaman yang lebih dalam mengenai bagaimana fukoidan memengaruhi proses koagulasi darah secara keseluruhan dan mengukur potensi terapeutiknya sebagai antikoagulan yang lebih aman dan selektif.

Perpanjangan waktu PT, aPTT, dan TT dapat menjadi indikator bahwa fukoidan menghambat pembekuan darah dengan cara yang lebih terkendali dan lebih aman, tanpa menambah risiko perdarahan yang berlebihan. Hasil ini menjadikannya pilihan yang lebih baik dalam pengelolaan trombosis dibandingkan dengan penggunaan antikoagulan konvensional yang sering kali memerlukan pemantauan ketat dan memiliki risiko perdarahan lebih tinggi. Penelitian lebih lanjut akan memperkuat bukti ilmiah tentang penggunaan fukoidan sebagai agen antikoagulan alternatif yang lebih selektif dan aman dalam terapi trombosis (Chandika et al., 2022b; Connors & Levy, 2020).

2.5 Pemeriksaan Histopatologi

2.5.1 Teknik Histopatologi Pembuluh Darah (Aorta)

Pemeriksaan histopatologi merupakan teknik penting dalam mempelajari perubahan struktural pada jaringan pembuluh darah, khususnya aorta, yang menjadi fokus utama dalam penelitian aterosklerosis. Teknik ini melibatkan penggunaan pewarnaan jaringan untuk memvisualisasikan perubahan yang terjadi pada struktur pembuluh darah, yang sangat relevan untuk mendalami perkembangan dan progresi aterosklerosis.

Prosedur pemeriksaan histopatologi dimulai dengan pengambilan sampel jaringan aorta dari model hewan coba, seperti tikus. Jaringan aorta kemudian diproses dengan metode parafin untuk menjaga struktur dan morfologi sel. Setelah itu, jaringan dipotong menjadi irisan tipis, biasanya sekitar 4–5 mikrometer, yang kemudian diwarnai menggunakan pewarnaan hematoksilin-eosin (H&E). Teknik pewarnaan ini memberikan kontras yang jelas antara inti sel dan komponen sitoplasma, memungkinkan visualisasi yang jelas dari struktur sel dan jaringan pembuluh darah (Lee et al., 2020; Mohanta et al., 2022).

Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk mengidentifikasi perubahan aterosklerotik pada aorta, yang meliputi pembentukan lesi *fatty streak*, *foam cells*, serta plak fibrosa atau plak rentan. Lesi *fatty streak* adalah tanda awal dari aterosklerosis yang ditandai dengan akumulasi lipid dan infiltrasi makrofag yang berubah menjadi *foam cells*. Peran *foam cells* dalam proses inflamasi sangat penting dalam pengembangan plak aterosklerotik. Identifikasi perubahan ini membantu dalam memahami mekanisme dasar perkembangan aterosklerosis dan memberikan wawasan untuk pengembangan terapi yang lebih efektif (Karpouzas et al., 2022; Oliver et al., 2023).

Selain itu, pemeriksaan ini juga bertujuan untuk mendeteksi perubahan pada plak fibrosa dan plak rentan. Plak fibrosa memiliki lapisan *fibrous cap* yang tebal dan stabil, sementara plak rentan memiliki lapisan *fibrous cap* yang tipis dan inti nekrotik besar, yang membuatnya lebih rentan terhadap ruptur dan pembentukan trombus. Evaluasi terhadap jenis plak ini penting untuk memprediksi risiko kejadian kardiovaskular akut, seperti infark miokard dan stroke iskemik (Bakker et al., 2020; Newman et al., 2021).

Penggunaan teknik histopatologi, khususnya dengan pewarnaan H&E, memungkinkan peneliti untuk memvisualisasikan perubahan penting dalam struktur pembuluh darah yang terkait dengan aterosklerosis. Penilaian terhadap lesi *fatty streak*, *foam cells*, dan plak rentan menjadi kunci untuk memahami stabilitas plak dan memprediksi potensi risiko trombosis. Selain itu, pemeriksaan ini juga memberikan dasar ilmiah untuk merancang terapi yang dapat menstabilkan plak rentan dan mencegah komplikasi kardiovaskular lebih lanjut (Benavente et al., 2023; Chen et al., 2024). Secara keseluruhan, pemeriksaan histopatologi aorta berperan sangat penting dalam memahami proses aterosklerosis, memungkinkan penilaian mendalam terhadap mekanisme penyakit dan pengembangan strategi terapeutik yang lebih efektif dalam pencegahan dan pengobatan aterotrombosis.

2.5.2 Perubahan Aterosklerotik pada Aorta

Aterosklerosis merupakan proses patologis progresif yang ditandai oleh akumulasi lipid, sel inflamasi, dan elemen fibrosa pada dinding arteri, sehingga menghasilkan pembentukan lesi aterosklerotik. Proses ini berkembang melalui tahapan yang terstruktur, masing-masing melibatkan perubahan seluler dan molekuler yang khas (Melaku & Dabi, 2021; Mushenkova et al., 2020). Aorta menjadi salah satu

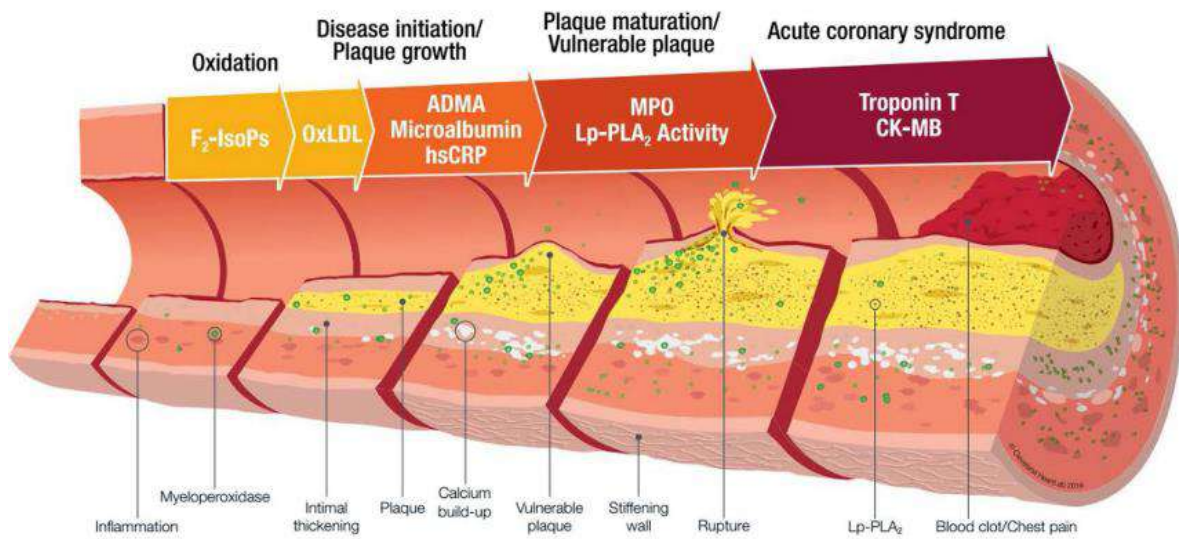
lokasi utama terjadinya aterosklerosis karena paparan hemodinamik yang tinggi dan kerentanan terhadap disfungsi endotel.

Tahap aterosklerotik paling awal ditandai oleh pembentukan *fatty streak*, yang muncul sebagai akumulasi lipid dan makrofag pada tunika intima. Pada tahap ini, kolesterol LDL mengalami retensi di dinding pembuluh dan mengalami oksidasi, yang kemudian memicu rekrutmen makrofag dan transformasinya menjadi *foam cells* (Mushenkova et al., 2020; Pan et al., 2020). Disfungsi endotel berperan penting dalam tahap awal ini melalui peningkatan permeabilitas vaskular, gangguan regulasi vasomotor, dan aktivasi respon inflamasi (Libby, 2021; Sun et al., 2020).

Seiring progresi penyakit, *fatty streak* berkembang menjadi plak aterosklerotik yang lebih kompleks, ditandai oleh adanya inti lipid nekrotik yang dikelilingi oleh *fibrous cap*. Fibrous cap terutama tersusun atas sel otot polos yang bermigrasi dari tunika media ke intima dan mensintesis matriks ekstraseluler kolagen. Pada fase ini juga terjadi akumulasi material nekrotik dan sel apoptotik sebagai konsekuensi inflamasi kronis serta proses *efferocytosis* makrofag yang tidak efektif (Grootaert & Bennett, 2021; Piollet et al., 2024; Schober et al., 2021). Mekanisme molekuler termasuk microRNA turut berperan dalam mengatur progresi lesi dan dinamika seluler (Karere et al., 2023).

Tahap lanjut ditandai oleh transformasi plak stabil menjadi *vulnerable plaque*, yaitu plak dengan *fibrous cap* yang tipis dan rentan ruptur. Ruptur dapat memicu pembentukan trombus akut yang berpotensi menyebabkan kejadian kardiovaskular seperti infark miokard atau stroke (Kawai et al., 2024; Luca et al., 2023). Perubahan lain yang memperburuk stabilitas plak mencakup perluasan inti nekrotik, kalsifikasi, hemoragi intraplak akibat neoangiogenesis, serta infiltrasi sel imun seperti sel T dan sel mieloid yang meningkatkan proses inflamasi lokal (Fernandez & Giannarelli, 2021; Ngai et al., 2024). Respons makrofag yang *aberrant* dan resolusi inflamasi yang gagal memainkan peran signifikan dalam peningkatan kerentanan plak (Maiseyeu et al., 2022).

Secara keseluruhan, perubahan aterosklerotik pada aorta berlangsung melalui tahapan bertahap yang melibatkan disfungsi endotel, akumulasi lipid, inflamasi kronis, pembentukan plak, dan akhirnya ruptur plak yang memicu terbentuknya trombus. Tahapan ini dapat digambarkan secara skematik pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 1. Tahapan Perkembangan Lesi Aterosklerotik.
Diadaptasi dari (Melaku & Dabi, 2021)

Pemahaman mengenai dinamika perubahan aterosklerotik ini penting dalam konteks penelitian ini karena tahap *vulnerable plaque* dan ruptur merupakan titik kritis terjadinya aterosklerosis. Pada kondisi tersebut, modulasi koagulasi dan stabilisasi vaskular menjadi sangat relevan, sehingga kandidat antikoagulan dan antiplatelet seperti fukoidan berpotensi memiliki manfaat terapeutik dalam mencegah trombus berlebih tanpa meningkatkan risiko perdarahan yang signifikan.

2.5.3 Penggunaan Pemeriksaan Histopatologi dalam Penelitian Aterosklerosis dan Trombosis

Pemeriksaan histopatologi memiliki peran penting dalam memahami patogenesis aterosklerosis dan trombosis melalui visualisasi langsung perubahan mikroskopik pada dinding pembuluh darah. Pada aterosklerosis, analisis histopatologi memungkinkan identifikasi morfologi plak, komposisi seluler, serta derajat inflamasi, sehingga memberikan gambaran menyeluruh mengenai stabilitas atau kerentanan plak yang berhubungan dengan risiko kejadian kardiovaskular akut seperti infark miokard (Jayaram et al., 2023; Zhao & Gong, 2022). Selain itu, evaluasi struktur ekstraseluler dan ekspresi enzim proteolitik seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs) mengungkap proses *remodeling* dinding pembuluh yang berkontribusi terhadap kerentanan plak (Opincariu et al., 2021). Melalui pendekatan ini, histopatologi tidak hanya berperan dalam karakterisasi mekanisme patologis, tetapi juga dapat

mendukung pengembangan intervensi terapeutik yang lebih terarah (Jayaram et al., 2023; Zhao & Gong, 2022)

Dalam konteks penelitian fukoidan, histopatologi digunakan untuk menilai perubahan struktural vaskular yang relevan dengan aterogenesis, termasuk pembentukan *foam cells*, ketebalan intima-media, infiltrasi sel imun, dan karakteristik plak. Fukoidan merupakan polisakarida tersulfatasi yang menunjukkan aktivitas biologis luas, terutama sifat antiinflamasi melalui penekanan sitokin proinflamasi dan jalur sinyal seperti NF- κ B dan MAPK (Liyanage et al., 2023; Sun et al., 2023). Efek ini relevan karena proses inflamasi diketahui berperan sentral dalam pembentukan dan progresi plak aterosklerotik (Cao et al., 2020; Jim et al., 2025). Selain itu, beberapa studi menunjukkan kapasitas fukoidan untuk memodulasi respons imun dan menstabilkan lingkungan vaskular, sehingga berpotensi menurunkan risiko aterotrombosis.

Lebih lanjut, fukoidan telah dievaluasi dalam sistem penghantaran obat karena kemampuan interaksinya dengan P-selectin pada endotel, yang meningkatkan sifat targeting ke lesi aterosklerotik (Bartusik-Aebischer et al., 2025; Liu et al., 2022). Pendekatan ini membuka peluang terapi lokal yang lebih selektif dan mengurangi efek sistemik yang merugikan. Kemampuan fukoidan dalam memodulasi inflamasi, imun respon, serta interaksi vaskular menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk strategi kombinasi dalam penyakit kardiovaskular (Li et al., 2023; Zahariev et al., 2023).

Secara keseluruhan, penggunaan histopatologi dalam penelitian aterosklerosis dan trombosis berfungsi untuk mengaitkan perubahan struktural jaringan dengan mekanisme biologis dan intervensi terapeutik. Dalam penelitian yang melibatkan fukoidan, pendekatan ini memungkinkan penilaian sejauh mana fukoidan dapat memperbaiki struktur vaskular dan menekan proses aterogenik, sehingga mendukung pengembangan terapi berbasis antikoagulan dan antiinflamasi yang lebih efektif.

2.5.4 Efektivitas Terapi Berdasarkan Histopatologi

Evaluasi efektivitas terapi aterosklerosis secara histopatologi dilakukan dengan mengamati parameter kunci, seperti pembentukan *foam cell*, ketebalan intima, serta keberadaan dan stabilitas plak aterosklerotik. Melalui analisis histopatologi, perubahan struktur pembuluh darah akibat intervensi terapi dapat dinilai secara objektif dan mendalam. Parameter ini penting untuk menentukan progresi atau regresi

aterosklerosis setelah pemberian terapi tertentu (Jayaram et al., 2023; Zhao & Gong, 2022).

Dalam penelitian yang menggunakan teknologi *dissolving microneedles* (DMN) untuk penghantaran fukoidan, efektivitas terapi tidak hanya diukur dari parameter koagulan tetapi juga dampaknya pada histopatologi jaringan vaskular. Pemberian fukoidan melalui DMN diharapkan menurunkan pembentukan *foam cell*, memperbaiki ketebalan intima, dan meningkatkan stabilitas plak, yang secara keseluruhan menunjukkan kemajuan terapi terhadap penyakit aterosklerotik.

Histopatologi juga memberikan informasi terkait proses inflamasi, nekrosis, dan remodeling matriks ekstraseluler pada jaringan target. Penurunan infiltrasi sel inflamasi dan ekspresi biomarker inflamasi, serta perbaikan morfologi seluler dan struktur jaringan, menjadi indikator keberhasilan terapi. *Scoring* sistem histologis dapat digunakan untuk meminimalkan bias subjektif dan menguatkan reliabilitas hasil (Fabián & Bajer, 2022; Taylor-Weiner et al., 2021).

Secara khusus, penelitian terkait fukoidan menunjukkan bahwa agen ini mampu memodulasi proses inflamasi, mengurangi *stres oksidatif*, serta memperbaiki stabilitas plak melalui mekanisme antiinflamasi dan antikoagulan. Fukoidan juga terbukti berpotensi dalam meningkatkan regenerasi dan perbaikan jaringan yang mengalami kerusakan, sebagaimana diindikasikan oleh penurunan parameter histopatologi yang menandakan progresi penyakit (Liu et al., 2022; Liyanage et al., 2023; Sun et al., 2023).

Dengan demikian, evaluasi histopatologi menjadi aspek sentral dalam menilai efektivitas terapi pada penelitian aterosklerosis dan trombosis, baik dari sisi perubahan morfologis maupun dinamika inflamasi jaringan vaskular, sehingga memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi pengembangan intervensi terapeutik yang lebih efektif.

2.6 Hubungan Aterosklerosis dengan Aktivasi Koagulasi dan Trombosis

Perkembangan aterosklerosis tidak hanya berdampak pada penyempitan lumen pembuluh darah akibat akumulasi plak ateroma, tetapi juga menciptakan lingkungan protrombotik yang meningkatkan risiko aktivasi sistem koagulasi dan pembentukan trombus. Pada tahap lanjut, plak aterosklerotik yang tidak stabil dapat mengalami ruptur atau erosi, sehingga mengekspos komponen prokoagulan dari inti plak, termasuk kolagen subendotel dan *tissue factor* (TF), ke dalam aliran darah.

Paparan ini merupakan peristiwa kunci yang menghubungkan aterosklerosis dengan proses trombosis akut dan komplikasi kardiovaskular, seperti infark miokard dan stroke iskemik (Kong et al., 2022; Luca et al., 2023).

Ruptur plak ateroma terjadi akibat penipisan *fibrous cap* dan pembesaran inti lipid yang dipicu oleh inflamasi kronik, apoptosis sel otot polos, serta degradasi matriks ekstraseluler oleh enzim proteolitik. Plak dengan inti lipid besar dan *fibrous cap* tipis dikategorikan sebagai *vulnerable plaque* dan memiliki kecenderungan tinggi untuk ruptur (Echris et al., 2024; Maekawa et al., 2025). Setelah ruptur, *tissue factor* yang diekspresikan oleh makrofag dan sel busa di dalam plak menjadi pemicu utama aktivasi jalur koagulasi ekstrinsik. Ikatan TF dengan faktor VII membentuk kompleks TF–FVIIa yang mengaktifkan faktor X menjadi Xa, memicu pembentukan trombin dan deposisi fibrin di lokasi lesi (Ugovšek, 2025).

Aktivasi trombosit merupakan respons awal terhadap cedera vaskular dan berperan penting dalam pembentukan agregat trombosit. Agonis seperti kolagen, trombin, ADP, dan tromboksan A₂ mengaktifkan trombosit melalui berbagai jalur pensinyalan intraseluler, termasuk aktivasi reseptor *protease-activated receptor* (PAR) dan peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler. Aktivasi trombosit ini memperkuat respons inflamasi lokal dan mempercepat pembentukan trombus, tetapi trombosis yang stabil hanya dapat terbentuk apabila disertai aktivasi sistem koagulasi secara simultan (Bouchnita & Volpert, 2024; Heo et al., 2022; Karczmariska-Wódzka et al., 2025).

Aktivasi sistem koagulasi pada aterosklerosis melibatkan ketiga jalur koagulasi, yaitu jalur ekstrinsik, intrinsik, dan jalur bersama. Jalur ekstrinsik yang dipicu oleh paparan *tissue factor* (TF) berperan dominan pada fase awal trombosis dan secara klinis direfleksikan oleh perubahan *prothrombin time* (PT). Pemendekan atau pemanjangan PT mencerminkan perubahan aktivitas faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama, khususnya faktor VII, V, X, dan *protrombin*, yang relevan dalam kondisi aterotrombosis (Park & Park, 2024; Soyoye et al., 2021).

Jalur intrinsik selain itu turut berperan dalam amplifikasi proses koagulasi melalui aktivasi faktor XII, XI, IX, dan VIII, terutama akibat paparan kolagen subendotel dan permukaan bermuatan negatif pada area plak yang rusak. Aktivitas jalur intrinsik ini dievaluasi melalui *activated partial thromboplastin time* (aPTT), yang mencerminkan fungsi faktor-faktor koagulasi intrinsik dan jalur bersama. Perubahan

nilai aPTT pada kondisi aterosklerotik mencerminkan keterlibatan jalur intrinsik dalam keadaan protrombotik yang berkembang (Heestermans et al., 2021; Liu et al., 2025).

Tahap akhir kaskade koagulasi ditandai oleh pembentukan fibrin melalui konversi fibrinogen menjadi fibrin oleh trombin. Proses ini menghasilkan jaring fibrin (Tsantes et al., 2023) yang menstabilkan agregat trombosit dan membentuk trombus yang matang. *Thrombin Time* (TT) digunakan untuk mengevaluasi tahap akhir ini, karena mencerminkan kecepatan dan efisiensi pembentukan fibrin. Perubahan nilai TT dapat mengindikasikan gangguan pada fungsi fibrinogen atau aktivitas trombin, yang relevan pada kondisi protrombotik maupun saat evaluasi efek antikoagulan (Han et al., 2025; Tsantes et al., 2023; Wang et al., 2020).

Aterosklerosis dan trombosis merupakan dua proses patologis yang saling terkait melalui mekanisme inflamasi, aktivasi trombosit, dan aktivasi sistem koagulasi. Evaluasi parameter PT, aPTT, dan TT memberikan gambaran fungsional mengenai status koagulasi yang menyertai progresi aterosklerosis, sementara analisis histopatologi aorta mencerminkan perubahan struktural vaskular. Pendekatan integratif ini memungkinkan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai hubungan antara perubahan biokimia dan kerusakan struktural pembuluh darah pada kondisi aterosklerotik, sekaligus menjadi dasar ilmiah dalam menilai efek intervensi terapeutik pada penelitian ini.

Kondisi protrombotik yang menyertai progresi aterosklerosis menempatkan sistem koagulasi sebagai target terapeutik yang krusial dalam pencegahan komplikasi kardiovaskular. Aktivasi trombosit dan kaskade koagulasi yang berkelanjutan tidak hanya berkontribusi pada kejadian trombosis akut, tetapi juga memperburuk disfungsi vaskular dan inflamasi kronis. Oleh karena itu, intervensi farmakologis yang mampu menekan aktivasi koagulasi tanpa meningkatkan risiko perdarahan secara signifikan menjadi kebutuhan klinis yang penting dalam tata laksana aterotrombosis.

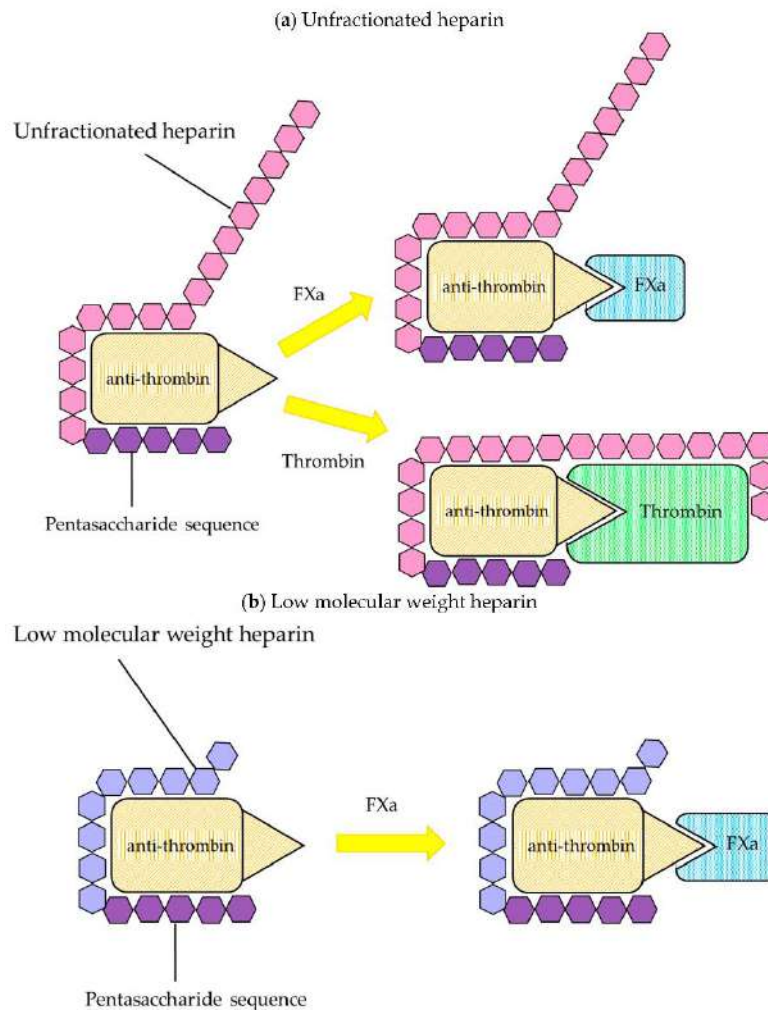
Antikoagulan konvensional seperti heparin dan antagonis vitamin K telah lama digunakan, namun penggunaannya dibatasi oleh risiko perdarahan, variabilitas respons, serta kebutuhan pemantauan yang ketat. Kondisi ini mendorong eksplorasi senyawa antikoagulan alternatif, khususnya yang berasal dari bahan alam, yang diharapkan memiliki profil keamanan dan bioaktivitas yang lebih baik.

2.7 Antikoagulan dalam Konteks Aterotrombosis

Perkembangan aterosklerosis tidak hanya menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah, tetapi juga menciptakan lingkungan protrombotik yang meningkatkan risiko kejadian trombotik akut. Progresi plak ateroma disertai disfungsi endotel dan infiltrasi sel inflamasi memfasilitasi paparan material trombogenik ke dalam sirkulasi darah. Pada fase lanjut, ruptur atau erosi plak aterosklerotik mengekspos kolagen subendotel *dan tissue factor* (TF), yang secara simultan mengaktivasi trombosit serta menginisiasi jalur koagulasi ekstrinsik dan intrinsik, dengan konvergensi pada jalur bersama (Soehnlein & Libby, 2021; Stark & Massberg, 2021). Aktivasi kaskade ini menghasilkan pembentukan trombin dan deposisi fibrin yang menstabilkan trombus, sehingga berkontribusi langsung terhadap kejadian klinis seperti infark miokard dan stroke iskemik.

Selain aktivasi koagulasi, trombosit berperan penting dalam memperkuat respons trombotik melalui pelepasan mediator proinflamasi dan kemokin yang mempertahankan lingkungan prokoagulan. Interaksi antara inflamasi dan trombosis semakin diperkuat oleh pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs), yang berfungsi sebagai kerangka prokoagulan dan mempercepat pembentukan fibrin (Stark & Massberg, 2021; Szymanska et al., 2025). Dengan demikian, aterotrombosis merupakan manifestasi dari interaksi kompleks antara inflamasi vaskular, aktivasi trombosit, dan kaskade koagulasi.

Dalam konteks terapeutik, sistem koagulasi menjadi target utama dalam pencegahan komplikasi kardiovaskular akibat aterosklerosis. Antikoagulan konvensional telah lama digunakan untuk menghambat pembentukan trombus melalui modulasi berbagai titik dalam kaskade koagulasi. Heparin, baik *unfractionated heparin* (UFH) maupun *low molecular weight* heparin (LMWH), merupakan antikoagulan standar yang bekerja melalui interaksi dengan antitrombin III (AT-III), sehingga menghambat faktor koagulasi utama, terutama trombin (faktor IIa) dan faktor Xa (Kumano et al., 2021). Berdasarkan mekanisme tersebut, heparin sering digunakan sebagai pembanding dalam penelitian eksperimental antikoagulan. Skema riil interaksi heparin–antitrombin III ditunjukkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 2. Mekanisme kerja UFH dan LMWH melalui antitrombin III (AT-III).
Diadaptasi dari (Kumano et al., 2021).

Efektivitas heparin tercermin melalui perubahan parameter koagulasi. *Activated partial thromboplastin time* (aPTT) merefleksikan aktivitas jalur intrinsik dan jalur bersama, sedangkan *thrombin time* (TT) mencerminkan tahap akhir konversi fibrinogen menjadi fibrin yang dimediasi oleh trombin. *Prothrombin time* (PT), yang menilai jalur ekstrinsik, dapat terpengaruh pada kondisi koagulasi tertentu atau dosis heparin yang lebih tinggi (Kumano et al., 2021; Nyansah et al., 2021). Oleh karena itu, pengukuran PT, aPTT, dan TT memberikan gambaran komprehensif mengenai status aktivasi koagulasi dan efektivitas antikoagulan pada kondisi aterotrombosis.

Meskipun efektif, penggunaan heparin memiliki keterbatasan klinis, termasuk risiko perdarahan, trombositopenia terinduksi heparin, serta kebutuhan pemantauan parameter koagulasi yang ketat (Barbieri et al., 2021; Raffo et al., 2025). Selain itu, antikoagulan konvensional umumnya hanya menargetkan sistem koagulasi tanpa secara langsung memodulasi inflamasi vaskular dan disfungsi endotel yang berperan

sentral dalam progresi aterosklerosis. Keterbatasan ini mendorong riset untuk mengembangkan strategi antikoagulasi yang lebih selektif, seperti penghambatan faktor koagulasi spesifik seperti faktor XI dan faktor Xa, yang diharapkan dapat menurunkan risiko trombotik dengan efek perdarahan yang lebih minimal (Cate et al., 2021; Fredenburgh & Weitz, 2021; Nopp et al., 2022).

Seiring dengan itu, perhatian terhadap antikoagulan alami semakin meningkat sebagai pendekatan terapeutik komplementer. Antikoagulan alami, termasuk protein endogen seperti Protein C, Protein S, dan *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI), berperan penting dalam menjaga keseimbangan hemostasis dengan menghambat faktor Va dan VIII (Gierula & Ahnström, 2020; Majumder & Nguyen, 2022; Pablo-Moreno et al., 2022). Selain protein endogen, polisakarida sulfat alami juga dilaporkan memiliki aktivitas antikoagulan melalui modulasi trombin, faktor Xa, serta interaksi trombotik.

Fukoidan merupakan suatu polisakarida sulfat yang diekstraksi dari alga cokelat, menarik perhatian karena menunjukkan aktivitas antikoagulan yang menyerupai heparin. Fukoidan dilaporkan mampu menghambat trombin dan faktor Xa, antara lain melalui aktivasi heparin *cofactor* II, serta memengaruhi parameter koagulasi seperti aPTT, TT, dan pada konsentrasi tertentu juga PT (Pozharitskaya et al., 2020, 2021; Qi et al., 2022). Meskipun efektivitasnya belum sepenuhnya menyamai heparin, fukoidan berpotensi menawarkan keuntungan berupa efek antiinflamasi dan antiaterosklerotik yang relevan dalam konteks aterotrombotik (Silchenko et al., 2023).

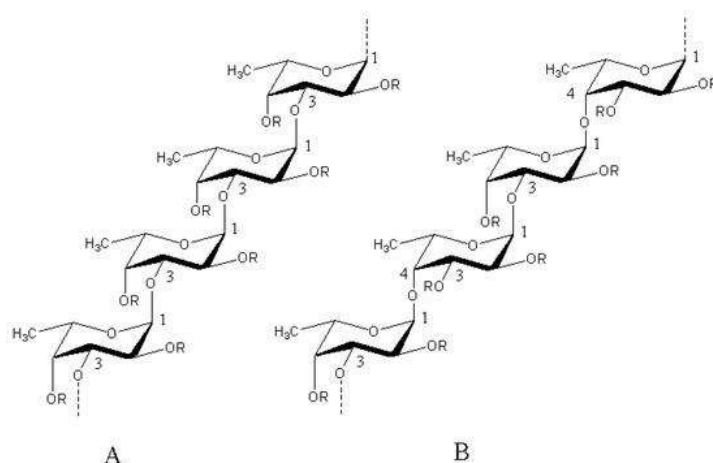
Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini menggunakan heparin sebagai pembanding antikoagulan standar untuk mengevaluasi efektivitas fukoidan yang diadministrasikan melalui *dissolving microneedle*. Pendekatan ini memungkinkan penilaian yang lebih objektif terhadap perubahan parameter koagulasi (PT, aPTT, dan TT) serta keterkaitannya dengan gambaran histopatologi aorta pada kondisi aterosklerotik. Dengan demikian, integrasi data biokimia dan struktural diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat dalam menilai potensi fukoidan sebagai alternatif antikoagulan dalam konteks aterotrombotik.

2.8 Fukoidan sebagai Agen Antikoagulan dan Antiaterosklerotik

Lingkungan protrombotik dan inflamasi kronik yang menyertai aterosklerosis membuka peluang pemanfaatan senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas

antikoagulan sekaligus antiinflamasi sebagai pendekatan terapeutik yang lebih komprehensif. Pada aterosklerosis lanjut, aktivasi trombosit dan kaskade koagulasi berlangsung bersamaan dengan inflamasi vaskular dan stres oksidatif. Kondisi ini meningkatkan risiko aterotrombosis, sehingga agen yang mampu memodulasi beberapa jalur patofisiologis secara simultan menjadi sangat relevan untuk pencegahan maupun penatalaksanaan komplikasi vaskular.

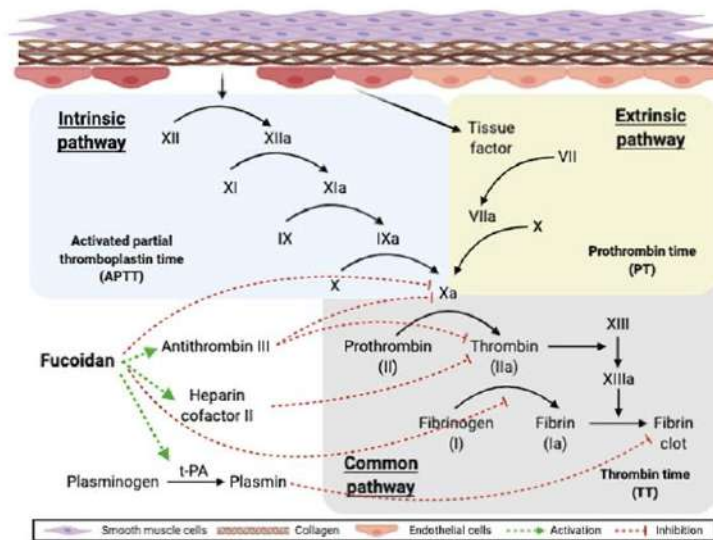
Fukoidan merupakan polisakarida sulfat yang terutama diekstraksi dari alga cokelat dan tersusun atas residu L-fukosa dengan berbagai gugus sulfat. Keanekaragaman struktur fukoidan ditentukan oleh derajat sulfatasi dan susunan unit fukosa, yang secara umum diklasifikasikan menjadi tipe I dengan ikatan $\alpha(1\rightarrow3)$ -L-fukopiranosida dan tipe II dengan kombinasi ikatan $\alpha(1\rightarrow3)$ dan $\alpha(1\rightarrow4)$ (Gotteland et al., 2020; T. T. Nguyen et al., 2020; Zayed et al., 2020). Variasi kerangka molekuler tersebut berpengaruh signifikan terhadap aktivitas biologis fukoidan, termasuk efek antikoagulan, antiinflamasi, dan antioksidan. Representasi visual perbedaan kerangka struktur fukoidan tipe I dan tipe II disajikan pada Gambar 2.3.



Gambar 2. 3. Struktur Rangka Utama Fukoidan
Diadaptasi dari (Lin et al., 2020).

Derajat sulfatasi dan kandungan fukosa yang tinggi berperan penting dalam meningkatkan bioaktivitas fukoidan. Fukoidan dengan kandungan fukosa tinggi dan tingkat sulfatasi yang lebih besar dilaporkan memiliki potensi biologis yang lebih kuat, khususnya pada aktivitas antiinflamasi dan antioksidan (Buck-Wiese et al., 2022; Díaz-Resendiz et al., 2022; Obluchinskaya et al., 2022; Ye et al., 2020). Gugus sulfat memfasilitasi interaksi dengan berbagai protein target, termasuk protein koagulasi dan mediator inflamasi, sehingga menjadi dasar molekuler bagi aktivitas terapeutik fukoidan (Ohmes et al., 2020; Wang et al., 2020).

Secara antikoagulan, fukoidan menunjukkan kemampuan untuk memodulasi kaskade koagulasi melalui interaksi dengan inhibitor trombin alami, terutama antitrombin dan heparin *cofactor* II. Interaksi ini menyebabkan inhibisi aktivitas trombin dan faktor Xa, dua enzim kunci dalam pembentukan fibrin (Pozharitskaya et al., 2020; Wan et al., 2021). Secara eksperimental, aktivitas antikoagulan fukoidan tercermin dari pemanjangan parameter koagulasi, khususnya *activated partial thromboplastin time* (aPTT) dan *prothrombin time* (PT), yang mencerminkan keterlibatan jalur intrinsik dan ekstrinsik koagulasi (Dhahri, 2023; Wang et al., 2022). Secara skematik, posisi dan mekanisme kerja fukoidan dalam kaskade koagulasi ditunjukkan pada Gambar 2.4. Mekanisme ini menjadi dasar rasional pemilihan parameter PT, aPTT, dan TT sebagai indikator efektivitas antikoagulan fukoidan dalam penelitian ini.



Gambar 2. 4. Skema mekanisme kerja fukoidan dalam kaskade koagulasi.
Diadaptasi dari (Yao & Yim, 2021).

Selain memengaruhi sistem koagulasi, fukoidan memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang berpotensi menekan progresi aterosklerosis. Fukoidan dilaporkan menurunkan stres oksidatif melalui penangkapan *reactive oxygen species* (ROS) dan modulasi jalur *reactive oxygen species* (ROS) dan modulasi jalur *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2), sehingga meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen dan menjaga homeostasis redoks seluler (Fu et al., 2024; Hsieh et al., 2023; Saha et al., 2020). Pada saat yang sama, fukoidan juga dilaporkan menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 melalui inhibisi jalur NF- κ B dan MAPK (Ahn et al., 2025; Apostolova et al., 2020; Liyanage et al., 2023),

serta menekan polarisasi makrofag M1 yang bersifat proinflamasi (Perumal et al., 2025). Kombinasi efek ini berimplikasi pada pengurangan akumulasi lipid teroksidasi, penghambatan pembentukan *foam cell*, dan perbaikan fungsi endotel, yang merupakan tahapan kunci dalam atherogenesis (Lee et al., 2023; Liu et al., 2022)

Namun, efektivitas *in vivo* fukoidan sangat dipengaruhi oleh aspek biofarmasetika dan farmakokinetik, terutama terkait variasi berat molekul dan pola sulfatasinya yang dapat memengaruhi absorpsi dan distribusi. Pada rute oral, fukoidan menghadapi hambatan berupa keterbatasan permeasi pada epitel usus serta potensi degradasi selama transit gastrointestinal, sehingga paparan sistemik dapat rendah dan tidak selalu konsisten (Chen et al., 2022; Han et al., 2021; Špiljak et al., 2025). Bahkan pada fukoidan dengan berat molekul lebih rendah, peningkatan bioaktivitas tidak selalu diikuti oleh absorpsi oral yang optimal (Han et al., 2021; Špiljak et al., 2025). Konsekuensinya, respons farmakologis *in vivo*, termasuk aktivitas antikoagulan dan efek proteksi vaskular, dapat bervariasi antar individu maupun antar formulasi. Oleh karena itu, diperlukan sistem penghantaran alternatif yang mampu meningkatkan ketersediaan hayati serta menstabilkan paparan sistemik untuk memaksimalkan potensi fukoidan sebagai agen antikoagulan dan antiaterosklerotik berbasis polimer, dilaporkan meningkatkan stabilitas dan ketersediaan hayati fukoidan (Lee et al., 2021; Yoo et al., 2025).

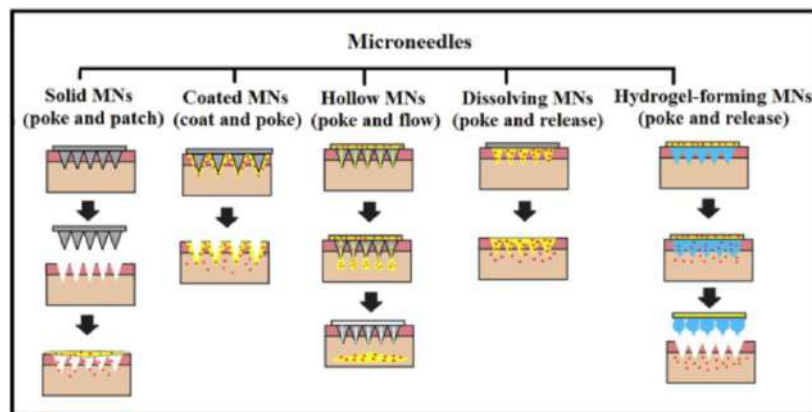
2.9 *Dissolving Microneedle* sebagai Sistem Penghantaran Fukoidan

Fukoidan memiliki potensi biologis yang kuat sebagai agen antikoagulan dan antiaterosklerotik melalui modulasi koagulasi, inflamasi vaskular, dan stres oksidatif. Namun, efektivitas terapeutiknya dalam aplikasi *in vivo* sangat ditentukan oleh sistem penghantaran yang digunakan. Karakter fukoidan yang cenderung hidrofilik, bermassa molekul relatif besar, dan kaya gugus sulfat berkontribusi pada rendahnya absorpsi oral serta tingginya variabilitas bioavailabilitas, sehingga diperlukan pendekatan penghantaran alternatif untuk mengoptimalkan ketersediaan hayati, stabilitas, dan konsistensi efek sistemik.

Dissolving microneedle (DMN) muncul sebagai solusi efisien dan aman untuk penghantaran transdermal fukoidan. DMN merupakan sistem penghantaran obat transdermal berbasis polimer biodegradable dan hidrofilik yang larut dalam cairan interstisial kulit. Setelah menembus stratum korneum, struktur microneedle melarut sepenuhnya dan melepaskan muatan obat langsung ke lapisan epidermis/dermis tanpa meninggalkan residu jarum di jaringan (Al-japairai et al., 2020; Anjani et al.,

2022). Karakteristik ini memungkinkan penghantaran obat secara minimal invasif dengan nyeri rendah, serta menurunkan risiko infeksi dan limbah medis.

Berbagai jenis *microneedle* telah dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat transdermal, termasuk *solid microneedle*, *coated microneedle*, *hollow microneedle*, *dissolving microneedle*, dan *hydrogel-forming microneedle*, yang masing-masing memiliki mekanisme penghantaran obat yang berbeda (Al-japairai et al., 2020). Secara umum, mekanisme tersebut mencakup pendekatan *poke-and-patch*, *coat-and-poke*, *poke-and-flow*, serta *poke-and-release*, yang menggambarkan variasi pembentukan pori mikro, metode pemuatan, dan pola pelepasan obat, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2.5.



Gambar 2. 5. Perbedaan mekanisme penghantaran berbagai jenis *microneedle*
Diadaptasi dari (Al-japairai et al., 2020).

Di antara berbagai pendekatan tersebut, DMN dipilih dalam penelitian ini karena relevan dengan kebutuhan penghantaran fukoidan. DMN tersusun atas polimer hidrofilik yang larut dalam cairan interstisial, sehingga setelah penetrasi, microneedle melarut secara sempurna dan melepaskan obat yang terenkapsulasi melalui mekanisme *poke-and-release*, tanpa residu jarum di jaringan (Al-japairai et al., 2020; Anjani et al., 2022). Secara material, DMN sering diformulasikan menggunakan polimer seperti *polyvinyl pyrrolidone* (PVP) yang memiliki hidrofilisitas tinggi dan dapat mempercepat disolusi microneedle setelah penetrasi kulit, sehingga mendukung pelepasan obat yang efisien (Nagra et al., 2022; Vora et al., 2021). Makromolekul seperti polisakarida sulfat dapat dienkapsulasi homogen dalam matriks polimer dan dilepaskan setelah disolusi awal *microneedle* (Yu et al., 2023). Selain itu, konsentrasi dan kombinasi polimer dapat dimodifikasi untuk mengoptimalkan kapasitas muatan obat dan kinetika pelepasan sesuai kebutuhan terapeutik (Prabakar et al., 2023; Sartawi et al., 2023).

Keunggulan utama DMN dibandingkan rute oral adalah kemampuannya menghindari metabolisme lintas pertama di hepar (*first-pass metabolism*), yang merupakan faktor penting penurun bioavailabilitas obat oral akibat degradasi di hati dan dinding usus sebelum mencapai sirkulasi sistemik (Aldawood et al., 2021; Alqahtani et al., 2021). Melalui penghantaran transdermal berbasis *microneedle*, obat dapat memasuki sirkulasi sistemik tanpa melalui saluran cerna dan metabolisme hepatik, sehingga meningkatkan efisiensi terapeutik dan memungkinkan penggunaan dosis yang lebih rendah untuk mencapai efek farmakologis yang sebanding (Aldawood et al., 2021; Alghaith et al., 2022; Ramadon et al., 2022).

Selain meningkatkan bioavailabilitas, DMN juga memungkinkan profil pelepasan obat yang lebih stabil dan terkontrol. Pelepasan obat dari DMN sering mengikuti kinetika multifase, yang diawali dengan pelepasan cepat setelah disolusi awal *microneedle*, diikuti fase pelepasan berkelanjutan yang membantu mempertahankan kadar obat dalam rentang terapeutik (Castilla-Casadieago et al., 2022). Pengaturan komposisi polimer, penggunaan hidrogel, serta integrasi sistem nanoterapeutik dalam struktur *microneedle* telah dilaporkan mampu meningkatkan stabilitas obat dan memperpanjang durasi efek (Anwar et al., 2025; Elhabal et al., 2025; Yang et al., 2022). Pendekatan ini relevan bagi agen seperti fukoidan yang menargetkan proses sistemik dan memerlukan paparan farmakologis yang konsisten.

Dalam konteks keamanan, DMN juga menunjukkan profil biokompatibilitas yang baik. Studi histopatologi jaringan kulit pasca aplikasi DMN umumnya memperlihatkan perubahan minimal dan sementara pada epidermis/dermis tanpa kerusakan jaringan yang bermakna (Menon et al., 2021; Nagra et al., 2022). Evaluasi histologis penting untuk menilai respons jaringan lokal dan mendukung aspek keamanan jangka pendek maupun jangka panjang (Lee et al., 2023; Vijayanand et al., 2022). Evaluasi histologis penting untuk menilai respons jaringan lokal dan mendukung aspek keamanan jangka pendek maupun jangka panjang (Nyansah et al., 2021).

Penggunaan DMN sebagai sistem penghantaran fukoidan dalam penelitian ini dirancang untuk memaksimalkan efektivitas biologis fukoidan dalam modulasi koagulasi dan potensi perbaikan perubahan vaskular pada model tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Integrasi antara bioaktivitas fukoidan dan keunggulan DMN diharapkan menghasilkan respons terapeutik yang lebih konsisten, efektif, dan relevan dalam konteks pencegahan serta terapi aterotrombosis..

2.10 Riset Pendukung (*Theoretical Mapping*)

Beberapa hasil riset sebelumnya yang pernah dilakukan terkait fukoidan sebagai antikoagulan sebagai berikut:

Tabel 2. 1. Analisis Penelitian yang Relevan

No	Judul Penelitian	Metode	Hasil Utama	Relevansi untuk Penelitian DMN–Fukoidan
1	Fukoidan-incorporated <i>dissolving microneedles</i> : A novel approach to anticoagulant transdermal delivery (Stephanie et al., 2024)	<i>In vivo</i> (koagulasi), <i>ex vivo</i> , uji DMN	DMN-Fukoidan meningkatkan PT & aPTT setara heparin; penetrasi kulit memadai	<i>Benchmark langsung</i> : membuktikan DMN mampu menghantarkan Fukoidan dengan efek antikoagulan signifikan
2	Antioxidant, Anti-inflammatory and Anticoagulant Activities of Sulfate Polysaccharide from <i>Sargassum polycystum</i> (Manggau et al., 2022)	<i>In vivo</i> koagulasi, antiinflamasi	Fukoidan memanjangkan waktu koagulasi setara heparin dan menurunkan inflamasi	Menguatkan bahwa fukoidan secara farmakodinamik berperilaku mirip heparin—penting untuk pembanding DMN-Fukoidan
3	Topical and Transdermal Delivery of Fukoidan: Penetration Enhancement and Antithrombotic Effects (Pozharitskaya et al., 2019)	<i>In vivo & ex vivo</i> transdermal	Fukoidan menembus kulit dan menunjukkan aktivitas anti-Xa & anti-thrombin	Bukti kuat bahwa fukoidan efektif via rute transdermal, mendasari penggunaan DMN
4	Fukoidan-induced reduction of lipid accumulation in <i>foam cells</i> (Song et al., 2024)	Omics (transkriptom, proteom), WB, qRT-PCR	Fukoidan meningkatkan TFEB, LAMP2 → mengurangi <i>foam cell</i> & inflamasi	Mendukung temuan histopatologi aorta Anda (penurunan <i>foam cell</i> pada kelompok DMN–Fukoidan)
5	Fukoidan microparticles for arterial thrombosis (Saito et al., 2022)	<i>Microparticle, in vitro, in vivo</i> thrombosis	<i>Microparticle</i> Fukoidan + ASA mencegah trombosis tanpa meningkatkan <i>bleeding</i>	Relevan sebagai pembanding <i>delivery system minimal invasif</i> → memperkuat alasan inovasi DMN