

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ALGA COKELAT (*SARGASSUM POLYCYSTUM*) DARI PERAIRAN PULAU NAIN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIK HEPAR TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK

Puspa Eldiaputri Kiai Demak¹, Carla Felly Kairupan^{2*}, Nur Anindhita Kurniawaty Wijaya³

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi^{1,2,3}

*Corresponding Author : ckairupan@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Penyakit hati berlemak non-alkohol/*non-alcohol fatty liver disease* (NAFLD) merupakan masalah kesehatan global yang semakin meningkat, terutama terkait dengan pola makan yang tinggi lemak dan kolesterol. Alga cokelat memiliki senyawa antioksidan yang berpotensi sebagai hepatoprotektor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian ekstrak alga cokelat (*Sargassum polycystum*) dari Perairan Pulau Nain terhadap gambaran histopatologik hepar tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberikan diet tinggi lemak. Penelitian eksperimental ini menggunakan subjek 24 ekor tikus Wistar jantan yang terbagi dalam 4 kelompok. Kelompok A tidak diberi perlakuan selama 21 hari, kelompok B diberi perlakuan diet tinggi lemak 5 ml/ekor selama 21 hari, dan kelompok C dan D diberi perlakuan diet tinggi lemak masing-masing 5 ml/ekor dan ekstrak alga cokelat 450 mg/kgBB dan 900 mg/kgBB. Kelompok A menunjukkan gambaran histopatologik hepar tikus normal. Kelompok B terdapat banyak sel radang, nekrosis, steatosis mikrovesikuler dan sedikit steatosis makrovesikuler, dan fibrosis perisinusoid. Kelompok C menunjukkan sel hati yang teregenerasi, sedikit sel steatosis, sel radang dan fibrosis perisinusoid. Kelompok D terdapat sel radang dan sel steatosis yang lebih sedikit dari kelompok C serta terdapat fibrosis. Pemberian ekstrak alga cokelat (*Sargassum polycystum*) mampu membantu proses regenerasi sel hepar dan mengurangi reaksi inflamasi pada hepar tikus Wistar yang diberikan diet tinggi lemak, dengan efek yang lebih baik terlihat pada hepar tikus Wistar yang diberi ekstrak alga cokelat dalam dosis yang lebih tinggi (900 mg/kgBB).

Kata kunci : diet tinggi lemak, ekstrak alga cokelat, hepar, NAFLD

ABSTRACT

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasingly prevalent global health issue, particularly associated with diets high in fat and cholesterol. Brown algae contain antioxidant compounds that have potential hepatoprotective properties. The purpose of this research was to investigate the effects of brown algae extract (*Sargassum polycystum*) from Nain Island waters on the histopathological features of the liver of Wistar rats (*Rattus norvegicus*) subjected to a high-fat diet. This experimental study involved 24 male Wistar rats that divided into four groups. Group A received no treatment for 21 days, Group B was subjected to a high-fat diet of 5 ml per rat for 21 days, and Groups C and D were given a high-fat diet of 5 ml per rat along with brown algae extract at doses of 450 mg/kg and 900 mg/kg body weight, respectively. Group A exhibited normal histopathological features of liver. Group B showed numerous inflammatory cells, necrosis, microvesicular steatosis, macrovesicular steatosis along with perisinusoidal fibrosis. In Group C, liver cells demonstrated regeneration, with minimal steatosis and a reduction in inflammatory cells and perisinusoidal fibrosis. Group D had fewer inflammatory cells and steatosis compared to Group C, along with fibrosis. The administration of brown algae (*Rattus norvegicus*) extract promotes the regeneration of liver cells and reduces inflammatory reactions in the liver of Wistar rats fed a high-fat diet. A more pronounced effect was observed in the livers of Wistar rats given brown algae extract at a higher dose (900 mg/kg body weight).*

Keywords : extract brown algae, high fat diet, liver, NAFLD

PENDAHULUAN

Jumlah kasus penyakit hati berlemak nonalkohol/*nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) meningkat di seluruh dunia, terkait dengan perubahan pola makan, terutama rasio konsumsi karbohidrat, lemak, dan protein. Pola makan tinggi lemak dan kolesterol dapat menyebabkan steatohepatitis, peradangan, dan fibrosis (Liang H. et al., 2021). NAFLD adalah penyakit hati kronis yang paling umum, mempengaruhi sekitar seperempat populasi global, dengan prevalensi lebih tinggi pada pria (40%) dibandingkan wanita (26%) (Teng M. et al., 2022). Di Indonesia, prevalensi NAFLD mencapai 45,2% pada pasien diabetes melitus dan 51% pada populasi umum (Sutiyoso et.al., 2023). NAFLD terjadi pada individu yang tidak mengonsumsi alkohol dan dapat ditandai dengan steatosis, steatohepatitis, atau sirosis (Kumar V. et al., 2022).

Hepar adalah organ penting yang mendukung metabolisme, imunitas, pencernaan, detoksifikasi, dan penyimpanan vitamin (Kalra A. et al., 2024). Organ ini mengakumulasi asam lemak melalui penyerapan dari plasma dan sintesis dalam hati, kemudian disekresikan ke dalam plasma sebagai lipoprotein dengan densitas sangat rendah yang kaya trigliserida. Pada kondisi kelebihan nutrisi dan obesitas, metabolisme asam lemak di hati berubah, yang dapat menyebabkan penumpukan trigliserida dalam hepatosit dan berkembang menjadi penyakit hati berlemak nonalkohol/ *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Pencegahan perlemakan hati dapat dilakukan melalui modifikasi gaya hidup, penurunan berat badan, serta pengendalian glikemik dan lipid (Alves-Bezzera et.al., 2017).

Alga cokelat, seperti *Sargassum sp.*, mengandung polisakarida tersulfat, protein, mineral, vitamin, serat, asam lemak, pigmen, dan senyawa bioaktif yang berkhasiat tinggi. Ekstrak alga ini memiliki efek hepatoprotektor yang bermanfaat untuk mengatasi perlemakan hati atau steatosis (Tagliapietra B.L et al., 2023). Pemberian ekstrak *Sargassum polycystum* yang kaya fukoidan berfungsi sebagai antioksidan, melindungi sel hepar dari radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid (Radella Hervidea et al., 2018). Alga cokelat dikenal sebagai sumber antioksidan yang kuat, berperan dalam menangani stres oksidatif yang menjadi penyebab utama berbagai penyakit metabolik, termasuk NAFLD. Senyawa fukoidan dalam alga cokelat khususnya pada *Sargassum polycystum* juga membantu menghambat lipogenesis, meningkatkan lipolisis, dan mengurangi diferensiasi adiposit (Putri Faizna, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian ekstrak alga cokelat (*Sargassum polycystum*) dari Perairan Pulau Nain terhadap gambaran histopatologik hepar tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberikan diet tinggi lemak.

METODE

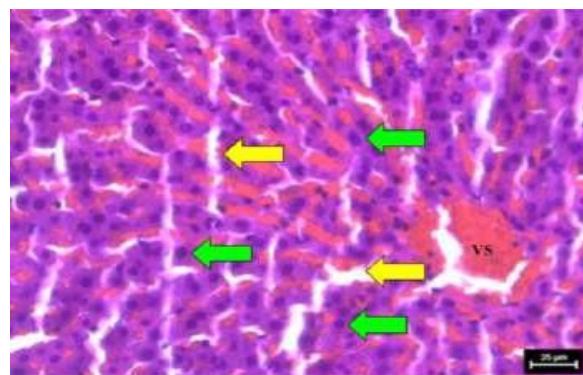
Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen yang menggunakan metode *Post Test Only Group Design* yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado pada bulan September 2024-Januari 2025. Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dengan berat 150-200 gram dan berumur 2-3 bulan. Diet tinggi lemak yang digunakan sebanyak 5 ml, terdiri dari 3 ml lemak babi dan 2 gram kuning telur bebek. Ekstrak alga cokelat yang diberikan pada tikus wistar yakni jenis *Sargassum polycystum* yang diperoleh dari Perairan Pulau Nain dan diekstraksi dengan metode maserasi dan diberikan penambahan etanol 96%. Ekstrak ini dibuat di UPT Laboratorium Terpadu Universitas Sam Ratulangi Manado. Ekstrak alga cokelat yang diberikan pada tikus wistar dibagi dalam 2 dosis yakni, 450 mg/kgBB dan 900 mg/kgBB.

Tikus wistar melalui proses adaptasi (aklimatisasi) selama 7 hari. Setelah proses aklimatisasi tikus wistar dibagi dalam kelompok-kelompok percobaan dan diberi perlakuan. Selama penelitian berlangsung, semua tikus diberikan pakan standar AD2 dalam bentuk pelet

dan air minum. Perlakuan pada hewan coba berlangsung selama 21 hari dan terminasi dilakukan pada hari ke-22. Tikus wistar dibagi menjadi 4 kelompok (6 ekor tikus/kelompok), yaitu Kelompok A (kontrol normal), tikus tidak diberikan perlakuan; Kelompok B (kontrol negatif), tikus diberi perlakuan diet tinggi lemak dosis 5 ml/ekor; Kelompok C, tikus diberi perlakuan diet tinggi lemak 5 ml/ekor dan ekstrak alga cokelat dosis 450 mg/kgBB; dan Kelompok D, tikus diberi perlakuan diet tinggi lemak dosis 5 ml/ekor dan ekstrak alga cokelat dosis 900 mg/kgBB. Penelitian ini telah mendapatkan izin kelayakan etik penelitian dari Komisi Etik Hewan Universitas Sam Ratulangi Manado dengan nomor surat 23/KEH-UNSRAT/REC/2024.

HASIL

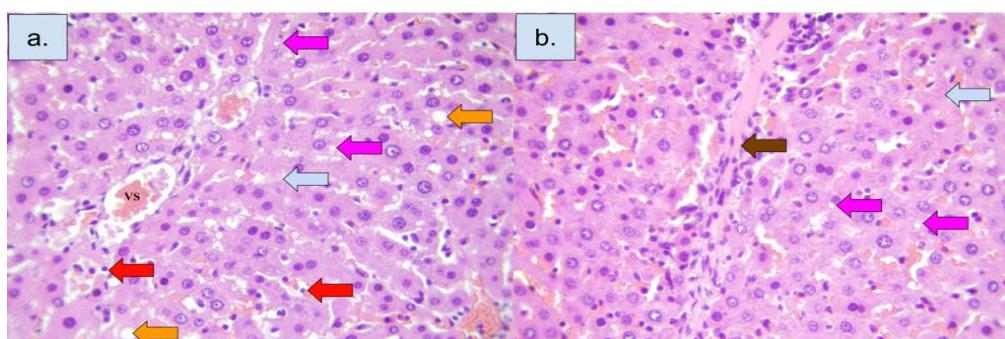
Kelompok A (kontrol normal) menunjukkan struktur sel hepatosit yang normal. Tampak letak dan struktur yang normal dari sel hepatosit, sinusoid, dan vena sentralis pada gambaran histopatologik hepar tikus Wistar kelompok ini (gambar 1).



Gambar 1. Gambaran histopatologik hepar tikus wistar Kelompok A (kontrol normal).

Terlihat gambaran histopatologik hepar tikus wistar yang normal dengan struktur sel hepatosit (panah hijau), sinusoid (panah kuning), dan vena sentralis (VS). Pewarnaan : Hematoksilin dan Eosin. Pembesaran : 40x10

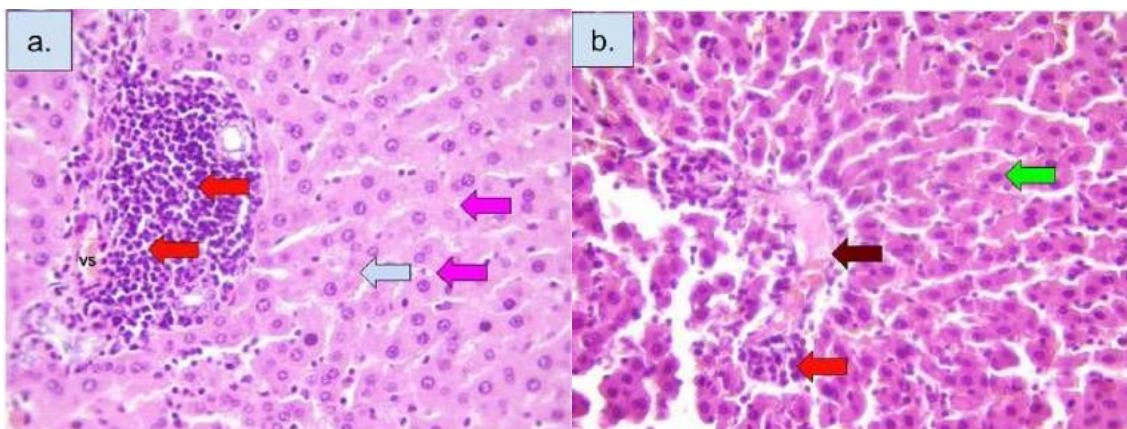
Gambaran histopatologik hepar tikus Wistar Kelompok B (kontrol negatif) memperlihatkan jaringan hepar dengan arsitektur normal yang terdiri dari lobulus berbentuk segi enam dengan pusat vena sentralis. Sel-sel hati tersusun secara radier menuju ke pusat vena sentralis. Pada sudut-sudut terdapat trias porta (arteri hepatica, vena porta, dan duktus biliaris) serta tampak juga fokus sel radang yang banyak, steatosis mikrovesikuler dan sedikit steatosis makrovesikuler, nekrosis, dan fibrosis perisinusoid (gambar 2).



Gambar 2. Gambaran histopatologik hepar tikus wistar a dan b pada Kelompok B (kontrol negatif)

Terlihat gambaran histopatologik hepar tikus wistar yang normal dengan struktur sel radang (panah merah), fibrosis perisinusoid (panah cokelat), steatosis mikrovesikuler (panah merah muda), steatosis makrovesikuler (panah oranye), nekrosis (panah biru muda), dan vena sentralis (VS). Pewarnaan : Hematoksilin dan Eosin. Pembesaran : 40x10

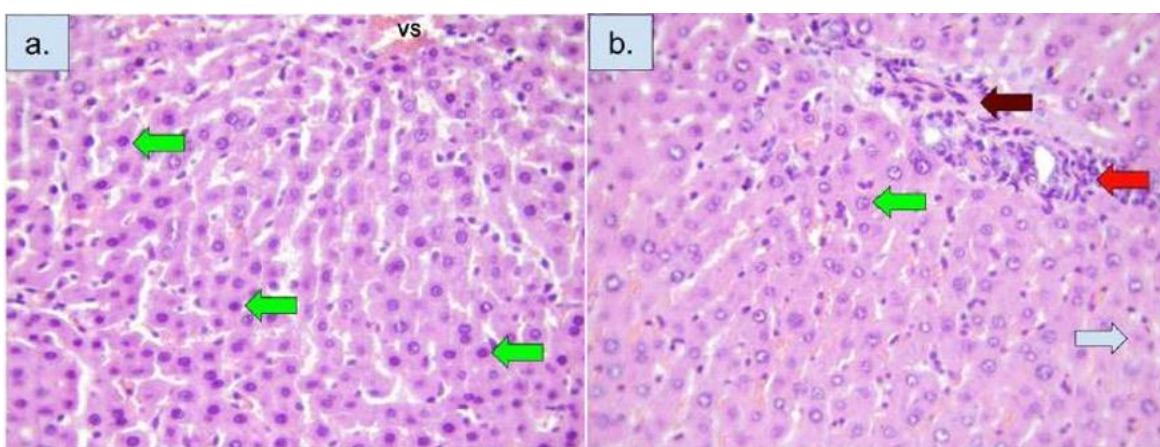
Kelompok tikus Wistar yang diberikan diet tinggi lemak dan ekstrak alga cokelat dosis 450 mg/kgBB selama 21 hari (Kelompok C) memiliki gambaran histopatologik jaringan hepar yang berbeda dengan yang terlihat pada kelompok tikus yang hanya diberikan diet tinggi lemak (Kelompok B). Meskipun masih tampak banyak fokus-fokus sel radang dan fibrosis perisinusoid, terlihat sel-sel hepar Sebagian besar sudah mengalami regenerasi dan hampir tidak ditemukan sel steatosis (gambar 3).



Gambar 3. Gambaran histopatologik hepar tikus wistar a dan b pada Kelompok C (perlakuan diet tinggi lemak dan ekstrak alga cokelat 450 mg/kgBB).

Terlihat gambaran histopatologik hepar tikus wistar yang normal dengan struktur sel radang (panah merah), fibrosis perisinusoid (panah cokelat), steatosis mikrovesikuler (panah merah muda), nekrosis (panah biru muda), dan vena sentralis (VS). Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin. Pembesaran 40x10

Kelompok tikus Wistar yang diberikan diet tinggi lemak dan ekstrak alga cokelat dosis 900 mg/kgBB selama 21 hari (Kelompok D) memperlihatkan gambaran histopatologik jaringan hepar yang lebih baik lagi jika dibandingkan dengan tikus Wistar yang mendapatkan diet tinggi lemak dan ekstrak alga cokelat dosis 450 mg/kgBB (Kelompok C). Pada kelompok D terlihat jaringan hepar dimana sel hepar pada umumnya telah mengalami regenerasi, sel-sel radang dan sel-sel steatosis lebih sedikit dibandingkan dengan yang terlihat pada jaringan hepar tikus Kelompok C, dan terdapat fibrosis (gambar 4).



Gambar 4. Gambaran histopatologik hepar tikus wistar a dan b pada Kelompok D (perlakuan diet tinggi lemak dan ekstrak alga cokelat 900 mg/kgBB).

Terlihat gambaran histopatologik hepar tikus wistar yang normal dengan struktur sel radang (panah merah), fibrosis perisinusoid (panah cokelat), nekrosis (panah biru muda) vena sentralis (VS). Pewarnaan : Hematoksilin dan Eosin. Pembesaran : dan 40x10

PEMBAHASAN

Gambaran histopatologik hepar tikus Wistar yang diberi perlakuan diet tinggi lemak (Kelompok kontrol negatif/Kelompok B) terlihat berbeda dengan hepar tikus Wistar kelompok kontrol normal (Kelompok A) karena memperlihatkan terjadinya cedera jaringan hepar dengan adanya tanda-tanda peradangan, steatosis dan nekrosis jaringan hepar, serta sedikit fibrosis. Fibrosis adalah hasil dari respons penyembuhan luka hepar terhadap cedera berulang setelah cedera hepar akut seperti hepatitis/virus dimana sel-sel parenkim beregenerasi dan menggantikan sel-sel nekrotik atau apoptotic (Bataller R. et al., 2005). Fibrosis perisinuoid muncul pada ruang disse di daerah sentrilobular dan kemudian menyebar ke luar, melingkari individu atau kelompok kecil hepatosit dalam “*chicken wire fence pattern*” (Kumar V. et al., 2022).

Penelitian oleh Nassir F. et al. (2015) mengidentifikasi lemak babi sebagai sumber lemak dalam model diet tinggi lemak yang kaya asam lemak jenuh, menggunakan lemak babi dan kuning telur bebek. Kadar asam lemak bebas yang tinggi melebihi kapasitas oksidasi, mengakibatkan esterifikasi menjadi triasilglicerol yang disimpan dalam hepatosit, yang menyebabkan steatosis. Akumulasi lemak ini menyebabkan kerusakan hati melalui stres oksidatif akibat metabolisme lemak berlebihan. Gabbia D. et al. (2021) menjelaskan bahwa proses oksidasi menghasilkan ROS, yang merusak sel hepatosit, terlihat dari inti sel yang piknotik, batas tidak teratur, dan variasi ukuran sel, berkontribusi pada perlemakan hati.

Tikus wistar yang diberikan diet tinggi lemak dan ekstrak alga cokelat jenis *Sargassum polycystum* dosis 450 mg/kgBB (Kelompok C) menunjukkan gambaran histopatologik hepar dengan tanda-tanda cedera sel yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan kelompok tikus Wistar yang diberikan diet tinggi lemak saja (Kelompok B). Penelitian oleh Motshakeri Mahsa et al. (2014) menunjukkan bahwa antioksidan alami dari alga cokelat (*Sargassum polycystum*) dapat memperlambat kerusakan pada ginjal, hati, dan pankreas. Alga ini berfungsi sebagai alternatif perlindungan organ dengan mengurangi hiperglikemia dan dislipidemia oleh sifat antioksidan, penangkapan radikal bebas, dan antilipidemia yang dimilikinya. *Sargassum polycystum* juga bersifat hepatoprotektif dalam kondisi diet tinggi lemak atau kolesterol.

Pemberian ekstrak alga cokelat (*Sargassum polycystum*) dalam dosis yang lebih tinggi (900 mg/kgBB, Kelompok D) diduga berkontribusi pada gambaran histopatologik hepar yang lebih baik. Tampak terjadi pengurangan sel radang, steatosis, dan fibrosis yang lebih nyata pada gambaran histopatologik hepar tikus Wistar mendapatkan ekstrak alga cokelat (*Sargassum polycystum*) dosis 900 mg/kgBB. Hal ini memperkuat peran ekstrak alga cokelat sebagai hepatoprotektor dan juga membantu mengurangi fibrosis hepar dengan menghambat aktivasi sel stellata hepar yang berperan dalam pembentukan jaringan parut di hepar. *Sargassum polycystum* kaya akan fukoidan, yang berfungsi sebagai antioksidan dan antiinflamasi, membantu mengurangi akumulasi lipid dan spesies oksigen reaktif di sel adiposit. Rashed ZE. et al. (2020) menambahkan bahwa alga cokelat ini mengandung polisakarida dengan sifat antioksidan yang kuat, yang dapat mengurangi stres oksidatif di hati dengan menetralkan radikal bebas, mencegah kerusakan sel hati, dan menghambat lipogenesis sambil meningkatkan oksidasi asam lemak

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak alga cokelat jenis *Sargassum polycystum* berpengaruh dalam mengurangi reaksi inflamasi dan membantu proses regenerasi sel hepatosit. Ekstrak alga cokelat (*Sargassum polycystum*) pada dosis yang lebih tinggi (900 mg/kgBB) menunjukkan pengaruh yang lebih baik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Tuhan Yang Maha Esa karena kasih dan pertolongan-Nya penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Penyusunan karya ilmiah ini tidak lepas dari dukungan dan doa dari keluarga penulis yang senantiasa memberi motivasi dan semangat. Penulis juga berterimakasih kepada dosen pembimbing yang telah memberi ilmu dan arahan pada setiap tahapan penyusunan karya ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alves-Bezerra, M., & Cohen, D. E. (2017). *Triglyceride metabolism in the liver. Comprehensive Physiology*, 8(1), 1–22.
- Bataller, R., & Brenner, D. A. (2005). *Liver fibrosis. Journal of Clinical Investigation*, 115(2), 209–218.
- Chalvyn S. P., & Suryanto, S. H. (2017). Potensi dan pemanfaatan bahan aktif alga cokelat *Sargassum* sp. OCTOPUS Jurnal Ilmu Perikanan, 6(1).
- Fahriana, A. (2016). Anatomi dan histologi hepar. E-Journal Unizar.
- Gabbia, D., Roverso, M., Zanotto, I., Colognesi, M., Sayaf, K., Sarcognato, S., & et al. (2022). A nutraceutical formulation containing brown algae reduces hepatic lipid accumulation by modulating lipid metabolism and inflammation in experimental models of NAFLD and NASH. *Marine Drugs*, 20(9), 572.
- Hervidea, R., Widiastuti, E. L., Nurcahyani, E., Sutyrso, S., & Susanto, G. N. (2018). Efek ekstrak metanol makroalga cokelat (*Sargassum* sp.), merah (*Gracillaria* sp.) dan taurin terhadap gambaran histopatologi hepar mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi benzopiren. *Jurnal Biologi Indonesia*, 14(1).
- Kalra, A., Yetiskul, E., Wehrle, C. J., & Tuma, F. (2024). Physiology, liver. In StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Deyrup, A. T. (2022). *Robbins & Kumar basic pathology* (11th ed., pp.652-656). Elsevier Health Sciences.
- Liang, H., Jiang, F., Cheng, R., Luo, Y., Wang, J., Luo, Z., & et al. (2021). *A high-fat diet and high-fat and high-cholesterol diet may affect glucose and lipid metabolism differentially through gut microbiota in mice. Experimental Animals*, 70(1), 73–83.
- Medisa, P. F. I. K. (2018). Pengaruh pemberian ekstrak alga cokelat (*Sargassum* sp.) terhadap ekspresi TNF-A pada hepar tikus Wistar dengan diet aterogenik.
- Mescher, A. L. (2023). Junqueira's basic histology: Text and atlas (17th ed.). McGraw Hill Professional.
- Motshakeri, M., Ebriahimi, M., Goh, Y. M., Otman, H. H., Bejo, M. H., & Mohammed, S. (2014). *Effects of brown seaweed (*Sargassum polycystum*) extracts on kidney, liver, and pancreas of type 2 diabetic rat model*. Hindawi Publishing Corporation.
- Putri Faizna Ikhsani Medisa. Pengaruh Pemberian Ekstrak Alga Cokelat (*Sargassum* sp.) Terhadap Ekspresi TNF-A Pada Hepar Tikus Wistar Dengan Diet Aterogenik. Repository Universitas Brawijaya. 2018 Des.
- Radella Hervidea, Endang Linirin Widiastuti, Endang Nurcahyani, Sutyrso Sutyrso, G. Nugroho Susanto. Efek Ekstrak Metanol Makroalga Cokelat (*Sargassum* sp.), Merah (*Gracillaria* sp.) dan Taurin Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Benzopiren. *Jurnal Biologi Indonesia* [Internet]. 2018;14(1).
- Rashed, Z. E., Grasselli, E., Khalifeh, H., Canesi, L., & Demori, I. (2020). *Brown-algae polysaccharides as active constituents against nonalcoholic fatty liver disease. Planta Medica*, 88(1), 9–19.

- Sutiyoso, S. A., Irsan, H., Lesmana, C. R. A., Kurniawan, J., & Maurine, J. C. O. (2023). Perlakuan hati non-alkoholik dan risiko fibrosis pada pasien hepatitis B kronik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 10(3).
- Tagliapietra, B. L., & Clerici, M. T. P. S. (2023). *Brown algae and their multiple applications as functional ingredient in food production*. *Food Research International*, 167, 112655.
- Teng, M., Ng, C. H., Huang, D. Q., Chan, K. E., Jun, D., Lim, W. K., & et al. (2022). *Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease*. *Clinical and Molecular Hepatology*, 29(Suppl), S32–42.