

Effectiveness of *Gracilaria verrucosa* Seaweed Extract on Hemoglobin Levels, Hematocrit, and Erythrocyte Count in White Rats with Hyperlipidemia

[Efektivitas Ekstrak Rumput Laut *Gracilaria verrucosa* Terhadap Kadar Hemoglobin, Hematokrit dan Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih dengan Kondisi Hiperlipidemia]

Fitria Nur Fadilah¹⁾, Puspitasari^{1)*}

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

*Email Penulis Korespondensi: puspitasari@umsida.ac.id

Abstract. Hyperlipidemia is a metabolic disorder characterized by elevated blood lipid levels that can trigger oxidative stress and affect hematological parameters, including hemoglobin, hematocrit, and erythrocyte count. *Gracilaria verrucosa* is a species of red seaweed widely cultivated in Indonesia and contains antioxidant compounds. This study aimed to evaluate the effectiveness of *Gracilaria verrucosa* extract on hemoglobin levels, hematocrit, and erythrocyte count in hyperlipidemic white rats (*Rattus norvegicus*). This laboratory experimental study employed a pretest-posttest control group design and was conducted from April to May 2026 using 25 male Wistar rats divided into five groups: a negative control group, a positive control group treated with simvastatin at a dose of 0.18 mg/200 g body weight, and three treatment groups receiving *Gracilaria verrucosa* extract at doses of 25 mg/200 g body weight, 35 mg/200 g body weight, and 45 mg/200 g body weight. Hyperlipidemia was induced using a high-fat diet and 0.01% propylthiouracil (PTU). Hematological parameters were measured using a Hematology Analyzer and analyzed using a Two-Way ANOVA test. The results showed significant differences among groups in hemoglobin levels ($p=0.011$), hematocrit ($p=0.025$), and erythrocyte count ($p=0.002$), as well as significant differences between pre- and post-treatment measurements in hemoglobin ($p=0.041$), hematocrit ($p=0.044$), and erythrocyte count ($p=0.001$). No significant interaction was found between treatment groups and observation time ($p>0.05$). *Gracilaria verrucosa* extract increased all hematological parameters, with the dose of 45 mg/200 g body weight being the most effective in increasing erythrocyte count, while simvastatin was the most effective in increasing hemoglobin and hematocrit levels. It can be concluded that *Gracilaria verrucosa* extract has the potential to improve hematological parameters in hyperlipidemic conditions through its antioxidant activity.

Keywords – *Gracilaria verrucosa*; Hyperlipidemia; Hemoglobin; Hematocrit; Erythrocyte

Abstrak. Hiperlipidemia merupakan gangguan metabolik ditandai dengan peningkatan kadar lipid darah yang dapat memicu stress oksidatif dan memengaruhi parameter hematologi, seperti hemoglobin, hematokrit, dan jumlah eritrosit. *Gracilaria verrucosa* merupakan jenis rumput laut alga merah yang banyak dibudidayakan di Indonesia karena mengandung senyawa antioksidan. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efektivitas ekstrak *Gracilaria verrucosa* terhadap kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah eritrosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan hiperlipidemia. Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *pretest-posttest control group design* dilakukan pada April–Mei 2026 menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi lima kelompok: kontrol negatif, kontrol positif yang diberi simvastatin 0,18 mg/200gBB, serta kelompok ekstrak *Gracilaria verrucosa* dosis 25 mg/200gBB, dosis 35 mg/200gBB, dan 45 mg/200gBB. Hiperlipidemia diinduksi menggunakan pakan tinggi lemak dan PTU 0,01%. Parameter hematologi dianalisis menggunakan *Hematology Analyzer* dan dianalisis uji Two-Way ANOVA. Hasil menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok pada hemoglobin ($p=0,011$), hematokrit ($p=0,025$), dan eritrosit ($p=0,002$), serta antara sebelum dan sesudah perlakuan pada hemoglobin ($p=0,041$), hematokrit ($p=0,044$), dan eritrosit ($p=0,001$). Tidak ditemukan interaksi signifikan antara kelompok dan waktu pengamatan ($p>0,05$). Ekstrak *Gracilaria verrucosa* meningkatkan seluruh parameter hematologi, dengan dosis 45 mg/200 gBB paling efektif meningkatkan eritrosit, sedangkan simvastatin paling efektif meningkatkan hemoglobin dan hematokrit.

Kata Kunci – *Gracilaria verrucosa*; Hiperlipidemia; Hemoglobin; Hematokrit; Eritrosit

I. PENDAHULUAN

Penyakit tidak menular (PTM), terutama penyakit kardiovaskular, masih menjadi penyebab utama kematian di dunia dengan persentase mencapai 80%[1]. Salah satu faktor risiko yang berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular adalah hiperlipidemia, yaitu kondisi peningkatan kadar lipid darah yang meliputi kolesterol total, trigliserida, dan *low density lipoprotein* (LDL) melebihi nilai normal. Di Indonesia, prevalensi dislipidemia masih cukup tinggi sekitar 20-30% dan menjadi masalah kesehatan yang memerlukan perhatian khusus karena berhubungan dengan berbagai komplikasi metabolik dan vaskular [2]. Kasus hiperkolesterolemia tercatat sebanyak 11,7% pada kelompok usia 15-24 tahun [3]. Hiperlipidemia merupakan salah satu kondisi gangguan genetik yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar profil lipid yang meliputi kadar kolesterol total, trigliserida, LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan HDL (*High Density Lipoprotein*) melebihi nilai normal [4]. Hiperlipidemia biasanya dapat mempengaruhi kondisi profil hematologi juga termasuk kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit. Tingginya kadar lipid dalam darah menyebabkan darah menjadi lipemik sehingga hal ini menyebabkan sulit dilakukan pemisahan plasma darah untuk dilakukan pemeriksaan atau donor darah. Tingginya kadar lipid ini juga dapat menyebabkan beberapa komplikasi dalam darah akibat peroksidasi lemak seperti, percepatan degradasi eritrosit akibat kerusakan membran darah oleh stres oksidatif, penurunan hemoglobin serta perubahan pada fungsi trombosit [5].

Upaya mengatasi meningkatnya kondisi hiperlipidemia di Indonesia menggunakan bahan-bahan alami yang mampu menurunkan kadar profil lipid sangat diperlukan. Salah satu keanekaragaman hayati yang dapat berpotensi untuk menurunkan kadar profil lipid adalah rumput laut *Gracilaria sp.* karena adanya kandungan senyawa antioksidan yang cukup signifikan [6]. Di Indonesia khususnya di daerah pesisir terdapat beberapa macam jenis rumput laut yang biasanya dibudidayakan seperti *Sargassum sp.*, *Eucheuma sp.*, *Hipnea sp.*, *Gellidium sp.*, dan *Gracilaria sp.*, semua itu biasanya diolah sebagai bahan dasar produk kosmetik dan makanan. *Gracilaria sp.* adalah jenis rumput laut yang termasuk ke dalam alga merah, jenis ini banyak dibudidayakan di Indonesia karena kemampuannya bertahan dalam berbagai jenis lingkungan dan dapat tumbuh di beberapa jenis perairan seperti laut dan air payau [7]. Di Sidoarjo sendiri budidaya rumput laut *Gracilaria sp.* sudah berkembang sangat pesat dan menjadikan Sidoarjo sebagai salah satu penghasil rumput laut terbesar di Jawa Timur. Salah satu daerah penghasilnya yaitu di Dusun Tanjung Sari, Jabon, Sidoarjo yang masyarakatnya banyak mengembangkan budidaya rumput laut *Gracilaria sp.* [8].

Salah satu jenis rumput laut *Gracilaria sp.* adalah *Gracilaria verrucosa*. Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa rumput laut *Gracilaria verrucosa* mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti fenol, flavonoid, tanin, saponin, steroid, dan alkaloid yang memiliki potensi sebagai pangan fungsional dan pengobatan alami, khususnya dalam menurunkan kadar lipid darah dan kolesterol. Kandungan polisakarida utama dalam rumput laut merah seperti *Gracilaria verrucosa*, diduga berperan aktif dalam menurunkan kadar lipid dan kolesterol dalam darah serta memperlancar sistem pencernaan [9].

Rumput laut *Gracilaria sp.* memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi karena mengandung senyawa fenolik dan flavonoid yang berperan sebagai penangkap radikal bebas. Aktivitas antioksidan tersebut penting pada kondisi hiperlipidemia karena peningkatan kadar lipid darah dapat memicu pembentukan stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran eritrosit. Oleh karena itu, kandungan antioksidan pada *Gracilaria sp.* diduga dapat membantu mempertahankan integritas eritrosit, mencegah penurunan hemoglobin, serta mendukung perbaikan parameter hematologi pada kondisi hiperlipidemia.[6].

Penelitian sebelumnya, pada ikan bawal bintang dengan pemberian pakan mengandung ekstrak *Sargassum sp.* atau rumput laut coklat mengalami peningkatan sistem imun karena *Sargassum sp.* mengandung senyawa bioaktif seperti saponin, flavonoid, fenolik, tanin, steroid, glikosida, dan alkaloid yang bertindak sebagai imunostimulator. Senyawa ini berperan meningkatkan sistem imun dan fungsi organ terkait pembentukan sel darah secara spesifik dan non spesifik [10]. Penelitian pada ikan bawal bintang dengan pemberian pakan mengandung ekstrak *Sargassum sp.* dosis 0 (kontrol), 38, 58, dan 78 ppm selama 30 hari menunjukkan nilai hematokrit meningkat signifikan terutama pada dosis 58 ppm (54,65%), dibandingkan kontrol (47,73%). Peningkatan hematokrit ini menunjukkan peningkatan persentase volume eritrosit dalam darah, sebagai indikator kesehatan darah. Peningkatan ini diduga karena efek imunostimulan ekstrak meningkatkan pembentukan eritrosit [11].

Beberapa penelitian terhadap rumput laut *Gracilaria sp.* menunjukkan bahwa kandungan senyawa aktif di dalamnya mampu menurunkan kadar kolesterol di dalam darah. Ekstrak polisakarida dari *Gracilaria verrucosa* memiliki efek antikolesterol signifikan pada mencit yang diberi induksi hiperkolesterolemia, dengan dosis 2,5 mg/gBB mencit menunjukkan penurunan kadar kolesterol terbaik [12]. *Gracilaria sp.* mengandung senyawa bioaktif seperti asam palmitat dan senyawa fenolik yang memiliki potensi antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi yang mendukung aktivitas penurunan lipid [13].

Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa kandungan zat aktif dalam beberapa jenis rumput laut memiliki pengaruh terhadap kadar profil hematologi. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui

efektivitas ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* terhadap kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit pada kondisi hiperlipidemia.

II. METODE

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga dengan nomor sertifikat No.0405/HRECC.FODM/IV/2026. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *pretest-posttest control group design* yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* terhadap kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah eritrosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi hiperlipidemia. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Klinik dan Laboratorium Hewan Coba Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, sedangkan proses ekstraksi dilakukan di Laboratorium FMIPA Universitas Negeri Surabaya. Penelitian ini berlangsung pada bulan April sampai bulan Mei 2026.

Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar dengan berat badan 150–200 gram digunakan sebagai hewan coba didapatkan dari Buduran, Sidoarjo. Seleksi tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi meliputi tikus berjenis kelamin jantan, berat badan sekitar 150-200 gram, usia 2-3 bulan dan kondisi tikus nampak sehat. Sedangkan, untuk kriteria eksklusi meliputi tikus berjenis kelamin betina, tikus nampak tidak sehat atau memiliki cacat fisik. Tikus tersebut dibagi ke dalam lima kelompok, masing-masing terdiri atas lima ekor tikus. Bahan uji yang dipakai dalam penelitian ini merupakan rumput laut *Gracilaria verrucosa* yang didapatkan dari PT. Rejeki Bintang Samudra (RBS), Sidoarjo.

Alat dan bahan yang digunakan pada penelitian ini, yaitukandang beserta wadahmakan danminum untuk hewancoba, blender, pipakapilerhematokrit, *Hematology Analyzer* (Medonic M32), Rotary Vacum Evaporator (BUCHI V-850), oven, vacutainer EDTA, *Gracilaria verrucosa*, aquades, metanol 96%, pellet BR II, Propiltiourasil (PTU) 0,01%, Na-CMC 0,5% kuning telur, dan minyak goreng.

Pembuatan ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa*, rumput laut sebanyak 1000 gram terlebih dahulu dicuci dengan air tawar untuk menghilangkan sisa-sisa kotoran. Selanjutnya masuk ke tahap pengeringan, tahap ini dilakukan sebanyak dua kali dengan cara dikering-anginkan dan dilanjut pengeringan menggunakan oven dengan suhu 100 °C, karena kandungan air yang tinggi pada *Gracilaria verrucosa*. Setelah rumput laut kering, maka proses selanjutnya adalah menghaluskan dengan blender untuk mendapatkan serbuk halus. Setelah didapatkan simplisia *Gracilaria verrucosa*, ditimbang seberat 600 gram dan diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut metanol 96% sebanyak 1.800 ml. Proses ekstraksi dilakukan dengan merendam sampel menggunakan metanol selama 24 jam dengan kondisi gelap dan diaduk sekali pada 1 jam pertama. Larutan hasil rendaman selanjutnya disaring menggunakan kertas saring whatman no. 1. Proses perendaman dilakukan sebanyak tiga kali dengan perbandingan pelarut yang sama (1:3) hingga filtrat yang dihasilkan hampir jernih. Proses selanjutnya filtrat yang dihasilkan dari maserasi dipekatkan menggunakan *rotary vaccum evaporator* pada tekanan 200-300 millibar dan suhu 40°C sampai tidak terjadi lagi pengembunan. kemudian hasil ekstrak disimpan ke dalam botol kaca.

Pembuatan pakan diet tinggi lemak terdiri dari campuran rebusan kuning telur dengan berat 86 gram, minyak goreng sekitar 72 ml, pellet BR II dengan berat 1080 gram dan aquadest sebanyak 172 ml. Seluruh komposisi pakan tersebut dioven kurang lebih selama 5 jam dengan suhu 105°C. Perhitungan dalam pembuatan pakan tersebut dapat digunakan untuk 2 hari pemberian makan. Untuk air minum yang akan diberikan kepada tikus putih diberi tambahan propiltiourasil dengan konsentrasi 0,01%, hal ini bertujuan untuk mempercepat kondisi hiperlipidemia.

Setelah proses persiapan hewan coba dengan melakukan proses adaptasi kepada tikus putih selama 7 hari, kemudian masing-masing tikus putih ditimbang berat badannya dan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Total tikus putih yang digunakan adalah 30 ekor, yang kemudian dibagi ke dalam 5 kelompok dengan setiap kelompok berisi 5 ekor tikus dan 1 ekor tikus cadangan. Setelah terbagi ke dalam 5 kelompok perlakuan, tikus putih diberikan pakan diet tinggi lemak yang sudah dibuat dan minum campuran PTU 0,01% selama 22 hari, untuk pemberian makan dan minum ini dilakukan 2 kali sehari pada pagi dan sore hari. Setelah itu, tikus putih diambil darahnya 1 tetes untuk pemeriksaan kadar kolesterol menggunakan metode POCT untuk memastikan tikus dalam kondisi hiperlipidemia. Tikus dikatakan kondisi hiperlipidemia apabila kadar kolesterol di atas 130 mg/dl [14].

Setelah dipastikan tikus mengalami kondisi hiperlipidemia maka dilanjutkan dengan pemeriksaan darah lengkap untuk mengetahui kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit. Pengambilan darah tikus dilakukan melalui vena orbital tikus menggunakan pipa kapiler sebanyak 0,5 ml. Darah yang mengalir ditampung menggunakan vacutainer EDTA dan dihomogenkan. Darah diperiksa menggunakan *Hematology Analyzer* (Medonic M32) untuk mendapatkan data sebelum perlakuan. Setelah itu semua kelompok diberikan pakan dan minum standart, untuk kelompok negatif tikus putih tidak diberikan tambahan perlakuan, untuk kelompok positif tikus putih diberikan simvastatin 0,18 mg/200 gBB, serta untuk kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* dengan dosis 1 (25 mg/200 gBB), dosis 2 (35 mg/200 gBB), dan dosis 3 (45 mg/200 gBB) selama 16 hari dengan volume simvastatin dan ekstrak masing masing 1ml/ekor/hari. Hari berikutnya dilakukan pengambilan darah

kembali setelah tikus dipuasakan untuk pemeriksaan hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit sebagai data setelah perlakuan.

Data yang sudah didapatkan melalui proses pemeriksaan hematologi akan dianalisis secara statistik menggunakan SPSS 25.0 untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Gracilaria verrucosa* terhadap kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit pada tikus dengan kondisi hiperlipidemia. Analisis data dimulai dengan uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Levene test*. Setelah itu dilanjutkan dengan uji *Two-Way ANOVA* dan diikuti uji lanjutan *Post Hoc Tukey*.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Di Indonesia, prevalensi dislipidemia masih cukup tinggi sekitar 20-30% dan menjadi masalah kesehatan yang memerlukan perhatian khusus karena berhubungan dengan berbagai komplikasi metabolik dan vaskular [2]. Kasus hiperkolesterolemia di Indonesia tahun 2023 tercatat sebanyak 11,7% pada kelompok usia 15-24 tahun [3]. Sedangkan pada usia 45–54 tahun mencapai sekitar 17,5% [2]. Hiperlipidemia merupakan salah satu kondisi gangguan genetik yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar profil lipid yang meliputi kadar kolesterol total, trigliserida, LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan HDL (*High Density Lipoprotein*) melebihi nilai normal [4].

Gracilaria verrucosa merupakan jenis rumput laut alga merah yang banyak ditemui di daerah Indonesia. Rumput laut *Gracilaria verrucosa* banyak digunakan di bidang industri pangan, kosmetik dan industri farmasi karena adanya kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai antioksidan. Antioksidan ini berperan untuk memperbaiki tubuh akibat adanya radikal bebas [15]. Pembuatan ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa*, dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut metanol 96%. Hasil ekstraksi diperoleh 14,984 gram ekstrak pekat dengan hasil % rendemen sebesar 2,5%. Berdasarkan penelitian Kim et al. (2023), ekstrak *Gracilaria verrucosa* menggunakan metanol 95% menghasilkan rendemen sebesar $1,3 \pm 0,2\%$, sedangkan penelitian saya memperoleh rendemen sekitar 2,5% menggunakan metanol 96%. Perbedaan ini dapat dipengaruhi oleh asal bahan, kondisi pengeringan, ukuran partikel simplisia, rasio pelarut terhadap bahan, lama maserasi, dan kondisi ekstraksi. Semakin tinggi nilai rendemen yang diperoleh maka semakin banyak kandungan senyawa bioaktif yang ada pada ekstrak tersebut [16]. Setelah itu hasil ekstrak pekat dilakukan uji fitokimia untuk mengetahui kandungan senyawa bioaktif di dalamnya, hasil uji fitokimia dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji fitokimia ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa*

Uji Fitokimia	Preaksi	Hasil (Terbentuknya)	Kesimpulan (+) / (-)
Alkaloid	Mayer	Endapan putih	+
	Wagner	Endapan coklat	+
	Dragendorff	Endapan jingga	+
Flavonoid	Mg +HCl pekat+ etanol	Warna merah	+
Saponin	-	Adanya busa stabil	+
Steroid	Libermann-Burchard	Ungu ke biru/hijau	+
Triterpenoid	Kloroform+H ₂ SO ₄ pekat	Merah kecoklatan	+
Fenolik	NaCl 10% + Gelatin 1%	Endapan putih	+
Tanin	FeCl ₃ 1 %	Coklat kehijauan	+

Keterangan : (+) jika ekstrak beraksi positif, (-) jika ekstrak bereaksi negatif

Berdasarkan Tabel 1. hasil uji fitokimia Ekstrak Rumput Laut *Gracilaria verrucosa* mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid, fenolik dan tanin. Rumput laut *Gracilaria verrucosa* mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti fenol, flavonoid, tanin, saponin, steroid, dan alkaloid. Kandungan ini diduga berperan aktif dalam menurunkan kadar lipid dan kolesterol dalam darah serta memperlancar sistem pencernaan [9].

Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur wistar, tikus ini banyak digunakan dalam penelitian karena kestabilan genetik dan kondisi fisiologisnya. Pemilihan jenis kelamin jantan dikarenakan kestabilan hormonnya karena tidak dipengaruhi oleh menstruasi dan masa kehamilan sebagaimana pada tikus betina. Hal ini ditujukan agar data yang diperoleh lebih konsisten dan memudahkan dalam analisa [17].

A. Efektivitas Ekstrak Rumput Laut *Gracilaria verrucosa* Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus Putih dengan Kondisi Hiperlipidemia

Hasil perhitungan rata-rata kadar hemoglobin pada tikus putih dengan kondisi hiperlipidemia sebelum dan sesudah perlakuan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata kadar hemoglobin pada tikus putih sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok	Rata-rata Kadar hemoglobin (g/dl) $\pm$ SD		Nilai Normal
	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	
Negatif	15,66 $\pm$ 0,70	15,22 $\pm$ 2,38	11,1 - 18 g/dl [18]
Positif	13,42 $\pm$ 1,15	15,02 $\pm$ 0,75	
Dosis 1	14,62 $\pm$ 0,48	14,70 $\pm$ 0,94	
Dosis 2	13,54 $\pm$ 1,68	14,88 $\pm$ 0,70	
Dosis 3	15,38 $\pm$ 1,09	16,50 $\pm$ 1,37	

Berdasarkan Tabel 1, rata rata kadar hemoglobin masih dalam rentang normal untuk semua kelompok, hal ini terjadi baik untuk kondisi sebelum ataupun sesudah perlakuan. Nilai normal hemoglobin pada tikus yaitu 11,1 – 18 g/dl [18]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hiperlipidemia dapat menurunkan kadar hemoglobin melalui peningkatan stres oksidatif yang merusak eritrosit [19]. Namun rata-rata kadar hemoglobin tikus putih sesudah diberi perlakuan mengalami peningkatan pada semua kelompok dengan rata-rata kadar hemoglobin tertinggi berada pada kelompok dosis 3.

Hasil yang diperoleh kemudian dilakukan uji parametrik menggunakan metode *Two-Way ANOVA*. Sebelum dilakukan uji *Two-Way ANOVA* data dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Uji normalitas menunjukkan hasil yang signifikan dengan dibuktikan dengan nilai $p > 0,05$, yang berarti residual data terdistribusi normal, sementara uji homogenitas varians juga menunjukkan hasil yang signifikan yaitu $p > 0,05$, yang menunjukkan bahwa varians antar kelompok bersifat homogen. Setelah asumsi-asumsi tersebut terpenuhi, analisis dilanjutkan dengan uji *Two-Way ANOVA* yang menunjukkan terdapat pengaruh signifikan antar kelompok terhadap kadar hemoglobin dengan nilai $p = 0,011$ ($p < 0,05$), terdapat pengaruh signifikan antara sebelum dan sesudah perlakuan terhadap kadar hemoglobin dengan nilai $p = 0,041$ ($p < 0,05$), namun tidak terdapat pengaruh signifikan pada interaksi antara kelompok perlakuan dengan waktu pemeriksaan sebelum dan sesudah perlakuan dengan nilai $p = 0,328$ ($p > 0,05$). Setelah melakukan uji *Two-Way ANOVA* dilakukan uji lanjutan yaitu uji *Post hoc*, didapatkan hasil yang signifikan antara kelompok positif dengan dosis 3 dan terdapat hasil signifikan antara kelompok dosis 2 dengan dosis 3. Berdasarkan hasil uji post hoc didapatkan perlakuan yang paling signifikan adalah antara dosis 2 dengan dosis 3.

Kondisi hiperlipidemia terjadi peningkatan kadar profil lipid yang menyebabkan peningkatan oksidasi lipid dan menghasilkan radikal bebas. Akibatnya terjadi stres oksidatif yang dapat merusak sel darah merah dan lipid membran. Penurunan kadar hemoglobin pada kondisi hiperlipidemia diduga berkaitan dengan meningkatnya stres oksidatif yang mengoksidasi hemoglobin menjadi methemoglobin. Bentuk methemoglobin tidak mampu mengikat oksigen secara optimal sehingga mengganggu fungsi transport oksigen. Selain itu, akumulasi stres oksidatif menyebabkan kerusakan membran eritrosit yang mempercepat penuaan serta eliminasi eritrosit dari sirkulasi. Akibatnya, kadar hemoglobin dalam darah dapat mengalami penurunan [20]. Hiperlipidemia memang meningkatkan stres oksidatif dan dapat merusak eritrosit, tetapi kerusakan tersebut tidak selalu cukup berat untuk menurunkan hemoglobin hingga di bawah nilai normal. Tubuh memiliki kapasitas kompensasi yang besar untuk mempertahankan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin melalui proses eritropoiesis di sumsum tulang. Produksi eritrosit baru dapat menggantikan eritrosit yang rusak sehingga kadar Hb tetap berada dalam batas normal.[21].

Penelitian ini, kadar hemoglobin kelompok negatif mengalami penurunan antara pemeriksaan pre dan post, namun masih berada dalam rentang nilai normal. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa hiperlipidemia telah memicu stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan eritrosit dan oksidasi hemoglobin, tetapi tingkat kerusakan yang terjadi belum cukup berat untuk menyebabkan anemia. Selain itu, mekanisme kompensasi tubuh melalui peningkatan eritropoiesis serta keberadaan sistem antioksidan pada eritrosit diduga masih mampu mempertahankan kadar hemoglobin dalam batas normal meskipun terjadi peningkatan stres oksidatif [22].

Kelompok positif yang diberikan simvastatin kadar hemoglobin mengalami kenaikan. Hiperlipidemia meningkatkan pembentukan radikal bebas yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid membran eritrosit dan oksidasi hemoglobin. Kerusakan tersebut mempercepat eliminasi eritrosit dari sirkulasi sehingga kadar hemoglobin cenderung menurun. Pemberian simvastatin memperbaiki profil lipid melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase sehingga produksi lipid berkurang. Penghambatan enzim tersebut menyebabkan produksi kolesterol endogen menurun sehingga ekspresi reseptor LDL pada hepatosit meningkat. Peningkatan reseptor LDL akan mempercepat pengambilan LDL dari sirkulasi darah sehingga kadar kolesterol total dan LDL menurun. Perbaikan profil lipid tersebut berkontribusi terhadap penurunan stres oksidatif yang sering terjadi pada kondisi hiperlipidemia [23]. Selain itu, simvastatin memiliki efek antioksidan yang mampu menekan stres oksidatif dan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan sel. Berkurangnya kerusakan eritrosit menyebabkan kadar hemoglobin pada kelompok yang mendapatkan simvastatin mengalami peningkatan dibanding kelompok hiperlipidemia tanpa diberi perlakuan [24].

Kelompok yang diberikan ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* baik dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 mengalami peningkatan kadar hemoglobin. Peningkatan kadar hemoglobin pada kelompok yang diberikan ekstrak rumput laut

Gracilaria verrucosa diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif berupa flavonoid, fenolik, dan tanin yang memiliki aktivitas antioksidan. Flavonoid mampu menangkap radikal bebas sehingga menghambat peroksidasi lipid membran eritrosit dan mencegah oksidasi hemoglobin. Senyawa fenolik diduga berperan mempertahankan kadar hemoglobin melalui kemampuannya sebagai antioksidan primer. Fenol mampu menghambat pembentukan radikal bebas sehingga mengurangi kerusakan oksidatif pada membran eritrosit dan menjaga stabilitas hemoglobin di dalam eritrosit [25]. Pada kondisi hiperlipidemia terjadi peningkatan pembentukan radikal bebas yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid membran eritrosit dan oksidasi hemoglobin. Aktivitas antioksidan dari *Gracilaria verrucosa* mampu menekan pembentukan ROS sehingga kerusakan eritrosit dapat diminimalkan. Akibatnya umur eritrosit menjadi lebih panjang dan kadar hemoglobin dapat dipertahankan bahkan meningkat [26].

Namun berdasarkan selisih rata-rata peningkatan hemoglobin kelompok paling efektif adalah kelompok kontrol positif yang diberikan simvastatin. Kondisi ini diduga karena simvastatin memiliki aktivitas antihiperlipidemia yang lebih kuat melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase sehingga mampu menurunkan kadar kolesterol dan LDL secara lebih efektif. Penurunan kadar lipid tersebut menyebabkan berkurangnya pembentukan LDL teroksidasi dan radikal bebas yang berperan dalam kerusakan eritrosit serta oksidasi hemoglobin. Selain itu, simvastatin juga memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang dapat melindungi eritrosit dari kerusakan oksidatif dan memperbaiki fungsi eritrosit dalam sirkulasi [23]. Meskipun ekstrak *Gracilaria verrucosa* mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid dan fenolik, efeknya diduga belum sekuat simvastatin dalam memperbaiki kondisi hiperlipidemia selama periode penelitian.

Berdasarkan selisih rata-rata antara sebelum dan sesudah perlakuan, antara kelompok pemberian ekstrak *Gracilaria verrucosa* dosis 1, 2, dan 3 yang memberikan kenaikan kadar hemoglobin paling tinggi adalah kelompok dosis 2. Namun secara keseluruhan antara kelompok pemberian ekstrak *Gracilaria verrucosa* dosis 1, 2, dan 3 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diberikan simvastatin memberikan kenaikan kadar hemoglobin lebih rendah. Hasil tersebut diduga karena simvastatin bekerja secara spesifik menghambat enzim HMG-CoA reduktase yang merupakan enzim utama dalam sintesis kolesterol. Sementara itu, peningkatan hemoglobin dan hematokrit pada kelompok ekstrak *Gracilaria verrucosa* diduga terjadi melalui aktivitas antioksidan senyawa flavonoid, fenolik, dan karotenoid. Meskipun memberikan efek protektif terhadap stres oksidatif, mekanisme tersebut tidak bekerja secara langsung terhadap metabolisme lipid sehingga efektivitasnya masih berada di bawah simvastatin.

B. Efektivitas Ekstrak Rumput Laut *Gracilaria verrucosa* Terhadap Kadar Hematokrit pada Tikus Putih dengan Kondisi Hiperlipidemia

Hasil perhitungan rata-rata kadar hematokrit pada tikus putih dengan kondisi hiperlipidemia sebelum dan sesudah perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Rata-rata kadar hematokrit pada tikus putih sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok	Rata-rata Kadar hematokrit (%)		Nilai Normal
	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	
Negatif	39,94 ± 2,25	39,06 ± 6,00	37,2 - 50,6% [18]
Positif	34,68 ± 4,09	38,32 ± 2,17	
Dosis 1	37,66 ± 1,04	38,48 ± 2,58	
Dosis 2	37,46 ± 0,81	38,72 ± 2,23	
Dosis 3	38,94 ± 1,35	42,5 ± 1,95	

Berdasarkan Tabel 3, rata rata kadar hematokrit masuk dalam rentang normal untuk semua kelompok, hal ini terjadi baik untuk kondisi sebelum ataupun sesudah perlakuan. Nilai normal hematokrit yaitu 37,2 – 50,6% [18]. Menurut penelitian sebelumnya Pemberian diet tinggi lemak juga menyebabkan kecenderungan penurunan nilai hematokrit pada kelompok hiperlipidemia. Penurunan hematokrit diduga berkaitan dengan meningkatnya kerusakan eritrosit akibat stres oksidatif sehingga proporsi volume eritrosit terhadap total volume darah menjadi berkurang [19]. Namun rata-rata kadar hemoglobin tikus putih sesudah diberi perlakuan mengalami peningkatan pada semua kelompok dengan rata-rata kadar hematokrit tertinggi berada pada kelompok dosis 3.

Hasil yang diperoleh kemudian dilakukan uji parametrik menggunakan metode *Two-Way ANOVA*. Sebelum dilakukan uji *Two-Way ANOVA* data dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Uji normalitas menunjukkan nilai $p > 0,05$, yang berarti data terdistribusi normal, sementara uji homogenitas varians menghasilkan nilai $p > 0,05$, yang menunjukkan bahwa varians antar kelompok bersifat homogen. Setelah asumsi-asumsi tersebut terpenuhi, analisis dilanjutkan dengan uji *Two-Way ANOVA* yang menunjukkan terdapat pengaruh signifikan antar kelompok terhadap kadar hematokrit dengan nilai $p = 0,025$ ($p < 0,05$), terdapat pengaruh signifikan antara sebelum dan sesudah perlakuan terhadap kadar hematokrit dengan nilai $p = 0,044$ ($p < 0,05$) akan tetapi tidak terdapat pengaruh signifikan pada interaksi antara kelompok perlakuan dengan waktu pemeriksaan sebelum dan sesudah perlakuan dengan nilai $p = 0,354$

($p > 0,05$). Setelah melakukan uji *Two-Way ANOVA* dilakukan uji lanjutan yaitu uji *Post hoc*, didapatkan hasil yang signifikan antara kelompok positif dengan dosis 3.

Kondisi hiperlipidemia terjadi peningkatan kadar lipid darah yang dapat memicu pembentukan radikal bebas dan proses inflamasi. Stres oksidatif yang meningkat menyebabkan peroksidasi lipid pada membran eritrosit sehingga eritrosit menjadi lebih rapuh dan rentan mengalami hemolisis. Penurunan jumlah eritrosit yang beredar akan berdampak pada penurunan nilai hematokrit karena hematokrit merupakan persentase volume eritrosit terhadap volume darah total [5]. Hiperlipidemia terutama ditandai oleh peningkatan kolesterol dan trigliserida. Dampak awal yang muncul biasanya berupa gangguan metabolisme lipid, peningkatan stres oksidatif, dan perubahan fungsi vaskular. Penurunan hematokrit umumnya terjadi apabila stres oksidatif telah cukup berat hingga menyebabkan kerusakan eritrosit yang signifikan. Pada fase awal atau hiperlipidemia yang belum berat, eritrosit masih mampu dipertahankan sehingga hematokrit tetap normal [27]. Pada hiperlipidemia, hati bekerja lebih keras untuk memetabolisme lemak yang berlebih. Jika terjadi gangguan metabolisme lipid atau stres oksidatif pada hati, maka produksi mediator inflamasi meningkat dan dapat memperberat kerusakan sel darah merah. Penurunan hematokrit pada salah satu kelompok juga dapat dipengaruhi oleh gangguan metabolisme lipid yang lebih berat sehingga meningkatkan stres oksidatif sistemik dan mempercepat kerusakan eritrosit [28].

Kadar hematokrit pada kelompok negatif atau kelompok dengan kondisi hiperlipidemia tanpa diberikan perlakuan mengalami penurunan. Hiperlipidemia dapat meningkatkan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan membran eritrosit dan oksidasi hemoglobin. Kerusakan eritrosit yang berlangsung terus-menerus dapat menurunkan jumlah eritrosit serta berkontribusi terhadap penurunan nilai hematokrit [29]. Namun pada penelitian ini, rata-rata nilai hematokrit masih tergolong masuk dalam rentang nilai normal. Hal ini karena tubuh memiliki kemampuan mempertahankan jumlah eritrosit melalui proses eritropoiesis di sumsum tulang. Apabila terjadi kerusakan eritrosit ringan, pembentukan eritrosit baru masih mampu menggantikan eritrosit yang rusak sehingga hematokrit tidak mengalami penurunan yang nyata [30].

Kelompok kontrol positif yang diberikan obat simvastatin, nilai hematokrit mengalami peningkatan. Pada hiperlipidemia, kadar kolesterol yang tinggi dapat mengubah komposisi membran eritrosit sehingga eritrosit menjadi lebih kaku dan rentan mengalami kerusakan. Simvastatin menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida pada model tikus dislipidemia [31]. Simvastatin tidak hanya bekerja sebagai penurun kolesterol, tetapi juga memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi (pleiotropic effect). Simvastatin terbukti meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti katalase dan SOD serta menurunkan produk peroksidasi lipid pada tikus hiperlipidemia. Dengan berkurangnya stres oksidatif, kerusakan eritrosit dapat ditekan sehingga jumlah eritrosit dan hematokrit lebih terjaga [32].

Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 mengalami peningkatan kadar hematokrit. Peningkatan hematokrit pada hewan coba dengan kondisi hiperlipidemia umumnya berkaitan dengan kemampuan senyawa aktif seperti flavonoid, fenolik, dan tanin dalam mengurangi stres oksidatif dan melindungi eritrosit [33]. Pada kondisi hiperkolesterolemia menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan berperan dalam mengurangi dampak radikal bebas yang berhubungan dengan kondisi hiperlipidemia sehingga sel darah merah dan hematokrit juga ikut meningkat [34].

Berdasarkan selisih rata-rata antara pengukuran sebelum dan sesudah perlakuan, antara kelompok pemberian ekstrak *Gracilaria verrucosa* dosis 1, 2, dan 3 yang memberikan kenaikan kadar hematokrit paling tinggi adalah kelompok dosis 3. Namun secara keseluruhan antara kelompok pemberian ekstrak *Gracilaria verrucosa* dosis 1, 2, dan 3 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diberikan simvastatin memberikan kenaikan kadar hematokrit lebih rendah. Peningkatan tersebut diduga berkaitan dengan kemampuan simvastatin dalam memperbaiki kondisi hiperlipidemia melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase sehingga kadar lipid darah menurun. Selain itu, simvastatin diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menurunkan stres oksidatif dan peroksidasi lipid pada membran eritrosit. Efek antioksidan simvastatin merupakan efek sekunder dari mekanisme utamanya sebagai inhibitor HMG-CoA reduktase. Berkurangnya kerusakan eritrosit menyebabkan umur eritrosit lebih panjang dan jumlah eritrosit yang beredar tetap terjaga sehingga berkontribusi terhadap peningkatan nilai hematokrit. Simvastatin juga dilaporkan dapat meningkatkan deformabilitas eritrosit, yang berperan dalam mempertahankan fungsi dan kelangsungan hidup eritrosit dalam sirkulasi [35].

C. Efektivitas Ekstrak Rumput Laut *Gracilaria verrucosa* Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih dengan Kondisi Hiperlipidemia

Berdasarkan Tabel 4, rata-rata jumlah eritrosit masuk dalam rentang normal untuk semua kelompok baik kelompok kontrol dan kelompok dosis, hal ini terjadi baik untuk kondisi sebelum ataupun sesudah perlakuan. Nilai normal jumlah eritrosit pada tikus yaitu $5,67 - 9,2$ juta sel/ mm^3 [18]. Berdasarkan penelitian sebelumnya hiperlipidemia meningkatkan pembentukan ROS yang dapat merusak fosfolipid membran eritrosit melalui proses peroksidasi lipid. Kerusakan membran menyebabkan eritrosit kehilangan elastisitas, lebih mudah dikenali dan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial, sehingga jumlah eritrosit yang beredar dapat menurun [19]. Namun rata-rata kadar hemoglobin

tikus putih sesudah diberi perlakuan mengalami peningkatan pada semua kelompok dengan rata-rata jumlah eritrosit tertinggi berada pada kelompok dosis 3.

Hasil perhitungan rata-rata jumlah eritrosit pada tikus putih dengan kondisi hiperlipidemia sebelum dan sesudah perlakuan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Rata-rata jumlah eritrosit pada tikus putih sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok	Rata-rata Jumlah Eritrosit (juta sel/mm ³)		Nilai Normal
	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	
Negatif	7,97 ± 0,26	7,90 ± 1,06	5,67 – 9,2 juta sel/mm ³ [18]
Positif	6,86 ± 0,71	7,55 ± 0,30	
Dosis 1	6,36 ± 0,46	7,42 ± 0,70	
Dosis 2	6,78 ± 0,81	7,49 ± 0,46	
Dosis 3	7,42 ± 0,33	8,71 ± 0,71	

Dari hasil yang diperoleh kemudian dilakukan uji parametrik menggunakan metode *Two-Way ANOVA*. Sebelum dilakukan uji *Two-Way ANOVA* harus dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Uji normalitas menunjukkan nilai $p > 0,05$, yang berarti data terdistribusi normal, sementara uji homogenitas varians menghasilkan nilai $p > 0,05$, yang menunjukkan bahwa varians antar kelompok bersifat homogen. Setelah asumsi-asumsi tersebut terpenuhi, analisis dilanjutkan dengan uji *Two-Way ANOVA* yang menunjukkan terdapat pengaruh signifikan antar kelompok terhadap jumlah eritrosit dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$), terdapat pengaruh signifikan antara sebelum dan sesudah perlakuan terhadap jumlah eritrosit dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) namun tidak terdapat pengaruh signifikan pada interaksi antara kelompok perlakuan dengan waktu pemeriksaan sebelum dan sesudah perlakuan dengan nilai $p = 0,371$ ($p > 0,05$). Setelah melakukan uji *Two-Way ANOVA* dilakukan uji lanjutan yaitu uji *Post hoc*, didapatkan hasil yang signifikan pada kelompok dosis 1 dengan negatif selain itu terdapat hasil signifikan pada kelompok dosis 1 dengan dosis 3. Dari hasil tersebut dosis yang paling signifikan adalah antara dosis 1 dengan negatif.

Tingginya kadar lipid ini juga dapat menyebabkan beberapa komplikasi dalam darah akibat peroksidasi lemak seperti, percepatan degradasi eritrosit akibat kerusakan membran darah [5]. Hiperlipidemia meningkatkan kadar asam lemak bebas dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadi stres oksidatif dan pembentukan peroksida lipid sebagai penanda oksidasi lipid [36]. Stres oksidatif tersebut dapat merusak komposisi lipid membran eritrosit dan meningkatkan peroksidasi lipid membran, sehingga eritrosit menjadi lebih rapuh, fleksibilitasnya menurun, dan lebih mudah mengalami hemolisis [37]. Jumlah eritrosit pada seluruh kelompok penelitian masih berada dalam rentang normal meskipun tikus telah mengalami hiperlipidemia. Hal ini karena tubuh masih memiliki kemampuan kompensasi melalui proses eritropoiesis sehingga eritrosit yang mengalami kerusakan dapat digantikan oleh eritrosit baru. Oleh karena itu, keseimbangan antara pembentukan dan penghancuran eritrosit masih dapat dipertahankan sehingga jumlah eritrosit tetap berada dalam batas normal [38].

Penelitian ini, jumlah eritrosit kelompok negatif mengalami penurunan antara pemeriksaan *pre* dan *post*, namun masih berada dalam rentang nilai normal. hal ini diduga disebabkan karena gangguan metabolisme lipid lebih dahulu memengaruhi struktur dan komposisi membran eritrosit dibandingkan jumlah eritrosit itu sendiri. Peningkatan lipid darah terjadi peningkatan kadar fosfolipid membran eritrosit tanpa perubahan jenis fosfolipid. Hal ini menunjukkan adanya mekanisme adaptasi membran eritrosit terhadap perubahan metabolisme lipid. Oleh karena itu, meskipun kondisi hiperlipidemia telah terbentuk, jumlah eritrosit masih dapat dipertahankan dalam rentang normal [39].

Kelompok positif yang diberi simvastatin, terjadi peningkatan jumlah eritrosit yang hal ini menunjukkan bahwa pemberian simvastatin mampu mempertahankan jumlah eritrosit pada kondisi yang stabil selama kondisi hiperlipidemia. Simvastatin bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase sehingga sintesis kolesterol di hati menurun dan profil lipid menjadi lebih baik, sehingga stres oksidatif dapat berkurang [40]. Simvastatin termasuk golongan statin yang bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, yaitu enzim utama dalam pembentukan kolesterol di hati. Pada terapi pemberian obat, statin telah digunakan lebih dari 30 tahun untuk mencegah penyakit arteri koroner dan stroke [41].

Kelompok yang diberikan ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* baik dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 mengalami peningkatan jumlah eritrosit. Peningkatan jumlah eritrosit pada kelompok yang diberikan ekstrak *Gracilaria verrucosa* diduga berkaitan dengan aktivitas antioksidan yang dimiliki rumput laut tersebut. *Gracilaria verrucosa* mengandung senyawa fenolat dan pigmen antioksidan seperti karotenoid yang mampu menangkap radikal bebas. Aktivitas antioksidan tersebut dapat membantu mengurangi stres oksidatif akibat hiperlipidemia sehingga kerusakan membran eritrosit dapat diminimalkan dan jumlah eritrosit dapat dipertahankan [42].

Namun berdasarkan selisih rata-rata antara nilai *pretest* dan *posttest* kelompok yang paling efektif adalah kelompok dosis 3. Besarnya selisih rata-rata pada kelompok dosis 3 menunjukkan bahwa ekstrak *Gracilaria verrucosa* pada dosis tersebut tetap memberikan respons biologis terhadap jumlah eritrosit. Peningkatan ini diduga berkaitan dengan jumlah senyawa antioksidan yang lebih banyak sehingga kemampuan proteksi terhadap eritrosit dari kerusakan

oksidatif menjadi lebih besar. Karena *Gracilaria verrucosa* mengandung flavonoid, fenolik, dan tanin yang berperan sebagai antioksidan. Ketiga senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menekan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) pada kondisi hiperlipidemia. Penurunan ROS dapat menghambat peroksidasi lipid membran eritrosit sehingga eritrosit lebih terlindungi dari kerusakan dan hemolisis. Dengan demikian, umur eritrosit dalam sirkulasi menjadi lebih panjang dan jumlah eritrosit dapat dipertahankan atau meningkat [42]. Peningkatan dosis berpotensi meningkatkan ketersediaan senyawa aktif yang membantu melindungi membran eritrosit dari kerusakan akibat stres oksidatif pada kondisi hiperlipidemia [43].

Berdasarkan selisih rata-rata antara sebelum dan sesudah perlakuan, antara kelompok pemberian ekstrak *Gracilaria verrucosa* dosis 1, 2, dan 3 yang memberikan kenaikan jumlah eritrosit paling tinggi adalah kelompok dosis 3. Secara keseluruhan antara kelompok pemberian ekstrak *Gracilaria verrucosa* dosis 1, 2, dan 3 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diberikan simvastatin, dosis 3 juga memberikan kenaikan jumlah eritrosit tertinggi. Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis tersebut ekstrak mampu mempertahankan atau meningkatkan jumlah eritrosit lebih baik dibandingkan kontrol positif. Karena mekanisme utama simvastatin bukan merangsang pembentukan eritrosit (eritropoiesis), sehingga efeknya terhadap jumlah eritrosit bersifat tidak langsung.

V. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat pengaruh pemberian simvastatin dosis 0,18 mg/200 gBB, ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* dosis 25 35, dan 45 mg/200 gBB terhadap peningkatan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit. Perlakuan yang paling efektif dalam peningkatan kadar hemoglobin adalah kelompok pemberian simvastatin dosis 0,18 mg/200 gBB dengan nilai $p = 0,030$, sedangkan dalam peningkatan kadar hematokrit kelompok yang memiliki nilai paling tinggi adalah kelompok pemberian simvastatin dosis 0,18 mg/200 gBB dengan nilai $p = 0,016$ dan perlakuan yang paling baik dalam peningkatan jumlah eritrosit adalah ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* dosis 45 mg/200 gBB dengan nilai $p = 0,022$. Untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan peningkatan dosis dalam pemberian ekstrak rumput laut *Gracilaria verrucosa* pada kondisi hiperlipidemia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboran Laboratorium Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan UMSIDA, serta Laboratorium Kimia Organik, FMIPA UNESA, atas segala dukungan dan fasilitas yang diberikan selama pelaksanaan penelitian. Penulis berterima kasih juga kepada semua pihak yang terlibat dan telah membantu penelitian ini.

REFERENSI

- [1] M. Hasan, C. Weidyaningsih, dan N. M. Yasin, "Analisis Persepsi Masyarakat Indonesia Terhadap Hiperlipidemia 'Studi pada Sosial Media Twitter,'" *J. Surya Med.*, vol. 10, no. 1, hal. 316–324, 2024, doi: 10.33084/jsm.v10i1.5335.
- [2] Indonesian Ministry Of Health Development Policy Board, "Indonesian Health Survey (Survei Kesehatan Indonesia) 2023," *Minist. Heal.*, hal. 1–68, 2023.
- [3] R. Mus *et al.*, "Skrining Status Gizi dan Monitoring Kadar Kolesterol Sebagai Upaya Pencegahan Penyakit Degeneratif," *JMM (Jurnal Masy. Mandiri)*, vol. 9, no. 1, hal. 88–96, 2025.
- [4] R. Kosasih *et al.*, "Kegiatan Pengabdian Masyarakat dalam Rangka Edukasi Masyarakat mengenai Hiperlipidemia serta Deteksi Dini Hiperlipidemia dan Kaitannya dengan Kejadian Obesitas," *J. Pengabd. Kpd. Masy. Sisthana*, vol. 5, no. 2, 2023.
- [5] D. H. Anzhari, N. K. Titchie, dan A. M. Lubis, "Donor Darah Dengan Hiperlipidemia Berdampak Terhadap Kualitas Darah yang Disumbangkan : Systematic Review," *Media Penelit. dan Pengemb. Kesehat.*, vol. 34, no. 4, hal. 1062–1073, 2024.
- [6] S. Purwaningsih dan E. Deskawati, "Karakteristik dan Aktivitas Antioksidan Rumput Laut *Gracilaria* sp. Asal Banten," *J. Pengolah. Has. Perikan. Indones.*, vol. 23, no. 3, hal. 503–512, 2021, doi: 10.17844/jphpi.v23i3.32808.
- [7] Arbi Tarmizi, "Analysis of Location Suitability in Lombok Island Waters for the," *J. Media Kult. Indones.*, vol. 2, no. 2 desember, hal. 190–205, 2022.
- [8] Y. Dwipriyono, P. N. Indah, dan S. Sudiarto, "Analisis Pendapatan dan Fungsi Produksi Rumput Laut (*Gracilaria* sp.) di Kecamatan Jabon Kabupaten Sidoarjo," *Berk. Ilm. AGRIDEVINA*, vol. 9, no. 2, hal. 122–131, 2020, doi: 10.33005/adv.v9i2.2461.
- [9] E. Luringunusa, G. Sanger, D. A. Sumilat, R. I. Montolalu, L. J. Damongilala, dan D. V. Dotulong, "Qualitative Phytochemical Analysis of *Gracilaria verrucosa* from North Sulawesi Waters (Analisis Fitokimia kuantitatif *Gracilaria verrucosa* Dari Perairan Sulawesi Utara)," *J. Ilm. Platax*, vol. 11, no. 2, hal. 2302–3589,

- 2023, [Daring]. Tersedia pada: <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/platax10.35800/jip.v10i2.48777>
- [10] I. I. J. Rifka Alkhilyatul Ma'rifat, I Made Suraharta, "Efektivitas Ramuan Ekstrak Rempah Sebagai Imunostimulan Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley," vol. 2, no. 4, hal. 306–312, 2024.
 - [11] A. Yuliana, R. Wulandari, dan A. Zahra, "Pemberian Ekstrak Sargassum sp . melalui Pakan Komersil Terhadap Nilai Hematokrit dan Diferensial Leukosit pada Ikan Bawal Bintang *Trachinotus blochii* Provision of Sargassum sp . Extract Through Commercial Feed Against Hematocrit Value and Leukocyte Diffe," *Intek Akuakultur*, vol. 5, hal. 36–49, 2021.
 - [12] N. Iaras Agustina, "Potensi Ekstrak Polisakarida Ganggang Merah (*Gracilaria verucosa*) Kajian In Vivo Pada Mencit Hiperkolesterol," *J. Ilm. Pharm.*, vol. 6, no. 1, hal. 1–9, 2019.
 - [13] M. Ghazali *et al.*, "Kandungan Proksimat Dan Profil Metabolit *Gracilaria sp* Pantai Elak-Elak, Pulau Lombok," *Samota J. Biol. Sci.*, vol. 4, no. 1, hal. 16–22, 2025, doi: 10.29303/sjbios.v4i1.6842.
 - [14] S. Isdadiyanto, A. J. Sitasiwi, dan S. M. Mardiaty, "Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus* L .) Hiperlipidemia zsetelah Terpapar Ekstrak Etanol Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni*)," *Bul. Anat. dan Fisiol.*, vol. 9, no. 1, hal. 85–92, 2024.
 - [15] M. D. T. Astra, N. Aini, dan Y. R. Bintari, "Pengaruh Metode Ekstraksi (Maserasi, Digerasi, Sokhletasi) Terhadap Aktivitas Antioksidan Rumpuk Laut *Gracilaria verrucosa*," *J. Komunita Kedokt. (Journal Community Med.)*, vol. 10, no. 2, hal. 1–7, 2022.
 - [16] J. S. Kim, C. Choi, dan H. H. Lee, "Changes in the Biological Activities of *Gracilaria verrucosa* Extracted Using Different Extraction Solvents," *Appl. Sci.*, vol. 13, no. 22, 2023, doi: 10.3390/app132212314.
 - [17] D. P. Wati, S. Ilyas, dan Yurnadi, *Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian*. Medan: USU Press, 2024.
 - [18] I. Narayani, "Jumlah eritrosit, hemoglobin dan hematokrit pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi seduhan kopi arabika (*Coffea arabica*)," *J. Biol. Udayana*, vol. 27, hal. 204–214, 2023.
 - [19] P. Puspitasari, A. Aliviameita, A. Puspita, S. Ibnu, dan M. Ramadhan, "Herbal combination therapy of coriander and red ginger extracts to improve hematological profiles in hyperlipidemia : in vivo study," *J. Ilm. Ilmu-ilmu Kesehat.*, 2025.
 - [20] W. Jin *et al.*, "Hypolipidemic effect and molecular mechanism of ginsenosides: a review based on oxidative stress," *Front. Pharmacol.*, vol. 14, no. April, hal. 1–21, 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1166898.
 - [21] H. J. Cha, "Erythropoiesis: insights from a genomic perspective," *Exp. Mol. Med.*, vol. 56, no. 10, hal. 2099–2104, 2024, doi: 10.1038/s12276-024-01311-1.
 - [22] K. Gwozdinski dan A. Pieniazek, "Red Blood Cells in Normal and Pathological States : Redox Reactions of Hemoglobin," *molecules*, hal. 1–19, 2026.
 - [23] W. Yin, R. I. Alwabri, M. W. Attwa, A. F. M. M. Rahman, dan A. A. Kadi, "Simvastatin: In Vitro Metabolic Profiling of a Potent Competitive HMG-CoA Reductase Inhibitor," *Separations*, vol. 9, no. 12, 2022, doi: 10.3390/separations9120400.
 - [24] E. N. G. da Silva Pereira *et al.*, "Simvastatin Improves Microcirculatory Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Downregulates Oxidative and ALE-RAGE Stress," *Nutrients*, vol. 14, no. 3, 2022, doi: 10.3390/nu14030716.
 - [25] D. Tristiyanti *et al.*, "Flavonoid Dari Ekstrak Etanol Daun Tempuyuh Wiyang (*Emilia sonchifolia*)," vol. 10, no. 1, hal. 1–10, 2025.
 - [26] R. Masrikhiyah, "Antioxidant Activity and Total Phenolic of Seaweed *Gracilaria sp.* from Brebes," *J. Pengolah. Has. Perikan. Indones.*, vol. 24, no. 2, hal. 236–242, 2021, doi: 10.17844/jphpi.v24i2.34020.
 - [27] D. A. W. Wibowo, D. S. Damayanti, dan M. Herbani, "Pengaruh Frekuensi Aktivitas Fisik Terhadap Kadar Trigliserida Serum Dan Skor Non Alcoholic Steato Hepatitis (Nash) Tikus Betina," ... *Komunitas (Journal ...)*, 2021, [Daring]. Tersedia pada: <https://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/13162%0Ahttps://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/download/13162/10312>
 - [28] D. Dyah Wulandari, S. Ma'at, L. Veterini, D. F. Sari, dan D. D. Wulansari, "Profil Aktivitas Enzim Alkaline Phosphatase (ALP), Aspartate Aminotransferase (AST), dan Alanine Transaminase (ALT) Pada Tikus Hiperlipidemia yang Diberi Madu Fermentasi Bawang Tunggul," *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 6, no. 1, hal. 51–58, 2025, doi: 10.30872/jsk.v6i1.636.
 - [29] T. Maruyama, M. Hieda, S. Mawatari, dan T. Fujino, "Rheological Abnormalities in Human Erythrocytes Subjected to Oxidative Inflammation," *Front. Physiol.*, vol. 13, no. February, hal. 1–11, 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.837926.
 - [30] G. Wistar Diabetik yang Diinduksi Aloksan, A. Maulidia, S. Wahyu Jatmiko, P. Studi Pendidikan Dokter, F. Kedokteran, dan U. A. Muhammadiyah Surakarta Jl Yani, "Pengaruh Kopi terhadap Parameter Darah pada Tikus Putih," *J. Kedokt. dan Kesehatan*, vol. 17, hal. 1–9, 2021, [Daring]. Tersedia pada: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK>
 - [31] J. Caesario, S. Adi, dan E. Qurnianingsih, "The Effect of Simvastatin and Virgin Coconut Oil (VCO)

- Combination Therapy as Triglyceride Plasma Lowering Agent in White Dyslipidemic Male Rat (*Rattus norvegicus*),” *Biomol. Heal. Sci. J.*, vol. 4, no. 2, hal. 85, 2021, doi: 10.20473/bhsj.v4i2.29762.
- [32] K. Verma *et al.*, “Simvastatin ameliorates oxidative stress levels in HepG2 cells and hyperlipidemic rats,” *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov.*, vol. 3, no. January, hal. 100088, 2022, doi: 10.1016/j.crphar.2022.100088.
- [33] F. D. Oktavia, “Skrining Fitokimia, Kandungan Flavonoid Total, dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Tumbuhan *Selaginella doederleinii*,” *J. Kim. Ris.*, vol. 6, no. 2, hal. 141–153, 2021.
- [34] R. D. Ayunda dan S. Malita, “Pemanfaatan Senyawa Flavonoid sebagai Antioksidan pada Penderita Hiperkolesterolemia: Studi Literatur,” *Unram Med. J.*, vol. 13, no. 3, hal. 177–187, 2024, doi: 10.29303/jk.v13i3.5388.
- [35] K. M. Clapp, M. L. Ellsworth, R. S. Sprague, dan A. H. Stephenson, “Simvastatin and GGTI-2133, a geranylgeranyl transferase inhibitor, increase erythrocyte deformability but reduce low O₂ tension-induced ATP release,” *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 304, no. 5, hal. 660–666, 2013, doi: 10.1152/ajpheart.00635.2012.
- [36] D. M. Tipe, “Jurnal Sains , Teknologi dan Kesehatan Kadar Malondialdehyde (MDA) Pada Penderita,” *Mangala J.*, vol. 2, no. 3, hal. 511–524, 2025.
- [37] Hasan, F. Esther, dan R. Yunus, “Antioxidant Function in Inhibiting Lipid Peroxidation Resistance in Diabetes Mellitus Patients,” *Heal. Inf. J. Penelit.*, vol. 15, no. 2, hal. 1–11, 2023.
- [38] B. D. Lechner *et al.*, “The Effects of Cholesterol Oxidation on Erythrocyte Plasma Membranes: A Monolayer Study,” *Membranes (Basel)*, vol. 12, no. 9, hal. 1–23, 2022, doi: 10.3390/membranes12090828.
- [39] M. A. Siahaan, “Studi Perbandingan Kadar Fosfor Dari Fosfolipid Membran Eritrosit Normal Dan Eritrosit Penderita Hipertensi,” *Univ. Sari Mutiara Indones.*, vol. 5, no. 1, hal. 2527–712x, 2020, [Daring]. Tersedia pada: <http://e-journal.sari-mutiara.ac.id/index.php/ALM>
- [40] W. D. Latif, M. Aswad, dan M. A. Bahar, “Perbandingan Efektivitas Klinik Simvastatin dan Atorvastatin Terhadap Profil Lipid Darah: Studi Kasus di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin,” *J. Sains Farm. Klin.*, vol. 9, no. 1, hal. 34, 2022, doi: 10.25077/jsfk.9.1.34-41.2022.
- [41] Listianingsih, “Pengaruh Penggunaan Simvastatin Terhadap Nilai Glomerular Filtration Rate (Gfr) Pasien Hiperlipidemia Di Rumah Sakit Umum Daerah ‘ Z ,’” *Soc. Clin. Pharm. Indones. J.*, vol. 6, no. 2, hal. 11–19, 2021.
- [42] A. Setiabudi, D. Pringgenies, dan A. Ridlo, “Aktivitas Penangkapan Radikal Bebas DPPH dan Daya Reduksi Ekstrak *Gracilaria verrucosa*,” *JRST (Jurnal Ris. Sains dan Teknol.)*, vol. 4, no. 2, hal. 47, 2020, doi: 10.30595/jrst.v4i2.5761.
- [43] P. Krisna, W. Sujana, A. Vanani, R. Salamah, B. Retnoaji, dan N. Wijayanti, “Evaluasi Kadar Lipid Ikan Zebra (*Danio rerio* Hamilton , 1822) Model Hiperlipidemia Setelah Perlakuan Ekstrak Akuosa Daun Sirsak (*Annona muricata* L .) e-JBST V11 Edisi Januari 2026 e-JBST V11 Edisi Januari 2026,” *J. Ilm. BIOSAIN TROPIS*, vol. 11, no. 2, hal. 104–116, 2026.

Conflict of Interest Statement:

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.