

Literature Review: Analisis Senyawa Aktif Ekstrak Dan Fraksi Tanaman Berpotensi Sebagai Antiplatelet

Virena Audelia Rambang^{1*}, Fatmaria², Natalia Sri Martani³

¹Graduated student Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya, Indonesia

²Departemen Farmakoterapi, ³Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya, Indonesia

*e-mail: virenaaudeliarambang@gmail.com

Abstract

Stroke is still the main cause of morbidity and mortality in the world. Research found "aspirin resistant" in 5-60% of cases, it's necessary to develop researches related to antiplatelet therapy. In the antiplatelet research on plant extracts, some were significant and some weren't. To determine active compound of plant extracts, fractions, mechanism of action, extraction method, isolation methods of active compounds with antiplatelet activity. Literature studies with a systematic approach, data from original articles in GoogleScholar, PubMed. Obtained 32 literatures through data quality analysis and topic suitability. Data synthesis using PICO method. 30 journals significantly have antiplatelet activity, 2 weren't, the most found compounds were flavonoids, quercetin. Mechanism of action as an antiplatelet, antithrombotic. Extraction methods maceration, reflux, juice, sonication, soxhlet, distillation. The isolation methods using CC, HPLC, TLC, NMR. Conclusion: Insignificant results are from AGE and raw, boiled, fried garlic, both tested in vivo. Journals that significantly have antiplatelet results are from extracts of strawberries, grape seeds, Allium sp., Bay leaves, mango peel, tomatoes, Hawthorn, C.aromatica Salisb., Red ginger, G.verrucosa, S.polycystum, olive leaves, M.alba, P.baumii, R.vernicflua, A.shikokiana, katuk leaves, tempuyung leaves, red cabbage, M.obovata, lempeni leaves, kajajahi leaves, starfruit leaves, U.macrocarpa, M.citrifolia, C.limon, L.japonica, E.bicyclis, S.deserta, V.labrusca. Most found active compound with antiplatelet activity are flavonoids, fraction quercetin. Mechanism of action on COX-1, AA, TXA2, P13K pathways, increased cAMP, VASP stimulation. Extraction methods by maceration, reflux, soxhlet, sonication, juice, distillation. Isolation methods using CC, HPLC, TLC, NMR

Key words: antiplatelet, active compound, extract, fraction

Abstrak

Stroke masih menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian di dunia. Penelitian menemukan "aspirin resisten" dalam 5-60% kasus, perlu lebih dikembangkannya penelitian terkait terapi antiplatelet. Pada penelitian antiplatelet terhadap ekstrak tanaman, ada yang signifikan dan yang tidak. Mengetahui senyawa aktif ekstrak, fraksi tanaman, mekanisme kerja, metode ekstraksi, dan cara isolasi senyawa aktif dengan aktivitas antiplatelet. Studi/kajian literatur dengan pendekatan systematic review, sumber data dari original article pada database GoogleScholar, PubMed. Didapatkan 32 literatur melalui analisis kualitas data dan kesesuaian topik. Sintesis data menggunakan metode PICO. 30 jurnal secara signifikan memiliki aktivitas, 2 tidak, senyawa paling banyak ditemukan flavonoid, fraksinya kuersetin. Mekanisme kerja senyawa sebagai antiplatelet, antitrombotik. Metode ekstraksi maserasi, refluks, jus, sonikasi, soxhlet, destilasi. Metode isolasi dengan KK, HPLC, KLT, NMR. Hasil menyatakan tidak memiliki aktivitas antiplatelet dari AGE dan bawang putih yang diolah mentah, rebus, goreng, keduanya diuji in vivo. Hasil menyatakan memiliki aktivitas antiplatelet dari ekstrak stroberi, biji anggur, Allium sp., daun salam, kulit mangga, tomat, daun Hawthorn, C.aromatica Salisb., rimpang jahe merah, G.verrucosa, S.polycystum, daun zaitun, M.alba, P.baumii, R.vernicflua, A.shikokiana, daun katuk, daun tempuyung, kubis merah, M.obovata, daun lempeni, daun kajajahi, daun belimbing wuluh, U.macrocarpa, M.citrifolia, C.limon, L.japonica, E.bicyclis, S.deserta, V.labrusca. Senyawa aktif paling banyak ditemukan memiliki aktivitas antiplatelet flavonoid, fraksinya kuersetin. Mekanisme kerja pada jalur COX-1, AA, TXA2, P13K, peningkatan cAMP, stimulasi VASP. Metode ekstraksi senyawa aktif dengan maserasi, refluks, soxhlet, sonikasi, jus, destilasi. Metode isolasi senyawa aktif dengan KK, HPLC, KLT, NMR.

Kata kunci: antiplatelet, senyawa aktif, ekstrak, fraksi

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular seperti stroke, masih menjadi salah satu penyebab utama kesakitan dan kematian di dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada 2016 stroke sebagai penyakit tidak menular menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian, dan urutan ketiga dalam penyebab disabilitas di seluruh dunia.¹ Stroke, sindrom klinis yang ditandai dengan terjadinya defisit neurologis di otak baik fokal maupun global, dapat berlangsung lebih dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian.^{2,3} Di negara maju, stroke menjadi penyebab nomor satu admisi pasien ke rumah sakit, data *American Heart Association* (AHA) menyebutkan bahwa setiap 40 detik terdapat 1 kasus baru stroke dengan prevalensi 795.000 pasien stroke baru atau berulang terjadi setiap tahunnya dan setiap 4 menit terdapat 1 pasien stroke yang meninggal.⁴ Di Indonesia, stroke menjadi penyakit nomor satu yang mematikan. Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, penyebab kematian tertinggi di Indonesia disebabkan oleh stroke dengan persentase 21,1%.⁵ Di Kalimantan Tengah, prevalensi penyakit stroke berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk berusia lebih dari sama dengan 15 tahun menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 adalah sebesar 12,1%.⁶

Stroke yang lebih sering ditemukan adalah stroke iskemik yang disebabkan oleh adanya trombosis (87%) daripada stroke hemoragik (13%)⁷

Pengobatan untuk trombosis adalah antiplatelet, antikoagulan, dan trombolisis. Salah satu obat yang digunakan sebagai terapi antiplatelet adalah asetosal atau aspirin. Aspirin dapat menghambat agregasi platelet pada jalur tromboksan A₂ dan enzim *Cyclooxygenase-1* (COX-1). Namun, beberapa penelitian mendapatkan adanya “aspirin resisten”, efek yang inadekuat dari aspirin, dalam 5-60% kasus, dengan variasi kondisi yang sangat beragam. Resistensi dapat dibedakan menjadi secara klinis maupun laboratorium. Dalam hal ini, “resistensi” tersebut disebabkan oleh banyak sekali faktor, seperti respon individual tubuh masing-masing pasien dalam menerima terapi aspirin, kepatuhan pasien minum obat, absorpsi, bioavailabilitas, variasi genetik, dan aktivasi platelet dari jalur-jalur lain.^{8,9}

Variasi yang sangat beragam ini mengakibatkan perlu lebih gencar dikembangkannya penelitian terkait terapi antiplatelet. Penting untuk diteliti lebih lanjut mengenai terapi dengan produk alamiah untuk menemukan senyawa-senyawa baru dan mengembangkan obat-obatan baru. Tanaman herbal, dengan segala variasi senyawa aktif yang dikandungnya memiliki peranan penting dalam mempertahankan kesehatan di seluruh dunia,

berdasarkan data oleh WHO, diperkirakan sekitar 80% dari populasi menggunakan ekstrak tanaman dan/atau senyawa aktifnya dalam dunia kesehatan. Dikatakan pula bahwa 30% dari obat-obatan sintetik merupakan derivat dari tanaman dan mikroorganisme. Namun, tentunya harus dilakukan kembali penelitian lebih mendalam untuk mengetahui efek samping dan dosis yang tepat.^{8,10,11}

Pada penelitian-penelitian terdahulu, telah ditemukan beberapa senyawa aktif yang terdapat dalam tanaman yang terbukti dapat menghambat agregasi platelet. Pada penelitian uji aktivitas antiplatelet yang dilakukan terhadap senyawa aktif fraksi isolasi dari beberapa ekstrak tanaman *Zingiberaceae* sp., menunjukkan bahwa dari 12 senyawa aktif fraksi isolasi tersebut, terdapat 4 senyawa aktif yang memiliki aktivitas antiplatelet paling kuat dalam menghambat agregasi platelet yang terinduksi Asam Arakidonat (AA), kolagen, dan *Adenosine-6-diphosphate* (ADP), yaitu senyawa aktif *zerumbone*, *xanthorrhizol*, kurkumin, dan *xanthorrhizol epoxide*. Beberapa senyawa lainnya juga menunjukkan adanya hasil yang signifikan dalam menghambat agregasi platelet. Namun, didapatkan satu senyawa yang tidak menunjukkan hasil signifikan dalam menghambat agregasi platelet, yaitu senyawa aktif derivat 5-*methoxyflavanon*.¹² Selain itu, ada pula hasil

penelitian lain yang mendapatkan hasil tidak signifikan. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa bawang putih (*Allium sativum* L.) yang diekstraksi dan didiamkan selama 10 bulan (*Aged Garlic Extract*) tidak efektif dalam memperpanjang waktu perdarahan mencit,. Hal ini menunjukkan bahwa ada faktor-faktor yang dapat menyebabkan ditemukannya perbedaan hasil antara satu penelitian dengan penelitian yang lainnya. Faktor tersebut dapat berupa tidak ada atau hilangnya mekanisme aksi dari beberapa senyawa aktif yang tidak signifikan tersebut dalam menghambat salah satu maupun semua jalur induksi agregasi platelet (baik AA, ADP, maupun kolagen). Faktor lainnya dapat pula dikarenakan senyawa aktif yang di uji tersebut bersifat dan berespon secara *non-dose dependent*.^{12,13}

Hal ini menjadi topik yang menarik bagi peneliti untuk dilakukan sebuah telaah literatur untuk disusun menjadi sebuah karya ilmiah baru. Senyawa-senyawa aktif apa saja yang memiliki potensi memiliki aktivitas antiplatelet, bagaimana mekanisme aksinya dalam menghambat agregasi platelet, dan bagaimana metode ekstraksi serta metode isolasi fraksi senyawa aktif yang memiliki aktivitas antiplatelet menjadi topik yang menarik bagi peneliti. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin menelaah, mengkaji secara kritis,

menganalisis, dan menyintesis data dari sisi senyawa-senyawa aktif dalam tanaman yang memiliki potensi sebagai antiplatelet, dengan harapan dapat berguna bila dilakukan lagi penelitian baru dan pengembangan terapi alternatif baru untuk mengatasi permasalahan yang ada.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian kepustakaan

HASIL PENELITIAN

Tabel 3.1 Hasil Sintesis Data

<i>Original Article 1</i>	
Biografi Jurnal	Penulis: Alarco'n M., Fuentes E., Olate N., Navarrete S., Carrasco G., & Palomo I. Tahun: 2014 <i>Strawberry extract presents antiplatelet activity by inhibition of inflammatory mediator of atherosclerosis (sP-selectin, sCD40L, RANTES, and IL-1b) and thrombus formation</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan <i>Washed Platelets</i> (WPs) dari 6 relawan sehat
Intervensi	Sebanyak 240 g sampel darah dari masing-masing relawan di sentrifugasi selama 10 menit untuk mendapatkan <i>platelet-rich plasma</i> (PRP). Lalu 2/3 PRP dipisahkan dan disentrifugasi 10 menit, 650g. <i>Platelet pellet</i> kemudian dibilas dengan <i>HEPES-Tyrode's buffer containing PGE1</i> (120 nmol/l) pada konsentrasi 200×10^6 platelet/ml
Komparasi	K- menggunakan larutan saline, K+ menggunakan larutan ASA
Hasil Kesimpulan	Ekstrak stroberi secara <i>concentration-dependent</i> (0.1–1 mg/ml)

atau kajian literature (*literature research, literature review*) dengan pendekatan *systemic review*. Sumber data diperoleh dari data sekunder dari *original article* pada website seperti PubMed dan Google Scholar. Sampel ditemukan sebanyak 32 jurnal yang terdiri dari 14 jurnal nasional dan 18 jurnal internasional. Sintesis data menggunakan metode PICO.

	menghambat agregasi platelet terinduksi ADP dan AA. Pada konsentrasi yang sama pula, stroberi secara signifikan menurunkan jumlah sP-selectin, sCD40L, RANTES, dan IL-1b sebagai mediator-mediator inflamasi.
--	---

Original Article 2

Biografi Jurnal	Penulis: Bijak M, Sut A, Kosiorek A, Saluk-Bijak J, dan Golanski J Tahun: 2018 <i>Dual Anticoagulant/Antiplatelet Activity of Polyphenolic Grape Seeds Extract</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan PRP yang diambil dari 30 relawan sehat (15 laki-laki dan 15 perempuan, dengan usia rata-rata usia 24.9 ± 8.2 tahun)
Intervensi	Sampel PRP yang didapatkan dengan cara sentrifugasi, di inkubasi dengan ekstrak biji anggur selama 15 menit pada suhu 37 C sebelum di uji. Konsentrasi final dari ekstrak dikalibrasi senyawa fenoliknya, dan didapatkan 7.5 atau 15 μg GAE/mL (<i>gallic acid equivalent</i>). Kemudian dilarutkan dengan DMSO, sehingga konsentrasi final pada semua sampel dan control menjadi 0.17%.
Komparasi	Kontrol menggunakan GSE dengan konsentrasi 82.7 U
Hasil Kesimpulan	GSE menurunkan agregasi platelet yang diinduksi ADP sebesar 7.5 $\mu\text{g/mL}$ pada konsentrasi GSE 66.6 U, dan sebesar 15.0 $\mu\text{g/mL}$ pada konsentrasi GSE 50.5 U. Dikomparasikan dengan kontrol, dan didapatkan secara signifikan ($p < 0.012$ dan $p < 0.0001$). GSE juga menurunkan indeks reaktivitas platelet, berdasarkan fosforilasi VASP: 80.3% pada 7.5 $\mu\text{g/mL}$ GSE ($p < 0.006$), dan 80.8% pada GSE dengan konsentrasi 15.0 $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0.03$) dibandingkan dengan kontrol 85.0%

Original Article 3

Biografi Jurnal	<p>Penulis: Beretta HV., Bannoud F., Insani M., Berli F., Hirscheegger P, Galmarini CR., dan Cavagnaro, PF.</p> <p>Tahun: 2017</p> <p><i>Relationships Between Bioactive Compound Content and the Antiplatelet and Antioxidant Activities of Six Allium Vegetable Species</i></p>
Objek Penelitian	<p>Penelitian ini menggunakan PRP dari darah yang diambil dari 2 relawan sehat yang tidak merokok, laki-laki 30 tahun dan perempuan 25 tahun</p>
Intervensi	<p>Dari tiap spesies, dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali pada sampel PRP, dengan dosis awal sebanyak 5 µL, dan kemudian 15–50 µL per ml</p>
Komparasi	<p>K- tidak diberi perlakuan</p>
Hasil Kesimpulan	<p>Ekstrak dari bawang putih didapatkan hasil yang paling baik dalam menghambat agregasi platelet, dan diikuti oleh bawang merah dan loko yang menghambat agregasi platelet pada setiap dosis ($p < 0.05$) mulai dari 5 dan 15–50 µL per ml dari darah.</p>

Original Article 4

Biografi Jurnal	<p>Penulis: Dewi RS., Sandhiutami NMD., Raharjo S.</p> <p>Tahun: 2017</p> <p>Efek Anti-Agregasi Platelet Ekstrak Etanol Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.) pada Mencit</p>
Objek Penelitian	<p>Obyek penelitian ini adalah 25 ekor mencit jantan galur DDY usia 2-3 bulan dengan BB 25-35g, dengan 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit. Digunakan pula sampel darah dari vena sinus orbital yang disentrifugasi menjadi <i>Platelet Rich Plasma</i> (PRP)</p>
Intervensi	<p>Kelompok 1 diberikan ekstrak etanol 70% daun salam dengan dosis</p>

	<p>150mg/kg BB. Kelompok 2 diberikan ekstrak etanol 70% daun salam degan dosis 300mg/kg BB, dan kelompok 3 diberikan ekstrak etanol 70% daun salam degan dosis 450mg/kg BB.</p> <p>Menentukan lama perdarahan dilakukan dengan melukai ekor mencit 2cm dari pangkalnya, dengan kedalaman 2mm. Darah yang keluar dihitung lama perdarahannya dari interval waktu tetes pertama hingga terakhir dari 5 kelompok uji. PRP 250µL + 3mL NaCl 0,9% diukur serapan plasmanya dengan spektrofotometer 600nm, lalu diberikan induksi 30µL ADP 5µM. Setelah diinduksi, diukur kembali dan diinkubasi 20 menit. Serapan plasma diukur dengan persentase selisih serapan plasma sebelum dan sesudah induksi. Data setelah diberikan perlakuan pada 5 kelompok uji selanjutnya dievaluasi secara statistik.</p>
Komparasi	<p>Kelompok K⁺ diberikan larutan clopidogrel dosis 75mg/kg BB. Kelompok kontrol normal diberikan larutan aquadest dan 1% Tween 80</p>
Hasil Kesimpulan	<p>Ekstrak etanol 70% daun salam dapat meningkatkan lama waktu perdarahan dan koagulasi serta menurunkan serapan plasma terinduksi ADP. Dosis 450mg/kg BB terbukti meningkatkan waktu koagulasi sebanding dengan K⁺, dan meningkatkan waktu perdarahan paling lama, serta menurunkan serapan plasma terinduksi ADP, bahkan lebih efektif daripada K⁺.</p>

Original Article 5

Biografi Jurnal	<p>Penulis: Fridayanti KD., Komariah C., Firdaus J.</p> <p>Tahun: 2017</p> <p>Efek Ekstrak Kulit Mangga (<i>Mangifera indica</i> L.) Arumanis terhadap Lama Perdarahan Mencit Putih Jantan</p>
Objek Penelitian	<p>Obyek pada penelitian ini adalah 28 ekor mencit putih jantan usia 2-3</p>

	<p>bulan dengan bobot 25-30g. Terbagi dalam 7 kelompok, yaitu kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), dan kelompok perlakuan 1, 2, 3, 4, dan 5.</p>
Intervensi	<p>Semua kelompok uji diberikan perlakuan selama 7 hari. KP 1 diberikan ekstrak kulit mangga dengan dosis 1,05mg/g BB, KP 2 diberikan 2,10mg/g BB, KP 3 diberikan 4,20mg/g BB, KP 4 diberikan 8,40 mg/g BB, dan KP 5 diberikan 16,80mg/g BB.</p> <p>Hari ketujuh dilakukan uji waktu perdarahan dengan memotong ekor mencit 10mm dari ujungnya dan dimasukkan ke tabung dengan normal saline. Lama perdarahan dihitung dengan <i>stopwatch</i> dari tetes pertama hingga berhenti menetes. Ditunggu hingga 30 menit untuk melihat jika ada <i>re-bleeding</i></p>
Komparasi	K- diberikan larutan aquadest, dan K+ diberikan aspirin
Hasil Kesimpulan	<p>Hasil didapatkan ekstrak kulit mangga dapat meningkatkan rerata waktu perdarahan mencit. Rata-rata waktu perdarahan terpanjang oleh KP 5 (16,80mg/g BB) dengan waktu rata-rata 1789,25 detik, sementara K+ 1496,00 detik</p>

Original Article 6

Biografi Jurnal	<p>Penulis: Fuentes E., Doria OF., Carrasco G., Maricán A., Santos LS., Alarcón M., dan Palomo I.</p> <p>Tahun: 2013</p> <p><i>Effect of Tomato Industrial Processing on Phenolic Profile and Antiplatelet Activity</i></p>
Objek Penelitian	<p>Penelitian ini menggunakan PRP yang di ambil dari 2 orang relawan yang sehat (<i>in vitro</i>). Pengujian secara <i>in vivo</i> menggunakan mencit dengan <i>strain</i> C57BL/6</p>

Intervensi	Darah disentrifugasi 240 g selama 10 menit menjadi PRP. 480 μ L PRP di preinkubasi dengan 20 μ L saline, ASA (0.3 mmol/L) atau ekstrak/senyawa (1 mg/mL atau 0.5 mmol/L) selama 3 menit. 20 μ L agonis (ADP 8 μ mol/L, kolagen 1.5 μ g/mL, TRAP-6 30 μ mol/L atau AA 1 mmol/L) selama 6 menit
Komparasi	K- tidak diberikan perlakuan
Hasil Kesimpulan	Tomat <i>pomace</i> didapatkan memiliki efek yang lebih tinggi dalam menghambat agregasi platelet daripada tomat segar, bahkan dikatakan paling poten diantara olahan tomat yang lain dan tomat segar.

Original Article 7

Biografi Jurnal	Penulis: Gaoa P, Lia S, Liud K, Sund C, Songa S, dan Li L. Tahun: 2018 <i>Antiplatelet Aggregation and Antithrombotic Benefits of terpenes and flavones from Hawthorn leaf extract isolated using activity guided method.</i>
Objek Penelitian	Menggunakan PRP dari tikus
Intervensi	Simplisia kering daun hawthorn (100 g) diekstraksi dengan 75% EtOH/H ₂ O sebanyak 3 kali dibawah reflux, dan difiltrasi untuk mendapatkan ekstrak kasar (crude) sebanyak 19.6 g. Ekstrak kemudian diolah menjadi 4 fraksi. Kemudian fraksi 55% etanol dipilih untuk dilakukan subfraksi, dan didapatkan 3 sub-fraksi dari fraksi C, kemudian fraksi aktif di analisis dengan HPLC–Q-TOF MS dan teridentifikasi 25 senyawa aktif. Fraksi dan senyawa aktif dilarutkan dengan 5% <i>dimethyl sulphoxida</i> (DMSO) menjadi konsentrasi akhir yaitu 0.25 mg mL ⁻¹ , dan tiap sampel diujikan terhadap PRP dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 5 menit sebelum diberikan ADP sebagai induksi. Kemampuan

	agregasi platelet dari fraksi dan senyawa terhadap PRP tikus diukur menggunakan hemacytometer. Tiap perlakuan diuji sebanyak 3 kali dan diambil nilai rata-rata.
Komparasi	K- menggunakan normal saline, dan K+ menggunakan aspirin
Hasil Kesimpulan	Fraksi elusi ethanol 55% menunjukkan efek kuat dalam menghambat agregasi platelet (dengan <i>inhibition rate</i> $77.85 \pm 7.64\%$ pada $250 \mu\text{g mL}^{-1}$). Senyawa 7 dan 10 menunjukkan aktivitas hambatan tertinggi, yaitu $99.83 \pm 2.62\%$ dan $89.59 \pm 3.15\%$, pada konsentrasi 0.25 mg mL^{-1}

Original Article 8

Biografi Jurnal	Penulis: Huia F, Beibei G, Yingli Z, Xing F, Maohong B, Quan X Tahun: 2019 <i>Curdione inhibits thrombin-induced platelet aggregation via regulating the AMP-activated protein kinase-vinculin/talin-integrin IIB 3 sign pathway</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan WPs yang diambil dari relawan sehat yang selama 14 hari tidak mengonsumsi obat-obatan apapun
Intervensi	Sampel darah disentrifugasi pada 800 rpm selama 15 menit, pada suhu 25°C , dan PRP didapatkan dari <i>supernatant</i> . Platelet didapatkan dari PRP yang kemudian disentrifugasi kembali pada 3000 rpm selama 5 menit dan diberikan alprostadil. Kemudian, platelet diberikan ACD buffer dan buffer pembilas. WPs kemudian disuspensi kembali dengan Tyrode's/HEPES buffer, dan konsentrasi akhir menjadi $3 \times 10^8/\text{mL}$.
Komparasi	K+ dengan $2 \mu\text{g/mL}$ tirofiban
Hasil Kesimpulan	Didapatkan hasil bahwa kurdion, fraksi isolat dari <i>Curcuma aromatica</i> Salisb dengan konsentrasi $100 \mu\text{M}$ menghambat agregasi platelet yang terinduksi thrombin, dan juga menghambat pelepasan partikel alpha

yang penting untuk aktivasi platelet terinduksi thrombin.

Original Article 9

Biografi Jurnal	Penulis: Hadi FS., Setiawati Y., Khaerunnisa S. Tahun: 2018 Uji Efek <i>Aged Garlic Extract (Allium sativum L)</i> terhadap Waktu Perdarahan Mencit Putih Jantan
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit putih jantan dibagi menjadi 5 kelompok dan masing-masing terdiri dari 4 mencit (K-, K+, P1, P2, P3)
Intervensi	P1 diberi AGE 1mg/20g BB, P2 2mg/20g BB, P3 4mg/20g BB selama 14 hari per oral
Komparasi	K- hanya diberi makan, K+ diberi clopidogrel bisulfat dengan dosis 0,195mg 1 kali sehari
Hasil Kesimpulan	Hasil didapatkan P1, P2 dan P3 tidak signifikan dalam penghambat agregasi platelet

Original Article 10

Biografi Jurnal	Penulis: Hidayati NLD., Sukma EJ. Tahun: 2015 Uji Aktivitas Antitrombosit Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Merah (<i>Zingiber officinale roscoe var. Sunti val.</i>) terhadap Mencit Betina Galur <i>Swiss Webster</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit betina umur 2-3 bulan dengan BB 25-35g yang dibagi menjadi 5 kelompok (K-, P1, P2, K+ asetosal, dan K+ warfarin)
Intervensi	P1 diberi ekstrak etanol rimpang jahe merah sebanyak 4,1mg/20g BB +

	PGA 1%, P2 sebanyak 8,2/20g BB + PGA 1%, kemudian di ukur waktu perdarahan dengan metode Duke
Komparasi	K- hanya diberikan suspensi PGA 1%, K+ dengan asetosal diberi 0,26mg/20g BB + PGA 1%, K+ warfarin diberi 0,0052mg/20g BB + PGA 1%
Hasil Kesimpulan	Hasil didapatkan P1 dan P2 memiliki aktivitas antiplatelet jika dibandingkan dengan K-, dan P2 lebih efektif dari P1. Bila dibandingkan dengan K+ asetosal memiliki aktivitas yang sama

Original Article 11

Biografi Jurnal	Penulis: Idacahyati K., Fauzi DR., Lestari T. Tahun: 2020 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rumput Laut Merah (<i>Gracilaria verrucosa</i>) Terhadap Waktu Pendarahan (<i>Bleeding Time</i>) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus jantan galur wistar sehat yang dibagi menjadi 5 kelompok (K+, K-, P1, P2, P3)
Intervensi	P1 diberi ekstrak etanol rumput laut merah sebanyak 60mg/200g BB, P2 120/200g BB, P3 240/200g BB selama 7 hari, kemudian di uji waktu perdarahan pada ekor tikus
Komparasi	K+ diberi aspirin 12,6mg/200g BB, K- diberi NaCMC 1%
Hasil Kesimpulan	K+ memberikan efek perpanjangan waktu perdarahan menjadi 198,36 detik, sedangkan P3 memperpanjang waktu perdarahan menjadi 236,8 detik

Original Article 12

Biografi Jurnal	Penulis: Irfan M, Kwon TH, Yun BS, Park NH, dan Rhee MH
-----------------	---

	Tahun: 2018
	<i>Eisenia bicyclis</i> (brown alga) modulates platelet function and inhibits thrombus formation via impaired P2Y12 receptor signaling pathway
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan PRP dan WPs yang diambil dan disentrifugasi dari darah mencit jantan <i>Sprague-Dawley</i> berbobot 250–260 g.
Intervensi	PRP dan WPs dipersiapkan dengan cara sentrifugasi. Diberikan 3 perlakuan dengan ekstrak <i>Eisenia bicyclis</i> , yaitu konsentrasi 6,25µg/ml, 12,5 µg/ml, dan 25µg/ml.
Komparasi	K- hanya diberikan saline
Hasil Kesimpulan	Ketiga konsentrasi ekstrak <i>Eisenia bicyclis</i> secara signifikan dan secara <i>dose-dependent</i> menghambat agregasi platelet yang dinilai dengan menggunakan LTA.

Original Article 13

Biografi Jurnal	Penulis: Kartiningsih, Abdillah S., Simanjuntak P., Cyntia, Haryo Tahun: 2019 Karakterisasi Nanopartikel dan Uji Antiagregasi Platelet secara <i>In-Vitro</i> terhadap Ekstrak Rumput Laut Coklat (<i>Sargassum polycystum</i>) Hasil Hidrolisis Enzim Sellulase
Objek Penelitian	Obyek pada penelitian ini yaitu sampel darah yang disentrifugasi sehingga didapatkan PRP
Intervensi	Rumput laut cokelat diberikan pada PRP dan diperiksa serapan plasmanya. Sediaan sampel berupa ekstrak rumput laut cokelat sebelum dihidrolisis enzim (125µg/mL, 250µg/mL, 500µg/mL), sesudah hidrolisis (125µg/mL, 250µg/mL, 500µg/mL), dan nanopartikel ekstrak terhidrolisis enzim (125µg/mL, 250µg/mL, 500µg/mL).

Komparasi	K+ dengan clopidogrel
Hasil Kesimpulan	Hasil yang didapatkan ekstrak rumput laut tidak terhidrolisis dosis 125µg/ml dapat menghambat agregasi 13,76%, 18,45% dosis 250µg/ml 18,45%, dosis 500µg/ml 22%. Ekstrak rumput laut terhidrolisis menghambat agregasi 44,83% pada dosis 125µg/ml, 53,70% pada dosis 250µg/ml, 57,94% dengan dosis 500µg/ml. Ekstrak nanopartikel rumput laut terhidrolisis enzim yaitu 64,86% pada dosis 125µg/ml, 70,66% dengan dosis 250µg/ml, 72,93% dengan dosis 500µg/ml. Namun masih lebih rendah dari K+ (83,03%)

Original Article 14

Biografi Jurnal	Penulis: Kasimu R, Wang X, Wang X, Hu J, Wang X dan Mu Y Tahun: 2018 <i>Antithrombotic effects and related mechanisms of Salvia deserta Schang root EtOAc extracts</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan PRP yang diambil dari sampel darah kelinci putih
Intervensi	Sampel darah diambil dan untuk mencegah koagulasi, diberikan 3.8% sodium sitrat (dengan rasio volume yaitu 9:1), disentrifugasi pada 1,000 rpm dan suhu ruangan selama 10 menit, diambil plasma pada lapisan atas yang menjadi PRP. Diberikan perlakuan dengan ekstrak akar <i>Salvia deserta Schang</i> dosis tinggi (40–50 mg/kg), sedang (20–25 mg/kg) dan rendah (10–12.5 mg/kg), lalu dinilai aktivitas antiplatelet berdasarkan persentase <i>maximum aggregation inhibition rate</i> (MAIR).
Komparasi	K+ menggunakan aspirin
Hasil Kesimpulan	Ekstrak pada dosis tinggi menampilkan hasil paling poten dalam menghambat agregasi platelet yang terlihat pada MAR/% yaitu $10.2 \pm$

2.6, yang menyamai aktivitas aspirin berdasarkan perbandingan dengan MAR% pada kontrol positif

Original Article 15

Biografi Jurnal	Penulis: Kontogianni VG, Tsoumani ME, Kellici TF, Mavromoustakos T, Gerothanassis IP, Tselepis AD, dan Tzakos AG Tahun: 2016 <i>Deconvoluting the dual antiplatelet activity of a plant extract</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan PRP dari relawan sehat dan PRP dari pasien ACS yang mengkonsumsi terapi <i>dual antiplatelet</i> dengan aspirin dan ticaglerol.
Intervensi	PRP dari relawan sehat disentrifugasi hingga didapatkan konsentrasi akhirnya yaitu 2.5×10^8 /mL.
Komparasi	K+ dengan PRP dari relawan pasien ACS yang mengkonsumsi aspirin dan ticaglerol
Hasil Kesimpulan	Efek dari senyawa dalam ekstrak daun zaitun dalam penghambatan agregasi platelet pada PRP yang diambil dari pasien dengan ACS yang mengkonsumsi terapi <i>dual antiplatelet</i> dengan aspirin dan ticagrelor memperlihatkan terhambatnya 2 jalur utama (COX-1 dan reseptor P2Y ₁₂ dari ADP). Namun, masih dapat terjadi aktivasi platelet oleh thrombin melalui PAR1. Uvaol dan asam oleanolic tidak memiliki efek pada platelet yang teraktivasi oleh ADP, dimana kedua senyawa menghambat agregasi platelet oleh TRAP ($35.7 \pm 4.2\%$ dan $33.3 \pm 2.8\%$). PRP dari relawan yang sehat menunjukkan spesifisitas eritrodiol dalam menghambat reseptor P2Y ₁₂ , uvaol dan asam oleanolic menghambat reseptor PAR1.

Original Article 16

Biografi Jurnal	<p>Penulis: Kwon SU, Lee HY, Xin M, Ji SJ, Choc HK, Kim DS, Kim DK dan Lee YM</p> <p>Tahun: 2016</p> <p><i>Antithrombotic activity of Vitis labrusca extract on rat platelet aggregation</i></p>
Objek Penelitian	<p>Penelitian ini menggunakan tikus jantan <i>Sprague-Dawley</i>, berbobot 250–280 g, yang secara <i>in vivo</i> di uji waktu perdarahannya, dan secara <i>in vitro</i> di uji menggunakan PRP dari sampel darahnya</p>
Intervensi	<p>Sampel darah tikus disentrifugasi sehingga didapatkan PRP, dan secara <i>in vivo</i>, di uji dengan melukai ekor tikus dan dicatat hasil waktu perdarahannya. Diberikan ekstrak <i>Vitis labrusca</i> pada PRP dengan dosis sebanyak 100, 300, dan 1000µg/ml. Selama 7 hari, diberikan ekstrak dengan dosis 10mg/kg, 30mg/kg, dan 100mg/kg pada tikus untuk kemudian diuji waktu perdarahannya.</p>
Komparasi	<p>Kontrol normal, K+ dengan aspirin 20mg/kg</p>
Hasil Kesimpulan	<p>VLE menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh kolagen, ADP, dan thrombin secara <i>dose dependent</i>. Penghambatan agregasi tertinggi adalah pada perlakuan dengan induksi ADP.</p> <p>Hasil penurunan serapan plasma secara berurutan oleh ketiga dosis ekstrak yaitu $6.47 \pm 3.11\%$, $21.58 \pm 9.44\%$, dan $46.04 \pm 4.47\%$. Secara <i>in vivo</i>, agregasi platelet dihambat oleh ekstrak <i>Vitis labrusca</i> yang terlihat pada hasil yaitu $4.4 \pm 3.60\%$, $12.8 \pm 5.10\%$, dan $33.2 \pm 3.71\%$, dibandingkan dengan tikus yang diberikan aspirin yaitu $26.6 \pm 4.45\%$.</p>

Original Article 17

Biografi Jurnal	<p>Penulis: Kim DS, Hyun DJ, Man HR, Yoon YS, Yang WK, Kim SH,</p>
-----------------	--

	dan Kim HK.
	Tahun: 2014
	<i>Antiplatelet Activity of Morus alba Leaves Extract, Mediated via Inhibiting Granule Secretion and Blocking the Phosphorylation of Extracellular-Signal-Regulated Kinase and Akt</i>
Objek Penelitian	Menggunakan tikus <i>Sprague-Dawley</i> berbobot 300-350g dan diambil sampel darah dan disentrifugasi menjadi WPs
Intervensi	WPs (3×10^8 /mL) dilakuka pre-inkubasi pada suhu 37°C selama 2min dengan MAE maupun <i>vehicle</i> dan kemudian di stimulasi dengan kolagen 2.5 µg/mL.
Komparasi	K+ digunakan rivaroxaban, 5 mg/kg/hari
Hasil Kesimpulan	MAE (2.5 µg/mL) hanya menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh kolagen, tidak pada ADP dan thrombin.

Original Article 18

Biografi Jurnal	Penulis: Kamruzzaman SM, Endale M, Oh WJ, Park SC, Kim TH, Lee IK, Cho JY, Park HJ, Kim SK, Yun BS, dan Rhee MH Tahun: 2011 <i>Antiplatelet Activity of Phellinus baumii Methanol Extract is Mediated by Cyclic AMP Elevation and Inhibition of Collagen-activated Integrin-αIIb β3 and MAP Kinase</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan PRP dan WPs yang di ambil dari tikus <i>Sprague-Dawley</i> berbobot 240–250g
Intervensi	Darah tikus sebanyak 8mL diambil dari aorta abdominal dan disentrifugasi 170g selama 7 menit. PRP dan WPs diinduksi oleh kolagen, thrombin, atau ADP pada dosis terindikasi dan agregasi yang diinduksi oleh agonis di uji aka nada atau tidaknya PMBE dalam rentang konsentrasi.

Komparasi	K- tidak diberikan perlakuan
Hasil Kesimpulan	PBME menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh thrombin, kolagen, dan ADP. PBME juga menekan sekresi ATP, mobilitas Ca ²⁺ , dan pengikatan fibrinogen

Original Article 19

Biografi Jurnal	<p>Penulis: Lee JH, Kim M, Chang KH, Hong CY, Na CS, Dong MS, Lee D, dan Lee MY</p> <p>Tahun: 2014</p> <p><i>Antiplatelet Effects of Rhus verniciflua Stokes Heartwood and Its Active Constituents—Fisetin, Butein, and Sulfuretin—in Rats</i></p>
Objek Penelitian	<p>Penelitian ini menggunakan PRP dan <i>Washed Platelets</i> (WPs) yang diambil melalui aorta abdominal dari Tikus <i>Sprague-Dawley</i> berusia 5-6 minggu dan berbobot 130-150g yang juga digunakan untuk menguji trombosis arteri pada arteri femoralis kanan tikus</p>
Intervensi	<p>Pada penelitian <i>in vitro</i>, menggunakan <i>four-channelled aggregometer</i> dan PRP di sentrifugasi sebanyak 250g selama 15 menit. Kemudian platelet disentrifugasi 500g selama 10 menit dan dibilas satu kali dengan solusio buffer (140mM NaCl, 2,5mM KCl, 1mM MgCl₂, 0,5mM Na₂HPO₄, 10mM NaHCO₃, 1mM CaCl₂, 0,55mM glukosa, 22mM trisodium sitrat, dan 0,3% bovine serum albumin) dengan suspensi dan sentrifugasi. WPs didapatkan dari sentrifugasi ulang dengan suspensi solusio buffer. Agregasi platelet di induksi oleh kolagen 2,5ug/mL, trombin 0,12-0,14U/mL, dan ADP 16uM.</p> <p>Pengujian dengan ERK dan aktivasi p38 diukur dengan analisis konvensional <i>western blot</i> dengan antibodi fosfospesifik. Untuk uji antiplatelet secara <i>in vivo</i>, tikus diberikan ekstrak RVS, fisetin selama 7</p>

	<p>hari. Setelah 90 menit, tikus diberi anastesi dan arteri femoralis dipotong sepanjang 10mm, lalu diletakkan pada <i>ultrasonic flowprobe</i> MA0,7PSB dan dihubungkan dengan TS420 <i>perivascular flowmeter</i> untuk memonitor tetesan darah.</p>
Komparasi	<p>Pada in vivo, K+ clopidogrel injeksi intraperitoneal sebanyak 30mg/kg BB. Pada ERK dan aktivasi p38, K+ dengan U0126 dan SB203580.</p>
Hasil Kesimpulan	<p>Efek antiplatelet pada fraksi EtOAc (menjadi F5, F6 dan F9) efektif pada konsentrasi 1mg/mL. subfraksi F5-7, dan F6-8 juga didapatkan efek antiplatelet. Tiga fraksi (F9, F5-7, F6-8) menghasilkan fisetin, butein, dan sulfuretin yang menunjukkan efek relatif lebih tinggi pada IC50 value oleh agregasi yang terinduksi trombin.</p>

Original Article 20

Biografi Jurnal	<p>Penelitian: Mira A, Alkhiary W, dan Shimizu K</p> <p>Tahun: 2017</p> <p><i>Antiplatelet and Anticoagulant Activities of Angelica shikokiana Extract and Its Isolated Compounds</i></p>
Objek Penelitian	<p>Penelitian ini menggunakan sampel darah dari relawan sehat (n=25, usia 18-30 tahun) yang telah menyetujui <i>informed consent</i>.</p>
Intervensi	<p>PRP disentrifugasi 170g selama 10 menit. Konsentrasi ekstrak <i>Angelica shikokiana</i> diberikan sebanyak 1.25, 2.5, 5, 10, dan 20 mg/mL, dan senyawa-senyawa isolat dari ekstrak AME diberikan sebanyak 1.25, 2.5, 5, 10, dan 20 mmol/L.</p>
Komparasi	<p>K- digunakan 1% DMSO, dan K+ digunakan ASA (10 mg/mL)</p>
Hasil Kesimpulan	<p>Didapatkan hasil AME yang menghambat agregasi platelet secara signifikan baik oleh induksi ADP, maupun AA pada semua konsentrasi yang diuji. Aktivitas terkuat didapatkan dari flavonoid (kaemferol dan</p>

	kuercetin). Luteolin, kaempferol glucoside, dan rutinose secara signifikan menghambat agregasi yang diinduksi oleh ADP dan AA pada konsentrasi lebih tinggi, yaitu 5 dan 10 mmol/L.
--	---

Original Article 21

Biografi Jurnal	Penulis: Magdalena S., Yuwono B., Dharmayanti AWS. Tahun: 2015 Pengaruh Daun Katuk (<i>Sauropus androgynus (L.) Merr.</i>) terhadap Waktu Perdarahan (<i>Bleeding Time</i>) pada Tikus Wistar Jantan sebagai Alternatif Obat Antitrombotik
Objek Penelitian	Obyek penelitian ini adalah 24 ekor tikus Wistar jantan sehat berusia 2-3 bulan, BB 150-200g yang dibagi menjadi 4 kelompok (K-, K+, P1, dan P2)
Intervensi	Perlakuan dilakukan 8 hari dengan cara sondasi lambung. Tomat kelompok P1 diberi 4,5mg/g BB ekstrak daun katuk dan P2 diberi 2,25mg/g BB. Setelah perlakuan, ekor tikus dilukai 0,5cm dari ujung dan perdarahan diteteskan di kertas <i>whatman</i> setiap 30 detik hingga terhentinya
Komparasi	K+ diberi aspirin 5,85mg 3mL, K- diberi aquadest 2 mL
Hasil Kesimpulan	K+ meningkatkan waktu rerata perdarahan paling tinggi. P1 memperlihatkan efek perpanjangan yang kurang lebih sama dengan K+ (195+-16,432)

Original Article 22

Biografi Jurnal	Penulis: Ningsih DSL, Mulqie L, Hazar S Tahun: 2017 Uji Aktivitas Antiagregasi Platelet Ekstrak Etanol Daun Tempuyung
-----------------	---

	(<i>Sonchus arvensis</i> L.) pada Mencit <i>Swiss Webster</i> Jantan
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan yang terbagi menjadi 5 kelompok (K-, K+, P1, P2, P3)
Intervensi	Sebelum diberikan perlakuan, waktu perdarahan mencit di uji terlebih dahulu. P1 diberikan ekstrak etanol daun tempuyung sebanyak 50mg/kg BB, P2 diberikan sebanyak 100mg/kg BB, dan P3 diberikan 200mg/kg BB, kemudian dilakukan uji waktu perdarahan pada hari ke-7, 14, 21, dan 28
Komparasi	K- diberikan CMC-Na 0,5%, dan K+ diberikan aspirin dengan dosis 13mg/kg BB
Hasil Kesimpulan	P1 didapatkan nilai signifikan 0,02 ($p < 0,05$) dalam memperpanjang waktu perdarahan mencit

Original Article 23

Biografi Jurnal	Penulis: Octaviantie PD, Purwaningsih S, Hajat A. Tahun: 2017 Pengaruh Cara Pengolahan Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) Terhadap Efek Antitrombotik Pada Mencit
Objek Penelitian	Pada penelitian ini digunakan mencit sehat galur <i>Swiss-Webster</i> berusia 3-6 bulan, dengan BB 25-35g. Dikelompokkan dalam 8 kelompok (kontrol negatif, positif, dan P1 hingga P6) yang masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit.
Intervensi	Mencit diaklimatisasi selama 7 hari sebelum diberi intervensi. Tiap kelompok mendapat perlakuan 0,25ml tiap hari, baik dengan K-, K+, .bawang putih mentah dosis tinggi, bawang putih mentah dosis rendah, bawang putih goreng dosis tinggi, bawang putih goreng dosis rendah selama 1 bulan, kemudian di uji lama perdarahan dengan metode <i>Duke</i> .

Komparasi	K- larutan CMC 1%, K+ larutan asetosal
Hasil Kesimpulan	Hasil dengan uji <i>Post Hoc</i> , ekstrak bawang putih mentah dosis tinggi maupun rendah tidak signifikan ($P>0,05$). Sementara ekstrak bawang putih yang direbus dan digoreng memberi efek pemendekan waktu perdarahan.

Original Article 24

Biografi Jurnal	Penulis: Putri RF., Ulfa EU., Riyanti R. Tahun: 2014 Uji Aktivitas Antiplatelet Ekstrak Etanol Kubis Merah (<i>Brassica oleracea</i> var. <i>capitata</i> L.)
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan mencit jantan galur Balb-C usia 2-3 bulan, BB 20-30g dan dibagi menjadi 5 kelompok K-, K+, P1, P2, P3)
Intervensi	P1 diberikan ekstrak etanol kubis merah dengan dosis 9,69mg/kg BB, P2 dengan dosis 19,38mg/kg BB, dan P3 dengan dosis 38,76mg/kg BB yang diberikan peroral 1 kali sehari selama 8 hari, kemudian di uji waktu perdarahannya dengan melukai ekor mencit 2cm dari pangkalnya dan kedalaman maksimal 2mm, kemudian darah diserap dengan kertas saring, dihitung interval tetesan pertama hingga berakhir
Komparasi	K-dengan CMC Na 1%, K+ dengan acetosal 50mg/kg BB
Hasil Kesimpulan	Didapatkan P3 yang meningkatkan waktu tertinggi dibandingkan P1 dan P2, sebesar 113+- 12%, sebanding bahkan lebih efektif daripada K+

Original Article 25

Biografi Jurnal	Penulis: Park ES, Lim Y, Lee S, Kwon BM, Hwan SY, Jin TH, Yeo PY Tahun: 2011 <i>Antiplatelet activity of Obovatol, a Biphenolic Component of Magnolia</i>
-----------------	---

	<i>obovata</i> , in <i>Rat Arterial Thrombosis and Rabbit Platelet Aggregation</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini secara <i>in vivo</i> menggunakan tikus jantan <i>Sprague-Dawley</i> , dan uji thrombosis dimodifikasi dengan FeCl_3 , secara <i>ex vivo</i> menggunakan PRP dari tikus jantan <i>Sprague-Dawley</i> . PRP juga diambil dari arteri telinga kelinci.
Intervensi	Obovatol diberikan dengan dosis 240-260g tiap hari dengan CMC 50 dan 100mg/kg untuk 3 hari. Setelah di anastesi dengan fenobarbital sodium (60mg/kg BB intraperitoneal), dipotong arteri karotis kanan (1mm) kemudian dinilai tetesan darahnya pada Doppler <i>flow probe</i>
Komparasi	K- DMSO 0,5%, K+ dengan aspirin 50uM
Hasil Kesimpulan	<i>In vivo</i> : didapatkan waktu oklusi secara signifikan mengalami pemanjangan waktu menjadi $22,4 \pm 5,4$ dan $31,6 \pm 6,4$ menit pada dosis 50 dan 100mg/kg BB ($P < 0,01$; $n=10$). <i>Ex vivo</i> : obovatol secara signifikan menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh kolagen menjadi $39,5 \pm 4,5$ dan $94,9 \pm 1,6\%$ ($P < 0,01$; $n=7$) pada dosis 50 dan 100mg/kg BB. Namun, obovatol gagal dalam menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP. <i>In vitro</i> pada PRP dari kelinci didapatkan hasil obovatol menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh kolagen (10ug/mL) dan AA (100uM) dengan nilai IC_{50} yaitu $2,4 \pm 0,8$ dan $4,8 \pm 0,9\mu\text{M}$.

Original Article 26

Biografi Jurnal	Penulis: Santoso P Tahun: 2015 Uji Aktivitas Antiplatelet Ekstrak Daun Lempeni (<i>Ardisia Humilis Vahl</i>) Pada Mencit
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit jantan galur murni sehat,

	usia 2-3 bulan, BB 21-35g yang dibagi menjadi 4 kelompok dengan masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit (K+, P1, P2 dan P3)
Intervensi	P1 diberi ekstrak daun lempeni sebanyak 100mg/kg BB, P2 200mg/kg BB, P3 300mg/kg BB per oral selama 7 hari, kemudian dilakukan uji waktu perdarahan
Komparasi	K+ diberikan acetosal 30mg/kg BB
Hasil Kesimpulan	Hasil uji <i>Anova</i> dan <i>Paired sample t test</i> didapatkan bahwa ekstrak daun lempeni signifikan dalam memberikan efek antiplatelet, terlihat juga dari perpanjangan waktu pada P3 dari 83 detik menjadi 242,2 detik

Original Article 27

Biografi Jurnal	Penulis: Shalehah A, Cahaya N, Fadlilaturrahmah Tahun: 2019 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kajajahi (<i>Leucosyke capitellata Wedd.</i>) Terhadap Efek Pembekuan Darah dan Penurunan Agregasi Platelet Pada darah Manusia Sehat Secara In Vitro
Objek Penelitian	Penelitian ini menggunakan sampel darah lengkap yang kemudian disentrifugasi menjadi PRP dari 4 orang manusia dengan kriteria inklusi laki-laki, sehat, tidak merokok dan mengonsumsi alkohol, serta bersedia dalam mengikuti prosedur penelitian. Sampel darah diambil sebanyak 9 mL dan ditampung dalam 3 tabung reaksi (K+,K-,P)
Intervensi	Sampel darah pada ketiga tabung + Na sitrat 3,2%, sentrifugasi 15 menit. Didapatkan plasma 250µL + NaCl 0,9% 1mL, serapannya diukur. Dilakukan induksi dengan ADP 30µL 5µM, kemudian diukur lagi serapannya. Penurunan serapan ditentukan dari selisih serapan sebelum dan sesudah
Komparasi	K- tidak diberikan perlakuan tambahan, K+ diberikan larutan acetosal

Hasil Kesimpulan	Ekstrak etanol daun kajajahi dapat menghambat agregasi platelet ($p=0,086$), namun tidak ada perbedaan bermakna dengan K+
------------------	---

Original Article 28

Biografi Jurnal	Penulis: I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani, Ni Nyoman Wahyu Udayani Tahun: 2017 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi L.</i>) Terhadap Waktu Perdarahan dan Waktu Koagulasi Pada Mencit Jantan (<i>Mus musculus L.</i>)
Objek Penelitian	Obyek penelitian ini adalah mencit jantan sehat berusia 8-12 minggu dengan BB 17-40g. Kelompok uji dibagi menjadi 4 kelompok (K-, K+, P1 dan P2)
Intervensi	Semua kelompok uji diberikan perlakuan per oral selama 7 hari sebanyak 0,5mL. Dosis ekstrak daun belimbing wuluh pada P1 diberikan 200mg/kg BB, dan P2 400mg/kg BB. Uji waktu perdarahan dengan melukai ekor mencit 2cm dari ujungnya sepanjang 2mm. Hasil didapatkan dari interval waktu tetes pertama hingga berhentinya
Komparasi	K+diberi acetosal (0,27mg/26g BB), K- diberi aquadest
Hasil Kesimpulan	K+ menunjukkan peningkatan waktu perdarahan dari 62,1 detik menjadi 126 detik, dan P2 dari 55,1 detik menjadi 81 detik. Ekstrak etanol daun katuk dapat memperpanjang waktu perdarahan, namun lebih efektif acetosal

Original Article 29

Biografi Jurnal	Penulis: Yang WK, Lee JJ, Sung YY, Kim DS, Myung CS, dan Kim HK Tahun: 2013
-----------------	--

	<i>Extract of Ulmus macrocarpa Hance prevents thrombus formation through antiplatelet activity</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini secara <i>in vitro</i> menggunakan PRP, secara <i>in vivo</i> menggunakan trombosis arteri pada tikus jantan <i>Sprague-Dawley</i> berbobot 240-250 g
Intervensi	PRP disentrifugasi 180 x g selama 10 menit, ekor tikus di potong dan dilihat perdarahan arteri karotis kanan
Komparasi	K+ dengan aspirin 20mg/kg BB
Hasil Kesimpulan	UME secara signifikan menghambat pembentukan thrombus arteri secara <i>in vivo</i> , dan juga menunjukkan potensi sebagai antiplatelet karena menghambat agregasi yang diinduksi oleh ADP dan kolagen

Original Article 30

Biografi Jurnal	Penulis: Yasa IWPS, Astuti KW, Aman IGM Tahun: 2012 <i>Acetosol</i> , Buah Mengkudu (<i>Morinda citrifolia L.</i>) dan Waktu Perdarahan
Objek Penelitian	Obyek dalam penelitian ini menggunakan mencit putih jantan yang dipilih secara acak dari 30 mencit putih jantan dewasa yang sehat, berumur 8-12 minggu, dengan BB 20-22gr. Mencit di observasi selama 1 minggu, dan mencit yang tidak mau makan dikeluarkan dari kelompok. Didapatkan sisa 24 ekor mencit jantan. Kemudian mencit dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari 8 ekor mencit.
Intervensi	Sebelum diberikan intervensi, semua mencit di uji waktu perdarahan dengan cara melukai ekor mencit 2cm dari ujung ekor sepanjang 2mm, dengan kedalaman 1mm. Setiap kelompok diberikan perlakuan selama 7 hari, 1 hari 1 kali.

	<p>Kelompok 1 diberikan acetosal dengan dosis 40mg/kgBB, per oral 0,5mL. Kelompok 2 diberikan ekstrak etanol buah mengkudu dengan dosis 100mg/kgBB, per oral, 0,5mL. Kelompok 3 diberikan gabungan acetosal 40mg/kgBB dan ekstrak etanol buah mengkudu 100mg/kgBB, peroral 0,25mL larutan acetosal, 0,25mL larutan ekstrak etanol buah mengkudu. Setelah 7 hari, dilakukan uji lama waktu perdarahan mencit.</p>
Komparasi	<p>Kontrol positif adalah kelompok perlakuan 1, yaitu diberi larutan acetosal 40mg/kg BB peroral sebanyak 0,5mL.</p>
Hasil Kesimpulan	<p>Kelompok 1 mengalami peningkatan waktu perdarahan, kelompok 2 juga mengalami peningkatan waktu perdarahan. Kelompok 3 mengalami peningkatan waktu perdarahan paling lama. Hasil yang didapatkan dengan uji <i>one way</i> ANOVA menunjukkan signifikansi perbedaan dari ketiga kelompok setelah diberi intervensi ($p=0,006$). Sebagai kesimpulan, gabungan acetosal dan ekstrak etanol buah mengkudu lebih berpotensi memperpanjang waktu perdarahan daripada acetosal dosis tunggal.</p>

Original Article 31

Biografi Jurnal	<p>Penulis: Zhang Q, Tan C, Cai L, Xia F, Gao D, Yang F, Chen H, Xia Z.</p> <p>Tahun: 2018</p> <p><i>Characterization of active antiplatelet chemical compositions of edible Citrus limon through ultra-performance liquid chromatography single quadrupole mass spectrometry-based chemometrics</i></p>
Objek Penelitian	<p>Penelitian ini menggunakan PRP dan WPs dari kelinci yang sehat dan berbobot ($2,2 \pm 0,6$ kg)</p>
Intervensi	<p>THR (0.25 U/mL), ADP (10 μM), AA (0.205 μM) dan U46619 (0.89 μM) 184 dilarutkan dalam larutan saline 0.9% sebagai induksi.</p>

Komparasi	K- dengan menggunakan ranitidin, K+ dengan menggunakan tirofiban
Hasil Kesimpulan	<i>Lemon crude ethanol extract</i> (LEE) dapat menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh THR, ADP, dan AA dalam konsentrasi yang relatif rendah (1,0 mg/mL)

Original Article 32

Biografi Jurnal	Zhao X, Guo F, Hu J, Zhang L, Xue C, Zhang Z, Li B Tahun: 2016 <i>Antithrombotic activity of oral administered low molecular weight fucoidan from Laminaria Japonica</i>
Objek Penelitian	Penelitian ini secara <i>in vitro</i> menggunakan PRP yang diambil dari tikus Wistar jantan berbobot 280-300 g, dan secara <i>in vivo</i> dengan perlakuan pada ekor mencit
Intervensi	PRP dibuat dengan cara sentrifugasi 47 ×g selama 10 menit. Digunakan trombin (60 U/mL) sebagai penginduksi agregasi platelet. Perlakuan pada K+ diberikan aspirin secara oral sebanyak 20mg/kgBB, kelompok perlakuan masing-masing diberi MMW dan LMW fucoidan (400 dan 800 mg/kgBB) setiap hari
Komparasi	K+ diberikan aspirin secara oral K- hanya diberikan aquadest
Hasil Kesimpulan	Senyawa <i>fucose</i> pada tikus yang diberikan <i>low molecular weight</i> (LMW) fucoidan memperlihatkan absorpsi dan bioavailabilitas yang jauh lebih tinggi daripada MMW secara <i>in vivo</i> dan menghambat agregasi platelet secara signifikan.

PEMBAHASAN

Uji Aktivitas Antiplatelet

Pada 32 literatur yang ditelaah, sebanyak 30 jurnal menyatakan hasil yang signifikan memiliki aktivitas antiplatelet, sementara 2 diantaranya tidak signifikan dalam menghambat agregasi platelet. Ekstrak yang memiliki aktivitas antiplatelet adalah ekstrak tomat dengan senyawa aktif fenolik khususnya flavonon dan flavonol dan fraksinya asam klorogenik, asam kafeat, asam p-kumarin, asam ferulat.¹⁴ Ekstrak *Magnolia obovata* dengan kandungan senyawa aktif bifenolik, dan fraksinya obovatol, monolol, honokiol.¹⁵ Ekstrak daun *Hawthorn* (*Crataegus pinnatifida* Bge.) dengan kandungan senyawa flavonoid, fenolik, triterpena, flavonoid glikosida, terpenoid, lignan dan fraksinya yang terdiri dari 17 terpenoid, 1 lignan, 2 fenolik, 5 flavon glikosida.¹⁶ Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) yang mengandung flavonoid kuersetin, minyak atsiri eugenol.¹⁷ Ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti* Val.) dengan senyawa aktif flavonoid, polifenol, monoterpen, seskuiterpen.¹⁸ Ekstrak kubis

merah (*Brassica oleracea* var. *capitata* L.) yang mengandung flavonoid dan glikosida isotianat.¹⁹ Ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan senyawa fenolik, dan fraksinya yaitu kumarin.²⁰ Ekstrak rumput laut merah (*Gracilaria verrucosa*) dengan senyawa aktif flavonoid.²¹ Ekstrak kulit mangga (*Mangifera indica* L.) yang mengandung flavonoid kuersetin dan katekin, asam fenol, karotenoid, mangiferin.²² Ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dengan senyawa aktif flavonoid, triterpen, saponin, tanin.²³ Ekstrak daun lempeni (*Ardisia humilis* Vahl) yang mengandung triterpenoid -amyrin dan -amyrin.²⁴ Ekstrak daun kajajahi (*Leucosyke capitellata* Wedd.) dengan senyawa flavonoid, tannin, saponin.²⁵ Ekstrak rumput laut coklat (*Sargassum polycystum*) yang mengandung polisakarida sulfat, yaitu fucoidan.²⁶ Ekstrak *Angelica shikokiana* yang mengandung flavonoid dan metabolitnya serta kumarin, dan fraksinya isoeopoxypteryxin, isopteryxin, hyuganin E, kuersetin, luteolin, kaempferol, kaempferol-3-O-glucosida, kaempferol-3-O-rutinosida.²⁷ Ekstrak *Phellinus baumii* yang mengandung polisakarida, triterpenoid.²⁸ Ekstrak *Eisenia bicyclis* yang mengandung

senyawa tannin, dan fraksinya 6,6'-bieckol, 6,8'-bieckol, 8,8'-bieckol, dieckol, phlorofucofuroeckol-A.²⁹ Ekstrak daun tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) yang mengandung flavonoid kaempferol, fenolik, kumarin skopoletin, glikosida apigenin dan luteolin.³⁰ Ekstrak *Morus alba* yang mengandung flavonoid, fenolik, glikosida, dan fraksinya kuersetin glikosida yaitu rutin dan isokuersetin.³¹ Ekstrak *Salvia deserta* yang mengandung terpenoid dan fraksinya horminon, 7-O-acetylhormion, 6,7-dehydeoroleanone.³² Ekstrak *Vitis labrusca* dengan senyawa flavonoid, fenolik dan fraksinya kuersetin, isorhamnetin, rutin.³³ Ekstrak dari 6 spesies *Allium* (*A. cepa*, *A. ascalonicum*, *A. sativum* L., *A. porrum*, *A. schoenopranosum*) yang komponen senyawa dengan aktivitas antiplateletnya antara lain flavonoid, fenolik, organosulfur dan fraksinya katekin, epigallocatechin gallate (EGCg), epicatechin gallate (ECg), epigallocatechin (EGC), rutin, myrisetin, kuersetin, kaempferol, asam klorogenik, asam kumarin, asam Ferulat, asam kafeat, allisin (thiosulfinat).³⁴ Ekstrak *Rhus vernicflua* yang mengandung flavonoid dan fraksinya sulfuretin, fisetin, butein.³⁵ Ekstrak daun

zaitun (*Olea europaea* L.) yang mengandung triterpenoid, dan fraksinya eritrodiol, uvaol, asam oleanolat.³⁶ Ekstrak *Ulmus macrocarpa* yang mengandung senyawa fenolik dan fraksinya katekin, epikatekin.³⁷ Ekstrak *Citrus limon* yang mengandung flavonoid, fenolik, terpenoid, kumarin, dan fraksinya oxypeucedanin hydrate, diosmin, limetin.³⁸ Ekstrak stroberi yang mengandung flavonoid.³⁹ Ekstrak *Curcuma aromatica* Salisb. yang mengandung seskuiterpen dan fraksinya kuordion.⁴⁰ Ekstrak *Laminaria japonica* yang mengandung monosakarida, polisakarida sulfat yaitu fukoidan dan fraksinya galaktosa, rhamnosa, glukosa, mannosa, asam glucuronik, galaktosamin, glukosamin.⁴¹

Sedangkan, hasil yang didapatkan tidak signifikan dalam menghambat agregasi platelet adalah *Aged Garlic Extract* (AGE) yang mengandung S-allylcysteine (SAC), dan bawang putih (*Allium sativum* L.) yang mengandung allicin. Kedua penelitian ini sama-sama menggunakan ekstrak bawang putih, namun dengan cara pengolahan berbeda, dan keduanya mendapatkan hasil tidak signifikan. Jurnal terkait menyatakan bahwa hal tersebut dikarenakan senyawa aktif

yang terkandung dalam bawang putih yaitu S-allylcysteine (SAC) dan allicin bersifat *non-dose dependent*. Namun, hal tersebut dapat pula disebabkan oleh cara pengolahan dengan suhu panas (rebus dan goreng) pada ekstrak bawang putih yang mengakibatkan senyawa aktif dalam ekstrak bawang putih kehilangan aktivitasnya.^{13,42}

Namun, perlu diketahui bahwa hasil yang menyatakan tidak signifikan memiliki aktivitas antiplatelet adalah hasil dari uji aktivitas antiplatelet yang dilakukan hanya sampai pada tahap ekstrak. Sementara, senyawa-senyawa aktif yang telah sampai pada tahap fraksinasi dari jurnal yang ditelaah menyatakan hasil yang signifikan dalam menghambat agregasi platelet, senyawa-senyawa tersebut secara spesifik telah diketahui strukturnya, dan menunjukkan bahwa senyawa yang dituju dalam bentuk fraksi tersebut telah mampu tersari maksimal.³⁸

Metode uji aktivitas antiplatelet yang paling unggul dan masih menjadi *gold standard* hingga saat ini adalah metode *in vitro* dengan *Light transmission aggregometry* (LTA). Selain dapat menilai penghambatan agregasi platelet melalui

transimisi cahaya, LTA juga dapat mendeteksi adanya perubahan bentuk pada platelet yang teraktivasi, adanya agregasi tahap sekunder, maupun deagregasi platelet.⁴³ Sehingga dapat terlihat pada perbandingan jumlah banyaknya penelitian yang menggunakan metode *in vitro* daripada metode *in vivo*. Namun, uji aktivitas antiplatelet dengan LTA dapat memakan waktu yang banyak, membutuhkan alat dan laboratorium yang memadai serta teknik penggunaannya cukup rumit sehingga harus dilakukan oleh peneliti yang berpengalaman. Jurnal yang menggunakan pengujian antiplatelet dengan metode *in vivo* saja yaitu ekstrak buah mengkudu, kulit mangga, pengaruh cara pengolahan bawang putih, daun katuk, daun belimbing wuluh, rumput laut merah, daun lempeni, kubis merah, rimpang jahe merah, daun tempuyung, dan *aged garlic extract* (AGE). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh masih kurangnya fasilitas dan tempat yang memadai untuk dilakukannya uji aktivitas antiplatelet dengan metode *in vitro*, khususnya dengan LTA. Dari jurnal yang ditelaah, 2 diantaranya menyatakan hasil yang tidak signifikan dalam menghambat agregasi platelet. Hal ini dapat

dipengaruhi oleh pemilihan metode uji aktivitas antiplatelet yang digunakan oleh kedua jurnal tersebut, yaitu metode *in vivo*, dimana terjadi penurunan waktu perdarahan pada mencit. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh hewan coba, yaitu mencit yang mengalami stres oleh keadaan lingkungannya. Keadaan stres dapat meningkatkan hormon kortisol pada hewan coba sehingga terjadi penurunan waktu perdarahan, sehingga menimbulkan hasil palsu yang tidak signifikan.¹⁷ Pernyataan tersebut didukung dengan hasil yang tidak signifikan pada kontrol positif yang digunakan sebagai pembanding dalam penelitian AGE sebagai antiplatelet dengan clopidogrel, dimana clopidogrel merupakan salah satu obat untuk terapi antiplatelet yang paling sering digunakan dan telah diketahui secara klinis khasiatnya sebagai obat antiplatelet, dan uji aktivitas antiplatelet yang dilakukan terhadap ekstrak *Vitis labrusca* yang di uji dengan menggunakan kedua metode, yaitu metode *in vivo* dan *in vitro*. Hasil yang didapatkan bahwa ekstrak *Vitis labrusca* secara signifikan dapat menghambat agregasi platelet pada PRP secara *in vitro*. Sementara itu, pada ekstrak *Vitis labrusca*

yang di uji secara *in vivo* tidak dapat memperpanjang waktu perdarahan pada tikus. Namun, hasil tidak signifikan dalam menghambat agregasi platelet tersebut juga dapat dipengaruhi oleh cara pengolahan dari sampel uji, sehingga sampel kehilangan aktivitasnya sebagai antiplatelet.

Mekanisme Kerja Senyawa Aktif Ekstrak maupun Fraksi Isolat Tanaman yang Berpotensi sebagai Antiplatelet

Senyawa yang bekerja secara antiplatelet menghambat pada jalur COX-1 dan 2, AA, dan TXA₂, menghambat pada PI3K (*Phosphoinositide-3 Kinase*), peningkatan cAMP (*Cyclic Adenosine Monophosphate*), stimulasi VASP (*Vasodilator Stimulated Phosphoprotein*), aktivasi PPARs, peningkatan kadar cAMP, dan inhibisi dari fosfolipase C.

Senyawa yang bekerja secara antitrombotik dengan menghambat jalur NF-κB, thrombin, dan integrin IIb/3, serta pada jalur faktor koagulasi.

Metode Ekstraksi Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Antiplatelet

Jenis-jenis metode ekstraksi yang digunakan pada literatur yang ditelaah antara lain maserasi, sonikasi, soxhlet, refluks, jus

dan destilasi. Metode ekstraksi maserasi digunakan agar mencegah senyawa aktif yang bersifat mudah termolabil tidak rusak akibat paparan suhu yang panas seperti pada metode-metode ekstraksi panas. Dilakukan ekstraksi pada tomat menggunakan metode maserasi dalam suhu ruangan dengan pelarut air dan etanol yang baik untuk melarutkan senyawa aktif bersifat polar, agar dapat diperoleh senyawa fenoliknya yang bersifat polar. Ekstrak *M.obovata* menggunakan metode maserasi dan pelarut kloroform dengan pertimbangan senyawa aktif bifenolik yang dikandungnya yang bersifat non-polar. Daun salam menggunakan metode maserasi dan pelarut etanol 70% dikarenakan merupakan pelarut yang efektif dalam menyari senyawa aktif secara optimal dan tidak menyebabkan kerusakan senyawa, serta mempertahankan stabilitas senyawa aktif.¹⁷ Berdasarkan kepolaran dari senyawa yang dikandungnya, yaitu senyawa aktif eugenol dari minyak atsiri, flavonoid kuersetin, dan asam fenolat asam kafeat maka digunakan pelarut etanol dalam ekstraksi daun salam. Ekstrak rimpang jahe merah juga diperoleh dengan menggunakan metode maserasi dan pelarut etanol 70%, dikarenakan senyawa

yang dikandungnya bersifat polar. Begitu pula ekstrak kubis merah, daun kajajahi, mengkudu dan rumput laut merah, yang diekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol. Daun lempeni juga diekstraksi menggunakan metode maserasi dan pelarut polar yaitu metanol 70%, konsentrasi tersebut dipilih untuk menghindari efek toksik yang dapat terjadi pada saat diberikan perlakuan pada hewan coba, yaitu mencit. Ekstrak kulit mangga, ekstrak belimbing wuluh juga menggunakan metode maserasi dengan pelarut polar, yaitu etanol 80%. Ekstrak *Angelica shikokiana* menggunakan metode maserasi dengan pelarut metanol dikarenakan mengandung senyawa aktif yang bersifat polar. Ekstrak rumput laut coklat yang mengandung fukoidan juga menggunakan metode ekstraksi maserasi yang kemudian dilanjutkan dengan *freeze drying*. Dilakukannya *freeze drying* bertujuan untuk menghilangkan kadar air dari ekstrak. Pengeringan dengan *freeze drying* diketahui merupakan metode yang paling unggul dalam pengeringan ekstrak karena membuat ekstrak yang dihasilkan lebih stabil dan membuat daya rehidrasi ekstrak menjadi relatif tinggi. Pengeringan menggunakan alat *freeze dryer*

lebih aman terhadap resiko terjadinya degradasi senyawa dalam ekstrak dikarenakan tidak menggunakan suhu panas dalam prosesnya. Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol 80% dikarenakan fukoidan merupakan golongan senyawa polisakarida sulfat yang bersifat polar.

Ekstrak daun tempuyung menggunakan metode refluks pada suhu tinggi, menggunakan pelarut etanol dikarenakan pelarut tersebut bersifat volatil, yaitu kecenderungan menguapnya tinggi, sehingga baik digunakan dalam metode ini. Kelebihan dari metode refluks yaitu dapat dilakukan dalam waktu yang singkat, dan dikarenakan terjadi kontak langsung dengan pelarut secara terus menerus, serta pelarut yang digunakan lebih sedikit maka lebih efektif dan efisien. Daun tempuyung, *M.alba* diketahui memiliki kandungan senyawa yang cenderung polar sehingga dapat diperoleh dengan pelarut etanol. Etanol juga bersifat sangat selektif terhadap reaksi, tidak eksplosif dan tidak korosif, serta mudah diperoleh. Oleh karena itu, etanol menjadi salah satu pelarut yang paling banyak digunakan. *S.deserta* dengan metode reflux, dengan pelarut etanol dan H₂O

yang bersifat polar dan menggunakan asetat yaitu pelarut semipolar yang bisa menarik senyawa yang polar maupun nonpolar untuk mendapatkan senyawa aktif yang dikandungnya. Di antara ketiga pelarut, ditemukan hasil bahwa asetat lah pelarut paling efektif dalam mengekstraksi senyawa aktif antiplatelet yang dikandung dalam *S.deserta*. Kombinasi pelarut yang digunakan yaitu etanol dengan asetat dalam proses ekstraksi *V.labrusca* dengan metode reflux dikarenakan etanol dan asetat merupakan pelarut yang baik untuk melarutkan senyawa golongan flavonoid yaitu antosianin yang diketahui memiliki aktivitas antiplatelet. Etanol terbukti dapat meningkatkan hasil total antosianin yang dapat dipengaruhi oleh glikosilasi pada struktur antosianin jika dilarutkan dalam etanol, sehingga dapat meningkatkan stabilitasnya. Selain itu, asetat, sama seperti etanol merupakan pelarut yang bersifat volatil sehingga baik digunakan dalam metode ekstraksi dengan cara panas.

Masing-masing ekstrak dari 6 spesies *Allium* menggunakan metode jus dengan cara di blender untuk menghindari hilangnya senyawa aktif yang terkandung didalamnya. Menggunakan pelarut H₂O untuk

mendapatkan senyawa-senyawa polar yang terkandung. Daun katuk menggunakan metode ekstraksi dengan cara jus bertujuan untuk menggambarkan pengolahan daun katuk sebagai obat tradisional yang telah dikonsumsi oleh masyarakat dan membuktikan khasiatnya sebagai antiplatelet. Hasil yang ditemukan ternyata ekstrak daun katuk menunjukkan aktivitas antiplatelet yang sebanding dengan aspirin dengan kelompok perlakuan yang diberikan dosis tertinggi. Namun, peneliti menyarankan untuk dilakukan kembali uji aktivitas antiplatelet terhadap daun katuk dengan metode ekstraksi berbeda. Digunakan pelarut H₂O dalam ekstraksi daun katuk dikarenakan senyawa yang dikandungnya bersifat polar.

Rhus vernicflua menggunakan metode soxhlet yang dilakukan dengan mengekstraksi pada suhu panas/titik didihnya untuk meningkatkan kelarutan zat terlarut, dan dilakukan secara berulang dengan pelarut yang selalu baru, sehingga senyawa target yang diinginkan dapat semakin larut dan didapatkan rendemen yang lebih banyak. Menggunakan pelarut H₂O untuk mendapatkan senyawa yang dikandungnya yang bersifat polar. Daun zaitun dengan

heksana dan etil asetat. Diketahui heksana merupakan pelarut yang baik untuk melarutkan senyawa nonpolar, seperti senyawa target yaitu triterpenoid yang terkandung dalam daun zaitun. Sedangkan etil asetat merupakan pelarut yang bersifat semipolar dan volatil, sehingga baik digunakan dalam metode ekstraksi soxhlet. Daun *Hawthorn* menggunakan metode ekstraksi soxhlet dan pelarut H₂O/etanol dikarenakan kandungan senyawanya yang bersifat polar, begitu pula dengan ekstraksi *Ulmus macrocarpa* dan *Citrus limon*.

Metode sonikasi digunakan untuk memperoleh kandungan senyawa aktif dari stroberi dengan tujuan mendapatkan aktivitas antiplatelet yang lebih tinggi, dengan waktu yang relatif singkat, menggunakan pelarut H₂O yang merupakan pelarut polar.

Dilakukannya ekstraksi dengan metode destilasi uap pada ekstrak *Curcuma aromatica* Salisb. agar dapat diperoleh minyak atsiri yang terkandung di dalamnya, metode destilasi uap digunakan untuk senyawa yang tidak larut dalam air, memiliki titik didih tinggi, dan mudah terurai sebelum titik didihnya atau mudah menguap (volatil), karakteristik tersebut dimiliki oleh minyak

atsiri. Menggunakan pelarut eter yang cenderung nonpolar, sehingga senyawa utama yang terkandung, yaitu kurdion yang merupakan golongan seskuiterpen dan bersifat nonpolar dapat diperoleh. Ekstraksi *Laminaria japonica* dengan metode destilasi dan menggunakan pelarut H₂O. Dilakukannya ekstraksi dengan metode destilasi bertujuan untuk mengeluarkan air yang masih terkandung dalam ekstrak, hal yang sama juga dapat terlihat dalam pembuatan ekstrak rumput laut cokelat, namun dengan metode yang berbeda, yaitu *freeze drying* setelah diekstraksi dengan metode maserasi.

Cara Isolasi Senyawa Aktif Fraksi Isolat Tanaman yang Berpotensi Sebagai Antiplatelet

Fraksinasi merupakan cara untuk memisahkan antara senyawa yang diinginkan untuk diuji secara spesifik dengan senyawa lain yang tidak diinginkan dan masih terkandung dalam suatu ekstrak. Secara luas metode dan teknik fraksinasi ada 4, yaitu *proper fractionation*, pemisahan secara umum, pemisahan dengan tujuan analitikal, dan pemurnian (*purification*). Ada yang meneliti *mass fraction* (keseluruhan massa

fraksi), dan ada pula yang mengisolasi hingga senyawa isolat benar-benar murni. Fraksinasi juga dapat dilakukan secara kuantitatif, maupun kualitatif. Beberapa metode fraksinasi dapat melakukan lebih dari satu dari antara keempat jenis metode tersebut.^{29,30,32}

Kromatografi merupakan metode analisis pemisahan senyawa tertentu dimana fase gerak mengusapi sampel pada fase diamnya, sehingga bahan tersebut terpisah menjadi komponennya masing-masing. Kromatografi lapis tipis merupakan cara pemisahan senyawa secara kromatografi dimana fase diamnya menjadi tipis di atas penyangga tertentu. Kromatografi lapis tipis dipilih sebagai metode identifikasi senyawa jika senyawa pada sampel tidak mudah menguap. Metode ini juga tepat guna bagi biaya maupun waktu.³⁷ *Liquid chromatography*, jika digabung dengan *mass spectrometer*, diketahui memiliki sensitifitas yang tinggi dan efisien dalam mengidentifikasi senyawa-senyawa aktif dari ekstrak tanaman, dan mampu mendeteksi senyawa aktif bahkan saat senyawa tersebut ada dalam kadar yang rendah.³⁸ Secara garis besar dari sumber literatur yang ditelaah, cara yang dapat

dilakukan untuk fraksinasi yaitu kromatografi kolom, HPLC, kromatografi lapis tipis (KLT) dan NMR spektrofotometer.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Didapatkan 30 jurnal yang secara signifikan memiliki aktivitas antiplatelet, dan 2 jurnal tidak signifikan, yaitu menunjukkan hasil tidak memiliki aktivitas antiplatelet. Hasil tidak signifikan dalam menghambat agregasi platelet didapatkan dari *Aged garlic extract* (AGE) yang mengandung senyawa aktif allicin, diuji secara *in vivo*, dimaserasi selama lebih dari 10 bulan, dan bawang putih yang diolah mentah, maupun dengan cara rebus atau goreng, dan juga mengandung allicin, diuji secara *in vivo*, ekstraksi dengan blender (jus). Jurnal yang menyatakan signifikan adalah ekstrak tomat yang dimaserasi dan uji secara *in vitro*, *M. obovata* diekstraksi maserasi dan di uji dengan 2 metode uji, daun *Hawthorn* yang dimaserasi dan uji *in vitro*, daun salam yang dimaserasi, dengan 2 metode uji, rimpang jahe merah, kubis merah, mengkudu, rumput laut merah, kulit mangga, daun belimbing wuluh, daun lempeni dimaserasi dan uji *in vivo*, daun kajajahi, rumput laut coklat, *A.shikokiana*, *P. baumii*,

E.bicyclis dimaserasi dan uji *in vitro*, daun tempuyung refluks dan uji *in vivo*, *M. alba* refluks dan uji *in vitro*, *S. deserta* refluks dan uji *in vitro*, *V. labrusca* refluks dan dengan 2 metode uji, 6 spesies *Allium* dijus dan uji *in vitro*, daun katuk dijus dan uji *in vivo*, *R. vernicflua*, daun zaitun disokhletasi dan uji *in vitro*, *U. macrocarpa* disokhletasi dan dengan 2 metode uji, *C. limon* disokhletasi dan uji *in vitro*, stroberi disonikasi dan uji *in vitro*, *C. aromatica* Salisb. diekstraksi destilasi dan uji *in vitro*, *L. japonica* dengan destilasi dan dengan 2 metode uji. Senyawa aktif dari ekstrak tanaman yang memiliki aktivitas antiplatelet adalah flavonoid, fenolik, triterpen, polifenol, glikosida, minyak atsiri, organosulfur, bifenol, terpenoid, monoterpenoid, lignan, flavon glikosida, polisakarida, monosakarida, karotenoid, seskuiterpen, dan tannin. Senyawa aktif fraksi isolasi tanaman yang berpotensi memiliki aktivitas sebagai antiplatelet adalah kumarin, kuersetin, katekin, rutin, eugenol, mangiferin, fucoidan, *L-fucose*, allicin, (allyl)thiosulfanat, kaempferol, antosianin, -amyrin, -amyrin, hyuganin C, isoeopoxypterixin, isopterixin, luteolin, sulfuretin, fisetin, obovatol, diosmin, *oxypeucedanin hydrate*, asam sitrat,

5-hidroxyisomeranzin, limetin, eritrodiol, asam oleanolat, kuordion, monolol, honokiol, dieckol, phlorofucofuroeckol-A, butein, kaempferol, 6,6'-bieckol, 6,8'-bieckol, 8,8'-bieckol, dieckol dan phlorofucofuroeckol-A. Berbagai macam mekanisme kerja senyawa aktif yang berpotensi sebagai antiplatelet, salah satunya adalah senyawa flavonoid yang bekerja dengan cara menghambat agregasi platelet pada jalur COX-1 dan COX-2, menghambat pelepasan mediator AA, dan reseptor Tromboksan A2, menghambat pada PI3K (*Phosphonositide-3 Kinase*) diikuti dengan peningkatan cAMP (*Cyclic Adenosine Monophosphate*) dan stimulasi VASP. Metode ekstraksi senyawa aktif yang berpotensi sebagai antiplatelet adalah dengan cara maserasi, refluks, soxhlet, sonikasi, jus, dan destilasi. Cara isolasi senyawa aktif fraksi isolasi tanaman adalah dengan *silica*

gel column chromatography, purifikasi dengan menggunakan HPLC, maupun campuran keduanya. Selain itu, ada juga metode KLT dan NMR *spectrometer*.

Saran

Pada penelitian uji aktivitas antiplatelet selanjutnya, disarankan untuk menggunakan metode yang menjadi *gold standard* dalam penelitian antiplatelet, yaitu metode *in vitro* menggunakan PRP dengan LTA. Perlu dipertimbangkan pula pemilihan metode ekstraksi yang tepat digunakan untuk menghindari hasil negatif atau tidak signifikan palsu. Perlu diteliti pula mengenai efek samping dari tiap ekstrak yang telah diteliti, dan dosis yang aman untuk dikonsumsi sebagai obat herbal sehingga penelitian dapat dilanjutkan hingga ke tahap uji klinis dan dikembangkan sebagai obat-obatan sintetik baru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Johnson W., Onuma O., Owolabi M., Sachdev S. *Stroke: a global response is needed*. Bulletin of the World Health Organization. 94:634–634A. 2016.
2. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., Albers M.J., Chaturvedi S., Feldmann E., et. al. *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council*. Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Stroke. 2009.
3. Rudd A., Tyrrel P., Cloud G., James M., Hancock N., Hookway C., et. al. *National clinical guideline for stroke*. 4th edition. Vol. 60, No. 4. Intercollegiate Stroke Working Party. London: Royal College of Physicians. 2012.
4. Wardhani, I. O. Hubungan antara Karakteristik Pasien Stroke dan Dukungan Keluarga dengan Kepatuhan Menjalani Rehabilitasi. Departemen Epidemiologi FKM Universitas Airlangga. 2018.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kebijakan dan Strategi Pencegahan dan Pengendalian Stroke di Indonesia. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI, Jakarta: Palembang. 2013.
6. Riset Kesehatan Dasar. Prevalensi Stroke (PERMIL) berdasarkan Diagnosis pada Penduduk Umur 15 Tahun Menurut Provinsi, 2013-2018. Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Republik Indonesia, Balitbangkes 071118. 2018.
7. Fagan S.C., Hess D.C., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G., Wells B.C., Posey L.M. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach, seventh Edition*. Appleton and Lange New York. 2008.
8. Hidayati F., Irawan B., Mumpuni H. *Aspirin and Clopidogrel Resistance in Coronary Artery Disease*. Acta Cardiologia Indonesiana, Vol. 3 No. 1. Faculty of Medicine Universitas Gadjah Mada: Yogyakarta. 2017.
9. Sambu N., Curzen N. *Monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy: opportunities and limitations*. British journal of clinical pharmacology, Vol. 72, No. 4. 2011.
10. Chua T.K., Koh H.L. *Medicinal plants as potential sources of lead compounds with anti-platelet and anti-coagulant activities*. Mini Rev Med Chem. 2006.
11. Craig WJ. *Health-promoting properties of common herbs*. Am J Clin Nutr. 1999.
12. Jantan I., Raweh S.M., Sirat H.M., Jamil S., Mohd Yasin Y.H., Jalil J., Jamal J.A. *Inhibitory Effect of Compounds from Zingiberaceae species on Human Platelet Aggregation*. Elsevier: Department of Pharmacy Malaysia. Vol. 15, Hlm. 306-309. 2007.
13. Hadi F.S., Setiawati Y., Khaerunnisa S. Uji Efek Aged Garlic Extract (*Allium sativum* L) terhadap Waktu Perdarahan Mencit Putih Jantan. Jurnal Kedokteran Syiah Kuala, Vol. 18, No. 1. Hlm. 1-5. 2018.
14. Fuentes E, Forero-Doria O, Carrasco G, Maricán A, Santos LS, Alarcón M, dan Palomo I. *Effect of Tomato Industrial Processing on Phenolic Profile and Antiplatelet Activity*. Vol. 18, 11526-11536. 2013
15. Park ES, Lim Y, Lee S, Kwon BM, Hwan SY, Jin TH, Yeo PY. *Antiplatelet activity of Obovatol, a Biphenolic Component of Magnolia obovata, in Rat Arterial Thrombosis and Rabbit Platelet Aggregation*. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. Vol.18, No.8. 2011
16. Gao P, Lia S, Liud K, Sund C, Song S, dan Li L. *Antiplatelet Aggregation and Antithrombotic Benefits Of Terpenes And Flavones From Hawthorn Leaf Extract Isolated Using Activity Guided Method*. Food & Function., 2018
17. Dewi RS., Sandhiutami NMD., Raharjo S. Efek Anti-Agregasi Platelet Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) pada Mencit. 2017
18. Hidayati NLD, Sukma EJ. Uji Aktivitas Antitrombosit Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* roscoe var. *Sunti* val.) Terhadap mencit betina Galur swiss webster. Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada Vol. 14 No. 2015
19. Putri, Fadilah R., Ulfa, Umayah E.; Riyanti, Rini. Uji Aktivitas Antiplatelet Ekstrak Etanol Kubis Merah (*Brassica oleracea* var. *capitata* L.). Pustaka Kesehatan, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 111-114, jan. 2014.

20. Yasa IWPS, Astuti KW, Aman IGM. *Acetosol*, Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Waktu Perdarahan. *Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik*. Vol.18, No.2. 2012
21. Idacahyati K, Fauzi DR, Lestari T. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rumput Laut Merah (*Gracilaria Verrucosa*) Terhadap Waktu Pendarahan (*Bleeding Time*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. 2020.
22. Fridayanti KD., Komariah C., Firdaus J. Efek Ekstrak Kulit Mangga (*Mangifera indica* L.) Arumanis terhadap Lama Perdarahan Mencit Putih Jantan. 2017.
23. Wardani, I. G. A. A. K., & Udayani, N. N. W. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Waktu Perdarahan dan Waktu Koagulasi pada mencit jantan (*Mus musculus* L.). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 3(2), 104-109. 2017.
24. Santoso P. Uji Aktivitas Antiplatelet Ekstrak Daun Lempeni (*Ardisia Humilis* Vahl) Pada Mencit. 2015.
25. Shalehah, Annisa; Cahaya, Noor; Fadlilaturrahmah. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kajajahi (*Leucosyke capitellata* Wedd.) Terhadap Efek Pembekuan Darah dan Penurunan Agregasi Platelet Pada Darah Manusia Sehat Secara In Vitro. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, [S.l.], p. 140-152. 2015.
26. Kartiningsih, Abdillah S, Simanjuntak P, Cyntia, Haryo. Karakterisasi Nanopartikel dan Uji Antiagregasi Platelet secara In-Vitro terhadap Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Sargassum polycystum*) Hasil Hidrolisis Enzim Sellulase. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 17. No. 2. hlm. 164-168. 2019.
27. Mira A, Alkhairy W, dan Shimizu K. *Antiplatelet and Anticoagulant Activities of Angelica shikokiana Extract and Its Isolated Compounds*. 2017.
28. Kamruzzaman SM, Endale M, Oh WJ, Park SC, Kim TH, Lee IK, et. al. *Antiplatelet Activity of Phellinus baumii Methanol Extract is Mediated by Cyclic AMP Elevation and Inhibition of Collagen-activated Integrin- α IIb 3 and MAP Kinase*. *Wiley Online Library*. 2011
29. Irfan M., Kwon TH., Yun BS., Park NH., Rhee M. *Eisenia bicyclis* (brown alga) Modulates platelet function and inhibits thrombus formation via impaired P2Y₁₂ receptor signaling pathway. *Phytomedicine*.40.10.1016/j.phymed.2018.
30. Ningsih DSL, Mulqie L, Hazar S. Uji Aktivitas Antiagregasi Platelet Ekstrak Etanol Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) pada Mencit *swiss webster* jantan. UNISBA. 2017
31. Kim DS, Hyun DJ, Man HR, Yoon YS, Yang WK, Kim SH, dan Kim HK. *Antiplatelet Activity of Morus alba Leaves Extract, Mediated via Inhibiting Granule Secretion and Blocking the Phosphorylation of Extracellular-Signal-Regulated Kinase and Akt*. 2014
32. Kasimu R, Wang X, Wang X, Hu J, Wang X dan Mu Y. *Antithrombotic effects and related mechanisms of Salvia deserti Schang root EtOAc extracts*. 2018
33. Kwon SU, Lee HY, Xin M, Ji SJ, Choc HK, Kim DS, et. al. *Antithrombotic activity of Vitis labrusca extract on rat platelet aggregation*. 2016
34. Beretta HV., Bannoud F., Insani M., Berli F., Hirschegger P, Galmarini CR., dan Cavnagaro, PF. *Relationships Between Bioactive Compound Content and the Antiplatelet and Antioxidant Activities of Six Allium Vegetable Species*. 2017.
35. Rhus Lee JH, Kim M, Chang KH, Hong CY, Na CS, Dong MS, et. al. *Antiplatelet Effects of Rhus verniciflua Stokes Heartwood and Its Active Constituents—Fisetin, Butein, and Sulfuretin—in Rats*. 2014
36. Kontogianni VG, Tsoumani ME, Kellici TF, Mavromoustakos T, Gerothanassis IP, Tselepis AD, dan Tzakos AG *Deconvoluting the dual antiplatelet activity of a plant extract*. 2014
37. Yang WK, Lee JJ, Sung YY, Kim DS, Myung CS, dan Kim HK. *Extract of Ulmus macrocarpa Hance prevents thrombus formation through antiplatelet activity L. japonica*. 2013
38. Zhang Q, Tan C, Cai L, Xia F, Gao D, Yang F, Chen H, Xia Z. *Characterization of active antiplatelet chemical compositions of edible Citrus limon through ultra-performance liquid chromatography single quadrupole mass spectrometry-based chemometrics*. 2018
39. Alarcón M, Olate N, Navarrete S, Carrasco G, Palomo I. *Strawberry extract presents antiplatelet activity by inhibition of inflammatory mediator of atherosclerosis (sP-selectin, sCD40L, RANTES, and IL-1) and thrombus formation*. *Platelets*.26.224-229.898747. 2015
40. Hui F, Beibei G, Yingli Z, Xing F, Maohong B, Quan X. *Curdione inhibits thrombin-induced platelet aggregation via regulating the AMP-activated protein kinase-vinculin/talin-integrin α IIb 3 sign pathway*. Elsevier: Phytomedicine. 2019
41. Zhao X, Dong S, Wang J, Li F, Chen A, Li B. *A comparative study of antithrombotic and antiplatelet activities of different fucoidans*

- from *Laminaria japonica*. *Thromb Res*. 2012;Jun;129(6):771-8.doi: 10.1016/j.thromres.2011.07.041.Epub 2011 Aug 26. PMID: 21872298.
42. Prillye Deasy Octaviantie, Sri Purwaningsih, Arifoel Hajat Pengaruh Cara Pengolahan Bawang Putih (*Allium Sativum*) Terhadap Efek Antitrombotik Pada Mencit. 2017.
43. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D, et. al. *Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH*. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1183–9.