

Uji Aktivitas Antiplatelet dan Trombolitik Perasan Daging Buah Nanas (*Ananas comosus* L.) Secara *In Vitro*


Martina Kurnia Rohmah^{a, 1*}, Djelang Zainuddin Fickri^{a, 2}, Herni Setyawati^{a, 3}

^a Universitas Anwar Medika, Sidoarjo, Jawa Timur, Indonesia

¹martina.kurniarohmah@gmail.com*; ²Fickri_farma@yahoo.co.id; ³hernisetyawati285@gmail.com

*martina.kurniarohmah@gmail.com

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
<p>Diterima : 07-04-2022 Direvisi : 28-05-2022 Disetujui : 30-05-2022</p>	<p>Penyakit aterosklerosis merupakan salah satu penyebab serangan jantung dan stroke yang bersumber dari adanya sumbatan berupa thrombus pada pembuluh dari arteri. Penyebab munculnya thrombus dapat diakibatkan oleh berbagai faktor diantaranya faktor genetik, kondisi mikrovaskular darah, serta gangguan hemostasis yang menyebabkan hiperkoagulasi. Buah nanas merupakan salah satu bahan alam yang secara empiris dipercaya dapat mengencerkan darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiplatelet dan trombolitik buah nanas secara <i>in vitro</i>. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan kontrol negatif menggunakan placebo, kontrol positif menggunakan obat (aspirin dan nattokinase), serta variasi konsentrasi perasan daging buah nanas 25%, 50% dan 100%. Berdasarkan One Way Anova diketahui terdapat perbedaan yang bermakna antara aktivitas antiplatelet dan trombolitik dari 5 perlakuan ($p=0,000$). Berdasarkan analisis regresi diketahui bahwa perasan daging buah nanas berpengaruh signifikan sebagai antiplatelet dan trombolitik ($p=0,000$). Sebagai antiplatelet, perasan buah nanas 25%, 50% dan 100% mampu menghambat agregasi platelet sebesar 1,06%, 1,23% dan 1,53%. Sebagai trombolitik, perasan buah nanas dengan konsentrasi 25%, 50% dan 100% mampu melisis bekuan sebesar 34,41%, 42,02%, dan 51,27%.</p>
<p>Keyword: Pineapple; Hemostasis; Thrombus; Antiplatelet; Thrombolytic.</p>	<p>ABSTRACT</p> <p>Atherothrombosis is one of the causes of heart attacks and strokes which comes from a blockage in the form of a thrombus in the vessel from the artery. The cause of the appearance of a thrombus can be caused by various factors including genetic factors, blood microvascular conditions, and hemostatic disorders that cause hypercoagulation. Pineapple fruit is one of the natural ingredients which is empirically believed to thin the blood. This study aims to determine the <i>in vitro</i> antiplatelet and thrombolytic activity of pineapple. The research conducted was an experimental study with negative control using placebo, positive control using drugs (aspirin and nattokinase), and variations in the concentration of pineapple flesh juice of 25%, 50% and 100%. Based on One Way Anova, it was found that there were significant differences between the antiplatelet and thrombolytic activities of 5 treatments ($p = 0.000$). Based on the regression analysis, it was found that pineapple pulp had a significant effect as an antiplatelet and thrombolytic ($p = 0.000$). As an anti-platelet agent, pineapple flesh juice 25%, 50%, and 100% were able to inhibit platelet aggregation by 1.06%, 1.23% and 1.53%. As a thrombolytic, pineapple flesh juice of 25%, 50%, and 100% were able to lyse clots of 34.41%, 42.02%, and 51.27%.</p> <p>This is an open-access article under the CC-BY-SA license.</p> 

Pendahuluan

Aterotrombosis merupakan gangguan pada system sirkulasi darah yang terjadi karena adanya pembentukan dan penyebaran thrombus pada lesi aterosklerosis yang menjadi kunci timbulnya gangguan kardiovaskular akut. Aterotrombosis menjadi penyebab mortalitas dan morbiditas kardiovaskular utama di seluruh dunia (Asada *et al.*, 2020). Trombus merupakan sumbatan yang banyak dikaitkan dengan gangguan fungsi organ penting di dalam tubuh terutama gangguan fungsi jantung seperti Atherosklerosis dan Emboli, Infark Miokard, dan Stroke Iskemia (Majithia dan Bhatt, 2019); (Hanson, 2012). Penyakit jantung merupakan penyakit yang menyebabkan 17.7 juta kematian setiap tahun dan menyebabkan 31% kematian global di seluruh dunia (WHO, 2018). Prevalensi penyakit jantung di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 0.5% atau sekitar 883.447 orang (WHO, 2014). Selain gangguan fungsi jantung, trombus juga menyebabkan Gangguan Kerja Otak, Kanker, dan Gagal Ginjal Kronis (Caticala, 2012); (Ghoshal dan Bhattacharyya, 2014); (Lutz, 2014).

Trombus merupakan berupa bekuan darah yang menyumbat aliran darah sebagai akibat dari adanya gangguan hemostasis. Hemostasis merupakan suatu mekanisme tubuh untuk mempertahankan keenceran darah yang terdiri dari 3 tahap yaitu: 1) agregasi platelet, 2) koagulasi, dan 3) trombolisis (fibrinolisis) (Porter, 2020). Gangguan hemostasis yang mengarah pada penyumbatan pembuluh darah disebabkan karena terjadinya hiperagregasi, hiperkoagulasi, dan gangguan fibrinolisis. Penurunan aktivitas agregasi platelet, koagulasi, dan peningkatan trombolitik menjadi kunci penting dalam pencegahan terbentuknya trombus di dalam pembuluh darah untuk mencegah terjadinya.

Obat anti pembekuan darah terdiri dari antiplatelet yang saat ini banyak digunakan adalah antiplatelet (aspirin dan klopido-grel), antikoagulan (heparin dan warfarin), dan trombolitik (streptokinase dan nattokinase). Setiap obat anti pembekuan memiliki mekanisme yang unik di dalam sistem hemostasis. Antiplatelet bekerja dengan menghambat agregasi dan aktivasi platelet baik melalui penghambatan sintesis Tromboxan A2 (Aspirin) maupun sebagai antagonis reseptor ADP yaitu P2Y₁₂ (Clopidogrel) (Guyatt *et al.*, 2012). Antikoagulasi menghambat proses pembekuan

darah dengan cara menghambat kerja faktor Xa melalui Antitrombin III, thrombin, dan polimerisasi fibrin (Heparin dan Warfarin (Wardrop dan Keeling, 2008). Obat trombolitik streptokinase meningkatkan lisis bekuan melalui aktivasi t-PA dan u-PA sebagai activator Plasmin (Edwards and Nagalli, 2021). Nattokinase meningkatkan lisis bekuan melalui penghambatan Plasminogen Activator Inhibitor I (PAI-I) dan meningkatkan aktivitas t-PA (Chen *et al.*, 2018). Meskipun obat anti pembekuan darah tersebut secara efektif mampu mencegah pembekuan darah namun sejumlah masalah dapat muncul dengan penggunaan dalam jangka waktu lama seperti efek perdarahan dan plateletopenia sehingga perlu dicari alternatif terapi lain misalkan pengobatan dengan bahan alam.

Penelitian mengenai bahan alam yang memiliki peran sebagai anti pembekuan darah dalam pencegahan aterotrombosis pada kardiovaskular dapat mencakup antiplatelet, antikoagulan, dan fibrinolisis. Sejumlah senyawa dan bahan alam yang memiliki kemampuan sebagai antiplatelet antara lain brazilin dari *Caesalpinia sappan*, kurkumin dan eugenol dari *Curcuma aromatica*, 2-hydroxycinnamaldehyde dari *Cinnamomum cassia*, dan Ginsenoside dari *Panax ginseng* (Kim and Park, 2019). Pada aktivitas antikoagulan, beberapa senyawa dan bahan alam yang telah terbukti antara lain allin dan allicin dari *Allium sativum*, hexuronic acids dan phenolic glyconjugate dari tanaman *Echinacea purpurea* dan *Fragaria vesca*, serta apigenin, quersetin dan patuletin dari *Chamomilla recutita* L. (Lamponi, 2021). Untuk bioaktif fibrinolisis Sebagian besar berasal dari senyawa yang bersifat proteolisis misalnya pada tanaman *Eisenia foelide*, *Pinus densiflora*, dan *Pueraria lobata*. Disamping tanaman, beberapa produk enzim proteolitik dari mikroorganisma dan fungi juga memiliki peranan dalam fibrinolisis untuk mencegah penyakit kardiovaskular akut (Chen *et al.*, 2015).

Nanas (*Ananas comosus* L.) mengandung enzim bromelain yang memiliki efek farmakologis salah satunya sebagai anti pembekuan darah. Bromelain meningkatkan kemampuan trombolitik serum dan menghambat sintesis fibrin pada proses pembekuan darah (Weng *et al.*, 2017). Konsentrasi bromelain yang tinggi mampu memperpanjang PT dan APTT (Badar *et al.*, 2021). Bromelain dapat menstimulasi konversi plasminogen menjadi plasmin untuk meningkatkan fibrinolisis (Pavan

et al., 2012); (Chakraborty *et al.*, 2021). Ekstrak etanol daging buah nanas terbukti dapat memperpanjang waktu koagulasi (*Clotting Time*) sehingga dapat mencegah pembekuan darah (Limjoco *et al.*, 2014). Kadar bromelain pada daging buah nanas yang matang berkisar antara 0,080 – 0,125% (Rakasiwi, 2013). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiplatelet, antikoagulan, dan trombolitik perasan buah nanas secara *in vitro*.

Metode

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan yaitu buah nanas matang dan aquades (air suling). Obat antipembekuan darah yang digunakan sebagai kontrol positif yaitu: aspirin (Bayer, Jerman), nattokinase (Natto-10, Jepang). Bahan pembantu untuk melarutkan obat yaitu tween 1% (Brataco Indonesia). Reagen yang digunakan untuk uji aktivitas adalah Adenosine Diphosphat (ADP) (Biotop Medical Belanda).

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini antara lain blender, mikropipet, tabung vacutainer sitrat, mikrotub, sentrifus, spektrofotometer UV Vis (Thermo Fisher Scientific, USA), timbangan analitik (Ohaus, Cina), inkubator (Memmert), rotary evaporator (Rotavapor R-300, Switzerland), Mikropipet (Joablab), waterbath (Health, Korea), Vacuteiner (Cahaya Alkesindo).

Prosedur Kerja

Pembuatan Perasan dan Konsentrasi Perasan Daging Buah Nanas

Sebanyak 1 kg buah nanas matang dengan usia di atas 5 bulan yang telah dipisahkan dari bonggolnya, dipotong-potong lalu dimasukkan ke dalam blender untuk dihaluskan menjadi jus nanas. Jus yang dihasilkan kemudian diperas lalu disaring dengan menggunakan kain katun. Air perasan tersebut merupakan perasan buah nanas dengan konsentrasi 100%. Air perasan diambil sebanyak 10 ml. Untuk membuat konsentrasi perasan 25% dan 50%, maka dari air perasan 100% buah nanas sisanya yaitu sebanyak 2,5 ml dan 5 ml untuk ditambahkan aquades hingga volume 10 ml (Nurhayati *et al.*, 2020).

Uji Fitokimia

Uji Fitokimia dilakukan secara kualitatif untuk melihat adanya kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin (Murniati, 2012).

Berikut ini adalah tahapan uji fitokimia (Hanani, 2015):

1) Alkaloid.

Sebanyak 2 ml perasan daging buah nanas ditambahkan dengan 2 ml kloroform. Filtrat kemudian ditambahkan 3-5 tetes H_2SO_4 pekat lalu dikocok hingga terbentuk dua lapisan. Lapisan atas dipindahkan ke dalam tabung reaksi sebanyak 2,5 ml. Larutan dianalisis dengan pereaksi Dragendorff sebanyak 4-5 tetes. Adanya endapan merah jingga pada uji Dragendorff menandakan positif terdapat alkaloid.

2) Flavonoid

Sebanyak 8 ml perasan daging buah nanas ditambahkan dengan 100 ml air panas, dididihkan selama 5 menit, kemudian disaring. Filtrat sebanyak 5 ml ditambahkan 0,05 g serbuk Mg dan 1 mL HCl pekat, kemudian dikocok kuat-kuat. Uji positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah, kuning atau jingga.

3) Saponin

Perasan buah nanas ditambahkan 2 tetes HCl 1N. Bila busa yang terbentuk tetap stabil selama kurang lebih 7 menit, maka sampel positif mengandung saponin

4) Tanin

Sebanyak 3 ml perasan buah nanas ditambahkan dengan 10 tetes $FeCl_3$ 10%. Sampel dikatakan positif mengandung tannin apabila menghasilkan warna hijau kehitaman atau biru kehitaman.

Uji Kualitatif Enzim Bromelain

Identifikasi enzim bromelin dilakukan dengan menambahkan larutan asam nitrat pekat ke dalam perasan nanas. Setelah dicampur terjadi endapan putih yang dapat berubah menjadi kuning apabila dipanaskan. Reaksi yang terjadi ialah nitrasi pada inti benzena yang terdapat pada molekul protein enzim (Maurer, 2021).

Persiapan Whole Blood, Platelet Rich Plasma (PRP), dan Platelet Poor Plasma (PPP)

Sampel penelitian ini adalah Whole Blood, Platelet Rich Plasma (PRP), dan Platelet Poor Plasma (PPP). Sampel darah vena diambil dari subjek yaitu relawan yang sehat berusia 20-30 tahun dengan memberikan informasi terkait proses pengambilan sampel dan relawan yang bersedia dapat mengisi *informed consent*. Darah vena diambil pada menggunakan spuit steril ukuran 22. Uji anti pembekuan darah dibagi ke

dalam 2 grup uji yaitu untuk uji antiplatelet dan uji fibrinolisis. Untuk uji antiplatelet, *whole blood* dimasukkan ke dalam vacutainer Na Citrat. Untuk uji fibrinolitik, *whole blood* dimasukkan ke dalam mikrotub masing-masing sebanyak 500 µl setiap sampel (Rohmah *et al.*, 2020).

Persiapan Larutan Uji

Bahan uji pada penelitian ini terdiri dari: 1) kontrol plasebo (air suling), 2) kontrol positif (obat), dan 3) perasan buah nenas (PBN) 25%, 4) PBN 50%, dan 5) PBN 100%. Obat yang digunakan pada kelompok kontrol positif adalah obat yang memiliki aktivitas antiplatelet (aspirin Bayer Germany) dan trombolitik (nattokinase 10 mg/mL, Natto-10, Jepang),

Uji Etik Penelitian

Uji etik penelitian dilakukan di KEPK RSU Anwar Medika dengan nomor sertifikat layak etik 641/RSAM/VII/2020.

Uji Aktivitas Antiplatelet

Uji aktivitas antiplatelet secara *in vitro* dilakukan dengan mengamati inhibisi agregasi platelet yang terjadi saat plasma darah diberi perlakuan beserta induksi dengan Adenosine Diphosphat (ADP). Agregat platelet yang terbentuk dinilai dengan cara membandingkan serapan plasma sebelum dan sesudah diberi ADP menggunakan spektrofotometer UV Vis (Thermo Fisher Scientific, USA).

Platelet Rich Plasma (PRP) sebanyak 1 mL ditambahkan dengan larutan uji sebanyak 250 µl lalu diinkubasi pada suhu 37°C di dalam waterbath (Health, Korea) selama 20 menit. Setelah diinkubasi, PRP diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan menggunakan Platelet Poor Plasma (PPP) sebagai blanko. PRP yang telah diukur serapannya kemudian ditambah dengan ADP sebanyak 20 µL lalu diinkubasi di dalam waterbath pada suhu 37°C selama 20 menit lalu diukur serapannya kembali. Persentase inhibisi agregasi platelet dihitung dengan cara I dikurangi nilai absorbansi setelah penambahan ADP lalu dibagi dengan nilai absorbansi sebelum penambahan ADP kemudian dikalikan dengan 100%. Selanjutnya dicari persentase inhibisi agregasi relative dengan cara persentase inhibisi agregasi kontrol negatif dikurangi dengan persentase inhibisi agregasi perlakuan dibagi persentase inhibisi kontrol negatif dan dikali 100% (Rohmah *et al.*, 2020).

Uji Aktivitas Trombolitik

Sebanyak 500 µl darah dipindahkan ke mikrotub yang telah ditimbang dengan timbangan analitik (Ohaus, Cina) terlebih dahulu. Darah kemudian dibekukan kemudian beratnya ditimbang sebagai berat bekuan awal. Setelah ditimbang, darah diinkubasi dalam inkubator (Mettler Jerman) pada suhu 37°C selama 60 menit setelah terbentuk bekuan. Secara langsung serum akan terperas keluar dari bekuan. Setelah 60 menit, serum diambil dari mikrotube berisi darah kemudian bekuan yang tersisa pada mikrotube ditimbang sebagai berat bekuan akhir. Persentase fibrinolisis dapat dihitung dari rumus berat bekuan awal dikurangi berat bekuan akhir dibagi berat bekuan awal dikalikan dengan 100%.

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil uji fitokimia dari perasan daging buah nenas didapatkan hasil bahwa perasan daging buah nenas mengandung alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Berdasarkan hasil uji bromelain didapatkan bahwa perasan nenas mengandung enzim bromelain. Adapun hasil uji fitokimia dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I Hasil Uji Fitokimia Perasan Buah Nenas

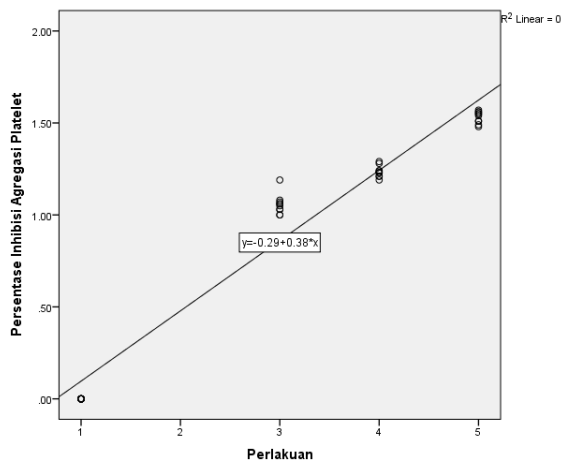
Golongan senyawa	Hasil uji fitokimia	Keterangan
Alkaloid	Ada endapan merah jingga	+
Flavonoid	Terbentuk warna merah	+
Saponin	Terdapat busa	+
Tanin	Terbentuk warna hijau kehitaman	+
Bromelain	Endapan putih	+

Berdasarkan hasil uji bromelain didapatkan adanya endapan kuning setelah adanya penambahan asam nitrat pekat yang dipanaskan.

Aktivitas antiplatelet diketahui dari parameter nilai inhibisi agregasi platelet. Hasil uji aktivitas antiplatelet perasan daging buah nenas dapat dilihat pada **Tabel 2**. Perasan daging buah nenas memiliki pengaruh dapat menghambat agregasi platelet secara signifikan ($p=0,000$) dengan nilai inhibisi agregasi platelet pada konsentrasi 25%, 50% dan 100% sebesar 1,06%, 1,23% dan 1,53%. Hasil ini juga menunjukkan bahwa perasan daging buah nenas memiliki efek inhibisi agregasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol positif yaitu Asetosal (aspirin).

Tabel 2. Hasil Uji Aktivitas Antiplatelet Perasan Daging Buah Nanas Secara *In Vitro*

Perlakuan	Rata-Rata Persentase Inhibisi Agregasi (%) \pm SD
Kontrol Negatif (Placebo)	0 \pm 0
Kontrol Positif (Asetosal)	0,29 \pm 0,05
Perasan Buah Nanas 25%	1,06 \pm 0,05
Perasan Buah Nanas 50%	1,23 \pm 0,03
Perasan Buah Nanas 100%	1,53 \pm 0,03

**Gambar 1.** Grafik Hubungan Konsentrasi Perasan Daging Buah Nanas Terhadap Persentase Inhibisi Agregasi Platelet (Keterangan: 0 = 0% Perasan Buah Nanas (PBN), 1 = 25% PBN, 2 = 50% PBN, dan 3 = 100% PBN)

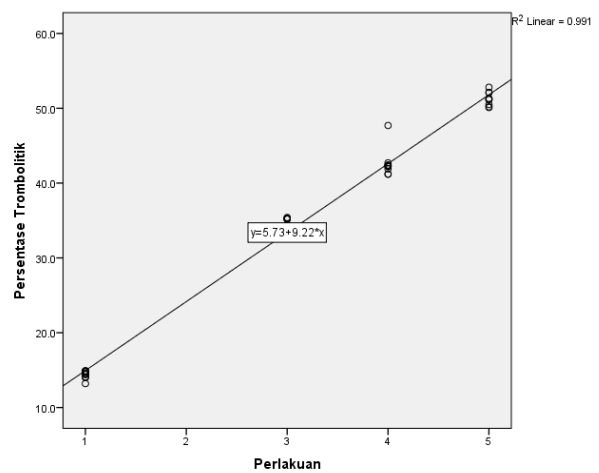
Berdasarkan analisis korelasi regresi didapatkan data yang terlihat pada **Gambar 1**. Berdasarkan hasil analisis korelasi regresi diketahui bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara kelompok perlakuan perasan daging buah nanas konsentrasi 25%, 50% dan 100% terhadap persentase inhibisi agregasi platelet dibandingkan dengan kontrol negatif ($p=0,000$). Hubungan konsentrasi perasan daging buah nanas 25%, 50% dan 100% menunjukkan hubungan yang sangat kuat dengan nilai $R^2=0,954$ dan persamaan regresi $y=0,38x + 0,29$. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi perasan daging dapat meningkatkan persentase inhibisi agregasi platelet atau memiliki efek antiplatelet secara *in vitro*.

Aktivitas trombolitik diketahui dari parameter peningkatan lisis bekuan yang dinyatakan dengan persentase lisis bekuan. Hasil uji aktivitas trombolitik perasan daging buah nanas berdasarkan dapat dilihat pada **Tabel 3**. Perasan daging buah nanas memiliki pengaruh meningkatkan lisis bekuan secara signifikan

($p=0,000$) dengan nilai persentase lisis bekuan pada konsentrasi 25%, 50% dan 100% sebesar 34,41%, 42,02% dan 51,27%. Hasil ini juga menunjukkan bahwa perasan daging buah nanas memiliki efek trombolitik yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol positif yaitu nattokinase. Berdasarkan analisis korelasi regresi didapatkan data yang terlihat pada **Gambar 2**.

Tabel 3. Hasil Uji Aktivitas Trombolitik Perasan Daging Buah Nanas Secara *In Vitro*

Perlakuan	Rata-Rata Persentase Trombolitik (%) \pm SD
Kontrol Negatif (Placebo)	14,4 \pm 0,58
Kontrol Positif (Nattokinase)	33,73 \pm 0,51
Perasan Buah Nanas 25%	34,41 \pm 0,52
Perasan Buah Nanas 50%	42,02 \pm 0,52
Perasan Buah Nanas 100%	51,27 \pm 0,27

**Gambar 2.** Grafik Hubungan Konsentrasi Perasan Daging Buah Nanas Terhadap Persentase Lisis Bekuan Dibanding Kontrol Negatif (Keterangan: 0 = 0% Perasan Buah Nanas (PBN), 1 = 25% PBN, 2 = 50% PBN, Dan 3 = 100% PBN)

Berdasarkan hasil analisis korelasi regresi diketahui bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara kelompok perlakuan perasan daging buah nanas konsentrasi 25%, 50% dan 100% terhadap persentase lisis bekuan dibandingkan dengan kontrol negatif ($p=0,000$). Hubungan konsentrasi perasan daging buah nanas 25%, 50% dan 100% menunjukkan hubungan yang sangat kuat dengan nilai $R^2=0,991$ dan persamaan regresi $y=9,22x + 5,73$. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi perasan daging dapat meningkatkan persentase lisis bekuan atau memiliki efek trombolitik secara *in vitro*.

Berdasarkan studi literatur diketahui bahwa bromelain yang merupakan enzim proteolitik pada buah Nanas memiliki berbagai aktivitas farmakologis termasuk pada peredaran darah. Bromelain merupakan enzim yang mengandung thiol endopeptidase yang dapat mendegradasi protein (Chakraborty *et al.*, 2021). Tidak hanya thiol peptidase, bromelain juga mengandung enzim fosfatase, glukosidase, peroksidase, selulase, escharase dan beberapa protease inhibitor (Pavan *et al.*, 2012). Kandungan bromelain inilah yang membuat bromelain diduga memiliki efek proteolitik pada bekuan darah serta berbagai pengaruh pada reaksi *coagulation cascade* yang melibatkan banyak reaksi enzimatik mulai dari agregasi platelet, koagulasi, hingga trombolitik.

Pada penelitian terdahulu disebutkan bahwa bromelain memiliki aktivitas sebagai antiplatelet dengan menghambat agregasi platelet oleh Adenosine Diphosphate (ADP) (Charkraborty *et al.*, 2021). Bromelain juga dapat menghambat agregasi platelet melalui penghambatan Thrombin Receptor-Activating Peptide-6 (TRAP-6). Bromelain juga terbukti memiliki efek fibrinolisis/ thrombolisis yang dapat mencegah terjadinya thrombus dan emboli (Pavan *et al.*, 2012).

Selain bromelain, buah nanas juga mengandung komponen fenolik yaitu p-asam kumarik yang merupakan jenis asam hidroksisinamid yang bersifat antioksidan. Asam hidroksisinamid ini memiliki efek anti pembekuan darah dengan memicu terjadinya trombolisis (fibrinolisis) (Fuentes *et al.*, 2014). Asam hidroksisinamid juga berpotensi untuk mencegah agregasi platelet melalui penghambatan COX-1 dan P2Y12 (Novianti *et al.*, 2019). Konsentrasi tertinggi p-asam komarik atau asam hidroksisinamid terdapat pada jus nanas matang yaitu sebesar 11,76 g/ml dibandingkan dengan ekstrak metanol 0,03 g/ml dan lebih tinggi dari jus nanas mentah sebesar 0,41 g/ml (Saad *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan bahwa perasan buah nanas yang memiliki efek antiplatelet dan trombolitik diduga karena adanya aktivitas dari enzim bromelain dan juga p-asam komarik atau asam hidroksisinamid didalamnya.

Simpulan dan Saran

Penelitian ini menunjukkan bahwa perasan buah nanas (*Ananas comosus* (L.)) konsentrasi 25%, 50%, dan 100% memiliki aktivitas antiplatelet

yang semakin meningkat yaitu dengan meningkatnya penghambatan (inhibisi) agregasi platelet dan memiliki aktivitas trombolitik yang juga meningkat melalui peningkatan persentase trombolitik.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi (KEMENRISTEKDIKTI) yang telah memberikan dukungan dana melalui hibah penelitian. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada Universitas Anwar Medika yang memberikan fasilitas berupa akses referensi serta sarana dan prasarana untuk mendukung penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Asada, Y., Yamashita, A., Sato, Y., & Hatakeyama, K. (2020). Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques. *Pathology International*, 70(6), 309-322.
- Majithia, A., & Bhatt, D. L. (2019). Novel antiplatelet therapies for atherothrombotic diseases. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(4), 546-557.
- Hanson, E. (2009). The hemostatic pathway in ischemic stroke. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(12), 2147-49.
- World Health Organization (WHO). (2018). On world heart day WHO calls for accelerated action to prevent the world's leading global killer. *The global cardiovascular disease (CVD) crisis*.
- World Health Organization. (2014). Noncommunicable diseases country profiles 2014.
- Catricala, S., Torti, M., & Ricevuti, G. (2012). Alzheimer disease and platelets: how's that relevant. *Immunity & Ageing*, 9(1), 1-11.
- Ghoshal, K., & Bhattacharyya, M. (2014). Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Lutz, J., Menke, J., Sollinger, D., Schinzel, H., & Thürmel, K. (2014). Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(1), 29-40.

- Porter, Malcolm. (2020). *Clinical Hematology: A Case-Based Approach*. Hayley Medical. ISBN: 978-1632418883.
- Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Schünemann, H. J., Gutterman, D. D., & Lewis, S. Z. (2012). Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *141*(2), 48S-52S.
- Wardrop, D., & Keeling, D. (2008). The story of the discovery of heparin and warfarin. *British journal of haematology*, *141*(6), 757-763.
- Edwards, Z., & Nagalli, S. (2020). Streptokinase.
- Chen, H., McGowan, E. M., Ren, N., Lal, S., Nassif, N., Shad-Kaneez, F., ... & Lin, Y. (2018). Nattokinase: a promising alternative in prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Biomarker insights*, *13*, 1177271918785130.
- Kim, K., & Park, K. I. (2019). A review of antiplatelet activity of traditional medicinal herbs on integrative medicine studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Lamponi, S. (2021). Bioactive Natural Compounds with Antiplatelet and Anticoagulant Activity and Their Potential Role in the Treatment of Thrombotic Disorders. *Life*, *11*(10), 1095.
- Chen, C., Yang, F. Q., Zhang, Q., Wang, F. Q., Hu, Y. J., & Xia, Z. N. (2015). Natural products for antithrombosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Weng, Y., Yao, J., Sparks, S., & Wang, K. Y. (2017). Nattokinase: an oral antithrombotic agent for the prevention of cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, *18*(3), 523.
- Badar, S., Azarkan, M., Mekkawy, A. H., Akhter, J., Pillai, K., El Mahyaoui, R., ... & Morris, D. L. (2021). Comparison of proteolytic, cytotoxic and anticoagulant properties of chromatographically fractionated bromelain to unfractionated bromelain. *American Journal of Translational Research*, *13*(5), 4309.
- Pavan, R., Jain, S., & Kumar, A. (2012). Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnology research international*, 2012.
- Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Tareq, A. M., Nainu, F., Cicia, D., ... & Capasso, R. (2021). Bromelain a potential bioactive compound: a comprehensive overview from a pharmacological perspective. *Life*, *11*(4), 317.
- Limjoco, R. P., Catalan, M. P., & Aquino, F. C. (2014). Anticoagulant Activity of Pineapple (*Ananas comosus*) Extract on Human Blood Samples. *IAMURE International Journal of Science and Clinical Laboratory*, *6*(1), 1-1.
- Rakasiwi, M. (2013). Efek Antiagregasi Platelet Ekstrak Etanol Buah Nanas (*Ananas comosus* Merr) pada Mencit Putih Jantan.
- Nurhayati, D., Sundara, Y., & Merdekawati, F. (2020). ISOLASI BROMELIN DARI BUAH NANAS (*Ananas comosus* L. Merr) DENGAN GARAM DAPUR. *Jurnal Riset Kesehatan Poltekkes Depkes Bandung*, *12*(2), 348-355.
- Murniati, Endyah. Sang Nanas Bersisik Manis di Lidah. (2012). Surabaya: Surabaya Intellectual Club. ISBN: 9799415748.
- Hanani, E. (2015). *Analisis Fitokimia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta.
- Maurer, H. R. (2001). Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *58*(9), 1234-1245.
- Rohmah, M. K. (2020). Uji Aktivitas Antiplatelet, Antikoagulan dan Trombolitik Alkaloid Total Daun Pepaya (*Carica papaya* L) secara in Vitro. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, *7*(2), 1-20.
- Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Tareq, A. M., Nainu, F., Cicia, D., ... & Capasso, R. (2021). Bromelain a potential bioactive compound: a comprehensive overview from a pharmacological perspective. *Life*, *11*(4), 317.
- Pavan, R., Jain, S., & Kumar, A. (2012). Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnology research international*, 2012.

Fuentes, E., Guzmán, L., Alarcón, M., Moore, R., & Palomo, I. (2014). Thrombolytic/fibrinolytic mechanism of natural products. *Fibrinolysis Thrombolysis*, 107-121.

Nofianti, K. A., & Ekowati, J. (2019). O-Hydroxycinnamic derivatives as prospective anti-platelet candidates: In silico pharmacokinetic screening and evaluation of their binding sites on COX-I and P2Y12 receptors. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(6).

Saad, W. M. M., Ridwan, R., Lasim, N. S. M., Rapi, N. L. M., & Salim, F. (2019).

Determination and Quantification of p-Coumaric Acid in Pineapples (*Ananas comosus*) Extracts using Gradient Mode RP-HPLC. *Pharmacognosy Research*, 11(1).