

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR .....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	iii
INTISARI .....	iii
PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Penelitian .....	1
B. Perumusan Masalah .....	7
C. Keaslian Penelitian.....	8
D. Manfaat Penelitian .....	9
E. Tujuan Penelitian .....	9
TINJAUAN PUSTAKA .....	11
A. PLATELET.....	11
B. MORFOLOGI PLATELET .....	15
C. AKTIVASI DAN AGREGASI PLATELET .....	17
D. OBAT ANTIPLATELET .....	22
1. Aspirin dan penghambat enzim siklooksigenase .....	23
2. Sediaan oral turunan Thienopyridines .....	23
3. Glycoprotein platelet inhibitor .....	24
4. <i>Protease-activated receptor 1 inhibitor</i> (PAR1).....	24
5. Miscellaneous .....	24
E. METODE UJI AGREGASI PLATELET .....	25

F.	ACUTE PULMONARY TRHOMBOEMBOLISM MODEL.....	27
G.	Piper cubeba L.f. ....	31
	1.Taksonomi.....	31
	2.Morfologi .....	32
	3.Kandungan Kimia .....	33
	4.Efek Farmakologi.....	36
H.	Ekstraksi dan Isolasi .....	37
	a.Partisi cair-cair .....	39
	b.Kromatografi Cair Vakum (KCV) .....	39
	d.Kromatografi lapis tipis preparatif (KLTP) .....	40
I.	Identifikasi Senyawa .....	42
J.	Landasan Teori.....	43
K.	Kerangka Konsep.....	45
	METODE PENELITIAN.....	50
A.	Bahan .....	50
	1.Bahan Penelitian .....	50
	2.Subjek Uji .....	50
B.	Peralatan.....	51
C.	Jalannya Penelitian.....	51
	1.Penyiapan simplisia .....	51
	2.Pembuatan Ekstrak.....	51
	3.Fraksinasi dan Isolasi.....	52
	4.Uji Antitrombosis in vivo .....	56
D.	VARIABLE .....	59
E.	DEFINISI OPERASIONAL .....	60

F.	ANALISIS DATA .....	61
	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	65
A.	Preparasi Simplisia, Determinasi, dan Kelayakan Etik.....	65
B.	Ekstraksi Buah Kemukus .....	65
C.	Hasil Partisi Cair-Cair Ekstrak Etanol Buah Kemukus.....	67
D.	Fraksinasi dengan Kromatografi Cair Vakum .....	68
E.	Uji Antiagregasi Platelet fraksi Secara Invitro.....	70
F.	Hasil Pemisahan Fraksi dengan Kolom Silika Gravitasi .....	77
G.	Isolasi dengan Kromatografi Lapis Tipis Preparatif .....	79
H.	Uji Kemurnian Isolat.....	80
I.	Identifikasi Isolat .....	81
J.	Uji Antiagregasi Platelet secara Invitro dari Isolat Kemukus .....	85
K.	Uji Antitrombosis secara In Vivo dari Cubebin.....	97
	PEMBAHASAN UMUM .....	108
	KESIMPULAN DAN SARAN.....	117
	BAB VII.....	118
	DAFTAR PUSTAKA .....	118
	LAMPIRAN .....	131
	Lampiran 1. Hasil determinasi buah Kemukus .....	132
	Lampiran 2. Surat Keterangan Ethical Clearance .....	133
	Lampiran 3. Rendemen Ekstrak, Fraksi, dan Isolat .....	134
	Lampiran 4. Gambar fraksi hasil KCV .....	135
	Lampiran 5. Hasil uji antiplatelet fraksi secara invitro .....	136
	Lampiran 6. Gambar fraksi hasil kromatografi kolom.....	142
	Lampiran 7. Gambar isolat buah kemukus .....	143

Lampiran 8. Kuantifikasi kadar isolat yang terdapat dalam ekstrak etanol dengan densitometri.....	144
Lampiran 9. Hasil uji antiagregasi platelet isolat secara invitro .....	146
Lampiran 10. Analisis statistika jumlah kematian tiap kelompok dengan uji chi square	151
Lampiran 11. Analisis statistika waktu onset kematian tiap kelompok dengan uji non parametrik Kruskal Wallis dan Mann Whitney Post Hoc Test .....	157
Lampiran 12. Analisis statistika jumlah trombus tiap kelompok dengan uji non parametrik Kruskal Wallis dan Mann Whitney Post Hoc Test .....	173
RINGKASAN DISERTASI.....	197
DISSERTATION SUMMARY .....	176
PERSETUJUAN ARTIKEL PUBLIKASI 1 .....	177
PERSETUJUAN ARTIKEL PUBLIKASI 2 .....	178

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pembagian kelompok perlakuan mencit pada <i>acute pulmonary thromboembolism model</i> .....	57
Tabel 2. Berat fraksi hasil KCV .....	69
Tabel 3. Persentase inhibisi dari fraksi hasil KCV .....	73
Tabel 4. Spektrum <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR isolat <i>P. cubeba</i> dalam MeOD.....	83
Tabel 5. Persen penghambatan agregasi platelet oleh cubebin .....	86
Tabel 6. Jumlah dan onset kematian pada uji antitrombosis invivo .....	98

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme terjadinya trombus .....	14
Gambar 2. Perbedaan platelet yang teraktivasi dan tidak teraktivasi.....	16
Gambar 3. Pembuluh darah yang mengalami pembentukan trombus.....	18
Gambar 4. Aktivasi platelet .....	19
Gambar 5. Target-target pada obat antiplatelet.....	20
Gambar 6. Agonis platelet dan reseptornya .....	21
Gambar 7. Perubahan kerapatan optik platelet akibat adanya agonis platelet .....	26
Gambar 8. Trombosis pada arteri dan vena .....	30
Gambar 9. Senyawa lignan pada <i>P. cubeba</i> .....	35
Gambar 10. Skema kerja ekstraksi dan isolasi.....	63
Gambar 12. Skema isolasi <i>P. cubeba</i> .....	64
Gambar 13. Profil KLT hasil fraksinasi cair-cair.....	67
Gambar 14. Profil KLT fraksi hasil KCV dibandingkan dengan ekstrak etanol <i>P. cubeba</i> .....	69
Gambar 15. Persentase penghambatan platelet secara <i>in vitro</i> dari fraksi .....	74
Gambar 16. Profil KLT fraksi hasil kromatografi kolom gravitasi.....	78
Gambar 17. Profil KLT isolat hasil KLTP.....	79
Gambar 18. Uji kemurnan isolat dengan KLT.....	80
Gambar 19. Uji kemurnian dengan HPLC.....	81
Gambar 20. Spektrum <sup>13</sup> C NMR isolat dibandingkan dengan cubebin ( <i>References</i> ) .....	82
Gambar 21. Spektrum <sup>1</sup> H NMR isolat dibandingkan dengan cubebin ( <i>References</i> ) .....	83
Gambar 22. Spektrum MS isolat <i>P. cubeba</i> .....	85
Gambar 23. Spektrum IR isolat <i>P. cubeba</i> .....	85
Gambar 24. Struktur kimia cubebin.....	85
Gambar 25. Persentase penghambatan isolat cubebin pada platelet yang diinduksi epinefrin .....	88
Gambar 26. Profil Penghambatan Agregasi Platelet oleh isolat cubebin dengan induksi epinefrin .....	88

Gambar 27. Persentase penghambatan yohimbin pada platelet yang diinduksi epinefrin	89
Gambar 28. Profil Penghambatan Agregasi Platelet oleh Yohimbin dengan induksi epinefrin .....	90
Gambar 29. Persentase penghambatan isolat cubebin pada platelet yang diinduksi trombin .....	91
Gambar 30. Profil Penghambatan Agregasi Platelet oleh cubebin dengan induksi trombin .....	92
Gambar 31. Struktur kimia FR171113.....	93
Gambar 32. Persentase penghambatan FR171113 pada platelet yang diinduksi trombin	93
Gambar 33. Profil Penghambatan Agregasi Platelet oleh FR171113 dengan induksi trombin.....	94
Gambar 34. Jumlah kematian dan persen proteksi isolat dibandingkan dengan kontrol negatif .....	99
Gambar 35. Onset kematian pada isolat dibandingkan dengan kontrol negatif.....	100
Gambar 36. Grafik rata-rata jumlah trombus tiap bidang tampak (n=5) .....	102
Gambar 37. Histologi jaringan paru mencit yang diinduksi kolagen-epinefrin dengan pewarnaan HE dan perbesaran 40x (K: Kongesti, T: Trombus, H: Hemoragi) .....	104
Gambar 38. Histologi jaringan otak mencit yang diinduksi kolagen-epinefrin dengan pewarnaan HE dan perbesaran 40x (K: Kongesti, T: Trombus, H: Hemoragi) .....	106
Gambar 39. Histologi jaringan jantung mencit yang diinduksi kolagen-epinefrin dengan pewarnaan HE dan perbesaran 40x (K: Kongesti, T: Trombus, H: Hemoragi) .....	106

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil determinasi buah Kemukus .....	132
Lampiran 2. Surat Keterangan Ethical Clearence .....	133
Lampiran 3. Rendemen Ekstrak, Fraksi, dan Isolat .....	134
Lampiran 4. Gambar fraksi hasil KCV .....	135
Lampiran 5. Hasil uji antiplatelet fraksi secara invitro .....	136
Lampiran 6. Gambar fraksi hasil kromatografi kolom.....	142
Lampiran 7. Gambar isolat buah kemukus .....	143
Lampiran 8. Kuantifikasi kadar isolat yang terdapat dalam ekstrak etanol dengan densitometri.....	144
Lampiran 9. Hasil uji antiagregasi platelet isolat secara invitro .....	146
Lampiran 10. Analisis statistika jumlah kematian tiap kelompok dengan uji chi square	151
Lampiran 11. Analisis statistika waktu onset kematian tiap kelompok dengan uji non parametrik Kruskal Wallis dan Mann Whitney Post Hoc Test .....	157
Lampiran 12. Analisis statistika jumlah trombus tiap kelompok dengan uji non parametrik Kruskal Wallis dan Mann Whitney Post Hoc Test .....	173