

**UJI AKTIVITAS ANTIKOAGULAN EKSTRAK ETANOL 96 %
DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) SECARA *IN
VITRO***

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

Ahmad Al-Mutawakkil Rizalallah

16020201005

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
STIKES RUMAH SAKIT ANWAR MEDIKA
2020**

**UJI AKTIVITAS ANTIKOAGULAN EKSTRAK ETANOL 96 %
DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) SECARA *IN
VITRO***

SKRIPSI
diajukan oleh:

Ahmad Al-Mutawakkil Rizalallah
16020201005

Sidoarjo, 24 September 2020
telah dipertahankan di depan tim penguji
dan dinyatakan memenuhi syarat,

Menyetujui,

Dosen Pembimbing I

Martina Kurnia Rohmah, S.Si., M.Biomed

NIDN. 0701048902

Dosen Pembimbing II

Arista Wahyu Ningsih, S.Farm M.Si., Apt

NIDN. 0727038805

Dosen Penguji I

Djelang Zainuddin Fickri, S.Farm.,

M.Farm.Klin., Apt

NIDN. 0722108701

Dosen Penguji II

Butet Sinaga, S.Si., M.Farm., Apt

NIDN. 0920047101

Ditetapkan di : Sidoarjo
Tanggal : 24 September 2020

Mengetahui,

Ketua Program Studi S1 Farmasi



Yani Ambari, S.Farm, M.Farm., Apt

NIDN. 0703018705

PERNYATAAN ORISINAL SKRIPSI

Saya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : AHMAD AL-MUTAWAKKIL RIZALALLAH
Tempat & Tanggal Lahir : Sidoarjo, 17 November 1997
Alamat : Jl. KH. Abu Sofyan Wetan Kalanganyar Sedati Sidoarjo
Nomor Induk Mahasiswa : 16020201005
Program Studi : S1-FARMASI
Angkatan : 2016
Nomor Telp. Rumah : -
Nomor HP : 081559784161

Dengan ini saya menyatakan yang sebenarnya:

1. Bahwa naskah skripsi ini benar-benar orisinal, dan dibuat oleh saya sendiri
2. Bahwa saya tidak menjiplak karya ilmiah milik orang lain
3. Bahwa naskah ini sepenuhnya saya belum ada yang membuat atau telah dipublikasikan atau pernah ditulis dan / atau diterbitkan oleh orang lain
4. Bahwa setiap pendapat orang lain yang saya kutip, selalu saya cantumkan sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila pernyataan saya tidak benar dan dikemudian hari ternyata ada pihak lain yang mengklaim sebagai tulisannya yang saya jiplak, maka saya akan mempertanggungjawabkan sendiri tanpa melibatkan dosen pembimbing dan/ ataupun Program Studi S1-Farmasi STIKES Rumah Sakit Anwar Medika.

Sidoarjo, 24 September 2020

AHMAD AL-MUTAWAKE



Uji Aktivitas Antikoagulan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum Ruiz & Pav*) Secara *In Vitro*

ABSTRAK

Hemostasis merupakan suatu keadaan kompleks yang mengontrol perdarahan dengan tujuan mempertahankan keenceran darah agar tetap mengalir. Pemicu terjadinya hiperkoagulasi yang menyebabkan adanya peningkatan trombus (thrombosis) dan sumbatan dapat disebabkan oleh faktor internal maupun eksternal. Efek samping dan permasalahan pengobatan antikoagulan menjadi penyebab pentingnya penemuan alternatif pengobatan antikoagulan dari bahan alam yang dapat memperpanjang waktu pembekuan darah secara aman. Penelitian ini bertujuan untuk menggali potensi bahan alam berupa daun sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai antikoagulan. Penelitian ini merupakan jenis penelitian experimental control study dengan menggunakan kontrol negatif (darah+placebo) dan kontrol positif (darah+heparin). Ekstrak etanol 96% daun sirih merah lalu dibuat dengan 3 variasi konsentrasi yaitu 1, 1,5, dan 2 mg/ml. Penelitian dilakukan dengan cara melihat persen (%) inhibisi koagulasi yang dilihat dari nilai *Clotting Time* (CT) dengan Metode Lee and White, aPTT dan PT. Hasil analisis statistik dengan SPSS menunjukkan bahwa data berdistribusi normal (Shapiro Wilk, $p>0,05$) dan ada beda dengan kontrol negatif dan positif (One way Anova, F_{hitung} CT = 23,797 ; F_{hitung} APTT = 23,391; ; F_{hitung} PT= 62,391 dan $p=0,000$). Analisis pengaruh (Regresi linier) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol 96% 1, 1,5, dan 2 mg/ml memiliki pengaruh yang signifikan terhadap % inhibisi koagulasi yang ditunjukkan dengan nilai ($F_{Hitung} > F_{Tabel}$) dan $p=0,000$ ($p<0,05$). Dengan uji korelasi Pearson diketahui bahwa terhadap pola hubungan yang berlawanan antara konsentrasi 1, 1,5, dan 2 mg/ml yang artinya makin tinggi konsentrasi etanol 96%, maka makin rendah % inhibisi koagulasi. Penelitian ini telah membuktikan bahwa terhadap aktivitas antikoagulan yang signifikan dari ekstrak etanol 96% daun sirih merah secara *in vitro*. Perlu ada penelitian lebih lanjut untuk melihat jalur koagulasi yang dipengaruhi, uji aktivitas fraksi alkaloid total, dan aktivitas antikoagulan daun sirih merah secara *in vivo*.

Kata kunci : Daun Sirih Merah, Antikoagulan, *Clotting Time*, *Activated Partial Thromboplastine Time*, *Prothrombine Time*

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan limpahan rahmat, karunia, dan hidayah-Nya sehingga penyusunan Skripsi yang berjudul "**Uji Aktivitas Antikoagulan Ekstrak Etanol 96 %Daun Sirih Merah (*piper crocatum ruiz & pav*) Secara *In Vitro***" dapat diselesaikan. Skripsi ini untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana dalam bidang Farmasi di STIKES Rumah Sakit Awar Medika.

Proposal skripsi ini dapat diselesaikan atas bimbingan, pengarahan, dan bantuan banyak pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Allah SWT, kedua orang tua penulis M. Syaiful Anam dan Umi Salamah yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materi serta doa yang tiada henti-hentinya kepada penulis.
2. Kepada Saya sendiri yang sudah berusaha mengerjakan proposal skripsi.
3. Dr. Abd. Syakur, M.Pd selaku Ketua STIKES Rumah Sakit Anwar Medika
4. Ibu Yani Ambari, S.Farm, M.Farm, Apt, selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi.
5. Ibu Martina Kurnia Rohmah, S.Si., M Biomed. selaku Dosen Pembimbing Akademik dan Dosen Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan arahan selama penyusunan proposal skripsi.
6. Ibu Arista Wahyu Ningsih, S. Farm, M. Si, Apt selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan pengarahan selama penyusunan proposal skripsi.
7. Seluruh jajaran Dosen dan Tenaga Kependidikan STIKES Rumah Sakit Anwar Medika yang telah banyak memberikan ilmu dan pelajaran berharga.
8. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2016 yang telah senantiasa memberikan dukungan dan semangat kepada penulis dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penulisan Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu saran dan kritik dari pembaca sangat diharapkan. Semoga Proposal Skripsi ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan. Semoga Allah SWT memberikan pahala yang berlipat ganda kepada semua pihak yang membantu penulis. Selain itu, semoga ilmu yang penulis peroleh dapat bermanfaat bagi penulis, masyarakat, dan pengetahuan. Amin.

Sidoarjo, 24 Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	1
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN ORISINAL SKRIPSI	iii
ABSTRAK.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Hipotesis Masalah.....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Hemostasis.....	7
2.2 Pembekuan Darah (Koagulasi).....	8
2.2.1 Jalur Intrinsik	10
2.2.2 Jalur Ekstrinsik.....	11
2.2.3 Jalur Bersama.....	11
2.3 Obat Antikoagulan.....	12
2.3.1 Heparin.....	13
2.3.2 Warfarin	14
2.4 Tanaman Sirih Merah	14
2.5 Aktivitas Alkaloid sebagai Antikoagulan.....	15
2.6 Mekanisme Alkaloid sebagai Antikoagulan.....	16
2.7 Aktivitas Flavonoid sebagai Antikoagulan.....	17
2.8 Mekanisme Flavonoid sebagai Antikoagulan.....	18
2.9 Aktivitas Saponin sebagai Antikoagulan.....	20

2.10 Mekanisme Saponin sebagai Antikoagulan.....	21
2.11 Aktivitas Tanin sebagai Antikoagulan	22
2.12 Mekanisme Tanin sebagai Antikoagulan	22
2.13 Pemeriksaan CT.....	23
2.14 Pemeriksaan aPTT	23
2.16 Pemeriksaan PT	24
BAB III METODE PENELITIAN	25
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	25
3.2 Jenis Penelitian	26
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
3.4 Alat dan Bahan Penelitian	26
3.5 Metode Kerja	27
3.5.1 Persiapan Bahan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah	27
3.5.2 Preparasi Perlakuan	28
3.5.2 Uji Kelayakan Etik	28
3.5.3 Penjaringan Subjek.....	29
3.5.4 Prosedur Pengambilan Sampel Darah Pasien	29
3.5.5 Prosedur Pembuatan Larutan Baku Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah	30
3.5.6 Prosedur Pemeriksaan CT dengan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah	30
3.5.7 Prosedur Pemeriksaan APTT dengan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah	31
3.5.8 Prosedur Pemeriksaan PT dengan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah	31
3.6 Analisis Data.....	31
BAB IV DATA HASIL PENGAMATAN	33
4.1 Hasil Identifikasi Tumbuhan	33
4.2 Hasil Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah	33
4.3 Hasil Uji Aktivitas Antikoagulan Berdasarkan Nilai CT	34
4.3.1 Hasil Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap Persentase Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai CT.....	34
4.3.2 Hasil Uji Beda Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah ...	35

4.3.3 Hasil Uji Pengaruh Aktivitas Antikoagulan Semua Konsentrasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap % Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai CT	37
4.3.4 Hasil Uji Hubungan Aktivitas Antikoagulan Semua Konsentrasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap % Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai CT	38
4.3.5 Hasil Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT	38
4.3.6 Hasil Uji Beda Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT	40
4.3.7 Hasil Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap Persentase Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai PT	41
4.3.8 Hasil Uji Beda Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai PT.....	42
BAB V PEMBAHASAN	45
BAB VI PENUTUP	50
6.1 Kesimpulan	50
6.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN.....	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Jalur Pembekuan Darah (<i>Coagulation Cascade</i>) yang Terdiri dari Jalur Intrinsik, Jalur Intrinsik dan Jalur Bersama.....	8
Gambar 2.2	Struktur Kimia Heparin	13
Gambar 2.3	Struktur Kimia Warfarin.....	14
Gambar 2.4	Tanaman Sirih Merah	14
Gambar 2.5	Struktur Dasar Alkaloid.....	16
Gambar 2.6	Mekanisme Alkaloid sebagai Antikoagulan.....	16
Gambar 2.7	Struktur Alkaloid Pellitorine	17
Gambar 2.8	Struktur Dasar Flavonoid	18
Gambar 2.9	Struktur Senyawa Golongan Flavonoid.....	18
Gambar 2.10	Struktur Dasar Saponin.....	21
Gambar 2.11	Struktur Dasar Tanin	22
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian	25
Gambar 4.1	Grafik Persentase Inhibisi Koagulasi	34
Gambar 4.2	Grafik Hubungan Aktivitas Antikoagulan.....	39
Gambar 4.3	Grafik Waktu Koagulasi Berdasarkan Nilai APTT	39
Gambar 4.4	Grafik Waktu Koagulasi Berdasarkan Nilai PT	42

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Faktor Pembekuan Darah	10
Tabel 3.1	Standar Nilai Normal Pengukuran Kondisi Fisik Subjek.....	29
Tabel 3.2	Analisis Data Yang Digunakan	31
Tabel 4.1	Uji Fitokimia Hasil Ekstraksi	33
Tabel 4.2	Hasil Rata-Rata % Inhibisi Koagulasi.....	35
Tabel 4.3	Hasil Analisis Uji Normalitas Berdasarkan Nilai CT.....	35
Tabel 4.4	Hasil Analisis Uji Beda Berdasarkan Nilai CT	36
Tabel 4.5	Hasil Analisis Uji LSD Berdasarkan Nilai CT	37
Tabel 4.6	Hasil Analisis Uji Pengaruh Berdasarkan Nilai CT	37
Tabel 4.7	Hasil Analisis Uji Hubungan Berdasarkan Nilai CT.....	38
Tabel 4.8	Hasil Rata-Rata Waktu Koagulasi Berdasarkan Nilai APTT.....	40
Tabel 4.9	Hasil Analisis Uji Normalitas Berdasarkan Nilai APTT.....	40
Tabel 4.10	Hasil Analisis Uji Beda Berdasarkan Nilai APTT	41
Tabel 4.11	Hasil Analisis Uji LSD Berdasarkan Nilai APTT	42
Tabel 4.12	Hasil Rata-Rata Waktu Koagulasi Berdasarkan Nilai PT	43
Tabel 4.13	Hasil Analisis Uji Normalitas Berdasarkan Nilai PT	43
Tabel 4.14	Hasil Analisis Uji Beda Berdasarkan Nilai PT.....	44
Tabel 4.15	Hasil Analisis Uji LSD Berdasarkan Nilai PT	45

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
aPTT	: <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>
AT-III	: Anti Trombin-III
HMWK	: <i>high molecular weight kininogen</i>
HUVEC	: <i>human umbilical vein endothelial cell</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
Ion Ca ²⁺	: Ion Kalsium
Kaskade	: Reaksi Berangkai
LSD	: <i>least significantly difference</i>
PAI-1	: <i>Plasmin Activator Inhibitor-1</i>
PK	: Prekallikrein
PL	: <i>Phospholipid</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
TF	: <i>Tissue factor</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Faktor-α</i>
TX-A ₂	: Tromboksan yang teraktivasi
TPA	: <i>Tissue Plasminogen Activator</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hemostasis merupakan suatu keadaan kompleks yang mengontrol perdarahan dengan tujuan mempertahankan keenceran darah agar tetap mengalir (Bowman and Rand, 2008). Proses ini meliputi pembentukan agregat platelet, pembekuan darah (koagulasi), dan pelarutan bekuan darah oleh protein plasma (trombolitik). Sistem agregasi platelet, koagulasi, dan trombolitik terjadi secara alami dalam kondisi normal tubuh apabila terjadi luka (Palta *et al.*, 2014). Sistem hemostatis memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan saat terdapat kerusakan pada pembuluh darah dan mekanisme proteksi saat terjadi perdarahan akibat cedera. Komponen yang berperan dalam proses hemostasis antara lain trombosit, faktor pembekuan darah, serta faktor lisis bekuan (Durachim, 2018).

Salah satu tahapan penting dalam hemostasis adalah proses pembekuan darah (koagulasi). Koagulasi terdiri dari 2 jalur yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik yang keduanya akan bertemu pada jalur bersama. Jalur intrinsik diawali dengan terpaparnya faktor XII, prekallikrein, HMWK oleh permukaan yang bermuatan negatif. Sedangkan, mekanisme awal jalur ekstrinsik dimulai dari tempat cedera jaringan dengan faktor jaringan yang berekspresi pada sel endotel. Pada jalur intrinsik membutuhkan reaksi kaskade (berangkai), dimana pengaktifan satu faktor akan mengakibatkan pengaktifan bentuk penerus berikutnya. Pada jalur ini melibatkan aktivasi faktor XII (Faktor Hageman), XI (Plasma Tromboplastin), IX (Chrismast Factor), faktor VIII, dan platelet phospholipid (PL) kemudian masuk ke dalam jalur bersama. Faktor-faktor ini yang akan mengaktifkan faktor X dengan bantuan faktor VIII, fosfolipid dan ion Ca^{2+} (Riddel, 2007).

Jalur ekstrinsik memerlukan pelepasan faktor jaringan (*Tissue Factor*) yaitu faktor III yang secara simultan mengaktifkan faktor VII untuk masuk ke dalam jalur bersama dan akhirnya dua jalur tersebut akan menyatu pada jalur bersama dimana faktor IX yang aktif dan faktor VII yang aktif dibantu dengan faktor VIII, fosfolipid dan ion Ca^{2+} akan mengaktifkan faktor X (Riddel, 2007).

Trombus merupakan gumpalan darah yang tebentuk pada dinding pembuluh darah dan berfungsi sebagai sumbat hemostatik pada saat terjadi luka atau kerusakan jaringan. Trombus terdiri dari platelet yang teragregasi dan benang fibrin. Trombus dapat terbentuk pada vena, arteri dan jantung (Bain, 2012). Meningkatnya aktivitas pembekuan darah (thrombosis) yang dipicu oleh hiperagregasi, hiperkoagulasi dan kegagalan lisis bekuan menyebabkan peningkatan jumlah thrombus dan menimbulkan adanya sumbatan (Dewoto, 2007). Sumbatan pada pembuluh darah dapat memicu penyakit seperti infark miokard (serangan jantung), emboli otak (sumbatan pada pembuluh darah otak), dan penyakit vaskuler lain (Grice *et al.*, 2009). Trombosis pada arteri akibat adanya plak aterosklerosis dapat menyebabkan serangan jantung dan stroke. Trombosis pada vena merupakan gangguan vaskuler yang sering terjadi setelah serangan jantung dan stroke (Gross dan Weitz, 2009). Insidensi gangguan trombosis yang terjadi pada arteri maupun vena sangat tinggi. Pada tahun 2014, sejumlah lebih dari 80 % usia 20 tahun lebih menderita penyakit jantung, dan lebih dari 13 % menderita *stroke* (American Heart Association, 2014).

Pemicu terjadinya hiperkoagulasi yang menyebabkan adanya peningkatan trombus (thrombosis) dan sumbatan dapat disebabkan oleh faktor internal maupun eksternal. Faktor internal biasanya berkaitan dengan gangguan genetik dan fisiologi seseorang, sedangkan faktor eksternal dapat berasal dari kondisi klinis akibat penyakit lain. Faktor internal pemicu hiperkoagulasi antara lain: mutasi pada gen Prothrombin (Bani-Hani, 2014), peningkatan jumlah fibrinogen akibat disfungsi fibrinogen (*dysfibrinogenemia*) (Hayes, 2002), *sindrome antiphospholipid antibody*, Peningkatan faktor VIII, gangguan *tissue plasminogen activator (TPA)*, dan peningkatan *plasmin activator inhibitor-1 (PAI-1)* (Thomas, 2001). Faktor eksternal dapat dipicu oleh kanker (Mirshasi *et al.*, 2015), diabetes mellitus (Carr, 2001), obesitas (Blokhin dan Lentz, 2013), trombosis (Bick *et al.*, 1998), trombositemia (Durachim, 2018), dan sejumlah penyakit lain.

Terapi pengobatan untuk mengatasi kelainan vaskuler selama ini menggunakan obat-obatan antitrombosis yang meliputi antiplatelet, antikoagulan, dan fibrinolisis. Antiplatelet merupakan agen yang digunakan untuk mencegah terjadinya agregasi platelet. Antikoagulan digunakan untuk mencegah dan

menurunkan aktivitas pembekuan darah (*coagulation cascade*) dan penurunan aktivitas polimerisasi benang fibrin, sedangkan fibrinolisis merupakan agen yang digunakan untuk melisikan trombus yang telah terbentuk akibat sistem hemostasis yang berlebihan (Gross dan Weitz, 2009).

Antikoagulan adalah zat yang digunakan untuk mencegah terjadinya pembekuan darah dengan jalan menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah, mekanisme ini mengikat kalsium atau menghambat pembekuan trombin yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan (Rosmiati dan Gan, 2007). Salah satu terapi farmakologi yang dapat digunakan sebagai antikoagulan adalah heparin yang dapat bekerja memperpanjang waktu pembekuan darah. Heparin berperan sebagai antikoagulan yang berikatan dengan faktor IX dan XI, namun interaksi yang paling berperan adalah dengan plasma antitrombin III (Faktor XVII) (Murray *et al.*, 2003). Heparin juga bekerja sebagai inhibitor faktor Xa yang menghambat proses pembekuan darah dan digunakan sebagai antikoagulan (Black *et al.*, 2014). Selain heparin, obat yang dapat digunakan sebagai terapi antikoagulan secara oral adalah warfarin. mekanisme warfarin adalah menghambat kerja vitamin K yang berperan dalam proses pembekuan darah (Olson *et al.*, 2009).

Beberapa evaluasi menunjukkan bahwa obat antikoagulan memiliki kelemahan, salah satunya pada penggunaan heparin yang memiliki efek samping dapat menyebabkan perdarahan, hal ini dikarenakan adanya penghambatan protease faktor pembekuan termasuk faktor IIa (trombin), Xa dan IXa (Dewoto, 2007). Pengobatan dalam kurun waktu yang lama digunakan untuk mencegah stroke pada kelompok yang beresiko, menyebabkan osteoporosis dan patah tulang spontan (Katzung, 1997). Resistensi pada obat heparin juga dapat menyebabkan stroke iskemik berulang (aliran darah ke otak berkurang akibat penyumbatan) bahkan kematian pada pasien. Resistensi ini terjadi karena peningkatan konsentrasi pada Faktor VIII (Georgiadis *et al.*, 2010).

Efek samping dan permasalahan pengobatan antikoagulan diatas menjadi penyebab pentingnya penemuan alternatif pengobatan antikoagulan dari bahan alam yang dapat memperpanjang waktu pembekuan darah secara aman. Penelitian terhadap tanaman sebagai alternatif pengobatan juga dapat dilakukan untuk

meningkatkan taraf kesehatan di Indonesia. Salah satu tumbuhan yang banyak digunakan masyarakat Indonesia sebagai pengobatan adalah tanaman Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav). Tanaman sirih merah merupakan tanaman merambat yang mudah tumbuh di dataran tinggi maupun dataran rendah sehingga banyak masyarakat yang memanfaatkan bagian dari tumbuhan Sirih Merah sebagai pengobatan. Beberapa penelitian menyebutkan, bahwa daun Sirih Merah memiliki senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid dan tanin (Safithri dan Fahma, 2008).

Penelitian antikoagulan yang sebelumnya dilakukan Khanif (2019) dengan ekstrak alkaloid total daun sirih merah terbukti memperpanjang CT (*Clotting Time*) pada konsentrasi tertinggi 1 mg/ml. Dari hasil uji aktivitas antikoagulan yang dilakukan secara *in vitro* dengan perlakuan masing-masing kontrol positif, kontrol negatif dan ekstrak alkaloid total daun sirih merah pada konsentrasi 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml, dan 1 mg/ml, ekstrak alkaloid total daun sirih merah terbukti memiliki aktivitas antikoagulan dengan efek antikoagulan pada % inhibisi dengan nilai 15.204% pada 0,1 mg/ml, 19.562% pada 0,5 mg/ml, dan nilai tertinggi 23.102% pada konsentrasi 1 mg/ml. Berdasarkan persamaan tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun Sirih merah berpotensi mempengaruhi waktu pembekuan darah dengan pemberian konsentrasi yang berbeda.

Pengujian *in vitro* antikoagulan ini dilakukan dengan mengukur waktu *clotting time* (CT), perpanjangan waktu uji *activated partial thromboplastin time* (aPTT) dan *prothrombin time* (PT) dengan menggunakan ekstrak etanol 96 % daun sirih merah pada konsentrasi yang berbeda untuk melihat aktivitas terbesar dari pengujian. Eksplorasi terkait aktivitas antikoagulan pada jalur intrinsik dan ekstrinsik juga sangat penting dilakukan untuk melihat secara detail efek antikoagulan yang dihasilkan, juga sebagai penelitian awal untuk memahami mekanisme efek antikoagulan ekstrak daun sirih merah. Adapun peran aplikatif nanti untuk menentukan penggunaan kandidat obat antikoagulan baru dengan kondisi vaskular yang berbeda pada gangguan faktor hemoregik (trombosit dan faktor pembekuan darah), resistensi fibrinolysis pada jalur intrinsik (Gailani dan Renne, 2007), kerusakan jaringan serta inflamasi pada jalur ekstrinsik (Chu, 2011).

Analisis data dilakukan dengan melihat perbedaan dan hubungan efek aktivitas dengan pemberian konsentrasi ekstrak etanol 96 % daun sirih merah terhadap nilai CT, aPTT dan PT. Penelitian ini diharapkan menjadi awal pengembangan obat antikoagulan baru dari bahan alam yang dapat mengatasi gangguan pembekuan darah secara spesifik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

- a. Apakah ada perbedaan pemberian ekstrak etanol 96 % daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 1,0 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2,0 mg/ml dengan kontrol positif dan negatif terhadap nilai CT, PT dan aPTT secara *in vitro*?
- b. Apakah ada hubungan antar konsentrasi 1,0 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2,0 mg/ml ekstrak etanol 96 % daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap nilai CT, PT dan aPTT secara *in vitro*?

1.3 Hipotesis Masalah

Berdasarkan rumusan masalah penelitian diatas, maka hipotesis yang di peroleh yaitu:

Hipotesis 1

H_0 : Tidak ada perbedaan pemberian ekstrak etanol 96 % daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 1,0 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2,0 mg/ml dengan kontrol positif dan negatif terhadap nilai CT, PT dan aPTT secara *in vitro*.

H_1 : Ada perbedaan pemberian ekstrak etanol 96 % daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 1,0 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2,0 mg/ml dengan kontrol positif dan negatif terhadap nilai CT, PT dan aPTT secara *in vitro*.

Hipotesis 2

H_0 : Tidak ada hubungan antar konsentrasi 1,0 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2,0 mg/ml ekstrak etanol 96 % daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap nilai CT, PT dan aPTT secara *in vitro*.

H_1 : Ada hubungan antar konsentrasi 1,0 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2,0 mg/ml ekstrak etanol 96 % daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap nilai CT, PT dan aPTT secara *in vitro*.

1.4 Tujuan Penelitian

- a. Untuk mengetahui perbedaan pemberian ekstrak etanol 96 % daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 1,0 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2,0 mg/ml dengan kontrol positif dan negatif terhadap nilai *clotting time* (CT), *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) secara *in vitro*.
- b. Untuk mengetahui ada atau tidak hubungan pemberian ekstrak etanol 96 % daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 1,0 mg/ml, 1,5mg/ml, dan 2,0 mg/ml dengan kontrol positif dan negatif terhadap nilai *clotting time* (CT), *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) secara *in vitro*.

1.5 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian diatas, makadiharapkan dapat memberi manfaat sebagai berikut:

a. Aspek Akademik

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi awal tentang mekanisme aktivitas antikoagulan ekstrak etanol 96 % daun sirih merah melalui nilai *clotting time* (CT), *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) secara *in vitro*.

b. Aspek Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan masyarakat sebagai bahan obat dari bahan alam Indonesia dalam pengobatan hiperkoagulasi yang mengarah pada thrombosis dan adanya sumbatan serta berakibat pada berbagai penyakit seperti Infark Miokard, Stroke, Emboli, dan gangguan vaskuler.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hemostasis

Hemostasis merupakan suatu proses yang kompleks untuk mengontrol pendarahan dan terdiri dari berbagai macam komponen dalam sistem pembekuan darah yang teraktivasi akibat rusaknya pembuluh darah. Proses ini meliputi pembentukan agregasi platelet, pembekuan darah (koagulasi), dan pelarutan bekuan oleh protein plasma. Proses hemostasis terjadi saat pembuluh darah mengalami vasokonstriksi akibat adanya luka jaringan, sehingga menyebabkan darah mengalir menuju bagian yang luka tersebut, kemudian terjadi mekanisme hemostasis.

Hemostasis terdiri dari tiga tahap yaitu (Murray *et al.*, 2009):

1. Agregasi Platelet

Pembentukan agregasi platelet, yaitu terikatnya trombosit dengan kolagen di bagian pembuluh darah yang mengalami cidera, kemudian trombosit yang terikat mengeluarkan ADP (*Adenosine Diphosphate*) dan membentuk tromboksan A₂ (Trombosit teraktifasi) yang memiliki sifat prothrombotik untuk mengaktifkan trombosit lain yang mengalir ditempat cidera dan meningkatkan agregasi trombosit. Jika trombosit diaktifkan, dapat berubah bentuk menjadi fibrinogen yang akan menggumpal dan membentuk sumbat hemostatik (pada hemostasis) atau trombus (pada thrombosis).

2. Pembekuan Darah (Koagulasi)

Yaitu pembentukan jaringan atau benang-benang fibrin yang mengikat agregasi platelet untuk membentuk sumbat hemostatik atau trombus yang lebih stabil. Sistem koagulasi akan memproduksi fibrin yang saling berikatan silang yang membentuk bekuan fibrin atau trombus yang memperkuat proses penutupan luka.

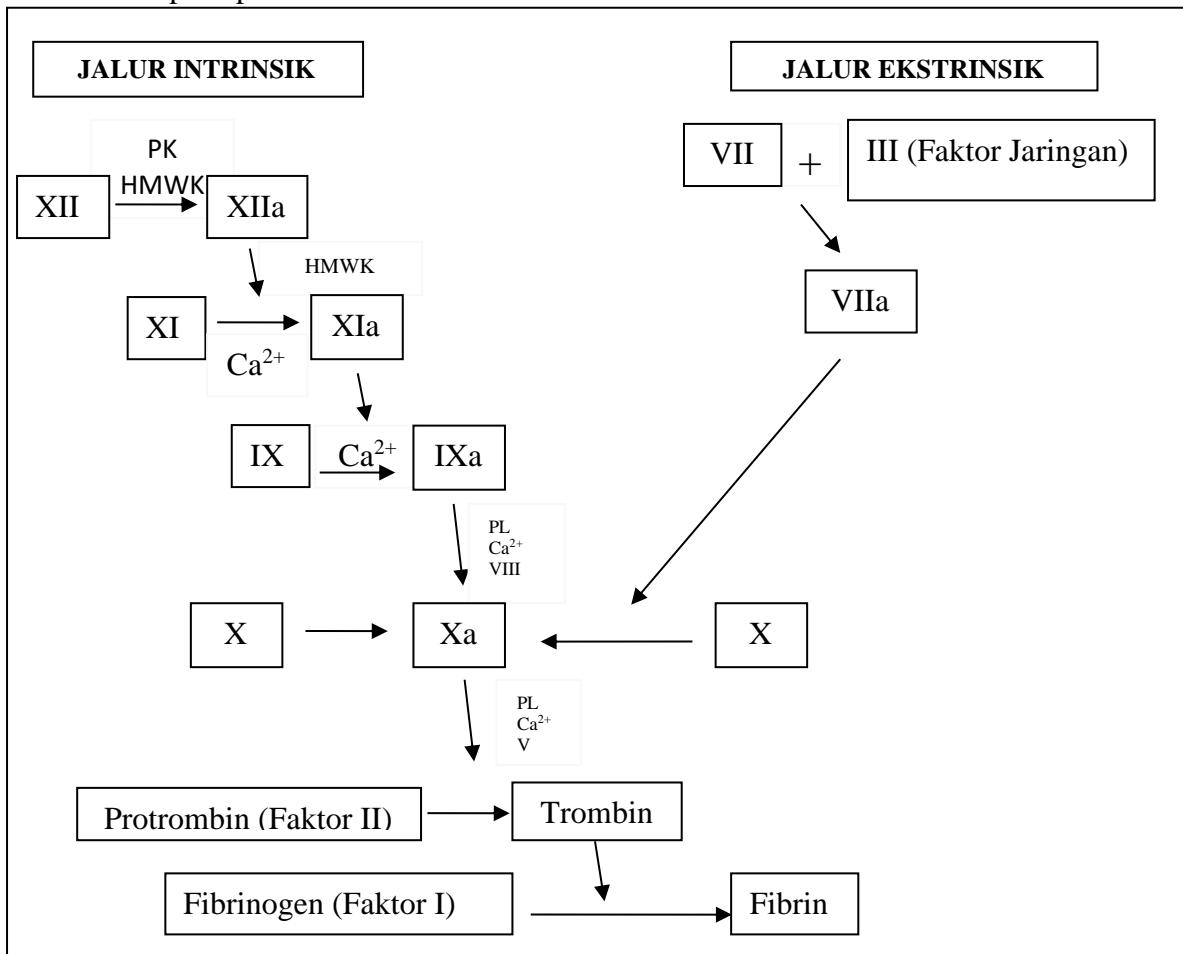
3. Trombolitik (Lisis Bekuan)

Proses trombolitik diperankan oleh plasmin, Plasmin merupakan serin protease yang beredar dalam bentuk zimogen inaktif plasminogen. Dimana proses terjadi pemecahan sumbat hemostatik atau trombus secara parsial atau total oleh plasmin. Secara normal sistem koagulasi berada dalam kesetimbangan

dinamis yang membentuk dan melarutkan bekuan fibrin secara terus menerus, proses tersebut bernama fibrinolisis atau trombolisis.

2.2 Pembekuan Darah (Koagulasi)

Pembekuan darah memiliki reaksi mendasar yaitu perubahan proteinplasma berupa faktor pembekuan darah menjadi fibrin (Ganong, 2008). Inisiasi proses koagulasi dapat terjadi melalui salahsatu dari dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Terlepas dari jalur mana yang merupakan proses awal, dua jalur tersebut akan menyatu menjadi jalur bersama yang merupakan jalur akhir. Berikut ini merupakan jalur pembekuan darah yang melibatkan berbagai faktor pembekuan darah seperti pada Gambar 2.1 berikut:



Gambar 2.1 Jalur Pembekuan Darah (Coagulation Cascade) yang Terdiri dari Jalur Intrinsik, Jalur Ekstrinsik dan Jalur Bersama (Murray et al, 2003)

Pembekuan darah terjadi melalui interaksi faktor pembekuan darah dengan reaksi proteolitik yang berurutan atau berangkai (*coagulation cascade*). Pada setiap

tahap, satu faktor pembekuan darah mengalami proteolysis dan menjadi protease yang aktif. Protein yang terbentuk mengakibatkan faktor pembekuan berikutnya aktif sampai akhir terbentuknya suatu bekuan fibrin yang memadat (Gunawan, 2007). Sampai saat ini terdapat 20 faktor pembekuan darah. Berikut ini merupakan daftar faktor pembekuan darah dijelaskan pada **Tabel 2.1**.

Tabel 2.1 Faktor Pembekuan Darah (Palta et al., 2014)

NOMOR FAKTOR PEMBEKUAN	NAMA FAKTOR PEMBEKUAN DARAH	FUNGSI	MASA HIDUP (JAM)	KONSENTRASI DALAM PLASMA (MG/L)
I	Fibrinogen	Pembentuk bekuan (<i>clot</i>)	90	3000
II	Protrombin	Aktivasi faktor I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C dan trombosit	65	100
III	TF (<i>tissue Faktor</i>)	Co faktor VIIa	-	-
IV	Calcium	Memfasilitasi ikatan faktor koagulasi pada phospholipid pada	-	-
V	Proaccelerin (Faktor Labil)	Co faktor kompleks X-protrombinase	15	10
VI	Tidak ditetapkan			
VII	Prokonvertin (Faktor stabil)	Mengaktifkan faktor IX dan X	5	0.5
VIII	Faktor Antihemofilia A	Co faktor kompleks IX-tenase	10	0.1
IX	Faktor Antihemofilia B (Faktor Christmas)	Mengaktifkan faktor X, membentuk kompleks tenase dengan faktor VIII	25	5
X	Faktor Stuart-Prower	Membentuk kompleks protrombinase dengan faktor V dan mengaktifkan faktor II	40	10
XI	Plasma thromboplastin	Mengaktifkan faktor IX	45	5
XII	Faktor Hageman	Mengaktifkan faktor XI, VII, dan prekallikinerin	-	-
XIII	Faktor penstabil fibrin	Pembentuk anyaman fibrin	200	30
XIV	Prekallikinerin (F Fletcher)	Serin protease zymogen	35	-
XV	HMWK (<i>High Molecul Weight Kininogen</i>) – (F Fitzgerald)	Co Faktor	150	-
XVI	VWF	Berikatan dengan VIII, memediasai adhesi platelet	12	10 µg/ml
XVII	Antitrombin III	Menghambat IIa, Xa dan protease lain	72	0.15 – 0.2 mg/ml
XVIII	Heparin coFaktor II	Menghambat IIa	60	-
XIX	Protease C	Menginaktivasi Va dan VIIa	0.4	-
XX	Protase S	Co Faktor untuk aktivase protein C	-	-

2.2.1 Jalur Intrinsik

Jalur ini disebut intrinsik karena menggunakan faktor-faktor yang terdapat dalam sistem vaskuler atau plasma. Pada jalur intrinsik membutuhkan reaksi kaskade (berangkai), dimana pengaktifan satu faktor akan mengakibatkan pengaktifan bentuk penerus berikutnya. Pada jalur ini melibatkan aktivasi faktor Faktor XII (Faktor Hageman/ Serine Protease), XI (Plasma Tromboplastin), IX (Chrisma Factor), Faktor VIII, Platelet Phospholipid (PL) kemudian masuk ke dalam jalur bersama. Faktor-faktor ini yang akan mengaktifkan faktor X aktif dengan bantuan faktor VIII, fosfolipid dan ion Ca^{2+} (Kiswari R, 2014).

Berbagai faktor yang menyebabkan aktivasi jalur intrinsik biasanya berkaitan dengan aktivasi berbagai faktor pembekuan darah pada jalur ini yaitu Faktor XII, XI, IX, VIII dan Platelet Phospholipid. Adanya peningkatan aktivitas pada jalur ini menyebabkan hiperkoagulasi dan thrombosis. Dalam rangkaian ini terdapat reaksi cascade (berangkai), pengaktifan salah satu prokoagulan akan mengakibatkan pengaktifan bentuk penerus berikutnya. Jalur intrinsik diawali dengan terpaparnya Faktor XII, Prekallikrein, HMWK oleh permukaan yang bermuatan negatif. Jalur intrinsik melibatkan aktivasi faktor kontak prekallikrein menjadi kallikrein, HMKW, dan faktor XII. Faktor-faktor ini berinteraksi pada permukaan untuk mengaktifkan faktor XI menjadi XIa, faktor IX menjadi faktor IXa. Faktor IXa bereaksi dengan faktor VIII, fosfolipid, dan ion Ca^{2+} untuk membuat faktor X menjadi faktor Xa. Bersama faktor V, faktor Xa mengaktifkan protrombin (Faktor II) menjadi thrombin dengan bantuan Vitamin K. Yang selanjutnya mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Dalam jalur intrinsik, faktor jaringan tidak berperan sebagai pemicu melainkan digunakan dalam perlekatan trombosit pada kolagen (Kiswari R, 2014).

Sejumlah kondisi yang dapat menyebabkan hiperkoagulasi melalui jalur ini antara lain mutasi pada gen Prothrombin (Bani-Hani, 2014), peningkatan jumlah fibrinogen akibat disfungsi fibrinogen (dysfibrinogenemia) (Hayes, 2002), Sindrome Antiphospholipid Antibody, Peningkatan Faktor VIII, gangguan *Tissue Plasminogen Activator (TPA)*, dan peningkatan *Plasmin Activator Inhibitor-1 (PAI-1)* (Thomas, 2001). Adanya gangguan seperti Diabetes Mellitus juga dapat menganggu hemostasis yang mengarah pada hiperkoagulasi sebab meningkatkan

kadar insulin dan glukosa darah menyebabkan peningkatan aktivitas Faktor VII, XI, dan XII (Carr, 2001).

2.2.2 Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik memerlukan pelepasan faktor jaringan (*Tissue Factor*) yaitu Faktor III atau tromboplastin dan yang secara simultan mengaktifkan faktor VII yang kemudian masuk ke jalur bersama dengan mengaktifkan faktor X. Faktor X aktif bersama Faktor V aktif (diaktivasi trombin), dengan dibantu ion Ca^{2+} dan fosfolipid untuk mengkatalis dan mengaktifasi protrombin menjadi trombin. Selanjutnya trombin bersama Ca^{2+} mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang berupa monomer. Fibrin monomer ini diubah Faktor XIII yang aktif (diaktivasi oleh trombin bersama ion Ca^{2+}) menjadi fibrin padat yang berupa polimer (Pratiwi D T, 2016). Faktor jaringan tidak terdapat di dalam darah, maka faktor ini merupakan faktor ekstrinsik koagulasi, dengan demikian disebut juga koagulasi jalur ekstrinsik (Baldy, 2005).

Peningkatan aktivitas pada jalur ekstrinsik biasanya dipicu oleh adanya kerusakan jaringan dan inflamasi. Beberapa bukti menunjukkan inflamasi menyebabkan hiperkoagulasi dan thrombosis melalui meningkatnya pembentukan fibrin seiring dengan meningkatnya ekspresi faktor inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan IL-8. Hiperkoagulabilitas akibat peningkatan aktivitas kerusakan jaringan (Faktor Jaringan/ *Tissue Factor*) berkaitan dengan sejumlah sindrom metabolismik (misalnya, aterosklerosis, hipertensi, diabetes mellitus tipe II, dan obesitas) dan manifestasi klinis lainnya (misalnya, kanker, sindrom antifosfolipid (APS) (Chu, 2011).

2.2.3 Jalur Bersama

Jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik akan bertemu pada jalur yang dinamakan jalur bersama, yaitu aktivasi Faktor X terjadi akibat reaksi jalur ekstrinsik dan intrinsik. Sebagian besar faktor pembekuan darah merupakan prekursor enzim proteolitik yang diketahui dengan zymogen dan bersirkulasi dalam keadaan tidak aktif. Sebagian besar prokoagulan dan antikoagulan diproduksi oleh hati kecuali Faktor III, IV dan VIII (Palta *et al.*, 2014). Pembentukan fibrin berlangsung jika Faktor X aktif dibantu oleh fosfolipid dan trombosit yang diaktivasi, memecah

protrombin, membentuk trombin. Selanjutnya trombin memecahkan fibrinogen menjadi fibrin.

Fibrin ini awalnya merupakan jeli yang dapat larut, distabilkan oleh Faktor XIII aktif, dan mengalami polimerisasi menjadi jaringan fibrin yang kuat dan menangkap trombosit dan sel-sel darah. Untaian fibrin kemudian memendek mendekatkan tepi-tepi dinding pembuluh darah yang cedera dan menutup daerah tersebut (Baldy, 2005).

2.3 Obat Antikoagulan

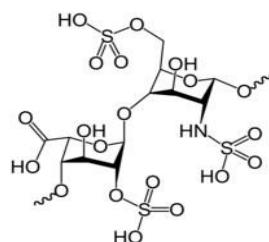
Antikoagulan adalah zat yang digunakan untuk mencegah terjadinya pembekuan darah. Antikoagulan digunakan untuk mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah yaitu dengan cara mengikat kalsium atau dengan menghambat pembentukan trombin yang di perlukan untuk mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan (Rosmiati dan Gan, 1995).

Antikoagulan parenteral yang paling sering digunakan adalah heparin. Heparin merupakan antikoagulan alami yang terdapat pada jaringan manusia dan hewan. Heparin diberikan secara subkutan atau intravena untuk mengobati trombolisis akut karena heparin tidak diabsorbsi dengan baik pada saluran cerna. Heparin memperpanjang masa pembekuan atau *Trombin Time* (TT), *Protrombin Time* (PT), dan *activation Partial Tromboplastin Time* (aPTT). Kompleks heparin-antitrombin dapat menghambat faktor XIa, faktor IXa, faktor Xa, dan trombin (Bain, 2012). Efek yang tidak diharapkan dari heparin adalah pendarahan. Heparin juga memiliki efek samping lain yang lebih jarang terjadi yaitu trombositopenia. Pemberian heparin dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan perdarahan dan osteoporosis (Bain, 2012).

Sedangkan obat antikoagulan oral yang sering digunakan adalah warfarin. Obat ini merupakan senyawa larut lemak dari derivate 4-hidroxycumarin atau indan-1,3-dione. Obat ini memiliki mekanisme yang berbeda dengan heparin. Obat tersebut termasuk antagonis vitamin K. Vitamin K sendiri dibutuhkan sebagai katalis dalam pembentukan faktor II, VII, XI dan X (Fedan, 2009).

2.3.1 Heparin

Heparin merupakan suatu glikosaminoglikan yang ditemukan pada granul sekresi sel-sel mast dan banyak terdapat di paru-paru. Dalam keadaan normal, heparin tidak dapat dideteksi dalam darah. Efek antikoagulan heparin timbul karena ikatannya dengan AT-III (Anti Trombin III). AT-III berfungsi menghambat protease faktor pembekuan termasuk faktor IIa (trombin), Xa dan IXa, dengan cara membentuk kompleks yang stabil dengan protease faktor pembekuan. Struktur kimia heparin ditunjukkan pada Gambar 2.2heparin memiliki berat molekul 5.000 – 30.000 dan memiliki afinitas kuat dengan antitrombin dan menghambat nyata pembekuan darah (Dewoto, 2007).

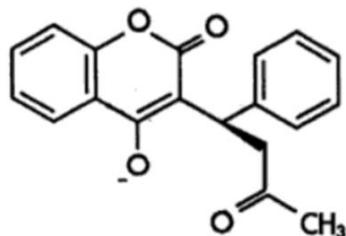


Gambar 2.2 Struktur Kimia Heparin (Dewoto, 2007).

Heparin bekerja singkat dan harus diberikan secara injeksi. Efek antikoagulannya membutuhkan antitrombin III, suatu inhibitor protease dalam darah yang membentuk kompleks 1:1 dengan trombin. Heparin meningkatkan kecepatan pembentukan kompleks 1:1000 kali lipat, menyebabkan inaktivasi trombin yang hampir instan (Neal, 2006). Pemberian secara subkutan dapat diberikan dengan dosis 5000unit setiap 812 jam. Karena bahaya pembentukan hematoma pada tempat penyuntikan, Heparin jangan pernah diberikan secara intramuskular. Heparin dikontraindikasikan pada pasien-pasien yang hipersensitif pada obat tersebut, pasien dengan perdarahan aktif atau dengan hemophilia dan trombositopenia. Kerja antikoagulan yang berlebihan dari Heparin diatasi dengan penghentian pemakaian obat tersebut. Jika perdarahan terjadi, pemberian suatu antagonis seperti protamin sulfat yang diindikasikan. Protamin merupakan suatu peptida yang sangat basa yang dikombinasikan dengan Heparin sebagai suatu pasangan ion untuk membentuk suatu kompleks stabil tanpa aktivitas antikoagulan (Katzung, 2014).

2.3.2 Warfarin

Warfarin adalah obat antikoagulan rute oral yang bekerja dengan menghambat kerja vitamin K, sehingga mencegah terjadinya pembekuan darah lebih lama. Warfarin sering di berikan pada pasien dengan resiko terbentuknya bekuan darah yang dapat daat menyebabkan tromboemboli, seperti pada penyakit kardiovaskular dan pasien dengan resiko stroke (Olson, *et al.*, 2009). Efek samping penggunaan obat warfarin yaitu pendarahan. Namun efek pendarahan ini dapat meningkat dengan faktor usia lanjut, penyakit ginjal kronis, kanker, disfungsi hati, hipertensi arteri, riwayat stroke, penyalahgunaan alkohol dan penggunaan secara bersamaan dengan obat antiplatelet (Harter, *et al.*, 2015).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Warfarin (Cairns, 2004).

2.4 Tanaman Sirih Merah

Menurut Sudewo (2005), Klasifikasi tanaman (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub-Kelas	: <i>Magnoliidae</i>
Ordo	: <i>Piperales</i>
Familia	: <i>Piperaceae</i>
Genus	: <i>Piper</i>
Spesies	: <i>Piper crocatum</i>



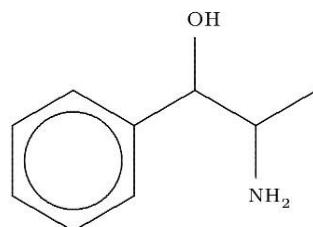
Gambar 2.4 Tanaman Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) (Windono, 2016)

Sirih merah biasanya dijadikan sebagai tanaman hias, namun saat ini banyak digunakan sebagai obat tradisional. Ciri khas tanaman tropis ini berbatang bulat, hijau keunguan dan tidak berbunga. Daunnya berangkai membentuk jantung hati dan bagian atasnya meruncing. Permukaan daunnya mengkilat dan tidak merata. Tanaman sirih merah tumbuh merambat di pagar atau pohon. Daunnya berasa pahit getir, beraroma wangi dan apabila dirobek, daunnya akan terasa lebih berlendir (Soedibjo, 1991). Tanaman sirih merah tumbuh subur dan bagus di daerah pegunungan. Bila tumbuh di daerah panas dengan sinar matahari langsung batangnya cepat mengering. Selain itu warna daunnya akan pudar. Padahal kemungkinan besar khasiatnya terletak pada senyawa kimia yang terkandung dalam warna merah daunnya (Solikah, 2006). Daun sirih merah memiliki kandungan kimia dengan khasiat tertentu yang disebut dengan metabolit sekunder, daun sirih merah menyimpan senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, tannin, terpenoid, *cyanogenic*, glukosida, saponin, glucasonilate, senyawa polevenolad dan asam amino non protein (Materia Medika, 2018). Senyawa flavonoid dan polevenolad memiliki sifat antioksidan, antidiabetik, antikanker, antiseptik, dan antiinflamasi (Safitri, 2008; Sudewo, 2005). Menurut Suhermanto (2013), ekstrak air daun sirih merah mengandung senyawa fenolik, flavonoid, tannin, dan alkaloid dengan kadar alkaloid total sebesar 543.75 ± 3.17 mg/g.

2.5 Aktivitas Alkaloid sebagai Antikoagulan

Alkaloid adalah suatu golongan senyawa organik yang terbanyak di temukan di alam. Semua alkaloid mengandung paling sedikit satu atom nitrogen yang biasanya bersifat basa dan dalam sebagian besar nitrogen ini merupakan bagian dari cincin heterosiklik (Lenny, 2006). Alkaloid berpotensi sebagai sumber obat yang berlimpah dan berefek farmakologis yang beragam. Sifat fisika-kimia yang besifat semipolar dan mampu berinteraksi dengan membran sel. Kontribusi atom N di dalam struktur memberikan efektifitas interaksi kimiawi dengan reseptor. Alkaloid yang bersifat lemah bermanfaat sebagai zat rekresional, alkaloid bersifat kuat bersifat Blocker atau Stimulan berbagai reseptor atau protein fungsional (Saifudin, 2013). Alkaloid dibagi menjadi 3 tipe yaitu alkaloid sejati, protoalkaloid dan pseudoalkaloid. Alkaloid sejati dibentuk dari asam amino yang mempunyai unsur N dalam sistem heterosiklik, memiliki aktivitas biologis, rasa pahit dan

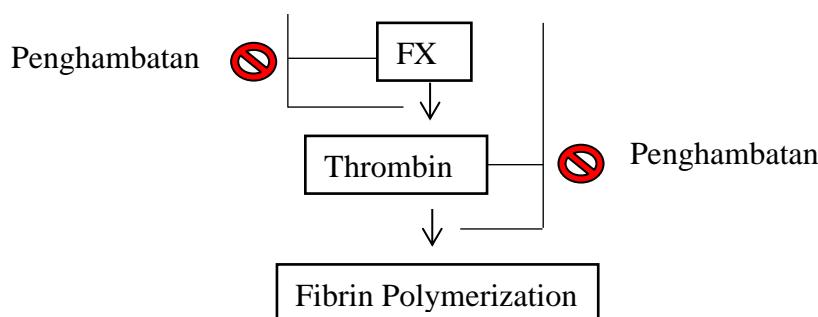
berbentuk padatan warna putih (Hanani, 2014). Adapun struktur dasar alkaloid ditunjukkan pada **Gambar 2.5**



Gambar 2.5 Struktur Dasar Alkaloid (Lenny, 2006)

2.6 Mekanisme Alkaloid sebagai Antikoagulan

Senyawa alkaloid pada tanaman sebanyak 25%-75% memiliki aktivitas terapeutik yang besar (Khan, 2016; Pervez *et al.*, 2016). Alkaloid memiliki beberapa aktivitas terapeutik seperti antitrombotik (Ku *et al.*, 2013), antitumor, antiplatelet (Tang *et al.*, 2009), dan anti inflamasi (Souto *et al.*, 2011). Menurut Ee *et al.*, (2009) senyawa pellitorine juga terdapat pada spesies piper. Senyawa pellitorine dapat berpotensi sebagai antikoagulan, dengan mekanisme menghambat jalur koagulasi darah secara ekstrinsik dan intrinsik melalui penghambatan produksi FX_a dan thrombin dalam HUVEC. juga menghambat sekresi TNF- α yang diinduksi PAI-1 (Ku *et al.*, 2013). Adapun mekanisme alkaloid sebagai antikoagulan ditunjukkan pada **Gambar 2.6**

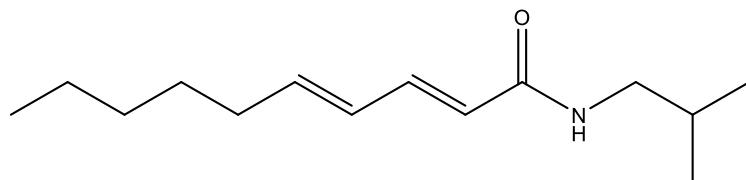


Gambar 2.6 Mekanisme Alkaloid sebagai Antikoagulan (Ku *et al.*, 2013)

Pellitorine (PLT), adalah senyawa amida aktif yang dikenal memiliki sifat insektisida, antibakteri dan antikanker. Aktivitas antikoagulan pellitorine diperiksa dengan memantau waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), waktu

prothrombin (PT), dan aktivitas trombin berbasis sel dan diaktifkan faktor X (FXa). Efek pellitorine pada ekspresi penghambat aktivator plasminogen tipe 1 (PAI-1) dan aktivator plasminogen tipe jaringan (t-PA) diuji dalam faktor tumor necrosis (TNF)- α yang diaktifkan sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs). Pengobatan dengan pellitorine menghasilkan aPTT dan PT yang berkepanjangan dan menghambat aktivitas trombin dan FXa. Alkaloid pellitorine juga menghambat produksi trombin dan FXa di HUVECs. Alkaloid ini menghambat polimerisasi fibrin yang dikatalisis trombin dan agregasi platelet. Sesuai dengan aktivitas antikoagulan, pellitorine menimbulkan efek antikoagulan pada tikus. Selain itu, pengobatan dengan pellitorine menghasilkan penghambatan produksi PAI-1 yang diinduksi TNF- α , dan pengobatan ini menghasilkan pengurangan yang signifikan dari rasio PAI-1 ke t-PA. Secara kolektif, senyawa pellitorine memiliki aktivitas antitrombotik dan menawarkan pengembangan sebagai obat antikoagulan baru (Ku *et al.*, 2013).

Jenis alkaloid pellitorine dan piperin telah terbukti memiliki aktivitas antikoagulan dengan memperpanjang proses *Clotting Time* (CT) dengan cara mencegah polimerisasi benang fibrin (Lee *et al.*, 2016) dan memperpanjang proses *activated partial thromboplastin time* (aPTT), dan *prothrombin time* (PT) (Ku *et al.*, 2013). Seperti alkaloid total daun sirih merah yang terbukti memperpanjang CT pada konsentrasi 1 mg/ml (Khanif, 2019). Adapun struktur alkaloid pellitorine ditunjukkan pada **Gambar 2.7**

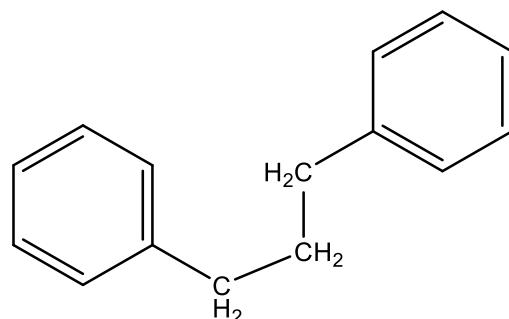


Gambar 2.7 Struktur Alkaloid Pellitorine (Ku et al., 2013)

2.7 Aktivitas Flavonoid sebagai Antikoagulan

Flavonoid adalah kelompok dengan berat molekul rendah berbasis inti 2-fenil-kromon yang merupakan biosintesis dari turunan asam asetat / fenilalanin dengan menggunakan jalur asam shikimat (Tian Yang *et al.*, 2018). Potensi senyawa aktif dari golongan Flavonoid berperan dalam mencegah terjadinya proses

pembekuan darah. Pendapat ini dikuatkan oleh Weliyani *et al.*, (2015) dan Tukan (2008) yang menyatakan bahwa senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak propolis *T. Laeviceps* berperan dalam proses pembekuan darah. karena kandungan flavonoid pada ekstrak tersebut cukup tinggi sekitar 50%. Menurut Gould dan Lister (2006) dalam Lessy *et al.*, (2013) menyatakan bahwa senyawa fitokimia dari golongan flavonoid dalam dunia kedokteran dimanfaatkan dalam pengobatan sebagai antikoagulan. Senyawa flavonoid sendiri, bekerja dengan cara mencegah terjadinya aglutinasi (berkumpulnya trombosit) pada saat terjadinya luka. Hal ini yang menyebabkan tidak terjadinya pembekuan darah pada saat pengujian senyawa Flavonoid dengan sampel darah. Senyawa flavonoid juga sering disebut sebagai pengencer darah karena khasiatnya yang mampu mencegah terjadinya penggumpalan pada darah. Adapun struktur dasar Flavonoid di tunjukkan pada gambar 2.8



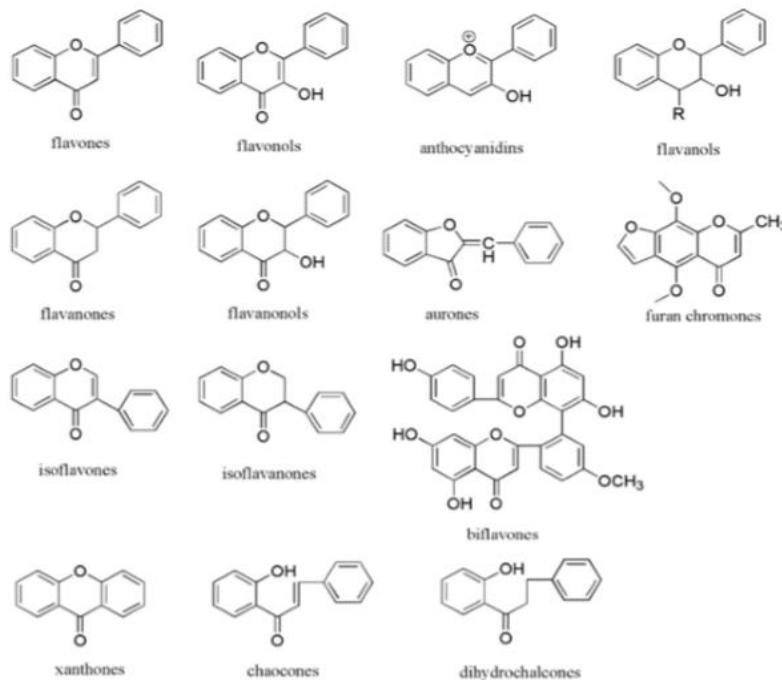
Gambar 2.8 Struktur Dasar Flavonoid (Illing *et al.*, 2017)

2.8 Mekanisme Flavonoid sebagai Antikoagulan

Beberapa penelitian mengenai Flavonoid menunjukkan banyak manfaat dari senyawa tersebut sebagai antikoagulan, salah satunya *Acalypha indica* L. Kandungan zat aktifnya berupa alkaloid, tannin, steroid, saponin, flavonoid, glikosida dan phenol (Mohan *et al.*, 2012). Kandungan flavonoid (quercetin) yang terdapat pada ekstrak *Acalypha indica* L. efektif untuk memperbaiki iskemia miokard (Mouli *et al.*, 2012). Flavonoid juga dapat menghambat peroksidasi lipid, agregasi platelet dan aktivitas enzim sikloksigenase dan lipooksigenase. Flavonoid seperti quercetin, kaempferol dan myrecetin diketahui berperan pada proses antiagregasi. Aktivitas antiagregasinya dengan jalan menghambat pembentukan tromboksan A2 (Kumar *et al.*, 2011). Mekanisme lain dari flavonoid adalah menghambat agregasi platelet melalui peningkatan kadar cAMP trombosit yang

distimulasi adenilat siklase atau penghambatan dari aktivitas cAMP phosphodiesterase (Gopinathan *et al.*, 2011). Dihydroquercetin adalah jenis flavonoid yang ditemukan pada *Larix dahurica*, jika diberikan bersama asam *alpha lipoic* pada tikus dapat menghambat adenosine diphosfat sehingga mencegah terjadinya agregasi platelet (Chernysheva *et al.*, 2014). Penelitian dari Retnaningsih *et al.*, (2011) juga menyebutkan bahwa flavonoid yang terdapat pada kacang koro dengan dosis 500 µgram/g BB dapat menekan terjadinya peningkatan jumlah platelet. Contoh lain dari ekstrak *Artemisia princeps*, yang kandungan utamanya flavonoid dapat menghambat aktivasi platelet dan koagulasi in vitro secara signifikan, mekanismenya melemahkan produksi TXB2 yang merupakan bentuk stabil dari TXA2 (Ryu *et al.*, 2013). Fraksi dari *Salvia miltiorrhiza bunge* yang kaya polipenol dan flavonoid juga dapat mengurangi hiperaktivasi platelet melalui penangkapan radikal bebas (Yang *et al.*, 2008). Kemudian ekstrak metanol kulit batang cempedak dengan kandungan flavonoid ter-isoprenilasi dapat memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi pada mencit galur Balb-C (Widyastuti, 2013). Putri *et al.*, (2014) telah melakukan pengujian terhadap Ekstrak etanol kubis merah dengan parameter penentuan waktu perdarahan. Flavonoid dalam kubis merah mampu menghambat adhesi, agregasi dan aktivasi platelet. Adapun struktur beberapa senyawa golongan flavonoid di tunjukkan pada gambar

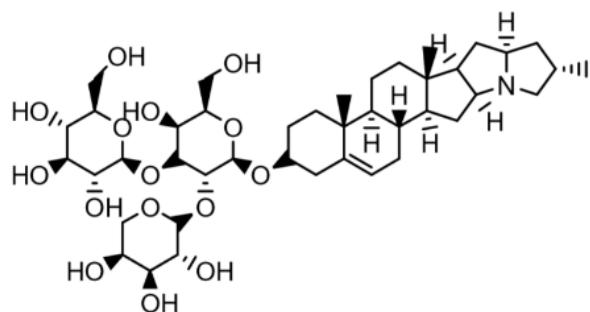
2.9



Gambar 2.9 Struktur Senyawa Golongan Flavonoid (Tian Yang *et al.*, 2018)**2.9 Aktivitas Saponin sebagai Antikoagulan**

Saponin merupakan glikosida yang memiliki aglikon berupa steroid dan triterpenoid. Saponin memiliki berbagai kelompok glikosil yang terikat pada posisi C3, tetapi beberapa saponin memiliki dua rantai gula yang menempel pada posisi C3 dan C17 (Vincken *et al.*, 2007). Struktur saponin tersebut menyebabkan saponin bersifat seperti sabun atau deterjen sehingga saponin disebut sebagai surfaktan alami (Mitra & Dangan, 1997; Hawley & Hawley, 2004). Saponin steroid tersusun atas inti steroid (C-27) dengan molekul karbohidrat (Hostettmann and Marston, 1995) dan jika terhidrolisis menghasilkan suatu aglikon yang dikenal saraponin. Saponin steroid terdapat pada tanaman monokotil seperti kelompok sansevieria (*Agavaceae*) (Boycea and Tinto, 2007), gadung (*Dioscoreaceae*) dan tanaman berbunga (*Liliacea*) (Negi *et al.*, 2013). Saponin triterpenoid tersusun atas inti triterpenoid dengan senyawa karbohidrat yang dihidrolisis menghasilkan aglikon yang dikenal sapogenin. saponin triterpenoid banyak terdapat pada tanaman dikotil seperti kacang-kacangan (*Leguminosae*), kelompok pinang (*Araliaceae*), dan *Caryophyllaceae* (Sparg *et al.*, 2004). Beberapa hasil penelitian telah menunjukkan tentang peran saponin triperpenoid sebagai senyawa pertahanan alami pada tanaman (Di Fabio *et al.*, 2014), dan beberapa anggota saponin triterpenoid juga telah diketahui memiliki sifat farmakologis yang menguntungkan (Shah *et al.*, 2016). Lebih dari 11 macam saponin telah teridentifikasi seperti dammaranes, tirucallanes, lupanes, hopanes, oleananes, taraxasteranes, ursanes, cycloartanes, lanostanes, cucurbitanes dan steroid. Sedangkan saponin yang umum ditemukan dalam hijauan tanaman pakan ternak adalah soyasapogenin, soyasapogenol, diosgenin, dioscin/protodioscin dan yamogenin (Low, 2015). Saponin memiliki berbagai macam sifat biologis seperti kemampuan hemolitik (Oda *et al.*, 2000; Woldemichael & Wink, 2001), aktivitas antibakterial (Avato *et al.*, 2006; Hassan *et al.*, 2007), antimolluska (Huang *et al.*, 2003), aktivitas antivirus (Gosse *et al.*, 2002), aktivitas sitotoksik atau anti kanker (Kuroda *et al.*, 2001; Yun, 2003; Agarwal, 2016), efek hipokolesterolemia (Singh & Basu, 2012) dan antiprotozoa (Delmas *et al.*, 2000; Mshvildadze *et al.*, 2000). Menurut Jaelani (2007) dan Kurniawati (2010), senyawa aktif saponin pada bawang merah juga berkhasiat sebagai Antikoagulan

selain berkhasiat sebagai ekspektoran, adapun struktur dasar saponin di tunjukkan pada gambar 2.10



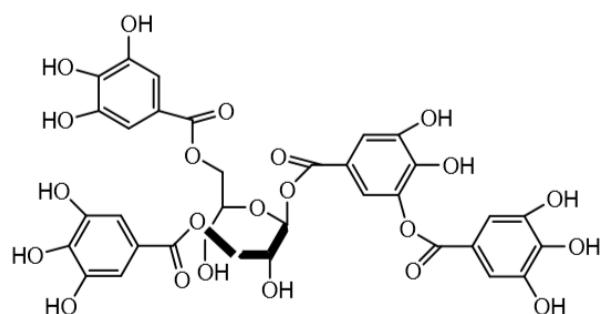
Gambar 2.10 Struktur Dasar Saponin (Noer *et al.*, 2012).

2.10 Mekanisme Saponin sebagai Antikoagulan

Beberapa penelitian epidemiologi menunjukkan korelasi antara fibrinogen, LDL (*low-density lipoprotein*), dan penyakit infark miokard akut. Kadar kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) yang tinggi berhubungan dengan kenaikan risiko penyakit infark miokard. Partikel LDL yang teroksidasi, baik protein maupun bagian lipidnya, diketahui terdapat dalam lesi aterosklerotik dan diinternalisasi oleh makrofag. Fibrinogen memegang peranan penting pada proses patologis tubuh seperti pada peradangan, aterogenesis, dan thrombogenesis. Proses peradangan di mediasi oleh hasil interaksi leukosit. Penimbunan fibrin menyebabkan pembentukan awal aterogenesis, menstimulasi proliferasi sel dan pembentukan kolagen di dalam lapisan intima pembuluh darah. Thrombogenesis diatur oleh keseimbangan antara koagulasi dan jalur fibrinolisis. Kerusakan dinding pembuluh darah menyebabkan jaringan tromboplastin mencetuskan jalur koagulasi. Fibrinogen juga terlibat dalam proses agregasi platelet. Ini adalah komponen penting dari jalur koagulasi. Peningkatan kadar fibrinogen plasma memicu keadaan protrombotik atau hiperkoagulasi. Kolesterol LDL merupakan penyebab penting terjadinya infark miokard. Beberapa penelitian observasional menunjukkan hubungan antara kolesterol LDL dan resiko infark miokard (Pineda *et al.*, 2009).

2.11 Aktivitas Tanin sebagai Antikoagulan

Tannin merupakan senyawa kimia yang kompleks, terdiri dari beberapa polifenol, dengan konsentrasi tertinggi ditemukan hampir setiap bagian dari tumbuhan, seperti daun, batang, akar, buah, dan biji (Khanbabae and Teunis, 2001). Efek farmakologi yang dimiliki tannin adalah sebagai astringent, healing, antiseptik, antioksidan, vasokonstriktor, hemostatik, anti pathogen mikroba, anti kanker dan anti diabetes (Bele *et al.*, 2010). Adapun struktur dasar tannin ditunjukkan pada gambar 2.11



Gambar 2.11 Struktur Dasar Tanin (Noer *et al.*, 2012)

2.12 Mekanisme Tanin sebagai Antikoagulan

Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkan dan sukar mengkristal, mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut (Desmiaty *et al.*, 2008). Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin memiliki peranan biologis yang kompleks mulai dari pengendap protein hingga pengkhelat logam. Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis (Hagerman, 2002). Antioksidan dalam pengertian kimia, merupakan senyawa pemberi elektron. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut bisa terhambat. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas,

dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas (Winarsi, 2007). Sehingga Tanin menunjang senyawa metabolit sekunder lain sebagai antioksidan yang dapat membantu tubuh mengurangi efek inflamasi karena radikal bebas, sehingga pencetusan koagulasi dapat dihindari. Mengingat pasien dengan penyakit seperti infark miokard dengan LDL yang tinggi sudah beresiko adanya inflamasi karena thrombosis (Yang *et al.*, 2008).

2.13 Pemeriksaan CT

Uji Antikoagulan pemeriksaan CT melihat Persen Inhibisi Koagulasi dengan mengamati Nilai CT yang menggunakan metode *Lee White*. metode ini digunakan untuk menentukan masa pembekuan darah yang diamati secara visual seperti cair, kental, sangat kental dan beku (Gandasoerata, 1992).

2.14 Pemeriksaan aPTT

Activation Partial Tromboplastin Time (aPTT) adalah uji yang dilakukan pada spesimen darah yang telah diberi sitrat. Plasma dikeluarkan dan dimasukkan ke dalam tabung sampel, tempat zat ini direkalsifikasi, ditambahkan suatu reagent yang mengandung faktor aktif permukaan seperti koalin dan fosfolipid. Uji ini dapat dilakukan secara manual, namun lebih sering dievaluasi dengan menggunakan instrument otomatis yang menggunakan reagent yang bersangkutan. aPTT menilai jalur koagulasi intrinsik dan jalur bersama (Sacher A R & Mc Pherson A R, 2004).

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang sensitif terhadap kelainan dalam jalur intrinsik (XII, XI, IX, dan VIII) dan kurang sensitif terhadap pemeriksaan defisiensi protrombin dan fibrinogen. Pemeriksaan aPTT ini ditunjukkan untuk mengetahui adanya defisiensi faktor pembekuan atau adanya inhibitor dalam jalur intrinsik. Jika waktu aPTT memanjang menunjukkan adanya defisiensi dari satu atau beberapa faktor pembekuan (prekalikrein, HMWK, faktor XII, XI, IX, VIII, X, V, II atau fibrinogen) atau adanya inhibisi pada proses koagulasi(heparin, lupus anti koagulan, fibrin-fibrinogen degradation product) atau karena adanya faktor inhibitor spesifik (Pediatri S, 2004).

Prinsip dari pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya bekuan yang terbentuk bila ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan aktivator serta ion kalsium kedalam plasma pada suhu 37°C. Reagent tromboplastin parsial adalah

fosfolipid sebagai pengganti platelet factor 3 (Suryaningrum WA, 2013). Menurut Santosa (2008), disebutkan bahwa waktu normal aPTT adalah 35-45 detik, juga dalam penelitian Suryaningrum (2013) disebutkan nilai normal aPTT berkisar 23,7-32,5 detik. Namun nilai normal ini ditentukan dari reagensia, cara pemeriksaan dan alat yang digunakan.

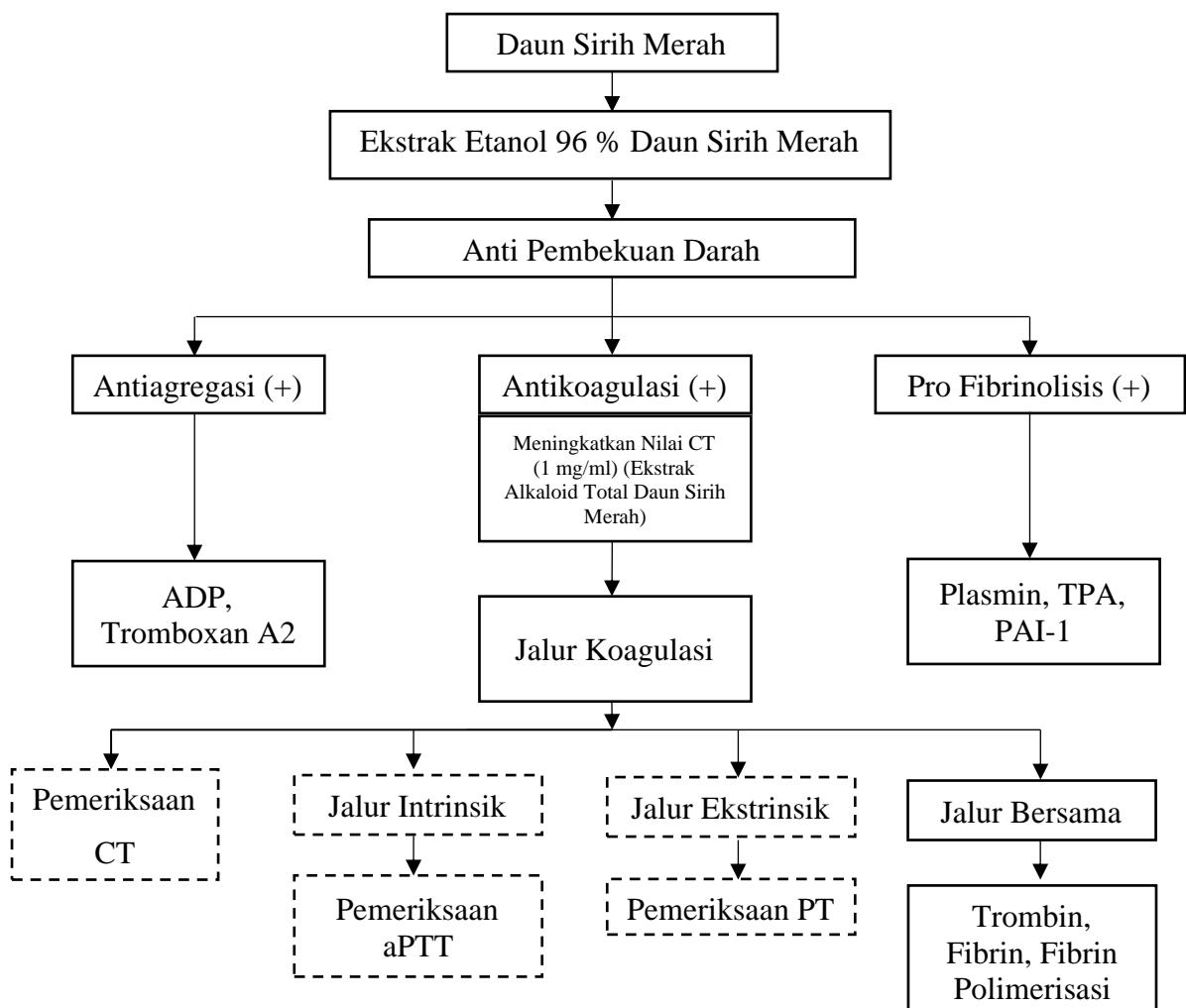
2.16 Pemeriksaan PT

Prothrombine Time (PT) adalah salah satu tes yang digunakan untuk mempelajari proses koagulasi. *Prothrombine Time* secara langsung menunjukkan defek potensial pada mekanisme pembentukan *clot* (Jalur Ekstrinsik) melalui analisis kemampuan membentuk *clot* dari faktor-faktor koagulasi lain yaitu *prothrombine*, *fibrinogen*, faktor V, faktor VII dan faktor X. Kekurangan *prothrombine* juga dapat digunakan untuk memantau keadaan-keadaan seperti *disfibrinogenemia*, efek heparin dan coumarin, gangguan fungsi hati, dan defisiensi vitamin K (Fishbach FT, 2003). Jika nilai PT normal dengan nilai aPTT, yang terganggu berada pada tingkat pertama jalur koagulasi (faktor VIII, IX, X, XI dan XII). Jika nilai aPTT normal sementara nilai PT abnormal menandai adanya defisiensi faktor VII. Jika nilai keduanya memanjang kemungkinan adanya defisiensi faktor I, II, V atau X. Secara bersamaan aPTT dan PT akan mendeteksi 95% kelainan koagulasi (Fishbach FT ,2003).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan

— : bagian yang tidak diteliti

----- : bagian yang diteliti

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian *experimental control study* dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 5 perlakuan yaitu: 1) Kontrol Positif (Heparin), 2) Kontrol Negatif (NaCl 0,9 %), 3) Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah Konsentrasi 1 mg/ml, 4) Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Konsentrasi 1.5 mg/ml, 5) Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah Konsentrasi 2 mg/ml. Masing – masing perlakuan diulang sebanyak 5 kali ulangan yang diketahui melalui perhitungan menurut (Federer,1963):

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

$$(5-1)(r-1) \geq 15$$

$$4r-5 \geq 15$$

$$4r \geq 20$$

$$r \geq 5$$

Keterangan:

t = Jumlah perlakuan

r = Jumlah ulangan

Penelitian ini menggunakan 5 orang Subjek dengan kriteria inklusi meliputi wanita berumur 20-25 tahun dengan kondisi sehat (kadar gula darah, tekanan darah, dan kadar kolesterol normal). Sejumlah 5 orang subjek mewakili 5 ulangan yang digunakan. Setiap orang diambil darah vena sejumlah 5 ml untuk 5 perlakuan (1 perlakuan membutuhkan 1 ml).

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Terpadu dan Laboratorium Biomedik STIKES Rumah Sakit Anwar Medika yang terletak di Jl. By Pass Krian KM 33, Sidoarjo – Jawa Timur pada bulan Januari – Juli 2020.

3.4 Alat dan Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini yaitu Sampel darah, reagen aPTT, reagen PT, HgCl₂, aquades, KI, bismuth subnitrat, asam asetat glasial, I₂, ekstrak alkaloid total daun sirih merah, heparin, kloroform, H₂SO₄, pereaksi Mayer, pereaksi Dragendorff, pereaksi Wagner, air panas, Mg, HCl pekat, HCl 1 N, FeCl₃ 10%, NaCl 0,9 % dan CaCl₂.

Peralatan yang digunakan untuk penelitian ini yaitu *Tourniquet*, vacuntainer NaSitrat, *Waterbath*, tabung reaksi, *stopwatch*, sentrifuse, mikropipet, *yellow tip*, botol berwarna coklat, jarum, pipet, beaker glass, alkohol swab, tisu dan neraca analitik.

3.5 Metode Kerja

3.5.1 Persiapan Bahan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah

a. Persiapan Sampel Ekstrak Etanol 96 %Daun Sirih Merah

Uji Kualitas Fisik atau Organoleptis Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah yang telah di dapat menggunakan panca indra manusia. Keadaan yang diamati: bentuk, bau, dan warna (Amerine *et al.*, 1965), dan Uji Fitokimia untuk memastikan bahwa Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah terdapat beberapa senyawa metabolit sekunder.

b. Metode Ekstraksi Daun Sirih Merah

Ekstraksi daun Sirih Merah menggunakan metode Depkes (2000). Serbuk kering daun Sirih Merah diekstraksi dengan metode maserasi berulang. Serbuk kering daun Sirih Merah sebanyak 500 g diekstraksi dengan 3,75 L etanol 96% selama 24 jam dalam wadah yang tertutup. Ekstrak yang diperoleh kemudian disaring dengan kertas saring. Ekstraksi diulang tiga kali agar mendapatkan hasil ekstrak yang maksimal. Hasil ekstrak kemudian di uapkan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental.

c. Uji Fitokimia

(1) Uji Fitokimia Alkaloid

Beberapa ml ekstrak kental daun sirih merah 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 tiga tabung reaksi masing-masing 2,5 mL. Ketiga larutan ini dianalisis dengan pereaksi Mayer, Dragendorff dan Wagner sebanyak 4-5 tetes. Terbentuknya endapan menunjukkan bahwa sampel tersebut mengandung alkaloid. Reaksi dengan pereaksi Mayer akan terbentuk endapan putih, dengan pereaksi Dragendorff terbentuk endapan merah jingga dan dengan pereaksi wagner terbentuk endapan coklat (Harborne, 1987).

(2) Uji Fitokimia Flavonoid

Beberapa mL ekstrak kental daun sirih merah, ditambahkan dengan 100 mL air panas, didihkan 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 (Harborne, 1987).

(3) Uji Fitokimia Saponin

Beberapa mL ekstrak kental daun sirih merah, ditambahkan dengan 10 mL air sambil dikocok selama 1 menit, lalu ditambahkan 2 tetes HCl 1N. Bila busa yang terbentuk tetap stabil selama kurang lebih 7 menit, maka ekstrak positif mengandung saponin (Harborne, 1987).

(4) Uji Fitokimia Tanin

Beberapa mL ekstrak kental daun sirih merah, ditambahkan dengan 10 tetes FeCl₃ 10%. Ekstrak positif mengandung tannin apabila menghasilkan warna hijau kehitaman atau biru kehitaman (Harborne, 1987).

3.5.2 Preparasi Perlakuan

a. Pembuatan Kontrol Negatif

Kontrol negatif yang digunakan dalam penelitian ini adalah Plasebo (NaCl 0,9%).

b. Pembuatan Kontrol Positif

Kontrol positif yang digunakan untuk antikoagulan yaitu Heparin. Larutan Heparin 5000 IU/ml (100 IU = 1 mg) dipipet 1 ml dilarutkan dalam 50 ml akuades dan dicampur dengan menggunakan vortex sampai homogen (Bjornsson dan Wolfram, 1981).

3.5.2 Uji Kelayakan Etik

Uji kelayakan etik akan dilaksanakan di RS Anwar Medika dengan mengisi protokol etik dan *informed consent* (Lampiran 2).

3.5.3 Penjaringan Subjek

a. Pemberian *Inform Consent*

Inform Consent dilakukan oleh peneliti untuk memastikan bahwa Sampel bersedia mendukung penelitian ini (Lampiran 2).

b. Tes Fisik

Tes fisik meliputi pemeriksaan kadar kolesterol, gula darah dan tekanan darah. dilakukan untuk memastikan bahwa subjek dalam keadaan normal tidak memiliki gangguan metabolismik maupun gangguan internal vaskular yang berpengaruh pada hemostasis. Pemeriksaan kolesterol dan gula darah dilakukan dengan menggunakan *rapid test*, sedangkan tekanan darah diukur menggunakan alat Spygmomanometer. Adapun standar nilai normal yang menjadi rujukan yaitu:

Tabel 3.1 Standar Nilai Normal Pengukuran Kondisi Fisik Subjek

Kriteria	Nilai Normal	Sumber
Kolesterol	<200 mg/dl	Kemenkes RI, 2014
Gula Darah (Acak)	<200 mg/dl	Depkes RI, 2006
Tekanan Darah	120/80 mm/Hg	Depkes RI, 2006

3.5.4 Prosedur Pengambilan Sampel Darah Pasien

Langkah pertama pengambilan darah yaitu memberi salam pada pasien dan memberikan informasi tentang prosedur yang akan dilakukan. Mengidentifikasi identitas pasien. Memilih tabung vacum Na-sitrat dan melihat fungsi vena dengan benar dan tepat. Membersihkan tangan, mengenakan sarung tangan, memposisikan lengan pasien dan memasang tourniquet, meminta pasien untuk mengenggam dan memilih bagian pungsi vena dengan mempalpitasi, setelah itu melepaskan penutup jarum dan periksa jarum, memastikan arah vena dibawah tempat pungsi, menusukkan jarum dengan sudut kemiringan 45° , mendorong tabung pemindah secara menyeluruh ke dalam pegangan, mengumpulkan sampel darah secara perlahan sebanyak ± 5 ml, setelah pengambilan darah segera siapkan alkohol swab kemudian angkat jarum dan tutup bekas jarum dengan alkohol swab. Meminta pasien untuk membuka genggaman tangannya, melepaskan tourniquet menepatkan

kapas diatasjarum, melepaskan jarum, membuang jarum ke wadah limbah benda tajam, memberi label tabung dan memvalidasikan dengan pasien. Melepaskan sarung tangan setelah itu membersihkan tangan dan mengucapkan terimakasih kepada pasien.

Whole blood di ambil dari vena sampel dengan volume sesuai dengan kebutuhan menggunakan sputit steril, tourniquet dan alkohol swab. Darah yang sudah diambil dimasukkan ke *vacutainer* yang mengandung Na sitrat, kemudian di sentrifuse dengan kecepatan 2000 rpm selama 15 menit sampai didapatkan plasma Na sitrat.

3.5.5 Prosedur Pembuatan Larutan Baku Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah

Timbang Ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah sebanyak 3 kali masing-masing dengan berat 10 mg, 15mg dan 20 mg. Larutkan masing-masing ekstrak ke dalam labu ukur ukuran 10 ml.

3.5.6 Prosedur Pemeriksaan CT dengan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah

Uji Antikoagulan pemeriksaan CT melihat Persen Inhibisi Koagulasi dengan mengamati Nilai CT yang menggunakan metode *Lee White*. metode ini digunakan untuk menentukan masa pembekuan darah yang diamati secara visual seperti cair, kental, sangat kental dan beku. Prosedur kerja metode *Lee-white* yang sudah dimodifikasi adalah sebagai berikut : disiapkan 5 buah tabung reaksi dengan diameter 8 mm, yang bersih dan diberi label nomor 1 sampai nomor 5. Tabung tersebut diletakkan dalam rak tabung. Darah yang dibutukan dalam pengujian ini diambil dari vena sebanyak 5 orang sukarelawan dengan menggunakan alat suntik 10 ml/cc dengan jarum 22 G steril. Masing-masing sukarelawan darahnya diambil sebanyak 5 ml untuk 5 perlakuan (Gandasoebrata, 1992).

Pada masing-masing tabung dicampur dengan menggunakan vortex saat itu stopwatch dijalankan untuk melihat masa pembekuan darah yang terjadi. Setelah 5 menit tabung diangkat dan masing-masing dimiringkan untuk melihat apakah sudah terjadi pembekuan darah atau belum. Bila belum terjadi pembekuan letakkan kembali pada rak tabung reaksi dan setiap 30 detik dilakukan hal yang sama.

Setelah didapatkan hasil nilai CT maka menghitung % inhibisi koagulasi dengan rumus:

$$\% \text{ Inhibisi Koagulasi} = \frac{\text{CT (Perlakuan)} - \text{CT (Negatif)}}{\text{CT (Negatif)}} \times 100 \%$$

3.5.7 Prosedur Pemeriksaan APTT dengan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah

Inkubasi CaCl_2 dengan suhu 37°C selama 10 menit, pipet 25 μl sampel plasma di inkubasi 37°C selama 1-2 menit, 25 μl ekstrak etanol 96 % Daun Sirih Merah dan 25 μl reagen aPTT di campur dan di inkubasi 37°C selama 3 menit di dalam waterbath, ditambah 25 μl CaCl_2 yang telah diinkubasi dalam suhu 37°C . kemudian campuran di pipet ke dalam sampel, *stopwatch* dan catat waktu pembekuan (Inayah, 2015).

3.5.8 Prosedur Pemeriksaan PT dengan Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah

Inkubasi reagen PT dan ekstrak etanol 96 % Daun Sirih Merah dengan suhu 37°C selama 10 menit, pipet 25 μl sampel di inkubasi 37°C selama 1-2 menit, ditambah 50 μl reagen PT dan 50 μl ekstrak etanol 96 % Daun Sirih Merah dan *stopwatch*, catat waktu pembekuan (Inayah, 2015).

3.6 Analisis Data

Data yang akan diperoleh dari hasil pemeriksaan merupakan jenis data kuantitatif yang dianalisis menggunakan SPSS versi 20. Analisis data yang dilakukan antara lain:

Tabel 3.2 Analisis data yang digunakan

No.	Jenis Analisis Statistik	Jenis Uji Statistik	Persyaratan	Kesimpulan
1	Uji Normalitas Data	Shapiro Wilk (Sampel < 50)	$p > 0,05$	Data berdistribusi normal dan termasuk data parametrik
2	Uji Beda	Parametrik: Uji Anova lanjut LSD	$F_{\text{hitung}} > F_{\text{tabel}}$ $p < 0,05$	H_0 ditolak (ada perbedaan) secara signifikan antar

		Non Parametrik: Kruskal Wallis		variable bebas terhadap variable terikat
3	Uji Pengaruh	Regresi Linear	t Hitung > t Tabel p<0,05	H ₀ ditolak (ada pengaruh) secara signifikan antar variable bebas terhadap variable terikat
4	Uji Korelasi Konsentrasi	Parametrik: Korelasi Pearson Non Parametrik: Korelasi Sperman	p<0,05	H ₀ ditolak (ada perbedaan) secara signifikan antar variable bebas terhadap variable terikat

BAB IV

DATA HASIL PENGAMATAN

4.1 Hasil Identifikasi Tumbuhan

Tumbuhan yang digunakan penelitian atau skripsi berupa daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav). Identifikasi daun Sirih Merah yang digunakan berdasarkan identifikasi dari Materia Medika Batu, Malang yakni mengandung alkaloid, terpenoid, isoprenoid, flavonoid, saponin, cyanogenik, tanin, glukosida, *glucasonilate*, senyawa polevenolad dan asam amino non protein. **Lampiran 1.**

4.2 Hasil Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah

Hasil preparasi sampel daun sirih merah adalah berupa serbuk kering sebanyak 250 gram. Kemudian di maserasi dengan etanol 96% sebanyak 3,75 liter. Hasil ekstraksi maserat etanol 96% Daun Sirih Merah diperoleh berupa ekstrak etanol 96% coklat kehitaman sebanyak 3,50 liter. Ekstrak etanol yang telah didapatkan selanjutnya dilakukan pemisahan dengan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental daun sirih merah sebanyak 9,99 gram dengan perhitungan rendemen sebesar 7,92%. Selanjutnya dilakukan uji fitokimia pada ekstrak yang didapat dilihat pada **Tabel 4.1**

Tabel 4.1 Uji Fitokimia Hasil Ekstraksi Etanol 96% Daun Sirih Merah

Jenis Uji	Ciri Yang Terlihat	Hasil Uji
Alkaloid	Dengan pereaksi Dragendorff terbentuk endapan merah,	+
	Dengan pereaksi wagner terbentuk endapan coklat	+
Flavonoid	Terbentuknya warna merah	+
Saponin	Terbentuk busa yang stabil	+
Tanin	Terbentuk warna hijau kehitaman	+

Ket: + = Senyawa Teridentifikasi

- = Senyawa Tidak Teridentifikasi

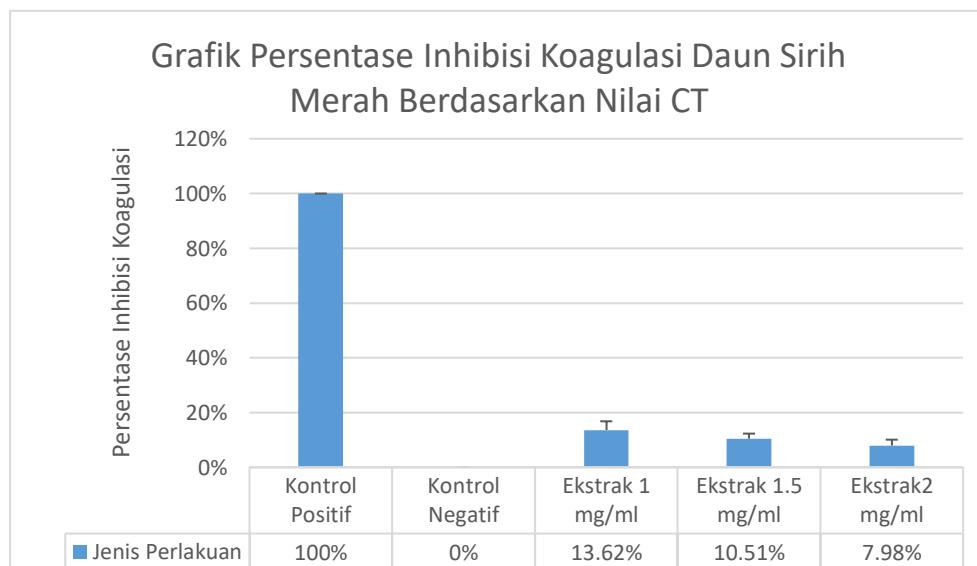
Hasil uji fitokimia pada ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah menunjukkan bahwa terdapat beberapa senyawa yang diduga berkhasiat sebagai antikoagulan dan

terkandung dalam ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah, antara lain: alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin. Hal ini sesuai dengan pemeriksaan yang dilakukan oleh pihak Materia Medika Batu, Malang. Setelah dilakukan uji fitokimia, selanjutnya dilakukan pengujian aktivitas antikoagulan dengan melihat *clotting time* (CT) dapat dilihat pada **Lampiran 8**.

4.3 Hasil Uji Aktivitas Antikoagulan Berdasarkan Nilai CT

4.3.1 Hasil Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap Persentase Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai CT

Hasil yang diperoleh pada uji aktivitas antikoagulan berupa grafik persentase inhibisi koagulasi berdasarkan nilai CT (*clotting time*) yang ditunjukkan pada **Gambar 4.1** dan **Tabel 4.2**. Kemudian di analisis statistik dengan menggunakan SPSS versi 20 pada **Tabel 4.3** untuk melihat distribusi data.



Gambar 4.1 Grafik Persentase Inhibisi Koagulasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap Waktu Penggumpalan Darah Secara In Vitro

Dapat dilihat pada **Gambar 4.1** diatas menunjukkan bahwa rata-rata terbesar ditemukan pada kelompok kontrol positif, yaitu sebesar 100%. Adapun pada kelompok konsentrasi ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah, pengaruh aktivitas antikoagulan terbesar ditemukan pada konsentrasi 1 mg/ml, yaitu sebesar 13,62%. Aktivitas antikoagulan yang diperoleh pada ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah konsentrasi 1 mg/ml, 1,5 mg/ml dan 2 mg/ml terlihat mendekati, yaitu sebesar 13,62%, 10,51%, dan 7,98%.

Tabel 4.2 Hasil Rata-Rata Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap % Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai CT

Perlakuan	N	Mean ± SD
Kontrol Negatif	5	0% ± 0
Kontrol Positif	5	100 % ± 0
Ekstrak 1 mg/ml	5	13.62% ± 0.03
Ekstrak 1,5 mg/ml	5	10.51% ± 0.02
Ekstrak 2 mg/ml	5	7.98 % ± 0.02

Pada **Tabel 4.2** memperlihatkan hasil dari standart deviasi pada konsentrasi 1 mg/ml sebesar 0,03, pada konsentrasi 1,5 mg/ml dan konsentrasi 2 mg/ml sebesar 0,02.

Tabel 4.3 Hasil Analisis Uji Normalitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai CT

Perlakuan	Signifikansi Uji Normalitas
Konsentrasi 1 mg/ml	0,548
Konsentrasi 1,5 mg/ml	0,858
Konsentrasi 2 mg/ml	0,421

Ket: *Shapiro Wilt Test*: $p > 0,05$; data berdistribusi normal

Pada **Tabel 4.3** juga memperlihatkan hasil dari uji normalitas Shapiro Wilk menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada seluruh kelompok data konsentrasi ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah. Sehingga dapat di simpulkan pada uji normalitas data berdistribusi normal dan bersifat parametrik.

4.3.2 Hasil Uji Beda Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah

Setelah uji normalitas, maka dilakukan uji beda berdasarkan data parametrik menggunakan *oneway anova test*. Jika pada uji *oneway anova test* $F_{\text{Hitung}} > F_{\text{Tabel}}$ maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Berdasarkan hasil uji *oneway anova test* diperoleh nilai F_{Hitung} sebesar 2379,767 ditunjukkan pada **Tabel 4.4**.

Tabel 4.4 Hasil Analisis Uji Beda *Oneway Anova Test* Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai CT

ANOVA

Persen Inhibisi Koagulasi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	34345.972	4	8586.493	2379.767	.000
Within Groups	72.162	20	3.608		
Total	34418.135	24			

Sedangkan F Tabel di peroleh dari perhitungan rumus:

$$dF1 = K-1$$

$$dF2 = n-K$$

Ket: K = Jumlah Variabel (Bebas + Terikat)

n = Jumlah Perlakuan x Jumlah Ulangan = 25

Sehingga diperoleh F Tabel sebesar 2,74 yang dapat dilihat dari Tabel pada **Lampiran 5**. Dengan hasil $F_{\text{Hitung}} > F_{\text{Tabel}}$, maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Berdasarkan hasil uji statistik Anova yang sudah dilakukan dapat dilanjutkan dengan Uji Least Significant (LSD). Uji LSD untuk melihat perbedaan signifikan antara setiap perlakuan terhadap % inhibisi koagulasi berdasarkan nilai CT. Dapat dilihat pada **Tabel 4.5**

Tabel 4.5 Hasil Analisis Uji LSD Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai CT

Perlakuan	N	Notasi Uji Beda
Kontrol Negatif	5	$0\% \pm 0^a$
Kontrol Positif	5	$100\% \pm 0^b$
Ekstrak 1 mg/ml	5	$13.62\% \pm 0.03^c$
Ekstrak 1.5 mg/ml	5	$10.51\% \pm 0.02^c$
Ekstrak 2 mg/ml	5	$7.98\% \pm 0.02^c$

Ket: Test Uji Least Significant (LSD) ditunjukkan dengan notasi pada Mean \pm SD
(a, b, c)

Berdasarkan hasil uji LSD diketahui bahwa persentase inhibisi koagulasi kontrol positif (Heparin) berbeda signifikan dengan kontrol negatif dan ketiga konsentrasi ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah. Sehingga H_0 ditolak dan H_1

diterima. Selanjutnya dilakukan uji lebih lanjut dengan uji pengaruh dan korelasi konsentrasi menggunakan analisis korelasi regresi.

4.3.3 Hasil Uji Pengaruh Aktivitas Antikoagulan Semua Konsentrasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap % Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai CT

Hasil uji regresi linear dapat diterima jika $p < 0,05$ dan ada pengaruh yang signifikan dari ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah terhadap % inhibisi koagulasi berdasarkan nilai CT. Berdasarkan hasil uji regresi linear diketahui bahwa dari data Regresi di peroleh nilai t Hitung sebesar 3,78 yang dapat dilihat dari **Tabel 4.6**

Tabel 4.6 Hasil Analisis Uji Pengaruh Aktivitas Antikoagulan Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai CT

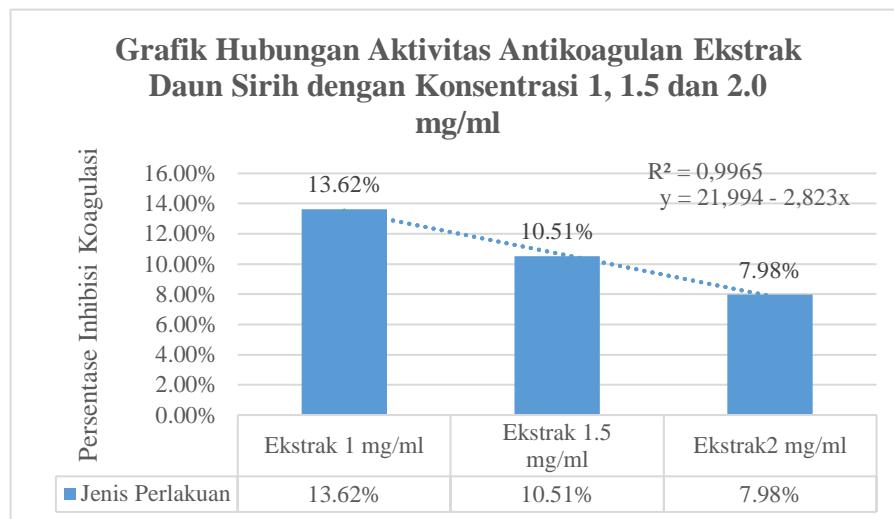
Model	Coefficients ^a			t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	21.994	3.048	7.217	.000
	Perlakuan	-2.823	.747	-.724	.002

Kemudian t Tabel diperoleh sebesar 1,76 yang dapat dilihat pada **Lampiran 6**. t Tabel diperoleh dari melihat df dan nilai p yang kemudian ditarik sehingga diperoleh nilai 1,76 ($t \text{ Hitung} > t \text{ Tabel}$). Pada analisis uji pengaruh aktivitas antikoagulan ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah berdasarkan nilai CT H_0 ditolak dan H_1 diterima karena nilai t Hitung $>$ nilai t Tabel dan ada pengaruh yang signifikan dari semua konsentrasi ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah.

Berdasarkan hasil uji regresi diketahui bahwa ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah dengan beberapa konsentrasi memiliki pengaruh yang kuat terhadap persen inhibisi koagulasi ditunjukkan dari nilai koefisien korelasi (R) sebesar 0,9965 dengan persamaan regresi $y = 21,994 - 2,823x$.

4.3.4 Hasil Uji Hubungan Aktivitas Antikoagulan Semua Konsentrasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap % Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai CT

Hasil uji hubungan korelasi diperoleh dari uji korelasi pearson karena data bersifat parametrik. Jika $p < 0,05$ maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Pada uji hubungan korelasi ini diperoleh nilai $p=0,002$. Dapat dilihat pada **Tabel 4.6**

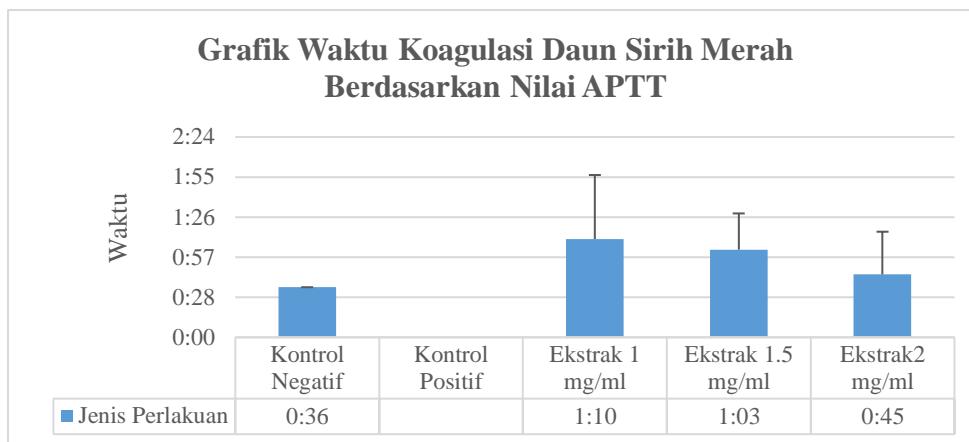


Gambar 4.2 Grafik Hubungan Aktivitas Antikoagulan Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Dengan Konsentrasi 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, Dan 2 mg/ml

Berdasarkan analisis statistik korelasi pearson dan grafik yang di tunjukkan **Gambar 4.2** diketahui bahwa hubungan antar konsentrasi terhadap persen inhibisi koagulasi adalah berlawanan (ditunjukkan dengan nilai korelasi pearson yang negatif) dan korelasi bersifat kuat karena nilai korelasi diperoleh 0,724. Berdasarkan data diatas, konsentrasi 1 mg/ml merupakan konsentrasi yang paling optimal.

4.3.5 Hasil Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT

Hasil yang diperoleh pada uji aktivitas antikoagulan berupa grafik waktu koagulasi berdasarkan nilai APTT (*activated partial thromboplastin time*) yang ditunjukkan pada **Gambar 4.3** dan **Tabel 4.8**



Gambar 4.3 Grafik Waktu Koagulasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT Secara In Vitro

Berdasarkan Hasil pengamatan diatas menunjukkan bahwa grafik rata-rata waktu terlama ditemukan pada kelompok kontrol positif. Adapun pada kelompok konsentrasi ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah, waktu koagulasi terlama ditemukan pada konsentrasi 1 mg/ml, yaitu sekitar 70 detik.

Tabel 4.8 Hasil Rata-Rata Waktu Koagulasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT

Perlakuan	N	Mean ± SD
Kontrol Negatif	5	00.36 ± 0
Kontrol Positif	5	∞ ± 0
Ekstrak 1 mg/ml	5	01.10 ± 0.01
Ekstrak 1.5 mg/ml	5	01.03 ± 0.01
Ekstrak 2 mg/ml	5	00.45 ± 0.00

Berdasarkan data Tabel diatas, standart deviasi tertinggi di temukan pada konsentrasi 1 mg/ml dan konsentrasi 1,5 mg/ml sebesar 0,01. Waktu koagulai yang diperoleh pada ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah konsentrasi 1 mg/ml, 1,5 mg/ml dan 2 mg/ml terlihat mendekati, yaitu sebesar 70 detik, 63 detik dan 45 detik.

Tabel 4.9 Hasil Analisis Uji Normalitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT

Perlakuan	Signifikansi Uji Normalitas
Konsentrasi 1 mg/ml	0,624
Konsentrasi 1,5 mg/ml	0,388
Konsentrasi 2 mg/ml	0,296

Ket: Shapiro Wilt Test: $p > 0,05$; data berdistribusi normal

Pada **Tabel 4.9** juga memperlihatkan hasil dari uji normalitas Shapiro Wilk menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada seluruh kelompok data konsentrasi ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah. Sehingga dapat di simpulkan pada uji normalitas data berdistribusi normal dan mendukung data CT yang bersifat parametrik.

4.3.6 Hasil Uji Beda Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT

Setelah uji normalitas, maka dilakukan uji beda berdasarkan data parametrik menggunakan *oneway anova test*. Jika pada uji *oneway anova test* $F_{\text{Hitung}} > F_{\text{Tabel}}$ maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Berdasarkan hasil uji *oneway anova test* diperoleh nilai F_{Hitung} sebesar 2379,767 ditunjukkan pada **Tabel 4.9**.

Tabel 4.10 Hasil Analisis Uji Beda *Oneway Anova Test* Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT

ANOVA					
Waktu APTT					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	37161,128	4	9290,282	23,391	,000
Within Groups	7943,463	20	397,173		
Total	45104,591	24			

Sedangkan F_{Tabel} di peroleh dari perhitungan rumus:

$$dF1 = K-1$$

$$dF2 = n-K$$

Ket: $K = \text{Jumlah Variabel (Bebas + Terikat)}$

$$n = \text{Jumlah Perlakuan} \times \text{Jumlah Ulangan} = 25$$

Sehingga diperoleh F_{Tabel} sebesar 2,74 yang dapat dilihat dari Tabel pada **Lampiran 5**. Dengan hasil $F_{\text{Hitung}} > F_{\text{Tabel}}$, maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Berdasarkan hasil uji statistik Anova yang sudah dilakukan dapat dilanjutkan dengan Uji Least Significant (LSD). Uji LSD untuk melihat perbedaan signifikan antara setiap perlakuan terhadap waktu koagulasi berdasarkan nilai APTT. Dapat dilihat pada **Tabel 4.10**

Tabel 4.11 Hasil Analisis Uji LSD Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai APTT

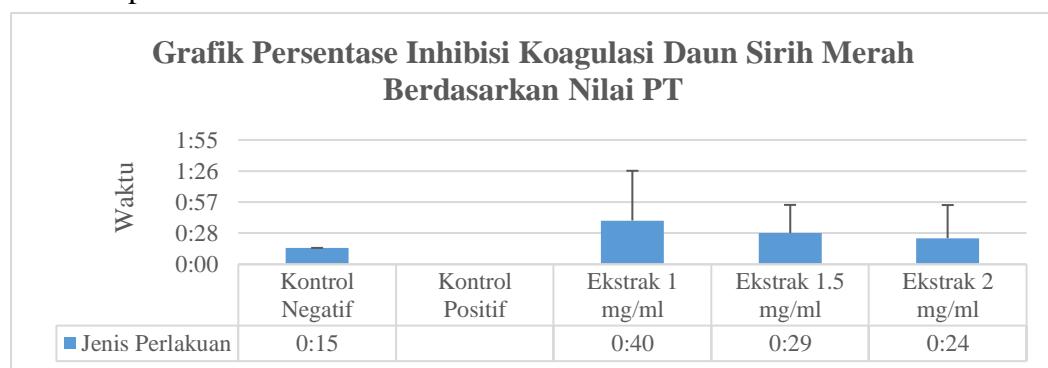
Perlakuan	N	Notasi Uji Beda
Kontrol Negatif	5	00.36 ± 0^a
Kontrol Positif	5	$\infty \pm 0^b$
Ekstrak 1 mg/ml	5	01.10 ± 0.01^c
Ekstrak 1.5 mg/ml	5	01.03 ± 0.01^c
Ekstrak 2 mg/ml	5	00.45 ± 0.00^c

Ket: Test Uji Least Significant (LSD) ditunjukkan dengan notasi pada rata-rata waktu (a, b, c)

Berdasarkan hasil uji LSD diketahui bahwa persentase waktu koagulasi kontrol positif (Heparin) berbeda signifikan dengan kontrol negatif dan ketiga konsentrasi ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah. Sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima. Hasil ini mendukung data CT yang menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan terdapat perbedaan waktu koagulasi.

4.3.7 Hasil Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Terhadap Persentase Inhibisi Koagulasi Berdasarkan Nilai PT

Hasil yang diperoleh pada uji aktivitas antikoagulan berupa grafik waktu koagulasi berdasarkan nilai PT (*prothrombine time*) yang ditunjukkan pada **Gambar 4.** dan **Tabel 4.2.** Kemudian di analisis statistik dengan menggunakan SPSS versi 20 pada **Tabel 4.3** untuk melihat distribusi data.



Gambar 4.4 Grafik Waktu Koagulasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai PT Secara In Vitro

Berdasarkan Hasil pengamatan diatas menunjukkan bahwa rata-rata waktu terlama ditemukan pada kelompok kontrol positif. Adapun pada kelompok

konsentrasi ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah, waktu koagulasi terlama ditemukan pada konsentrasi 1 mg/ml, yaitu sekitar 40 detik. Waktu koagulai yang diperoleh pada ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah konsentrasi 1 mg/ml, 1,5 mg/ml dan 2 mg/ml terlihat mendekati, yaitu sebesar 40 detik, 29 detik dan 24 detik.

Tabel 4.12 Hasil Rata-Rata Waktu Koagulasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai PT

Perlakuan	N	Mean ± SD
Kontrol Negatif	5	00.15 ± 0
Kontrol Positif	5	∞ ± 0
Ekstrak 1 mg/ml	5	00.40 ± 0.01
Ekstrak 1,5 mg/ml	5	00.29 ± 0.00
Ekstrak 2 mg/ml	5	00.24 ± 0.00

Tabel 4.13 Hasil Analisis Uji Normalitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai PT

Perlakuan	Signifikansi Uji Normalitas
Konsentrasi 1 mg/ml	0,501
Konsentrasi 1,5 mg/ml	0,440
Konsentrasi 2 mg/ml	0,656

Ket: Shapiro Wilt Test: $p > 0,05$; data berdistribusi normal

Pada **Tabel 4.13** juga memperlihatkan hasil dari uji normalitas Shapiro Wilk menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada seluruh kelompok data konsentrasi ekstrak etanol 96% daun Sirih Merah. Sehingga dapat di simpulkan pada uji normalitas data berdistribusi normal dan mendukung data CT dan APTT yang bersifat parametrik.

4.3.8 Hasil Uji Beda Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai PT

Setelah uji normalitas, maka dilakukan uji beda berdasarkan data parametrik menggunakan *oneway anova test*. Jika pada uji *oneway anova test* $F_{\text{Hitung}} > F_{\text{Tabel}}$

Tabel maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Berdasarkan hasil uji *oneway anova test* diperoleh nilai F Hitung sebesar 6239101,556 ditunjukkan pada **Tabel 4.14**.

Tabel 4.14 Hasil Analisis Uji Beda *Oneway Anova Test* Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai PT

ANOVA					
Waktu PT	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	39780,512	4	9945,128	6239101,556	,000
Within Groups	,032	20	,002		
Total	39780,543	24			

Sedangkan F Tabel di peroleh dari perhitungan rumus:

$$dF1 = K-1$$

$$dF2 = n-K$$

Ket: $K = \text{Jumlah Variabel (Bebas + Terikat)}$

$$n = \text{Jumlah Perlakuan} \times \text{Jumlah Ulangan} = 25$$

Sehingga diperoleh F Tabel sebesar 2,74 yang dapat dilihat dari Tabel pada **Lampiran 5**. Dengan hasil F Hitung > F Tabel, maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Berdasarkan hasil uji statistik Anova yang sudah dilakukan dapat dilanjutkan dengan Uji Least Significant (LSD). Uji LSD untuk melihat perbedaan signifikan antara setiap perlakuan terhadap waktu koagulasi berdasarkan nilai PT. Dapat dilihat pada **Tabel 4.15**

Tabel 4.15 Hasil Analisis Uji LSD Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah Berdasarkan Nilai PT

Perlakuan	N	Notasi Uji Beda
Kontrol Negatif	5	00.15 ± 0^a
Kontrol Positif	5	$\infty \pm 0^b$
Ekstrak 1 mg/ml	5	00.40 ± 0.01^c
Ekstrak 1.5 mg/ml	5	00.29 ± 0.00^c
Ekstrak 2 mg/ml	5	00.24 ± 0.00^c

Ket: Test Uji Least Significant (LSD) ditunjukkan dengan notasi pada rata-rata waktu (a, b, c)

Berdasarkan hasil uji LSD diketahui bahwa persentase waktu koagulasi kontrol positif (Heparin) berbeda signifikan dengan kontrol negatif dan ketiga konsentrasi ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah. Sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima. Dengan hasil ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah berpengaruh pada waktu penggumpalan darah.

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Medik dan Laboratorium Kimia Organik Stikes RS Anwar Medika pada bulan April – Juli 2020. Dengan Daun Sirih Merah adalah tanaman yang diamati sebagai antikoagulan secara *in vitro*. Parameter yang diamati adalah persentase inhibisi koagulasi berdasarkan nilai *Clotting Time* (CT), *Activated Partial Tromboplastin Time* (aPTT) serta *Prothrombine Time* (PT). Nilai % inhibisi koagulasi digunakan untuk melihat pengaruh ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah terhadap penghambatan koagulasi (antikoagulan).

Subjek penelitian merupakan 5 orang dengan kriteria inklusi meliputi wanita berumur 20-25 tahun dengan kondisi sehat (kadar gula darah, tekanan darah, dan kadar kolesterol normal). Sejumlah 5 orang subjek mewakili 5 ulangan yang digunakan. Pada pengujian ini kontrol negatif yang digunakan adalah plasebo, sedangkan kontrol positif yang digunakan adalah heparin. Berdasarkan hasil identifikasi dari Materia Medika Batu Malang, diketahui bahwa Daun Sirih Merah yang digunakan pada penelitian ini adalah spesies *Piper crocatum* Ruiz & Pav. Ciri khas tanaman tropis ini berbatang bulat, hijau keunguan dan tidak berbunga. Daunnya berangkai membentuk jantung hati dan bagian atasnya meruncing. Permukaan daunnya mengkilat dan tidak merata. Daun sirih merah memiliki kandungan kimia dengan khasiat tertentu yang disebut dengan metabolit sekunder, daun sirih merah menyimpan senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, tannin, terpenoid, *cyanogenic*, glukosida, saponin, glucasonilate, senyawa polevenolad dan asam amino non protein (Materia Medika, 2018). Senyawa flavonoid dan polevenolad memiliki sifat antioksidan, antidiabetik, antikanker, antiseptik, dan antiinflamasi (Safitri, 2008; Sudewo, 2005).

Serbuk Daun Sirih Merah diekstraksi menggunakan metode maserasi dan didapatkan ekstrak kental berwarna coklat kehitaman seberat 9,99 gram dengan rendemen 7,92%. Kemudian ekstrak diuji aktivitas sebagai antikoagulan. Parameter yang diamati adalah nilai persentase (%) inhibisi koagulasi berdasarkan nilai *Clotting Time* (CT), kemudian dilanjutkan dengan melihat waktu pembekuan

bedasarkan nilai Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) dan Prothrombin Time (PT).

Dalam penelitian ini digunakan etanol 96% untuk proses pemisahan yang diharapkan metabolit sekunder pada Daun Sirih Merah akan terekstraksi kedalam pelarut etanol karena etanol merupakan pelarut polar yang mudah melarutkan senyawa-senyawa tersebut. Sebelum dilakukan uji aktivitas antikoagulan, ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah diuji fitokimia terlebih dahulu antara lain berupa uji alkaloid, flavonoid, saponin, dan tannin yang hasilnya positif. Dalam uji aktivitas, penelitian ini masih menggunakan metabolit sekunder total dan belum melakukan identifikasi maupun pemisahan beberapa senyawa di dalamnya. Berdasarkan kajian literatur diketahui bahwa beberapa senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin diduga memiliki aktivitas sebagai antikoagulan (Hidayat, 2007; Monica, 2006). Uji aktivitas antikoagulan dilakukan dengan cara mengamati nilai CT yang menggambarkan aktivitas pembekuan darah yang diamati secara visual pasa saat darah membeku. Pengamatan dilakukan sampai darah membeku atau maksimal selama 60 menit.

Dari penelitian ini terdapat beberapa parameter yang diamati, salah satunya persentase (%) inhibisi koagulasi. Persentase inhibisi koagulasi diamati untuk melihat pengaruh ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah terhadap proses pembekuan darah (antikoagulan). Hasil yang diperoleh pada uji aktivitas antikoagulan berupa waktu pembekuan darah (*Clotting Time*) terhadap persen inhibisi koagulasi. Rata-rata konsentrasi ekstrak ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah menunjukkan waktu koagulasi lebih lama dibandingkan dengan kontrol negatif. Dari hasil analisis menggunakan SPSS didapatkan hasil uji normalitas Shapiro Wilk yang menunjukkan $p>0,05$ pada seluruh kelompok data konsentrasi ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah, kontrol positif dan negatif. Hal ini berarti data seluruh kelompok perlakuan dan kontrol dalam penelitian ini berdistribusi normal dan syarat uji parametrik yang mengharuskan seluruh data berdistribusi normal sudah terpenuhi. Setelah uji normalitas dilakukan uji beda yaitu *Oneway Anova Test*. Berdasarkan hasil uji *Oneway Anova Test* diperoleh nilai F Hitung sebesar 2379,76 Sedangkan F Tabel 2,74 (FHitung >FTabel). Sehingga H_1 di terima yang artinya terdapat perbedaan secara signifikan antar variabel bebas terhadap

variabel terikat. Berdasarkan hasil uji statistik Anova selanjutnya dapat dilanjutkan dengan *post hoc* Uji Least Significant (LSD).

Berdasarkan hasil uji LSD diketahui bahwa persentase inhibisi koagulasi berbeda pada perlakuan 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2 mg/ml yang signifikan dengan kontrol negatif dan kontrol positif yang ditunjukkan dengan nilai P=0,03, 0,02, 0,02. Dimana dapat di simpulkan ada perbedaan pada pemberian ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah dengan konsentrasi 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2 mg/ml terhadap persentase inhibisi koagulasi secara *in vitro*. Berdasarkan data tersebut maka H_1 di terima dan H_0 di tolak yang artinya “Ada hubungan pemberian ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah dengan konsentrasi 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2 mg/ml terhadap persentase inhibisi koagulasi secara *in vitro*”. Penelitian ini juga didukung dengan adanya nilai aPTT dan PT yang berbeda dengan kontrol negatif, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah berpotensi digunakan sebagai antikoagulan.

Selanjutnya berdasarkan hasil uji korelasi diperoleh hubungan antar konsentrasi bernilai negatif (berlawanan) yang berarti semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah semakin rendah inhibisi koagulasi. Hubungan tersebut termasuk dalam kategori kuat yang ditunjukkan dalam nilai koefisien korelasi sebesar -0,724. Sehingga pada hasil ini H_0 ditolak dan H_1 diterima yang artinya “ada hubungan pemberian ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah dengan konsentrasi 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, dan 2 mg/ml terhadap persentase inhibisi koagulasi secara *in vitro*”. Konsentrasi 1 mg/ml ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah merupakan konsentrasi dengan nilai paling optimal pada aktivitas antikoagulan dengan di tunjang nilai data dari aPTT dan PT. dimana data keseluruhan mendukung data CT yang menunjukkan ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah memiliki perbedaan dan pengaruh terhadap pembekuan darah.

Potensi antikoagulan yang dimiliki oleh ekstrak ini diduga karena adanya senyawa aktif dari golongan Alkaloid, Flavonoid dan Tanin yang terkandung di dalamnya. Senyawa tersebut berperan dalam mencegah terjadinya proses pembekuan darah. Pendapat ini dikuatkan oleh (Khanif, 2019) yang menyatakan bahwa senyawa alkaloid terkandung di dalam Daun Sirih Merah dapat

memperpanjang waktu CT. Sementara itu pada kajian literatur (Ku *et al.*, 2016) menyatakan bahwa senyawa golongan alkaloid dapat dimanfaatkan sebagai antikoagulasi (mencegah terjadinya pembekuan darah).

Selain alkaloid, senyawa flavonoid juga diduga berperan dalam mencegah pembekuan darah. Hal ini didukung Gould dan Lister (2006), yang menyatakan senyawa fitokimia golongan flavonoid dalam dunia kedokteran dimanfaatkan dalam pengobatan seperti antikoagulasi, antibiotik, antivirus, dan antijamur. Senyawa flavonoid sendiri, bekerja dengan cara mencegah terjadinya aglutinasi (berkumpulnya trombosit) pada saat terjadinya luka. Hal ini yang menyebabkan tidak terjadinya pembekuan darah pada saat pengujian senyawa Flavonoid dengan sampel darah. Senyawa flavonoid juga sering disebut sebagai pengencer darah karena khasiatnya yang mampu mencegah terjadinya penggumpalan pada darah. Berdasarkan penelitian Ling (2008) aktivitas antioksidan dari ekstrak daun kajajahi sebesar 78,32% dan dikuatkan dalam penelitian Rahmi *et al.* (2013) daun kajajahi terbukti memiliki senyawa flavonoid yang dapat menghambat pembekuan darah. Flavonoid merupakan salah satu jenis antioksidan yang dapat menghambat pelekatan, agregasi, dan sekresi platelet (Widowati, 2007). Kemampuan flavonoid dalam menghambat agregasi platelet ini disebabkan karena flavonoid tersebut mampu menghambat metabolisme asam arakidonat oleh cyclooxygenase (Middleton *et al.*, 2000).

Dugaan selanjutnya ada pada senyawa Tanin, dimana Tanin dapat berfungsi sebagai pembantu kedua senyawa diatas. Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkan dan sukar mengkristal, mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut (Desmiaty *et al.*, 2008). Antioksidan dalam pengertian kimia, merupakan senyawa pemberi elektron. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut bisa terhambat. Antioksidan berfungsi menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas (Winarsi,

2007). Sehingga Tanin dapat menunjang senyawa metabolit sekunder lain sebagai antioksidan yang dapat membantu tubuh mengurangi efek inflamasi karena radikal bebas, sehingga pencetusan koagulasi dapat dihindari. Mengingat pasien dengan penyakit seperti infark miokard dengan LDL yang tinggi sudah beresiko adanya inflamasi karena thrombosis (Yang *et al.*, 2008).

Dengan demikian penelitian awal ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah dapat digunakan acuan sebagai kandidat obat antikoagulan baru dengan kondisi vaskular yang berbeda pada gangguan faktor hemoregik (trombosit dan faktor pembekuan darah), resistensi fibrinolysis pada jalur intrinsik (Gailani dan Renne, 2007), kerusakan jaringan serta inflamasi pada jalur ekstrinsik (Chu, 2011). Atau ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah dapat berpotensi sebagai pengobatan swamedikasi atau terapi lanjutan pada pasien dengan gangguan vaskuler. Hal ini dapat dilihat dari penggunaan obat heparin atau asetosal yang dimana pada pasien infark miokard juga digunakan sebagai obat terapi lanjutan. Namun pada obat-obatan sintesis tersebut mempunyai resiko yang berbahaya karena konsumsi jangka panjangnya dapat menyebabkan hemofilia. Sehingga diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat ditemukan kandidat obat baru yang nantinya dapat digunakan dengan efek samping yang lebih kecil.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

1. Hasil uji normalitas dengan *shapiro wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan bersifat parametrik.
2. Hasil uji beda dengan One way Anova menunjukkan adanya perbedaan persen (%) inhibisi koagulasi kelompok perlakuan yaitu darah ditambah 1, 1,5 dan 2 mg/ml ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah dengan kontrol negatif (darah + placebo) dan kontrol positif (darah + heparin).
3. Hasil uji pengaruh regresi linier menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah memiliki pengaruh yang signifikan terhadap % inhibisi koagulasi dengan aktivitas optimum rentang 1–2 mg/ml yaitu pada konsentrasi 1 mg/ml.
4. Hasil uji korelasi menunjukkan pada rentang 1–2 mg/ml, terdapat korelasi yang berlawanan dengan hubungan yang kuat yaitu semakin besar konsentrasi ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah maka semakin menurun % inhibisi koagulasinya.

6.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang:

1. Fraksiniasi dan Identifikasi jenis-jenis senyawa yang berpotensi pada ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah dari hasil penelitian ini.
2. Uji aktivitas antikoagulan ekstrak etanol 96% Daun Sirih Merah secara *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A. 2016. Duality of anti-nutritional factors in pulses. *J Nutr Disorders Ther* 6 (1): 1-2.
- American Heart Association, 2014. Heart Disease and Stroke Statistics. AHA Statistical Update, p. 205.
- Amerine, M.A., R.M. Pangborn, E.B. Rockssler. 1965. Principles os Sensory Evaluation of Food, Academic Press, New York and London.
- Avato, P.R., A. Bucci, C. Tava, A. Vitali, Z. Rosato, M. Bialy, & M. Jurzysta. 2006. Antimicrobial activity of saponins from *Medicago* spp.: Structure-activity relationship. *Phytother. Res.* 20: 454- 457.
- Azwar. Saifuddin. 2013. Metode Penelitian. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Bani-Hani, S. 2014, C20209T Prothrombin Gene Mutation Associated Deep Venous Thrombosis in a Hemodialysis Patient. *Clinical Nephrology* Vol 2.USA: University of South Florida. Halaman 1-4
- Bain, J. B., Bates, I., Laffan, A. M., & Lewis, S. M. 2012, Dacie and Lewis Practical Haematology (11th ed.). London: Elsevier Churchill Livingstone.
- Baldy, C. M. 2005. *Gangguan Koagulasi*. Dalam Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi VI. Vol. I. Editor Price, S.A., dan Wilson, LM. Jakarta: EGC. Halaman 297-298.
- Bele A.A., Jadav V.M., Kadam V.J. 2010. Pottential Of Tannin.A Review : Asia Journal Of Plant Sciences vol 9 (4) : 209-14
- Bick., L., R. dan Kaplan., H. 1998. Syndromes of Thrombosis and Hypercoagulability. *Congenital and Acquired Causes of Thrombosis* Vol 82:3 Halaman 409-458.
- Bjornsson, T.D., Dan Wolfram, K. M. 1981. Determine of The Anticoagulant Effect of Heparin In Vitro. *Annals New York Academy of Sciences*
- Black, J., dan Hawks, J. 2014. Keperawatan Medikal Bedah: Manajemen Klinis untuk Hasil yang Diharapkan. Dialih bahasakan oleh Nampira R. Jakarta: Salemba Embar Patria.

- Blokhin, O., I dan Lentz, R., S. 2013. Mechanism of thrombosis in obesity. *Curr opin Hematol* 20(5) Iowa City, USA. 437-444.
- Bowman, W.C., dan Rand, M.J. 2008. *Textbook of Pharmacology*. Edisi 2. Melbourne: University of Melbourne Press. Halaman 213-219.
- Boycea, S.J.L, & W.F. Tinto. 2007. Steroidal Saponins and Sapogenins from the Agavaceae Family a. Natural Product Communications. 2(1): 99-114.
- Cairns, D. 2004. Intisari Kimia Farmasi. Dialih bahasakan oleh Puspita, M. R. pada tahun 2008. Ed 2. Jakarta: EGC.
- Carr, E., M. 2001. Diabetes Mellitus: A hypercoagulable state (1):44-54
- Chernysheva *et., al.* 2014 dalam Tesis Ni Made S. 2015. Pemberian ekstrak etanol daun tumpang payuk (*acalypha indica l.*) memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah mencit (*mus musculus*) jantan galur balb/c. UNIVERSITAS UDAYANA DENPASAR
- Chu., J., A. 2011. Tissue Factor, Blood Coagulation and Beyond: An Overview. *Division of Biological and Physical Science*. Delta State University. USA(ID 357284).
- Di Fabio, G., V. Romanucci, A. de Marco, & A. Zarrelli. 2014. Triterpenoids from *Gymnema sylvestre* and their pharmacological activities. *Molecules*. 19: 10956–10981.
- Delmas F., C. Di Giorgio, R. Elias, M. Gasquet, N. Azas, V. Mshvildadze, G. Dekanosidze, E. Kemertelidze, & P. Timon-David. 2000. Antileishmanial activity of three saponins isolated from ivy, α -hederin, β -hederin and hederacolchiside A1, as compared to their action on mammalian cells cultured in vitro. *Planta Medica*. 66: 343–347
- Departemen Kesehatan. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI, (2006). Pharmaceutical care untuk penyakit hipertensi. Jakarta. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan

- Desmiaty, Y.; Ratih H.; Dewi M.A.; Agustin R. Penentuan Jumlah Tanin Total pada Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) dan Daun Sambang Darah (*Excoecaria bicolor* Hassk.) Secara Kolorimetri dengan Pereaksi Biru Prusia. *Ortocarpus*. 2008. 8, 106-109.
- Dewoto, H.R. 2007. *Antikoagulan, Antitrombotik, Trombolitik dan Hemostatik*. Dalam Farmakologi dan Terapi. Edisi V. Jakarta: FK UI. Halaman 804–806, 816-819.
- Durachim A, Astuti D (2018). Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medik Hemostasis cetakan pertama Halaman 84. Jakarta
- Ee, G.C.L., Lim, C.M., Lim C.K., Rahmani, M., Sha, K., Dan Bong C.F.J. 2009 *Alkaloids from Piper sarmentosum and Piper sigrum*. Natural Product Research. Vol. 23, No. 15, Hal 1416-1423.
- Fedan, J.S.2009. *Anticoagulant, Antiplatelet, And Fibrinolytic (Trombolytic) Drug*. In Grugs Affecting the Cardiovascular System. Elsevier.
- Federer, W. 1963. *Experimental Design Theory and Application*. Oxford: Oxford and Lbh Publish Hinco.
- Fisbach, F.T., 2003. A Manual of Laboratory and Diagnostic Test, 7th ed. USA: Williams & Wilkins.
- Gailani., D. dan Renne., T. 2007. Intrinsic Pathway of Coagulation and Arterial Thrombosis. *Arteriol Thromb Vasc Biol*. Germany. 27:2507-2513.
- Gandasoebrata, R. 1992. Hematologi. Dalam: Gandasoebrata R. Penuntun Laboratorium Klinik Cetakan Ketujuh. Dian Rakyat. Jakarta.
- Ganong, William F. Fisiologi Kedokteran. Edisi 22. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2008
- Georgiadis, A. D. Akif, M. Mahajan, V. Dive, E. D. Sturrock, R. E. Isaac, dan K. R. Acharya. 2010. High Resolution Crystall Structure of *Drosophila melanogaster* Angiotensin-Converting Enzyme in Complex with Novel Inhibitors and Antihypertensive Drugs. *Journal of Molecular Biology* I 400(3): 502-517.
- Gould KS, Lister C. 2006. Flavonoid functions in plants. Di dalam: Andersen OM, Markham KR, editor. *Flavonoids Chemistry, Biochemistry and*

- Applications. Boca Raton, London, New York: Taylor and Francis Group LCC CRC Pres. hlm 397-441.
- Gosse, B., J. Gnabre, R.B. Bates, C.W. Dicus, P. Nakkiew, & R.C.C. Huang. 2002. Antiviral saponins from Tieghemella heckelii. *Journal of Natural Products.* 65: 1942–1944.
- Gunawan, S.G. 2007. *Farmakologi Dan Terapi*. Edisi 5. Departemen Farmakologi Dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta.
- Gopinathan *et al.*, 2011. dalam Tesis Ni Made S. 2015. Pemberian ekstrak etanol daun tumpang payuk (acalypha indica l.) memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah mencit (mus musculus) jantan galur balb/c. UNIVERSITAS UDAYANA DENPASAR
- Grice, D., KellyL. Rogers, dan Lyn R.Griffith. 2009. Isolation of Bioactive Compounds That Relate to the Anti-Platelet Activity of Cymbopogon Ambiguus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. London: Hindawi Publishing Corporation. Volume 2011. Article ID 467134: 1-8.
- Gross, P. L., dan Weitz J. L. 2009. New Antithrombotic Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (86): 139-146.
- Hagerman, A. E. Tannin Handbook. Department of Chemistry and Biochemistry, Miami University. 2002.Hanani. 2014. Analisis Fitokimia. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG.Katzung, B.G. 1997. Farmakologi Dasar dan Klinik. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hassan, S. M., O. Gutierrez, A.U. Haq, J.A. Byrd, C.A. Bailey, & A.L. Cartwright. 2007. Saponin-rich extracts from quillaja, yucca, soybean, and guar differ in antimicrobial and hemolytic activities. *Poult. Sci.* 86: 121.
- Hawley, T.S. & R.G. Hawley. 2004. Flow Cytometry Protocols. Humana Press, Inc.
- Hayes, T. 2002. Dysfibrinogenemia and Thrombosis. *Maine Medical Centre*. Vol 126. Bramhall St, Portland. Halaman 1387-1390.
- Harbone, J.B. 1987. Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Edisi 4. Terjemahan oleh Kosasih P., dan Soediro L. Bandung: Institut Teknologi Bandung

- Harter, K., Levin, M., and Handerson, S. (2015). Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *Western Journal of Emergency Medicine*. XVI. 11-17.
- Hostettmann, K. & A. Marston. 1995. Saponins. Cambridge: Cambridge University Press.
- Huang, H.C., S.C. Liao, F.R. Chang, Y.H. Kuo, & Y.C. Wu. 2003. Molluscicidal saponins from *Sapindus mukorossi*, inhibitory agents of golden apple snails, *Pomacea canaliculata*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 51: 4916–4919.
- Illing, I., Safitri, W., and Erfiana, (2017), Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengen, *Jurnal Dinamika*, 66-84.
- Inayah, W. P. 2015. Uji Aktivitas Antiplatelet, Antikoagulan, dan Trombolisis Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Secara *in vitro*. Skripsi. Universitas Jember.
- Jaelani, S.Si. (2007). Khasiat Bawang Merah. Yogyakarta: Kanisius
- Kemenkes RI. (2014). Pusat data dan informasi. Situasi dan analisis Diabetes. Jakarta.
- Katzung, B. G. 2014. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 8. Jakarta: Salemba Medika. Halaman 395-415.
- Khanbabae K, Teunis V.R. 2001. Tannin: Clasification and Definition. The Royal Society of Chemistry vol 18: 641-49
- Khanif, N., 2019. Skripsi. Uji Aktivitas Antikoagulan Alkaloid Total Ekstrak Daun Sirih Merah *Piper Crocatum* Secara In Vitro. Sidoarjo.
- Khan, H. 2016. *Anti-Inflammatory Potential of Alkaloids as A Promising Therapeutic Modality*. Lett. Drug Des. Disco 13.
- Kiswari, R., 2014. *Hematologi dan Transfusi*. Jakarta: Penerbit Erlangga
- Ku, Sae Kwang, In Chul Lee, Jeonng Ah Kim, dan Jong Sup Bae. 2013. Antithrombotic activities of pellitorine in vitro and in vivo. *Fitoterapia* 91: 1-8.

- Kumar, A., Narayani, M., Subanthini, A. & Jayakumar, M., 2011, Antimicrobial Activity and Phytochemical Analysis of Citrus Fruit Peels-Utilization of Fruit Waste, IJEST, 3(6), 5414-542
- Kurniawati, N., 2010, Sehat dan Cantik Alami Berkat Khasiat Bumbu dapur, Mizan Pustaka, Bandung.
- Kuroda, M., Y. Mimaki, F. Hasegawa, A. Yokosuka, Y. Sashida, & H. Sakagami. 2001. Steroidal glycosides from the bulbs of *Camassia leichtlinii* and their cytotoxic activities. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 49:726– 731.
- Lee, W., Jungin Lee, Roshan Kulkarni, Mi Ae Kim, Jae Sam Hwang, MinKyun Na. 2016. Antithrombotic and antiplatelet activities of small-molecule alkaloids from *Scolopendra subspinipes mutilans*. *Scientific Reports* 6: 1-12.
- Lenny, Sovia. 2006. *Senyawa Flavonoida, Fenilpropanoida dan Alkaloida*. Karya Ilmiah. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Lessy, a., D. S. Paransa, and G. gerung. 2013. Uji Aktivitas Antikoagulan Pada Sel Darah Manusia Dari Ekstrak Alga Coklat *Turbinaria ornata*. Pesisir dan Laut Tropis, 2 (1): 21-27
- Ling, L. 2008. Evaluation of antihyperglycemic effect of leucosyke capitellata leaf in normal and streptozotocininduced diabetic rats. Thesis. School of Science and Technology, University Malaysia Sabah, Malaysia.
- Low, S.G. 2015. Review Signal grass (*Brachiaria decumbens*) Toxicity in grazing ruminants. *Agriculture*. 5: 971- 990
- Materia Medika. 2018. Surat Identifikasi Tanaman Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz&Pav). Unit Pelayanan Teknis Materia Medika. Batu. Malang.
- Middleton, E., Kandaswami, C. dan Theoharides, T.C. 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation. *Heart Disease and Cancer*, 52:673-751.
- Mirshasi, S., Pritchard LL., Pocard, M., Mirshasi, M. and Soria, J. 2015. Pathogenesis and Diagnosis of Venus Hypercoagulable States in Cancer. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases* Vol 3:3. Paris

- Mitra, S. & S.R. Dangan. 1997. Micellar properties of Quillaja saponin. Effects of temperature, salt, and pH on solution properties. *J. Agric. Food Chem.* 45(5): 1587- 1595
- Mohan, P. Mathan, G. Amuthan, 2012, " Comparative Evaluation of Various Single Phase Harmonics Filter for Non-Linier Load", IEEE-ICAESM, India, pp. 622-627
- Mouli *et., al.* 2012 dalam Tesis Ni Made S. 2015. Pemberian ekstrak etanol daun tumpang payuk (*acalypha indica* l.) memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah mencit (*mus musculus*) jantan galur balb/c. UNIVERSITAS UDAYANA DENPASAR
- Murray, R. K., Granner D.K., Mayes P. A., dan Rodwell V. W. 2003. *Biokimia Harper*. Diterjemahkan oleh Andry Hartono. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC Medical Publisher.
- Murray, R. K., Granner D.K., Mayes P. A., dan Rodwell V. W. 2009. *Biokimia Harper*. Alih Bahasa oleh Brahm U. Pendit. Edisi 27. Jakarta: EGC
- Mshvildadze, V., A. Favel, F. Delmas, R. Elias, R. Faure, G. Decanosidze, E. Kemertelidze, & G. Balansard. 2000. Antifungal and antiprotozoal activities of saponins from *Hedera colchica*. *Pharmazie*. 55: 325-326.
- Neal, M.J. 2006. At a Glance Farmakologi Medis Edisi Kelima. Jakarta: Penerbit Erlangga. pp. 85.
- Negi, J.S., P.S. Negi, G.J. Pant, M.S. Rawat, & S.K. Negi. 2013. Naturally occurring saponins: Chemistry and biology. *Journal of Poisonous and Medicinal Plant Research*. 1(1): 001-006.
- Oda, K., H. Matsuda, T. Murakami, S. Katayama, T. Ohgitani, & M. Yoshikawa. 2000. Adjuvant and haemolytic activities of 47 saponins derived from medicinal and food plants. *Biological Chemistry*. 381: 67–74
- Olson KR, Trickey DN, Miller MA, Yungmann Hile ML. Toxicity, Warfarin and Superwarfarins. eMedicine, Emergency Medicine. 2009. Diakses dari <http://emedicine.medscape.com>
- Palta, Sanjeev., Saroa, Richa., Palta, Anshu, 2014. *Overview of The Coagulation System*. Indian Journal of Anaesthesia. Vol 58 (5): 515-523.

- Pediatri S. 2004. Gangguan Koagulasi. Vol 1. No 1. Hal 60-67
- Pervez S., Khan, H., And Pervaiz, A. 2016. *Plant Alkaloids an Emerging Therapeutic Alternative for The Treatment of Depression*. Front. Pharmacol. 7:28.
- Pratiwi DT. 2016. Pengaruh lama sentrifugasi terhadap masa rekalsifikasi. KTI.UNIMUS.
- Putri *et., al.* 2014 dalam Tesis Ni Made S. 2015. Pemberian ekstrak etanol daun tumpang payuk (*acalypha indica* L.) memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah mencit (*mus musculus*) jantan galur balb/c. UNIVERSITAS UDAYANA DENPASAR
- Rahmi, K.I., Paradina, Y.B., dan Izma, H. 2013. Identifikasi senyawa fitokimia dan kajian farmakognostik tanaman kajajahi asal Loksado Kalimantan Selatan. PKM-Penelitian FMIPA, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru.
- Retnaningsih *et., al.* 2011 dalam Tesis Ni Made S. 2015. Pemberian ekstrak etanol daun tumpang payuk (*acalypha indica* L.) memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah mencit (*mus musculus*) jantan galur balb/c. UNIVERSITAS UDAYANA DENPASAR
- Riddel Jr JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of blood Coagulation. J of Ped Oncol Nurs 2007; 24 (3): 123-31.
- Rosmiati, H., Gan, V.H.S., 1995. *Antikoagulan, Antitrombosit, Trombolistik Dan Hemostatik*. Dalam: Ganiswara, S.G., Setabudy, R., Suyatna, F.D., Purwantyastuti. 1995. Farmakologi Dan Terapi, Edisi Ke-4. Jakarta: Gaya Baru. 747-761.
- Rosmiati, H., dan Gan V.H.S. 2007. *Koagulan dan Antikoagulan*. Dalam Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Editor Bambang Suharto, UdinSjamsudin, Rianto Setiabudy, Arini Setiawati dan Vincent H.S. Gan. Jakarta: FK UI. Halaman 265-267.
- Ryu *et., al.* 2013 dalam Tesis Ni Made S. 2015. Pemberian ekstrak etanol daun tumpang payuk (*acalypha indica* L.) memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah mencit (*mus musculus*) jantan galur balb/c. UNIVERSITAS UDAYANA DENPASAR

- Sacher, R. A., and McPherson, R. A., 2004, Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium, 519, EGC, Jakarta.
- Shafa Noer, Rosa Dewi Pratiwi, Efri Gresinta. 2012. Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin Dan Flavonoid Sebagai Kuersetin) Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia L.*). Eksakta: Jurnal Ilmu-ilmu MIPA. doi: 10.20885/eksakta.vol18.iss1.art3
- Safitri, M. dan Fahma, F. 2008. *Potency of Piper Crocatum Decoction as An Antihyperglycemia In Rat Strain Sprague Dawley*. Journal of Biosciences. Vol 15. No 1. 45-48.
- Santosa B. 2008. Penundaan plasma sitrat pada suhu kamar (27OC) terhadap hasil pemeriksaan aPTT (activated Partial Tromboplastin Time). ISJD. Vol 1. No 1. Hal 15-20
- Shah, M., R. Ishtiaq, S.M. Hizbulah, S. Habtemariam, A. Zarrelli, A. Muhammad, S. Collina, & I. Khan. 2016. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors isolated from *Artemisia roxburghiana*. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 31: 563–567.
- Singh, J. & P.S. Basu. 2012. Non-nutritive bioactive compounds in pulses and their impact on human health: An overview. *Food and Nutrition Sciences*. 3: 1664-1672
- Soedibjo, M. 1991. *Manfaat Sirih Merah Dalam Perawatan Kesehatan Dan Kecantikan*. Warta Tumbuhan Obat Indonesia. 1(1):11-12.
- Solikah, Aris. 2006. *Sirih Merah Penurun Glukosa Darah*. Info Pekalongan.Com. Pekalongan. Jawa Timur (6),(10),(45).
- Souto, A.L., Dkk. 2011. *Anti-Inflammatory Activity of Alkaloids; An Update From 2000 to 2010*. *Molecules* 16. Hal 8515-8534.
- Sparg, S.G., M.E. Light, & J. van Staden. 2004. Biological activities and distribution of plant saponins. *J. Ethnopharmacol.* 94: 219–243.
- Sudewo, B. 2005. *Basmi Penyakit Dengan Sirih Merah*, Jakarta: Agromedia Pustaka.

- Suhermanto, 2013. *Profil Flavonoid, Tanin, dan Alkaloid Dari Ekstrak Daun Sirih Merah (Piper Crocatum)*. Institut Pertanian Bogor.
- Suryaningrum WA. 2013. Gambaran jumlah trombosit dan aPTT pada penderita demam berdarah dengue yang di rawat di RSI Sultan Agung Semarang. Skripsi. UNIMUS.
- Tang, Jian., Dkk. 2009. *Antitumor and Antiplatelet Activity of Alkaloids from Veratrum Dahuricum*. Phytotherapy Research 24: 821-826.
- Thomas, H., R. MD. 2001. *Hypercoagulability Syndromes*. Arch Intern Med University of Miami School of Medicine. Miami: Department of General Medicine.
- Tian-yang., Wang., Qing Li., Kai-shun Bi. (2018). Bioactive flavonoids In Medicinal Plants: Structure, Activity And Biological Fateasian. Journal Of Pharmaceutical Sciences, 13, 12–23
- Tukan, G. D. 2008. Pengaruh Propolis Trigona spp. Asal Padeglang Terhadap Beberapa Isolat Bakteri Usus Sapi dan Penelusuran Komponen Aktifnya. Skripsi: IPB, Bogor.
- Vincken, J.P., L. Heng, A. De Groot, & J.H. Gruppen. 2007. Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. Phytochem. 68: 275-297.
- Weliyani, Rudy Agung Nugroho, Syafrizal. 2015. Uji aktivitas antikoagulan ekstrak propolis trigona laeviceps terhadap darah mencit (mus musculus l.). Prosiding Seminar Sains dan Teknologi FMIPA Unmul
- Widowati, W. 2007. Potensi fraksi aktif antioksidan kacang koro (*Mucuna pruriens*) dalam pencegahan aterosklerosis. Laporan Hasil Penelitian Hibah Bersaing Tahun Anggaran 2007/2008. Universitas Katolik Soegijapranata, Semarang.
- Widyastuti *et., al.* 2013 dalam Tesis Ni Made S. 2015. Pemberian ekstrak etanol daun tumpang payuk (*acalypha indica l.*) memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah mencit (mus musculus) jantan galur balb/c. UNIVERSITAS UDAYANA DENPASAR
- Winarsi, H. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Kanisius, Yogyakarta. 2007.

- Windono, T., dan N. Parfati. 2016. *Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav).* Kajian Pustaka Aspek Botani, Kandungan Kimia, dan Aktivitas Farmakologi. Media Pharmaceutical Indonesia. 1(2).
- Woldemichael, G.M. & M. Wink. 2001. Identification and biological activities of triterpenoid saponins from *Chenopodium quinoa*. *J. Agric. Food Chem.* 49: 2327– 2332.
- Yamamoto, S. Shimura, T. Ohsaka, and S. Inoue, 2000, “Anti obesity effects of lipase inhibitor CT-II, an extract of edible herbs, Nomame Herba, on rat fed on a high fat diet,” *International Journal of Obesity*, vol. 24, no. 6, pp. 758– 764.
- Yang *et., al.* 2008 dalam Tesis Ni Made S. 2015. Pemberian ekstrak etanol daun tumpang payuk (*acalypha indica l.*) memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah mencit (*mus musculus*) jantan galur balb/c. UNIVERSITAS UDAYANA DENPASAR
- Yun, T.K. 2003. Experimental and epidemiological evidence on non-organ specific cancer preventive effect of Korean ginseng and identification of active compounds. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 523/524: 63–74.
- Rohmah, M. K., & Fickri, D. Z. (2020). Uji Aktivitas Antiplatelet, Antikoagulan, dan Trombolitik Alkaloid Total Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) secara in Vitro. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(2), 115-125.
- Rohmah, M. K., Fickri, D. Z., Kasifa, W., & Wahyuni, K. I. (2020). Uji Aktivitas Fibrinolisis Ekstrak Alkaloid Total Rimpang Lengkuas Merah (*Alpinia Purpurata (Vielli) K. Schum*) Secara In Vitro. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika (J-PhAM)*, 1(2), 56-66.
- Rohmah, M. K., Fickri, D. Z., Damasari, K. P., Azis, R., & Wahyuni, K. I. (2020). Uji Aktifitas Antikoagulan Ekstrak Alkaloid Total Daun Alpukat (*Persea americana Mill*) Secara In Vitro. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika (J-PhAM)*, 2(1), 39-51.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat identifikasi tanaman Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz&Pav)



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
UPT MATERIA MEDICA BATU
Jalan Lahor No.87 Telp/Fax (0341) 593396. Batu.
KOTA BATU 65313

Nomor : 074 / 238A / 102.7 / 2019
Sifat : Biasa
Perihal : Determinasi Tanaman Sirih Merah

Memenuhi permohonan saudara:

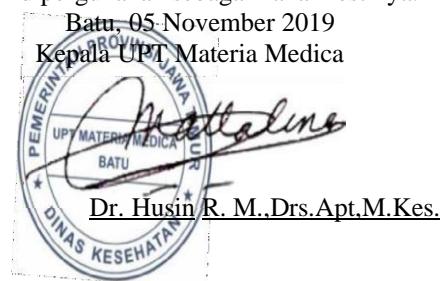
Nama / NIM : AHMAD AL-MUTAWAKIL RIZALALLAH / 16020201005
Fakultas : FAKULTAS FARMASI, STIKES RUMAH SAKIT ANWAR MEDIKA

1. Perihal determinasi tanaman lengkuas merah

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Angiospermae/ Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Dicotyledonae /Magnoliopsida (Berkeping dua)
Bangsa	: Piperales
Suku	: Piperaceae
Marga	: Piper
Jenis	: <i>Piper crocatum</i> Ruiz & Pav
Sinonim	: <i>Steffensia crocata</i> (Ruiz & Pav.) Kunth
Kunci Determinasi	: 1b–2b–3b–4b–6b–7b–9a–41b–42b–43b–54b–59b–61–62b–63a–64a.

2. Nama Simplicia : *Piperis crocati Folium/ Daun Sirih Merah*
3. Morfologi : Habitus: Perdu, merambat. Batang: Berkayu, bulat, berbuku-buku, beralur, hijau. Daun: Tunggal, ujung meruncing, bulat Panjang, pangkal bentuk jantung, tepi rata, Panjang 5-8 cm, lebar 2-5 cm, bertangkai, permukaan halus, pertulangan menyirip, warna bagian bawahnya merah mengkilap. Akar: Tunggang, bulat, coklat kekuningan.
4. Kandungan : Alkaloid, terpenoid, isoprenoid, flavonoid, saponin, cyanogenic, tanin, glukosida, glucasonilate, senyawa polevenolad, dan asam amino non protein.
5. Penggunaan : Penelitian
6. Daftar Pustaka

- Syamsuhidayat, Sri Sugati dan Johny Ria Hutapea. 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
 - Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA: untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta
- Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

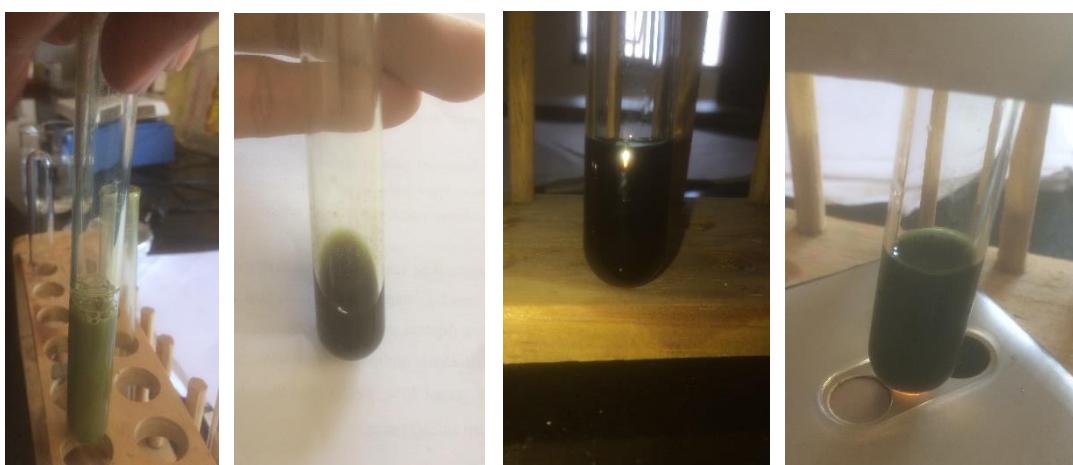


Lampiran 2. *Informed Consent*

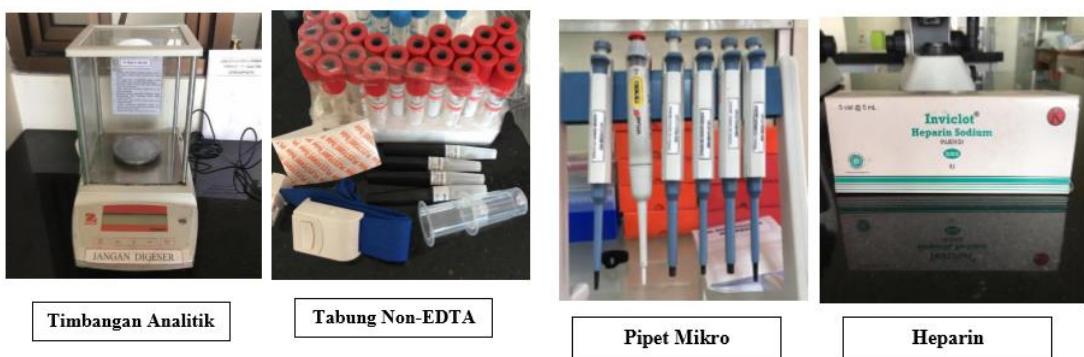
Lampiran 3. Uji Makroskopis Serbuk Simplisia Daun Sirih Merah

Lampiran 4. Ekstraksi Simplisia Daun Sirih Merah Dengan Etanol 96%

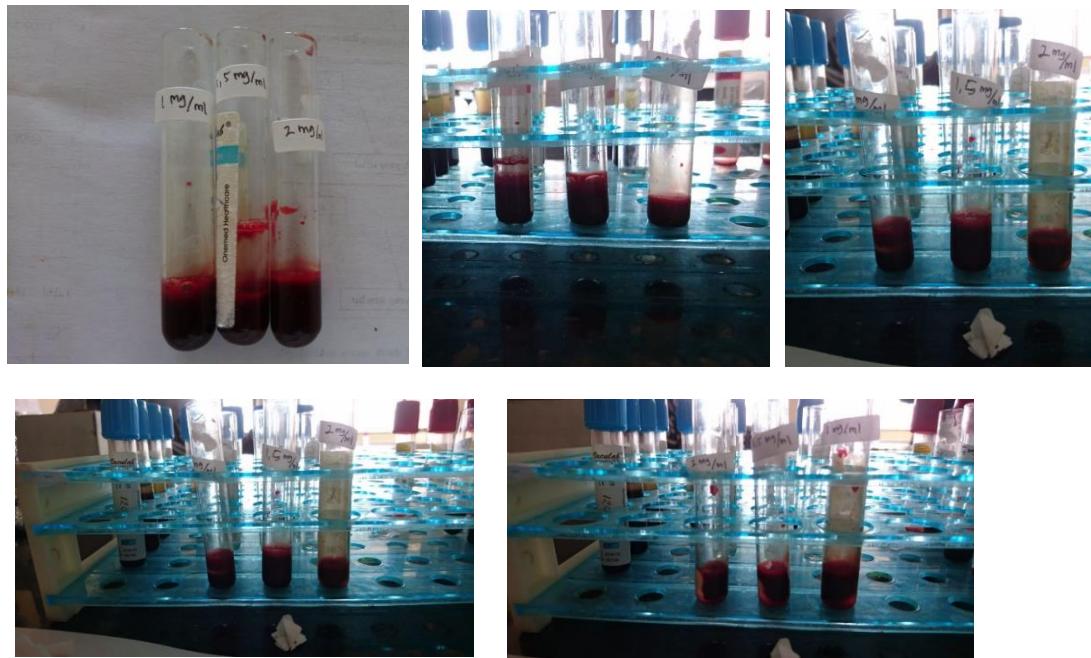
Lampiran 5. Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96 % Daun Sirih Merah



Lampiran 6. Alat dan Dokumentasi Penelitian



Lampiran 7. Hasil Pengamatan CT (*clotting time*)



Lampiran 8. F Tabel

Titik Persentase Distribusi F untuk Probabilita = 0,05

df untuk pembagian (N2)	df untuk pembilang (N1)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	161	199	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	245	246
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38	19,40	19,40	19,41	19,42	19,42	19,43
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79	8,76	8,74	8,73	8,71	8,70
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,94	5,91	5,89	5,87	5,86
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,70	4,68	4,66	4,64	4,62
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,03	4,00	3,98	3,96	3,94
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,60	3,57	3,55	3,53	3,51
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,31	3,28	3,26	3,24	3,22
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,10	3,07	3,05	3,03	3,01
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,94	2,91	2,89	2,86	2,85
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,82	2,79	2,76	2,74	2,72
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75	2,72	2,69	2,66	2,64	2,62
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67	2,63	2,60	2,58	2,55	2,53
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60	2,57	2,53	2,51	2,48	2,46
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54	2,51	2,48	2,45	2,42	2,40
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54	2,49	2,46	2,42	2,40	2,37	2,35
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49	2,45	2,41	2,38	2,35	2,33	2,31
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46	2,41	2,37	2,34	2,31	2,29	2,27
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42	2,38	2,34	2,31	2,28	2,26	2,23
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35	2,31	2,28	2,25	2,22	2,20
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37	2,32	2,28	2,25	2,22	2,20	2,18
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34	2,30	2,26	2,23	2,20	2,17	2,15
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32	2,27	2,24	2,20	2,18	2,15	2,13
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30	2,25	2,22	2,18	2,15	2,13	2,11
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28	2,24	2,20	2,16	2,14	2,11	2,09
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27	2,22	2,18	2,15	2,12	2,09	2,07
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25	2,20	2,17	2,13	2,10	2,08	2,06
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24	2,19	2,15	2,12	2,09	2,06	2,04
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22	2,18	2,14	2,10	2,08	2,05	2,03
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16	2,13	2,09	2,06	2,04	2,01
31	4,16	3,30	2,91	2,68	2,52	2,41	2,32	2,25	2,20	2,15	2,11	2,08	2,05	2,03	2,00
32	4,15	3,29	2,90	2,67	2,51	2,40	2,31	2,24	2,19	2,14	2,10	2,07	2,04	2,01	1,99
33	4,14	3,28	2,89	2,66	2,50	2,39	2,30	2,23	2,18	2,13	2,09	2,06	2,03	2,00	1,98
34	4,13	3,28	2,88	2,65	2,49	2,38	2,29	2,23	2,17	2,12	2,08	2,05	2,02	1,99	1,97
35	4,12	3,27	2,87	2,64	2,49	2,37	2,29	2,22	2,16	2,11	2,07	2,04	2,01	1,99	1,96
36	4,11	3,26	2,87	2,63	2,48	2,36	2,28	2,21	2,15	2,11	2,07	2,03	2,00	1,98	1,95
37	4,11	3,25	2,86	2,63	2,47	2,36	2,27	2,20	2,14	2,10	2,06	2,02	2,00	1,97	1,95
38	4,10	3,24	2,85	2,62	2,46	2,35	2,26	2,19	2,14	2,09	2,05	2,02	1,99	1,96	1,94
39	4,09	3,24	2,85	2,61	2,46	2,34	2,26	2,19	2,13	2,08	2,04	2,01	1,98	1,95	1,93
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08	2,04	2,00	1,97	1,95	1,92
41	4,08	3,23	2,83	2,60	2,43	2,33	2,24	2,17	2,12	2,07	2,03	2,00	1,97	1,94	1,92
42	4,07	3,22	2,83	2,59	2,44	2,32	2,24	2,17	2,11	2,06	2,03	1,99	1,96	1,94	1,91
43	4,07	3,21	2,82	2,59	2,43	2,32	2,23	2,16	2,11	2,06	2,02	1,99	1,96	1,93	1,91
44	4,06	3,21	2,82	2,58	2,43	2,31	2,23	2,16	2,10	2,05	2,01	1,98	1,95	1,92	1,90
45	4,06	3,20	2,81	2,58	2,42	2,31	2,22	2,15	2,10	2,05	2,01	1,97	1,94	1,92	1,89

Lampiran 9. t Tabel

Titik Persentase Distribusi t (df = 1 – 40)

Pr df	0.25 0.50	0.10 0.20	0.05 0.10	0.025 0.050	0.01 0.02	0.005 0.010	0.001 0.002
1	1.00000	3.07768	6.31375	12.70620	31.82052	63.65674	318.30884
2	0.81650	1.88562	2.91999	4.30265	6.96456	9.92484	22.32712
3	0.76489	1.63774	2.35336	3.18245	4.54070	5.84091	10.21453
4	0.74070	1.53321	2.13185	2.77645	3.74695	4.60409	7.17318
5	0.72669	1.47588	2.01505	2.57058	3.36493	4.03214	5.89343
6	0.71756	1.43976	1.94318	2.44691	3.14267	3.70743	5.20763
7	0.71114	1.41492	1.89458	2.36462	2.99795	3.49948	4.78529
8	0.70639	1.39682	1.85955	2.30600	2.89646	3.35539	4.50079
9	0.70272	1.38303	1.83311	2.26216	2.82144	3.24984	4.29681
10	0.69981	1.37218	1.81246	2.22814	2.76377	3.16927	4.14370
11	0.69745	1.36343	1.79588	2.20099	2.71808	3.10581	4.02470
12	0.69548	1.35622	1.78229	2.17881	2.68100	3.05454	3.92963
13	0.69383	1.35017	1.77093	2.16037	2.65031	3.01228	3.85198
14	0.69242	1.34503	1.76131	2.14479	2.62449	2.97684	3.78739
15	0.69120	1.34061	1.75305	2.13145	2.60248	2.94671	3.73283
16	0.69013	1.33676	1.74588	2.11991	2.58349	2.92078	3.68615
17	0.68920	1.33338	1.73961	2.10982	2.56693	2.89823	3.64577
18	0.68836	1.33039	1.73406	2.10092	2.55238	2.87844	3.61048
19	0.68762	1.32773	1.72913	2.09302	2.53948	2.86093	3.57940
20	0.68695	1.32534	1.72472	2.08596	2.52798	2.84534	3.55181
21	0.68635	1.32319	1.72074	2.07961	2.51765	2.83136	3.52715
22	0.68581	1.32124	1.71714	2.07387	2.50832	2.81876	3.50499
23	0.68531	1.31946	1.71387	2.06866	2.49987	2.80734	3.48496
24	0.68485	1.31784	1.71088	2.06390	2.49216	2.79694	3.46678
25	0.68443	1.31635	1.70814	2.05954	2.48511	2.78744	3.45019
26	0.68404	1.31497	1.70562	2.05553	2.47863	2.77871	3.43500
27	0.68368	1.31370	1.70329	2.05183	2.47266	2.77068	3.42103
28	0.68335	1.31253	1.70113	2.04841	2.46714	2.76326	3.40816
29	0.68304	1.31143	1.69913	2.04523	2.46202	2.75639	3.39624
30	0.68276	1.31042	1.69726	2.04227	2.45726	2.75000	3.38518
31	0.68249	1.30946	1.69552	2.03951	2.45282	2.74404	3.37490
32	0.68223	1.30857	1.69389	2.03693	2.44868	2.73848	3.36531
33	0.68200	1.30774	1.69236	2.03452	2.44479	2.73328	3.35634
34	0.68177	1.30695	1.69092	2.03224	2.44115	2.72839	3.34793
35	0.68156	1.30621	1.68957	2.03011	2.43772	2.72381	3.34005
36	0.68137	1.30551	1.68830	2.02809	2.43449	2.71948	3.33262
37	0.68118	1.30485	1.68709	2.02619	2.43145	2.71541	3.32563
38	0.68100	1.30423	1.68595	2.02439	2.42857	2.71156	3.31903
39	0.68083	1.30364	1.68488	2.02269	2.42584	2.70791	3.31279
40	0.68067	1.30308	1.68385	2.02108	2.42326	2.70446	3.30688

Lampiran 10. Hasil Analisis SPSS *Clotting time*

Shapiro Wilk CT

Perlakuan

Case Processing Summary

Perlakuan	Cases				
	Valid		Missing		
	N	Percent	N	Percent	
Persen Inhibisi Koagulasi	Kontrol Negatif	5	100,0%	0	0,0%
	Kontrol Positif	5	100,0%	0	0,0%
	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	5	100,0%	0	0,0%
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	5	100,0%	0	0,0%
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	5	100,0%	0	0,0%

Case Processing Summary

Perlakuan	Cases		
	Total		
	N	Percent	
Persen Inhibisi Koagulasi	Kontrol Negatif	5	100,0%
	Kontrol Positif	5	100,0%
	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	5	100,0%
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	5	100,0%
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	5	100,0%

Descriptives^{a,b}

Perlakuan	Mean	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	Upper Bound
	5% Trimmed Mean			
	Median			
	Variance			
Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	Std. Deviation			
	Minimum			
	Maximum			
	Range			
	Interquartile Range			
	Skewness			
Persen Inhibisi Koagulasi	Kurtosis			
	Mean			
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		
	Mean			Upper Bound
	5% Trimmed Mean			
	Median			
	Variance			
Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	Std. Deviation			
	Minimum			
	Maximum			
	Range			
	Interquartile Range			
	Skewness			

	Kurtosis
	Mean
	95% Confidence Interval for Lower Bound
	Mean
Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml 5% Trimmed Mean	
	Upper Bound
	Median
	Variance
Std. Deviation	

Descriptives^{a,b}

Perlakuan	Statistic
	Mean 13,6220
	95% Confidence Interval for Lower Bound 9,6520
	Mean Upper Bound 17,5920
	5% Trimmed Mean 13,5994
	Median 13,1500
	Variance 10,223
Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	Std. Deviation 3,19729
Persen Inhibisi Koagulasi	Minimum 10,15
	Maximum 17,50
	Range 7,35
	Interquartile Range 6,28
	Skewness ,226
	Kurtosis -2,453
	Mean 10,5080
Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	95% Confidence Interval for Lower Bound 8,2622
	Mean Upper Bound 12,7538

		5% Trimmed Mean	10,4728
		Median	10,0500
		Variance	3,271
		Std. Deviation	1,80868
		Minimum	8,45
		Maximum	13,20
		Range	4,75
		Interquartile Range	3,21
		Skewness	,728
		Kurtosis	,353
		Mean	7,9760
		95% Confidence Interval for	
		Mean	Lower Bound 5,3284
			Upper Bound 10,6236
Ekstrak mg/ml	Daun	Sirih	2.0
			5% Trimmed Mean 8,0028
			Median 7,3000
			Variance 4,547
			Std. Deviation 2,13228

Descriptives^{a,b}

Perlakuan		Std. Error		
	Mean	1,42987		
	95% Confidence Interval for			
	Mean	Lower Bound		
		Upper Bound		
Persen Inhibisi Koagulasi mg/ml	Ekstrak	Daun	Sirih	1.0
				5% Trimmed Mean
				Median
				Variance
				Std. Deviation

				Minimum	
				Maximum	
				Range	
				Interquartile Range	
				Skewness	,913
				Kurtosis	2,000
				Mean	,80887
				95% Confidence Interval for	Lower Bound
				Mean	Upper Bound
				5% Trimmed Mean	
				Median	
				Variance	
Ekstrak	Daun	Sirih	1.5	Std. Deviation	
mg/ml				Minimum	
				Maximum	
				Range	
				Interquartile Range	
				Skewness	,913
				Kurtosis	2,000
				Mean	,95359
				95% Confidence Interval for	Lower Bound
				Mean	Upper Bound
Ekstrak	Daun	Sirih	2.0	5% Trimmed Mean	
mg/ml				Median	
				Variance	
				Std. Deviation	

Descriptives^{a,b}

Perlakuan
Persen Inhibisi Koagulasi
Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml
Minimum
Maximum
Range
Interquartile Range
Skewness
Kurtosis

Descriptives^{a,b}

Perlakuan	Statistic
Persen Inhibisi Koagulasi	5,22
Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	10,25
Minimum	
Maximum	
Range	5,03
Interquartile Range	3,98
Skewness	-,070
Kurtosis	-1,789

Descriptives^{a,b}

Perlakuan	Std. Error
Persen Inhibisi Koagulasi	
Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	
Minimum	
Maximum	
Range	
Interquartile Range	
Skewness	,913
Kurtosis	2,000

- a. Persen Inhibisi Koagulasi is constant when Perlakuan = Kontrol Negatif. It has been omitted.
- b. Persen Inhibisi Koagulasi is constant when Perlakuan = Kontrol Positif. It has been omitted.

Tests of Normality^{a,b}

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^c			Shapiro-Wilk
	Statistic	df	Sig.	
Persen Inhibisi Koagulasi	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	,195	5	,200*
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	,200	5	,200*
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	,231	5	,200*

Tests of Normality^{a,b}

Perlakuan	Shapiro-Wilk ^c	
	df	Sig.
Persen Inhibisi Koagulasi	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	5
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	5
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	5

*. This is a lower bound of the true significance.

- a. Persen Inhibisi Koagulasi is constant when Perlakuan = Kontrol Negatif. It has been omitted.
- b. Persen Inhibisi Koagulasi is constant when Perlakuan = Kontrol Positif. It has been omitted.
- c. Lilliefors Significance Correction

Persen Inhibisi Koagulasi

Stem-and-Leaf Plots

Persen Inhibisi Koagulasi Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

3,00 1 . 013

2,00 1 . 67

Stem width: 10,00

Each leaf: 1 case(s)

Persen Inhibisi Koagulasi Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

2,00 0 . 89

3,00 1 . 013

Stem width: 10,00

Each leaf: 1 case(s)

Persen Inhibisi Koagulasi Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

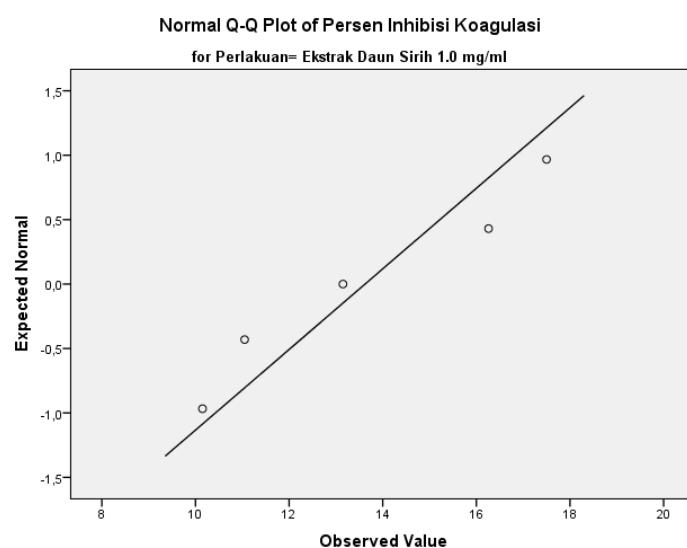
3,00 0 . 577

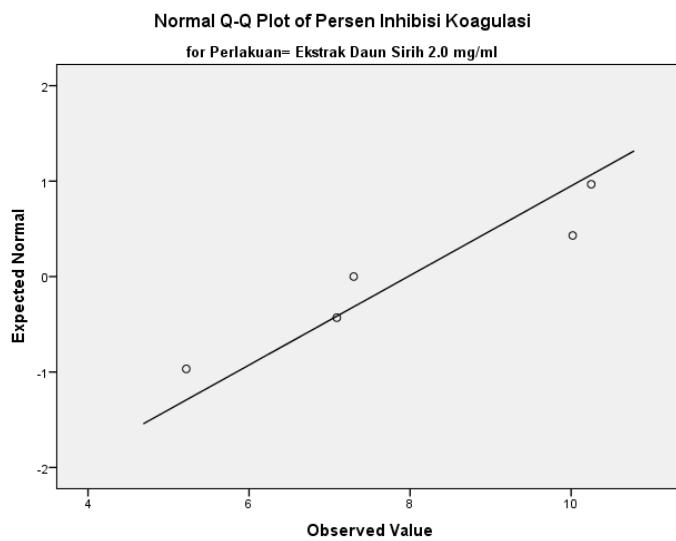
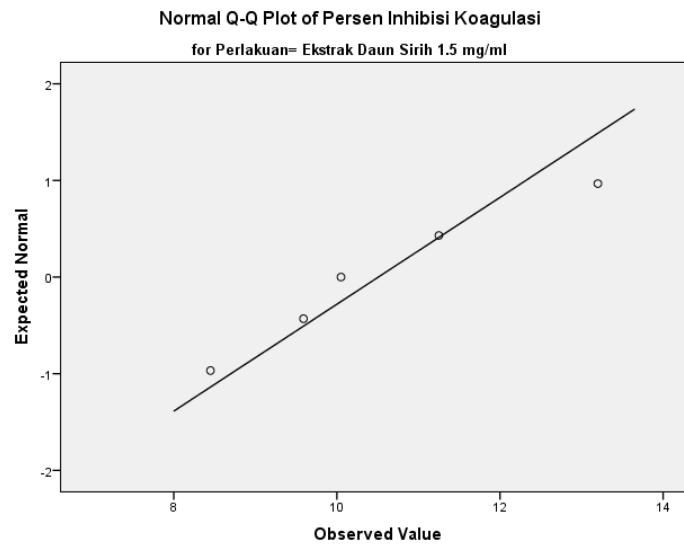
2,00 1 . 00

Stem width: 10,00

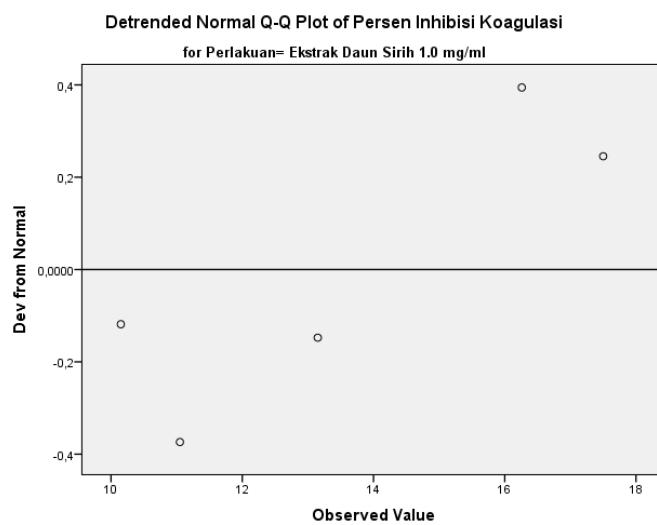
Each leaf: 1 case(s)

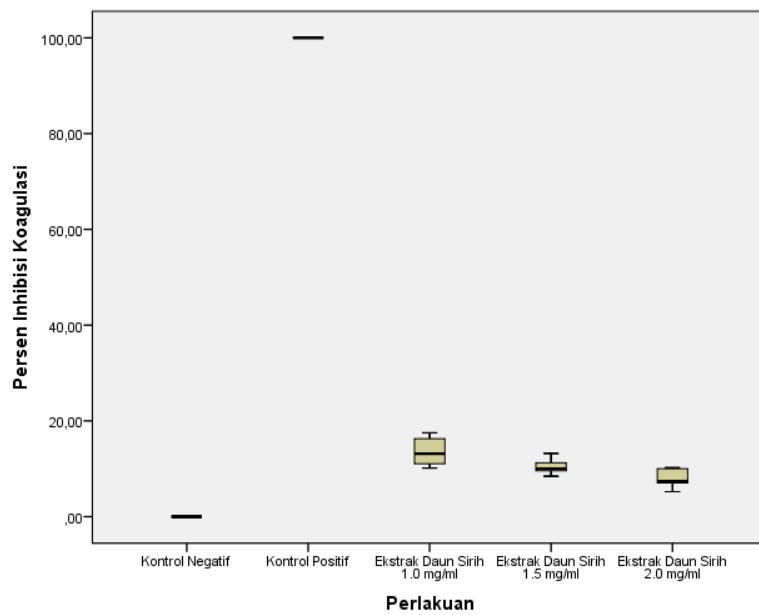
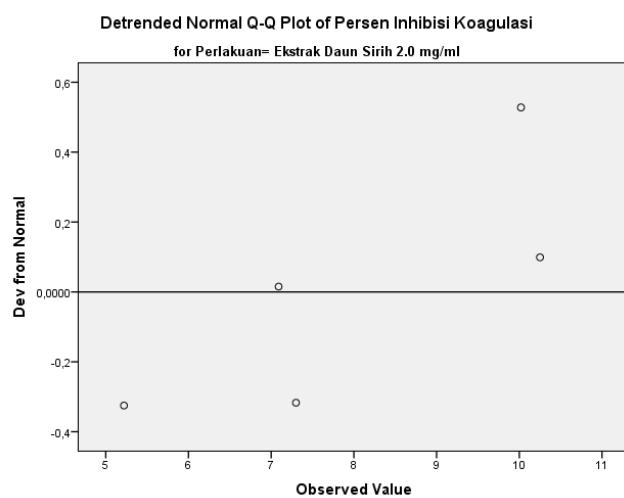
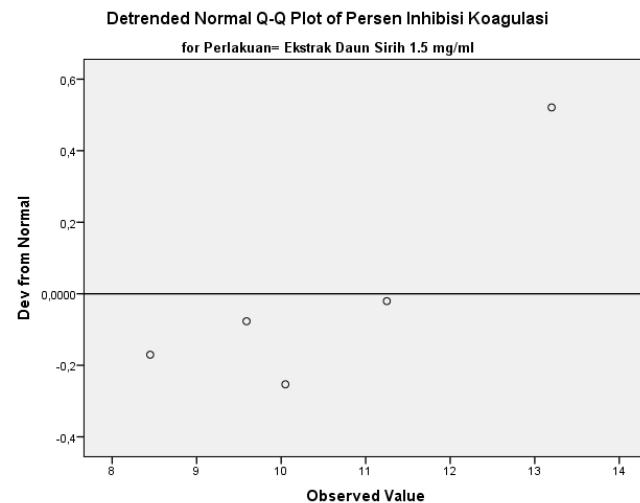
Normal Q-Q Plots





Detrended Normal Q-Q Plots





Uji Beda Anova dan LSD CT

Oneway

Notes		
Output Created		07-JUL-2020 21:44:55
Comments		D:\2) TRIDHARMA DAN KINERJA DOSEN\2) PENELITIAN\5. BIMBINGAN TA DAN SKRIPSI\1. SKRIPSI\2016\1) Sirih Merah - Rizal\Data SPSS.sav
Input	Active Dataset	DataSet0
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	25
	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
Missing Value Handling	Cases Used	Statistics for each analysis are based on cases with no missing data for any variable in the analysis.
Syntax		ONEWAY Persen BY Perlakuan /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY /MISSING ANALYSIS /POSTHOC=LSD ALPHA(0.05).
Resources	Processor Time	00:00:00,09

Elapsed Time	00:00:00,51
--------------	-------------

Descriptives

Persen Inhibisi Koagulasi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean
					Lower Bound
Kontrol Negatif	5	.0000	.00000	.00000	.0000
Kontrol Positif	5	100.0000	.00000	.00000	100.0000
Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	5	13.6220	3.19729	1.42987	9.6520
Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	5	10.5080	1.80868	.80887	8.2622
Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	5	7.9760	2.13228	.95359	5.3284
Total	25	26.4212	37.86937	7.57387	10.7895

Descriptives

Persen Inhibisi Koagulasi

	95% Confidence Interval for Mean	Minimum	Maximum
Kontrol Negatif	.0000	.00	.00
Kontrol Positif	100.0000	100.00	100.00
Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	17.5920	10.15	17.50
Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	12.7538	8.45	13.20
Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	10.6236	5.22	10.25
Total	42.0529	.00	100.00

Test of Homogeneity of Variances

Persen Inhibisi Koagulasi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
9.297	4	20	.000

ANOVA

Persen Inhibisi Koagulasi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	34345.972	4	8586.493	2379.767	.000
Within Groups	72.162	20	3.608		
Total	34418.135	24			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Persen Inhibisi Koagulasi

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-100.00000*	1.20135	.000
	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	-13.62200*	1.20135	.000
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	-10.50800*	1.20135	.000
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	-7.97600*	1.20135	.000
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	100.00000*	1.20135	.000
	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	86.37800*	1.20135	.000
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	89.49200*	1.20135	.000
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	92.02400*	1.20135	.000
Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	Kontrol Negatif	13.62200*	1.20135	.000
	Kontrol Positif	-86.37800*	1.20135	.000
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	3.11400*	1.20135	.017

	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	5.64600*	1.20135	.000
	Kontrol Negatif	10.50800*	1.20135	.000
	Kontrol Positif	-89.49200*	1.20135	.000
Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	-3.11400*	1.20135	.017
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	2.53200*	1.20135	.048
	Kontrol Negatif	7.97600*	1.20135	.000
	Kontrol Positif	-92.02400*	1.20135	.000
Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	-5.64600*	1.20135	.000
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	-2.53200*	1.20135	.048

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Persen Inhibisi Koagulasi

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-102.5060*	-97.4940
	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	-16.1280*	-11.1160
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	-13.0140*	-8.0020
Kontrol Positif	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	-10.4820*	-5.4700
	Kontrol Negatif	97.4940*	102.5060
	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	83.8720*	88.8840
Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	86.9860*	91.9980
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	89.5180*	94.5300
	Kontrol Negatif	11.1160*	16.1280
Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	Kontrol Positif	-88.8840*	-83.8720
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	.6080*	5.6200
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	3.1400*	8.1520
	Kontrol Negatif	8.0020*	13.0140

	Kontrol Positif	-91.9980*	-86.9860
	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	-5.6200*	-.6080
	Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	.0260*	5.0380
	Kontrol Negatif	5.4700*	10.4820
	Kontrol Positif	-94.5300*	-89.5180
Ekstrak Daun Sirih 2.0 mg/ml	Ekstrak Daun Sirih 1.0 mg/ml	-8.1520*	-3.1400
	Ekstrak Daun Sirih 1.5 mg/ml	-5.0380*	-.0260

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Correlations

Notes

Output Created	07-JUL-2020 21:55:20	
Comments	D:\2) TRIDHARMA DAN KINERJA DOSEN\2) PENELITIAN\5. BIMBINGAN TA DAN SKRIPSI\1. SKRIPSI\2016\1) Sirih Merah - Rizal\Data SPSS - Uji Korelasi Konsentrasi.sav	
Input	Data	
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	15
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.

	Cases Used	Statistics for each pair of variables are based on all the cases with valid data for that pair.
Syntax		CORRELATIONS /VARIABLES=Perlakuan Persen /PRINT=TWOTAIL NOSIG /STATISTICS DESCRIPTIVES /MISSING=PAIRWISE.
Resources	Processor Time Elapsed Time	00:00:00,08 00:00:00,09

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
Perlakuan	4.00	.845	15
Persen Inhibisi Koagulasi	10.7020	3.29651	15

Correlations

		Perlakuan	Persen Inhibisi Koagulasi
	Pearson Correlation	1	-.724**
Perlakuan	Sig. (2-tailed)		.002
	N	15	15
	Pearson Correlation	-.724**	1
Persen Inhibisi Koagulasi	Sig. (2-tailed)	.002	
	N	15	15

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Regression

Notes

		07-JUL-2020 21:57:45
Output Created		
Comments		D:\2) TRIDHARMA DAN KINERJA DOSEN\2) PENELITIAN\5. BIMBINGAN TA DAN SKRIPSI\1. SKRIPSI\2016\1) Sirih Merah - Rizal\Data SPSS - Uji Korelasi Konsentrasi.sav
Input	Data	
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	15
	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
Missing Value Handling	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any variable used.

Syntax	REgression /DESCRIPTIVES MEAN STDDEV CORR SIG N /MISSING LISTWISE /STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA CHANGE /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) /NOORIGIN /DEPENDENT Persen /METHOD=ENTER Perlakuan.	
	Processor Time	00:00:00,11
Resources	Elapsed Time	00:00:00,12
	Memory Required	1356 bytes

Notes

Resources	Additional Memory Required for Residual Plots	0 bytes
-----------	---	---------

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
Persen Inhibisi Koagulasi	10.7020	3.29651	15
Perlakuan	4.00	.845	15

Correlations

		Persen Inhibisi Koagulasi	Perlakuan
Pearson Correlation	Persen Inhibisi Koagulasi	1.000	-.724
	Perlakuan	-.724	1.000

Sig. (1-tailed)	Persen Inhibisi Koagulasi	.	.001
	Perlakuan	.001	.
N	Persen Inhibisi Koagulasi	15	15
	Perlakuan	15	15

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Perlakuan ^b	.	Enter

a. Dependent Variable: Persen Inhibisi Koagulasi

b. All requested variables entered.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics		
					R Square Change	F Change	df1
1	.724 ^a	.524	.487	2.36065	.524	14.301	1

Model Summary

Model	Change Statistics		
	df2	Sig. F Change	
1	13 ^a		.002

a. Predictors: (Constant), Perlakuan

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.

	Regression	79.693	1	79.693	14.301	.002 ^b
1	Residual	72.445	13	5.573		
	Total	152.138	14			

a. Dependent Variable: Persen Inhibisi Koagulasi

b. Predictors: (Constant), Perlakuan

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	21.994	3.048		7.217
	Perlakuan	-2.823	.747	-.724	.002

a. Dependent Variable: Persen Inhibisi Koagulasi

Lampiran 10. Hasil Analisis SPSS *Activated Partial Thromboplastine Time*

Explore

Notes

Output Created	22-JUL-2020 01:53:06
Comments	
Input	Active Dataset: DataSet0 Filter: <none> Weight: <none> Split File: <none> N of Rows in Working Data File: 25

	Definition of Missing	User-defined missing values for dependent variables are treated as missing.
Missing Value Handling	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any dependent variable or factor used.
Syntax		EXAMINE VARIABLES=Waktu BY Perlakuan /PLOT BOXPLOT STEMLEAF NPLOT /COMPARE GROUPS /STATISTICS DESCRIPTIVES /CINTERVAL 95 /MISSING LISTWISE /NOTOTAL.
Resources	Processor Time	00:00:02,70
	Elapsed Time	00:00:01,68

Perlakuan

Case Processing Summary

Perlakuan	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent		
Waktu APTT	Kontrol Positif	5	100,0%	0	0,0%	5
	Kontrol Negatif	5	100,0%	0	0,0%	5
	Konsentrasi 1 mg/ml	5	100,0%	0	0,0%	5
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	5	100,0%	0	0,0%	5

Konsentrasi 2 mg/ml	5	100,0%	0	0,0%	5
---------------------	---	--------	---	------	---

Case Processing Summary

Perlakuan	Cases
	Total
	Percent
Kontrol Positif	100,0%
Kontrol Negatif	100,0%
Waktu APTT Konsentrasi 1 mg/ml	100,0%
Konsentrasi 1,5 mg/ml	100,0%
Konsentrasi 2 mg/ml	100,0%

Descriptives^a

Perlakuan	Statistic	Std. Error
Mean	20,2840	19,92901
95% Confidence Interval for Mean	-35,0478	
Lower Bound		
Upper Bound	75,6158	
5% Trimmed Mean	16,9656	
Median	,3700	
Waktu APTT Kontrol Negatif		
Variance	1985,827	
Std. Deviation	44,56261	
Minimum	,30	
Maximum	100,00	
Range	99,70	

	Interquartile Range	49,88	
	Skewness	2,236	,913
	Kurtosis	5,000	2,000
	Mean	,7060	,06765
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound ,5182	
		Upper Bound ,8938	
	5% Trimmed Mean	,7067	
	Median	,7500	
	Variance	,023	
Konsentrasi 1 mg/ml	Std. Deviation	,15126	
	Minimum	,52	
	Maximum	,88	
	Range	,36	
	Interquartile Range	,29	
	Skewness	-,271	,913
	Kurtosis	-2,156	2,000
	Mean	,6300	,05523
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound ,4767	
		Upper Bound ,7833	
Konsentrasi 1,5 mg/ml	5% Trimmed Mean	,6317	
	Median	,6900	
	Variance	,015	
	Std. Deviation	,12349	

Descriptives^a

Perlakuan		Statistic	Std. Error
Waktu APTT	Konsentrasi 1,5 mg/ml	Minimum	,47
		Maximum	,76
		Range	,29
		Interquartile Range	,23
		Skewness	-,518 ,913
		Kurtosis	-2,206 2,000
		Mean	,4520 ,01428
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound ,4123 Upper Bound ,4917
		5% Trimmed Mean	,4517
		Median	,4500
		Variance	,001
	Konsentrasi 2 mg/ml	Std. Deviation	,03194
		Minimum	,41
		Maximum	,50
		Range	,09
		Interquartile Range	,04
		Skewness	,467 ,913
		Kurtosis	2,116 2,000

a. Waktu APTT is constant when Perlakuan = Kontrol Positif. It has been omitted.

Tests of Normality^a

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk	
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df
Waktu APTT	Kontrol Negatif	,472	5	,001	,553
	Konsentrasi 1 mg/ml	,214	5	,200*	,934
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	,286	5	,200*	,896
	Konsentrasi 2 mg/ml	,325	5	,091	,877

Tests of Normality^a

Perlakuan		Shapiro-Wilk ^b
		Sig.
Waktu APTT	Kontrol Negatif	,000
	Konsentrasi 1 mg/ml	,624
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	,388
	Konsentrasi 2 mg/ml	,296

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Waktu APTT is constant when Perlakuan = Kontrol Positif. It has been omitted.

b. Lilliefors Significance Correction

Waktu APTT

Stem-and-Leaf Plots

Waktu APTT Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Kontrol Negatif

Frequency Stem & Leaf

1,00 3 . 0

2,00 3 . 57

1,00 4 . 0
 1,00 Extremes ($\geq 100,00$)

Stem width: ,10

Each leaf: 1 case(s)

Waktu APTT Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Konsentrasi 1 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

2,00 5 . 28
 ,00 6 .
 1,00 7 . 5
 2,00 8 . 08

Stem width: ,10

Each leaf: 1 case(s)

Waktu APTT Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Konsentrasi 1,5 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

1,00 4 . 7

1,00 5 . 3
 1,00 6 . 9
 2,00 7 . 06

Stem width: ,10

Each leaf: 1 case(s)

Waktu APTT Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Konsentrasi 2 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

1,00 Extremes ($=<,41$)

,00 4 .

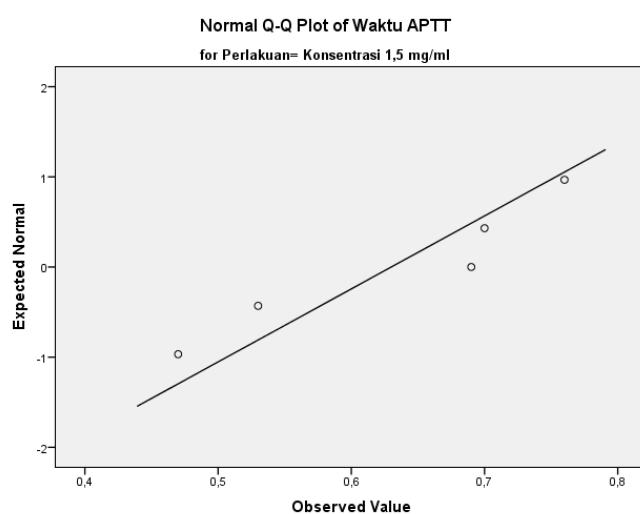
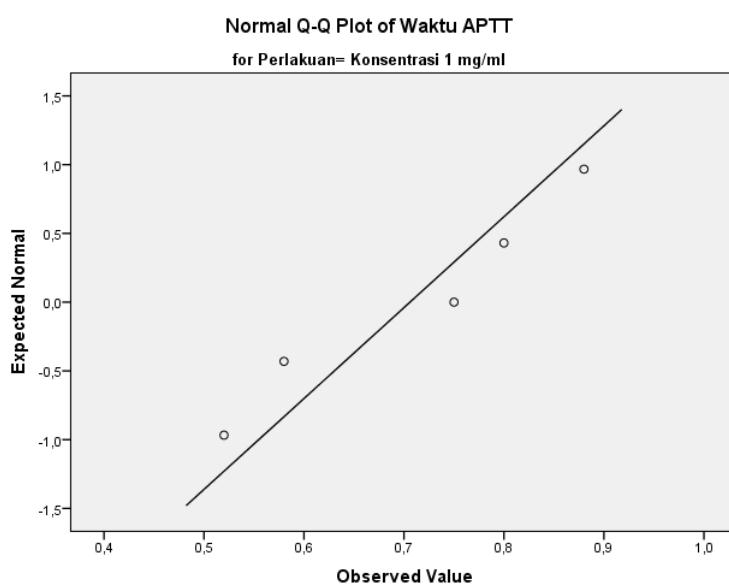
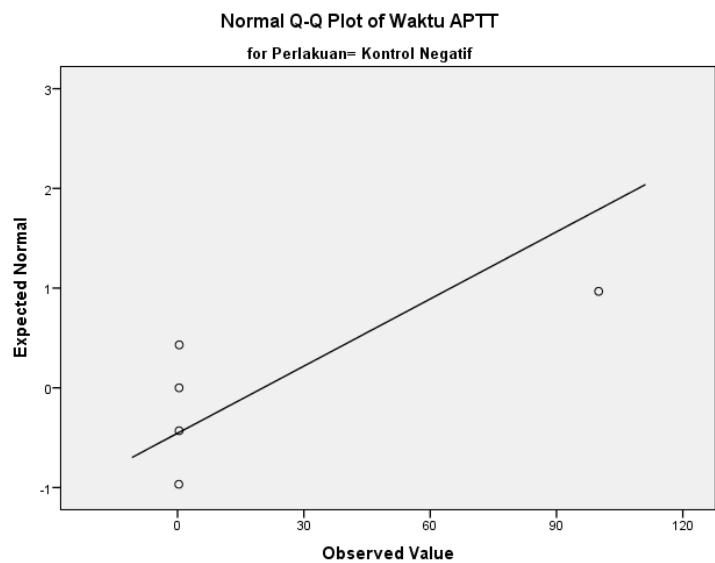
3,00 4 . 555

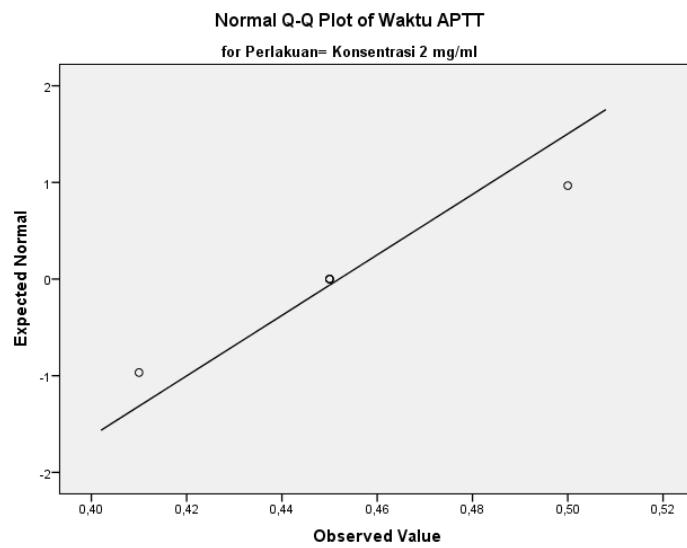
1,00 Extremes ($\geq,50$)

Stem width: ,10

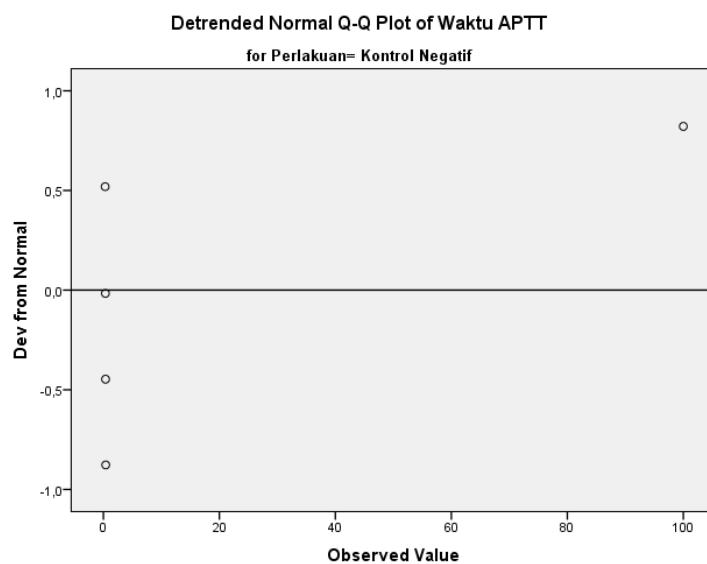
Each leaf: 1 case(s)

Normal Q-Q Plots



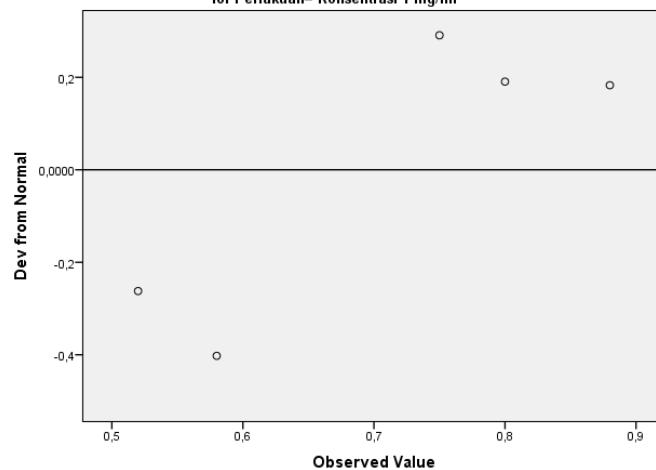


Detrended Normal Q-Q Plots

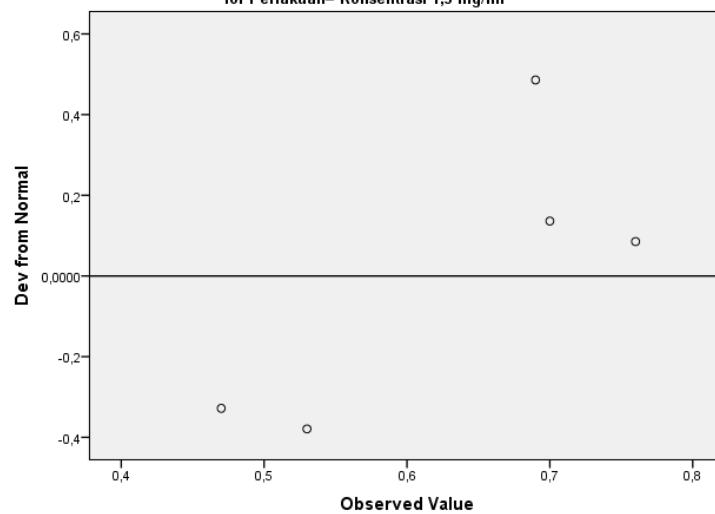


Detrended Normal Q-Q Plot of Waktu APTT

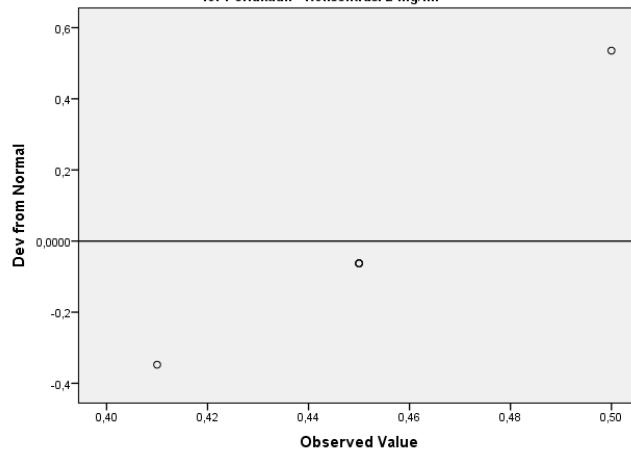
for Perlakuan= Konsentrasi 1 mg/ml

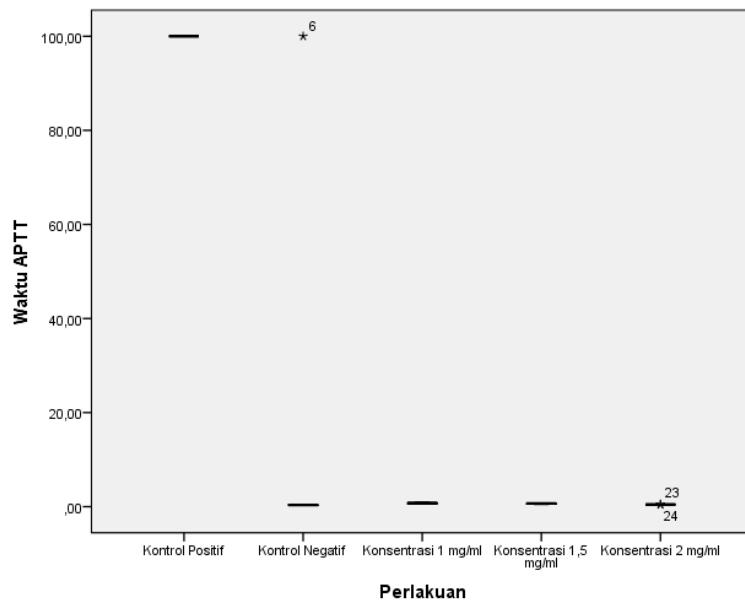
**Detrended Normal Q-Q Plot of Waktu APTT**

for Perlakuan= Konsentrasi 1,5 mg/ml

**Detrended Normal Q-Q Plot of Waktu APTT**

for Perlakuan= Konsentrasi 2 mg/ml





Uji Beda Anova dan LSD aPTT

Oneway

Notes

Output Created	28-JUL-2020 15:23:22
Comments	
Input	<p>Active Dataset DataSet0</p> <p>Filter <none></p> <p>Weight <none></p> <p>Split File <none></p> <p>N of Rows in Working Data File 15</p>
Missing Value Handling	<p>Definition of Missing User-defined missing values are treated as missing.</p> <p>Cases Used Statistics for each analysis are based on cases with no missing data for any variable in the analysis.</p>

Syntax	ONEWAY Perlakuan /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY /MISSING ANALYSIS /POSTHOC=LSD ALPHA(0.05).	Waktu	BY
Resources	Processor Time	00:00:00,00	
	Elapsed Time	00:00:00,02	

Descriptives

Waktu

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean
					Lower Bound
Konsentrasi 1 mg/ml	5	,9460	,36508	,16327	,4927
Konsentrasi 1,5 mg/ml	5	,8700	,33948	,15182	,4485
Konsentrasi 2 mg/ml	5	,4520	,03194	,01428	,4123
Total	15	,7560	,34906	,09013	,5627

Descriptives

Waktu

	95% Confidence Interval for Mean	Minimum	Maximum
		Upper Bound	
Konsentrasi 1 mg/ml	1,3993	,52	1,28
Konsentrasi 1,5 mg/ml	1,2915	,47	1,16

Konsentrasi 2 mg/ml		,4917	,41	,50
Total		,9493	,41	1,28

Test of Homogeneity of Variances

Waktu

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
29,331	2	12	,000

ANOVA

Waktu

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,708	2	,354	4,253	,040
Within Groups	,998	12	,083		
Total	1,706	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
					Lower Bound
Konsentrasi 1 mg/ml	Konsentrasi 1,5 mg/ml	,07600	,18241	,684	-,3214
	Konsentrasi 2 mg/ml	,49400*	,18241	,019	,0966
Konsentrasi 1,5 mg/ml	Konsentrasi 1 mg/ml	-,07600	,18241	,684	-,4734
	Konsentrasi 2 mg/ml	,41800*	,18241	,041	,0206
Konsentrasi 2 mg/ml	Konsentrasi 1 mg/ml	-,49400*	,18241	,019	-,8914

Konsentrasi 1,5 mg/ml	-,41800*	,18241	,041	-,8154
-----------------------	----------	--------	------	--------

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	95% Confidence Interval
		Upper Bound
Konsentrasi 1 mg/ml	Konsentrasi 1,5 mg/ml	,4734
	Konsentrasi 2 mg/ml	,8914*
	Konsentrasi 1 mg/ml	,3214
	Konsentrasi 2 mg/ml	,8154*
Konsentrasi 1,5 mg/ml	Konsentrasi 1 mg/ml	-,0966*
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	-,0206*

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 11. Hasil Analisis SPSS *Prothrombine Time*

Explore

Notes

Output Created	22-JUL-2020 02:04:00
Comments	
Input	Active Dataset
	Filter
	Weight
	Split File
N of Rows in Working Data File	DataSet0
	<none>
File	<none>
	25

	Definition of Missing	User-defined missing values for dependent variables are treated as missing.
Missing Value Handling	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any dependent variable or factor used.
Syntax		EXAMINE VARIABLES=Waktu BY Perlakuan /PLOT BOXPLOT STEMLEAF NPLOT /COMPARE GROUPS /STATISTICS DESCRIPTIVES /CINTERVAL 95 /MISSING LISTWISE /NOTOTAL.
Resources	Processor Time	00:00:00,84
	Elapsed Time	00:00:00,84

Perlakuan

Case Processing Summary

Perlakuan	Cases						
	Valid		Missing		Total		
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
Waktu PT	Kontrol Positif	5	100,0%	0	0,0%	5	100,0%
	Kontrol Negatif	5	100,0%	0	0,0%	5	100,0%
	Konsentrasi 1 mg/ml	5	100,0%	0	0,0%	5	100,0%
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	5	100,0%	0	0,0%	5	100,0%

**Descriptives^a**

Perlakuan		Statistic	Std. Error
Kontrol Negatif	Mean	,1420	,01158
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound ,1099	
		Upper Bound ,1741	
	5% Trimmed Mean	,1417	
	Median	,1400	
	Variance	,001	
	Std. Deviation	,02588	
	Minimum	,11	
	Maximum	,18	
	Range	,07	
Waktu PT	Interquartile Range	,04	
	Skewness	,502	,913
	Kurtosis	,795	2,000
	Mean	,4260	,03501
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound ,3288	
		Upper Bound ,5232	
	5% Trimmed Mean	,4233	
	Median	,4000	
	Variance	,006	
	Std. Deviation	,07829	
Konsentrasi 1 mg/ml			

	Minimum	,35	
	Maximum	,55	
	Range	,20	
	Interquartile Range	,14	
	Skewness	1,186	,913
	Kurtosis	1,150	2,000
	Mean	,2900	,00894
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound ,2652 Upper Bound ,3148	
Konsentrasi 1,5 mg/ml	5% Trimmed Mean		,2894
	Median	,2800	
	Variance	,000	
	Std. Deviation	,02000	

Descriptives^a

Perlakuan		Statistic	Std. Error
Waktu PT	Konsentrasi 1,5 mg/ml		
	Minimum	,27	
	Maximum	,32	
	Range	,05	
	Interquartile Range	,03	
	Skewness	,937	,913
	Kurtosis	-,188	2,000
	Mean	,2420	,01241
Konsentrasi 2 mg/ml		Lower Bound ,2075	

	95% Confidence Interval for Mean	Upper Bound	,2765
	5% Trimmed Mean		,2417
	Median		,2500
	Variance		,001
	Std. Deviation		,02775
	Minimum		,21
	Maximum		,28
	Range		,07
	Interquartile Range		,05
	Skewness		,243
	Kurtosis		-,882
			2,000

a. Waktu PT is constant when Perlakuan = Kontrol Positif. It has been omitted.

Tests of Normality^a

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Waktu PT	Kontrol Negatif	,179	5	,200*	,984	5	,955
	Konsentrasi 1 mg/ml	,230	5	,200*	,915	5	,501
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	,291	5	,191	,905	5	,440
	Konsentrasi 2 mg/ml	,213	5	,200*	,939	5	,656

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Waktu PT is constant when Perlakuan = Kontrol Positif. It has been omitted.

b. Lilliefors Significance Correction

Waktu PT

Stem-and-Leaf Plots

Waktu PT Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Kontrol Negatif

Frequency Stem & Leaf

3,00 1 . 134

1,00 1 . 5

1,00 Extremes ($\geq, 18$)

Stem width: ,10

Each leaf: 1 case(s)

Waktu PT Stem-and-Leaf Plot for

Perlakuan= Konsentrasi 1 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

2,00 3 . 58

2,00 4 . 05

1,00 5 . 5

Stem width: ,10

Each leaf: 1 case(s)

Waktu PT Stem-and-Leaf Plot for
Perlakuan= Konsentrasi 1,5 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

3,00 2 . 788

2,00 3 . 02

Stem width: ,10

Each leaf: 1 case(s)

Waktu PT Stem-and-Leaf Plot for
Perlakuan= Konsentrasi 2 mg/ml

Frequency Stem & Leaf

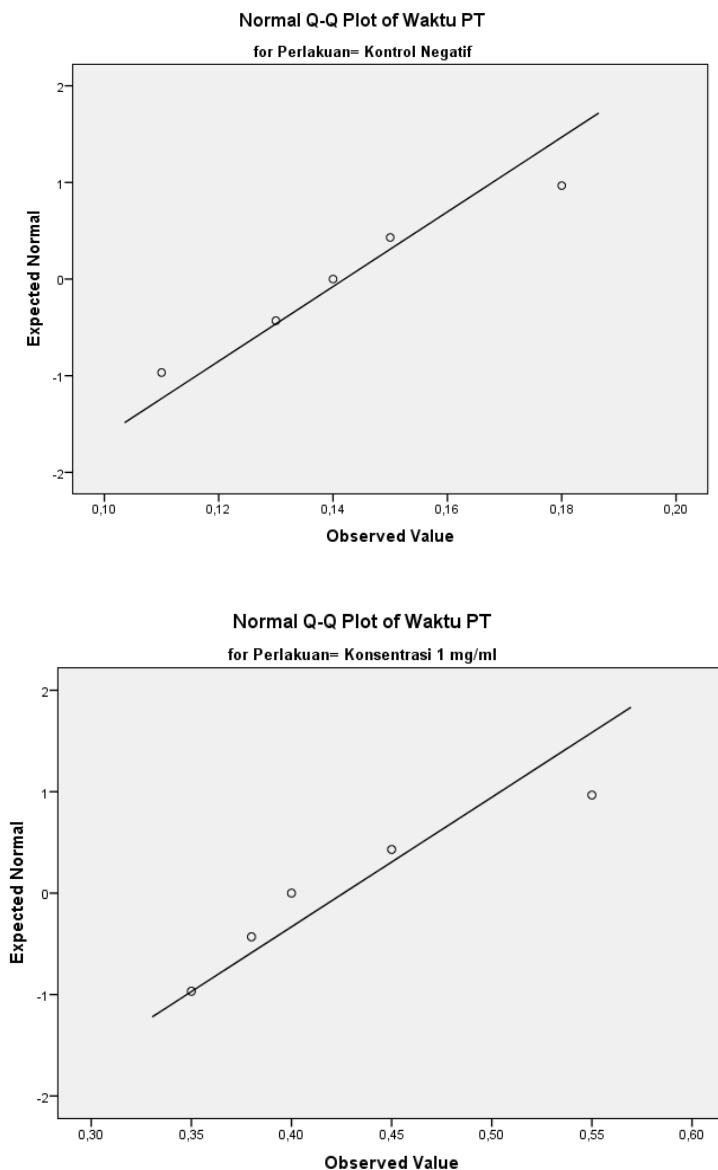
2,00 2 . 12

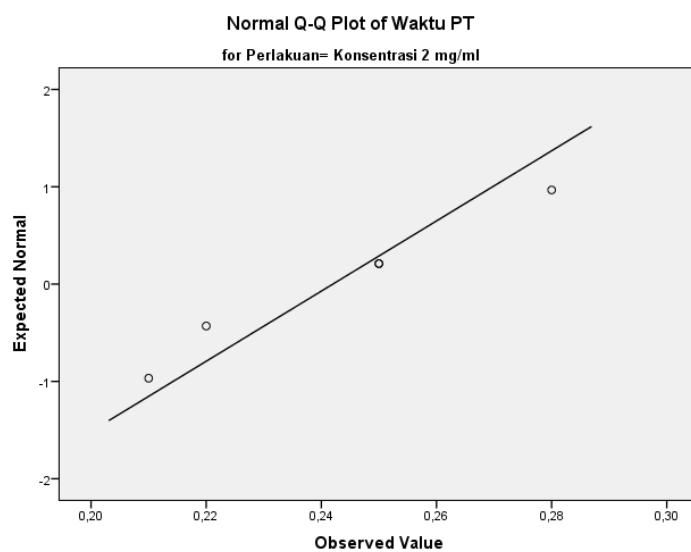
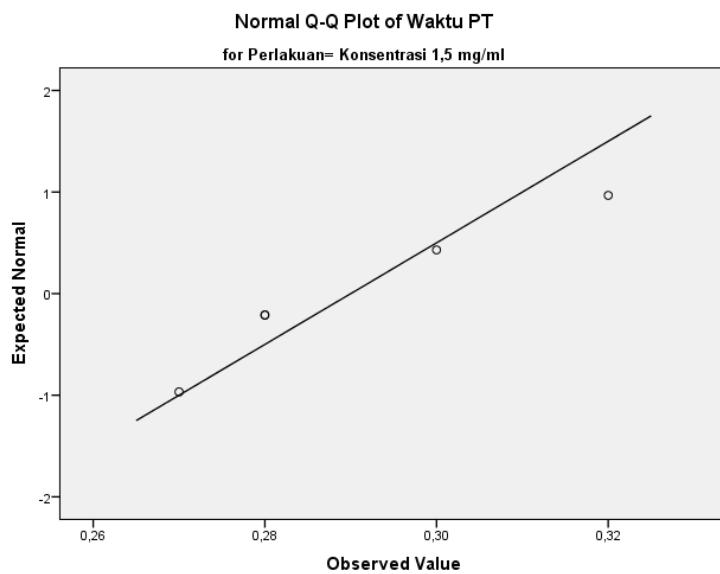
3,00 2 . 558

Stem width: ,10

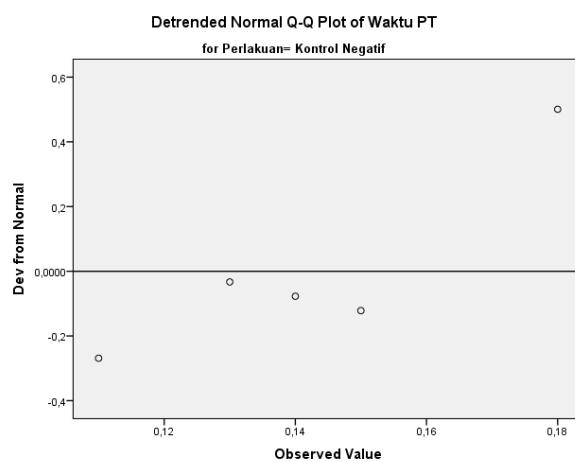
Each leaf: 1 case(s)

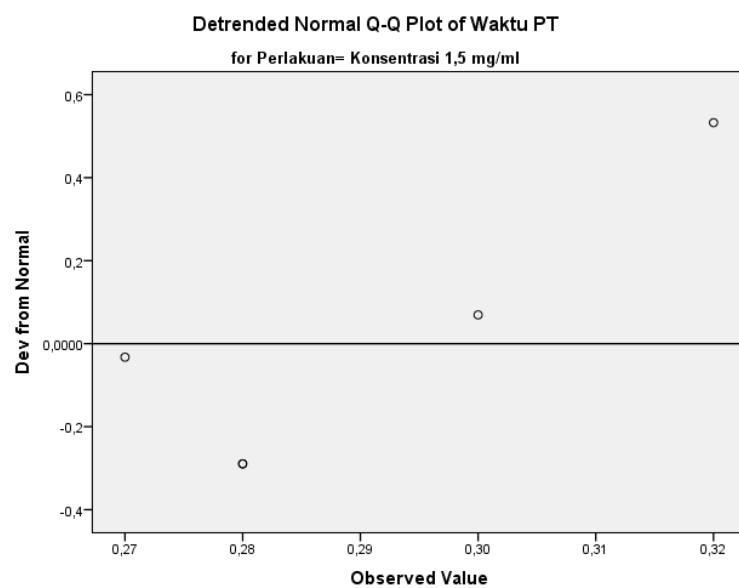
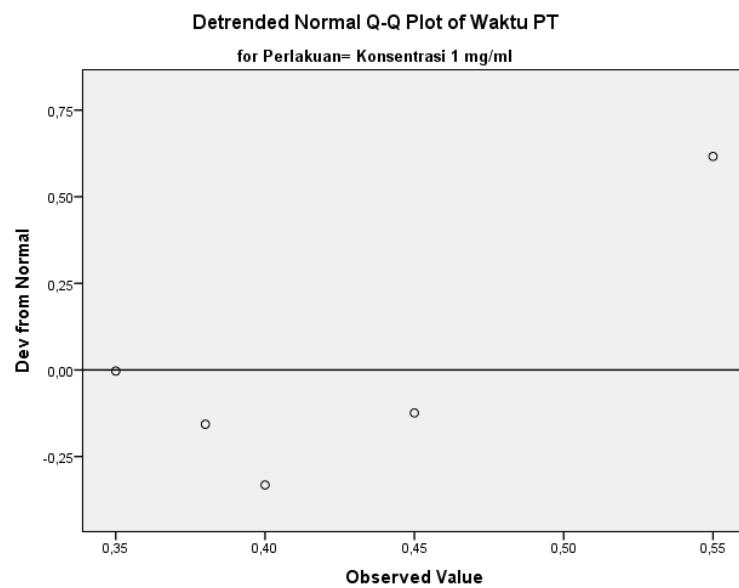
Normal Q-Q Plots

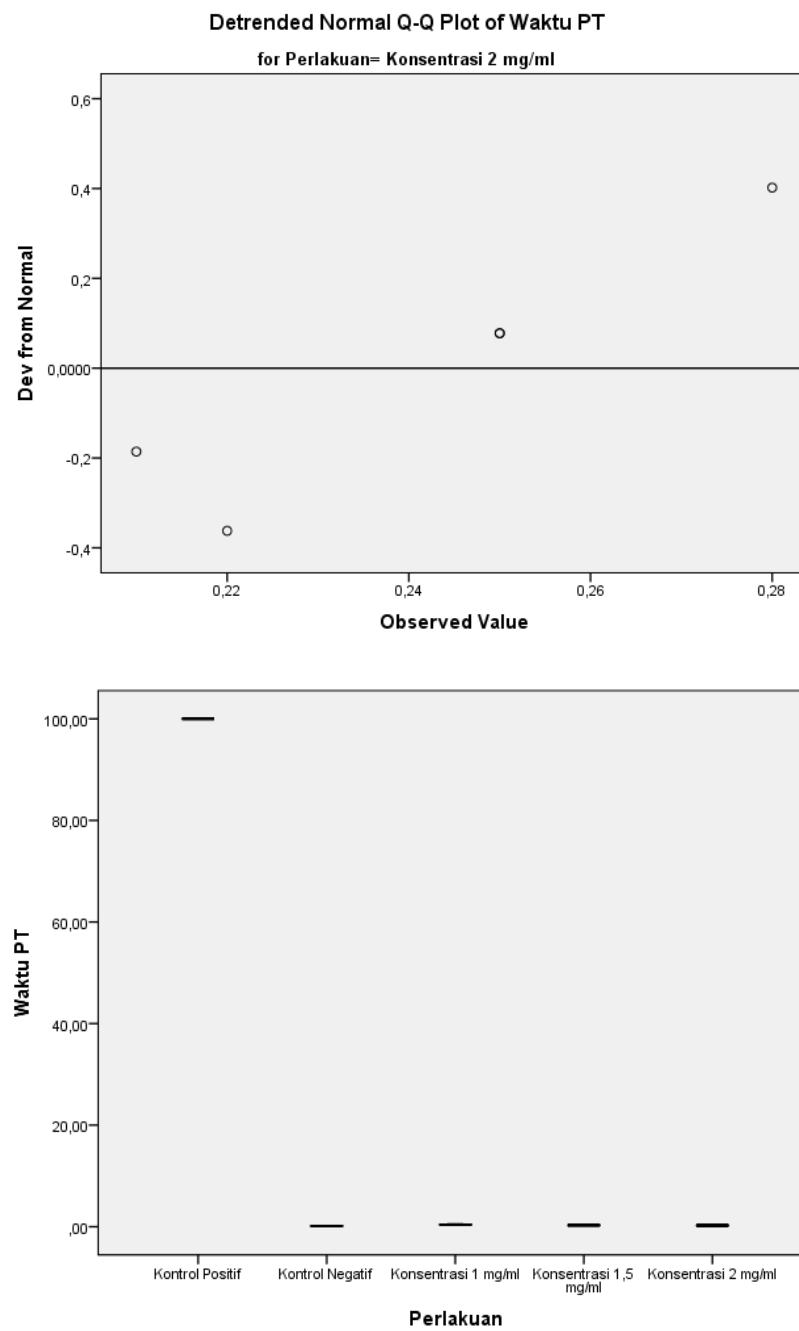




Detrended Normal Q-Q Plots







Uji Beda Anova dan LSD PT

Oneway

Notes		
Output Created		22-JUL-2020 02:04:41
Comments		
Input	Active Dataset Filter Weight Split File	DataSet0 <none> <none> <none>
	N of Rows in Working Data File	25
	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
Missing Value Handling	Cases Used	Statistics for each analysis are based on cases with no missing data for any variable in the analysis.
Syntax		ONEWAY Waktu BY Perlakuan /STATISTICS HOMOGENEITY /MISSING ANALYSIS /POSTHOC=LSD ALPHA(0.05).
Resources	Processor Time Elapsed Time	00:00:00,00 00:00:00,01

Test of Homogeneity of Variances

Waktu PT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,280	4	20	,005

ANOVA

Waktu PT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	39780,512	4	9945,128	6239101,556	,000
Within Groups	,032	20	,002		
Total	39780,543	24			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu PT

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
					Lower Bound
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	99,85800*	,02525	,000	99,8053
	Konsentrasi 1 mg/ml	99,57400*	,02525	,000	99,5213
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	99,71000*	,02525	,000	99,6573
	Konsentrasi 2 mg/ml	99,75800*	,02525	,000	99,7053
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-99,85800*	,02525	,000	-99,9107
	Konsentrasi 1 mg/ml	-,28400*	,02525	,000	-,3367
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	-,14800*	,02525	,000	-,2007
	Konsentrasi 2 mg/ml	-,10000*	,02525	,001	-,1527

	Kontrol Positif	-99,57400*	,02525	,000	-99,6267
	Kontrol Negatif	,28400*	,02525	,000	,2313
Konsentrasi 1 mg/ml	Konsentrasi 1,5 mg/ml	,13600*	,02525	,000	,0833
	Konsentrasi 2 mg/ml	,18400*	,02525	,000	,1313
	Kontrol Positif	-99,71000*	,02525	,000	-99,7627
	Kontrol Negatif	,14800*	,02525	,000	,0953
Konsentrasi 1,5 mg/ml	Konsentrasi 1 mg/ml	-,13600*	,02525	,000	-,1887
	Konsentrasi 2 mg/ml	,04800	,02525	,072	-,0047
	Kontrol Positif	-99,75800*	,02525	,000	-99,8107
	Kontrol Negatif	,10000*	,02525	,001	,0473
Konsentrasi 2 mg/ml	Konsentrasi 1 mg/ml	-,18400*	,02525	,000	-,2367
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	-,04800	,02525	,072	-,1007

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu PT

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	95% Confidence Interval	
		Upper Bound	
Kontrol Positif	Kontrol Negatif		99,9107*
	Konsentrasi 1 mg/ml		99,6267*
	Konsentrasi 1,5 mg/ml		99,7627*
	Konsentrasi 2 mg/ml		99,8107*
Kontrol Negatif	Kontrol Positif		-99,8053*
	Konsentrasi 1 mg/ml		-,2313*
	Konsentrasi 1,5 mg/ml		-,0953*
	Konsentrasi 2 mg/ml		-,0473*
Konsentrasi 1 mg/ml	Kontrol Positif		-99,5213*
	Kontrol Negatif		,3367*

	Konsentrasi 1,5 mg/ml	,1887*
	Konsentrasi 2 mg/ml	,2367*
	Kontrol Positif	-99,6573*
Konsentrasi 1,5 mg/ml	Kontrol Negatif	,2007*
	Konsentrasi 1 mg/ml	-,0833*
	Konsentrasi 2 mg/ml	,1007
	Kontrol Positif	-99,7053*
Konsentrasi 2 mg/ml	Kontrol Negatif	,1527*
	Konsentrasi 1 mg/ml	-,1313*
	Konsentrasi 1,5 mg/ml	,0047

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.