

## Aktivitas Antikoagulan dari Tumbuhan Kayu Ular (*Strychnos lucida* R.Br.)

ELSYE GUNAWAN\*, ARIS A.L. TORUAN, RUSNAENI, FELYCITAE E. APPA  
Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Cenderawasih, Jayapura, Papua

Diterima: 02 Januari 2021 – Disetujui: 11 Agustus 2022  
© 2022 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

### ABSTRACT

The stem of the snakewood plant (*Strychnos lucida*) has been used empirically as a malaria drug, relieves fever, treats stomach pain, hemorrhoids, rheumatism, stroke symptoms, and improves blood circulation. Tannins as one of the secondary metabolites of snakewood stems contain gallic acid compounds which are known to thin the blood. The purpose of this study was to determine the anticoagulant activity of the ethanolic extract of snakewood stems on blood group samples, namely A, B, AB, and O. The method used for extraction was maceration, for testing anticoagulants used method modified Lee-White and blood smears, as well as for data analysis carried out descriptively. The results obtained by the Lee-White modification method on blood group samples were visually not clotting. For anticoagulant activity by blood smear method, it was shown that microscopically snakewood bark extract prevented the presence of blood clots which could be observed with unrelated blood cells, intact and separated from each other.

**Key words:** *S. lucida*; Lee-White modification; blood smear; anticoagulants.

### PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang kaya akan berbagai macam tumbuhan yang berpotensi sebagai bahan baku obat. Salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional adalah kayu ular (*Strychnos lucida* R.Br.), tumbuhan ini endemik asal Papua. Kayu ular dapat ditemukan di beberapa daerah di Papua seperti di Kabupaen Mimika, Kabupaten Pegunungan Bintang, Kabupaten Teluk Bintuni, dan Kabupaten Biak Numfor (Heyne, 1987). Tumbuhan *S. lucida* mempunyai nama lokal di berbagai daerah lain di Indonesia, di antaranya: bidara laut, bidara putih, bidara pahit, kayu pait dan Songga (Saragih & Siswandi, 2017).

Kayu ular merupakan salah satu tanaman obat yang banyak digunakan sebagai obat tradisional. Daerah Indonesia Timur yang memiliki industri pengolahan kayu ular adalah NTT (Setyayudi *et al.*, 2019). Kayu ular secara tradisional dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat malaria, meredakan demam, mengatasi sakit perut, mengatasi risiko penyakit jantung, mengatasi wasir, mengatasi gejala stroke, mengatasi rematik, memperlancar buang air kecil, menurunkan gula darah, dan melancarkan peredaran darah. Bagian tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai obat adalah kayunya (Hanani *et al.*, 2005). Data klinis pemanfaatan kayu ular belum banyak terungkap, salah satunya dalam mengurangi penggumpalan darah dan melancarkan peredaran darah.

Zat yang dapat digunakan untuk mencegah penggumpalan darah disebut sebagai antikoagulan. Ada berbagai jenis antikoagulan yang masing-masing digunakan dalam pemeriksaan tertentu, seperti asam etilen diamin

---

\* Alamat korespondensi:

PS. Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Cenderawasih. Jl. Kamp Wolker, Uncen Waena, Jayapura, Papua.  
E-mail: elsyegunawan.lecturer@gmail.com.

tetraasetat (EDTA), natrium sitrat, dan heparin (Gandasoebrata, 1992).

Sebagai upaya eksplorasi tumbuh-tumbuhan Indonesia, khususnya tumbuhan endemik Papua, perlu pembuktian secara ilmiah manfaat kayu ular (*S. lucida*) yang digunakan oleh masyarakat Papua dalam hal melancarkan dan mengurangi penggumpalan darah. Sampel dapat diujikan pada sampel golongan darah manusia, yaitu golongan darah A, B, O, dan AB dengan metode modifikasi *Lee-White* dan apusan darah.

## METODE PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Cenderawasih, Jayapura. Penelitian berlangsung selama 3 bulan mulai Februari - April 2018.

### Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan adalah wadah kaca untuk maserasi ukuran 2 L, timbangan analitik, corong, batang pengaduk, gelas ukur 25, 100, dan 250 mL, gelas becker 250 mL, penangas air dan *hot plate*, tabung vakum, pipet tetes, labu takar, timbangan analitik, pipet *volume*, mikropipet, tabung reaksi, rak tabung reaksi, suntik *disposable* 5 mL/cc, *object glass* dan *cover glass*, *stopwatch*, *vortex*, *rotary vaccum evaporator*, *hairdryer*, dan mikroskop.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah batang kayu ular 100 g yang berasal dari kampung Bomaki, Kepulauan Tanimbar. Pelarut etanol teknis 96%, kertas saring, dan aluminium foil, sampel golongan darah (golongan darah A, B, AB, dan O), kertas label, minyak imersi, EDTA, etanol p.a 96%, aquades, dan pewarna giemsa.

### Metode Pelaksanaan

#### *Persiapan bahan uji ekstrak batang kayu ular*

a. Perbuatan serbuk simplisia batang kayu ular

Batang kayu ular diolah menjadi serbuk simplisia dilakukan dengan cara memotong batang kayu ular hingga berukuran kecil, diangin-anginkan dan diblender hingga menjadi serbuk.

Serbuk disimpan dalam wadah tertutup rapat, ditimbang dan diberi label.

b. Ekstraksi simplisia batang kayu ular

Ekstraksi simplisia batang kayu ular dilakukan dengan menggunakan metode maserasi. Simplisia ditimbang sebanyak 100 g kemudian direndam dengan etanol teknis 96% sebanyak 1,5 L dalam wadah kaca ukuran 2 L. Disimpan selama 3 hari pada temperatur kamar dan sesekali diaduk setiap 24 jam. Setelah 3 hari perendaman, dipisahkan filtrat dengan residu menggunakan kain batis melalui penyaringan. Filtrat yang diperoleh disaring menggunakan kertas saring dan dievaporasi menggunakan *rotary vaccum evaporator* untuk menguapkan etanol sehingga diperoleh ekstrak kental.

#### *Uji pendahuluan konsentrasi ekstrak*

Uji pendahuluan dilakukan untuk mengetahui kisaran konsentrasi minimum ekstrak batang kayu ular yang akan digunakan ke dalam 1 mL darah yang berada dalam tabung vakum. Dalam uji pendahuluan ini, konsentrasi yang digunakan adalah konsentrasi minimum. Penentuan konsentrasi minimum dilakukan dengan cara membuat konsentrasi ekstrak yaitu 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, dan 200 ppm.

Seri konsentrasi yang telah dibuat tersebut dipipet masing-masing 1 mL ke dalam tabung vakum yang telah diberi label, kemudian etanol diuapkan menggunakan *hairdryer* hingga kering. selanjutnya ditambahkan 1 mL darah ke dalam tabung vakum, divortex selama 3 menit dan diamati selama 120 menit. Waktu 120 menit merupakan ketetapan faktor pembekuan darah tidak akan terbentuk, sehingga darah tidak dapat membeku atau tidak terkoagulasi.

Pada proses pengambilan darah, dilakukan pencarian 4 relawan yang bersedia diambil darahnya. Relawan tersebut masing-masing mewakili sampel golongan darah yang akan diuji yaitu untuk golongan darah A, B, AB, dan O. Relawan harus dalam kondisi rileks dan tenang. Darah relawan diambil dari vena kubiti dengan menggunakan alat suntik *disposable* 5 mL/cc.

Jumlah sampel darah yang dibutuhkan untuk masing-masing golongan darah adalah 15 mL



Gambar 1. Pohon kayu ular (*S. lucida*).

sehingga total darah yang dibutuhkan adalah 60 mL. Relawan yang diambil darahnya berumur 21–27 tahun, dengan keadaan fisik yang sehat dan tidak memiliki riwayat penyakit pendarahan.

#### **Penyiapan sampel darah**

Empat relawan yang bersedia diambil darahnya akan diperiksa kesehatannya terlebih dahulu untuk memenuhi persyaratan keadaan fisik yang sehat serta tidak memiliki riwayat kelainan hemostatis. Relawan tersebut masing-masing mewakili sampel golongan darah yang akan diuji yaitu untuk golongan darah A, B, AB, dan O. Darah yang diambil diperoleh dari vena kubiti dengan menggunakan alat suntik *disposable* 5 mL/cc. Jumlah sampel darah yang dibutuhkan untuk masing-masing golongan darah adalah 15 mL.

#### **Pengujian ekstrak batang kayu ular pada sampel darah**

##### **a. Metode modifikasi *Lee-White***

Untuk menentukan masa pembekuan darah yang diamati secara visual, digunakan metode *Lee-White* yang sudah dimodifikasi (Gandasoebrata, 1992). Waktu pembekuan darah normal

pada manusia umumnya terjadi di antara 3-18 menit (Bithell, 1993).

Prosedur kerja metode *Lee-White* yang sudah dimodifikasi adalah sebagai berikut. Disiapkan 5 buah tabung vakum yang sudah diberi label dari nomor 1-5. Darah sebanyak 1 mL dimasukkan ke dalam tabung vakum no. 1, *stopwatch* dijalankan. Tabung vakum no. 2, ekstrak etanol dimasukkan ke dalam tabung vakum, diuapkan terlebih dahulu. Darah dipipet sebanyak 1 mL ke dalam tabung vakum dan di vortex selama 1 menit, *stopwatch* dijalankan. Tabung vakum no. 3, sampel darah dimasukkan sebanyak 1 mL, ditambahkan dengan EDTA sebanyak 1 mg dan divortex, *stopwatch* dijalankan. EDTA merupakan kontrol positif terhadap antikoagulan. Tabung vakum no. 4, sampel darah dimasukkan sebanyak 1 mL, EDTA sebanyak 1 mg, ekstrak etanol batang kayu ular dan divortex, *stopwatch* dijalankan. Tabung vakum no. 5, dimasukkan 1 mL darah dan ditambahkan etanol p.a 96% dan divortex selama 1 menit, *stopwatch* dijalankan. Setelah 3 menit, masing-masing tabung vakum diamati dan dimiringkan untuk melihat apakah sudah terjadi pembekuan darah pada masing-masing tabung. Metode ini dilakukan pada masing-masing golongan darah yang akan diujikan. Jika belum terjadi pembekuan, setiap 30 detik tabung dimiringkan untuk melihat adanya pembekuan yang terjadi. Hal ini dilakukan hingga waktu mencapai 120 menit (Bithell, 1993).

##### **b. Metode apusan darah**

Metode apusan darah dilakukan untuk melihat keadaan sel darah secara mikroskopik, sesuai metode campuran May Grunwald-Giemsa (Geneser, 1994). Sampel yang digunakan pada pengujian ini dipilih dari satu golongan darah saja yang mempunyai aktivitas antikoagulan terbaik. Disiapkan 5 buah kaca obyek yang bersih dan tidak berlemak serta masing-masing diberi label no. 1-5. Kaca obyek no. 1 untuk sampel darah kontrol dari tabung vakum no. 1. Kaca obyek no. 2 untuk sampel darah yang diberi ekstrak etanol batang kayu ular yang diambil dari tabung vakum no. 2. Kaca obyek no. 3 untuk sampel darah yang ditambahkan dengan EDTA dari tabung vakum

Tabel 1. Hasil maserasi batang kayu ular.

Bahan	Berat simplisia (g)	Volume pelarut (mL)	Berat ekstrak (g)	Rendemen (%)
Batang kayu ular	100	1500	2,4614	2,46

no. 3. Kaca obyek no. 4 untuk sampel darah yang ditambahkan dengan EDTA dan ekstrak etanol batang kayu ular yang diambil dari tabung vakum no. 4. Kaca obyek no. 5 untuk sampel darah yang ditambahkan dengan etanol PA 96% dari tabung vakum no. 5.

Sampel darah dari tabung vakum no. 1-5 masing-masing diambil sebanyak 20 µL. Darah tersebut di totolkan di atas kaca obyek no. 1-5 secara berurutan selanjutnya dibuat preparat apusan darah yang berbentuk seperti lidah. Preparat diamati di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. Preparat difiksasi dalam larutan etanol PA 96% selama 15 menit dan dikering-anginkan. Setelah kering, preparat direndam dalam pewarna giemsa selama 30 menit, dibilas dengan air dan dikering-anginkan. Hasil diamati di bawah mikroskop cahaya dan didokumentasikan dengan kamera.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Ekstrak Batang Kayu Ular

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari berat simplisia yang digunakan sebanyak 100 g dan volume pelarut 1.500 mL, diperoleh hasil rendemen sebanyak 2,46% (Tabel 1). Etanol 96% digunakan sebagai pelarut karena etanol bersifat lebih selektif, tidak mudah ditumbuhi jamur dan bakteri, tidak beracun, meningkatkan permeabilitas membran sel sehingga absorpsinya baik, dan suhu dalam penguapan pelarut lebih rendah dari pada air. Selain itu, etanol memiliki kemampuan dalam mengekstrak sebagian besar senyawa kimia yang terkandung dalam simplisia seperti alkaloida, minyak atsiri, glikosida, kurkumin, kumarin, antrakuinon, flavonoid, steroid, tanin, dan saponin (Dirjen POM, 1986).

Dari proses ekstraksi batang kayu ular (*S. lucida*) didapatkan berat ekstrak 2,4614 g sehingga persen rendemennya adalah 2,46%.

Hasil rendemen dari suatu sampel sangat diperlukan karena untuk mengetahui banyaknya ekstrak yang diperoleh selama proses ekstraksi. Data hasil rendemen berhubungan metabolit sekunder dari suatu sampel, apabila jumlah rendemen besar maka jumlah metabolit sekunder yang terkandung dalam sampel banyak. Nilai rendemen berkaitan dengan banyaknya kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada tanaman (Dewatisari *et al.*, 2018).

### Hasil Uji Pendahuluan

Hasil uji pendahuluan menunjukkan efek antikoagulan terjadi mulai dari konsentrasi 100 ppm namun darah terlihat mengental. Sehingga konsentrasi minimum yang digunakan adalah 120 ppm, dimana darah terlihat cair dan tidak membeku. Rentang waktu dari masing-masing seri konsentrasi tersebut (Tabel 2).

Tabel 2. Uji pendahuluan pembekuan darah

Konsentrasi (ppm)	Rerata waktu (menit)
20	94
40	101
60	109
80	115
100	>120
	(kental)
120	>120
140	>120
160	>120
180	>120
200	>120

Tabel 3. Hasil rata-rata pengamatan aktivitas antikoagulan.

Perlakuan	Aktivitas antikoagulan terhadap golongan darah (menit)			
	A	B	AB	O
Darah Kontrol	5'05	6'09	5'54	5'13
Darah + Ekstrak	>120	>120	>120	>120
Darah + EDTA	>120	>120	>120	>120
Darah + EDTA+ Ekstrak	>120	>120	>120	>120
Darah + Etanol	27'22	29'18	29'06	29'36

### Hasil uji antikoagulan Metode Modifikasi Lee-White

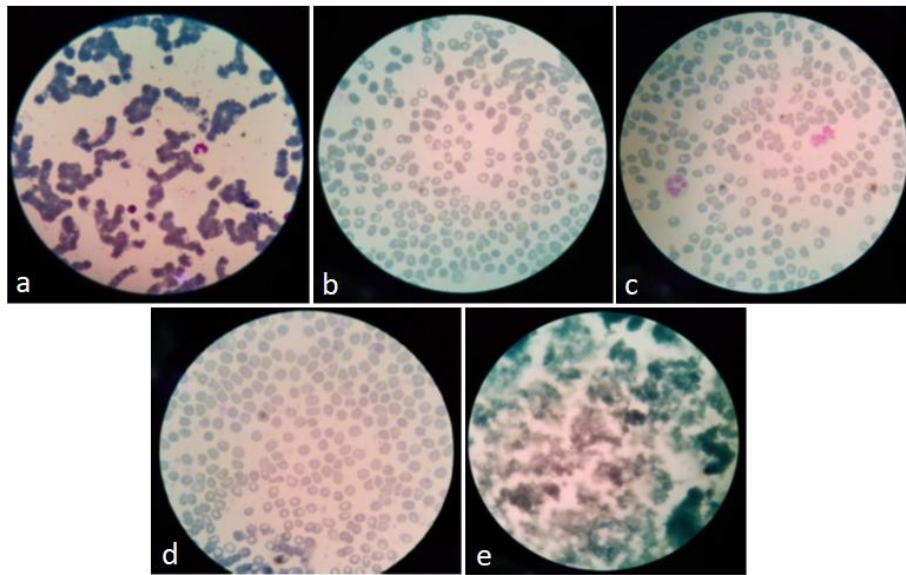
Antikoagulan adalah suatu zat yang digunakan untuk mencegah pembekuan darah. Mekanisme kerja antikoagulan yaitu menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah dengan cara mengikat kalsium (Ca) atau dengan menghambat pembentukan trombin yang berperan dalam mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan (Rosmiati & Gan, 1995).

Pada pengujian antikoagulan secara *in vitro*, asam etilen diamin tetraasetat (EDTA) digunakan sebagai antikoagulan. Mekanisme kerja EDTA yaitu mengikat Ca dalam darah sehingga proses pembekuan tidak dapat terjadi. Karakteristik dari EDTA adalah tidak merusak sel-sel darah, tidak menyebabkan perubahan morfologi sel darah dan sangat cocok untuk pemeriksaan hematologi. Adapun EDTA yang dibutuhkan untuk mengikat kalsium yaitu 1 mg/1 mL darah (Wintrobe, 1974).

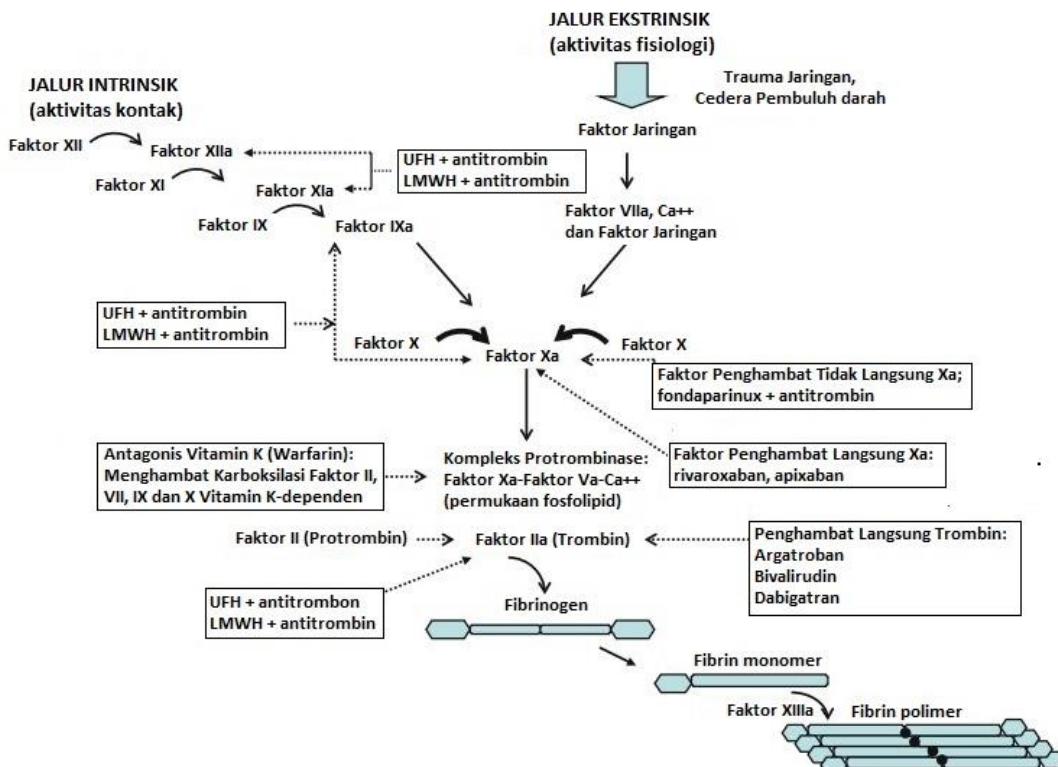
Pengujian dengan metode modifikasi *Lee-White* bertujuan untuk menentukan masa pembekuan darah yang diamati secara visual. Nilai normal untuk metode modifikasi *Lee-White* adalah 9-15 menit. Pada metode ini, disiapkan 5 buah tabung vakum yang telah diberi label. Hasil rata-rata pengamatan aktivitas antikoagulan beragam (Tabel 3).

Tabung vakum no. 1 (kontrol) berfungsi untuk melihat atau memperoleh masa pembekuan darah normal. Pada pengujian ini, waktu pembekuan darah normal yang diperoleh dari berbagai golongan darah memiliki rentang menit ke 4 hingga 6. Bithell (1993) menyatakan bahwa

pembekuan darah normal terjadi pada kisaran waktu 3-18 menit. Sehingga sampel darah kontrol yang diambil masih dalam batas masa pembekuan darah normal. Pembekuan darah terjadi oleh faktor perubahan protein plasma protrombin menjadi trombin. Trombin adalah suatu enzim yang mengkatalisasi fibrinogen, yaitu suatu protein yang larut menjadi fibrin yang tidak larut, dalam beberapa detik fibrin berpolimerasi menjadi suatu jala-jala yang tersusun dari benang-benang fibrin yang panjang berjalan ke segala arah, jala ini menangkap elemen darah yang berbentuk dan terbentuklah suatu bekuan (Geneser, 1994). Tabung vakum no. 2, masing-masing golongan darah yang ditambahkan ekstrak batang kayu ular dengan konsentrasi 120 ppm tidak mengalami pembekuan. Hal ini menandakan adanya aktivitas antikoagulan yang terjadi pada golongan darah tersebut. Pada tabung vakum no. 3, EDTA merupakan antikoagulan yang dapat mengikat Ca sehingga mencegah terjadinya pembekuan darah. Dalam penelitian ini, EDTA merupakan kontrol positif terhadap antikoagulan. Hal ini dikarenakan pH darah hampir sama dengan pH EDTA dan EDTA tidak mempengaruhi sel-sel darah (Gandasoebrata, 2013). Tabung vakum no. 4, berfungsi untuk melihat efek dari EDTA yang ditambahkan dengan ekstrak batang kayu ular. Pada pengujian masing-masing golongan darah, penambahan ekstrak dan EDTA tidak menunjukkan adanya efek merusak atau merugikan. Darah pada tabung vakum menunjukkan adanya aktivitas antikoagulan. Tabung vakum no. 5, memperlihatkan pembekuan darah pada



Gambar 1. Preparat apusan darah yang diberi perlakuan (a) kontrol, (b) diberi ekstrak, (c) diberi EDTA, (d) diberi EDTA + ekstrak, (e) diberi etanol.



Gambar 2. Mekanisme kerja penghambatan koagulasi (Alquwaizani *et al.*, 2013).

menit ke 27-30. Selain itu, darah di dalam tabung vakum menjadi rusak dan menghitam. Hal ini menunjukkan bahwa etanol bersifat toksik dan

merusak sel-sel darah. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati *et al.* (2018), pengujian antikoagulasi darah ditambah dengan

etanol terjadi pembekuan dapat diartikan terjadi kerusakan pada sel darah merah. Menurut Corwin (2009), waktu pembekuan darah (koagulasi) tidak lebih dari 15 menit.

### **Hasil uji antikoagulan Metode Apusan Darah**

Metode lain yang dapat digunakan untuk pengujian aktivitas antikoagulan adalah dengan menggunakan metode apusan darah. Metode apusan darah dilakukan untuk melihat keadaan sel darah secara mikroskopik (Geneser, 1994). Pemeriksaan apusan darah tepi merupakan salah satu pemeriksaan paling informatif yang dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan. Pada pengujian ini, digunakan sampel golongan darah B karena berdasarkan hasil yang diperoleh, pada golongan darah B menunjukkan aktivitas antikoagulan paling baik.

Berdasarkan gambar 1 preparat dari tabung vakum no. 1 (a) yang tidak diberi perlakuan apapun memperlihatkan sel-sel darah yang tidak terpisah, saling berkaitan satu sama lain (utuh) dan tidak mengalami kerusakan (pembekuan darah). Preparat dari tabung vakum no. 2 (b) memperlihatkan sel-sel darah yang terpisah, tidak saling berkaitan, dan berbentuk bulat utuh. Price (1995) mengemukakan bahwa pada sel darah yang tidak membeku umumnya berbentuk bulat seperti mata uang logam, berwarna kekuning-kuningan dan tidak memiliki inti. Hal ini didukung oleh pendapat Junqueira *et al.* (1997) bahwa pada sediaan apusan darah yang tidak membeku trombosit tampak berbentuk bulat dan tidak berkelompok, memiliki ukuran yang sama antara satu dengan lainnya serta memiliki inti yang kosong. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak batang kayu ular memiliki aktivitas antikoagulan serta tidak merusak sel-sel darah.

Preparat dari tabung vakum no. 3 (c) memperlihatkan sel-sel darah yang terpisah, tidak saling berkaitan, dan berbentuk bulat utuh. Hal ini disebabkan oleh penambahan EDTA yang berperan dalam mengikat Ca pada darah sehingga proses pembekuan tidak dapat terjadi. Karakteristik dari EDTA adalah tidak merusak sel-sel darah, dan tidak menyebabkan perubahan morfologi pada sel darah (Gandasoebrata, 2013).

Preparat dari tabung vakum no. 4 (d) menunjukkan sel-sel darah yang terpisah, tidak saling berkaitan, dan berbentuk bulat utuh. Hal ini memperlihatkan pengaruh kombinasi penambahan EDTA dan ekstrak sebagai agen antikoagulan pada darah.

Preparat dari tabung vakum no. 5 (e) menunjukkan sel-sel darah yang telah rusak dan dinding sel eritrosit telah pecah. Hal ini karena etanol bersifat toksik terhadap darah. Menurut Sofian (1950), darah membeku memperlihatkan sel-sel darah yang melekat satu sama lain. Junqueira *et al.* (1997) menyatakan trombosit pada sediaan apusan darah yang mengalami pembekuan tampak padat dan berkelompok. Pindan (1998) mengemukakan bahwa etanol mengandung bahan toksik pada darah, sehingga membran sel darah tidak dapat lagi menahan tekanan dari luar, yang menyebabkan sel darah pecah atau lisis.

Pada penelitian ini, diduga senyawa yang berperan dalam aktivitas antikoagulan adalah senyawa asam galat dari sub-unit Galotanin turunan dari metabolit sekunder tanin. Penelitian yang dilakukan oleh Duthie, *et al.* (2006), kandungan senyawa tanin pada buah Cranberry memiliki khasiat anti pembekuan darah, dan mampu mengurangi infeksi saluran kencing serta plak gigi, sekaligus dapat pula digunakan untuk mencegah radang gusi. Senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid dan alkaloid memiliki aktivitas antikoagulan, mekanisme kerja flavonoid sebagai antikoagulan yaitu dengan menghambat faktor Xa dalam proses koagulasi sehingga tidak terjadi pembekuan darah (Choi *et al.*, 2016). Sedangkan pada alkaloid, akan menghambat jalur koagulasi melalui penghambatan produksi faktor Xa, trombin dan menghambat TNF- $\alpha$  yang diinduksi oleh PAI-1 (Ku *et al.*, 2013)(Gambar 2).

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian secara *in vitro* terhadap berbagai jenis golongan darah, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol batang kayu ular (*S. lucida*) dengan konsentrasi ekstrak sebesar

120 ppm yang diamati secara visual memiliki aktivitas sebagai antikoagulan terhadap golongan darah A, B, AB, dan O. Secara morfologi, kayu ular memiliki aktivitas antikoagulan yang ditandai dengan sel-sel darah yang masih utuh, tidak saling berkaitan dan terpisah satu dengan lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alquwaizani, M., L. Buckley, C. Adams, and J. Fanikos. 2013. Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 1(1): 83-97.
- Bithell, T.C., Lee, G.R., Foerster, J. 1993. *The diagnostic approach to the bleeding disorders.* Wintrobe's Clinical Hematology. Lea & Febiger, 1308. London.
- Choi, J.H., K.J. Kim, and S. Kim. 2016. Comparative effect of quarcetin and quarcetin-3-O- $\beta$ -d-glucoside on fibrin polymers, blood clots, and in rodent models. *J. Biochem Mol Toxicol.* 30(11): 548-558.
- Corwin, E. J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*, 3<sup>rd</sup> Edn. EGC. Jakarta.
- Dewatisari, W.F., L. Rumiyanti, dan I. Rakhmawati. 2018. Rendemen dan skrining fitokimia pada ekstrak daun *Sansevieria* sp. *J. Penelit Pertan Terap.* 17(3): 197-202.
- Dirjen POM. 1986. *Sediaan Galenik.* Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Duthie, S.J., A.M. Jenkinson, A. Crozier, W. Mullen, L. Pirie, J. Kyle, and G.G. Duthie. 2006. The effects of cranberry juice consumption on antioxidant status and biomarkers relating to heart disease and cancer in healthy human volunteers. *European Journal of Nutrition.* 45(2): 113-122.
- Gandasoebrata, R. 1992. *Penuntun Laboratorium Klinik.* Penerbit Dian Rakyat. Jakarta.
- Geneser, F. 1994. *Buku Teks Histologi.* Alih Bahasa oleh: Arifin Guna Wijaya. Penerbit Bina Rupa Aksara. Jakarta.
- Hanani, E., A. Mun'im, dan R. Sekarini. 2005. Identifikasi senyawa antioksidan dalam spons *Callyspongia* sp dari Kepulauan Seribu. *Majalah Ilmu Kefarmasian.* 2(3): 127-133.
- Heyne. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia II.* Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan. Jakarta.
- Junqueira, L. Carlos, J. Carneiro, dan R.O. Kelley. 1997. *Histologi dasar.* Edisi 8. Terjemahan: Jan Tambayong. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Ku, S.K., I.C. Lee, J.A. Kim, and J.S. Bae. 2013. Antithrombotic activities of pellitorine in vitro dan in vivo. *Fitoterapia.* 91(1): 1-8.
- Pindan, A. 1998. Sitotoksik *Rhizopora mucronata* dan aktivitas koagulasinya dalam darah manusia. [Skripsi]. Universitas Sam Ratulangi. Manado.
- Price, S. 1995. *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit.* Edisi 4. Penerbit EGC. Jakarta.
- Setyayudi, A., Krisnawati, dan R. Nandini. 2019. Exploration of bidara laut (*Strychnos lucida*) parent trees in Gunung Tunak Ecotourism Park, West Nusa Tenggara, Indonesia. *Biodiversitas.* 20(1): 374-378..
- Saragih dan Siswandi. 2017. *Entofarmakologi dan potensi tegakan Strychnos lucida R.Br. di Pulau Timor NTT.* Prosiding Seminar Nasional POKJANAS TOI ke-52. 978-602-50854-0-6.
- Sofian, A. 1950. *Ilmu urai tubuh manusia.* Penerbit Teragung. Jakarta.
- Rahmawati, M. Fawwas, R. Razak, dan U. Islamiati. 2018. Potensi antikoagulan sari bawang putih (*Allium sativum*) menggunakan metode Lee-White dan apusan darah. *Majalah Farmaseutik.* 14(1): 42-48.
- Rosmiati, H., dan V.H.S. Gan. 1995. Antikoagulan, antitrombotik, trombolitik, dan hemostatik. *dalam: Farmakologi dan terapi.* Edisi IV. Editor: Gan, R. Setiabudi, U. Sjamsuddin, Z.S. Bustani. Penerbit Farmakologi FKUI. Jakarta.
- Wintrobe, M.M. 1974. *Clinical hematology.* 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia.