

**PENGARUH SERBUK SEMUT JEPANG (*Tenebrio sp.*)
TERHADAP WAKTU PERDARAHAN DAN
KOAGULASI DARAH TIKUS WISTAR**



Oleh :

**NOSY AWANDA
19133856A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**PENGARUH SERBUK SEMUT JEPANG (*Tenebrio sp.*)
TERHADAP WAKTU PERDARAHAN DAN
KOAGULASI DARAH TIKUS WISTAR**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**NOSY AWANDA
19133856A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**PENGARUH SERBUK SEMUT JEPANG (*Tenebrio sp.*)
TERHADAP WAKTU PERDARAHAN DAN
KOAGULASI DARAH TIKUS WISTAR**

Oleh :

Nosy Awanda
19133856A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 04 April 2017



Dekan,

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Pembimbing,

Opstaria Saptarini, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,

Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Wiwin Herdwiani, M.Sc., Apt
2. Mamik Ponco R, M.Si., Apt
3. Dr. Supriyadi., M.Si
4. Opstaria Saptarini, M.Si., Apt

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

“ Sesungguhnya pekerjaan yang dilakukan dengan ikhlas dan sungguh-sungguh pasti hasilnya memuaskan”

Karya ini penulis persembahkan kepada :

- ❖ Ayahanda dan Ibunda tercinta (Bapak Sarwono dan Ibu Siti Aminah)
- ❖ Teman-teman tercinta

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta,

Tanda Tangan

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nosy Awanda', written over a horizontal line.

Nosy Awanda

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia dan pertolongan-NYA sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH SERBUK SEMUT JEPANG (*Tenebrio sp.*) TERHADAP WAKTU PERDARAHAN DAN KOAGULASI DARAH TIKUS WISTAR”** sebagai syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) Program Studi Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Taringan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Opstaria Saptarini, M.Si., Apt., selaku Pembimbing Utama yang telah meluangkan waktu beliau untuk membimbing penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt., selaku Pembimbing Pendamping yang dengan sabar membimbing penulis, sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak dan Ibu dosen panitia penguji skripsi yang telah memberi masukan demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Terima kasih kepada Pak Sigit dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu dan membimbing penulis dalam pelaksanaan penelitian.
7. Keluargaku tercinta Ayahanda dan Ibunda yang telah memberikan semangat dan dorongan materi, moril dan spiritual kepada penulis selama perkuliahan, penyusunan skripsi, hingga selesai studi S1 Farmasi.
8. Sahabat-sahabat tercinta (Liya, Luci, Maya, Septi) terimakasih untuk dukungan dan semangat dari kalian.

9. Teman satu tim (Alinda, Khanza, Kharisma dan Ajeng) yang telah berjuang bersama demi gelar sarjana.
10. Teman-teman tersayang di teori 3 dan FKK 3 yang telah berjuang bersama demi gelar sarjana.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak sekali kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Kiranya skripsi ini memberikan manfaat yang positif untuk perkembangan ilmu Farmasi dan almamater tercinta.

Surakarta,

Nosy Awanda

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
SUB JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Semut Jepang (<i>Tenebrio sp.</i>).....	4
1. Klasifikasi hewan	4
2. Nama lain	4
3. Anatomi.....	4
4. Habitat	4
5. Deskripsi	5
6. Morfologi	5
7. Kandungan semut jepang	5
7.1. Protein.....	5
7.2. Asam amino	6
7.3. Asam laktat	6

7.4. Asam hialuronat.....	6
7.5. Enzim HMES.....	6
8. Manfaat semut jepang.....	7
B. Simplisia dan Serbuk.....	7
1. Simplisia.....	7
2. Pencucian simplisia.....	8
3. Pengeringan simplisia.....	8
4. Pembuatan serbuk.....	8
C. Pengendalian Perdarahan (Hemostatis).....	9
1. Penggumpalan darah.....	9
2. Resorpsi gumpalan darah.....	11
3. Gangguan hemostatis.....	11
3.1. Gangguan pada tingkat pembuluh darah.....	11
3.2. Gangguan pada tingkat trombosit.....	11
3.3. Gangguan pada faktor penggumpalan.....	12
4. Modulasi hemostatis pada mekanisme penggumpalan.....	12
4.1. Pengaturan pada tingkat pembuluh darah.....	12
4.2. Pengaturan pada tingkat trombosit.....	12
4.3. Pengaturan pada mekanisme penggumpalan.....	13
4.4. Pengaturan pada tingkat fibrinolisis.....	13
4.5. Antiplasmin dan antitrombin.....	13
D. Obat-obat Hemostatis.....	13
1. Antikoagulan.....	13
1.1. Heparin.....	14
1.2. Antikoagulan oral.....	14
1.3. Antikoagulan pengikat ion kalsium.....	15
2. Penghambat agregasi trombosit.....	15
2.1. Asam asetilsalisilat.....	15
2.2. Dipiridamol.....	16
2.3. Sulfinpirazon.....	16
2.4. Dekstran.....	16
2.5. Clopidogrel.....	16
3. Trombolitika.....	16
3.1. Streptokinase.....	16
3.2. Urokinase.....	17
3.3. Alteplase.....	17
E. Metode Uji Koagulasi Darah.....	17
1. Metode duke.....	17
2. Metode dengan menentukan waktu bekuan plasma.....	17
F. Hewan Uji.....	18
1. Klasifikasi hewan uji (<i>Rattus novergicus</i>).....	18
2. Karakteristik tikus putih.....	18
3. Jenis kelamin.....	18
4. Penangan tikus.....	19
G. Landasan Teori.....	19
H. Hipotesis.....	20

BAB III. METODE PENELITIAN	21
A. Populasi dan sampel	21
1. Populasi	21
2. Sampel	21
B. Variabel penelitian	21
1. Identifikasi variabel utama	21
2. Klasifikasi variabel utama	21
3. Definisi operasional variabel utama	22
C. Bahan dan alat	22
1. Bahan	22
1.1. Bahan sampel	22
1.2. Bahan kimia	22
1.3. Hewan uji	22
2. Alat	23
D. Jalannya penelitian	23
1. Determinasi semut jepang	23
2. Pembuatan serbuk semut jepang	23
3. Penetapan kadar kelembaban	23
4. Identifikasi asam amino pada serbuk semut jepang	24
5. Pembuatan larutan uji	25
6. Penetapan dosis	25
6.1. Dosis warfarin	25
6.2. Dosis serbuk semut jepang	25
7. Perlakuan hewan uji	25
E. Analisis data	27
F. Skema pembuatan serbuk semut jepang.....	28
G. Skema penelitian	29
 BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	 30
 BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	 42
 DAFTAR PUSTAKA	 43
 LAMPIRAN	 46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Semut jepang (<i>Tenebrio sp.</i>) (Ghaly & Alkoaik 2009).....	4
2. Mekanisme koagulasi darah (Lubis 2015)	10
3. Skema pembuatan serbuk semut jepang	28
4. Skema penelitian waktu perdarahan dan koagulasi darah	29

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat determinasi hewan semut jepang	46
2. Semut jepang dan serbuk semut jepang	48
3. Larutan uji	49
4. Hasil identifikasi kualitatif pada serbuk semut jepang	50
5. Alat-alat penelitian	51
6. Perlakuan terhadap hewan uji	52
7. Perhitungan jumlah hewan uji	53
8. Perhitungan dosis	53
8.1. Suspensi CMC 0,5%	53
8.2. Warfarin (kontrol positif)	54
8.3. Serbuk semut jepang	54
9. Perhitungan persentase bobot kering terhadap bobot basah semut jepang	56
10. Perhitungan penetapan kadar kelembaban serbuk semut jepang	57
11. Data hasil penimbangan berat badan tikus selama perlakuan	58
12. Perhitungan volume pemberian pada hewan uji	59
13. Hasil pengukuran waktu perdarahan dan koagulasi darah	61
14. Hasil selisish peningkatan waktu perdarahan dan koagulasi darah	62
15. Uji normalitas data, <i>One Way Anova</i> dan <i>Tukey HSD</i>	63

DAFTAR SINGKATAN

HMES : Hepatic Microsomal Enzyme System

ATP : Amegakaryocyte Thrombopenia Purpura

ITP : Idiopathic Thrombocytopenia Purpura

TT : Thrombin Time

PT : Prothrombin Time

aPTT : Activation Partial Tromboplastin Time

INTISARI

AWANDA, N., 2017, PENGARUH SERBUK SEMUT JEPANG (*Tenebrio sp.*) TERHADAP WAKTU PERDARAHAN DAN KOAGULASI DARAH TIKUS WISTAR, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Penyakit *stroke* yang disebabkan karena adanya bekuan darah di dalam pembuluh dapat diobati dengan obat antikoagulan sintetik atau tradisional. Obat antikoagulan sintetik dapat menyebabkan efek samping, sebagai alternatif digunakan obat tradisional, salah satunya adalah semut jepang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh serbuk semut jepang terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan koagulasi darah, serta untuk menentukan dosis serbuk semut jepang yang paling efektif dalam memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *duke*. Hewan uji dibagi dalam lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor tikus. Kelompok I sebagai kontrol negatif diberikan CMC 0,5%, kelompok II sebagai kontrol positif diberikan warfarin dosis 0,9 mg/kg BB tikus, kelompok III diberikan serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus, kelompok IV diberikan serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus dan kelompok V diberikan serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa serbuk semut jepang berpengaruh terhadap waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar. Serbuk semut jepang dengan dosis 2,772 mg/kg BB tikus merupakan dosis yang paling efektif dalam memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah dengan rata-rata selisih perpanjangan waktu perdarahan 89,2 detik dan selisih perpanjangan waktu koagulasi darah 105 detik.

Kata kunci : *Tenebrio sp.*, warfarin, waktu perdarahan, waktu koagulasi darah

ABSTRACT

AWANDA, N., 2017, EFFECT OF ANTS JAPANESE (*Tenebrio sp.*) POWDER ON BLEEDING TIME AND BLOOD COAGULATION OF WISTAR RATS, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Stroke diseases are caused due to blood clots in the veins can be treated with synthetic or traditional anticoagulant drugs. Synthetic anticoagulant drugs have a lot of side effects, so as an alternative anticoagulant is used traditional drugs, one of them is *Tenebrio sp.* The purpose of this study was to investigate the effect of *Tenebrio sp.* powder on bleeding time and blood coagulation time extension, as well as to determine the most effective dose of *Tenebrio sp.* powder in prolonging bleeding time and blood coagulation time.

The method used in this research is the duke method. The test animals were divided into five groups, grup consisting of five rats. Grup I as a negative control group was given 0.5% CMC, group II as a positive control given warfarin dose of 0.9 mg / kg bw, group III *Tenebrio sp.* powder dose 0.693 mg / kg bw, given the group IV *Tenebrio sp.* powder dose 1.386 mg / kg bw and group V rats given doses *Tenebrio sp.* powder 2,772 mg / kg bw.

The results showed *Tenebrio sp.* powder take effect in bleeding time and blood coagulation time on wistar rats. *Tenebrio sp.* powder dose 2.772 mg / kg bw is the most effective dose in prolonging bleeding time and blood coagulation time with an average difference of extension in bleeding time 89.2 seconds and an average difference of extension in blood coagulation time 105 seconds.

Keywords: *Tenebrio sp.*, warfarin, bleeding time, blood coagulation time

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Jantung koroner dan *stroke* merupakan penyakit yang berhubungan dengan sistem kardiovaskuler. Serangan jantung dan *stroke* sejak tahun 1998 menduduki peringkat pertama di Indonesia. Di negara maju, kasus ini semakin menurun karena perubahan gaya hidup, sebaliknya di negara berkembang kasus ini semakin meningkat. Kasus ini pada tahun yang sama merupakan penyebab kematian nomer dua di dunia dengan jumlah 5,1 juta angka kematian. Pada tahun 2020 diperkirakan 7,6 juta orang akan meninggal karena kasus ini dan peningkatan tertinggi akan terjadi di negara-negara berkembang terutama di wilayah Asia-Pasifik (Hidayati & Sukma 2015).

Penyakit yang berhubungan dengan sistem kardiovaskuler disebabkan karena adanya trombosis dan emboli. Pada trombosis terjadi pembentukan suatu trombus, yakni bekuan darah di dalam pembuluh. Pada emboli terdapat penyumbatan arteri kecil atau kapiler akibat embolis, yakni bekuan darah atau sumbatan lain (antara lain gelembung udara) yang dibawa oleh aliran darah dan tersendat di pembuluh dan menyumbatnya (Tjay & Rahardja 2007).

Gangguan tromboemboli (trombosis) terjadi jika endotel yang melapisi pembuluh darah mengalami kerusakan atau terlepas (misalnya akibat ruptur suatu plak *arterosklerosis*). Tromboemboli merupakan salah satu penyebab penyakit dan kematian yang banyak terjadi. Kelainan tromboemboli ini merupakan penyulit atau menyertai penyakit lain misalnya gagal jantung, diabetes melitus, varises vena dan kerusakan arteri. Obat yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan tromboemboli ialah golongan antikoagulan, penghambat agregasi trombosit, dan trombolitik (Ganiswarna *et al.* 1995; Murray *et al.* 2009).

Obat-obat seperti kumarin dan heparin yang merupakan antikoagulan dapat digunakan untuk mencegah terjadinya trombosis. Penggunaan obat-obat antiagregasi platelet seperti asetosal juga digunakan untuk mencegah terjadinya agregasi platelet yang dapat membentuk sumbatan dalam pembuluh darah. Pada

pasien yang mengkonsumsi secara rutin obat golongan antikoagulan (warfarin) atau agregasi platelet (asetosal dan klopido-rel) untuk profilaksis tromboemboli, maka waktu perdarahan dan koagulasi menjadi lebih panjang (Astuti 2011).

Obat-obat sintetik antikoagulan oral seperti warfarin dapat menyebabkan efek samping seperti reaksi hipersensitif, perdarahan, muntah, diare, menghilangkan bulu dan nekrosis hemoragik pada kulit. Dengan adanya efek samping tersebut, masyarakat lebih memilih pengobatan tradisional bahan alam yang memiliki efek samping lebih ringan dengan efektivitas yang sama dengan obat-obat sintetik. Maka perlu dilakukan penelitian untuk memberikan dasar penggunaan bahan dari alam (Kasim & Trisna 2012; Abimanyu 2014).

Serangga merupakan salah satu bahan alam yang digunakan untuk pengobatan alternatif. Salah satu serangga yang digunakan masyarakat Boyolali adalah semut jepang (*Tenebrio sp.*). Semut jepang adalah spesies serangga kecil berwarna hitam dari keluarga Tenebrionidae, Tenebrionidae merupakan keluarga besar kumbang sekitar 15.000 spesies diseluruh dunia dan 1.400 spesies di Amerika Utara. Semut jepang lebih umum terdapat di tempat gersang, dibawah batu, tempat gelap, dingin, dan pada batang-batang kayu (Ghaly & Alkoaik 2009).

Semut jepang mempunyai kandungan gizi dan zat yang mengandung obat antara lain protein, asam amino, asam laktat, asam hialuronat dan enzim HMES (Hepatic Microsomal Enzyme Sistem). Kandungan protein semut jepang sebesar 58,4%, protein ini kaya akan asam amino esensial seperti fenilalanin, tirosin dan triptofan. Kandungan Asam lemak yaitu asam oleat 19,8% dan asam linoleat 8,51%. Enzim HMES didalam tubuh manusia berfungsi untuk memperlancar peredaran darah. (Miranda *et al.* 2002; Anonim 2014).

Dari uraian tentang fungsi enzim HMES yang dapat memperlancar peredaran darah, diduga semut jepang juga dapat digunakan untuk melancarkan peredaran darah. Oleh karena itu, peneliti akan melakukan penelitian untuk membuktikan pengaruh semut jepang terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar.

B. Rumusan Masalah

Pertama, apakah pemberian serbuk semut jepang berpengaruh terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar?

Kedua, berapakah dosis serbuk semut jepang yang sebanding dengan warfarin dalam memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar?

C. Tujuan Penelitian

Pertama, untuk mengetahui pengaruh serbuk semut jepang terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar.

Kedua, untuk menentukan dosis serbuk semut jepang yang sebanding dengan warfarin dalam memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar.

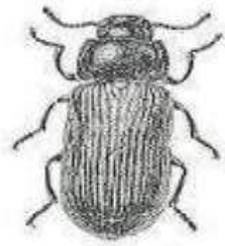
D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan tambahan ilmu pengetahuan di bidang farmasi kepada masyarakat tentang pengaruh semut jepang yang dapat digunakan sebagai antikoagulan dengan bukti dapat memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah, sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dalam menunjang perkembangan ilmu pengetahuan lebih lanjut. Serbuk semut jepang diharapkan dapat meningkatkan taraf kesehatan masyarakat yang lebih luas.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA
A. Semut Jepang (*Tenebrio sp.*)

1. Klasifikasi hewan

Kerajaan : Animalia
Divisi : Arthropoda
Kelas : Insekta
Bangsa : Coleoptera
Suku : Tenebrionidae
Marga : *Tenebrio*
Jenis : *Tenebrio molitor* L (Watt 1974)



Gambar 1. Semut jepang (*Tenebrio sp.*) (Ghaly &Alkoaik 2009).

2. Nama lain

Beberapa daerah di Indonesia, masyarakat menyebutnya sebagai kutu beras, kumbang ulat tepung dan kumbang ulat hongkong (Bogor), kumbang beras (Semarang) (Noerdjito 2012; Budiutami *et al.* 2012)

3. Anatomi

Semut jepang memiliki rangka luar yang berlapis kitin keras dan disatukan oleh dinding lentur. Kumbang dewasa berwarna hitam, panjangnya 13-16 mm. Tenebrionidae spesies memiliki mata berlekuk sepenuhnya bulat, antena tersegmentasi, bentuk tubuh oval memanjang, badan halus hingga kasar, sayap depan (elytra) yang lembut dan rapuh (Ghaly & Alkoaik 2009).

4. Habitat

Semut jepang adalah spesies kumbang kecil dan berwarna hitam dari keluarga Tenebrionidae. Tenebrionidae merupakan keluarga besar kumbang

sekitar 15.000 spesies diseluruh dunia dan 1.400 spesies di Amerika Utara. Semut jepang lebih umum terdapat di tempat gersang, dibawah batu, tempat gelap, dingin, dan pada batang-batang kayu (Ghaly & Alkoaik 2009).

5. Deskripsi

Semut jepang termasuk dalam family tenebrionidae kumbang gelap yang memiliki segmentasi 5-5-4, mata biasanya berlekuk hingga bulat, rongga-rongga koksa tertutup dibelakang, antena 11 ruas dalam bentuk benang atau merjan umumnya moniliform atau filiform, dan lima sterna abdomen yang kelihatan, bentuk tubuh oval memanjang. Memiliki rangka luar berbentuk kitin keras dan disatukan dinding lentur, mulut terdiri atas rahang yang kuat dilindungi oleh tudung berupa labrum (bibir atas) dan maksila, abdomen terdiri atas 11 segmen (Ghaly & Alkoaik 2009).

6. Morfologi

Semut jepang memiliki struktur tubuh yang sangat khas yaitu oval memanjang. Dari segi morfologi, tubuh semut jepang yaitu kepala, mesosoma (dada), metasoma (perut), toraks dan abdomen. Serangga memiliki sayap. Sayap-sayapnya pendek, lunak dan berkerut. Bagian belakang sayap berselaput tipis dan lebih panjang daripada sayap depan. Bagian mulut dari ordo coleoptera adalah tipe pengunyah. Semut jepang mempunyai dua jenis mata yaitu mata tunggal dan mata majemuk (Ghaly & Alkoaik 2009).

7. Kandungan semut jepang

Semut jepang mempunyai kandungan gizi dan zat yang mengandung obat antara lain protein, asam amino, asam laktat, asam hialuronat (hyaluronic acid) dan enzim HMEs. Kandungan protein semut jepang sebesar 58,4%, protein ini kaya akan asam amino esensial seperti fenilalanin, tirosin dan triptofan. Kandungan Asam lemak yaitu asam oleat 19,8% dan asam linoleat 8,51% (Miranda *et al.* 2002;Anonim 2014).

7.1. Protein. Protein merupakan makromolekul yang terbentuk dari asam amino yang tersusun dari atom nitrogen, karbon, hidrogen dan oksigen, beberapa jenis asam amino yang mengandung sulfur (metionin, sistin dan sistein) dihubungkan oleh ikatan peptida (Bintang 2010).

7.2. Asam amino. Asam amino adalah suatu komponen organik yang mengandung gugus amino dan karboksil. Terdapat dua golongan asam amino, yaitu asam amino esensial adalah asam amino yang tidak dapat dibuat dalam tubuh sehingga harus diperoleh dari makanan sumber protein dan asam amino non esensial adalah asam amino yang dapat dibuat dalam tubuh (Winarno 2008).

7.3. Asam laktat. Asam laktat terdiri dari campuran asam laktat dan hasil kondensasi seperti laktoil asam laktat, yang jika diencerkan dengan air perlahan-lahan menjadi asam laktat. Mengandung tidak kurang dari 87,5% $C_3H_6O_3$. Asam laktat (lactic acid) adalah salah satu asam organik yang penting di industri, terutama di industri makanan, mempunyai nama IUPAC: asam 2-hidroksipropanoat ($CH_3-CHOH-COOH$), dikenal juga sebagai asam susu adalah senyawa kimia penting dalam beberapa proses biokimia. Asam laktat sangat direkomendasikan untuk kulit kering dengan tanda-tanda penuaan (salah satunya menurunnya produksi kolagen). Asam laktat akan meregenerasi dan melembabkan kulit. Asam ini sangat mudah diserap dan tidak berbahaya bagi kulit. Asam laktat merupakan kelompok AHA yang sering terkandung pada produk pelembab. Asam laktat dihipotesa menjadi bagian dari pelembab netral kulit yang berperan pada hidrasi kulit. Pada suatu penelitian didapat juga bahwa asam laktat dapat meningkatkan ketebalan dan kelembaban kulit. Efeknya hanya terbatas pada epidermis tidak sampai dermis (Dirjen POM 1979).

7.4. Asam hialuronat (hyaluronic acid). Hyaluronic acid adalah suatu zat yang terdapat pada seluruh jaringan tubuh manusia, yang berfungsi mengikat air. Jadi hyaluronic acid adalah polisakarida alami yang menyusun jaringan ikat. Fungsi utama molekul ini adalah untuk menstabilkan struktur interseluler dan membentuk matriks fluida untuk tempat pengikatan kolagen dan serat elastik (Anonim 2014).

7.5. Enzim HMES. Enzim HMES adalah hepatic microsomal *enzyme system*, didalam tubuh manusia berfungsi untuk memperlancar peredaran darah. Enzim ini merupakan enzim endogen. Mekanisme enzim tersebut belum pasti namun dapat diperkirakan enzim ini berperan dalam mengatur peningkatan tekanan terhadap aliran darah yang melewati hati, jika hal ini terganggu maka

dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah dalam pembuluh darah portal atau yang disebut dengan hipertensi portal. Selain itu proses metabolisme dalam hati tergantung aliran dan site, beberapa enzim hanya dicapai bila aliran darah berjalan dari suatu arah tertentu. Jumlah enzim yang terlibat dalam metabolisme tidak merata pada seluruh hati sehingga aliran darah sangat mempengaruhi proses metabolisme (Shargel *et al.* 2012; Anonim 2014).

8. Manfaat semut jepang

Secara empiris semut jepang oleh masyarakat digunakan untuk pengobatan alternatif diabetes, hipertensi, asam urat dan kolesterol, jantung/ hati, stroke, demam/ vitalitas dan penyakit lainnya. Dosis empiris semut jepang per 70 kgBB manusia untuk penyakit diabetes dan hipertensi adalah 5-7 ekor semut jepang per hari selama satu bulan, untuk penyakit asam urat, kolesterol dan jantung adalah 5 ekor semut jepang per hari selama dua bulan, untuk penyakit stroke 7-10 ekor semut jepang per hari selama dua bulan, untuk demam/ vitalitas 4 ekor semut jepang per hari dan untuk penyakit lainnya 3 ekor semut jepang per hari (Anonim 2014).

B. Simplisia dan Serbuk

1. Simplisia

Simplisia merupakan bahan alami obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga. Kecuali dikatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dapat berupa simplisia hewani, simplisia nabati dan simplisia pelikan atau mineral. Simplisia nabati adalah simplisia yang dapat berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan antara keduanya. Simplisia hewani adalah berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia yang alami. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni (Depkes 1985; Gunawan & Mulyani 2004).

2. Pencucian simplisia

Pencucian dilakukan untuk menghilangkan tanah dan kotoran lain yang melekat pada bahan simplisia. Pencucian dilakukan dengan air bersih misalnya dari mata air, air sumur atau air PAM. Menurut Frazier 1978 dan Depkes 1985, pencucian bahan simplisia dapat menghilangkan mikroba 25% dari jumlah mikroba jumlah awal, jika dilakukan pencucian sebanyak tiga kali, jumlah mikroba yang tertinggal hanya 42% dari jumlah mikroba awal. Pencucian tidak dapat membersihkan simplisia dari semua mikroba karena air pencuci yang digunakan biasanya mengandung mikroba (Prasetyo & Inorah 2013).

3. Pengeringan simplisia

Tujuan pengeringan adalah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik akan dicegah penurunan mutu atau kerusakan simplisia. Air yang masih tersisa pada simplisia pada kadar tertentu dapat menjadi media pertumbuhan kapang jasad renik lainnya. Pengeringan simplisia dilakukan dengan menggunakan sinar matahari atau menggunakan suatu alat pengering. Hal-hal yang perlu diperhatikan selama proses pengeringan adalah suhu pengeringan (40°C - 60°C), kelembaban udara, aliran udara, waktu pengeringan dan luas permukaan bahan. Selama proses pengeringan bahan simplisia, faktor-faktor tersebut harus diperhatikan sehingga diperoleh simplisia kering yang tidak mudah mengalami kerusakan selama penyimpanan (Prasetyo & Inorah 2013).

4. Pembuatan Serbuk

Penelitian ini menggunakan serbuk semut jepang yang nantinya akan dilarutkan dengan pelarut. Pemilihan pembuatan serbuk ini sesuai dengan yang terjadi di masyarakat, karena masyarakat mengkonsumsi semut jepang dengan cara mengkonsumsi langsung tanpa mengalami proses apapun seperti ekstraksi sehingga zat aktif di dalam semut jepang belum spesifik. Pada proses pembuatan serbuk ada hal yang perlu diperhatikan yaitu kadar kelembaban, maka sebelum semut jepang dihaluskan harus melalui proses pengeringan terlebih dahulu. Setelah melakukan proses pencucian dan pengeringan, semut jepang dihaluskan

dengan menggunakan blender sampai halus kemudian disimpan dalam wadah tertutup rapat.

C. Pengendalian Perdarahan (Hemostatis)

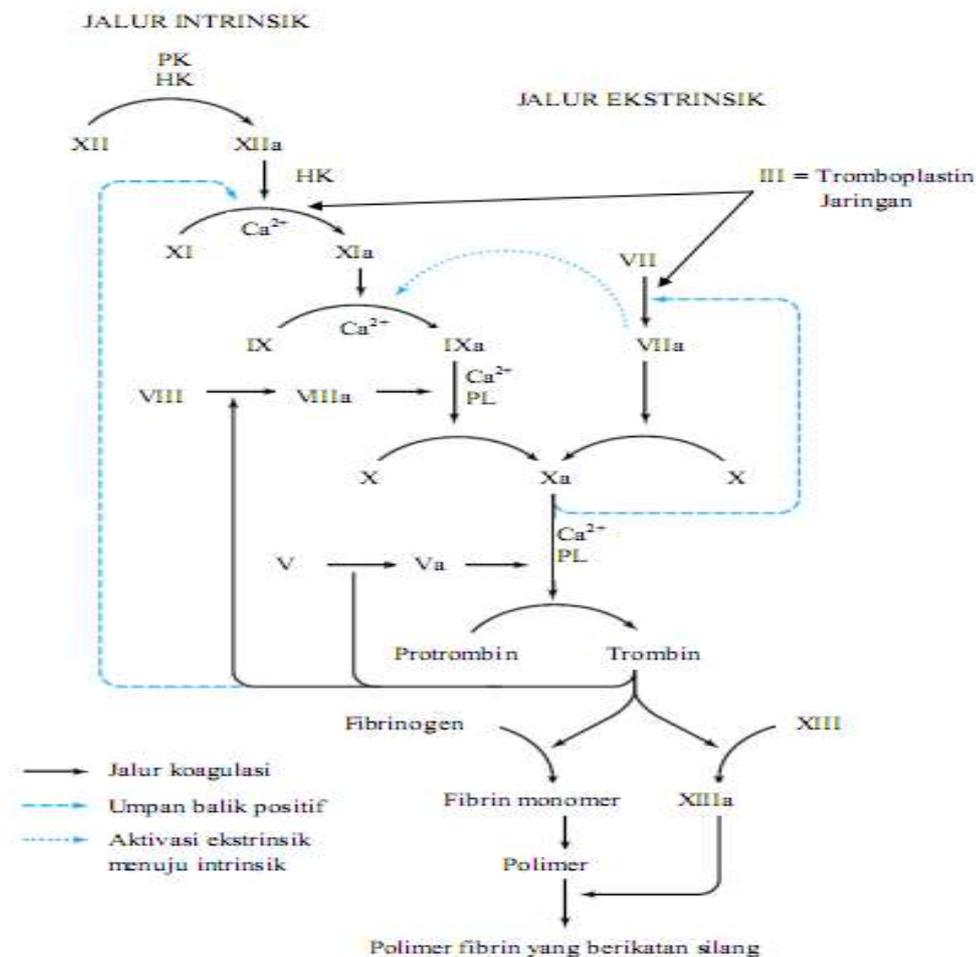
1. Penggumpalan darah

Ketika terjadi luka, sebagai usaha pertama untuk mengatasinya terjadilah beberapa hal berikut. Pertama, terjadi penciutan pembuluh darah (vasokonstriksi) yang mengalami luka tersebut. Dengan demikian, aliran darah ke tempat luka akan terhenti atau sangat berkurang. Selanjutnya, ditempat luka akan terjadi penggerombolan trombosit. Dengan demikian luka tersebut akan tersumbat oleh trombosit ini. Bersamaan dengan itu, trombosit tersebut mengeluarkan isinya, antara lain senyawa serotonin (5-OH triptamin), yang berasal dari asam amino triptofan. Senyawa ini akan meningkatkan vasokonstriksi. Selain itu, trombosit juga mengeluarkan berbagai senyawa lain, seperti prostaglandin dan tromboksan (Sadikin 2001).

Peristiwa lain yang berperan dalam jangka waktu yang lebih panjang ialah adanya gumpalan darah. Gumpalan darah ini terbentuk dalam jumlah yang cukup besar dan menutupi daerah yang luka. Didalam gumpalan darah terdapat jaring serat-serat protein yang dalam pembentukannya berkontraksi, sehingga massa darah yang terperangkap di dalamnya menjadi lebih padat. Peristiwa yang kelihatannya sederhana ini ternyata merupakan suatu proses yang rumit, melibatkan sejumlah faktor seperti sejumlah protein yang bekerja sebagai enzim, Ca^{2+} dan faktor sel. Serat-serat protein yang membentuk jaring tersebut dikenal sebagai fibrin. Protein ini berasal dari protein khas yang larut dan hanya terdapat di dalam plasma dan tidak di dalam serum, yaitu fibrinogen. Seperti yang telah diuraikan, ada tidaknya fibrinogenlah yang membedakan plasma dengan serum. Jadi, peristiwa penggumpalan darah secara terbatas dapat dipandang sebagai peristiwa perubahan fibrinogen menjadi fibrin (Sadikin 2001).

Perubahan dari fibrinogen yang terlarut menjadi serat fibrin yang tidak larut hanya mungkin terjadi melalui proses pembentukan polimer (polimerisasi) dari n molekul fibrinogen menjadi suatu molekul raksasa (fibrinogen) $_n$ yang

berbentuk jaring dan yang tidak lain adalah fibrin. Perubahan ini memerlukan enzim dan senyawa lain yang membantu, yang semuanya disebut sebagai faktor penggumpalan darah. Faktor-faktor tersebut adalah faktor I (Fibrinogen), II (Protrombin), III (Tromboplastin), IV (Ca^{2+}), V (Proakselerin), VII (Prokonvertin), VIII (Faktor Antihemofilia), IX (Komponen tromboplastin plasma), X (Faktor Stuart-Prower), XI (Antesenden tromboplastin plasma), XII (Faktor Hageman), dan XIII (Faktor Laki-Lorand). Analisis molekuler menunjukkan, bahwa banyak dari faktor penggumpal darah ini mengandung suatu asam amino yang sangat khas yaitu asam γ -aminoglutamat, suatu modifikasi asam glutamat yang merupakan salah satu dari 20 asam amino penyusun protein. Modifikasi asam glutamat menjadi asam amino yang tidak umum ini terjadi di hati dan mutlak memerlukan vitamin K (Sadikin 2001).



Gambar 2. mekanisme koagulasi darah (Lubis 2015).

Gumpalan darah yang terbentuk di dalam pembuluh darah utuh (tidak mengalami luka) dinamai trombus. Trombus ini akan mengganggu kelancaran aliran darah di tempat tersebut. Bila terlepas dan beredar dalam darah, terjadilah embolus, yaitu gumpalan benda asing bukan darah yang beredar dalam darah. Dalam hal ini, yang terjadi adalah tromboembolus. Suatu keadaan yang sama berbahayanya, karena embolus tersebut dapat tersangkut di pembuluh darah kecil mana saja. Akibatnya akan sangat berat bila hal ini terjadi pada organ yang sangat penting seperti otak, jantung atau paru-paru (Sadikin 2001).

2. Resorpsi gumpalan darah

Proses resorpsi massa gumpalan darah dinamai fibrinolisis. Proses ini juga berlangsung dengan memerlukan enzim, yaitu enzim proteolitik yang bernama fibrinolisin atau plasmin. Dalam keadaan sehari-hari, peristiwa resorpsi gumpalan darah ini dapat dilihat dengan mudah pada luka yang terjadi di permukaan tubuh. Biasanya luka tersebut akan ditutupi oleh gumpalan darah yang kemudian mengering dan bercampur dengan lapisan tanduk dari kulit untuk menjadi keropeng (krusta). Bila keropeng ini ditekan, akan kelihatan cairan serum yang tidak berwarna terperas keluar. Keropeng ini dari hari ke hari akan makin mengecil dan akhirnya akan terlepas dan dibawahnya digantikan oleh jaringan baru yang telah tertaut (Sadikin 2001).

3. Gangguan hemostatis

3.1. Gangguan pada tingkat pembuluh darah. Dinding pembuluh darah dikelilingi dan dipertahankan oleh serat-serat protein kolagen. Protein ini mengandung asam amino khas, yaitu OH-prolin (hidroksiprolin). Asam amino ini bersal dari asam amino prolin. Pembentukan OH-prolin dari prolin ini memerlukan asam askorbat atau vitamin C. Kekurangan vitamin C dalam jumlah yang banyak dan dalam jangka waktu yang agak lama akan menyebabkan kerapuhan pembuluh darah, terutama pembuluh darah kapiler. Akibatnya mudah terjadi perdarahan, bahkan oleh trauma yang ringan sekalipun (Sadikin 2001).

3.2. Gangguan pada tingkat trombosit. Penurunan jumlah trombosit ataupun perubahan sifatnya akan menyebabkan gangguan pada proses penggumpalan darah. Jumlah trombosit dapat berkurang karena berkurangnya

pembentukan sel asalnya di sumsum tulang, yaitu megakaryosit. Keadaan ini dinamai sebagai Amegakaryocyte thrombopenia purpura (ATP). Akan tetapi, dapat pula jumlah megakaryosit di dalam sumsum tulang tetap normal, akan tetapi, jumlah trombosit darah tepi jauh berkurang. Keadaan ini dinamai sebagai idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP), yang mungkin sekali suatu kelainan autoimun (Sadikin 2001).

3.3. Gangguan pada faktor penggumpalan. Ada beberapa penyakit kelainan penggumpalan yang merupakan perwujudan kelainan pada tingkat gen. Penyakit yang terkenal dengan nama hemofilia ada dua jenis, yaitu hemofilia A dan hemofilia B. Hemofilia A disebabkan oleh kelainan gen yang menyandikan faktor VIII atau AHG. Gen ini meskipun terdapat di kromosom x, bersifat resesif sehingga laki-laki yang sering mengidapnya. Perempuan lebih bersifat membawa sifat saja. Hemofilia B disebut juga penyakit Christmas. Dalam penyakit ini, kelainan terjadi pada gen penyandi faktor Christmas atau faktor IX (Sadikin 2001).

4. Modulasi hemostatis pada mekanisme penggumpalan

4.1. Pengaturan pada tingkat pembuluh darah. Gangguan hemostatis pada tingkat pembuluh darah terjadi berupa kerapuhan dinding pembuluh tersebut, yang berhubungan dengan gangguan pembentukan kolagen. Oleh karena pematangan kolagen memerlukan adanya vitamin C dalam jumlah yang cukup, maka pemberian vitamin ini dapat memperbaiki gangguan perdarahan karena kerapuhan tersebut (Sadikin 2001).

4.2. Pengaturan pada tingkat trombosit. Ada dua masalah yang berhubungan dengan trombosit. Pertama berhubungan dengan penurunan fungsi. Bila hal ini disebabkan oleh penyakit tertentu, tentu saja penyakit tersebut harus diobati lebih dulu. Akan tetapi, kerap kali seseorang dihadapkan pada keadaan yang memerlukan tindakan segera. Dalam hal ini, tidak ada jalan lain kecuali memberikan transfusi trombosit. Masalah kedua berupa peningkatan kecenderungan untuk beragregasi. Bila dibiarkan, akan terjadi agregasi di dalam pembuluh darah. Biasanya keadaan ini disebabkan oleh penyakit lain, yaitu aterosklerosis dan segala penyebabnya. Dalam hal ini seyogyanya juga penyebab

ini diobati dan dikendalikan. Namun, karena kecenderungan untuk agregasi tanpa alasan tersebut dapat terjadi setiap saat, bersamaan dengan pengendalian penyebabnya, diberikan pula obat yang menghambat penggerombolan trombosit. Obat tersebut ialah asam asetilsalisilat atau lebih dikenal sebagai asetosal (Sadikin 2001).

4.3. Pengaturan pada mekanisme penggumpalan. Kelainan pada mekanisme ini pada umumnya berbentuk pengurangan fungsi. Hal ini disebabkan oleh faktor genetik, dapat pula oleh kekurangan vitamin. Untuk mengatasi kekurangan oleh faktor genetik, diberikan faktor penggumpal darah yang sehat dari luar, apakah itu penyakit hemofilia A, hemofilia B, afibrinogenemia atau kelainan faktor penggumpal yang lain. Sebaliknya, bila disebabkan oleh kekurangan vitamin K, tentu saja vitamin ini harus diberikan dari luar (Sadikin 2001).

4.4. Pengaturan pada tingkat fibrinolisis. Dalam keadaan ini, fibrinolisis dapat dihambat dengan suatu asam amino yang tidak membentuk protein, yaitu asam ϵ -aminokaproat. Senyawa ini bekerja menghambat aktivitas fibrinokinase, stafilokinase dan streptokinase, sehingga pengaktifan plasmin menjadi plasminogen tidak terjadi (Sadikin 2001).

4.5. Antiplasmin dan antitrombin. Antitrombin bekerja memodulasi aktivitas trombin, sedangkan antiplasmin bekerja menghambat plasmin. Adanya antitrombin menyebabkan penggumpalan tidak terjadi secara berlebihan, sedangkan adanya antiplasmin menyebabkan pemecahan serat fibrin dalam gumpalan darah tidak terjadi secara dini dan dalam waktu yang cepat (Sadikin 2001).

D. Obat-obat Hemostatis

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hemostatis dapat dibagi dalam tiga kelompok, yaitu :

1. Antikoagulan

Antikoagulan digunakan untuk mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan

darah. Atas dasar ini antikoagulan diperlukan untuk mencegah terbentuk dan meluasnya trombus dan emboli, maupun untuk mencegah bekunya darah *in vitro* pada pemeriksaan laboratorium atau transfusi. Antikoagulan oral dan heparin menghambat pembentukan fibrin dan digunakan secara profilaktik untuk mengurangi insidens tromboemboli. Pada trombus yang sudah terbentuk, antikoagulan hanya mencegah membesarnya trombus dan mengurangi kemungkinan terjadinya emboli, tetapi tidak memperkecil trombus (Gunawan *et al.* 2012).

Antikoagulan digunakan untuk menghambat penggumpalan darah, baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Penggunaan secara *in vivo* dimaksudkan untuk tujuan pengobatan, yaitu untuk mencegah terjadinya trombosis pada keadaan tertentu. Sedangkan, penggunaan secara *in vitro* dimaksudkan untuk memperoleh plasma untuk tujuan analisis komponen tertentu dalam darah. Selain itu, penggunaan *in vitro* juga dilakukan untuk tujuan transfusi. Antikoagulan dapat dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu heparin, antikoagulan oral dan antikoagulan yang bekerja mengikat ion kalsium (Ganiswarna *et al.* 1995; Sadikin 2001).

1.1. Heparin. Heparin bekerja pada sejumlah target molekuler, tetapi efek antikoagulannya merupakan akibat dari pengikatan pada antitrombin III, dengan inaktivasi lanjutan yang cepat dari faktor-faktor koagulasi. Antitrombin III merupakan suatu globulin- α . Zat ini menghambat serine protease, termasuk beberapa faktor koagulasi paling penting yaitu trombin (faktor IIa) dan faktor Xa. Antikoagulan ini dapat digunakan baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Kadar plasma heparin 0,2 unit/mL digunakan untuk mengobati emboli paru pada pasien dengan trombosis vena yang menetap (Sadikin 2001; Gunawan *et al.* 2012; Harvey 2013).

1.2. Antikoagulan oral. Dalam golongan ini dikenal derivat 4-hidroksikumarin yang terdiri dari dikumarol, warfarin dan derivat indan-1,3-dion misalnya anisindion. Antikoagulan oral merupakan antagonis vitamin K. Vitamin K ialah kofaktor yang berperan dalam aktivasi faktor pembekuan darah II, VII, IX, X yaitu dalam mengubah residu asam glutamat menjadi residu asam gamma-karboksiglutamat. Untuk berfungsi vitamin K mengalami siklus oksidasi dan

reduksi di hati. Antikoagulan oral mencegah reduksi vitamin K teroksidasi sehingga aktivasi faktor-faktor pembekuan darah terganggu atau tidak terjadi. Antagonis vitamin K hanya dapat dipakai secara *in vivo*, karena senyawa ini bekerja di tempat sintesis faktor penggumpalan, yaitu sel-sel hati (Sadikin 2001; Gunawan *et al.* 2012).

Antagonis vitamin K selain warfarin jarang digunakan karena sifat farmakologinya kurang memuaskan atau toksisitasnya tinggi. Dikumarol diabsorpsi tidak lengkap dan sering menimbulkan keluhan pada gastrointestinal. Fenpropakoumon mempunyai waktu paruh yang panjang yaitu 6 hari. Grup indanedion, termasuk fenindion dan difenadion, dapat menimbulkan efek samping yang serius pada ginjal dan hati serta kegunaannya kliniknya kecil (Katzung 1997).

1.3. Antikoagulan pengikat ion kalsium. Antikoagulan yang bekerja mengikat ion kalsium terdiri dari natrium sitrat, senyawa oksalat dan natrium adetat. Natrium sitrat dalam darah akan mengikat kalsium menjadi kompleks kalsium sitrat. Bahan ini banyak digunakan dalam darah untuk transfusi karena tidak toksik. Tetapi dosis yang terlalu tinggi, umpamanya pada transfusi darah sampai ± 1.400 mL dapat menyebabkan depresi jantung. Asam oksalat dan senyawa oksalat lainnya digunakan untuk antikoagulan *in vitro*, sebab terlalu toksik untuk pengobatan *in vivo*. Natrium adetat mengikat kalsium menjadi suatu kompleks dan bersifat sebagai antikoagulan. Senyawa-senyawa pengikat kalsium hanya dapat diberikan secara *in vitro*, karena jumlah ion ini di dalam tubuh sangat banyak sehingga diperlukan senyawa pengikat kalsium yang sangat besar (Sadikin 2001; Gunawan *et al.* 2012).

2. Penghambat agregasi trombosit

Penggumpalan darah sebagai akibat dari agregasi trombosit akan terjadi bila misalnya darah mengalir melalui suatu permukaan yang kasar, seperti dinding pembuluh darah yang rusak atau meradang. Zat-zat ini berkhasiat menghindarkan terbentuk dan berkembangnya trombi dengan jalan menghambat penggumpalannya (Tjay & Raharja 2007). Contoh obat-obat golongan ini adalah :

2.1. Asam asetilsalisilat. Mekanisme kerja dari obat ini adalah berdasarkan inhibisi pembentukan tromboxan A₂ (TxA₂) dari asam arachidonat

yang dibebaskan dari senyawa esternya dengan fosfolipida (dalam membran sel) oleh enzim fosfolipase (Tjay & Rahardja 2007).

2.2. Dipiridamol. Dipiridamol menghambat ambilan dan metabolisme endosin oleh eritrosit dan sel endotel pembuluh darah, dengan demikian meningkatkan kadarnya dalam plasma. Andenosin menghambat fungsi trombosit dengan merangsang adenilat siklase dan merupakan vasodilator (Ganiswarna *et al.* 1995).

2.3. Sulfinpirazon. Mekanisme kerja sulfinpirazon untuk menghambat agregasi trombosit belum diketahui; tetapi seperti aspirin obat ini diperkirakan menghambat bersaing sintesis prostaglandin yang lebih lemah. Bila digunakan untuk prevensi sekunder infark miokard akut obat ini dilaporkan dapat menurunkan risiko kematian mendadak dan mengurangi kemungkinan kekambuhan (Ganiswarna *et al.* 1995).

2.4. Dekstran. Dekstran menghambat perlengketan trombosit dan mencegah bendungan pada pembuluh darah dengan mempengaruhi aliran darah. Dekstran dengan berat molekul rendah telah digunakan sebagai profilaksis pada penderita yang cenderung mengalami komplikasi tromboemboli pada pembedahan (Ganiswarna *et al.* 1995).

2.5. Clopidogrel. Mekanisme kerja obat ini adalah menghambat pengikatan ADP terhadap reseptornya pada trombosit secara ireversibel sehingga menghambat pengaktifan reseptor GP IIb/ Ila yang diperlukan trombosit untuk berikatan dengan fibrinogen dan satu sama lain (Harvey & Champe 2013).

3. Trombolitika

Trombolitika disebut juga fibrinolitik, berkhasiat melarutkan trombus dengan cara mengubah plasminogen menjadi plasmin, suatu enzim yang dapat menguraikan fibrin. Fibrin ini merupakan zat pengikat dari gumpalan darah (Tjay & Raharja 2007). Contoh obat-obat golongan ini adalah :

3.1. Streptokinase. Streptokinase mengaktifasi plasminogen dengan cara tidak langsung yaitu dengan bergabung terlebih dahulu dengan plasminogen untuk membentuk kompleks aktivator. Selanjutnya kompleks aktivator tersebut

mengkatalisis perubahan plasminogen bebas menjadi plasmin (Ganiswarna *et al.* 1995).

3.2. Urokinase. Berbeda dengan streptokinase, urokinase langsung mengaktifkan plasminogen. Selain terhadap emboli paru, urokinase juga digunakan untuk tromboemboli pada arteri dan vena. Seperti streptokinase obat ini tidak bekerja spesifik terhadap fibrin sehingga menimbulkan lisis sistemik (Ganiswarna *et al.* 1995).

3.3. Alteplase. Bekerja sebagai fibrinolitikum dengan cara mengikat pada fibrin dan mengaktifasi plasminogen jaringan. Plasmin yang terbentuk kemudian mendegradasi fibrin dan dengan demikian melarutkan trombus (Tjay & Rahardja 2007).

E. Metode uji koagulasi darah

1. Metode duke

Metode Duke adalah metode perhitungan waktu perdarahan dengan membuat luka pada ekor tikus dan waktu koagulasi darah dengan menggunakan pipa kapiler. Prinsip kerja metode ini adalah menghitung waktu perdarahan sejak darah mulai keluar sampai darah tidak dapat dihisap lagi dengan kertas saring. Sedangkan waktu pembekuan adalah waktu saat darah mulai keluar dari vena mata sampai terlihatnya benang fibrin dalam pipa kapiler yang dipatahkan pada 30 detik pertama selanjutnya setiap 15 detik. Metode ini lebih mudah dan sederhana untuk dilaksanakan di laboratorium tetapi tidak cukup sensitif untuk mendeteksi kelainan hemostatis (Apriyani *et al.* 2011; Binanda 2015).

2. Metode dengan menentukan waktu bekuan plasma

Metode dengan menentukan waktu bekuan plasma meliputi *thrombin time* (TT), *prothrombin time* (PT), *activation partial tromboplastin time* (aPTT). PT digunakan untuk menentukan penghambatan faktor ekstrinsik (faktor VII) dan faktor jalur lainnya (faktor II, V, X, fibrinogen). aPTT digunakan untuk mengetahui penghambatan faktor instrinsik (faktor VII, IX, XI) dan faktor jalur lainnya (faktor II, V, X, fibrinogen). aPTT reagen mengandung aktivator (seperti silika, asam elagik atau kaolin) dan fosfolipid tetapi tidak mengandung kalsium

klorida. TT digunakan untuk menilai defisiensi atau disfungsi fibrinogen atau adanya inhibitor dari trombin (faktor IIa) (Inayah 2015) .

F. Hewan Uji

1. Klasifikasi hewan uji (*Rattus novergicus*)

Kingdom : Animalia
Phylum : Chordata
Subphylum : Vertebrata
Class : Mamalia
Order : Rodentia
Family : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus novergicus* (Krinke 2000).

2. Karakteristik tikus putih

Tikus putih merupakan hewan yang cerdas dan relatif resisten terhadap infeksi. Hewan ini harus diperlakukan dengan halus namun sigap dan makanan harus dijaga agar tetap memenuhi kebutuhannya. Keunggulan tikus putih dibandingkan tikus liar antara lain sangat mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain dan berukuran cukup besar sehingga memudahkan dalam pengamatan. Tikus memiliki suhu tubuh normal yaitu 37,5°C. Tikus memiliki struktur anatomi yang tidak lazim yaitu pada tempat eshopagus bermuara ke dalam lambung dan tidak memiliki kantong empedu sehingga tikus tidak dapat muntah. Tikus putih yang dibiakkan di laboratorium lebih cepat dewasa dan berkembangbiak. Secara umum, berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan tikus liar biasanya memiliki berat 35-40 gram pada umur 4 minggu dan tikus yang dewasa memiliki berat rata-rata 200-250 gram (Smith & Mangkoewidjojo 1998).

3. Jenis kelamin

Tikus jantan mempunyai kecepatan metabolisme obat lebih cepat dibandingkan dengan tikus betina. Dalam tubuh tikus betina mengalami perubahan kondisi seperti masa kehamilan, menyusui dan menstruasi (Sugiyanto 1995).

4. Penanganan tikus

Pada penelitian ini menggunakan tikus wistar, tikus ini mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian yaitu berkembang biak dengan cepat, tikus merupakan hewan *nocturnal* yang lebih aktif pada malam hari. Tikus wistar sangat agresif dibandingkan dengan tikus SD (*Sprague Dawley*) namun hal ini tidak mempengaruhi tikus wistar untuk tetap dapat bertahan hidup bahkan berkembang biak dengan baik di iklim tropis seperti Negara Indonesia, Laos, Filipina, Malaysia dan Singapura (Larasati 2011).

G. Landasan Teori

Trombus adalah gumpalan darah yang terbentuk didalam pembuluh darah utuh (tidak mengalami luka). Trombus ini akan mengganggu kelancaran aliran darah di tempat tersebut. Bila terlepas dan beredar dalam darah, terjadilah embolus yaitu gumpalan benda asing bukan darah yang beredar dalam darah. Dalam hal ini, yang terjadi adalah tromboembolus. Suatu keadaan yang sama berbahayanya, karena embolus tersebut dapat tersangkut di pembuluh darah kecil mana saja. (Sadikin 2001).

Serangga merupakan salah satu bahan alam yang dapat digunakan untuk melancarkan peredaran darah. Salah satu serangga yang dipercaya oleh masyarakat Indonesia untuk melancarkan peredaran darah dengan cara memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah adalah semut jepang. Kandungan dari semut jepang adalah protein, asam amino, asam laktat, asam hialuronat dan enzim HMES. Kandungan protein semut jepang sebesar 58,4%, protein ini kaya akan asam amino esensial seperti fenilalanin, tirosin dan triptofan. Kandungan Asam lemak yaitu asam oleat 19,8% dan asam linoleat 8,51%. Aktivitas memperlancar peredaran darah diduga dari adanya kandungan semut jepang yaitu enzim HMES (Miranda *et al.* 2002; Anonim 2014).

Penelitian ini menggunakan kontrol negatif CMC 0,5% dan kontrol positif warfarin. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur wistar berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Dipilih tikus jantan karena kondisi tubuhnya lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Dalam penelitian ini

semut jepang dibuat dalam bentuk serbuk dengan tujuan supaya mudah dikonsumsi oleh masyarakat.

H. Hipotesis

Pertama, serbuk semut jepang berpengaruh terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar.

Kedua, serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus merupakan dosis yang sebanding dengan warfarin dalam memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi adalah keseluruhan objek dalam ruang lingkup penelitian. Populasi dalam penelitian ini adalah semut jepang yang hidup di daerah Boyolali, Jawa Tengah.

2. Sampel

Sampel adalah sebagian kecil dari populasi yang digunakan dalam penelitian. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah semut jepang dewasa berwarna hitam yang diambil dari Boyolali pada bulan Juli 2016.

B. Variabel penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama pertama dalam penelitian ini adalah serbuk semut jepang. Variabel utama kedua adalah variasi dosis serbuk semut jepang pada tikus wistar. Variabel utama ketiga adalah lamanya waktu perdarahan dan koagulasi darah. Variabel utama keempat adalah tikus wistar.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama yang telah diidentifikasi terlebih dahulu dapat diklasifikasikan dalam berbagai macam variabel meliputi variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkendali.

Variabel bebas merupakan variabel yang dengan sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi dosis serbuk semut jepang.

Variabel tergantung merupakan titik permasalahan yang dipilih dalam penelitian dan merupakan akibat dari variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah lamanya waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus wistar setelah diberi perlakuan.

Variabel terkontrol merupakan variabel yang dianggap mempengaruhi variabel terikat sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar memperoleh hasil yang tidak tersebar. Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah kondisi semut jepang, kondisi peneliti dan kondisi fisik hewan uji meliputi galur, jenis kelamin, usia dan berat badan.

3. Definisi operasional variabel utama

Pertama, semut jepang adalah serangga yang termasuk dalam spesies *tenebrio sp.* berukuran kecil dan berwarna hitam atau coklat. Semut jepang diambil dari daerah Boyolali, Jawa Tengah.

kedua, serbuk semut jepang adalah semut jepang yang sudah dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C hingga kering selama \pm 48 jam. Kemudian dihaluskan dengan menggunakan blender menjadi serbuk halus.

Ketiga, waktu perdarahan adalah interval waktu dari tetes pertama sampai darah berhenti menetes dalam detik. Waktu koagulasi darah adalah waktu dari mulai tikus dilukai sampai benang fibrin muncul pertama kali pada patahan pipa kapiler dalam detik (Yulinah *et al.* 2008).

Keempat, hewan uji adalah tikus putih jantan galur wistar, berusia 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

1.1. Bahan sampel. Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah semut jepang dewasa berwarna hitam yang diperoleh dari daerah Boyolali, Jawa Tengah.

1.2. Bahan kimia. Bahan kimia dalam penelitian ini yang digunakan sebagai kontrol negatif adalah CMC 0,5 % dan sebagai kontrol positif adalah warfarin yang diperoleh dari RS PKU Muhammadiyah Surakarta.

1.3. Hewan uji. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar berusia 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram. Jumlah hewan uji dalam penelitian dapat dihitung dengan menggunakan rumus Ferderer (Inayah 2015) :

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

Keterangan : n = besar kelompok perlakuan

t = jumlah hewan uji

2. Alat

Alat dalam pembuatan simplisia adalah blender. Untuk membuat larutan warfarin dan CMC 0,5% adalah beaker glass, pipet volume, batang pengaduk, gelas ukur, alumunium foil, labu takar, botol putih 100 ml, timbangan elektrik, mortir dan stamfer. Alat yang digunakan untuk menetapkan kadar kelembaban adalah *moisture balance*. Untuk pemberian obat secara oral adalah sonde lambung. Untuk pengujian waktu perdarahan adalah penggaris, gunting bedah dan kertas saring. Untuk pengujian waktu koagulasi adalah pipa kapiler. Untuk mengukur waktu perdarahan dan koagulasi darah adalah *stopwatch*.

D. Jalannya Penelitian

1. Determinasi semut jepang

Tahap pertama penelitian ini yaitu melakukan determinasi semut jepang yang bertujuan untuk memastikan identitasnya yang berkaitan dengan ciri-ciri mikroskopis dan makroskopis, serta ciri-ciri morfologi semut jepang yang dilakukan di Unit Laboratorium Entomologi Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

2. Pembuatan serbuk semut jepang

Semut jepang dibersihkan dari sisa ragi dan kapas dengan air mengalir sampai tidak tersisa lagi sisa ragi dan kapas yang menempel ditubuhnya, setelah itu semut jepang disiram dengan air hangat dengan suhu 35°C. Selanjutnya dilakukan pengeringan menggunakan oven pada suhu 40°C selama 48 jam. Setelah kering semut jepang dihaluskan menggunakan blender menjadi serbuk halus.

3. Penetapan kadar kelembaban

Alat yang digunakan untuk penetapan kadar kelembaban serbuk semut jepang adalah *moisture balance*. Sebanyak 2 gram serbuk semut jepang dimasukkan pada alat dan ditetapkan kadar kelembaban pada suhu 105°C.

Pengukuran akan berhenti dengan ditandai bunyi tertentu. Persentase kadar kelembaban ditampilkan pada alat.

4. Identifikasi kandungan kimia serbuk semut jepang secara kualitatif

Identifikasi kandungan kimia serbuk semut jepang bertujuan untuk membuktikan bahan atau zat aktif yang terkandung di dalam semut jepang yang dapat memperlancar peredaran darah.

Identifikasi uji ninhidrin. Dimasukkan serbuk semut jepang secukupnya dalam tabung reaksi, dan ditambahkan dengan beberapa tetes larutan ninhidrin 0,1%, kemudian dipanaskan dalam penangas air mendidih selama 10 menit. Warna biru violet yang terbentuk menunjukkan hasil positif adanya asam amino bebas (Bintang 2010).

Identifikasi uji biuret. Dimasukkan serbuk semut jepang secukupnya dalam tabung reaksi, kemudian dicampurkan dengan 2 mL natrium hidroksida 10% kemudian ditambahkan 1 tetes larutan tembaga sulfat 1%. Dicampurkan dengan baik, terbentuknya warna merah muda atau ungu menunjukkan hasil positif adanya protein. Jika belum terbentuk, maka ditambahkan 1-10 tetes tembaga sulfat 1% sampai terbentuk warna merah muda atau ungu (Bintang 2010).

Identifikasi uji xantoprotein. Dimasukkan serbuk semut jepang secukupnya dalam tabung reaksi, kemudian dicampurkan dengan 1 mL asam nitrat pekat secara hati-hati, kemudian dicatat endapan putih yang terbentuk. Lalu dipanaskan dengan hati-hati hingga terjadi perubahan warna larutan menjadi kuning. Campuran didinginkan pada air kran, dan ditambahkan secara hati-hati larutan natrium hidroksida atau ammonium hidroksida. Terbentuknya warna kuning hingga jingga menunjukkan hasil positif adanya asam amino tirosin, fenilalanin dan triptofan (Bintang 2010).

Identifikasi uji hopkins-cole. Dimasukkan serbuk semut jepang secukupnya dalam tabung reaksi, kemudian dicampur dengan 2 mL pereaksi hopkins-cole dalam tabung reaksi. Kemudian, dituangkan 2 mL asam sulfat pekat secara hati-hati melalui dinding tabung hingga terbentuk suatu lapisan dibawah larutan protein. Tidak dikocok, setelah beberapa menit akan terbentuk cincin

violet pada perbatasan kedua cairan, yang menunjukkan reaksi positif adanya asam amino triptofan (Bintang 2010).

5. Pembuatan larutan uji

Larutan CMC 0,5% dibuat dengan cara serbuk CMC ditimbang 0,5 gram dan dilarutkan dalam aquadest panas 100 ml sambil diaduk. Larutan warfarin dibuat dengan cara melarutkan 0,05 gram warfarin kemudian disuspensikan dengan CMC 0,5% pada volume ad 100 ml sampai homogen. Larutan serbuk semut jepang dibuat dengan cara menimbang 0,05 gram serbuk semut jepang kemudian disuspensikan dengan CMC 0,5% pada volume ad 100 ml sampai homogen.

6. Penetapan dosis

6.1. Dosis warfarin. Dosis lazim warfarin untuk manusia dengan berat badan 70 kg adalah 10 mg. Faktor konversi manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018, maka dosis untuk tikus 200 gram adalah $0,018 \times 10 \text{ mg} = 0,18 \text{ mg}$.

6.2. Dosis serbuk semut jepang. Dosis semut jepang dilihat dari penggunaan empiris untuk mengobati *stroke* adalah 5 semut jepang yang setara dengan 15,4 mg serbuk per 70 kgBB manusia. Dosis dalam penelitian dikonversikan ke tikus dengan berat badan 200 gram. Peringkat dosis dihitung dari hasil perkalian dosis empiris (DE) yang didapatkan yaitu setengah kali dosis empiris 0,1386 mg (1/2 DE), satu kali dosis empiris 0,2772 mg (1 DE), dan dua kali dosis empiris 0,5544 mg (2 DE). Dosis serbuk semut jepang yang dapat digunakan untuk mengobati *stroke* belum diketahui, sehingga dilakukan orientasi.

7. Perlakuan hewan uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar, usia 2-3 bulan dengan berat 200-250 gram. Sebelum perlakuan semua hewan uji ditimbang dan masing-masing diberi tanda pengenal. Kemudian hewan uji diadaptasikan selama seminggu diberi makan dan minum secara *ad libitum*. Tikus yang digunakan sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Setelah diadaptasikan selama seminggu semua hewan uji dipuaskan selama 16 jam hanya diberi minum *ad libitum*.

Kemudian dilakukan pengukuran waktu perdarahan dan koagulasi darah pada waktu ke-0 (T0).

Pengukuran waktu perdarahan dilakukan dengan cara melukai ekor tikus dengan mengguntingnya sepanjang 2 mm dari ujung ekor, stopwatch dijalankan pada saat darah pertama keluar. Darah yang keluar diserap menggunakan kertas saring setiap 30 detik tanpa menyentuh luka. Diamati hingga darah yang keluar berhenti. Darah berhenti ditandai dengan berhentinya kertas saring dalam menyerap darah, kemudian waktunya dicatat. Waktu perdarahan adalah interval waktu dari tetes pertama sampai darah berhenti menetes dalam detik (Yulinah *et al.* 2008; (Lupita *et al.* 2015).

Pengukuran waktu koagulasi darah digunakan pipa kapiler yang terlebih dahulu digoreskan dengan kikir ampul agar mudah dipatahkan. Kemudian pipa kapiler ditusukkan pada vena mata dan saat darah mulai keluar *stopwatch* dijalankan. Pada 30 detik pertama pipa kapiler dipatahkan pada goresan, pemataan berikutnya dilakukan setiap 15 detik. *Stopwatch* dihentikan pada saat pemataan pipa kapiler telah terbentuk benang fibrin, kemudian waktunya dicatat. Waktu koagulasi darah adalah waktu dari mulai tikus dilukai sampai benang fibrin muncul pertama kali pada patahan pipa kapiler dalam detik (Yulinah *et al.* 2008; Apriyani *et al.* 2011).

Setelah diukur waktu ke-0, masing-masing kelompok diberi perlakuan sebagai berikut :

Kelompok 1 : Kontrol negatif (suspensi CMC 0,5 %)

Kelompok 2 : Kontrol positif (Warfarin dosis 0,9 mg/kg BB tikus)

Kelompok 3 : Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus (1/2 DE)

Kelompok 4 : Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus (1 DE)

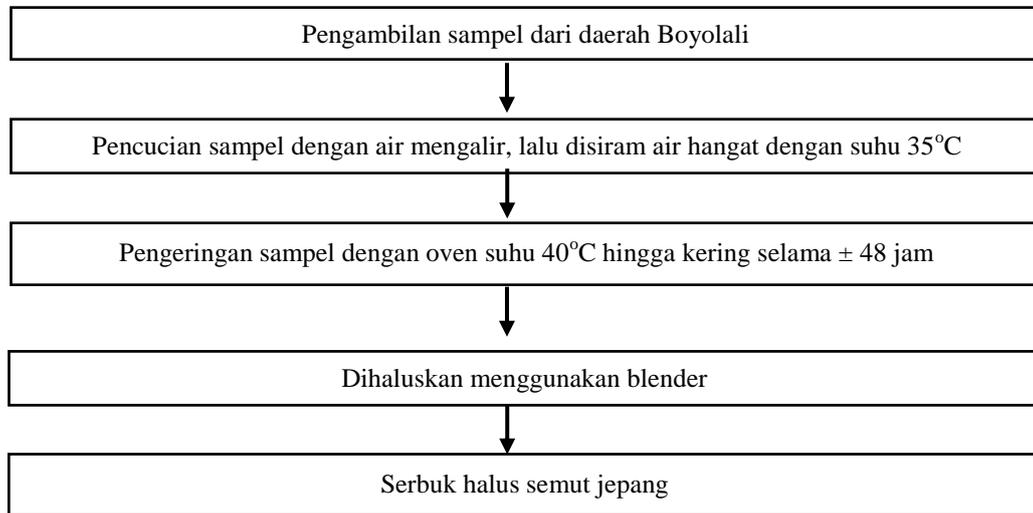
Kelompok 5 : Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus (2 DE)

Perlakuan diberikan selama 7 hari berturut-turut sebanyak 1 kali sehari secara peroral. Pada hari ke-7 dilakukan pengukuran waktu perdarahan dan koagulasi darah pada hewan uji seperti prosedur yang telah disebutkan diatas.

E. Analisis Data

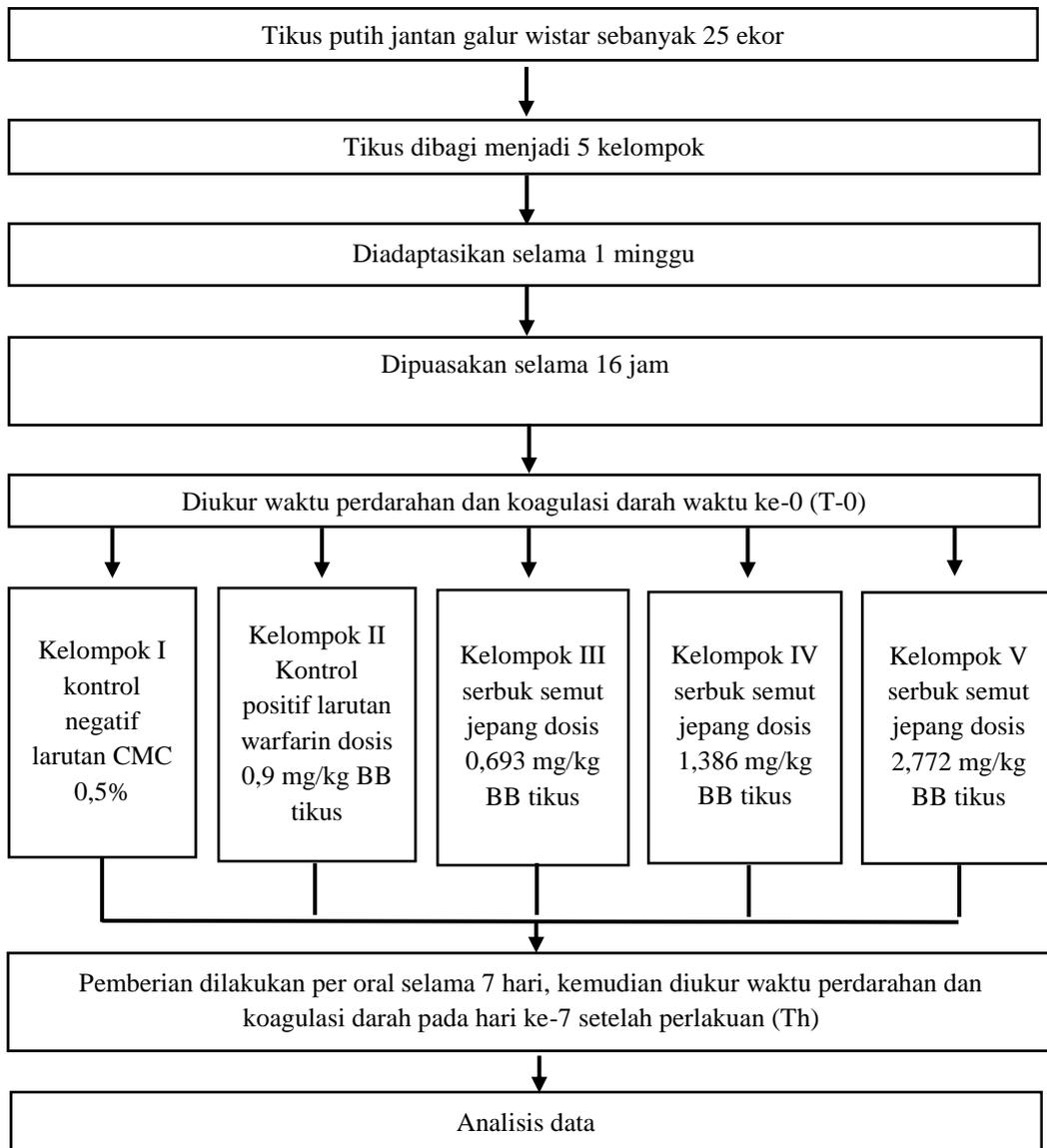
Sebelum dilakukan uji hipotesis untuk mengetahui apakah ada perbedaan waktu perdarahan dan koagulasi darah yang nyata (signifikan), dan hasil pengukuran waktu perdarahan dan koagulasi darah kelompok perlakuan diuji normalitasnya. Hal itu perlu dilakukan untuk menentukan apakah perlakuan uji hipotesis dilakukan dengan metode parametrik atau non parametrik. Uji normalitas data dilakukan dengan uji *One-Test Kolmogorov-Smirnov*. Kriteria ujinya adalah apabila nilai signifikansi (asyp.sig) nya lebih besar dari 0,05 maka data terdistribusi normal, sebaliknya apabila nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 maka data tidak terdistribusi secara normal. Hasil terdistribusi secara normal, maka uji hipotesis menggunakan metode statistik parametrik *One Way ANOVA* satu jalan, dan dilanjutkan dengan uji parametrik (*post hoc test*) yaitu uji *Tukey* tergantung nilai homogenitas variannya. Hasil tidak terdistribusi secara normal, maka uji hipotesis menggunakan metode *Kruskall-wallis*.

F. Skema Pembuatan Serbuk Semut Jepang



Gambar 3. Skema pembuatan serbuk semut jepang

G. Skema Penelitian



Gambar 4. Skema pengujian waktu perdarahan dan koagulasi darah.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1. Determinasi semut jepang (*Tenebrio sp.*)

Penelitian ini menggunakan semut jepang (*Tenebrio sp.*) yang telah diidentifikasi di Unit Laboratorium Entomologi Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Identifikasi ini bertujuan untuk memastikan identitas semut jepang yang berkaitan dengan ciri-ciri morfologi dan memastikan kebenaran semut jepang yang diteliti serta menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan. Berdasarkan hasil identifikasi dapat diketahui bahwa serangga yang digunakan dalam penelitian ini adalah semut jepang (*Tenebrio sp.*). Hasil identifikasi semut jepang dapat dilihat pada Lampiran 1.

Berdasarkan hasil identifikasi di atas, semut jepang dapat dideskripsikan memiliki sayap depan mengeras, sayap belakang berupa selaput, warna gelap, dan metamorphosis sempurna.

2. Hasil pembuatan serbuk semut jepang

Proses pembuatan serbuk semut jepang diawali dengan cara semut jepang dibersihkan dari sisa ragi dan kapas dengan air mengalir sampai tidak tersisa lagi sisa ragi dan kapas yang menempel ditubuhnya, setelah itu semut jepang disiram dengan air hangat dengan suhu 35°C. Selanjutnya dilakukan pengeringan menggunakan oven pada suhu 40°C hingga kering selama \pm 48 jam. Setelah kering semut jepang dihaluskan menggunakan blender menjadi serbuk halus.

3. Hasil persentase bobot kering terhadap bobot basah semut jepang

Hasil persentase bobot kering terhadap bobot basah semut jepang

Berat Basah (gram)	Berat kering (gram)	Persentase (%)
32,7350	14,0276	42,85

Berdasarkan data penimbangan diperoleh berat basah semut jepang adalah 32,7350 gram, berat kering semut jepang adalah 14,0276 gram. Dari data tersebut

diperoleh prosentase berat kering terhadap berat basah semut jepang adalah 42,85%. Perhitungan dapat dilihat pada lampiran 9.

4. Penetapan kadar kelembaban serbuk semut jepang

Penetapan kadar kelembaban dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Prinsip kerja alat *moisture balance* adalah terjadi pemanasan serbuk kemudian terjadi penguapan sampai bobot serbuk menjadi tetap.

Tabel 2. Hasil penetapan kadar kelembaban serbuk semut jepang

Serbuk semut jepang (gram)	Rendemen (%)
2	6,5
2	6,0
2	6,4
Persentase rata-rata	6,3

Tabel 2 menunjukkan bahwa rata-rata hasil penetapan kadar kelembaban serbuk semut jepang adalah 6,3%. Perhitungan dapat dilihat pada lampiran 10.

5. Identifikasi kandungan kimia pada serbuk semut jepang secara kualitatif

Identifikasi kualitatif pada serbuk semut jepang dilakukan untuk mengetahui kandungan kimia yang terdapat dalam semut jepang. Hasil identifikasi kualitatif serbuk semut jepang dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk semut jepang secara kualitatif

Senyawa	Uji	Hasil	Daftar pustaka	Interpretasi hasil
Asam amino bebas	Ninhidrin	Biru violet	Biru violet (Bintang 2010)	+
Protein	Biuret	Coklat	Merah muda atau ungu (Bintang 2010)	-
Asam amino tirosin, fenilalanin dan triptofan	Xantoprotein	Kuning hingga jingga	Kuning hingga jingga (Bintang 2010)	+
Asam amino triptofan	Hopkins-cole	Tidak terjadi perubahan	Cincin violet (Bintang 2010)	-

Berdasarkan hasil identifikasi kandungan kimia serbuk semut jepang diatas, menunjukkan hasil positif mengandung asam amino bebas, asam amino tirosin

dan fenilalanin. Gambar hasil identifikasi kandungan kimia serbuk semut jepang dapat dilihat pada lampiran 4.

6. Dosis pemberian CMC 0,5 %, warfarin dan serbuk semut jepang

Kontrol negatif yang digunakan adalah suspensi CMC 0,5%. Pada hewan uji yang diberikan perlakuan suspensi CMC 0,5% pemberiannya sebanyak 1 ml untuk masing masing hewan uji.

Kontrol positif yang digunakan adalah warfarin. Dosis lazim warfarin untuk manusia dengan berat badan 70 kg adalah 10 mg. Warfarin dilarutkan dalam suspensi CMC 0,5 % ad 100 ml, yang bertujuan supaya serbuk warfarin tidak mengendap. Dosis ditentukan berdasarkan faktor konversi dari manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus dengan berat badan 200 gram yaitu 0,018 jadi dosis yang digunakan adalah 0,18 mg per 200 gram BB tikus. Perhitungan dosis warfarin dapat dilihat pada lampiran 8.

Dosis serbuk semut jepang ditentukan berdasarkan dosis empiris yang digunakan oleh masyarakat yaitu 5 ekor semut jepang (15,4 mg), kemudian dosis tersebut di konversikan ke tikus dengan faktor konversi 0,018. Serbuk semut jepang dibuat tiga variasi dosis, yaitu 0,693 mg/kg BB tikus, 1,386 mg/kg BB tikus dan 2,772 mg/kg BB tikus. Perhitungan dosis serbuk semut jepang dapat dilihat pada lampiran 8.

7. Hasil pengukuran waktu perdarahan dan koagulasi darah

7.1. Pengukuran waktu perdarahan. Hasil pengukuran waktu perdarahan tiap kelompok perlakuan dibuat rata-rata untuk melihat adanya hubungan antara waktu pengamatan dengan waktu perdarahan. Data hasil pengamatan waktu perdarahan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Rata-rata waktu perdarahan

Kelompok	Waktu perdarahan awal (detik)	Waktu perdarahan akhir (detik)	Selisih perpanjangan waktu perdarahan (detik)
I	89,4 ± 5,9	94,2 ± 5,4 ^b	4,8 ± 1,3 ^a
II	87,6 ± 3,9	187,8 ± 12,5 ^a	100,2 ± 14,6 ^b
III	88,6 ± 4,2	143 ± 11,9 ^{a,b}	54,4 ± 12,0 ^{a,b}
IV	88,2 ± 8,4	156,8 ± 14,8 ^{a,b}	68,6 ± 16,4 ^{a,b}
V	90,2 ± 5,1	179,4 ± 12,8	89,2 ± 16,9 ^b

Keterangan :

a : berbeda signifikan dengan warfarin (sig. < 0,05)

b : berbeda signifikan dengan kontrol negatif (sig. < 0,05)

Kelompok I : kontrol negatif (CMC 0,5%)

Kelompok II : kontrol positif (Warfarin)

Kelompok III : serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus

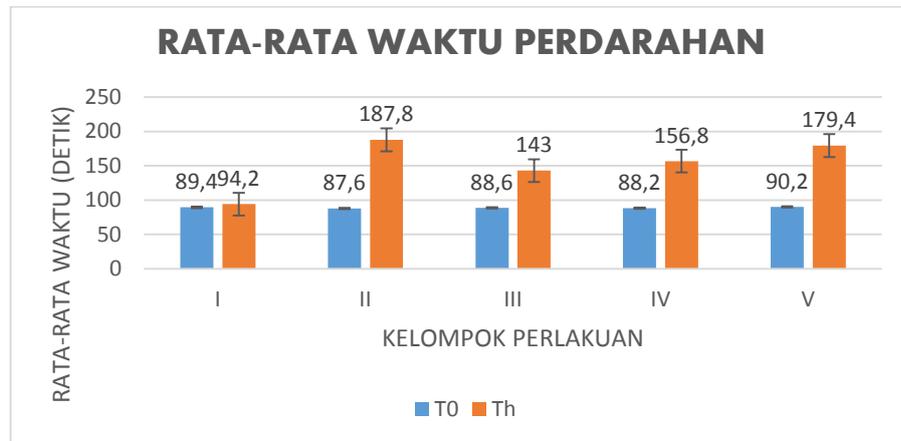
Kelompok IV : serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus

Kelompok V : serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus

Waktu perdarahan diamati untuk melihat pengaruh bahan uji terhadap proses pembentukan sumbat hemostatik sementara, yaitu proses hemostatis fase platelet. Adanya efek ditunjukkan oleh waktu perdarahan yang semakin panjang setelah diberikan perlakuan.

Tabel 4 menunjukkan bahwa data rata-rata waktu perdarahan sesudah perlakuan mengalami perpanjangan. Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan dengan CMC 0,5 % sebagai kontrol negatif, warfarin dosis 0,9 mg/kg BB tikus sebagai kontrol positif dan perlakuan dengan serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus, 1,386 mg/kg BB tikus dan 2,772 mg/kg BB tikus berpengaruh terhadap perpanjangan waktu perdarahan.

Kelompok I (CMC 0,5%) tidak terjadi peningkatan yang signifikan karena CMC 0,5% tidak mengandung senyawa aktif yang dapat bekerja dalam memperpanjang waktu perdarahan, sehingga tidak memberikan efek peningkatan yang berarti pada tikus putih jantan. Kelompok II (warfarin) sebagai kontrol positif dapat memperpanjang waktu perdarahan disebabkan karena warfarin merupakan antagonis vitamin K yang memiliki efek memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah dengan cara mencegah reduksi vitamin K teroksidasi sehingga aktivasi faktor-faktor pembekuan darah terganggu atau tidak terjadi. Kelompok perlakuan serbuk semut jepang dari dosis rendah (0,693 mg/kg BB tikus) sudah dapat memperpanjang waktu perdarahan, semakin tinggi dosisnya waktu perdarahan juga semakin panjang (Sadikin 2001).



Gambar 5. Histogram rata-rata waktu perdarahan

Keterangan :

T0 : Waktu perdarahan sebelum perlakuan

Th : Waktu perdarahan sesudah perlakuan

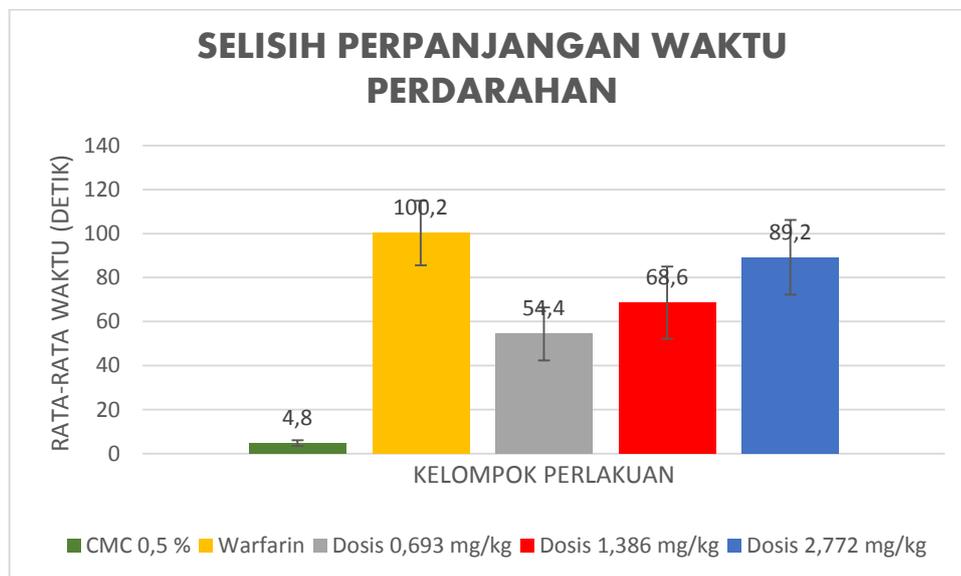
Kelompok I : kontrol negatif (CMC 0,5%)

Kelompok II : kontrol positif (Warfarin)

Kelompok III : serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus

Kelompok IV : serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus

Kelompok V : serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus



Gambar 6. Histogram selisih perpanjangan waktu perdarahan

Gambar 6 menunjukkan histogram selisih perpanjangan waktu perdarahan. Histogram menunjukkan kelompok I sebagai kontrol negatif memiliki waktu rata-rata paling pendek dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya yaitu 4,8 detik. Kelompok II sebagai kontrol positif memiliki waktu rata-rata paling tinggi yaitu 100,2 detik. Kelompok III memiliki waktu rata-rata 54,4 detik. Kelompok

IV memiliki waktu rata-rata 68,6 detik. Kelompok V memiliki waktu rata-rata hampir sama dengan kelompok II yaitu 89,2 detik.

Hasil data selisih perpanjangan waktu perdarahan dikuatkan dengan uji statistik SPSS 17. Berdasarkan hasil dari uji statistik *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* perpanjangan waktu perdarahan pada T_0 dan T_h diperoleh signifikansi $>0,05$ (H_0 diterima) menyatakan bahwa data tersebut terdistribusi normal, sehingga dapat dilakukan analisis varian. Pada analisis varian didapatkan nilai probabilitas *Lavene Statistic* $>0,05$ (H_0 diterima) menyatakan bahwa data tersebut mempunyai varian yang sama. Data terdistribusi normal dan homogen sehingga dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA*.

Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan bahwa ada perbedaan secara nyata pada setiap kelompok perlakuan dengan nilai signifikansi $<0,05$, maka dilakukan uji *Tukey HSD post hoc test* untuk mengetahui perbedaan pada setiap kelompok. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 15.

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu perdarahan pada kelompok I (CMC 0,5%) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan Kelompok II (warfarin), kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus) kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386mg/kg BB tikus), dan kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus).

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu perdarahan pada Kelompok II (warfarin) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok I (CMC 0,5%), kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus) kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386mg/kg BB tikus), tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus).

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu perdarahan pada kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok I (CMC 0,5%), Kelompok II (warfarin) dan kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus), tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386mg/kg BB tikus).

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu perdarahan pada kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok I (CMC 0,5%) dan Kelompok II (warfarin), tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus) dan kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus).

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu perdarahan pada kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok I (CMC 0,5%) dan kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus), tetapi tidak berbeda signifikan dengan Kelompok II (warfarin) dan kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus).

Berdasarkan hasil uji *Tukey HSD post hoc test* dosis serbuk semut jepang yang sebanding dengan warfarin dalam memperpanjang waktu perdarahan adalah dosis 2,772 mg/kg BB tikus, karena pada dosis ini tidak berbeda signifikan dengan warfarin (sig. 0,704)

7.2. Pengukuran waktu koagulasi darah. Hasil pengukuran waktu koagulasi darah tiap kelompok perlakuan dibuat rata-rata untuk melihat adanya hubungan antara waktu pengamatan dengan waktu koagulasi darah. Data hasil pengamatan waktu koagulasi darah dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Rata-rata waktu koagulasi darah

Kelompok	Waktu koagulasi darah awal (detik)	Waktu koagulasi darah akhir (detik)	Selisih perpanjangan waktu koagulasi darah (detik)
I	54 ± 22,7	75 ± 21,2 ^a	21 ± 8,2 ^a
II	72 ± 16,4	186 ± 20,1 ^b	114 ± 22,7 ^b
III	51 ± 20,1	117 ± 12,5 ^{a,b}	66 ± 25,0 ^{a,b}
IV	57 ± 12,5	138 ± 6,7 ^{a,b}	81 ± 8,2 ^{a,b}
V	42 ± 12,5	147 ± 12,5 ^{a,b}	105 ± 15,0 ^b

Keterangan :

a : berbeda signifikan dengan warfarin (sig. < 0,05)

b : berbeda signifikan dengan kontrol negatif (sig. < 0,05)

Kelompok I : kontrol negatif (CMC 0,5%)

Kelompok II : kontrol positif (Warfarin)

Kelompok III : serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus

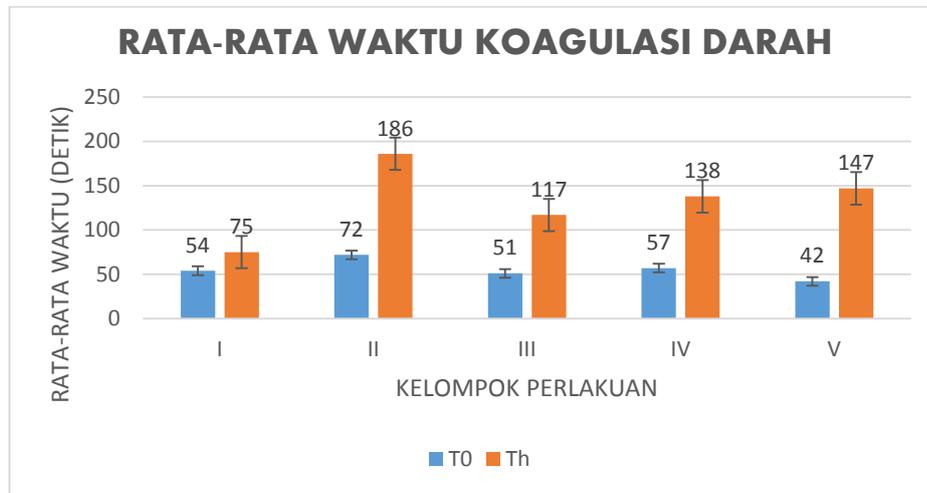
Kelompok IV : serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus

Kelompok V : serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus

Pengamatan waktu koagulasi bertujuan untuk melihat pengaruh bahan uji terhadap proses pembentukan hemostatik sekunder, yaitu proses hemostatis fase koagulasi. Selama fase koagulasi, berbagai enzim dan proenzim berinteraksi. Aktivasi pada satu proenzim umumnya membentuk suatu enzim yang mengaktivasi suatu proenzim kedua dan seterusnya. Tahapan pada fase koagulasi menyebabkan perubahan fibrinogen menjadi fibrin yang tidak larut dan fibrin menutup sumbatan permukaan platelet. Platelet diperangkap didalam suatu struktur yang berserabut, membentuk bekuan darah yang menutup secara efektif bagian yang terluka dari pembuluh. Adanya efek ditunjukkan oleh waktu koagulasi yang semakin panjang setelah diberikan perlakuan.

Tabel 5 menunjukkan bahwa data rata-rata waktu koagulasi darah sesudah perlakuan mengalami perpanjangan. Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan dengan CMC 0,5 % sebagai kontrol negatif, warfarin dosis 0,9 mg/kgBB tikus sebagai kontrol positif dan perlakuan dengan serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus, 1,386 mg/kgBB tikus dan 2,772 mg/kgBB tikus berpengaruh terhadap perpanjangan waktu koagulasi darah.

Kelompok I (CMC 0,5%) tidak terjadi perpanjangan waktu yang signifikan karena CMC 0,5% tidak mengandung senyawa aktif yang dapat bekerja dalam memperpanjang waktu koagulasi darah, sehingga tidak memberikan efek perpanjangan waktu yang berarti pada tikus putih jantan. Kelompok II (warfarin) sebagai kontrol positif dapat memperpanjang waktu perdarahan disebabkan karena warfarin merupakan antagonis vitamin K yang memiliki efek memperpanjang waktu koagulasi darah dengan cara mencegah reduksi vitamin K teroksidasi sehingga aktivasi faktor-faktor pembekuan darah terganggu atau tidak terjadi. Kelompok perlakuan serbuk semut jepang dari dosis rendah (0,693 mg/kg BB tikus) sudah dapat memperpanjang waktu koagulasi darah, semakin tinggi dosisnya waktu koagulasi darah juga semakin panjang (Sadikin 2001).



Gambar 7. Histogram rata-rata waktu koagulasi darah

Keterangan :

T0 : Waktu perdarahan sebelum perlakuan

Th : Waktu perdarahan sesudah perlakuan

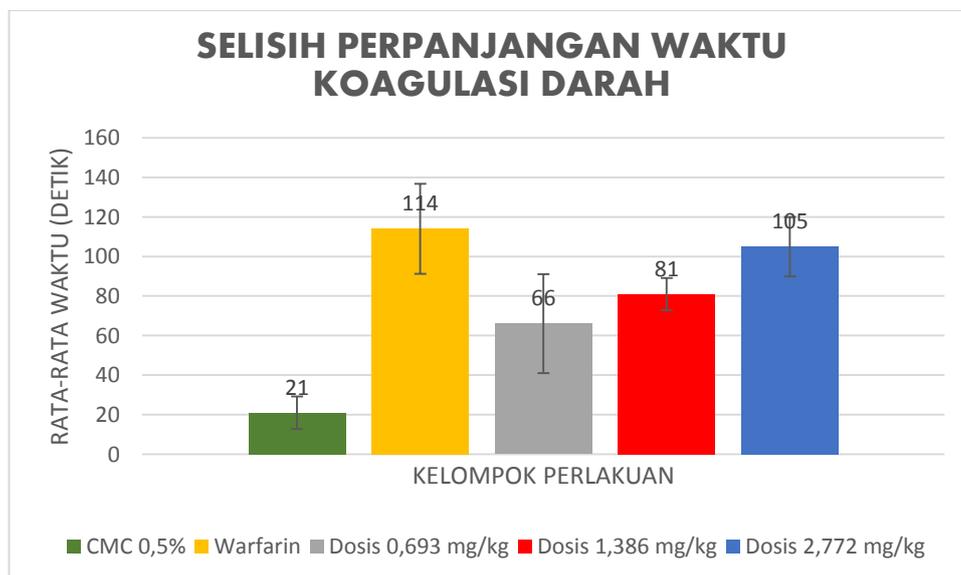
Kelompok I : kontrol negatif (CMC 0,5%)

Kelompok II : kontrol positif (Warfarin)

Kelompok III : serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus

Kelompok IV : serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus

Kelompok V : serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus



Gambar 8. Histogram selisih perpanjangan waktu koagulasi darah

Gambar 8 menunjukkan histogram rata-rata selisih perpanjangan waktu koagulasi darah. Histogram menunjukkan I sebagai kontrol negatif memiliki waktu rata-rata paling pendek dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya yaitu 21 detik. Kelompok II sebagai kontrol positif memiliki waktu rata-rata

paling tinggi yaitu 114 detik. Kelompok III memiliki waktu rata-rata 66 detik. Kelompok IV memiliki waktu rata-rata 81 detik. Kelompok V memiliki waktu rata-rata hampir sama dengan kelompok II yaitu 105 detik.

Hasil data selisih perpanjangan waktu koagulasi darah dikuatkan dengan uji statistik SPSS 17. Berdasarkan hasil dari uji statistik *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* perpanjangan waktu koagulasi darah pada T_0 dan T_h diperoleh signifikansi $>0,05$ (H_0 diterima) menyatakan bahwa data tersebut terdistribusi normal, sehingga dapat dilakukan analisis varian. Pada analisis varian didapatkan nilai propabilitas *Lavene Statistic* $>0,05$ (H_0 diterima) menyatakan bahwa data tersebut mempunyai varian yang sama. Data terdistribusi normal dan homogen sehingga dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA*.

Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan bahwa ada perbedaan secara nyata pada setiap kelompok perlakuan dengan nilai signifikansi $<0,05$, maka dilakukan uji *Tukey HSD post hoc test* untuk mengetahui perbedaan pada setiap kelompok. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 15.

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu koagulasi darah pada kelompok I (CMC 0,5%) juga menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan Kelompok II (warfarin), kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus), kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386mg/kgBB tikus), dan kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus).

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu koagulasi darah pada Kelompok II (warfarin) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok I (CMC 0,5%) , kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus) dan kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386mg/kgBB tikus), tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus).

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu koagulasi darah pada kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok I (CMC 0,5%), Kelompok II (warfarin) dan kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus),

tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386mg/kg BB tikus).

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu koagulasi darah pada kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok I (CMC 0,5%) dan Kelompok II (warfarin), tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus) dan kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus).

Hasil uji *Tukey HSD post hoc test* untuk waktu koagulasi darah pada kelompok V (serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok I (CMC 0,5%) dan kelompok III (serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus), tetapi tidak berbeda signifikan dengan Kelompok II (warfarin) dan kelompok IV (serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kg BB tikus).

Berdasarkan hasil uji *Tukey HSD post hoc test* dosis serbuk semut jepang yang sebanding dengan warfarin dalam memperpanjang waktu koagulasi darah adalah dosis 2,772 mg/kg BB tikus, karena pada dosis ini tidak berbeda signifikan dengan warfarin (sig. 0,921).

Pada proses penelitian semut jepang ini tidak melakukan ekstraksi tetapi hanya melakukan pembuatan serbuk, karena pemakaian etanol pada ekstraksi dapat mempengaruhi komposisi asam amino, kelarutan dan sifat fungsional pada protein. Suhu tinggi yang digunakan selama ekstraksi juga dapat memberikan efek denaturasi. Sifat protein berubah sepanjang proses ekstraksi setelah proses pemanasan. Perubahannya meliputi denaturasi dan pembentukan lysinolanine. Suhu adalah salah satu kondisi ekstraksi yang mempengaruhi kemampuan dari protein. Terdapat batas kisaran suhu yang dapat digunakan yaitu suhu 40⁰C (Shen *et al.*2008; Liu Y *et al.* 2011; Ivanova *et al.* 2013).

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Lupita *et al.* Pada tahun 2015 mengenai pemberian perasan kering kulit nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) terhadap waktu perdarahan dan pembekuan darah, hasil penelitian menunjukkan bahwa perasan kering kulit nanas dosis 112 mg/200 g BB mempunyai efek paling

efektif dalam memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah karena mengandung enzim bromelin paling tinggi. Enzim bromelin merupakan enzim proteolitik yang paling penting dalam kulit nanas, mekanisme kerjanya dengan cara memecah fibrinogen, fibrin dan faktor lain yang dapat menyebabkan darah membeku. Enzim bromelin juga dapat mencegah penggumpalan darah dengan menghambat faktor X. Jika faktor X dihambat, maka sintesis protombin menjadi trombin juga dicegah, sehingga pembentukan fibrin terhambat dan pembekuan darah menjadi lebih lama. Selain itu, bromelin juga menstimulasi perkembangan plasmin, dimana fungsi plasmin adalah memecah fibrin sehingga menghambat pembekuan darah (Lupita *et al.* 2015).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, kelompok perlakuan serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus merupakan dosis yang sebanding dengan warfarin dalam memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi darah, dilihat dari nilai signifikannya $> 0,05$ dan selisih perpanjangan waktunya yang paling panjang dibanding kelompok perlakuan serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kg BB tikus dan 1,386 mg/kg BB tikus. Hal ini diduga berkaitan dengan kandungan enzim HMES yang terdapat pada semut jepang (Fen *et al.* 1998).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, serbuk semut jepang berpengaruh terhadap perpanjangan waktu perdarahan dan koagulasi darah.

Kedua, serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kg BB tikus merupakan dosis yang sebanding dengan warfarin dalam meningkatkan waktu perdarahan dan koagulasi darah dengan rata-rata selisih perpanjangan waktu perdarahan 89,2 detik dan rata-rata selisih perpanjangan waktu koagulasi darah 105 detik.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas dari semut jepang.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek peningkatan waktu perdarahan dan koagulasi darah serbuk semut jepang pada manusia.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme kerja dari enzim HMES dalam melancarkan peredaran darah.

DAFTAR PUSTAKA

- [Anonim]. 2014. Literatur semut jepang (*Tenebrio molitor*). hlm 1-3. <http://www.mediafire.com/download/fqk921wekiz1ur8/literatur+semut+jepang.pdf> [6 Maret 2016].
- [Depkes] Departemen Kesehatan. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [Dirjen POM] Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1979. *Farmakope Indonesia*. Ed ke-3. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 1083-1084.
- Abimanyu S. 2014. *Buku Pintar Budi Daya Semut Jepang*. Yogyakarta: flashbooks.
- Apriyani S, Sunarni T, Ningsih D. 2011. Efek ekstrak etanol herba bandotan (*Ageratum conyzoides*, L.) terhadap waktu perdarahan dan pembekuan darah pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*). *Jurnal Farmasi Indonesia* 8:77-84.
- Astuti KW. 2011. Kombinasi asetosal dan ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dapat memperpanjang waktu perdarahan dan koagulasi pada mencit [Tesis]. Denpasar: Program Studi Ilmu Biomedik, Universitas Udayana.
- Binanda TFB. 2015. Perbedaan pemberian bawang perai (*Allium porrum*) berbagai dosis terhadap waktu perdarahan pada tikus wistar [Skripsi]. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember.
- Bintang, M. 2010. *Biokimia teknik penelitian*. Jakarta: Erlangga.
- Budiutami A, Sari NK, Priyanto S. 2012. Optimasi proses ekstraksi kitin menjadi kitosan dari limbah kulit ulat hongkong (*Tenebrio molitor*). *Jurnal Teknologi Kimia dan Industri* 1:46.
- Fen YZ, Xin LY, Chi ZD, Shan CY. 1998. The extractin of compound amino acids from *Tenebrio molitor* (L.) larvae and the preparation of the insect spirit[abstrak]. Di dalam: Bioengineering College of Fujian Normal University; China 1998. hlm 290-292. Abstr no Q969.9.
- Ganiswarna SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi, editor.1995. *Farmakologi dan Terapi*. Ed ke-4. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. hlm 749-760.

- Ghaly AE, Alkoaik FN. 2009. The yellow mealworm as a novel source of protein. *J. Agri & Biol. Sci.*, 4:319-331.
- Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, editor. 2012. *Farmakologi dan Terapi*. Ed ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. hlm 804-813.
- Gunawan D, Mulyani S. 2004. *Ilmu Obat Alam*. Jilid 1. Jakarta: Penebar Swadaya. hlm 9-13.
- Harvey RA, Champe PC, editor. 2013. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Ed ke-4. Jakarta: EGC. hlm 274-277.
- Hidayati NLD, Sukma EJ. 2015. Uji aktivitas antitrombotik ekstrak etanol rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti* Val) terhadap mencit betina galur swiss webster. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada* 14:18.
- Inayah PW. 2015. Uji aktivitas antiplatelet, antikoagulan dan trombolisis ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) *in vitro* [Skripsi]. Jember: Fakultas Farmasi, Universitas Jember.
- Inova P, Chalova V, Koleva L, Pishtyski I. 2013. Amino Acid composition and solubility of protein isolated from sunflower meal produced in Bulgaria. *Journal International Food Research* 20(6):2995-3000.
- Kasim F, Trisna Y. 2012. *Informasi Spesialit Obat*. Jakarta: PT. ISFI. hlm 234.
- Katzung BG. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: EGC. hlm 528-542.
- Krinke GJ. 2000. *The Hand Book of Laboratory Animal*. Scotland: Midas Printing Ltd. hlm 349-353.
- Larasati W. 2013. Anti fertilitas ekstrak etil asetat biji jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) pada tikus jantan (*Rattus novergicus*) galur sparague dawley secara *in vivo* [Skripsi]. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Negeri Syarif Hidayatullah.
- Lubis ARN. 2015. Uji aktivitas *in vitro* antiplatelet dan antikoagulan fraksi n-heksana kulit batang belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) [Skripsi]. Jember: Fakultas Farmasi, Universitas Jember.
- Lupita VB, Saptarini O, Susanti L. 2015. Efek perasan kering kulit nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) terhadap waktu perdarahan dan pembekuan darah pada tikus putih jantan. *Jurnal Farmasi Indonesia* 12:50-59.

- Miranda EDA, Lopez MG, Santana CE, Rosa APB. 2002. Characteristics of maize flour tortilla supplemented with ground *Tenebrio molitor* larvae. *J. Agric. Food Chem.* 50:192–195.
- Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 2009. *Biokimia Harper*. Brahm U, alih bahasa; Wulandari N, editor. Ed ke-27. Jakarta: EGC. hlm 624-635.
- Noerdjito WA. 2012. Kelompok utama fauna kumbang kayu kapuk di Gunung Slamet. Universitas Jenderal Sudirman. Ekologi Gunung Slamet.
- Prasetyo, Inorah E. 2013. *Pengelola Budidaya Tanaman Obat-obatan*. Bengkulu: Fakultas Pertanian UNIB. hlm 18-19.
- Sadikin M. 2001. *Biokimia Darah*. Jakarta: Widya Medika.
- Shargel L, Wu S, Wu ABC. 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Ed ke-5. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga. hlm 316-317.
- Shen L, Wang X, Wu Y, Chen Y. 2008. Studies on tea protein extraction using alkaline and enyme method. *Food Chemistry* 107:929-938.
- Smith JB, Mangkowidjojo S. 1998. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia. hlm 35-37.
- Sugiyanto. 1995. Petunjuk Praktikum Farmakologi. Ed ke-4. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi.
- Tjay TH, Rahardja K. 2007. *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Ed ke-6. Jakarta: PT Alex Media Komputindo.
- Watt JC. 1974. A revised subfamily classifications of *Tenebrio molitor* (Coleoptera). *Jurnal of Zoology* 1(4):381.
- Winarno FG. 2008. *Kimia Pangan dan Gizi*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.
- Yulinah E, Sigit JI, Fitriyani N. 2008. Efek antiagregasi platelet ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.), rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* var. Sunti Val.) dan kombinasinya pada mencit jantan galur swiss webster. *JKM* 7(2):-.

LAMPIRAN

1. Surat determinasi hewan semut jepang



LABORATORIUM ENTOMOLOGI
FAKULTAS BIOLOGI UGM
JOGYAKARTA

No. : BU/ENT/1/II/2017
Hal : Hasil Identifikasi Serangga

SURAT KETERANGAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, menerangkan bahwa mahasiswa Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi di Solo :

Nama : Kharisma Alfiani
NIM : 19133833A
Nama : Khariza Sari Dewi
NIM : 19133844A
Nama : Alinda Yunita Sari
NIM : 19133846A
Nama : Nosy Awanda
NIM : 19133856A
Nama : Wilujeng Sulistyorini
NIM : 19133862A
Fakultas : Farmasi

telah selesai melakukan identifikasi 1 spesies serangga di laboratorium Entomologi Fakultas Biologi UGM, dibawah bimbingan :

1. Dr. R.C. Hidayat Soesilohadi, M. S.,
2. Dr. Siti Sumarmi
3. Yhone Arialistya, S.Si.

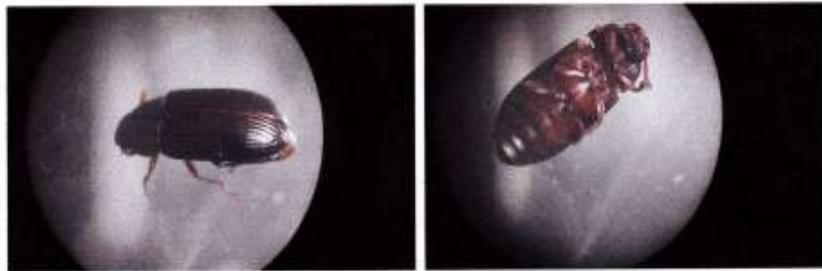
Surat Keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana perlunya.

Mengetahui
Dekan Fakultas Biologi UGM

Dr. Budi Setiadi Daryono, M.Agr.Sc.
NIP : 197003261995121001

Yogyakarta, 9 Februari 2017
Kepala Laboratorium Entomologi

Dr. R.C. Hidayat Soesilohadi, M.S.
NIP : 195707081986031002



Klasifikasi

Kingdom : Animalia
Phylum : Arthropoda
Class : Insecta
Order : Coleoptera
Family : Tenebrionidae
Genus : *Tenebrio*
Species : *Tenebrio sp.*

Deskripsi:

Memiliki sayap depan mengeras, sayap belakang berupa selaput. Warna gelap. Metamorfosis sempurna.

Biasanya gelap. Bentuk tubuh oval memanjang rata. Dapat terbang dan elytra menyatu. Sternite segmen abdominal pertama utuh, tidak dibagi dengan coxae belakang, mata biasanya berlekuk, antena moniliform, biasanya bersegmen 11, rumus tarsal 5-5-4.

2. Semut jepang dan serbuk semut jepang



Gambar semut jepang kering



Gambar serbuk semut jepang



Gambar semut jepang

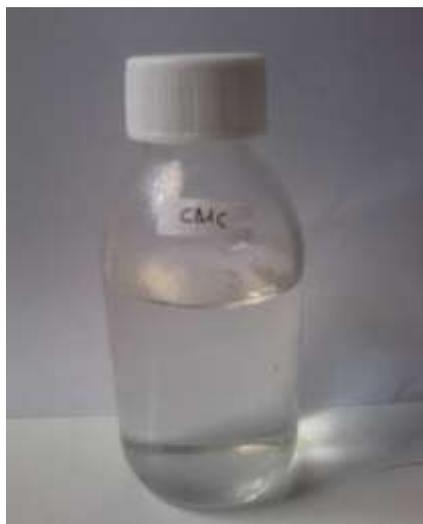
3. Larutan uji



Suspensi serbuk semut jepang 0,05%



Suspensi warfarin 0,010%



Suspensi CMC 0,5%

4. Hasil identifikasi kualitatif pada serbuk semut jepang



Uji Ninhidrin



Uji Biuret



Uji Xantoprotein



Uji Hopkins-cole

5. Alat-alat penelitian



Gunting bedah



Sonde lambung

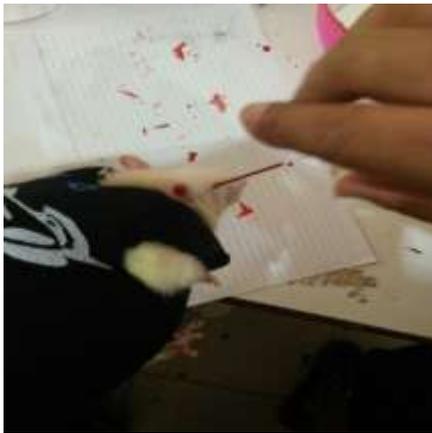


Pipa kapiler



Kertas saring

6. Perlakuan terhadap hewan uji



7. Perhitungan hewan uji

Jumlah hewan uji dalam penelitian dapat dihitung dengan menggunakan rumus Ferderer (Inayah 2015) :

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

Keterangan : n = besar kelompok perlakuan

t = jumlah hewan uji

Pada penelitian ini akan digunakan 5 kelompok perlakuan, sehingga :

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

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

$$4t-4 \geq 15$$

$$4t \geq 19$$

$$t \geq 4,75 \approx 5$$

Jadi, jumlah hewan uji yang akan digunakan penelitian ini sebanyak 5 ekor tikus pada setiap kelompok.

8. Perhitungan Dosis

8.1 Suspensi CMC 0,5%

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi CMC 0,5 \%} &= 0,5 \text{ gram} / 100 \text{ mL aquadest} \\ &= 500 \text{ mg} / 100 \text{ mL aquadest} \\ &= 5 \text{ mg} / \text{mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dibuat larutan stok 100 ml} &= \frac{5 \text{ mg}}{1 \text{ ml}} \times 100 \text{ mL} \\ &= 500 \text{ mg} \\ &= 0,5 \text{ gram} \end{aligned}$$

Serbuk CMC 0,5 gram ditimbang kemudian disuspensikan dengan aquadest panas ad 100 ml hingga homogen. Suspensi ini digunakan sebagai kontrol negatif dan *suspending agent*.

8.2 Warfarin (Kontrol positif)

Dosis lazim warfarin untuk manusia dengan berat badan 70 kg adalah 10 mg. Faktor konversi manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018, maka dosis untuk tikus 200 gram adalah $0,018 \times 10 \text{ mg} = 0,18 \text{ mg}$.

$$\begin{aligned} \text{Larutan stok warfarin } 0,010\% &= 0,010 \text{ gram} / 100 \text{ ml} \\ &= 10 \text{ mg} / 100 \text{ ml} \\ &= 0,1 \text{ mg/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Volume pemberian} &= \frac{0,18 \text{ mg}}{0,1 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 1,8 \text{ ml untuk } 200 \text{ gram BB tikus} \end{aligned}$$

8.3 Serbuk semut jepang

Dosis serbuk semut jepang dihitung berdasarkan dosis empiris dari semut jepang sebagai antikoagulan pada manusia yaitu 15,4 mg. Dosis semut jepang tersebut kemudian dikonversikan ke dosis serbuk untuk tikus dengan mengalikan dosis 15,4 mg tersebut dengan faktor konversi dari manusia (70 kg) ke tikus (200 gram). Nilai faktor konversi dari manusia (70 kg) ke tikus (200 gram) yaitu 0,018.

- Dosis empiris (DE) pada manusia = 15,4 mg
- Dosis empiris (DE) pada tikus
 - = Dosis empiris (DE) pada manusia x faktor konversi
 - = 15,4 mg x 0,018
 - = 0,2772 mg/200 gram BB tikus
- Larutan stok serbuk semut jepang 0,05 %
 - Larutan stok 0,05% = 0,05 gram/100 ml
 - = 50 mg/100 ml
 - = 0,5 mg/ml

- a) Dosis I ($\frac{1}{2}$ DE) = $\frac{1}{2} \times 0,2772 \text{ mg} = 0,1386 \text{ mg}$
Volume pemberian = $\frac{0,1386 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml}$
= 0,2772 ml untuk 200 gram BB tikus
- b) Dosis II (1 DE) = $1 \times 0,2772 \text{ mg} = 0,2772 \text{ mg}$
Volume pemberian = $\frac{0,2772 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml}$
= 0,5544 ml untuk 200 gram BB tikus
- c) Dosis III (2 DE) = $2 \times 0,2772 \text{ mg} = 0,5544 \text{ mg}$
Volume pemberian = $\frac{0,5544 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml}$
= 1,1088 ml untuk 200 gram BB tikus

9. Perhitungan persentase bobot kering terhadap bobot basah semut jepang

Tabel 1. Hasil prosentase bobot kering terhadap bobot basah semut jepang

Berat Basah (gram)	Berat kering (gram)	Prosentase (%)
32,7350	14,0276	42,85

$$\begin{aligned}\text{Prosentase bobot kering} &= \frac{\text{bobot kering}}{\text{bobot basah}} \times 100\% \\ &= \frac{14,0276 \text{ gram}}{32,7350 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 42,85 \%\end{aligned}$$

10. Perhitungan penetapan kadar kelembaban serbuk semut jepang

Tabel 2. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk semut jepang

Serbuk semut jepang (gram)	Rendemen (%)
2	6,5
2	6,0
2	6,4
Prosentase rata-rata	6,3

$$\begin{aligned}\text{Prosentase rata-rata} &= \frac{\text{kadar I} + \text{kadar II} + \text{kadar III}}{3} \\ &= \frac{6,5\% + 6,0\% + 6,4\%}{3} \\ &= 6,3 \%\end{aligned}$$

11. Data hasil penimbangan berat badan tikus selama perlakuan

Kelompok	Berat Badan (gram)
I	215
	210
	200
	210
	200
II	220
	200
	210
	200
	200
III	210
	220
	215
	215
	220
IV	200
	225
	200
	210
	200
V	220
	200
	200
	210
	200

12. Perhitungan volume pemberian suspensi CMC, suspensi warfarin dan larutan uji serbuk semut jepang pada saat perlakuan berdasarkan data penimbangan berat badan tikus

a. Volume pemberian suspensi CMC (Kelompok I)

Berat badan tikus	Dosis	Volume pemberian
215	-	1 ml
210	-	1 ml
200	-	1 ml
210	-	1 ml
200	-	1 ml

b. Volume pemberian suspensi warfarin (Kelompok II)

Berat badan tikus	Dosis	Volume pemberian
220	$\frac{220 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,18 \text{ mg} = 0,198 \text{ mg}$	$\frac{0,198 \text{ mg}}{0,1 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,98 \text{ ml}$
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,18 \text{ mg} = 0,18 \text{ mg}$	$\frac{0,18 \text{ mg}}{0,1 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,8 \text{ ml}$
210	$\frac{210 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,18 \text{ mg} = 0,189 \text{ mg}$	$\frac{0,189 \text{ mg}}{0,1 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,89 \text{ ml}$
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,18 \text{ mg} = 0,18 \text{ mg}$	$\frac{0,18 \text{ mg}}{0,1 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,8 \text{ ml}$
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,18 \text{ mg} = 0,18 \text{ mg}$	$\frac{0,18 \text{ mg}}{0,1 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,8 \text{ ml}$

c. Volume pemberian larutan uji serbuk semut jepang (Kelompok III)

Berat badan tikus	Dosis	Volume pemberian
210	$\frac{210 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,1386 \text{ mg} = 0,1455 \text{ mg}$	$\frac{0,1455 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,291 \text{ ml}$
220	$\frac{220 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,1386 \text{ mg} = 0,1525 \text{ mg}$	$\frac{0,1525 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,305 \text{ ml}$
215	$\frac{215 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,1386 \text{ mg} = 0,1490 \text{ mg}$	$\frac{0,1490 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,298 \text{ ml}$
215	$\frac{215 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,1386 \text{ mg} = 0,1490 \text{ mg}$	$\frac{0,1490 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,298 \text{ ml}$
220	$\frac{220 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,1386 \text{ mg} = 0,1525 \text{ mg}$	$\frac{0,1525 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,305 \text{ ml}$

d. Volume pemberian larutan uji serbuk semut jepang (Kelompok IV)

Berat badan tikus	Dosis	Volume pemberian
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,2772 \text{ mg} = 0,2772 \text{ mg}$	$\frac{0,2772 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,5544 \text{ ml}$
225	$\frac{225 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,2772 \text{ mg} = 0,3119 \text{ mg}$	$\frac{0,3119 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,6238 \text{ ml}$
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,2772 \text{ mg} = 0,2772 \text{ mg}$	$\frac{0,2772 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,5544 \text{ ml}$
210	$\frac{210 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,2772 \text{ mg} = 0,2911 \text{ mg}$	$\frac{0,2911 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,5822 \text{ ml}$
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,2772 \text{ mg} = 0,2772 \text{ mg}$	$\frac{0,2772 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,5544 \text{ ml}$

e. Volume pemberian larutan uji serbuk semut jepang (Kelompok V)

Berat badan tikus	Dosis	Volume pemberian
220	$\frac{220 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,5544 \text{ mg} = 0,6098 \text{ mg}$	$\frac{0,6098 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,2196 \text{ ml}$
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,5544 \text{ mg} = 0,5544 \text{ mg}$	$\frac{0,5544 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,1088 \text{ ml}$
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,5544 \text{ mg} = 0,5544 \text{ mg}$	$\frac{0,5544 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,1088 \text{ ml}$
210	$\frac{210 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,5544 \text{ mg} = 0,5821 \text{ mg}$	$\frac{0,5544 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,1642 \text{ ml}$
200	$\frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,5544 \text{ mg} = 0,5544 \text{ mg}$	$\frac{0,5544 \text{ mg}}{0,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1,1088 \text{ ml}$

13. Hasil pengukuran waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus

Kelompok	Waktu perdarahan (detik)		Waktu koagulasi darah (detik)	
	Awal	Akhir	Awal	Akhir
I	88	93	30	45
	94	98	75	90
	83	87	60	90
	97	101	75	90
	85	92	30	60
	Rata-rata SD	89,4 5,9	94,2 5,4	54 22,7
II	85	179	90	165
	93	175	75	210
	90	186	75	195
	87	207	45	165
	83	192	75	195
	Rata-rata SD	87,6 3,9	187,8 12,5	72 16,4
III	90	135	60	105
	83	145	30	105
	94	159	75	120
	86	148	30	135
	90	128	60	120
	Rata-rata SD	88,6 4,2	143 11,9	51 20,1
IV	95	153	60	135
	86	140	45	135
	99	168	75	150
	80	176	45	135
	81	147	60	135
	Rata-rata SD	88,2 8,4	156,8 14,8	57 12,5
V	96	160	30	135
	87	185	60	150
	93	173	45	135
	92	191	45	165
	83	188	30	150
	Rata-rata SD	90,2 5,1	179,4 12,8	42 12,5

14. Hasil selisih peningkatan waktu perdarahan dan koagulasi darah tikus

Kelompok	Waktu perdarahan (detik)	Waktu koagulasi darah (detik)
	$T_h - T_0$	$T_h - T_0$
I	5	15
	4	15
	4	30
	4	15
	7	30
	Rata-rata SD	4,8 1,3
II	94	75
	82	135
	96	120
	120	120
	109	120
	Rata-rata SD	100,2 14,6
III	45	45
	62	75
	65	45
	62	105
	38	60
	Rata-rata SD	54,4 12,0
IV	58	75
	54	90
	69	75
	96	90
	66	75
	Rata-rata SD	68,6 16,4
V	64	105
	98	90
	80	90
	99	120
	105	120
	Rata-rata SD	89,2 16,9

114

66

81

15. Uji normalitas data, *One Way Anova* dan *Tukey HSD*

15.1. Waktu perdarahan awal

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kelompok	25	3.00	1.443	1	5
Waktu perdarahan awal	25	88.80	5.362	80	99

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelompok	Waktu perdarahan awal
N		25	25
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	3.00	88.80
	Std. Deviation	1.443	5.362
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.111
	Positive	.156	.111
	Negative	-.156	-.103
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.557
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.915

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Waktu perdarahan awal

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.229	4	20	.102

ANOVA

Waktu perdarahan awal

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	20.800	4	5.200	.155	.958
Within Groups	669.200	20	33.460		
Total	690.000	24			

Multiple Comparisons

Waktu perdarahan awal
Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC 0,5 %	Warfarin	1.800	3.658	.987	-9.15	12.75
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	.800	3.658	.999	-10.15	11.75
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	1.200	3.658	.997	-9.75	12.15
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-.800	3.658	.999	-11.75	10.15
Warfarin	CMC 0,5 %	-1.800	3.658	.987	-12.75	9.15
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	-1.000	3.658	.999	-11.95	9.95
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-.600	3.658	1.000	-11.55	10.35
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-2.600	3.658	.952	-13.55	8.35
Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	-.800	3.658	.999	-11.75	10.15
	Warfarin	1.000	3.658	.999	-9.95	11.95
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	.400	3.658	1.000	-10.55	11.35
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-1.600	3.658	.992	-12.55	9.35
Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	-1.200	3.658	.997	-12.15	9.75
	Warfarin	.600	3.658	1.000	-10.35	11.55
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	-.400	3.658	1.000	-11.35	10.55
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-2.000	3.658	.981	-12.95	8.95
Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	.800	3.658	.999	-10.15	11.75
	Warfarin	2.600	3.658	.952	-8.35	13.55
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	1.600	3.658	.992	-9.35	12.55
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	2.000	3.658	.981	-8.95	12.95

15.2. Waktu perdarahan akhir

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kelompok	25	3.00	1.443	1	5
Waktu perdarahan akhir	25	152.24	35.504	87	207

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelompok	Waktu perdarahan akhir
N		25	25
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	3.00	152.24
	Std. Deviation	1.443	35.504
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.126
	Positive	.156	.126
	Negative	-.156	-.121
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.628
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.826

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Waktu perdarahan akhir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.340	4	20	.290

ANOVA

Waktu perdarahan akhir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	27384.960	4	6846.240	47.749	.000
Within Groups	2867.600	20	143.380		
Total	30252.560	24			

Multiple Comparisons

Waktu perdarahan akhir
Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC 0,5 %	Warfarin	-93.600 [*]	7.573	.000	-116.26	-70.94
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	-48.800 [*]	7.573	.000	-71.46	-26.14
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-62.600 [*]	7.573	.000	-85.26	-39.94
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-85.200 [*]	7.573	.000	-107.86	-62.54
Warfarin	CMC 0,5 %	93.600 [*]	7.573	.000	70.94	116.26
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	44.800 [*]	7.573	.000	22.14	67.46
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	31.000 [*]	7.573	.005	8.34	53.66
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	8.400	7.573	.800	-14.26	31.06
Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	48.800 [*]	7.573	.000	26.14	71.46
	Warfarin	-44.800 [*]	7.573	.000	-67.46	-22.14
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-13.800	7.573	.389	-36.46	8.86
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-36.400 [*]	7.573	.001	-59.06	-13.74
Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	62.600 [*]	7.573	.000	39.94	85.26
	Warfarin	-31.000 [*]	7.573	.005	-53.66	-8.34
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	13.800	7.573	.389	-8.86	36.46
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-22.600	7.573	.051	-45.26	.06
Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	85.200 [*]	7.573	.000	62.54	107.86
	Warfarin	-8.400	7.573	.800	-31.06	14.26
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	36.400 [*]	7.573	.001	13.74	59.06
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	22.600	7.573	.051	-.06	45.26

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

15.3. Waktu koagulasi awal

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kelompok	25	3.00	1.443	1	5
Waktu koagulasi darah awal	25	55.20	18.735	30	90

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelompok	Waktu koagulasi darah awal
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3.00	55.20
	Std. Deviation	1.443	18.735
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.175
	Positive	.156	.151
	Negative	-.156	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.874
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.430

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Waktu koagulasi darah awal

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.586	4	20	.217

ANOVA

Waktu koagulasi darah awal

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2394.000	4	598.500	1.985	.136
Within Groups	6030.000	20	301.500		
Total	8424.000	24			

Multiple Comparisons

Waktu koagulasi darah awal
Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC 0,5 %	Warfarin	-18.000	10.982	.491	-50.86	14.86
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	3.000	10.982	.999	-29.86	35.86
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-3.000	10.982	.999	-35.86	29.86
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	12.000	10.982	.808	-20.86	44.86
Warfarin	CMC 0,5 %	18.000	10.982	.491	-14.86	50.86
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	21.000	10.982	.343	-11.86	53.86
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	15.000	10.982	.655	-17.86	47.86
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	30.000	10.982	.084	-2.86	62.86
Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	-3.000	10.982	.999	-35.86	29.86
	Warfarin	-21.000	10.982	.343	-53.86	11.86
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-6.000	10.982	.981	-38.86	26.86
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	9.000	10.982	.921	-23.86	41.86
Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	3.000	10.982	.999	-29.86	35.86
	Warfarin	-15.000	10.982	.655	-47.86	17.86
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	6.000	10.982	.981	-26.86	38.86
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	15.000	10.982	.655	-17.86	47.86
Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	-12.000	10.982	.808	-44.86	20.86
	Warfarin	-30.000	10.982	.084	-62.86	2.86
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	-9.000	10.982	.921	-41.86	23.86
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-15.000	10.982	.655	-47.86	17.86

15.4. Waktu koagulasi akhir

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kelompok	25	3.00	1.443	1	5
Waktu koagulasi darah akhir	25	132.60	39.847	45	210

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelompok	Waktu koagulasi darah akhir
N		25	25
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	3.00	132.60
	Std. Deviation	1.443	39.847
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.164
	Positive	.156	.116
	Negative	-.156	-.164
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.820
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.512

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Waktu koagulasi darah akhir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.855	4	20	.018

ANOVA

Waktu koagulasi darah akhir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	33246.000	4	8311.500	34.204	.000
Within Groups	4860.000	20	243.000		
Total	38106.000	24			

Multiple Comparisons

Waktu koagulasi darah akhir
Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC 0,5 %	Warfarin	-111.000*	9.859	.000	-140.50	-81.50
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	-42.000*	9.859	.003	-71.50	-12.50
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-63.000*	9.859	.000	-92.50	-33.50
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-72.000*	9.859	.000	-101.50	-42.50
Warfarin	CMC 0,5 %	111.000*	9.859	.000	81.50	140.50
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	69.000*	9.859	.000	39.50	98.50
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	48.000*	9.859	.001	18.50	77.50
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	39.000*	9.859	.006	9.50	68.50
Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	42.000*	9.859	.003	12.50	71.50
	Warfarin	-69.000*	9.859	.000	-98.50	-39.50
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-21.000	9.859	.246	-50.50	8.50
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-30.000*	9.859	.045	-59.50	-5.50
Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	63.000*	9.859	.000	33.50	92.50
	Warfarin	-48.000*	9.859	.001	-77.50	-18.50
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	21.000	9.859	.246	-8.50	50.50
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-9.000	9.859	.889	-38.50	20.50
Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	CMC 0,5 %	72.000*	9.859	.000	42.50	101.50
	Warfarin	-39.000*	9.859	.006	-68.50	-9.50
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	30.000*	9.859	.045	.50	59.50
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	9.000	9.859	.889	-20.50	38.50

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

15.5. Selisih perpanjangan waktu perdarahan

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kelompok	25	3.00	1.443	1	5
Selisih perpanjangan waktu perdarahan	25	63.44	36.219	4	120

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelompok	Selisih perpanjangan waktu perdarahan
N		25	25
Normal Parameters ^{a..b}	Mean	3.00	63.44
	Std. Deviation	1.443	36.219
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.140
	Positive	.156	.140
	Negative	-.156	-.124
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.702
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.708

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Selisih perpanjangan waktu perdarahan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.672	4	20	.062

ANOVA

Selisih perpanjangan waktu perdarahan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	27809.360	4	6952.340	37.838	.000
Within Groups	3674.800	20	183.740		
Total	31484.160	24			

Multiple Comparisons

Selisih perpanjangan waktu perdarahan
Tukey HSD

(i) Kelompok	(j) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC 0,5%	Warfarin	-95.400*	8.573	.000	-121.05	-69.75
	Serbuk semjut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	-49.600*	8.573	.000	-75.25	-23.95
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-63.800*	8.573	.000	-89.45	-38.15
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-84.400*	8.573	.000	-110.05	-58.75
Warfarin	CMC 0,5%	95.400*	8.573	.000	69.75	121.05
	Serbuk semjut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	45.800*	8.573	.000	20.15	71.45
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	31.600*	8.573	.011	5.95	57.25
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	11.000	8.573	.704	-14.65	36.65
Serbuk semjut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	CMC 0,5%	49.600*	8.573	.000	23.95	75.25
	Warfarin	-45.800*	8.573	.000	-71.45	-20.15
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-14.200	8.573	.481	-39.85	11.45
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-34.800*	8.573	.005	-60.45	-9.15
Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	CMC 0,5%	63.800*	8.573	.000	38.15	89.45
	Warfarin	-31.600*	8.573	.011	-57.25	-5.95
	Serbuk semjut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	14.200	8.573	.481	-11.45	39.85
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-20.600	8.573	.155	-46.25	5.05
Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	CMC 0,5%	84.400*	8.573	.000	58.75	110.05
	Warfarin	-11.000	8.573	.704	-36.65	14.65
	Serbuk semjut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	34.800*	8.573	.005	9.15	60.45
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	20.600	8.573	.155	-5.05	46.25

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

15.6. Selisih perpanjangan waktu koagulasi

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kelompok	25	3.00	1.443	1	5
Selisih perpanjangan waktu koagulasi darah	25	77.40	37.169	15	135

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelompok	Selisih perpanjangan waktu koagulasi darah
N		25	25
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	3.00	77.40
	Std. Deviation	1.443	37.169
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.154
	Positive	.156	.099
	Negative	-.156	-.154
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.771
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.591

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Selisih perpanjangan waktu koagulasi darah

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.597	4	20	.214

ANOVA

Selisih perpanjangan waktu koagulasi darah

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	27126.000	4	6781.500	22.493	.000
Within Groups	6030.000	20	301.500		
Total	33156.000	24			

Multiple Comparisons

Selisih perpanjangan waktu koagulasi darah
Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC 0,5%	Warfarin	-93.000*	10.982	.000	-125.86	-60.14
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	-45.000*	10.982	.005	-77.86	-12.14
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-60.000*	10.982	.000	-92.86	-27.14
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-84.000*	10.982	.000	-116.86	-51.14
Warfarin	CMC 0,5%	93.000*	10.982	.000	60.14	125.86
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	48.000*	10.982	.002	15.14	80.86
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	33.000*	10.982	.049	.14	65.86
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	9.000	10.982	.921	-23.86	41.86
Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	CMC 0,5%	45.000*	10.982	.005	12.14	77.86
	Warfarin	-48.000*	10.982	.002	-80.86	-15.14
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	-15.000	10.982	.655	-47.86	17.86
Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	Warfarin	-39.000*	10.982	.015	-71.86	-6.14
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	60.000*	10.982	.000	27.14	92.86
	Warfarin	-33.000*	10.982	.049	-65.86	-.14
Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	15.000	10.982	.655	-17.86	47.86
	Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	-24.000	10.982	.225	-56.86	8.86
	CMC 0,5%	84.000*	10.982	.000	51.14	116.86
Serbuk semut jepang dosis 2,772 mg/kgBB tikus	Warfarin	-9.000	10.982	.921	-41.86	23.86
	Serbuk semut jepang dosis 0,693 mg/kgBB tikus	39.000*	10.982	.015	6.14	71.86
	Serbuk semut jepang dosis 1,386 mg/kgBB tikus	24.000	10.982	.225	-8.86	56.86

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