MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2026, Vol. 23 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

PENGARUH VARIASI KONSENTRASI EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L.) TERHADAP PEMERIKSAAN *PROTHROMBIN TIME* (PT) DAN *ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME* (aPTT)

[1]Nadiva Aulia Nur Afina, [2]Mohamad Firman Solihat, [3]Adang Durachim, [4]Zuri Rismiarti
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Bandung

Email: nadivaaul98@gmail.com, firman.tlm@staff.poltekkesbandung.ac.id, adangdurachim65@poltekkesbandung.ac.id, zuri.tlm@staff.poltekkesbandung.ac.id

ABSTRAK

Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin yang berpotensi sebagai antikoagulan alami melalui berbagai mekanisme pada kaskade koagulasi. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh variasi konsentrasi ekstrak daun sirih hijau terhadap hasil pemeriksaan *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) secara *in vitro*. Penelitian bersifat kuasi eksperimental dengan menggunakan plasma sitrat dari darah vena donor sehat yang diberi ekstrak pada konsentrasi 5, 10, 20, dan 40 mg/mL. Pemeriksaan PT dan aPTT dilakukan dengan metode visual manual (*one-stage clotting assay*) menggunakan *stopwatch*, masing-masing lima kali pengulangan, dan data dianalisis menggunakan One Way ANOVA serta Post Hoc Tukey HSD. Hasil menunjukkan rerata PT meningkat progresif dari 14,0 detik (kontrol) menjadi 21,2 detik pada konsentrasi 40 mg/mL, sedangkan rerata aPTT meningkat dari 25,4 detik menjadi 35,0 detik. Uji One Way ANOVA menunjukkan p=0,000 (p<0,05) pada kedua parameter, dengan efek yang semakin kuat seiring peningkatan konsentrasi. Hasil ini menunjukkan hubungan dosis-respons yang konsisten antara konsentrasi ekstrak dan pemanjangan waktu PT serta aPTT, yang diduga berasal dari kerja sinergis flavonoid, alkaloid, dan saponin dalam menghambat kaskade koagulasi. Ekstrak daun sirih hijau terbukti berpotensi sebagai antikoagulan alami secara *in vitro*, dan penelitian lanjutan berupa uji *in vivo* serta identifikasi senyawa aktif spesifik diperlukan untuk mengembangkan potensi ini.

Kata kunci: antikoagulan; daun sirih hijau; *Piper betle* L.; *prothrombin time*; *activated partial thromboplastin time*

ABSTRACT

Green betel leaf (Piper betle L.) contains secondary metabolites such as flavonoids, alkaloids, and saponins, which are potentially anticoagulant through various mechanisms in the coagulation cascade. This study aimed to determine the effect of varying concentrations of extract of green betel leaf on Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) in vitro. This study was a quasi-experimental research with an in vitro design, using citrated plasma from healthy venous blood donors treated with extract concentrations of 5, 10, 20, and 40 mg/mL. PT and

Article History
Received: Agustus 2026
Reviewed: Agustus 2026
Published: Agustus 2026

Plagirism Checker No 950
Prefix DOI : Prefix DOI : 10.8734/Nutricia.v1i2.365
Copyright : Author
Publish by : Medic Nutricia

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2026, Vol. 23 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

aPTT were examined using the visual manual method (one-stage clotting assay) with a stopwatch, each with five replications, and the data were analyzed using One Way ANOVA and Post Hoc Tukey HSD. The results showed that mean PT increased progressively from 14.0 seconds (control) to 21.2 seconds at 40 mg/mL, while mean aPTT increased from 25.4 to 35.0 seconds, with One Way ANOVA showing p=0.000 (p<0.05) for both parameters and stronger effects at higher concentrations. These results indicate a consistent dose-response relationship between extract concentration and the prolongation of PT and aPTT, presumed to result from the synergistic action of flavonoids, alkaloids, and saponins in inhibiting the coagulation cascade. The extract of green betel leaf demonstrated potential as a natural anticoagulant in vitro, and further research including in vivo studies and identification of specific active compounds is needed to explore this potential.

***Keywords**: anticoagulant; green betel leaf; Piper betle L.; prothrombin time; activated partial thromboplastin time*

PENDAHULUAN

Sebagai negara beriklim tropis, Indonesia memiliki kekayaan flora yang beragam dan berpotensi dimanfaatkan bagi kehidupan manusia[1]. Salah satu tumbuhan yang telah lama dikenal manfaatnya di bidang pengobatan adalah sirih hijau (*Piper betle* L.), yang tersebar hampir merata di seluruh wilayah Indonesia. Daun sirih hijau diketahui menyimpan berbagai senyawa metabolit sekunder, di antaranya flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan minyak atsiri[2]. Flavonoid merupakan komponen yang cukup dominan, dengan kadar flavonoid total pada ekstrak daun sirih hijau dilaporkan mencapai 1,077%[3], dan diketahui mampu menghambat kerja enzim protease yang terlibat dalam jalur koagulasi, khususnya faktor Xa dan trombin, sehingga berpotensi memperlambat terbentuknya bekuan darah[2].

Antikoagulan didefinisikan sebagai golongan senyawa yang mampu menghambat proses pembekuan darah dengan cara memengaruhi kerja faktor-faktor koagulasi pada sistem hemostasis, dan berperan penting dalam mencegah pembentukan trombus pada berbagai kondisi klinis seperti trombosis vena dalam, emboli paru, stroke, fibrilasi atrium, hingga penyakit kardiovaskular lainnya[4]. Dalam praktik laboratorium klinis, skrining fungsi koagulasi umumnya menggunakan dua pemeriksaan hematologi standar, yakni *Prothrombin Time* (PT) yang menilai jalur ekstrinsik dan jalur bersama (faktor VII, X, V, protrombin, dan fibrinogen), serta *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) yang menilai jalur intrinsik (faktor VIII, IX, dan XII)[5]. Pemanjangan nilai PT maupun aPTT dapat mengindikasikan terjadinya hambatan pada proses koagulasi darah.

Beberapa penelitian terdahulu mendukung potensi antikoagulan bahan alam dari genus *Piper* maupun tumbuhan lain. Rizalallah[6] menemukan bahwa ekstrak etanol 96% daun sirih merah (*Piper crocatum*) pada konsentrasi 1–2 mg/mL memiliki efek antikoagulan yang bermakna berdasarkan pemeriksaan *Clotting Time*, aPTT, dan PT. Chamakuri *et al.*[7] melaporkan bahwa ekstrak metanol *Tradescantia spathacea* pada konsentrasi 5, 10, dan 20 mg/mL menyebabkan waktu koagulasi memanjang seiring meningkatnya konsentrasi ekstrak. Sementara itu, A'la *et al.*[8] melaporkan bahwa perasan daun sirih hijau pada volume 400–500 µL

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2026, Vol. 23 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

dalam 1 mL darah mampu mencegah pembekuan, mengindikasikan komponen aktif daun sirih hijau memang mampu menghambat koagulasi darah secara efektif.

Penelitian-penelitian tersebut umumnya hanya memanfaatkan perasan daun sirih hijau tanpa melalui metode ekstraksi yang terstandar, adapun proses ekstraksi menggunakan pelarut tertentu diperlukan untuk menarik senyawa-senyawa aktif secara lebih menyeluruh[9]. Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini disusun untuk mengkaji pengaruh variasi konsentrasi ekstrak daun sirih hijau (5, 10, 20, dan 40 mg/mL) terhadap hasil pemeriksaan PT dan aPTT secara *in vitro*, sebagai gambaran ilmiah awal mengenai potensi antikoagulan daun sirih hijau berdasarkan parameter koagulasi laboratorium.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan kuasi eksperimental dengan desain *in vitro*. Sampel penelitian berupa plasma sitrat yang diperoleh dari darah vena pendonor sehat yang memenuhi kriteria inklusi (individu sehat, tidak memiliki riwayat gangguan perdarahan, dan tidak sedang mengonsumsi obat yang memengaruhi sistem koagulasi) dan kriteria eksklusi (riwayat penyakit koagulasi, penyakit hati, atau sedang mengonsumsi obat yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan koagulasi). Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Kimia Terapan dan Hematologi Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung pada bulan Mei–Juni 2026.

Simplisia daun sirih hijau dibuat melalui pencucian, perajangan, dan pengeringan di bawah sinar matahari, kemudian dihaluskan menjadi serbuk[10]. Kadar air simplisia ditetapkan menggunakan metode gravimetri (pengeringan pada suhu 105°C hingga bobot konstan). Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3 × 24 jam pada suhu ruang, kemudian filtrat diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental[11]. Ekstrak kental selanjutnya dilakukan uji fitokimia untuk mendeteksi kandungan alkaloid, flavonoid, dan saponin[10].

Larutan stok ekstrak 40 mg/mL dibuat dengan melarutkan 400 mg ekstrak kental dalam NaCl fisiologis 0,9% hingga 10 mL, kemudian diencerkan secara bertingkat untuk memperoleh konsentrasi 20, 10, dan 5 mg/mL. Darah vena diambil dari pendonor menggunakan tabung berisi natrium sitrat 3,2% dengan perbandingan darah dan antikoagulan 9:1, kemudian disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk memperoleh plasma sitrat.

Pemeriksaan PT dan aPTT dilakukan dengan metode visual manual (*one-stage clotting assay*) menggunakan *stopwatch* pada suhu inkubasi 37°C. Pada pemeriksaan PT, plasma sitrat dicampur dengan NaCl 0,9% (kontrol) atau larutan ekstrak sesuai konsentrasi perlakuan, kemudian ditambahkan reagen tromboplastin dan waktu dihitung sejak penambahan reagen hingga terbentuk bekuan fibrin pertama. Pada pemeriksaan aPTT, plasma sitrat dicampur dengan kontrol/ekstrak dan reagen aPTT, diinkubasi, kemudian ditambahkan $CaCl_2$ 0,025 M sebagai pemicu waktu, dan dicatat waktu hingga terbentuk bekuan fibrin pertama[12]. Setiap kelompok (kontrol dan empat konsentrasi perlakuan) diperiksa dengan lima kali pengulangan pada masing-masing parameter.

Data dianalisis menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Uji normalitas dilakukan dengan Shapiro-Wilk dan uji homogenitas varians dengan Levene Test. Karena data terdistribusi normal dan homogen, analisis dilanjutkan dengan uji parametrik One Way *Analysis of Variance* (ANOVA) untuk menilai perbedaan rerata PT dan aPTT antar kelompok, dan apabila diperoleh hasil bermakna ($p<0,05$) dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tukey HSD untuk

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2026, Vol. 23 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

mengetahui kelompok yang berbeda secara signifikan. Seluruh pengujian statistik menggunakan tingkat kepercayaan 95% (α=0,05).

HASIL

Tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini diidentifikasi oleh Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat Kebun Percobaan Manoko sebagai daun sirih hijau (*Piper betle* L.). Ekstraksi 500 gram simplisia dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% menghasilkan ekstrak kental sebanyak 5,59 gram. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol 96% daun sirih hijau disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Hijau

No	Senyawa	Pereaksi	Hasil	Keterangan
1	Flavonoid	H_2SO_4 (p)	+	Warna kuning jingga
2	Alkaloid	Dragendorff	+	Endapan merah/jingga kecoklatan
3	Saponin	Akuades + Alkohol 96% + HCl 2N	+	Endapan busa stabil

Hasil pemeriksaan PT dan aPTT setelah penambahan variasi konsentrasi ekstrak daun sirih hijau, masing-masing dengan lima kali pengulangan, ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rerata Nilai PT dan aPTT dengan Penambahan Ekstrak Daun Sirih Hijau (n=5)

Kelompok	Rerata PT (detik)	Rerata aPTT (detik)
Kontrol	14,0	25,4
5 mg/mL	15,6	25,8
10 mg/mL	15,8	27,0
20 mg/mL	18,6	31,6
40 mg/mL	21,2	35,0

Rerata nilai PT meningkat progresif dari 14,0 detik pada kelompok kontrol menjadi 21,2 detik pada konsentrasi 40 mg/mL, sedangkan rerata nilai aPTT meningkat dari 25,4 detik menjadi 35,0 detik pada rentang konsentrasi yang sama, menunjukkan pola peningkatan yang konsisten dengan peningkatan konsentrasi ekstrak.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk dan Homogenitas Levene

Variabel	Shapiro-Wilk (p)	Levene Test (p)	Keterangan
PT	0,109	0,226	Normal dan homogen
aPTT	0,094	0,974	Normal dan homogen

Kedua parameter menunjukkan nilai signifikansi Shapiro-Wilk dan Levene Test yang lebih besar dari 0,05, sehingga data berdistribusi normal dan bervarians homogen, memenuhi syarat untuk dianalisis menggunakan uji parametrik One Way ANOVA.

Tabel 4. Hasil Uji One Way ANOVA Nilai PT dan aPTT

Variabel	F hitung	p-value	Keterangan
PT	50,925	0,000	Signifikan
aPTT	104,145	0,000	Signifikan

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2026, Vol. 23 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

Uji One Way ANOVA menunjukkan nilai p=0,000 (p<0,05) pada kedua parameter, sehingga hipotesis nol (H_0) ditolak dan hipotesis alternatif (H_1) diterima, yang berarti variasi konsentrasi ekstrak daun sirih hijau berpengaruh signifikan terhadap nilai PT dan aPTT secara *in vitro*.

Tabel 5. Hasil Uji Post Hoc Tukey HSD Nilai PT dan aPTT

Perbandingan Kelompok	PT (p-value)	aPTT (p-value)
Kontrol vs 5 mg/mL	0,070	0,003
Kontrol vs 10 mg/mL	0,034	0,000
Kontrol vs 20 mg/mL	0,000	0,000
Kontrol vs 40 mg/mL	0,000	0,000
5 mg/mL vs 10 mg/mL	0,996	0,396
5 mg/mL vs 20 mg/mL	0,000	0,000
5 mg/mL vs 40 mg/mL	0,000	0,000
10 mg/mL vs 20 mg/mL	0,001	0,000
10 mg/mL vs 40 mg/mL	0,000	0,000
20 mg/mL vs 40 mg/mL	0,001	0,000

Uji Tukey HSD menunjukkan bahwa pada parameter PT, perbedaan yang belum signifikan hanya ditemukan antara kelompok kontrol dan 5 mg/mL (p=0,070) serta antara 5 mg/mL dan 10 mg/mL (p=0,996). Pada parameter aPTT, perbedaan yang belum signifikan hanya ditemukan antara 5 mg/mL dan 10 mg/mL (p=0,396), sementara perbedaan antara kontrol dan 5 mg/mL sudah bermakna (p=0,003). Mulai konsentrasi 20 mg/mL, seluruh perbandingan antar kelompok pada kedua parameter menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna (p<0,05).

PEMBAHASAN

Penambahan ekstrak daun sirih hijau pada seluruh konsentrasi yang diuji menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap pemanjangan nilai PT dan aPTT secara *in vitro*. Nilai rujukan normal PT berkisar 10–14 detik dan aPTT 25–35 detik;[5] dengan demikian mulai konsentrasi 20 mg/mL, nilai PT telah melampaui batas atas rentang normal, mengindikasikan efek antikoagulan yang bermakna secara klinis pada konsentrasi tersebut. Pemeriksaan PT menilai jalur ekstrinsik dan jalur bersama koagulasi (faktor VII, X, V, protrombin, dan fibrinogen), sedangkan aPTT menilai jalur intrinsik dan jalur bersama (faktor XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombin, dan fibrinogen)[13]. Pemanjangan aPTT yang telah signifikan sejak konsentrasi 5 mg/mL, lebih awal dibandingkan pemanjangan PT yang baru bermakna mulai 10 mg/mL, mengindikasikan bahwa komponen aktif ekstrak daun sirih hijau menghambat jalur intrinsik koagulasi pada konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan jalur ekstrinsik. Hal ini sejalan dengan jumlah titik aktivasi berurutan pada jalur intrinsik (Faktor XII, XI, IX, VIII) yang lebih banyak dibandingkan jalur ekstrinsik (Faktor VII dan X), sehingga peluang senyawa aktif menghambat salah satu titik tersebut menjadi lebih besar[14].

Aktivitas antikoagulan yang teramati berkaitan erat dengan profil fitokimia ekstrak, yang terbukti mengandung flavonoid, alkaloid, dan saponin (Tabel 1), sejalan dengan penelitian sebelumnya pada ekstrak etanol daun sirih hijau[2]. Flavonoid, dengan gugus hidroksil yang dapat membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino situs aktif enzim koagulasi, diduga mampu menghambat aktivitas faktor Xa maupun trombin secara langsung, sehingga penghambatannya berdampak pada pemanjangan PT dan aPTT secara bersamaan[16]. Alkaloid seperti pellitorine dan piperin, yang umum ditemukan pada spesies *Piper*, dilaporkan menghambat jalur koagulasi ekstrinsik dan intrinsik melalui penurunan produksi faktor Xa dan trombin, serta mencegah

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2026, Vol. 23 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

polimerisasi benang fibrin[6]. Saponin, dengan sifat amfifiliknya, diketahui berinteraksi dengan lapisan fosfolipid membran sehingga mengganggu perakitan kompleks tenase dan protrombinase yang bergantung pada permukaan fosfolipid[17]. Kombinasi kerja ketiga golongan senyawa ini pada titik-titik yang berbeda dalam kaskade koagulasi yaitu aktivasi faktor Xa, pembentukan trombin, dan polimerisasi fibrin yang secara kumulatif menjelaskan pemanjangan nilai PT dan aPTT yang teramati.

Hubungan dosis-respons yang konsisten antara konsentrasi ekstrak dan pemanjangan nilai PT maupun aPTT menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak, semakin banyak molekul aktif yang tersedia untuk berinteraksi dengan target koagulasi. Pola ini konsisten dengan temuan Chamakuri *et al*.[7] pada ekstrak metanol *Tradescantia spathacea* (5–20 mg/mL) yang juga menunjukkan peningkatan waktu koagulasi proporsional terhadap konsentrasi. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan Rizalallah[6] yang melaporkan aktivitas antikoagulan bermakna pada ekstrak etanol 96% daun sirih merah (*Piper crocatum*) meski pada konsentrasi yang jauh lebih rendah (1–2 mg/mL); perbedaan rentang konsentrasi efektif tersebut kemungkinan berkaitan dengan perbedaan spesies dan kadar senyawa aktif pada masing-masing ekstrak.

Nilai kontrol PT (14,0 detik) dan aPTT (25,4 detik) yang diperoleh masih berada dalam rentang normal[5], mengonfirmasi bahwa plasma donor yang digunakan berasal dari individu dengan sistem koagulasi normal, sehingga menjamin validitas perbandingan antar kelompok perlakuan. Metode visual manual dengan *stopwatch* yang digunakan pada penelitian ini merupakan pendekatan yang masih valid untuk penapisan aktivitas antikoagulan secara *in vitro* pada kondisi laboratorium dengan keterbatasan koagulometer otomatis, meskipun berpotensi menimbulkan variabilitas antar pengamat. Variabilitas ini diminimalkan melalui penggunaan satu pengamat yang sama untuk seluruh pemeriksaan, lima kali pengulangan pada setiap kelompok, serta kondisi pengujian yang dikendalikan secara ketat (suhu inkubasi 37°C, volume plasma dan reagen yang konsisten), sejalan dengan rekomendasi Kitchen *et al*.[18] mengenai standardisasi kondisi pengujian koagulasi manual.

KESIMPULAN

Ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan variasi konsentrasi 5, 10, 20, dan 40 mg/mL berpengaruh signifikan terhadap hasil pemeriksaan *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) secara *in vitro* ($p<0,05$). Peningkatan konsentrasi ekstrak menyebabkan peningkatan nilai PT dan aPTT secara progresif. Temuan ini menunjukkan hubungan dosis-respons yang konsisten dan mengindikasikan potensi ekstrak daun sirih hijau sebagai antikoagulan alami secara *in vitro*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arini DID, Kinho J, Amru K, Damanik M, Tumoka EE, Matitaputty DR, et al. Keragaman Pohon dan Nilai Ekonomi Potensi Karbon Taman Kehati Kaki Dian, Minahasa Utara, Provinsi Sulawesi Utara. J Ilmu Lingkung. 2024;22(2):421–30.
2. Putri AT, Suproborini A, Kusumawati D. Kandungan metabolit sekunder ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* L.). Semin Nas Prodi Farm. 2023;226–9.
3. Kurniawan K, Pertiwi AT, Lestari IT. Analisa Absorbansi Kadar Flavonoid Total Ekstrak Maserasi Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.). Pharm J Islam Pharm. 2021;5(1):80.
4. Kumar V, Ilkhanoff L. Atrial fibrillation: from warfarin and beyond. 2024;(February):1–6.

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2026, Vol. 23 No. 4
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644xa

5. Durachim A, Astuti D. Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medis (TLM) Hemostasis. 2018. 239 p.
6. Rizalallah AA. Uji Aktivitas Antikoagulan Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Secara *In Vitro* [Skripsi]. STIKES Rumah Sakit Anwar Medika; 2020.
7. Chamakuri SR, Syed AH, Masood H. *In vitro* Anti-Coagulant Activity of Methanolic Extract of *Tradescantia spathacea*. J Chem Pharm Res. 2020;12(9):1–6.
8. A'la N, Putri Kemala S, Wahab I, Safwan. Potensi Perasan Daun Sirih Hijau. J Med Lab Technol. 2025;2.
9. Maaiden E El, Bouzroud S, Nasser B, Moustaid K, Mouttaqi A El, Ibourki M, et al. A Comparative Study between Conventional and Advanced Extraction Techniques: Pharmaceutical and Cosmetic Properties of Plant Extracts. 2022.
10. Kiko PT, Taurina W, Andrie M. Karakterisasi Proses Pembuatan Simplisia Daun Sirih Hijau (*Piper betle*) Sebagai Sediaan Obat Penyembuhan Luka. Indones J Pharm Educ. 2023;3(1).
11. Dwiyanti AB, Niken D, Ferdinand P, Dewi M, Wati NM, Hindriani R, et al. Review Metode Ekstraksi: Maserasi, Perkolasi, Infusa, Soxhlet, Refluks, *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE), dan *Microwave Assisted Extraction* (MAE). Universitas Muhammadiyah Banjarmasin; 2025.
12. Hayati E, Anggraeni T. Pengaruh Penambahan Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa*) Terhadap Pemeriksaan Partial Tromboplastin Time. J Anal Biol. 2023;7(01):7–10.
13. Hariani Nurjanah M, Fitrotin Azizah M, Amirah M, Supriati Wila Djami M, Arina Novilla M, Sabarina Elfrida Manik M, et al. Hematologi Teknologi Laboratorium Medis. 2025.
14. LaPelusa A, Dave H. Physiology, Hemostasis. StatPearls; 2023.
15. Barmore W, Tanvir B, Bracken B. Biochemistry, Clotting Factors. StatPearls; 2023.
16. Harris NS, Marin MJ, Butenas S. Beyond prothrombin time and activated partial thromboplastin time: coagulation *in vivo* — an illustrated review. 2025;(May):438–47.
17. Bry M. Saponins as Modulators of the Blood Coagulation System and Perspectives Regarding Their Use in the Prevention of Venous Thromboembolic Incidents. 2020.
18. Kitchen S, Adcock DM, Dauer R, Kristoffersen AH, Lippi G, Mackie I, et al. International Council for Standardisation in Haematology (ICSH) recommendations for collection of blood samples for coagulation testing. Int J Lab Hematol. 2021;43(4):571–80.
19. Manarisip GE, Rotinsulu H. Standardization of Green Betel Leaf Extracts (*Piper betle* L.) and Antibacterial Test against *Pseudomonas aeruginosa*. (November):533–41.