

## Perpanjangan Waktu Perdarahan pada Pemberian Perasan Bawang Merah (*Allium ascalonicum*) (The Effect of Red Onion Juice (*Allium ascalonicum*) to Prolongation of Bleeding Time)

Liliani Saputri Lijaya, Winny Adriatmoko, Zainul Cholid  
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember  
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember  
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember  
e-mail korespondensi: lilianisaputrilijaya@yahoo.com

### Abstract

*Bleeding is one of many deaths causes. In the dentistry, bleeding can be encountered such as post-surgery. Excessive bleeding may be caused by the consumption of drugs or certain foods. Red onion (*Allium ascalonicum*) is one of vegetables that is consumed by people. It was estimated to be able to affect bleeding because contained quercetin which effected on adhesion, aggregation, and platelet secretion. This study aimed to determine whether red onion juice could cause prolongation of bleeding time in wistar rats. This study was an experimental research laboratory. The research samples were 28 wistar rats, divided into 4 groups. Samples were adapted for 1 week, then they were given the treatment each group, the group I was given distilled water, group II was given red onion juice 0,562 mg/g BB, group III was given red onion juice 1,125 mg/g BB, and the fourth group was given 2,25 mg/g BB red onion juice orally. Then we cut edge 1 cm long rat tail and every 30 seconds the blood that dripped out on absorbent paper until the bleeding stops, so we got the bleeding time in each sample. The results showed that there were significant differences between the four groups of samples. The conclusion of this study was red onion juice could cause prolongation of bleeding time in wistar rats, with the greatest prolongation of bleeding time at dosage of 2,25 mg/g BB, then the dosage of 1,125 mg/g BB, and the smallest at 0,562 mg/g BB of dosage.*

**Keywords:** *bleeding time, platelet, quercetin, red onion*

### Abstrak

Perdarahan merupakan salah satu dari penyebab kematian yang banyak terjadi. Dalam dunia kedokteran gigi, perdarahan dapat ditemui misalnya pasca tindakan bedah. Perdarahan yang berlebihan dapat disebabkan salah satunya oleh konsumsi obat-obatan atau makanan tertentu. Bawang merah (*Allium ascalonicum*) yang merupakan salah satu sayuran yang sering dikonsumsi oleh manusia diperkirakan dapat mempengaruhi perdarahan karena mengandung quercetin yang berpengaruh terhadap perlekatan, agregasi, dan sekresi platelet. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah perasan bawang merah dapat menyebabkan perpanjangan waktu perdarahan pada tikus wistar. Penelitian ini merupakan penelitian ekperimental laboratoris. Sampel penelitian berupa tikus wistar sebanyak 28 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok. Sampel diadaptasikan selama 1 minggu, kemudian diberi perlakuan sesuai kelompoknya, yaitu kelompok I diberi aquades, kelompok II diberi perasan bawang merah 0,562 mg/g BB, kelompok III diberi perasan bawang merah 1,125 mg/g BB, dan kelompok IV diberi perasan bawang merah 2,25 mg/g BB secara oral. 45 menit kemudian dilakukan pemotongan

ujung ekor tikus sepanjang 1 cm dan setiap 30 detik darah yang keluar diteteskan pada kertas serap hingga perdarahan berhenti, sehingga didapatkan waktu perdarahan pada setiap sampel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok sampel. Kesimpulan penelitian ini adalah perasan bawang merah dapat menyebabkan perpanjangan waktu perdarahan pada tikus wistar, dengan perpanjangan waktu perdarahan terbesar pada dosis 2,25 mg/g BB, kemudian dosis 1,125 mg/g BB, dan terkecil pada dosis 0,562 mg/g BB.

**Kata kunci:** bawang merah, waktu perdarahan, platelet, quercetin

## Pendahuluan

Perdarahan merupakan salah satu dari penyebab kematian yang banyak terjadi. Kecelakaan lalu lintas, misalnya, adalah penyebab kematian tertinggi keenam di negara dengan *mid-income*. Pada kecelakaan lalu lintas yang banyak terjadi adalah kematian karena perdarahan [1]. Beberapa makanan dapat menyebabkan perdarahan sulit berhenti. Studi terdahulu, diduga bawang merah dapat menyebabkan perpanjangan waktu perdarahan, tetapi hal ini belum terbukti dengan jelas.

Dalam dunia kedokteran gigi, perdarahan bisa ditimbulkan salah satunya oleh tindakan bedah. Tindakan bedah yang sering ditemui misalnya ekstraksi gigi. Ekstraksi gigi adalah pengeluaran gigi atau akar gigi dari soketnya dengan luka minimal ke tulang dan struktur sekitarnya [2]. Berbagai macam komplikasi dapat terjadi pasca ekstraksi gigi, salah satunya adalah perdarahan berlebih. Perdarahan sebenarnya merupakan kebutuhan dalam proses penyembuhan, tetapi apabila berlebihan perlu dipertimbangkan apakah perdarahan tersebut merupakan komplikasi [3].

Bawang merah (*Allium ascalonicum*) merupakan salah satu jenis sayuran umbi yang penting dan dikonsumsi setiap hari sebagai bumbu penyedap masakan maupun sebagai obat tradisional yang banyak bermanfaat untuk kesehatan, bahkan dikonsumsi sebagai camilan [4]. Data dari USDA (United States Department of Agriculture) menunjukkan bahwa bawang merah memiliki kandungan flavonoid yang cukup tinggi terutama dalam bentuk quercetin [5]. Quercetin merupakan salah satu macam dari flavonoid yang mempunyai pengaruh terhadap perlekatan, agregasi, dan sekresi platelet dengan cara menghambat metabolisme asam arakidonat melalui alur siklooksigenase. [6]. Siklooksigenase mengkatalisis pembentukan

tromboksan A<sub>2</sub> yang berperan dalam pembekuan darah, di mana tromboksan A<sub>2</sub> ini merupakan suatu produk akhir arakidonat yang menyebabkan platelet berubah bentuk, melepaskan granulanya, dan beragregasi [7]. Oleh karena itu, terhambatnya pelepasan asam arakidonat bagi jalur siklooksigenase pada akhirnya akan menekan jumlah tromboksan A<sub>2</sub>, sehingga dapat mempengaruhi waktu perdarahan [8].

Berdasarkan uraian di atas, diduga bawang merah (*Allium ascalonicum*) dapat memperpanjang waktu perdarahan. Oleh karena itu, penulis ingin melakukan penelitian terhadap pengaruh pemberian perasan bawang merah dengan berbagai dosis terhadap waktu perdarahan melalui luka potong ekor tikus wistar. Dosis ini dihubungkan dengan jumlah konsumsi rata-rata bawang merah pada manusia.

## Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris, dengan rancangan penelitian *post-test only control group design*. Populasi penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dan sampel penelitian adalah tikus wistar yang memenuhi kriteria, antara lain berjenis kelamin jantan, berumur 2-3 bulan, berat badan 150-200 gram, dan dalam kondisi sehat. Jumlah sampel penelitian adalah 28 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok.

Penelitian dilakukan dalam beberapa tahap meliputi tahap persiapan dan tahap perlakuan. Tahap persiapan pada hewan coba dilakukan dengan adaptasi pada hewan coba selama 1 minggu, dengan memelihara pada kandang berupa bak plastik yang ditempatkan dalam suhu kamar dan dibersihkan setiap harinya. Hewan coba diberi makan dan minum secara *ad libitum*.

Tahap persiapan selanjutnya adalah

pembuatan perasan bawang merah (*Allium ascalonicum*). Bawang merah diambil dari daerah Sukowono. Bawang merah yang masih segar dikupas lalu dibersihkan, selanjutnya dihaluskan dengan menggunakan blender, kemudian diperas dengan menggunakan kasa. Dibuat dengan 3 dosis, yaitu perasan bawang merah 2,25 mg/g BB, perasan bawang merah 1,125 mg/g BB, dan perasan bawang merah 0,562 mg/g BB.

Penentuan dosis pemberian perasan bawang merah telah dikonversikan dari jumlah yang biasa dikonsumsi manusia per hari, yaitu sebesar 25 gram [9]. Untuk volume pemberian perasan yang diberikan pada hewan coba sebanyak 1 cc.

Tahap selanjutnya adalah tahap perlakuan. Sebelum diberi perlakuan, tikus dipuasakan selama 18 jam hanya diberi minum *ad libitum*, hal ini dilakukan untuk mengurangi pengaruh dari makanan yang nantinya bisa mempengaruhi efek dari zat atau obat yang diberikan [10]. Untuk waktu mulainya puasa dari masing-masing kelompok diberi jarak 1 jam, dimulai dari kelompok I yang paling awal mulai dipuasakan, dilanjutkan puasa pada kelompok II pada 1 jam berikutnya, demikian seterusnya hingga kelompok IV. Sebelum perlakuan, berat badan masing-masing tikus ditimbang dengan menggunakan neraca Ohaus. Perlakuan dilakukan oleh 7 orang setelah masa puasa tikus, sesuai dengan waktu awal mulainya puasa pada kelompok tersebut, dengan perlakuan sebagai berikut: kelompok kontrol yaitu kelompok I diberi aquades per sonde sebanyak 1 cc, kelompok perlakuan yaitu kelompok II diberi perasan bawang merah 0,562 mg/g BB per sonde sebanyak 1 cc, kelompok III diberi perasan bawang merah 1,125 mg/g BB per sonde sebanyak 1 cc, dan kelompok IV diberi perasan bawang merah 2,25 mg/g BB per sonde sebanyak 1 cc.

Kurang lebih 45 menit setelah diberi perlakuan masing-masing, dilakukan pemotongan ujung ekor tikus menggunakan gunting sepanjang 1 cm. Waktu perdarahan dihitung dengan menggunakan kertas serap *whatman*. Kertas serap *whatman* digambar dan dibagi menjadi 16 kotak. Setiap 30 detik, darah yang keluar diteteskan di kertas serap yang telah diberi tanda pada tiap-tiap kotak, sampai perdarahan berhenti, sehingga dapat dicatat waktu perdarahan dengan menghitung jumlah kotak pada kertas serap yang berisi tetesan darah tikus, dikalikan dengan 30 detik. Pemilihan

waktu pemotongan ujung ekor tikus pada kurang lebih 45 menit tersebut disebabkan karena kandungan quercetin dalam bawang merah setelah diberikan mencapai konsentrasi tertinggi pada waktu tersebut [11].

Data hasil penelitian ini berskala ratio, sehingga dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dan uji homogenitas dengan menggunakan uji Levene. Selanjutnya dilakukan analisis statistik non parametrik menggunakan Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

## Hasil

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan rata-rata waktu perdarahan pada kelompok kontrol, kelompok perlakuan I (perasan bawang merah 0,562 mg/g BB), kelompok perlakuan II (perasan bawang merah 1,125 mg/g BB), dan kelompok perlakuan III (perasan bawang merah 2,25 mg/g BB). Data hasil penelitian disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata lama waktu perdarahan pada kelompok kontrol, perlakuan I, perlakuan II, dan perlakuan III

Kelompok	N	Rata-rata (detik)
Kontrol	7	73
Perlakuan I	7	94
Perlakuan II	7	150
Perlakuan III	7	356

Data hasil penelitian selanjutnya dianalisis menggunakan uji statistik yaitu uji normalitas menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dengan hasil untuk kelompok kontrol adalah 0.324, kelompok perlakuan I adalah 0.057, kelompok perlakuan II adalah 0.334, dan kelompok perlakuan IV adalah 0.941. Hasil uji Kolmogorov-Smirnov untuk keempat kelompok menunjukkan angka lebih dari 0.05 yang berarti data berdistribusi normal. Setelah itu dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan uji Levene dengan hasil yang didapatkan menunjukkan angka 0.001. Angka hasil uji Levene menunjukkan angka kurang dari 0.05 yang berarti data tidak homogen.

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa data berdistribusi normal, tetapi hasil uji Levene menunjukkan data tidak homogen, sehingga tidak dapat dilakukan analisis data menggunakan uji One Way Anova, maka dilakukan analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis. Hasil uji Kruskal-Wallis adalah

0.000. Angka hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan angka kurang dari 0.05 yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok.

Setelah diketahui terdapat perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok, data selanjutnya dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney untuk mengetahui tingkat perbedaan setiap kelompok (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil uji Mann-Whitney antara kelompok kontrol, kelompok perlakuan I, kelompok perlakuan II, dan kelompok perlakuan III

	Kontrol	P-I	P-II	P-III
Kontrol	-	0.019*	0.001*	0.001*
P-I		-	0.002*	0.001*
P-II			-	0.002*
P-III				-

Keterangan: - = tidak dilakukan uji beda  
= ada perbedaan signifikan ( $p < 0.05$ )

## Pembahasan

Hemostasis merupakan proses pembekuan darah pada dinding pembuluh darah yang rusak [12]. Faktor-faktor yang berperan dalam proses tersebut antara lain faktor pembekuan darah, trombosit, dan faktor pembuluh darah [13]. Bila pembuluh darah mengalami cedera, terjadi spasme pembuluh darah yang disebabkan oleh kontraksi miogenik setempat pada pembuluh darah dan trombosit yang melepaskan substansi vasokonstriktor tromboksan A2. Selanjutnya trombosit di sekitar daerah yang cedera akan segera menutupi lubang pada pembuluh darah yang robek kemudian trombosit mulai membengkak, bentuknya menjadi ireguler dengan tonjolan-tonjolan yang mencuat dari permukaannya dan akhirnya protein kontraktil di membrannya akan berkontraksi dengan kuat sehingga lepaslah granula-granula yang mengandung faktor pembekuan aktif, di antaranya ADP dan tromboksan A2. Dengan demikian, pada setiap lokasi dinding pembuluh darah yang luka menimbulkan suatu siklus aktivasi trombosit yang jumlahnya terus meningkat yang menyebabkannya menarik lebih banyak lagi trombosit tambahan sehingga membentuk sumbat trombosit [14].

Waktu perdarahan adalah waktu antara terjadinya perdarahan sampai perdarahan berhenti. Pemeriksaan waktu perdarahan dapat mengetahui keadaan vaskular dan jumlah serta fungsi trombosit [15]. Pemeriksaan waktu perdarahan merupakan ukuran secara *in vivo* dari proses adhesi dan agregasi trombosit pada luka lokal pada pembuluh darah subendotel dan juga mencerminkan fungsi vaskular [16]. Waktu perdarahan bisa memanjang pada keadaan trombositopenia, trombositopati, penyakit von Willebrand, pada sebagian besar kelainan fungsi trombosit, pemakaian aspirin, terapi antikoagulan dan uremia [17]. Memanjangnya waktu perdarahan juga disebabkan jumlah trombosit menurun atau karena jumlah trombosit yang meningkat abnormal, yaitu karena banyaknya trombosit muda yang kurang reaktif sehingga fungsinya menurun [18].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dari hasil analisis data didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari perpanjangan waktu perdarahan dari kelompok kontrol yang dibandingkan dengan kelompok perlakuan I, kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan II, kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan III, kelompok perlakuan I dengan kelompok perlakuan II, dan kelompok perlakuan II dengan kelompok perlakuan III (nilai signifikansi ( $p < 0.05$ )).

Kelompok kontrol memiliki waktu perdarahan yang paling pendek dibandingkan dengan ketiga kelompok perlakuan tersebut. Kelompok perlakuan I memiliki waktu perdarahan yang lebih panjang daripada kelompok kontrol, namun lebih pendek daripada kelompok perlakuan II. Kelompok perlakuan II memiliki waktu perdarahan yang lebih panjang daripada kelompok perlakuan I, namun lebih pendek daripada kelompok perlakuan III. Sedangkan kelompok perlakuan IV mempunyai waktu perdarahan yang paling panjang jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok perlakuan I, dan kelompok perlakuan II.

Bawang merah memiliki kandungan flavonoid dalam bentuk quercetin sebanyak 28 - 48,6 mg per 100g [19]. Quercetin mempunyai pengaruh terhadap perlekatan, agregasi, dan sekresi platelet. Quercetin memiliki kemampuan dalam menghambat agregasi platelet karena quercetin mampu menghambat metabolisme asam arakidonat melalui alur siklooksigenase yang berperan dalam agregasi platelet [6]. Quercetin dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari

membran sel dengan jalur memblok jalur siklooksigenase, jalur lipoksigenase, dan fosfolipase A2. Terhambatnya pelepasan asam arakidonat akan menyebabkan berkurangnya substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipoksigenase yang pada akhirnya akan menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, dan tromboksan A2 [8]. Siklooksigenase mengkatalisis pembentukan tromboksan A2 yang berperan dalam pembekuan darah, di mana tromboksan A2 ini merupakan suatu produk akhir arakidonat yang menyebabkan platelet berubah bentuk, melepaskan granulanya, dan beragregasi [7]. Oleh karena itu, terhambatnya pelepasan asam arakidonat bagi jalur siklooksigenase pada akhirnya akan menekan jumlah substrat arakidonat, salah satunya yaitu tromboksan A2, sehingga tidak ada yang mempromosikan terbentuknya agregasi trombosit sehingga menyebabkan perpanjangan waktu perdarahan. Prinsip ini pula yang mendasari cara kerja beberapa obat antitrombotik.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat dilihat bahwa dosis obat (dalam hal ini perasan bawang merah) yang diberikan bertingkat mulai dari 0,562 mg/g BB, 1,125 mg/g BB, dan 2,25 mg/g BB. Semakin besar dosis yang diberikan diduga kandungan quercetin semakin banyak dan reaksi yang ditimbulkan akan semakin kuat.

Pengaruh klinik atau terapeutik suatu obat merupakan hasil dari daya farmakologi obat tersebut yang tergantung pada kadar yang bisa dicapai pada tempat kerja obat (reseptor), tetapi pengukuran kadar obat pada reseptor hampir selalu tidak dimungkinkan. Namun demikian, karena setiap perubahan kadar obat yang terukur dalam cairan darah secara praktis akan mencerminkan perubahan pada reseptor, dengan pengukuran kadar obat dalam cairan darah akan bisa diperhitungkan atau diramalkan tingkat aktifitas farmakologik yang tercapai. Tinggi rendahnya kadar obat dalam cairan darah merupakan hasil dari besarnya dosis obat yang diberikan, dan pengaruh-pengaruh proses-proses alami dalam tubuh mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme sampai ekskresi obat [20]. Selanjutnya, menurut teori pendudukan reseptor (*reseptor occupancy*) juga dijelaskan bahwa intensitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diduduki atau diikatnya, dan intensitas efek mencapai maksimal jika seluruh reseptor telah diduduki obat. Interaksi obat dengan reseptornya ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respon

khas untuk obat yang diberikan tersebut [13]. Berhubungan dengan penelitian ini, berbagai dosis obat (dalam hal ini perasan bawang merah) yang diberikan akan berbanding lurus dengan efek farmakologis obat tersebut.

## Simpulan dan Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat ditarik kesimpulan bahwa perasan bawang merah (*Allium ascalonicum*) dapat menyebabkan perpanjangan waktu perdarahan pada tikus wistar dan terdapat perbedaan yang signifikan antara dosis perasan bawang merah (*Allium ascalonicum*) 0,562 mg/g BB, 1,125 mg/g BB, dan 2,25 mg/g BB terhadap perpanjangan waktu perdarahan pada tikus wistar dengan perpanjangan waktu perdarahan terbesar pada dosis 2,25 mg/g BB, kemudian dosis 1,125 mg/g BB, dan terkecil pada dosis 0,562 mg/g BB.

Saran untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dengan volume dan/atau frekuensi yang berbeda dari pemberian bawang merah, efek toksisitas dari bawang merah, efektifitas quercetin sebagai obat antitrombotik, dan dapat digunakan sebagai bahan evaluasi dan acuan untuk penelitian selanjutnya menggunakan variabel yang berbeda.

## Daftar Pustaka

- [1] The Top Ten Causes of Death [Internet]. WHO; 2004 (diperbaharui Oktober 2008) [cited 2013 September 13]. available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- [2]. Datarkar AN. Exodontia Practice. India: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2007.
- [3]. Pedersen GW. Buku Ajar Praktis Bedah Mulut. Jakarta: EGC; 1996.
- [4]. Cowger C, Wallace LD, Mundt CC. Velocity of spread of wheat stripe rust epidemics. *Phytopathology*. 2005; 95: 972-982.
- [5]. Slimestad R, Vossen T, Vagen IM. Onions: a source of Unique Dietary Flavonoid. *J. Agric Food Chem*. 2007; 55(25): 10067-80.
- [6]. Retnaningsih Ch, Setiawan A, Sumardi. Potensi Antiplatelet Kacang Koro (*Mucuna Pruriens* L) dari Fraksi Heksan Dibandingkan dengan Aspirin pada Tikus Hiperkolestrolemia. *Seri Kajian Ilmiah*. 2011 Volume 14, Nomor 1.

- [7]. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik (Basic and Clinical Pharmacology). Alih bahasa oleh dr. Binawati H. Kotualubun et al. Edisi 3. Jakarta: EGC; 1989.
- [8]. Sabir A. Pemanfaatan Flavonoid di Bidang Kedokteran Gigi. Majalah Kedokteran Gigi Edisi Temu Ilmiah Nasional III 6-9 Agustus 2003.
- [9]. Siswono. Potensi Bawang Merah sebagai Anti Diabetes. Jurnal penelitian online [Internet]. 2003 [cited 23 Maret 2013]. Available from: [http://etd.jurnal\\_diabetes.ac.id/7999/2\\_/K100050230.pdf](http://etd.jurnal_diabetes.ac.id/7999/2_/K100050230.pdf).
- [10.] Malole MBM. Penggunaan Hewan–Hewan Percobaan di Laboratorium. Institut Pertanian Bogor; 1989.
- [11]. Nawangsari DA, Setyarini II, Nugroho, PA. “Pemanfaatan Bawang Merah sebagai Agen Ko-Kemoterapi.” Tidak Diterbitkan. Karya Tulis Ilmiah. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada; 2008.
- [12]. Ganong WF. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 20. Jakarta: EGC; 2003.
- [13]. Ganiswarna SG. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru; 2005.
- [14]. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC; 2007.
- [15]. Price SA, Wilson LM. Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes. 4th edition. St. Louis: Mosby; 1992.
- [16]. Turgeon ML. Clinical Hematology: Theory and Procedures. Ed 2. Boston: Little Brown and Company; 1993.
- [17]. Widmann FK. Clinical Interpretation of Laboratory Test. Jakarta: EGC; 1995.
- [18]. Dacie JV, Lewis SM. Practical Hematology. 10th edition. Philadelphia: Churuchill livingstone; 2003.
- [19].  
Tjay, Tan H, Rahardja K. Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya. Jakarta: PT Elex Media Komputindo; 2007.
- [20].  
Barbour, P. Nancy. 2007. Introduction to Biopharmaceutics and its Role in Drug Development in Biopharmaceutical Application in Drug Development.
- Informa  
Healthcare USA, New York; 2007.