

## **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SISIK NAGA (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) TERHADAP WAKTU PENDARAHAN, WAKTU PEMBEKUAN DARAH DAN JUMLAH TROMBOSIT MENCIT PUTIH JANTAN**

**Sri Oktavia<sup>2)</sup>, Helmi Arifin<sup>1)</sup>, Eddy Duarto<sup>2)</sup>**

<sup>1)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang,

<sup>2)</sup> Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

Corresponding Author : eddy\_duarto@yahoo.com

### **ABSTRACT**

Research on the effect of ethanol extract of leaf dragon scales (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) against clotting time, bleeding time and the number of platelet cells in mice white male. The parameters observed were the bleeding time, clotting time of blood by the method of the slide and the number of platelet cells by direct calculation method. Animal experiment was divided into 5 groups: negative control group, the dose of 100 mg/kg BW, a dose of 200 mg / kg BW, a dose of 400 mg/kg BW, and by comparison of vitamin K at a dose of 0,026 mg / kg orally. Effects were observed on day 7, 14 and 21. The study showed that ethanol extract leaf dragon scales (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) can shorten the bleeding time, shorten the clotting time of blood and increase the number of cells platelet white male mice. A dose of 400 mg/kg BW has been giving maximum effect in shorten bleeding time, shorten the clotting time of blood and can increase the number of platelet cells in mice white male.

**Keywords :** *Bleeding Time, Blood Clotting, Platelet and Ethanolic Extract Pyrrosia piloselloides .*

### **ABSTRAK**

Penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) terhadap waktu pembekuan, waktu pendarahan dan jumlah sel trombosit pada mencit putih jantan telah dilakukan. Parameter yang diamati berupa waktu pendarahan, waktu pembekuan darah dengan metoda *slide* dan jumlah sel trombosit dengan metoda perhitungan langsung. Hewan percobaan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu, kelompok kontrol negatif, dosis 100mg/kg BB, dosis 200 mg/kg BB, dosis 400 mg/kg BB, dan diberi pembandingan vitamin k dengan dosis 0,026 mg/kg BB secara oral. Efek diamati pada hari ke-7, 14, dan 21. Dari penelitian didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak etanol daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) dapat mempersingkat waktu pendarahan, memperpendek waktu pembekuan darah dan meningkatkan jumlah sel trombosit mencit putih jantan. Dosis 400 mg/kg telah memberikan efek yang maksimal dalam mempersingkat waktu pendarahan, memperpendek waktu pembekuan darah dan dapat meningkatkan jumlah sel trombosit pada mencit putih jantan.

**Kata Kunci :** Waktu Pendarahan, Waktu Pembekuan Darah, Jumlah Trombosit dan Ekstrak Etanol Daun Sisik Naga.

### **PENDAHULUAN**

Obat tradisional yang berasal dari tumbuh-tumbuhan yang digunakan secara sederhana oleh masyarakat, saat ini kembali diminanti karena harga murah dan mudah didapat, salah satunya adalah spesies dari *pteropsida* ini adalah (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) yang sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat luka (Soerjani *et al.*, 1997).

Tumbuhan daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) telah dimanfaatkan untuk pengobatan secara

tradisional oleh masyarakat sebagai sakit kuning, sembelit, sakit perut, batuk, pendarahan, rematik, keputihan, dan kanker payudara. Penggunaan tradisional tumbuhan tersebut terkait erat dengan keberadaan metabolit sekunder. Penggunaan tradisional ini juga merupakan salah satu pendekatan yang digunakan untuk penelitian kandungan kimia tumbuhan tersebut melalui skrining fitokimia, skrining bioaktivitas ekstrak, isolasi senyawa kimia dan uji bioaktivitas senyawa hasil isolasi. Dari hasil skrining fitokimia, tumbuhan ini mengandung

senyawa terpenoid dan steroid (Dalimartha, 2008).

Flavonoid dalam bentuk kuersetin dapat menghambat kerja enzim *reverse transcriptase* yang merupakan katalisator terjadinya replikasi virus, selain itu juga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah dengan mekanisme Granulocyte Macrophage-colony Stimulating Factor (GM-CSF) yang akan menyebabkan rangsangan proliferasi dan diferensiasi megakariosit (Muharni *et al.*, 2013).

Fungsi hemostatis dalam keadaan normal merupakan hal yang penting bagi kehidupan organisme, karena jika sistem hemostatis terganggu maka luka kecil apapun dapat menyebabkan pendarahan yang membahayakan jiwa (Mutschler, 1991). Fungsi hemostatis secara normal dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor misalnya kekurangan vitamin K, trombositopenia dan lain-lain (Hoffbrand *et al.*, 2005).

Hemostatis dapat dibagi atas dua proses yang saling berhubungan yaitu hemostatis primer dan hemostatis sekunder pada hemostatis primer terjadi peristiwa vasokonstriksi pada pembuluh darah yang rusak yang menyebabkan terjadinya adhesi trombosit pada pembuluh darah tersebut sehingga terjadi penutupan luka untuk sementara, sedangkan pada hemostatis sekunder terjadinya penutupan luka secara permanen karena pembentukan bekuan fibrin yang melibatkan faktor pembekuan darah. Proses hemostatis primer dapat terjadi dengan dua cara yaitu, melalui sistem intrinsik dan sistem ekstrinsik (Ganiswarna, 1995).

Berdasarkan hal diatas dilakukan penelitian, untuk melihat sejauh mana kemampuan dari tumbuhan ini untuk mempercepat terjadinya pembekuan darah pada pembuluh darah yang cedera dengan menggunakan ekstrak etanol (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) dan mencit putih jantan sebagai hewan percobaan

sebagai pembandingnya digunakan vitamin K.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan botol maserasi timbangan hewan (Ohaus<sup>®</sup>), timbangan analitik (Precisa<sup>®</sup>), kandang mencit, kamar hitung, pipet eritrosit, mikroskop (Olympus), stopwatch, pipet tetes, batang pengaduk, gunting, tissue, cawan petri, gelas ukur (Iwaki<sup>®</sup>), kaca objek, lumpang dan stamper, spatel, sonde, tempat makan dan minum mencit, rotary evaporator (Ika<sup>®</sup>) dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu).

Bahan yang digunakan adalah daun sisik naga segar, alkohol 96% (PT Brataco), paraffin liquidum (PT Brataco), plat KLT Silica gel GF<sub>254</sub> (Merck), *Natrium carboxy methyl cellulose* (Na-CMC) (PT Brataco), makanan standar mencit (PT Central Proteina Prima Tbk), air suling, natrium EDTA dan vitamin K (PT Kimia Farma) reagen rees ecker (PT Segera Husada Mandiri)

### Pengambilan dan identifikasi Tumbuhan sisik naga

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah daun sisik naga yang diperoleh dari daerah Ampang, Padang, Sumatera Barat.

Identifikasi dilakukan di Herbarium Universitas Andalas (ANDA) Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Kampus Limau Manih Padang Sumatera Barat. Sampel yang diambil untuk identifikasi adalah akar, batang dan daun.

### Pembuatan Ekstrak Daun Sisik Naga

Daun sisik naga dibuat dengan proses ekstraksi cara dingin, yaitu maserasi bertingkat. Pelarut yang digunakan yaitu etanol 96 %. Prosedurnya dimulai dengan memasukkan simplisia yang telah ditimbang

1.000 gram dan dirajang kedalam maserator, tambahkan etanol 96 % sebanyak 10 liter. Direndam selama 6 jam pertama sambil sekali-sekali diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam. Pisahkan maserat dengan cara filtrasi. Ulangi proses maserasi sekurang-kurangnya dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Kumpulkan semua maserat, kemudian uapkan dengan *rotary evaporator* atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental. Hitung rendemen yang diperoleh yaitu persentase bobot (b/b) antara rendemen dengan bobot simplisia yang digunakan dengan penimbangan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008).

### Perlakuan Hewan Percobaan

Hewan percobaan dibagi menjadi 5 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Dan pembanding digunakan vitamin K, kelompok 1 sampai 5 kemudian diamati waktu pendarahan, pembekuan darah dan jumlah trombosit pada hari ke-7, 14 sampai hari ke- 21 dan yang di induksi ekstrak daun sisik naga kemudian kelompok pembanding digunakan vitamin K. Perlakuan untuk masing-masing kelompok adalah:

- 1) Kelompok I kontrol Negatif berjumlah 3 ekor mencit putih jantan.
- 2) Kelompok II diberi ekstrak daun sisik naga dengan dosis 100 mg/kg BB 3 ekor
- 3) Kelompok III diberi ekstrak daun sisik naga dengan dosis 200 mg/kg BB 3 ekor.
- 4) Kelompok IV diberi ekstrak daun sisik naga dengan dosis 400 mg/kg BB 3 ekor.
- 5) Kelompok V diberi Vitamin K 0,026 mg/kg BB 3 ekor sebagai Pembanding.

### Hasil Dan Pembahasan

Daun sisik naga yang digunakan pada penelitian ini adalah dari spesies (*Pyrrosia*

*piloselloides* (L.) M. G Price) famili Polypodiaceae. Sebelum daun diekstraksi, terlebih dahulu tumbuhan yang digunakan diidentifikasi di Herbarium Universitas Andalas (ANDA), Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Andalas Padang dengan mengambil bagian daun, akar dan batang.

Ekstraksi daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) dilakukan dengan metode maserasi. Pemilihan metode ini karena sampel yang digunakan yaitu berupa daun. Daun segar sisik naga ditimbang sebanyak 1 kg lalu dilakukan pencucian, kemudian dirajang dengan tujuan agar pelarut dapat berpenetrasi dengan mudah sehingga penarikan zat aktif lebih sempurna, kemudian sampel dimasukkan ke dalam botol dan tambahkan etanol 96% hingga semua sampel terendam. Maserasi menggunakan pelarut etanol 96% karena sampel yang digunakan adalah sampel basah, sehingga kandungan air didalam sampel terlalu banyak.

Penggunaan etanol sebagai pelarut universal disebabkan karena sifatnya yang mudah melarutkan senyawa zat aktif baik yang bersifat polar, semi polar dan non polar. Serta kemampuannya untuk mengendapkan protein dan menghambat kerja enzim sehingga dapat menghindari proses hidrolisa dan oksidasi.

Maserasi dilakukan selama 24 jam dengan 3 kali pengulangan. Proses maserasi ini dilakukan dengan menggunakan botol kaca berwarna gelap dan ditempat yang terlindung cahaya. Hal ini bertujuan untuk menghindari terjadinya penguraian struktur zat aktif terutama untuk senyawa yang kurang stabil terhadap cahaya. Masukkan simplisia ke dalam botol gelap tertutup tambahkan pelarut hingga sampel terendam, rendam selama 24 jam sambil sekali-sekali diaduk. Pisahkan maserat dengan cara penyaringan, ulangi proses penyaringan

sekurang-kurangnya dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama.

Kumpulkan semua maserat, maserat yang diperoleh dilanjutkan dengan *rotary evaporator* lalu dipekatkan dengan *waterbath* sampai didapat ekstrak kental. Sehingga hasil yang diperoleh dari ekstrak kental dari proses maserasi tersebut sebanyak 32,9571 g ekstrak kental dengan nilai persen rendemen yang diperoleh adalah 3,2957 %. Setelah didapat ekstrak kental, selanjutnya, daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) dievaluasi melalui parameter spesifik dan parameter nonspesifik (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

Ekstrak kental daun sisik naga dibuat dengan sediaan uji dalam bentuk suspensi karena tidak larut secara sempurna didalam air. Pensuspensi yang digunakan adalah Na. CMC 0,5%, karena bersifat inert sehingga tidak mempengaruhi khasiat zat aktif, menghasilkan suspensi yang stabil, resistensi yang baik terhadap mikroba, kejernihan tinggi dan pada konsentrasi ini telah terbentuk suspensi yang baik. Ekstrak yang telah dilarutkan dengan Na. CMC 0,5% diberikan secara oral, karena bentuk pemberian oral merupakan bentuk pemberian obat secara umum yang dilakukan, pemberian mudah, aman dan tidak menyakitkan (Loomis, 1987).

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jantan. Mencit putih jantan dipilih karena mudah didapat, harganya relatif murah, penanganannya mudah dan anatomi fisiologisnya hampir mirip dengan manusia. Untuk mengurangi penyimpangan hasil penelitian, maka dipilih mencit dengan jenis kelamin, usia dan berat badan yang relatif sama (Endi, 2013).

Sebelum digunakan, mencit diaklimatisasi selama tujuh hari dengan tujuan untuk membiasakan mencit pada kondisi dan lingkungan serta mengontrol kesehatan, berat badan dan menyeragamkan makanan (Endi, 2013). Dimana selisih berat

badan mencit sebelum mendapatkan perlakuan atau sebelum aklimatisasi dengan setelah aklimatisasi  $\leq 10\%$ , artinya selama proses aklimatisasi tidak terjadi penurunan atau peningkatan berat badan melebihi 10%.

Salah satu tumbuhan yang berkhasiat secara tradisonal adalah tumbuhan daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) telah dimanfaatkan untuk pengobatan secara tradisional oleh masyarakat sebagai sakit kuning, sembelit, sakit perut, batuk, pendarahan, rematik, keputihan, dan kanker payudara. Penggunaan tradisional tumbuhan tersebut terkait erat dengan keberadaan metabolit sekunder. Penggunaan tradisional ini juga merupakan salah satu pendekatan yang digunakan untuk penelitian kandungan kimia tumbuhan tersebut melalui skrining fitokimia, skrining bioaktifitas ekstrak, isolasi senyawa kimia dan uji bioaktifitas senyawa hasil isolasi. Dari hasil skrining fitokimia, tumbuhan ini mengandung senyawa terpenoid dan steroid (Dalimartha, 2008).

Salah satu penyakit yang mengalami gangguan jumlah trombosit adalah Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes Aegypti*. Virus bereplikasi dan berkembang biak, setelah jumlahnya sudah cukup virus akan masuk kedalam jaringan sirkulasi darah dan akan merusak sel darah sehingga pecah, akibatnya jumlah sel berkurang akan terjadi penurunan trombosit dengan ditandai gejala demam yang disertai pendarahan bawah kulit, selaput hidung, lambung dan trombositopenia (Ruba, 2014; Marzuki, 2012).

Hemostatis dan koagulan adalah serangkaian kompleks reaksi yang menyebabkan pengendalian pendarahan melalui pembentukan trombosit dan bekuan fibrin pada tempat cidera. Fungsi trombosit sangat penting dalam pembentukan sumbatan mekanik selama proses hemostatis. Adanya gangguan jumlah atau

fungsi trombosit menyebabkan pemanjangan waktu pendarahan dan kelainan reaksi bekuan (Price & Wilson, 2005).

Flavonoid dalam bentuk kuersetin dapat menghambat kerja enzim *reverse transcriptase* yang merupakan katalisator terjadinya replikasi virus, selain itu juga dapat meningkatkan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam darah dengan mekanisme GM-CSF yang akan menyebabkan rangsangan proliferasi dan diferensiasi megakariosit (Johari, *et al.*, 2012).

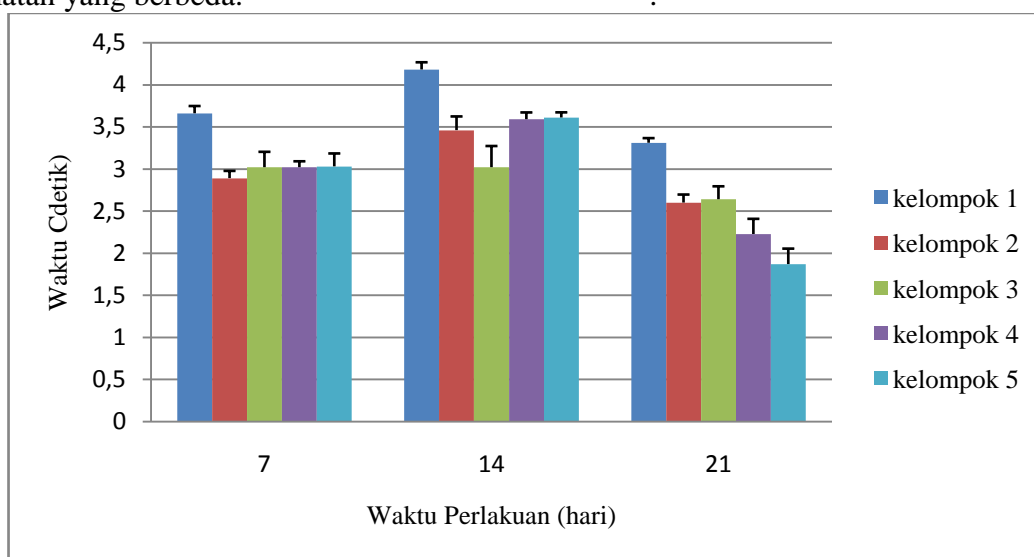
Manfaat lain flavonoid antara lain untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik (Lumbessy, 2013).

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih jantan sebanyak 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit, hewan percobaan diaklimatisasi selama seminggu. Selang waktu pengukuran yang digunakan pada penelitian ini adalah hari ke-7, 14 dan 21. Tujuannya untuk melihat sejauh mana pengaruh yang diberikan pada hari pengamatan yang berbeda.

Pengamatan waktu pendarahan dilakukan dari saat pemotongan ekor mencit sampai terbentuknya bekuan darah pada ujung ekor mencit. Pengamatan waktu pembekuan darah dengan cara mengamati waktu pembentukan benang fibrin, dan menghitung jumlah trombosit dengan cara langsung menggunakan larutan rees ecker, rees ecker digunakan untuk mengencerkan darah, sehingga melisiskan eritrosit, leukosit dan kotoran lainnya sehingga mudah mengamati trombosit.

Dalam penelitian ini diamati pengaruh ekstrak dari daun sisik naga dalam berbagai dosis dan lama pemberiannya terhadap waktu pendarahan, pembekuan darah, dan jumlah trombosit dari hewan percobaan. Perlakuan pada mencit dilakukan selama 21 hari, ini bertujuan untuk melihat pengaruh lamanya pemberian terhadap efek yang diberikan. Pengamatan dilakukan pada hari ke-7, 14, dan 21.

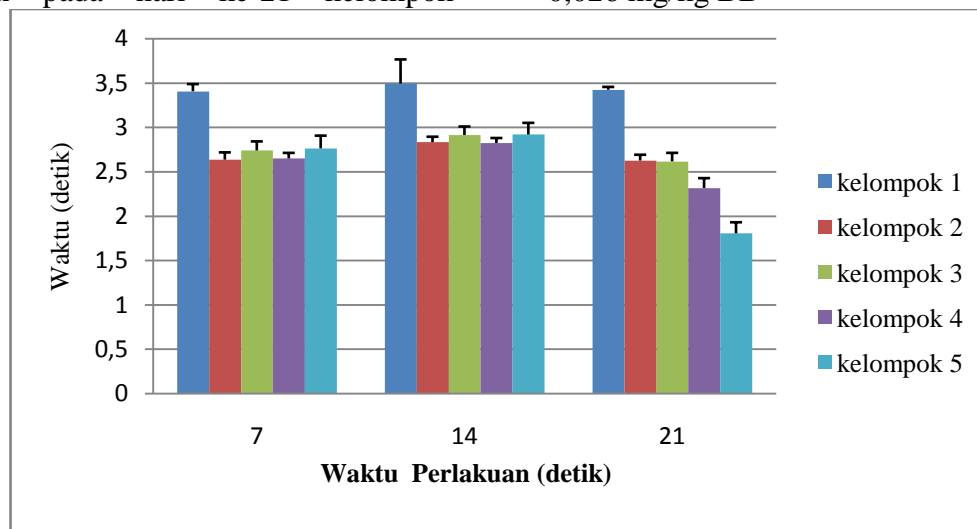
Dosis vitamin K pada manusia adalah 10 mg pada penelitian ini dosis yang diambil 10 mg. Dosis ini dikonversikan pada mencit, dimana faktor konversi dari manusia (70 kg) untuk mencit (20 g) adalah 0,0026, sehingga dosis yang digunakan untuk mencit  $10 \text{ mg} \times 0,0026 = 0,026 \text{ mg}/20\text{g BB}$ .



**Gambar 1.** Grafik waktu pendarahan

Berdasarkan Gambar 1 terlihat waktu pendarahan terhadap hari berbeda nyata, terhadap masing-masing dosis dan kontrol pada hari ke-7 dan 14 tidak berbeda nyata, sedangkan pada hari ke-21 kelompok

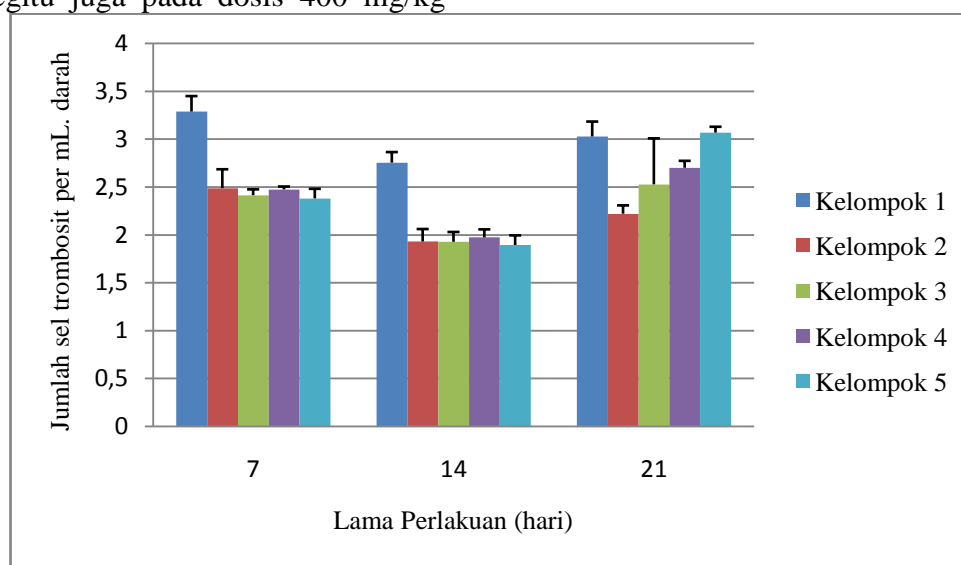
kontrol dan dosis 100 mg/200g BB tidak berbeda nyata, dosis 400 mg/kg BB dan kontrol berbeda nyata, begitu juga pada kelompok pembanding vitamin K dosis 0,026 mg/kg BB



**Gambar 2.** Grafik waktu pembekuan darah

Berdasarkan Gambar 2 terlihat waktu pembekuan darah terhadap masing-masing hari pengamatan berbeda nyata, terhadap masing-masing dosis dan kontrol pada hari ke-7 dan 14 tidak berbeda nyata, sedangkan pada hari ke-21 kelompok kontrol dengan dosis 100 mg/200g BB tidak berbeda nyata, dosis 400 mg/kg BB berbeda nyata dengan kontrol begitu juga pada dosis 400 mg/kg

BB, namun pada dosis 400 mg/kg BB menunjukkan penurunan waktu pembekuan darah yang signifikan dibandingkan dengan dosis 100 mg/kg BB.



**Gambar 3** Grafik jumlah sel trombosit

Bersadarkan Gambar 3 terlihat jumlah trombosit terhadap masing-masing hari pengamatan berbeda nyata, terhadap masing-masing dosis dengan kontrol pada hari ke-7 dan 14 tidak berbeda nyata, sedangkan pada hari ke-21 kelompok kontrol dan dosis 100 mg/200 mg BB tidak berbeda nyata, dosis 400 mg/kg BB dengan kontrol berbeda nyata, begitu juga pada dosis 400 mg/kg BB berbeda nyata dengan kontrol, tetapi pada dosis 400 mg/kg BB menunjukkan kenaikan jumlah trombosit darah yang signifikan dibandingkan dengan dosis 100 mg/kg BB.

Dari hasil penelitian didapat data yang cukup beragam pada masing-masing perlakuan (kelompok) hewan percobaan. Hal ini diduga disebabkan oleh keseragaman individu dan kondisi fisiologis dari masing-masing individu hewan percobaan selama perlakuan. Penyebab utama kesalahan selain faktor teknis atau pengenceran yang tidak akurat adalah pencampuran yang belum merata dan adanya perlekatan atau agregasi, kesalahan saat pengambilan darah dan terjadi bekuan dalam tetesan darah karena terlalu lambat bekerja (Sacher, 2004).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh dapat diasumsikan bahwa senyawa flavonoid dalam bentuk kuersetin yang terdapat pada daun sisik naga berpengaruh dalam meningkatkan jumlah trombosit mencit putih jantan dengan semakin lamanya waktu pemberian dan hal ini didukung oleh data lama waktu pendarahan dan pembekuan darah yang semakin singkat dibanding hari-hari sebelumnya.

Pada vitamin K dosis 0,026 mg/kg BB lebih berpengaruh dari dosis 200 mg/kg BB, dosis 100 mg/kg BB dan dosis 400mg/kg BB. Tetapi pada Dosis 400 mg/kg BB sudah memberikan pengaruh dalam mempersingkat waktu pendarahan, pembekuan darah, dan jumlah trombosit pada mencit putih jantan.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

- 1) Ekstrak etanol daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) memberikan efek mempersingkat waktu pendarahan, pembekuan darah dan meningkatkan jumlah trombosit mencit putih jantan.
- 2) Peningkatan dosis ekstrak etanol daun sisik naga menunjukkan efek terhadap waktu pendarahan, pembekuan darah dan jumlah trombosit mencit putih jantan. Dosis optimum pada penelitian ini yaitu dosis 400 mg/kgBB.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dalimartha, S. (2008). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. (Edisi 4). Depok: Puspa Swara.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. (Edisi 1). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia*. (Edisi 1). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Endi, R. (2013). *Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Ganiswarna, S. G. (1995). *Farmakologi dan Terapi*. (Edisi 4). Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran. Jakarta: Universitas Indonesia.

- Hoffbrand, A.V., Petit, J. E., & Moss P. A. H. (2005). *Haematologi (Esential Haematologi Kapita Selekt)*. (Edisi 4). Penerjemah I. Setiawan. Jakarta Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Johari, J., Kianmehr, A., Mustafa, R. M., Abubakar, S., Zandi, K. (2012). Anti Activity of Baicalein and Quarcetin Against The Japanese Encephalitis Virus. *Int. J. Mol. Sci.* 1, (13), 16785-16795.
- Loomis, T.A. (1987). *Toksikologi Dasar*. Penerjemah: Limono, A. D. Yogyakarta: Gajah Mada University.
- Lumbessy, M., Jemmy, A., & Jessy, J. E. P. (2013). Uji total flavonoid pada beberapa tanaman obat tradisional di desa Waitina Kecamatan Mangoli Timur Kabupaten Kepulauan Sula Provinsi Maluku Utara. *Jurnal FMIPA UNSRAT* , 2,(1), 50 – 55.
- Marzuki, A., Ibrahim, N., & Uslam. (2012). Pengaruh pemberian sari buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) terhadap perubahan jumlah trombosit pada tikus (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Farmasi Dan Farmakologi*, 16, (2), 85-88.
- Muharni, S., Almandy., & Rose, D.M.(2013). Efek penggunaan suplemen ekstrak daun jambu biji (*Psidium Guajava* Linn). Dan Angkak (*Monascus purpureus*) dalam meningkatkan trombosit pada demam berdearah dengue (DBD) di instalasi rawat inap ilmu penyakit dalam RSUP. Dr. M. Djamil padang, *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*. 1.(2), 57-61.
- Price, S. A. & Wilson, L. M. (2005). *Patofisiologi Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit*. (Edisi VI). Penerjemah: Huriawati Hartanto. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ruba, S., Arooj, M., & Naz, G. (2014). In Silico Molecular Docking Studies and Design Of Dengue Virus Inhibitor. *Journal Of Pharmacy and Biologycal Science*, 9 (2), 15-23.
- Sacher, R. A. (2004). *Tinjauan Klinis Pemeriksaan Laboratorium*. (Edisi II). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Soerjani, M., Kogtermans, A.J.G.H., & Tjitrosoepomo, G. (1997). *Weeds of Rice in Indonesia*, Balai Pustaka : Jakarta