

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH ANGGUR (*Vitis vinifera* Linn. Var. Red Prince) TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH TROMBOSIT PADA HEWAN UJI KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)

Zahira Amody, Sulaiman B

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia Timur, Makassar

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) Terhadap Peningkatan Jumlah Trombosit pada Hewan Uji Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kemampuan Ekstrak Buah Anggur dalam meningkatkan trombosit pada darah Kelinci. Darah tiap-tiap Kelinci diambil sebanyak 1 ml, kemudian dihitung jumlah trombositnya, setelah itu diberi penginduksi dengan Rifampisin selama 3 hari, kemudian kelompok I sebagai kontrol diberikan suspensi NaCMC 1% b/v, kelompok II, III, dan IV diberi suspensi ekstrak 1,25% b/v, 3,125% b/v dan 6,25% b/v selama 5 hari berturut-turut. Setelah hari ke enam dilakukan pengambilan darah kemudian dihitung jumlah trombositnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Ekstrak buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) pada semua konsentrasi menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam meningkatkan jumlah trombosit pada hewan uji Kelinci dibandingkan dengan kelompok kontrol dan mencapai efek yang optimum pada konsentrasi 6,25% b/v.

Kata kunci : Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.), Trombosit

PENDAHULUAN

Pemanfaatan tanaman berkhasiat berguna untuk mendorong masyarakat agar kembali ke alam, dikarenakan mahalnnya harga obat modern atau sintetis dan banyaknya efek samping dari obat sintetis. Obat tradisional memiliki efek samping yang relatif rendah, dalam suatu ramuan dengan komponen berbeda memiliki efek saling mendukung dan memiliki lebih dari satu efek farmakologi. Dalam kasus penurunan jumlah trombosit tanaman yang sering digunakan untuk meningkatkan trombosit antara lain ekstrak jambu merah, sari kurma dan jinten hitam. Untuk mengantisipasi kesulitan menemukan tanaman tersebut, maka terdapat tanaman alternatif yang mudah ditemui, salah satunya adalah buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) yang diduga dapat mempengaruhi jumlah trombosit (Hendrayati. 2015)

Jenis varietas Anggur merah (*Vitis vinifera* L.) yang digunakan adalah BS 89/RedPrince, prabu bestari. Anggur jenis ini tergolong dalam Anggur hibrida dengan memiliki ukuran diameter 22-24 cm, memiliki bentuk lonjong dan memiliki rasa manis serta dagingnya kenyal dan

warna buahnya merah agak putih bening. (Anonim.2012)

Trombosit (platelet atau keping darah) merupakan fragmen-fragmen sitoplasma berbentuk cakram kecil yang mengandung granula. Dalam setiap mm³ darah manusia terdapat sekitar 250.000 – 400.000 mm³ keping darah. Jika jumlah trombosit sekitar $10 \times 10^9/l$ (10.000 mm³) dapat terjadi perdarahan yang serius. Trombosit kurang dari normal disebut dengan trombositopenia. (Hendrayati. 2015) Trombositopenia dapat menimbulkan gangguan hemostasis, manifestasi perdarahan seperti petekie, ekimosis, perdarahan gusi, epistaksis, hematemesis, melena dan demam berdarah akibat munculnya antigen-antibodi yang kompleks. (Rasyada. 2014)

Penyebab dari trombositopenia diantaranya produksi trombosit yang turun, tubuh terus memproduksi sel-sel darah dari sumsum tulang, dan kerusakan trombosit abnormal dalam kasus lain. Penyebab lainnya bisa berupa infeksi bakteri, sindrom uremik hemolitik yang merupakan kondisi langkah yang menyebabkan penghancuran darah merah dan penurunan trombosit secara mendadak.

Kasus trombosit yang menurun hingga rendah sering disebabkan oleh infeksi virus dengue yang menimbulkan penyakit demam berdarah yang sering terjadi di Indonesia. Penyakit ini menyebabkan rusaknya pembuluh darah sehingga meningkatkan penggunaan trombosit secara tak wajar sehingga trombosit bisa begitu rendah (Muhlisin, 2016)

Rifampisin adalah golongan antibiotik spektrum luas yang banyak dipakai untuk menanggulangi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *mycobacterium leprae*, dengan jalan menghalangi pelekatan enzim RNA polimerase yang berkaitan dengan sisi aktif enzim tersebut (Kelly, 2013).

Antibiotik yang memiliki struktur β -lactam seperti penisilin dan sefalosporin, dapat mempengaruhi fungsi trombosit, diduga akibat perubahan membran yang menghambat interaksi reseptor agonist atau mempengaruhi influks kalsium. Penggunaan rifampisin dengan dosis 1200 mg dalam dua kali seminggu dapat menimbulkan efek samping (Prabhu, 2013).

Vitamin K memegang peranan penting dalam proses pembekuan darah bersama dengan trombosit. Adanya vitamin K dalam tubuh akan menstimulasi tubuh untuk lebih banyak memproduksi trombosit. Beberapa buah yang kaya akan kandungan vitamin K berpotensi untuk meningkatkan jumlah trombosit dalam darah, (Anonim, 2016).

Flavonoid merupakan senyawa fenolik yang sebagian besar terdapat pada senyawa Anggur, yaitu sekitar 65% hingga 75%. Diperkirakan sekitar 60 hingga 70% senyawa polifenol terdapat pada biji Anggur (Zhou, 2012).

Buah Anggur merah (*Vitis vinifera* L.) mempunyai kandungan flavonoid, tanin, antosianin, resveratrol dan kaya akan senyawa polifenol. Polifenol mempunyai manfaat bagi kesehatan salah satunya adalah berperan dalam melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas dan menurunkan resiko penyakit degenerative (Suryaningsih, 2015). Flavonoid yang merupakan senyawa polifenol bersifat polar yang berfungsi mempengaruhi kenaikan

jumlah trombosit. Quarsetin merupakan kelompok flavonol terbesar. Berdasarkan penelitian, senyawa quarsetin sebagai peningkat jumlah trombosit dengan cara meningkatkan proliferasi dan diferensiasi megakariosit dalam sumsum tulang (Hendrayati, 2015).

Permasalahan dalam penelitian ini adalah apakah ekstrak Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) dapat meningkatkan trombosit pada hewan uji Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) dan pada konsentrasi berapa yang optimal berkhasiat meningkatkan trombosit

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) terhadap peningkatan jumlah trombosit pada Kelinci dan pada konsentrasi berapa yang optimal meningkatkan trombosit (*Oryctolagus cuniculus*).

Adapun manfaat penelitian ini yaitu untuk memperoleh data ilmiah mengenai khasiat Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) sehingga dapat dimanfaatkan oleh masyarakat dan sebagai tambahan pengetahuan tentang pengembangan Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) dalam bidang farmasi.

METODE KERJA

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental dengan rancangan atau desain penelitian yang digunakan adalah eksperimental sederhana yaitu pengujian pengaruh pemberian ekstrak Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) terhadap peningkatan jumlah trombosit pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang diinduksi dengan Rifampisin.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September 2017 di Laboratorium Fitokimia, Laboratorium Biofarmaseutik, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia Timur, dan Laboratorium Hematologi Rumah Sakit Labuang Baji, Makassar.

C. Bahan Uji

Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah buah Anggur (*Vitis vinifera* L. Var. Red Prince)

D. Alat dan Bahan Yang Digunakan

1. Alat-alat yang digunakan
Aluminium foil, batang pengaduk, corong, cutter, erlenmeyer 1000 ml, gelas kimia 20 ml, 50 ml, 100 ml, 500 ml, hematologi analyzer (Sysmex XP 100), kateter, labu ukur 100 ml, oven, penangas air, roller mixer, senter, spuit injeksi 1 ml, spuit oral 20 ml, sendok tanduk, tabung vaculab, timbangan analitik, timbangan kasar, wadah ekstrak.
2. Bahan yang digunakan
Aquadest, alkohol 96 %, Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.), hewan uji Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), kapas, NaCMC 1% b/v dan Rifampisin.

E. Prosedur Kerja

1. Pengambilan Sampel
Sampel berupa Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) pada hari yang sama diperoleh dari toko buah yang ada di daerah Makassar
2. Penyiapan Sampel Buah Anggur
Disiapkan sampel utama (buah Anggur) sebanyak 2 kg. kemudian buah anggur dicuci bersih dibawah air mengalir, buah anggur diiris tipis, irisan buah anggur dimasukkan dalam oven hingga irisan buah anggur berubah menjadi kering, sehingga diperoleh simplisia buah anggur.
3. Pembuatan Ekstrak Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.)
Buah Anggur yang telah kering dimaserasi dengan cara menambahkan larutan etanol 96% sampai seluruh sampel terendam dan pelarut diletakkan setinggi kurang lebih 2cm diatas permukaan simplisia. Toples ditutup dan dibiarkan selama 3x24 jam. Selama proses perendaman, dilakukan pengadukan beberapa kali agar senyawa yang terkandung didalam Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) dapat larut. Kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring, ampas dimaserasi kembali dengan etanol 96% selama 3x24 jam sehingga filtrat hampir tidak berwarna (lebih kurang tiga kali perlakuan), kemudian semua

filtrat disatukan dan dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator sampai tidak ada lagi cairan yang menetes (Nisma dan Fatimah. 2011).

4. Pembuatan Suspensi NaCMC 1% b/v
Pembuatan suspensi NaCMC 1 % b/v dengan cara ditimbang Na.CMC sebanyak 1 gram, lalu dilarutkan dengan 500 ml air hangat sambil diaduk menggunakan batang pengaduk hingga homogen. Setelah itu dimasukkan dalam wadah tertutup.
5. Pembuatan suspensi Rifampisin
Ditimbang 1 per 1 hingga 20 tablet Rifampisin kemudian dihitung bobot rata-rata tablet, kemudian semua tablet digerus hingga halus. Selanjutnya ditimbang 1,85 g Rifampicin dan disuspensikan dengan 250 ml NaCMC 1% b/v dalam gelas kimia hingga homogen, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 250 ml.
6. Penyiapan Hewan Uji
Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Kelinci yang digunakan adalah sebanyak 12 ekor, dengan berat badan diantara 1,5 – 2,5 kg. Diadaptasikan dengan lingkungan sekitar satu minggu menunjukkan tidak adanya penurunan bobot badan dan dipuaskan selama 8 jam sebelum digunakan.
7. Pembuatan Suspensi Ekstrak Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.)
Pada penelitian ini dilakukan tiga peringkat konsentrasi ekstrak yaitu konsentrasi 1,25 % b/v, konsentrasi 3,125 % b/v, dan konsentrasi 6,25 % b/v. Suspensi I ekstrak buah anggur (*Vitis vinifera* L.) dibuat dengan menimbang ekstrak buah anggur (*Vitis vinifera* L.) sebanyak 1,25 g kemudian disuspensikan dengan Na.CMC 1% sebanyak 100 ml, suspensi ke II ekstrak buah anggur (*Vitis vinifera* L.) dibuat dengan menimbang ekstrak buah anggur (*Vitis vinifera* L.) sebanyak 3,125 g kemudian disuspensikan dengan Na.CMC 1 % sebanyak 100 ml, dan suspensi ke III dibuat dengan menimbang ekstrak buah anggur

(*Vitis vinifera* L.) sebanyak 6,25 g kemudian disuspensikan dengan Na.CMC 1 % sebanyak 100 ml.

8. Perlakuan Hewan Uji

a. Pembagian Kelompok

Hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) dibagi dalam empat kelompok perlakuan, kelompok I bertindak sebagai kontrol diberikan suspensi Na.CMC 1 % b/v, sedangkan kelompok II diberikan ekstrak Buah Anggur 1,25 % b/v, kelompok III diberikan ekstrak buah Anggur 3,125 % b/v, dan kelompok IV diberikan ekstrak buah Anggur 6,25 % b/v.

b. Pengambilan Darah Kelinci

Rambut- rambut disekitar telinga kelinci dibersihkan dengan menggunakan alat cukur hingga tampak vena marginalis (pembuluh darah telinga), kemudian dibersihkan dengan menggunakan alkohol 70% dan diambil darahnya dengan spoit injeksi sebanyak 1 ml, kemudian dimasukkan dalam tabung yang berisi EDTA. K3. Trombosit kemudian dihitung dengan menggunakan Hematologi Anyzer (Sysmex XP 100).

c. Penginduksi dengan Rifampisin

Setelah pengukuran jumlah trombosit awal, selanjutnya hewa uji diinduksi dengan suspensi Rifampisin dengan dosis 1,85mg/2,5kg BB kelinci secara

peroral selama tiga hari, sesuai dengan volume pemberian yang telah dihitung. Kemudian diambil sampel darah kelinci melalui vena marginalis dan diukur kembali jumlah trombositnya.

d. Pemberian Ekstrak Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.)

Kelompok I sebagai kelompok kontrol diberikan suspensi Na.CMC 1% b/v, kelompok II diberikan ekstrak Buah Anggur sebanyak 1,25 % b/v, kelompok III diberikan ekstrak Buah Anggur sebanyak 3,125 % b/v, kelompok IV diberikan ekstrak Buah Anggur sebanyak 6,25 % b/v. Masing-masing sebanyak 20ml/2,5 kg berat badan secara oral, kemudian diberikan perlakuan sampel setiap 1 kali sehari selama 5 hari. Setelah pemberian ekstrak, dilakukan pengambilan sampel darah pada hewan uji dan diukur kembali jumlah trombositnya.

F. Pengumpulan dan Pengolahan Data

Pengumpulan data dilakukan untuk mengetahui perubahan jumlah trombosit awal, setelah penginduksian dan sesudah perlakuan yang diberi suspensi ekstrak Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.) terhadap hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), dan kontrol negatif menggunakan Na.CMC 1% b/v.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian pengaruh pemberian ekstrak buah Anggur terhadap jumlah trombosit pada hewan uji Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) adalah

Tabel 1: Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian NaCMC Terhadap Jumlah Trombosit pada Hewan Uji Kelinci.

Kelinci	Jumlah Trombosit Awal	Jumlah Trombosit setelah di induksi	Jumlah Trombosit Setelah Perlakuan	% Peningkatan Jumlah Trombosit
1	836000	220000	240000	3,25
2	595000	190000	203000	3,21
3	632000	194000	210000	3,65
Σx	687667	201333	217667	3,37

Tabel 2: Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Anggur 1,25% Terhadap Jumlah Trombosit pada Hewan Uji Kelinci

Kelinci	Jumlah Trombosit Awal	Jumlah Trombosit setelah di induksi	Jumlah Trombosit Setelah Perlakuan	% Peningkatan Jumlah Trombosit
1	399000	309000	330000	23,33
2	588000	317000	378000	22,51
3	647000	253000	342000	22,59
Σx	544667	293000	350000	22,81

Tabel 3: Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Anggur 3,125% Terhadap Jumlah Trombosit pada Hewan Uji Kelinci.

Kelinci	Jumlah Trombosit Awal	Jumlah Trombosit setelah di induksi	Jumlah Trombosit Setelah Perlakuan	% Peningkatan Jumlah Trombosit
1	1212000	529000	798000	39,39
2	1174000	436000	708000	36,86
3	804000	305000	503000	39,68
Σx	1063333	423333	669667	38,64

Tabel 4: Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Anggur 6,25% Terhadap Jumlah Trombosit pada Hewan Uji Kelinci.

Kelinci	Jumlah Trombosit Awal	Jumlah Trombosit setelah di induksi	Jumlah Trombosit Setelah Perlakuan	% Peningkatan Jumlah Trombosit
1	407000	222000	318000	51,89
2	888000	326000	615000	51,42
3	1237000	524000	902000	53,02
Σx	844000	357333	611667	52,11

Penelitian ini dimaksudkan untuk menguji efek ekstrak buah anggur terhadap jumlah trombosit pada hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Hal ini dilakukan dengan membandingkan jumlah trombosit awal, jumlah trombosit setelah diinduksi dan jumlah trombosit setelah diberi perlakuan.

Dalam menganalisa jumlah trombosit digunakan 12 ekor hewan uji, yang berbadan sehat dengan bobot rata-rata ± 1.5 kg. tiap hewan dibagi dalam 4 kelompok, dan tiap kelompok terdiri dari 3 ekor kelinci. Sebelum perlakuan, masing-masing kelinci dipuasakan kira-kira 8 jam. Hal ini dimaksudkan untuk menghindari kemungkinan adanya pengaruh makanan terhadap absorpsi dan metabolisme zat yang akan di uji. Sebelum diberi perlakuan masing-masing kelinci dihitung jumlah trombosit awalnya, kemudian diinduksi dengan rifampisin untuk menurunkan jumlah

trombosit kelinci. Setelah itu masing-masing kelompok diberi ekstrak buah Anggur. Kelompok I diberi NaCMC 1% sebagai kontrol, kelompok II diberi ekstrak Buah Anggur 1,25% b/v, kelompok III diberi Ekstrak Buah Anggur 3,125% b/v, kelompok IV diberi ekstrak buah Anggur 6,25% b/v dengan dosis 20ml/1,5 kg berat badan, setiap hari selama 5 hari. Setelah diberi perlakuan, dilakukan pengambilan darah pada kelinci melalui vena marginalis, kemudian dihitung jumlah trombositnya dengan menggunakan alat pengukur darah rutin yaitu Hematologi Analyzer (Sysmex XP 100).

Antibiotik yang memiliki struktur β -lactam seperti penisilin dan sefalosporin, dapat mempengaruhi fungsi trombosit, diduga akibat perubahan membran yang menghambat interaksi reseptor agonist atau mempengaruhi influks kalsium. Penggunaan rifampisin dengan dosis

1200 mg dalam dua kali seminggu dapat menimbulkan efek samping.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol diberi NaCMC menunjukkan peningkatan jumlah trombosit dengan presentase yang lebih rendah setelah perlakuan selama 5 hari secara bersamaan, sedangkan kelompok yang diberikan ekstrak buah Anggur pada konsentrasi 6,25% b/v terjadi peningkatan jumlah trombosit tertinggi yaitu sebesar 52,11 per mm^3 , sedangkan pada konsentrasi 1,25% b/v dan 3,125% b/v masing-masing meningkatkan jumlah trombosit sebesar 22,81 per mm^3 , dan 38,64 per mm^3 per mm^3 .

Dari penelitian ini menunjukkan bahwa efek pemberian ekstrak buah anggur dalam menangani masalah trombositopenia yang terjadi pada hewan uji kelinci selama 5 hari sebanyak 20 ml/hari, menunjukkan adanya perubahan yang bermakna secara statistik yaitu mengalami peningkatan rata-rata trombosit.

Selain meningkatkan jumlah trombosit, buah anggur dengan kandungan zat besi, vitamin k, vitamin B kompleks dan flavonoid quersetin sangat berperan penting dalam peningkatan energi, pembentukan hemoglobin, dan sel-sel darah merah. Kedua hal ini sangat mendukung proses penyembuhan penyakit demam berdarah dengue.

Trombosit mempunyai peranan penting dalam pengumpulan darah. Penurunan jumlah trombosit ataupun perubahan sifatnya akan gangguan pada proses penggumpalan darah. Jumlah trombosit ataupun perubahan sifatnya menyebabkan gangguan proses penggumpalan darah. Jumlah trombosit dapat berkurang karena berkurangnya pembentukan sel asalnya sumsum tulang belakang, yaitu megakariosit. Beberapa penyakit virus dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit. Diantara penyakit-penyakit tersebut yang dikenal adalah penyakit Demam Berdarah (DBD). Pada demam berdarah ini terjadi penurunan jumlah trombosit didalam daerah tepi, sehingga penderita setiap saat terancam pendarahan.

Trombosit dalam keadaan normal tidak melekat pada permukaan endotel pembuluh darah, tetapi apabila lapisan ini rusak akibat cedera pembuluh, trombosit akan melekat ke kolagen yang terpanjang, yaitu protein fibrosa yang terdapat di jaringan ikat bawahnya. Setelah berkumpul ditempat cedera tersebut, tersebut mengeluarkan beberapa zat kimia penting dari granula simpanan mereka. Dimana zat kimia tersebut adalah adenosin difosfat (ADP), zat yang menyebabkan permukaan trombosit dalam sirkulasi yang lewat menjadi lengket dan melekat ke lapisan trombosit yang pertama. Trombosit yang baru melekat ini mengeluarkan lebih banyak ADP, sehingga lebih banyak lagi trombosit yang melekat.

Hasil analisis varians (ANOVA) adalah H_0 ditolak pada taraf $\alpha = 0,05$ dan $\alpha = 0,01$ sehingga hasil pengujiannya bersifat signifikan karena F hasil sebesar 1.581,41 > F tabel taraf $\alpha = 0,05$ sebesar 4,07 dan $\alpha = 0,01$ sebesar 7,59. Untuk mengetahui pengaruh dari masing-masing perlakuan maka dilanjutkan dengan uji rentang Newman-Keuls, yang menunjukkan hasil signifikan atau berbeda nyata antara konsentrasi yang digunakan terhadap peningkatan jumlah trombosit. Hal ini dapat dilihat nilai F_{hitung} sebesar 1.581,41 lebih besar daripada F_{tabel} pada taraf 5% (4,07) dan F_{tabel} pada taraf 1% (7,59).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa, Ekstrak Buah Anggur dengan konsentrasi 1,25% b/v, 3,125% b/v, dan 6,25% b/v memberikan perbedaan yang bermakna dalam meningkatkan jumlah trombosit pada sampel darah kelinci dibandingkan dengan kelompok kontrol dan mencapai efek yang optimum pada konsentrasi 6,25% b/v.

DAFTAR PUSTAKA

Andriyani, dkk. 2015. *Buku Ajar Biologi Reproduksi dan Perkembangan*. Penerbit CV Budi Utama. Yogyakarta. Hal. 87-91

- Gandasoebrata, R. 2004. *Penuntun Laboratorium Klinik*. Niaga widya. Jakarta
- Handayani dan sulisty. 2008. *Asuhan Keperawatan dan Klien dengan Gangguan Sistem Hematologi*. Salemba Medika. Jakarta. Hal 12-13
- Hasan, R. 2011. *Tinjauan Pustaka Trombosit*. Universitas Sumatera Utara. Sumatera
- Hendrayati, T, D. 2015. *Pengaruh Rebusan Daun Pegagan (*Centella asiatica* L.) Terhadap Jumlah Keping Darah Pada Mencit (*Mus musculus*)*. Program Studi Pendidikan. Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan. Universitas Jember. 2015. Hal. 1-4
- Hoffbrand, A, V, dan Moss, P, A, H. 2. 2013. *Kapita Selekta Hematologi*. Penerbit buku kedokteran EGC. Jakarta. Hal 309 – 319
- Khasanah, N. 2011. *Kandungan Buah-buahan Dalam Alqur'an: Buah Tin, Zaitun, Delima, Anggur, dan Kurma Untuk Kesehatan*. Semarang. Fakultas Tarbiyah IAIN Walisongo Semarang. Hal. 21 - 23
- Malole dan Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Laboratorium*. Penelaah Maduki Pertadireja, Departemen Pendidikan Tinggi Pusat antara Universitas Bioteknologi. IPB. Bogor
- Muhlisin, A. 2017. *Penyebab Trombosit Turun dan Akibatnya*, (online), (<http://mediskus.com/penyakit/penyebab-trombosit-turun-dan-akibatnya>), diakses 17 April 2017)
- Mukhriani. 2014. *Ekstraksi Pemisahan Senyawa dan Identifikasi Senyawa Aktif*. Fakultas Ilmu Kesehatan . UIN. Makassar
- Nila, S. 2016. *12 penyebab Trombosit Turun dan Pengobatannya*. (online). (<http://halosehat.com/tips-kesehatan/penyebab-trombosit-turun>), diakses 17 April 2017)
- Prabhu, D, dkk, 2013. *Antituberculosis Therapy (ATT) induced thrombocytopenia : a case report*. Int J Pharmacol and clin. India. Hal. 127
- Rabbaniyah, F, 2015. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Biji Terhadap Peningkatan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue*. Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. Lampung. Hal. 1-3
- Rasyadah A, dkk. 2014. *Hubungan Nilai Hematokrit terhadap Jumlah Trombosit Pada Penderita Demam Berdarah Dengue*. Jurnal Kesehatan Andalas, volume 3 (3)
- Seidel, V, 2006. Initial and bulk extraction. In: Sarker Sd, Latif Z, and Gray Al, editors. *Natural product Isolation*. 2nd ed. Totowa (New Jersey). Humana Press Inc. hal 31-5
- Suharti, c, dkk. 2009. *Dasar-dasar Hemostatis Dalam*: Ed. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Ed 7. Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam. FK. UI. Jakarta. Hal. 749 – 754
- Suryaningsih, dkk. 2015. Uji Efektivitas Ekstrak Anggur Merah (*Vitis vinifera*) Terhadap Pertumbuhan Candida Albicans Secara In Vitro. Program Pendidikan Dokter Gigi. Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Islam Sultan Agung. Semarang. Hal. 6
- Suwarto, A. 2010. *9 Buah dan Sayur Sakti Tangkal Penyakit*. Liberplus. Yogyakarta. Hal 8-14
- Tjitrosoepomo, G. 2004. *Taksonomi Tumbuhan*. Gadjah Mada University Press. Yohyakarta. Hal 308-312