



PERBEDAAN NILAI AGREGASI TROMBOSIT ANTARA SEDIAAN DARAH SEGERA DENGAN DARAH YANG MENGALAMI PENYIMPANAN PADA HARI PERTAMA, KETIGA, DAN KELIMA

ARTIKEL PENELITIAN

Diajukan guna memenuhi tugas dan melengkapi syarat
dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :
DONNY RONALDO
G2A002064

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui oleh dosen pembimbing, artikel karya tulis ilmiah dari:

Nama : Donny Ronaldo

NIM : G2A002064

Fakultas : Kedokteran

Universitas : Universitas Diponegoro

Tingkat : Program Pendidikan Sarjana

Bagian : Patologi Klinik

Judul : **PERBEDAAN NILAI AGREGASI TROMBOSIT ANTARA
SEDIAAN DARAH SEGERA DENGAN DARAH YANG
MENGALAMI PENYIMPANAN PADA HARI PERTAMA,
KETIGA, DAN KELIMA**

Pembimbing : dr.Purwanto AP,SpPK

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana.

Semarang, 10 Juli 2006.

Pembimbing

dr.Purwanto AP.SpPK

NIP. 131 252 963

PERBEDAAN NILAI AGREGASI TROMBOSIT ANTARA SEDIAAN DARAH SEGERA DENGAN DARAH YANG MENGALAMI PENYIMPANAN PADA HARI PERTAMA, KETIGA, DAN KELIMA

Donny Ronaldo^{*}, Purwanto A.P.^{**}

ABSTRAK

Latar Belakang: Kelainan trombosit dari segi kualitas maupun kuantitas akan menimbulkan gangguan baik perdarahan maupun trombosis, oleh karena itu selain jumlah, penilaian fungsi trombosit juga penting. Fungsi trombosit yang sering diperiksa adalah fungsi agregasi. Pemeriksaan fungsi agregasi trombosit dapat dikerjakan dengan metode sediaan apus darah tepi. Pemeriksaan fungsi agregasi trombosit dengan sediaan apus darah tepi ini menggunakan induktor adrenalin 1mg/ml (adrenalin 3 μ M). Aktifitas metabolik pada trombosit tetap berlangsung selama penyimpanan.

Tujuan: Untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan sediaan apus darah tepi dalam menilai fungsi agregasi trombosit antara sediaan darah segera dengan darah yang mengalami penyimpanan pada hari pertama, ketiga, dan kelima.

Subyek dan Metode: Penelitian ini merupakan penelitian quasi eksperimental dengan rancangan "*time series design*" dengan subyek yang melakukan sampling di laboratorium Patologi Klinik di RS.Dr. Kariadi Semarang. Besar sampel yang dilakukan untuk penelitian adalah 29 sampel dengan kriteria inklusi orang normal, dan kriteria eksklusi adalah terjadi hemolisis. Dua kali pengukuran dilakukan oleh pembaca yang berbeda dan hasil dibandingkan antara sediaan segera dan simpan.

Hasil: Terdapat korelasi yang bermakna antara pembaca pertama dan kedua ($p=0,000$). Pemberian induktor ternyata memberikan suatu perbedaan yang signifikan ($p=0,000$), dengan pemeriksaan tanpa induktor. Induktor berfungsi untuk mempercepat agregasi trombosit. Nilai agregasi trombosit mengalami penurunan yang bermakna ($p\leq 0,05$) antara preparat darah simpan dengan preparat darah segera. Hal ini disebabkan karena fungsi agregasi trombosit telah mengalami kerusakan. Hasil yang menarik pada penelitian ini adalah bahwan pada preparat darah simpan hari ke-3 dibandingkan dengan hari ke-5 tidak menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p>0,05$).

Kesimpulan: Terdapat penurunan nilai yang bermakna dari agregasi trombosit antara sediaan apus darah segera dengan sediaan apus darah simpan hari pertama, ketiga, dan kelima

Kata Kunci : fungsi agregasi trombosit, adrenalin, sediaan apus darah

THE DIFFERENCE OF THROMBOCYTE AGGREGATION SCORE IN IMMEDIATE BLOOD SAMPLE AND STORED BLOOD SAMPLE

Donny Ronaldo^{*}, Purwanto A.P^{**}

ABSTRACT

Background: *Qualitative or quantitative thrombocyte disorder will cause bleeding and/or thrombosis. Therefore the functional assessment of thrombocyte is important beside the quantitative assay. Aggregation is one of the important thrombocyte functions and it is often being tested. The assessment for the thrombocyte aggregation is using the blood sample and also adrenalin 1mg/ml (adrenalin 3 μ M) as the inductor. Metabolic activities of the thrombocyte are kept during the storage.*

Objectives: *To know the difference of the thrombocyte aggregation score between the immediate blood sample assay and the stored blood sample for one, three and five days.*

Method and Subject: *This is a quasi-experimental research with "time series design". Thirty subjects were obtained from clinical pathology laboratory in dr. Kariadi hospital. Inclusion criteria in this research were normal subjects. The exclusion criteria were hemolytic blood. The assay was repeated by two different persons, and then the immediate examination was compared to the storage blood sample.*

Results: *There were significant correlation between the first and the second assay ($p=0,000$). Inductor was giving a significant difference ($p=0,000$) for the thrombocyte aggregation score. Inductor was used for accelerate the thrombocyte aggregation. The thrombocyte aggregation score was decreased significantly ($p\leq 0,05$) in storage blood sample. The function of thrombocyte itself was damaged because of the storage. Interestingly there were no significant difference ($p>0,05$) between the third day and the fifth day of storage.*

Conclusion: *There was significant decrease between the immediate assay of blood sample and the blood sample which was stored for first, third and fifth day.*

Keywords: Thrombocyte aggregation, adrenalin, blood sample

PENDAHULUAN

Trombosit adalah sel darah tak berinti berasal dari sitoplasma megakariosit. Sel ini memegang peranan penting pada homeostasis dengan pembentukan sumbat hemostatis untuk menutup luka. Sumbat hemostasis dibentuk melalui tahapan adhesi trombosit, reaksi pelepasan dan agregasi trombosit¹⁻⁵.

Kelainan trombosit dari segi kualitas maupun kuantitas akan menimbulkan gangguan baik perdarahan maupun trombosis, oleh karena itu selain jumlah, penilaian fungsi trombosit juga penting³⁻¹⁰. Fungsi trombosit yang sering diperiksa adalah fungsi agregasi^{2,3,7-14}.

Pemeriksaan fungsi agregasi trombosit dapat dikerjakan dengan metode sediaan apus darah tepi¹⁹. Sediaan apus darah tepi adalah pemeriksaan yang dapat dikerjakan di laboratorium manapun, mudah dan murah. Pada sediaan darah apus terlihat kelompok-kelompok trombosit yang berada terutama di pinggir dan ujung sediaan seperti halnya sel besar²¹. Keadaan dimana trombosit besar dan banyak menggambarkan keadaan kecenderungan agregasi lebih tinggi daripada gambaran kelompok trombosit yang kecil dan sedikit. Pemeriksaan sediaan apus darah tepi untuk menilai fungsi agregasi trombosit (untuk selanjutnya disebut pemeriksaan sediaan darah tepi) menilai persentasi trombosit yang berkelompok dibandingkan total pada waktu sebelum dan sesudah 3 menit pemberian induktor.

Pemeriksaan fungsi agregasi trombosit dengan sediaan apus darah tepi ini menggunakan induktor adrenalin 1mg/ml (adrenalin 3 μ M)¹⁹. Adrenalin 3 μ M mempunyai sifat sebagai induktor lemah seperti ADP 5 μ M¹³, tersedia di semua pelayanan pengobatan sampai tingkat puskesmas dan murah. Induktor ini berfungsi untuk mempercepat agregasi trombosit.

Aktifitas metabolik pada trombosit tetap berlangsung selama penyimpanan. Dalam hal ini terjadi pelepasan isi granula dan isi sitosolik. Perubahan morfologi dan fungsi terjadi pada sitoskeleton, membran permukaan dan integritas dari antigen dan ligand³⁶.

Faktor yang mempengaruhi viabilitas dan fungsi trombosit yang mengalami penyimpanan adalah sebagai berikut :

- * Antikoagulan dan bahan pengawet trombosit; mempengaruhi pH, metabolisme glukosa, laktosa, dan HCO_3 .
- * Temperatur penyimpanan; mempengaruhi pH, konsumsi glukosa, dan produksi laktat.
- * Bahan, ukuran, dan bentuk permukaan dari plastik penyimpan trombosit; mempengaruhi oksigenasi dan metabolisme dari trombosit.
- * Volume plasma; mempengaruhi metabolisme, pH, dan pembentukan laktat.
- * Faktor agitasi/goncangan; akan mempengaruhi reaksi release dari trombosit.

Selain faktor-faktor tersebut diatas, faktor penting lain yang perlu diperhatikan dalam penyimpanan trombosit yaitu waktu penyimpanan. Waktu penyimpanan trombosit adalah 24 jam sampai 5 hari (tergantung cara pengambilan) pada suhu 20⁰-24⁰ celcius³⁶.

Berdasarkan latar belakang diatas, timbul masalah yang diajukan pada penelitian ini: adakah perubahan fungsi trombosit apabila sampel darah yang digunakan adalah darah simpan pada hari 1, 3, 5. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan sediaan apus darah tepi dalam menilai fungsi agregasi

trombosit antara sediaan darah segera dengan darah yang mengalami penyimpanan pada hari pertama, ketiga, dan kelima.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian quasi eksperimental dengan rancangan "*time series design*" dan dilakukan di laboratorium patologi klinik RS. Dr. Kariadi Semarang selama periode Mei-Juni 2006.

Populasi penelitian ini adalah subyek yang melakukan sampling darah di laboratorium Patologi Klinik di RS. Dr. Kariadi Semarang. Besar sampel sebanyak 29 sampel dengan kriteria inklusi orang normal, dan kriteria eksklusi adalah terjadi hemolisis.

Sampel darah diambil pada v. Mediana cubiti sebanyak 5 ml menggunakan *vacutainer* berisi 0,5 ml natrium citrat 0,129 M 3,8 %. Dari tabung tadi diambil darah 10 μ l dengan pipet leukosit dan dibuat sediaan apus pada menit ke-0 (non induktor). Sisa darah yang ada ditambah adrenalin bitartras 3 μ M (adrenalin bitartras 3 μ M : darah natrium citrate adalah 1:10), dicampur rata. Ditunggu 3 menit dan dengan pipet leukosit diambil 10 μ l, dibuat sediaan apus (induktor).

Sediaan apus tersebut ditunggu kering dan difiksasi dengan metil alkohol selama 5 menit kemudian di cat giemsa yang telah diencerkan (1 : 9) selama 20 menit, lalu dibilas dengan air suling dan dibiarkan kering. Pemeriksaan sediaan apus darah tepi dilakukan pada perbatasan zone VI dan ekor daerah lateral, medial, dan mediolateral (gambar 1).

Keterangan : M = medial
ML = mediolateral
L = lateral

Gambar 1. Preparat pemeriksaan sediaan apus darah tepi

Dihitung jumlah trombosit pada masing-masing kumpulan trombosit yang ada dan jumlah trombosit yang tersebar pada satu lapangan pandang dengan perbesaran 400X.

Persentase trombosit yang beragregasi dihitung berdasarkan jumlah trombosit yang berkelompok dibandingkan jumlah trombosit total. Dihitung dari preparat hapus I (non induktor) dan preparat hapus II (induktor). Hasil pembacaan dimasukkan ke dalam rumus Velaskar sebagai berikut :

Pembacaan diulang oleh pembaca kedua tanpa mengetahui hasil pembacaan sebelumnya. Lakukan prosedur yang sama pada pemeriksaan apus darah tepi dengan menggunakan darah simpan hari pertama, ketiga, kelima.

Data yang telah terkumpul merupakan data primer hasil pemeriksaan sediaan apus darah tepi baik segera maupun darah yang mengalami penyimpanan. Untuk uji korelasi antara pembaca pertama dan kedua dan uji beda antara sediaan darah segera dengan darah simpan dianalisis dengan SPSS versi 13.0

HASIL

Untuk meningkatkan validitas data, dilakukan pengujian korelasi *Spearman* untuk pembaca pertama dan kedua dan didapatkan hasil yang signifikan ($p=0,000$), yang artinya pengolahan data bisa dilakukan dengan menggunakan salah satu hasil pemeriksaan pembaca pertama atau pembaca kedua (lihat lampiran 1). Dalam hal ini peneliti menggunakan data hasil pemeriksaan pembaca pertama.

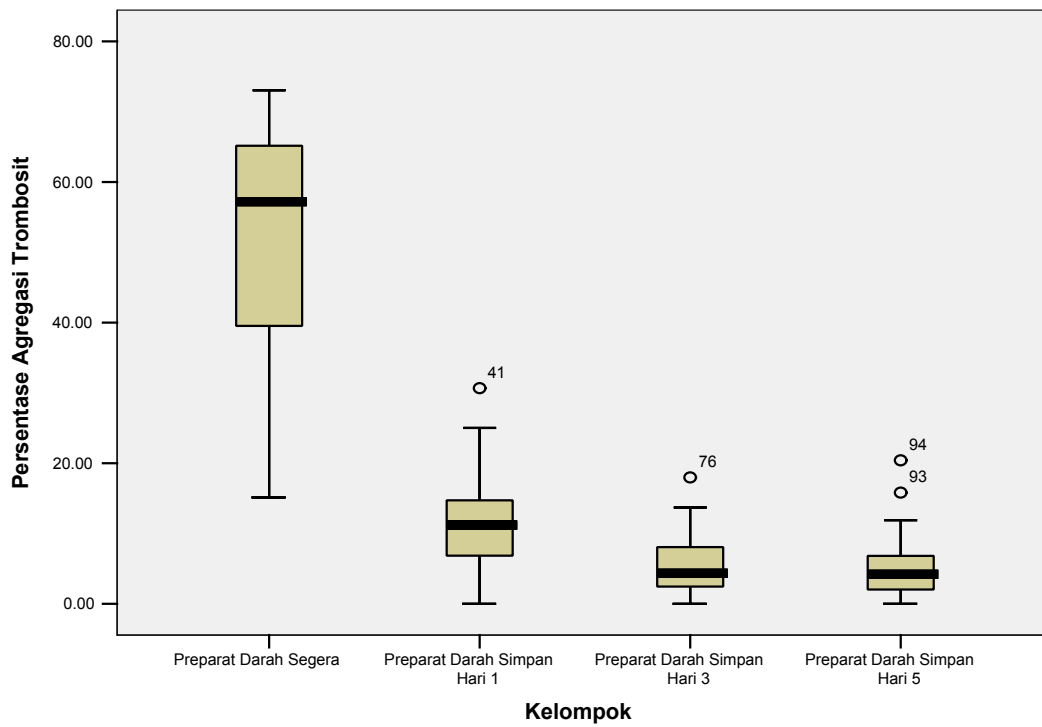
Dari 29 sampel yang dianalisa, nilai agregasi trombosit dapat dilihat di tabel.1. Dari pembacaan preparat darah apus segera yang tidak diberi induktor adrenalin $3\mu\text{M}$, didapatkan nilai rata-rata agregasi trombosit sebesar 0% baik preparat darah apus hari ke-1, 3 maupun 5.

		Rata-Rata (%)	Simpang Baku
Hari ke-0	Induktor	52,85	15,89
	Non-induktor	0,36	1,49
Hari ke-1	Induktor	11,17	7,60
	Non-induktor	0,00	0,00
Hari ke-3	Induktor	5,46	4,56
	Non-Induktor	0,00	0,00
Hari ke-5	Induktor	5,19	4,76
	Non-induktor	0,00	0,00

Tabel 1. Nilai Agregasi Trombosit

Hasil uji statistik non-parametrik Wilcoxon menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$) antara hasil agregasi trombosit yang diberi induktor maupun yang tidak diberi induktor (lihat lampiran 2).

Dengan rumus Velaskar, didapatkan data agregasi trombosit dengan koreksi. Uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* pada sebaran data agregasi trombosit tersebut menunjukkan distribusi yang tidak normal ($p < 0,05$) (lihat lampiran 3). Grafik box-plot untuk menggambarkan sebaran data tersebut dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Box-Plot Agregasi Trombosit

Dari gambar tersebut dapat pula terlihat penurunan agregasi trombosit dari hari 0 (segera), hari pertama, ketiga dan kelima. Uji statistik *Kruskal-Wallis* pada keempat kelompok preparat tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$).

Hasil tersebut dilanjutkan dengan uji non parametrik *Mann-Whitney* yang dapat dilihat pada tabel 2.

	N	p
Preparat segera-Preparat simpan hari 1	29	0,000*
Preparat segera-Preparat simpan hari 3	29	0,000*
Preparat segera-Preparat simpan hari 5	29	0,000*
Preparat simpan hari 1-Preparat simpan hari 3	29	0,002*
Preparat simpan hari 1-Preparat simpan hari 5	29	0,003*

Tabel 2. Hasil Uji Mann-Whitney

PEMBAHASAN

Pengaruh waktu dan induktor dalam mempercepat agregasi trombosit adalah signifikan dalam penelitian ini. Hal ini sesuai dengan prosedur yang diajukan oleh Velaskar dalam menentukan nilai agregasi trombosit¹⁹. Beliau mengatakan bahwa agregasi maksimal tercapai mulai menit ketiga setelah pemberian induktor pada menit ke-3 tersebut.

Dalam penelitian ini, induktor yang digunakan adalah adrenalin 3µM. Peneliti menggunakan induktor ini karena induktor ini mudah didapatkan dan terjangkau harganya. Induktor ini berfungsi dalam mempercepat agregasi trombosit. Induktor lain yang bisa digunakan adalah ADP dan kolagen^{13,18,19,20,31}.

Terjadi penurunan nilai agregasi trombosit pada sediaan darah simpan dibandingkan dengan sediaan apus darah segera. Hal ini sesuai dengan teori penyimpanan trombosit. Pada teori tersebut dikatakan bahwa aktifitas metabolik pada trombosit tetap berlangsung selama penyimpanan. Dalam hal ini terjadi pelepasan dari isi granula dan isi sitosolik. Perubahan morfologi dan fungsi terjadi pada sitoskeleton, membran permukaan dan integritas dari antigen dan ligand³⁶. Waktu penyimpanan trombosit adalah 24 jam sampai dengan 5 hari (tergantung cara pengambilan) pada suhu 20⁰-24⁰ celcius³⁶.

Nilai agregasi trombosit pada penyimpanan hari ketiga dibandingkan hari kelima tidak menunjukkan perubahan yang signifikan. Hal ini mungkin dikarenakan kemampuan trombosit untuk beragregasi pada hari ketiga telah mengalami kerusakan, sehingga pada hari ketiga dan selanjutnya, fungsi agregasi trombosit mengalami penurunan yang drastis.

Transfusi trombosit diperlukan bagi penderita trombositopenia yang mengancam jiwa yang disebabkan karena suatu penyakit ataupun karena suatu pengobatan penyakit yang bisa menyebabkan sitotoksik terhadap trombosit penderita.

Beberapa indikasi untuk transfusi trombosit adalah :

° *Gagal sumsum tulang disebabkan oleh penyakit atau pengobatan mielotoksik*

Perdarahan hebat pada penderita baik karena gagal sumsum tulang akibat penyakit atau supresi sumsum tulang disebabkan oleh pengobatan dengan obat mielotoksik atau radiasi, atau keduanya, dapat dicegah (atau diobati) dengan mempertahankan hitung trombosit pada $20 \times 10^9/l$. Frekuensi dan jumlah trombosit harus dinaikkan pada penderita yang konsumsi trombositnya meningkat, karena perdarahan, infeksi sistemik, koagulasi intravaskular disseminata, splenomegali, dan lain-lain.

° *Kelainan fungsi trombosit*

Transfusi trombosit diindikasikan pada penderita kelainan fungsi trombosit diturunkan (misalnya, penyakit Glansmann, sindrom Bernard-Sollier, dan defisiensi tempat penyimpanan trombosit), yang alami perdarahan serius, atau yang membutuhkan pembedahan. Penderita dengan kelainan fungsi trombosit yang

didapat (misalnya pada paraproteinemia dan uremia karena konsumsi obat), pengobatan adalah dengan menghentikan konsumsi obat yang dapat menimbulkan penyakit tersebut. Transfusi trombosit tidak efektif jika konsumsi obat belum dihentikan, kecuali pada keadaan darurat yang membutuhkan trombosit segera.

° *Trombositopenia akibat pengenceran*

Trombositopenia akibat sekunder pengenceran oleh karena transfusi masif, harus diobati dengan transfusi trombosit, terutama jika hitung trombosit kurang dari 50×10^9 , dan penderita mengalami perdarahan.

° *Purpura trombositopenia autoimun*

Trombositopenia berat pada purpura trombositopenik autoimun tidak bereaksi terhadap transfusi trombosit, karena trombosit yang ditransfusikan akan dihancurkan oleh autoantibodi yang disirkulasi. Jika jiwa terancam, maka transfusi trombosit dapat diberikan, walaupun kemungkinan besar tidak efektif.

° *Pintas kardiopulmoner*

Selama dan setelah pintas kardiopulmoner, perdarahan dapat terjadi karena trombositopenia akibat pengenceran darah, begitu juga karena gangguan fungsi trombosit, sehingga trombosit rusak didalam sirkulasi ekstrakorporeal. Transfusi trombosit diindikasikan untuk kedua komponen diatesis perdarahan ini³⁶.

Dengan demikian, pada transfusi darah, khususnya penderita yang memerlukan trombosit yang masih berfungsi baik, maka penggunaan darah simpan untuk transfusi sebaiknya dihindari. Mengingat terjadinya penurunan fungsi agregasi trombosit yang bisa menyebabkan perdarahan pada penderita tersebut.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan nilai agregasi yang bermakna antara sediaan apus darah segera dan sediaan apus darah simpan hari pertama, ketiga dan kelima. Perubahan tersebut disebabkan karena aktifitas metabolik selama penyimpanan tetap berlangsung, dalam hal ini terjadi perubahan morfologi dan fungsi pada trombosit yang menyebabkan penurunan fungsi agregasi trombosit tersebut.

Disarankan, penyimpanan darah sebaiknya tidak dilakukan lebih dari 1 hari jika menginginkan fungsi agregasi trombosit yang masih baik. Hal ini untuk menghindari penurunan fungsi agregasi yang terjadi mulai hari pertama penyimpanan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada dr.Sotianingsih,SpPK dan dr.Nyoman Suci,SpPK.Mkes yang turut menyumbangkan ide mengenai judul penelitian peneliti, Ibu Juju selaku analis Patologi Klinik RSDK Semarang yang membantu pelaksanaan penelitian, Ir.Mul dan Alvin yang membantu penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, keluarga serta teman-teman yang memberi dukungan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bithell TC. Platelets and megakaryocytes. In : Lee GR. Bithell TC, Foerster J, Athers JW, Lukens JN.

- Wintrobe's clinical hematology. 9th ed. Lea & Febiger. Londong 1993 : 511-39
2. Hoffbrand, AV, Pettit JE. Trombosit, pembekuan darah dan hematosi Dalam : Hoffbrand, AV, Pettit JE ed. Essential Haematology. Terjemahan : Darmawan I Ed. 2 EGC penerbit buku kedokteran. Jakarta 1987 : 201-18
 3. Firkin BG. Morphology of the platelet In : Firkin BG ed. The platelet and its disorders. MTP Press Limited Victoria 1984 : 9 – 14
 4. Coller BS. Platelets and Trombolytic therapy. The New England Journal of Medicine. Vol 322. No 1. 1990 : 33-42
 5. Kresno SB. Kata pengantar Hematologi dan imunohematologi. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta 1988 : 118-20
 6. Ortho Diagnostika. Pengamatan lebih dekat terhadap hematosi. Dalam : ortho Diagnostika. Pengantar Koagulasi. Terjemahan Ortho Diagnostics Raritan. 1997 : 3-5
 7. Philips J. Murray P, Crocker J. Disorders of haemostasis. In Philips J, Murray P, Crocker J ed. The Biology of Disease. Blackwell sciense. 1995 : 174-82
 8. Bithell TC The Physiology of primary Hemostasis. In : Lee GR, Brithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN ed. Wintrobe's clinical hematology. 9 th ed. Lea & febiger. London 1993 : 541-65
 9. Bithell TC. Blood Coagulation. In : Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN ed. Wintrobe's Clinical Hematology. 9 th ed. Lea & febiger. London 1993 : 567 – 615
 10. Hoffbrand, AV, Pettit JE. Kelainan perdarahan karena abnormalitas pembuluh darah dan trombosit. Dalam : Hoffbrand, AV, Pettit JE ed Essential Haematology. Terjemahan : darmawan I. Ed2. EGC penerbit buku kedokteran Jakarta 1987 : 227-30
 11. Aulia D. Pemeriksaan penyaring pada kelainan hemastasi. Dalam Rahajuningsih DS ed. Hemastasi dan Trombosis. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta 1992 : 17-25
 12. Liesner RJ, Machin SJ. ABC Of clinical haematology : platelet disorder. BMJ 1997 : 314 : 809
 13. Rahajuningsih DS. Agregasi Trombosit. Patologi Klinik FKUI. Jakarta 1997 : 1-11
 14. Kulkarni S, Dopheide SM, Yaap CL, Ravanat C, Freund M, Mangin P et al. A revised model of platelet aggregation. J Clin Invest Vol 105 No. 6 March 2000 : 783-791
 15. Rahajuningsih DS. Obat penghambat agregasi trombosit. Majalah Farmakologi dan Terapi Indonesia Vol. 6 No. 1-2 Jakarta 1989 : 1-11
 16. Ruggeri ZM Old Concepts and new developments in the study of platelet aggregation. J Clin Invest. Vol 105 No. 6 March 2000 : 699-701
 17. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. Hemastasi and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 1 st ed JB Lippincott company Philadelphia 1982 : 381 –2
 18. Platelet aggregation reagents : Collagen, ADP, Epinephrine. Sigma diagnostics. St Louis 1994 : 1-4
 19. Velaskar DS, Chiter AP. A new aspect of platelet aggregation and a test to measure it. AJCP. Vol 77 No. 1 1982 : 267 – 7
 20. Agnoli A, Prenciple M, Pissare FM, Cecconi V. Platelet aggregation in cerebrovascular patients. In : Agnoli A, Fazio C ed. Platelet Aggregation in the patogenesis of cerebrocaskular disorders. Springer-verlag. New

York 1977 : 129-33

21. Gandasoebrata. Penuntun Laboratorium klinik. Dian Rakyat. Cet V. Jakarta 1985 : 23 –35
22. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, Dannhauser D, Lazzaro AR, Girolami A. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gp IIB-IIIa. Journal of Clinical Pathology. Vol 47. 1994 : 625-30
23. Madan M, Berkowitz CD, Tchong JE. Glycoprotein Iib/Iia integrin blockade. Circulation. Vol 98. 1988 : 2629 – 35
24. Makkar RR, Litvack F, Eigler NL, Nakamura M, Ivey PA, Forrester JS et al. effects of GP Iib/IIIa receptor monoclonal antibody (7E3), heparin, and aspirin in an ex vivo canine arteriovenous shunt model of stent thrombosis circulation. Vol 95. 1997 : 1025-21
25. Kaplan AV, Leung LL, Leung WH, Grant GW, McDougall IR, Fischell TA. Roles of thrombin and platelet membrane glycoprotein Iib/IIIa in platelet subendothelial deposition after angioplasty in an ex vivo whole artery model Circulation. Vol 84 1991 : 1279-88
26. Christopoulos C, Mattock C. Platelet satellitism and alpha granule proteins Journal of Clinical Pathology. Vol 44 No. 9. 1991 : 788-9
27. Jobe MI. Mechanisms of coagulation and fibrinolysis. In Steininger AI, Steinememartin EA, Koeppke JA eds. Clinical hematology principles, procedures, correlations. JB Lippincott Company. Philadelphia 1992 : 564
28. Japimoru J. Parameter risiko trombosis pada penyakit kardio dan serebrovaskuler. Forum Diagnosticum 4. Jakarta 1999 : 1 – 15
29. Philips. J, Murray P, Crocker. Disorders of haemostasis. In : Philips J. Murray P, Crocker (eds). The biology of disease. Blackwell Science limited. Oxford 1995 : 174 – 82
30. Benner KU, Tamblyn CH, Swank RL, Seaman GVF. Platelet count ratio (PCR) as an additional parameter in the quantitation of aggregation in vitro. Thrombosis Research. Vol 17. 1980 : 80 – 8
31. Bode AP. Evaluation of platelet function. Helena laboratories. Newcastle 1993 : 1
32. Bambang Sutrisno J.S Bahan pemeriksaan hematologi, cara memperoleh dan mempersiapkannya. Workshop diagnosa hematologi I. Laboratorium patologi Klinik Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang 1987 : 31
33. Helena laboratories. Reagent platelet aggregasi Helena. Helena 1 –11
34. Becton Dickinson & company. Characteristics of blood specimens and selected anticoagulants. Asia pasific analyte notes. 1997 : 1-9
35. Narayanan S. Preanalytical aspect of coagulation testing. Hematologica. Vol 80 (Supplement to no 2). 1995 : 1-6
36. Diane JN. Platelet transfusion in : Nathan DC, Oski FA. Hematology of infancy and children. WB Saunders company. 4th ed Vol 2. Philadelphia 1993 : 1781-3
37. Laffan MA, Bradshaw AE. Investigation of haemostasis. In : Decie SJV, Lewis SM ed. Practical haematology. Churchill Livingstone. 8th ed. New York 1995 : 305-6
38. Mutanen M, Freese R. Polyunsaturated fatty acids and platelet aggregation. Nutrition. Vol 7. 1997 : 14-9