

The Difference Pattern of Temperature Increasing of Biological and Non-Biological Material Exposed to Far-Infrared Rays

Perbedaan Pola Peningkatan Suhu Bahan Biologis dan Non-Biologis yang Dipaparkan Sinar Far-Infrared

Miftahu Soleh*, Hidayat Sujuti**, Edi Widjajanto***

*P4TKBOE / VEDC Malang

**Laboratorium Biokimia-Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

***Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

ABSTRACT

Low power of Far-Infrared Rays (FIR) emitted by artificial radiators have been used for many diseases associated with blood vessels disorder. FIR also used to regulate temperature in incubator for infant. This study aims at exploring correlation pattern between FIR and temperature, producing a biological simulator model from a non-biological material for further research can be initiated. Differentiation factors between biological and non-biological material that exposed to FIR also could be determined. A radiant far-infrared type T-FSR was placed 20 cm above the objects (umbilicus and gel). Then both surface and inside temperature of the objects measured continuously using Thermistor series D-S06 and series D-RB2. Room humidity maintained at constant levels (60%). This study found a significant correlation between FIR and temperature increasing both on the umbilicus and on the gel. Influence of FIR intensity on temperature can be formulated into the formula: $T_{umb_U1} = 27,6 + 0,00554 \text{ FIR}$ and $T_{umb_U2} = 27,8 + 0,00560 \text{ FIR}$, while on the gel were $T_{gel_U1} = 24,9 + 0,00430 \text{ FIR}$ and $T_{gel_U2} = 25,0 + 0,00428 \text{ FIR}$. The increasing temperature on the umbilicus due to FIR followed a sigmoid curve pattern. While on the gel, followed an exponential pattern. For further reserach, a non-biological material (synthetic) can be manipulated, composed, and designed to produce the same pattern as biological material when exposed to FIR.

Keywords: far-infrared rays, artificial radiators, temperature, biological, umbilicus, gel

PENDAHULUAN

Sinar infrared adalah bagian dari spektrum elektromagnetik dengan frekuensi 300 GHz (1 mm) sampai 400 THz (750 nm) (1). Sinar infrared terdiri dari far-infrared (FIR), mid-infrared (MIR), dan near-infrared (NIR). Tubuh manusia memancarkan radiasi panas dalam bentuk energi infrared yang keluar dari kulit dengan panjang gelombang 3-50 μm , dengan porsi terbanyak pada 9,4 μm . Telapak tangan manusia memancarkan gelombang antara 8-14 μm . Gelombang ini termasuk dalam kategori Far Infrared (FIR) (2). Dengan demikian sinar FIR menjadi bagian daripada tubuh manusia itu sendiri.

Sinar FIR dengan panjang gelombang 6-14 μm , penting dalam proses kehidupan di bumi. Jenis sinar FIR juga ditemukan pada sinar matahari. Dalam proses reproduksi pada telur serangga, kura-kura, ayam dan burung, perkembangan dengan sempurna terjadi dibawah pengaruh sinar FIR. Sinar FIR juga penting dalam pembentukan pembuluh darah, saraf, kerangka, kulit dan bulu (3).

Sinar FIR dengan panjang gelombang yang sama dengan yang dipancarkan tubuh akan beresonansi, diserap, dan menghasilkan panas dengan daya tembus antara 2 sampai dengan 4 inci (2).

Biokeramik adalah bahan keramik yang dapat menyaring berbagai sinar tersebut sehingga

didapatkan FIR sebagai sumber penghangat. Jika permukaan logam atau keramik dilapisi dengan jenis material yang memancarkan FIR dan permukaannya dipanasi dengan pemanas elektrik (*heater*), maka dari permukaannya akan memancarkan gelombang FIR yang sangat kuat pada rentang 5,6 sampai 25 μm dengan intensitas paling kuat pada rentang 8 sampai 12 μm (4).

Sinar FIR digunakan untuk terapi berbagai macam jenis penyakit yang berhubungan dengan pembuluh darah. FIR dapat meningkatkan mikrosirkulasi kulit secara signifikan setelah 45 menit dan dapat diteruskan hingga 60 menit. Penemuan ini menyarankan efek biologis non-termal dari FIR pada mikrosirkulasi kulit (5). Pada mikrosirkulasi terjadi fungsi transpor zat makanan ke jaringan dan pembuangan ekskreta oleh sel. Arteriol kecil akan mengalirkan darah ke setiap jaringan, dan proses ini dipengaruhi oleh kondisi jaringan setempat yang kemudian dapat mengatur konstriksi arteriol, mid-arteriol, dan sfingter prekapiler (6).

Stres sebagai penyebab utama penyakit saat ini timbul karena adanya ketidakseimbangan internal tubuh, mental, dan emosi. Terapi tembakan dan efek hangat FIR dapat mengendurkan saraf dengan menenangkannya. Aktivasi kinetik struktur molekul sel menggunakan FIR berpotensi mengkatalisasi neurotransmitter dan sebagai komplementer produksi hormon endokrin. Hal ini dihubungkan dengan adanya produksi ion negatif oleh radiasi far-infrared (7).

Inkubator kultur jaringan telah dikembangkan yang

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXV, No. 3, Desember 2009; Korespondensi: Miftahu Soleh, P4TKBOE / VEDC Malang, Tel. +6281944815303, Email : solehvedc@gmail.com

dapat secara kontinu menyinari sel dengan FIR pada panjang gelombang antara 4-20 μm dengan puncak pada 7-12 μm . Telah ditemukan fakta bahwa FIR dapat menyebabkan inhibisi pada 5 jalur sel kanker manusia yang bernama A431 (vulva), HSC3 (tongue), Sa3 (gingiva), A549 (lung), dan MCF7 (breast). Penemuan ini membuktikan bahwa FIR dapat menjadi terapi medikamentosa yang efektif untuk beberapa sel kanker yang memiliki level HSP70 yang rendah (8).

Terapi FIR, pada dasarnya adalah terapi *non-invasif* dan mudah, serta dapat meningkatkan akses aliran darah (Qa) dan kelangsungan hidup *arteriovenous fistule* (AVF) pada pasien hemodialisis (HD) melalui efek termal dan non termal (9).

Beberapa studi FIR bertujuan untuk menginvestigasi bukan hanya efek hipertermik dari penyinaran FIR, tetapi juga efek biologisnya. Penelitian tersebut menggunakan biokeramik FIR pada rentang 5,6 sampai 25 μm dengan intensitas paling kuat pada rentang 8 sampai 12 μm , dan menggunakan tikus sebagai objek. Hasilnya menyatakan bahwa pemulihan jaringan secara signifikan lebih cepat dengan FIR daripada tanpa FIR, sedangkan aliran darah dan temperatur pada kulit sebelum dan selama penyinaran FIR tidak berubah secara signifikan (4).

Efek biologis sinar FIR pada seluruh organisme baru sedikit yang telah diketahui. Termasuk bagaimana pola hubungan FIR dan temperatur jika sinar FIR diberikan pada objek biologis dan objek non-biologis juga belum jelas melalui mekanisme mana FIR bekerja. Di sisi lain, untuk mendapatkan bahan biologis juga tidak mudah, sehingga perlu dibuat model bahan biologis dari bahan non-biologis

METODE

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vitro* pada objek umbilikus dan gel. Umbilikus sebagai representasi objek biologis, sedangkan gel sebagai representasi objek non-biologis. Keduanya telah banyak digunakan sebagai objek pada penelitian-penelitian sebelumnya.

Proses persiapan

Umbilikus bayi yang baru dilahirkan dalam kondisi normal dipotong, kemudian dimasukkan ke dalam cairan *umbilical cord solution* untuk mempertahankan sel-sel umbilikus supaya tetap hidup. Sel mampu bertahan hidup hingga maksimal enam jam setelah diangkat dari cairan. Umbilikus kemudian dipotong sepanjang 6,5 cm.

Bahan uji gel yang akan digunakan dalam penelitian ini dibuat dari tepung agar-agar tipe tertentu yang dijual di pasaran. Tepung tersebut dicampurkan dengan air dan dipanaskan hingga mendidih. Setelah tercampur merata, kemudian didinginkan hingga bentuknya menjadi gel. Selanjutnya gel dipotong dengan ukuran 6X4,5X3 cm.

Pengukuran temperatur dilakukan dengan menempatkan sensor temperatur antara lain pada: ruangan inkubator, permukaan objek, dan di dalam objek.

Inkubator kultur jaringan dipersiapkan untuk dapat memberikan penyinaran FIR secara kontinu pada rentang panjang gelombang 2-10 μm . Sumber penyinaran FIR ditempatkan diatas objek pada jarak 20 cm. Kelembaban udara relatif di dalam inkubator dipertahankan pada level tertentu.

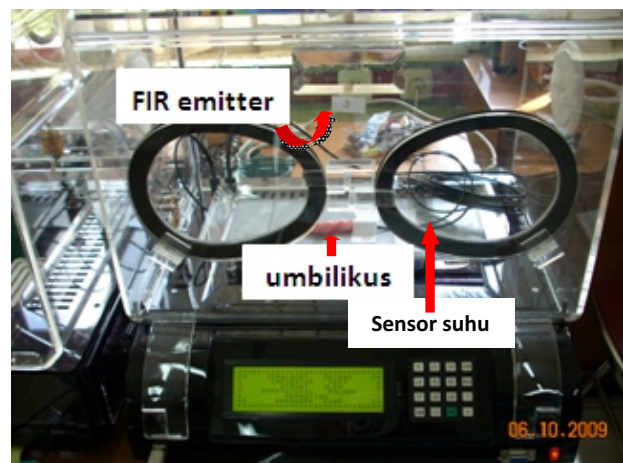
Pengambilan data dilakukan secara periodik per 10 detik, sebanyak 400 kali. Total waktu yang dibutuhkan sekitar 66 menit (5).

Tempat dan waktu

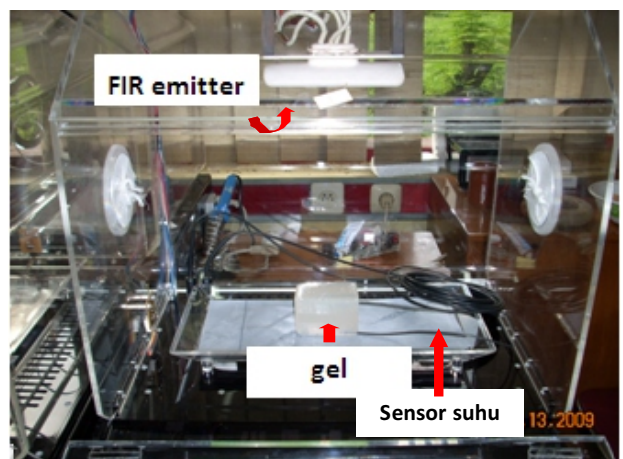
Penelitian ini dilakukan selama dua bulan, bertempat di laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dan di laboratorium Mekatronik P4TK/VEDC Malang.

Bahan dan alat

Bahan untuk keperluan *in vitro* adalah umbilikus dari bayi normal, dengan umur kelahiran 1 hari. Bahan gel disiapkan setelah temperatur gel kembali pada temperatur kamar.



Gambar 1. Inkubator bahan uji biologis (umbilikus) disinari dengan FIR 2-10 μm , pada tingkat kelembaban udara yang relatif konstan.



Gambar 2. Benda uji non-biologis (gel) disinari dengan FIR 2-10 μm , pada tingkat kelembaban udara yang relatif konstan

Alat untuk keperluan *in vitro* adalah unit inkubator dengan sumber penghangat biokeramik *heater* tipe T-FSR, yang dapat memancarkan gelombang

dengan rentang panjang gelombang 2 s.d. 10 μm dan dilengkapi dengan sensor-sensor yang bekerja secara otomatis dikontrol oleh komputer. Pemberian suplai daya ke *heater* dalam inkubator ini dapat divariasi untuk memperoleh data yang berbeda (lihat Gambar 1 dan 2). T-FSR dapat memancarkan gelombang dengan rentang panjang gelombang 2 s.d. 10 μm dan dilengkapi dengan sensor-sensor yang bekerja secara otomatis dikontrol oleh komputer. Pemberian suplai daya ke *heater* dalam inkubator ini dapat divariasi untuk memperoleh data yang berbeda (lihat Gambar 1 dan 2).

Proses pengambilan data

Sumber pemancar FIR dengan panjang gelombang 2-10 μm diletakkan setinggi 20 cm diatas objek. Tegangan suplai diberikan bervariasi: U1 = 193,7 Volt (pwm200) dan U2 = 182,3 Volt (pwm180).

Sensor-1 ditempatkan di dalam agar-agar, 1 cm dibawah permukaan untuk mengukur temperatur di dalam bahan non-biologis (T_{core}) dalam satuan C. Sebagai data pelengkap, di permukaan agar-agar ditempatkan juga sensor-2 untuk mengukur temperatur di permukaan (T_{surface}) dalam satuan $^{\circ}\text{C}$, dan dalam inkubator untuk mengukur temperatur udara (T_{air}) dalam satuan $^{\circ}\text{C}$, sedangkan kelembaban relatif dijaga pada rentang nilai antara 40% s.d. 70%. Pengambilan data dilakukan pada 3 umbilikus yang masing-masing terdiri dari 3 bagian sampel.

Analisis data

Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas dan homogenitas menggunakan metode Kolmogorov-Smirnov. Selanjutnya data dianalisis menggunakan uji korelasi, regresi dan uji-t untuk melihat pola hubungan antara FIR dan temperatur pada umbilikus dan gel sebagai representasi objek biologis dan non-biologis (10).

HASIL

Uji normalitas menggunakan metode Kolmogorov-Smirnov dilakukan pada data hasil pengukuran temperatur pada umbilikus dan gel yang disinari dengan dua besaran tegangan FIR yang berbeda. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa sebaran data mengikuti kurva normal.

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa rerata temperatur di dalam umbilikus yang disinari FIR dengan suplai daya 182,3 V adalah $38,6041 \pm 6,4591$, sedangkan rerata temperatur di dalam umbilikus yang disinari FIR dengan suplai daya 193,7 V adalah $38,8952 \pm 6,5793$.

Pada uji regresi terdapat hubungan yang signifikan antara FIR dengan temperatur pada umbilikus, dengan angka hubungan 0,988 dan 0,981 ($p < 0,001$). Besarnya pengaruh FIR terhadap temperatur dalam umbilikus dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut:

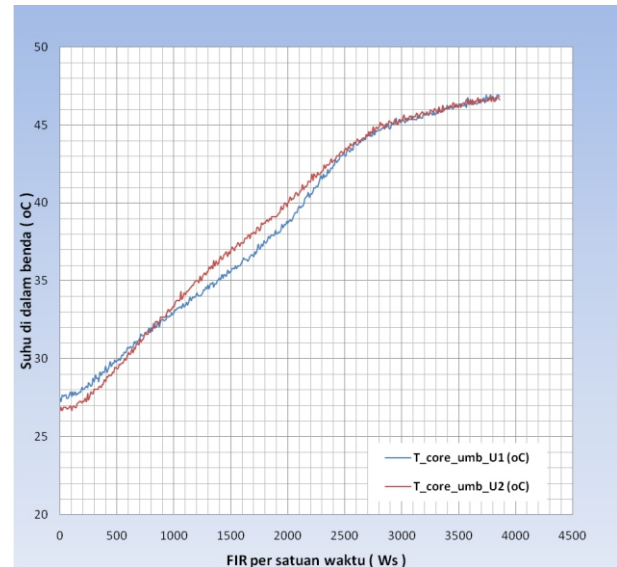
$$T_{\text{umb_U1}} = 27,6 + 0,00554 \text{ FIR}$$

$$T_{\text{umb_U2}} = 27,8 + 0,00560 \text{ FIR}$$

T adalah temperatur pada gel, sedangkan FIR adalah intensitas sinar far infrared.

Terdapat perbedaan temperatur yang signifikan antara umbilikus yang disinari FIR sebesar 182,3 V dengan yang disinari FIR sebesar 193,7 V ($p < 0,001$) ($t_{\text{hitung}} > t_{\text{tabel}}$).

Pada Gambar 3 dapat diketahui bahwa pola hubungan FIR dengan temperatur pada umbilikus berbentuk kurva sigmoid.



Gambar 3. Pola hubungan FIR dan temperatur bahan umbilikus dengan variasi suplai daya U1 dan U2.

Pada percobaan menggunakan gel, didapatkan rerata temperatur di dalam gel yang disinari FIR dengan suplai daya 182,3 V adalah $33,4609 \pm 5,0251$, sedangkan reratanya pada suplai daya 193,7 V adalah $33,5105 \pm 4,9884$. Pada uji korelasi didapatkan hubungan yang signifikan antara FIR dengan temperatur pada gel, dengan angka hubungan 0,986 dan 0,989 ($p < 0,001$).

Besarnya pengaruh FIR terhadap temperatur pada gel dinyatakan dengan persamaan:

$$T_{\text{gel_U1}} = 24,9 + 0,00430 \text{ FIR}$$

$$T_{\text{gel_U2}} = 25,0 + 0,00428 \text{ FIR}$$

dimana T adalah temperatur pada gel, sedangkan FIR adalah intensitas sinar *far infrared*.

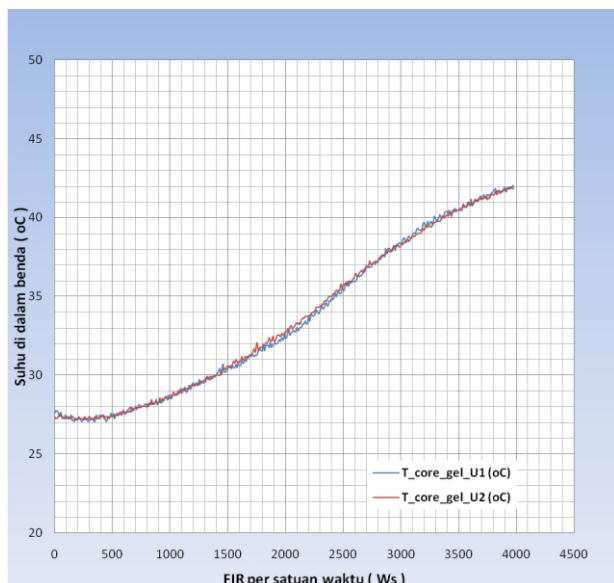
Pada uji t, didapatkan perbedaan temperatur yang signifikan antara gel yang disinari FIR sebesar 182,3 V dengan yang disinari FIR sebesar 193,7 V ($p < 0,001$) ($t_{\text{hitung}} > t_{\text{tabel}}$).

Pada Gambar 4 dapat diketahui, bahwa pola hubungan FIR dengan temperatur pada gel berbentuk kurva eksponensial.

Dari kedua Gambar 3 dan 4, terlihat bahwa pola hubungan FIR dengan temperatur pada kedua variasi suplai daya yang berbeda, menunjukkan kecenderungan mempunyai hasil yang sama. Pada umbilikus, pola hubungan FIR dan temperatur bahan mengikuti pola sigmoid. Pada paruh waktu pertama kurva berbentuk eksponensial-naik, disusul pada paruh waktu kedua kurva menuju titik saturasi (kondisi stabil), kurva berbentuk eksponensial turun.

Pada gel, pola hubungan FIR dan temperatur

gel mengikuti pola eksponensial, dimana pada paruh waktu pertama, kurva menunjukkan eksponensial-naik, dan pada paruh waktu kedua kurva masih menunjukkan kecenderungan untuk terus naik.



Gambar 4. Pola hubungan FIR dan temperatur bahan gel dengan variasi suplai daya U1 dan U2.

Jika data pada umbilikus dan gel dibagi dalam dua fragmen, yaitu fragmen 1 (pada detik ke-0 sampai detik ke-1990) dan fragmen 2 (mulai detik ke-2000 sampai detik ke-4000), kemudian dianalisis menggunakan SPSS untuk melihat kecenderungan pada kedua objek, maka didapatkan hasil korelasi kuat yang signifikan ($r=0,972$)

Dengan demikian secara umum dapat dikatakan bahwa, pada paruh waktu pertama, grafik hubungan antara FIR dengan peningkatan temperatur baik pada umbilikus, maupun gel menunjukkan kecenderungan yang sama, yaitu pola grafik eksponensial-naik.

Pola hubungan FIR dengan temperatur pada umbilikus dan gel pada paruh waktu kedua menunjukkan grafik dengan pola yang berbeda, yaitu pada umbilikus berpola eksponensial-turun, sedangkan pada gel berpola linear.

DISKUSI

Dalam penelitian ini, ditemukan fakta bahwa, pola hubungan FIR dan temperatur pada bahan umbilikus berbeda dengan pola hubungan FIR dan temperatur pada bahan gel. Pola hubungan pada umbilikus mengikuti kurva sigmoid yang terdiri dari kurva eksponensial-naik, dan diikuti dengan tahap saturasi atau *steady state* menuju ke keadaan stabil. Sedangkan pola hubungan pada gel mengikuti kurva eksponensial-naik dan seterusnya hingga batas waktu yang tak terbatas, tanpa ada indikasi menuju keadaan saturasi atau stabil.

Kurva sigmoid pada umbilikus, jika dianalisa sebenarnya merupakan grafik yang terdiri dari dua fragmen. Fragmen pertama, yaitu waktu pada paruh pertama, merupakan grafik eksponensial-naik, dan

fragmen kedua, yaitu waktu pada paruh kedua adalah kurva eksponensial-turun. Sementara pada gel, yang diberikan penyinaran FIR dengan intensitas seperti pada umbilikus secara kontinyu, hanya memiliki satu fragmen, yaitu eksponensial-naik saja tanpa diikuti dengan grafik eksponensial turun.

Arah pembahasan yang dapat dikemukakan adalah, bahwa bahan non-biologis yang terdiri atas komposisi material tertentu dengan persentase komposisi yang ideal mungkin dapat direayasa sehingga dapat mirip dengan bahan biologis. Mekanisme kompensasi umbilikus untuk meredam panas dapat terjadi melalui proses intraseluler yang terdapat dalam struktur umbilikus. Adanya protein fungsional intraseluler umbilikus mampu meredam paparan panas, hal ini diduga merupakan sifat protein yang dapat berperan sebagai *heat reseptor/sensor/regulator*. Mekanisme ini tidak hanya diperankan oleh satu macam protein saja, tetapi oleh kompleks protein fungsional.

Protein fungsional mempunyai aktifitas enzimatik yang berperan sebagai katalisator dalam sebuah reaksi kimia. Enzim merupakan rantai asam amino dalam struktur tiga dimensi, yang secara kimiawi terdiri dari karbon, hidrogen, oksigen, nitrogen dan sedikit belerang. Kerja enzim dipengaruhi oleh pH, temperatur, dan kekuatan ionik (11). Jika panas terus diberikan pada enzim, maka sampai batas waktu tertentu enzim akan mengalami denaturasi dan grafik akan kembali mengikuti eksponensial-naik (12). Sejalan dengan hal ini, jika penyinaran FIR juga terus diberikan pada umbilikus, maka sampai batas waktu tertentu dimungkinkan umbilikus akan kembali dan memberikan gambaran kurva eksponensial-naik.

Pemikiran lain adalah umbilikus memiliki komposisi matriks ekstraseluler yang tersusun atas *Wharton's jelly*, substansi yang sebagian besar tersusun dari *mucopolysaccharides*. Struktur *mucopolysaccharides* berbentuk molekul gula rantai panjang atau lebih lazim disebut *glycosaminoglycans* (GAG). GAG adalah rantai panjang *polysaccharides* yang terdiri dari beberapa *disaccharide* (13). GAG dengan komposisi dan struktur ideal, jika diberikan penyinaran FIR juga dapat menampilkan perilaku biologis.

Pada matriks ekstraseluler terdapat proteoglikan dan glikoprotein seperti kolagen, elastin, fibrilin, dan lain-lain. Struktur kolagen terdiri atas rantai protein tripel helik yang merupakan protein utama pada jaringan mukosa dan jaringan konektif dengan sedikit karbohidrat (14). Paparan panas pada kolagen dapat menyebabkan perubahan struktur kolagen dan mengakibatkan menurunnya daya hantar panas. Hal ini diperkirakan dimulai pada fragmen kedua dari kurva, sehingga kemudian akan memberikan gambaran eksponensial-turun.

Bahan sintetik yang berfungsi sebagai simulator bahan biologis dapat dibuat dengan jalan mengetahui faktor-faktor yang diperlukan agar bahan sintetik (gel) dapat meniru karakteristik bahan biologis (umbilikus). Gel sebagai bahan sintetik yang digunakan dalam penelitian ini memiliki komposisi tepung agar-agar dan tepung vanila, dengan kandungan nutrisi fat 0,05%, karbohidrat 1,82%,

Dietary fiber 23,52%, protein 0,02%, kalsium 7,56%, dan iodine 0,11%.

Bahan sintetik yang memiliki komposisi dan karakteristik sifat sama seperti bahan biologis dapat memiliki pola hubungan antara FIR dan temperatur yang sama, yaitu pola sigmoid (memiliki fragmen eksponensial-naik dan fragmen eksponensial-turun).

Untuk dapat mewujudkan model gel yang dapat mensimulasikan bahan biologis, maka diperlukan kajian mengenai komposisi gel. Salah satu disiplin ilmu yang dapat digunakan adalah teknologi nano, yaitu suatu bidang ilmu dan teknik untuk menyusun dan mengontrol atom demi atom atau molekul demi molekul untuk merangkai "new world". *Nanoscience* adalah ilmu yang mempelajari tentang sifat-sifat bahan/objek dan fenomena alam yang terjadi dalam ukuran di bawah 100 nanometer ($1\text{nm} = 10^{-9}\text{m}$).

Jika konsep diatas dapat terwujud, maka keterbatasan mendapatkan bahan biologis yang ketersediaannya sulit diperoleh, dapat diatasi dengan bahan gel sintesis. Hal ini sangat diperlukan guna mendukung terwujudnya ide penelitian yang ingin membuktikan bahwa FIR mempengaruhi temperatur bahan biologis melalui dinamika metabolisme tubuh.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan pengaruh FIR yang signifikan terhadap pola peningkatan temperatur bahan biologis (umbilikus) pada daya input 182,3 V dan 193,7 V. Demikian pula yang terdapat pada bahan non-biologis (gel).

Pola hubungan FIR dengan temperatur bahan biologis mengikuti kurva sigmoid, sedangkan pola hubungan FIR dengan temperatur bahan non-biologis mengikuti kurva eksponensial.

Bahan non-biologis (sintesis) dapat direkayasa agar dapat meniru karakteristik bahan biologis dengan kandungan material dan desain yang sama seperti bahan biologis.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Clayton, Roderick K. *The Physical Part*. Di dalam: *Light and Living Matter: A Guide to the Study of Photobiology*. Vol. 1. New York: McGraw-Hill Book Company; 1970.
2. Sang W. *Reverse Aging*. 20th Printing. Miami, Florida: Jsp Publishing; 2006.
3. Schoonover KL. *The Miracle Lamp*. Di dalam: *Pain Free with Far Infrared Mineral Therapy*. Universe Online Publishing; 2003.
4. Toyokawa H, Matsui Y, Uhara J, et al. *Promotive Effects of Far-Infrared Ray on Full-Thickness Skin Wound Healing in Rats*. *Exp. Biol. Med.* 2003; 228(6):724-9.
5. Yu SY. *Biological effect of far-infrared therapy on increasing skin microcirculation in rats*. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. 2006; 22(2).
6. Duling BR, Klitzman B. *Local control of*

microvascular functions: Role in tissue oxygen supply. *Annual Review of Physiology*. 1980; 42: 373-382.

7. Masuda A, Miyata M, Kihara T, et al. *Repeated sauna therapy reduces urinary 8-epi-prostaglandin F (2alpha)*. *Jpn. Heart J.* 2004; Mar; 45(2): 297-303.
8. Ishibashi J, Yamashita K, Ishikawa T, et al. *The effect inhibiting the proliferation of cancer cells by far-infrared radiation (FIR) are controlled by the basal expression level of heat shock protein (HSP) 70A*. *Med. Oncol.* 2008; 25(2): 229-37.
9. Lin CC, Chang CF, Lai MY, et al. *Far-infrared therapy: A novel treatment to improve access blood flow and unassisted patency of arteriovenous fistula in hemodialysis patients*. *J Am Soc Nephrol.* 2007. Mar; 18(3): 985-92.
10. Kuswadi dan Mutiara E. *Statistik Berbasis Komputer untuk Orang-Orang NonStatistik*. Jakarta : PT. Elex Media Komputindo; 2004.
11. Delvin TM. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. Third Ed. New York: Wiley-Liss; 1992.
12. Murray KR, Granner, Mayes, Rodwell. *Biokimia Harper*. ed 25. Jakarta: EGC; 2003.
13. Raman R, Sasisekharan V, Sasisekharan R. *Structural Insight into Biological Roles of Protein-Glycosaminoglycan Interactions*. *Elsivier. Chemistry & Biology*. 2005; 12: 267-277.
14. Fratzl P. *Collagen: Structure and Mechanics*. New York: Springer; 2008.