

**PENGARUH PEMBERIAN SIMUNOX
TERHADAP KADAR INTERFERON GAMMA (IFN-) PADA
MENCIT SWISS**

**THE EFFECT OF SIMUNOX
ON THE INTERFERON - GAMMA (IFN-) LEVEL OF SWISS MICE**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**ADITYA PARAMITHA ANDINI
G2A 006 002**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN
2010**

**PENGARUH PEMBERIAN SIMUNOX
TERHADAP KADAR INTERFERON GAMMA (IFN-)
PADA MENCIT SWISS**

Aditya Paramitha Andini¹, Edi Dharmana²

ABSTRAK

Latar Belakang : Tubuh manusia memiliki sistem imunitas yang berlapis-lapis. Mediator, yang disebut sitokin, berperan dalam mengendalikan respon imun. Salah satu contoh sitokin tersebut adalah interferon- (IFN-) yang diproduksi oleh limfosit T setelah mendapat rangsangan dari antigen spesifik. Simunox merupakan produk herbal produksi PT. Sido Muncul yang dapat berperan sebagai imunostimulan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian Simunox terhadap respon imun mencit Swiss yang diukur dengan parameter kadar IFN-.

Metode : Penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* dengan menggunakan mencit Swiss umur 12 minggu berat 150-200 gram sebanyak 20 ekor dibagi menjadi 5 kelompok : K (tanpa diberi Simunox), P1 (Simunox dosis 0,04 ml), P2 (Simunox dosis 0,08 ml), P3 (Simunox dosis 0,16 ml). Kemudian mencit diterminasi. Kadar IFN- diperiksa melalui hasil kultur limpa mencit. Hasil dianalisa dengan menggunakan program *SPSS 16.00 for Windows*.

Hasil : Uji *Kruskall Wallis* didapatkan $p=0,015$, dan dengan uji *Mann-Whitney* terjadi perbedaan yang bermakna pada simunox dosis 0,16

Kesimpulan : Simunox dengan dosis 0,16 ml memberikan pengaruh terhadap kadar IFN- mencit Swiss.

Kata kunci : Imunitas, IFN-, Simunox.

1. Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
2. Staf Pengajar Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

THE EFFECT OF SIMUNOX ON THE INTERFERON - GAMMA (IFN-) LEVEL OF SWISS MICE

Aditya Paramitha Andini¹, Edi Dharmana²

ABSTRACT

Background : *Human body has multi layered immune system. Mediators, also known as cytokines, play a role in controlling immune response. One of the cytokines is interferon- (IFN-) which is produced by T lymphocyte after the stimulation of specific antigen. Simunox is a herbal product from PT. Sido Muncul which can have immunostimulator effect.*

Objectives : *This study was aimed to investigate the effect of Simunox on the IFN-level of Swiss mice.*

Method : *This research was an experimental study using the post test only controlled group design. The samples were 20 Swiss mice that were randomly divided into four groups which were the control group (K) that had been given aquadest, and the treatment group (P1, P2, and P3) that had been given simunox in 0,04 ml, 0,08 ml, and 0,16 ml via gastric sonde. The result was evaluated by comparing the observation result between the control and treatment groups. ROI examination was evaluated by NBT reduction. The data were described in table and picture, and were continued by Kruskall Wallis test and Mann-Whitney test with SPSS for Windows 16.00.*

Result: *Kruskall Wallis test showed $p=0,015$, and with the Mann-Whitney test there was a significant difference of simunox dose of 0,16ml*

Conclusion : *Simunox dosage 0,16 ml gives significant difference of the IFN- level of Swiss mice.*

Keywords: immunity, IFN-, Simunox.

- 1. Undergraduate student, Faculty of Medicine Diponegoro University*
- 2. Staff of Parasitology Department, Faculty of Medicine Diponegoro University*

PENDAHULUAN

Tubuh manusia memiliki sistem imun yang berlapis-lapis dan kompleks untuk melindungi tubuh dari unsur-unsur patogen. Beberapa upaya dari sistem imunitas tubuh untuk menghadapi invasi patogen antara lain adalah dengan melalui proliferasi dan diferensiasi limfosit sehingga menjadi sel yang mampu bereaksi dengan unsur-unsur patogen, proses fagositosis makrofag untuk menghancurkan unsur-unsur patogen, dan peranan mediator-mediator yang disebut sitokin dalam mengendalikan respon imun. Salah satu contoh sitokin tersebut adalah interferon- (IFN-) yang diproduksi oleh limfosit T setelah mendapat rangsangan dari antigen spesifik.¹

Interferon- γ (IFN- γ) adalah sitokin yang disekresi oleh limfosit Th1, sel NK, dan limfosit Tc, dengan sumber utama adalah limfosit Th1. IFN- γ disekresi oleh limfosit T setelah dirangsang antigen spesifik. Mekanisme perlindungan terhadap tubuh yang dilakukan IFN- γ terjadi melalui reseptor di membran sel dan dengan mengaktifkan gen yang memacu sel untuk memproduksi protein antivirus. IFN- γ merupakan aktivator utama makrofag untuk memacu fagositosis, *oxydative burst* dan *reactive nitrogen intermediate* (RNI) untuk *intracellular killing*.^{1,2-6}

Salah satu cara meningkatkan respon imun adalah dengan memberikan suatu stimulus atau imunostimulan. Simunox merupakan produk herbal produksi PT. Sido Muncul yang dapat berperan sebagai imunostimulan. Simunox mengandung ekstrak tanaman obat berkhasiat yang komponennya hampir sama dengan Tolak Angin Cair antara lain *Amomi fructus* (kapulogo), *Foeniculli fructus* (adas), *Isorae fructus* (aayu ulet), *Myristicae semen* (pala), *Burmanni cortex* (manis jangan), *Centellae herba* (pegagan), *Caryophylli fructus* (cengkeh), *Parkiae semen* (kedawung), *Oryza sativa* (beras), *Menthae arvensitis herba* (poko), *Zingiberis rhizoma* (jahe), *Usneae thallus* (kayu angin), *Phyllanthi herba* (meniran), dan *Mel depuratum*.⁷ Pada Simunox terdapat tambahan *Phyllanthi herba* (meniran) yang telah banyak dilaporkan sebagai imunostimulan.^{8,9}

Pada penelitian sebelumnya telah terbukti bahwa Tolak Angin Cair dengan percobaan pada manusia dapat meningkatkan prosentase sel T perifer dan IFN- yang berarti kandungan Tolak Angin Cair mampu menjadi imunostimulan karena IFN- merupakan sitokin yang memiliki kemampuan untuk mengaktivasi makrofag.¹⁰

Meniran meningkatkan aktivitas makrofag dalam memfagositosis bakteri dan menetralkan racun yang masuk ke dalam tubuh. Meniran juga meningkatkan aktivitas sel NK serta jumlah limfosit T.¹¹ Pada penelitian sebelumnya, pemberian ekstrak meniran secara per oral pada mencit mempengaruhi kemotaksis serta sekresi beberapa sitokin pada sel-sel imunogenik, antara lain TNF- α .¹²

Herbal yang mempunyai kemampuan sebagai penghangat tubuh seperti *Zingiberis rhizoma* (jahe), *Menthae arvensitis herba* (poko), dan *Caryophylli fructus* (cengkeh) juga dapat meningkatkan sistem imun karena menstimulasi metabolisme sel.¹³ Minyak *Caryophylli folium* (cengkeh) telah dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan *Aspergillus sp.* sejenis jamur penghasil aflatoksin.¹⁴

Penelitian ini mengamati, apakah pemberian Simunox dapat meningkatkan kadar IFN- mencit *Swiss*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian Simunox terhadap kadar IFN- mencit *Swiss* serta membandingkannya dengan kelompok kontrol.

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek Simunox terhadap kadar IFN-, meningkatkan pemanfaatan obat tradisional, dan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut. Efek Simunox terhadap fungsi fagositosis makrofag belum pernah diteliti sebelumnya.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari sampai Mei 2010, mencit dipelihara di ruang pemeliharaan hewan coba Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Isolasi splenosit dan pemeriksaan kadar IFN- berlangsung di Laboratorium CEBIOR dan Drug Screening Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penelitian ini dilaksanakan secara eksperimental dengan desain *The Post Test-Only Control Group Design*, menggunakan mencit *Swiss* jantan yang telah dikembangkan di laboratorium UPHP UGM Yogyakarta, dengan kriteria inklusi umur 3 bulan, berat badan 40 gram, dalam keadaan sehat tanpa abnormalitas anatomi yang tampak, serta aktivitas dan tingkah laku normal. Sedangkan kriteria eksklusi mencit mati sebelum dilakukan observasi.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian Simunox dengan variasi dosis 0,04 ml; 0,08 ml; dan 0,16 ml, skala numerik. Variabel tergantung penelitian ini adalah kadar IFN-, skala numerik. Pemberian Simunox adalah pemberian Simunox sachet produksi PT. Industri Jamu dan Farmasi Sido Muncul dengan dosis 1 X 1 perhari peroral dengan sonde lambung. Kadar IFN- diukur dari hasil gerusan limpa mencit Swiss yang dibuat sampel berupa supernatan (yang berasal dari kultur splenosit selama 72 jam) kemudian direaksikan dengan reagen, sampel, dan standar sesuai prosedur pemeriksaan dan dibaca dengan microplate reader. Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer hasil penelitian yaitu kadar IFN- pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Mencit swiss sebanyak 20 ekor (berdasarkan kriteria WHO untuk penelitian dengan mempergunakan herbal jumlah mencit adalah lima ekor per-kelompok perlakuan.¹⁵) diadaptasikan selama 7 hari, hari berikutnya mencit dibagi secara *simple random sampling* menjadi 4 kelompok yaitu satu kelompok kontrol (K) yang diberi aquades dan tiga kelompok perlakuan dengan dosis Simunox bervariasi. Kelompok perlakuan 1 (P1) dosis simunox 0,04 ml, kelompok perlakuan 2 (P2) dosis Simunox 0,08 ml, dan kelompok perlakuan 3 (P3) dosis Simunox 0,16 ml. Mencit diberi perlakuan selama seminggu, pada hari ke-8 dilakukan terminasi dan isolasi splenosit.

Hasil penghitungan kadar IFN- selanjutnya diolah dan dilakukan analisa statistik analitik dan deskriptif. Dalam analisis deskriptif dihitung kecenderungan sentral dan sebaran, dan disajikan dalam bentuk diagram *box-plot*. Selanjutnya dinilai normalitas dengan uji *Saphiro-Wilk*. Jika distribusi data dinilai normal maka dilanjutkan ke uji hipotesis dengan uji *one way analysis of variance (ANOVA)* yang dilanjutkan dengan uji *Post hoc-Bonferroni*. Apabila distribusi data dinilai tidak normal maka uji hipotesis dilakukan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Batas nilai yang dianggap signifikan dalam penelitian adalah jika $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

HASIL

Penelitian dilakukan di laboratorium CEBIOR FK Undip pada minggu kedua Februari 2010 – pertengahan Mei 2010 dengan menggunakan 28 ekor mencit Swiss jantan.

Setelah penelitian dilakukan, hasil yang didapatkan dengan menggunakan uji statistik deskriptif ialah sebagai berikut :

Tabel 1. Nilai statistik kadar interferon gamma pada setiap kelompok perlakuan.

<i>Kelompok perlakuan</i>	<i>Rerata</i>	<i>Median</i>
Kontrol	1.72 ± 0.83	2.06
Simunox dosis 0,04	2.16 ± 0.10	2.06
Simunox dosis 0,08	39.02 ± 5.85	2.18
Simunox dosis 0,16	0.69 ± 0.77	0.23

Tabel diatas menunjukkan nilai rerata kadar interferon gamma pada masing- masing kelompok perlakuan. Kelompok 1 (kontrol) dengan nilai rerata 1.72 ± 0.83. Kelompok 2 (Simunox 0,04) menunjukkan nilai rerata 2.16 ± 0.10. Kelompok 3 (Simunox 0,08) mempunyai nilai rerata 39.02 ± 5.85. Dan kelompok 4 (simunox 0,16) mendapat nilai rerata 0.69 ± 0.77.

Distribusi data diuji menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data tidak normal ($p < 0,05$) pada kelompok kontrol ($p = 0,003$), kelompokdosis 0,04 ($p = 0,000$), dan kelompok dosis 0,08 ($p = 0,034$).

Gambar 1. Box plot distribusi data menggunakan uji *Saphiro-Wilk*

Gambar boxplot menunjukkan median tidak semua berada ditengah hanya simunox dosis 0,16 yang berada digaris tengah. Hal ini berarti hanya distribusi data pada kelompok dosis 0,16 yang memiliki distribusi data normal, sedangkan kelompok kontrol, dosis 0,04, dan dosis 0,08 memiliki distribusi data tidak normal.

Berdasarkan data diatas karena terdapat data yang berdistribusi tidak normal maka uji statistik dilanjutkan ke uji *Kruskal- Wallis*.

Tabel 2. Nilai masing-masing perlakuan dengan Uji *Kruskal- Wallis*

<i>Hasil pembacaan</i>	
<i>Preparat</i>	
Chi-square	14.021
Df	5
Asym.sig	.037

Uji statistik *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Hal ini terlihat dari nilai $p=0,037$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan bermakna pada paling tidak dua kelompok perlakuan.¹⁶ Analisis data diteruskan menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok dan diperoleh hasil sebagai berikut:

Tabel 3. Nilai p antar kelompok perlakuan dengan uji *Mann-Whitney*

<i>KELOMPOK</i>	<i>N</i>	<i>Kontrol</i>	<i>Simunox</i>	<i>Simunox</i>	<i>Simunox</i>
<i>PERLAKUAN</i>			<i>0,04</i>	<i>0,08</i>	<i>0,16</i>
Kontrol	5	-	0,576	0,459	0,055
Simunox 0,04	5	0,576	-	0,746	0,007*
Simunox 0,08	5	0,459	0,746	-	0,028*
Simunox 0,16	5	0,055	0,007*	0,028*	-

*Hasil uji *Mann-Whitney* bermakna jika $p < 0,05$

Uji *Mann-Whitney* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok Simunox dosis 0,04 dengan Simunox dosis 0,16 ($p=0,007$) dan kelompok Simunox dosis 0,08 dengan kelompok Simunox dosis 0,16 ($p=0,028$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan tidak didapatkan perbedaan bermakna di antara kelompok-kelompok perlakuan, terkecuali antara kelompok Simuox dosis 0,04 dengan Simunox dosis 0,16 ($p=0,007$) dan kelompok Simunox dosis 0,08 dengan kelompok Simunox dosis 0,16 ($p=0,028$).

Ada beberapa kemungkinan pada penelitian ini yang menyebabkan pada dosis tertentu kadar IFN- tidak signifikan. Salah satu kemungkinannya adalah dosis yang diberikan belum cukup untuk memberikan efek atau pengaruh. Untuk menimbulkan efek obat dengan intensitas tertentu pada populasi, diperlukan satu kisaran dosis karena dengan besarnya dosis, obat yang mencapai reseptor dan berinteraksi dengan reseptor pun akan lebih banyak sehingga mampu memberikan pengaruh atau efek.¹⁷ Dapat dilihat bahwa dosis yang memberikan pengaruh pada kadar IFN- mencit Swiss adalah dosis 0,16 ml. Dosis 0,16 ml pada penelitian ini merupakan dosis tertinggi yang diberikan. Ini berarti dosis 0,16 ml sudah melewati ambang batas dosis yang mampu memberikan pengaruh.

Komponen Simunox hampir sama dengan komponen Tolak Angin Cair. Pada Simunox terdapat tambahan komponen ekstrak *Phyllanthi herba* (meniran). Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Prof. Dr. Edi Darmana, dkk dengan judul “Pengaruh Pemberian Tolak Angin Cair terhadap Jumlah Sel T, Kadar IFN- γ , dan IL-4.” menyatakan bahwa Tolak Angin Cair dengan pemberian 2 x 1 sachet per hari selama tujuh hari terbukti dapat meningkatkan rasio IFN- / IL-4 secara signifikan.¹⁰ Hal ini bisa disebabkan karena dosis yang diberikan pada penelitian tersebut telah melewati ambang minimal dosis yang dapat memberikan efek. Akan tetapi pada Simunox mungkin dibutuhkan suatu dosis tertentu yang dapat memberikan pengaruh terhadap kadar IFN- ketika Tolak Angin Cair dan meniran disatukan dalam sebuah ekstrak yang mungkin dosis tersebut dapat berbeda dengan dosis pemberian Tolak Angin Cair tunggal atau pun meniran tunggal.

Penelitian sebelumnya mengenai meniran juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak meniran secara per oral pada mencit mempengaruhi kemotaksis serta sekresi beberapa sitokin pada sel-sel imunogenik, antara lain TNF- α .¹² Pada penelitian berjudul “Pengaruh Pemberian *Phyllanthus niruri* L terhadap Respon Imunitas Seluler Mencit *balb/c* yang Diinfeksi dengan *Salmonella typhimurium*” yang dilakukan dr. Ima Arum Lestari juga memiliki hasil bahwa *Phyllanthus niruri* L meningkatkan jumlah limfosit teraktivasi dan kemampuan fagositosis makrofag secara bermakna ($p=0,003$ dan $p=0,001$).¹⁸

Penelitian tersebut memiliki induksi yakni kuman *Salmonella typhimurium* sedangkan penelitian Simunox tidak memiliki induksi kuman.

Untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian mengenai toksisitas dari simunox. Penelitian mengenai dosis bertingkat lagi dengan menggunakan dosis 0,16 sebagai dosis terendah juga dapat dilakukan untuk mengetahui apakah peningkatan dosis berbanding lurus dengan kadar IFN-. Penelitian menggunakan induksi kuman juga dapat dilakukan untuk melihat efek Simunox terhadap sistem imun pada keadaan tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baratawidjaja KG, Rengganis I. Imunologi Dasar. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009
2. Abbas KA, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders Company; 2007.
3. [Nathan CF](#), [Tsunawaki S](#). Secretion of Toxic Oxygen Products by Macrophages: Regulatory Cytokines and Their Effects on the Oxidase. Ciba Found Symp. 1986 [cited 2010 Jan 23] 118:211-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3089712>
4. Parslow TG, Stites DP, Terr AI. Medical Immunology. 10th ed. San Fransisco: Lange Medical Book; 2003.
5. [Boehm U](#), [Klamp T](#), [Groot M](#), [Howard JC](#). Cellular Responses to IFN-Gamma. Annu Rev Immunol [serial on the internet]. 1997 [cited 2010 Jan 23] 15:749-95. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9143706?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_SingleItemSuppl.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=2&log\\$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9143706?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_SingleItemSuppl.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=2&log$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed)
6. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. IFN- γ : An Overview of Signals, Mechanisms, and Functions. J Leukoc Biol. 2004 [cited 2010 Jan 23] 75:163-189. Available from: <http://www.jleukbio.org/cgi/content/full/75/2/163>

7. Sido Muncul. Komposisi dan Kegunaan Jamu Tolak Angin [homepage on the internet]. c2010 [updated 2004; cited 2010 Jan 15]. Available from: <http://sidomuncul.com/index.php>
8. Kardian A, Kusuma FR. Meniran Penambah Daya Tahan Tubuh Alami. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2004.
9. Rudiyanto, W. Efek Ekstrak Etanolik Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap Aminotransferase Hati setelah Pemberian Karbon Tetraklorida. 2007 [cited 2010 Jan 16] Available from: http://digilib.unila.ac.id/files/disk1/29/laptunilapp-gdl-res-2008-waluyorudi-1403-2007_lp_-1.pdf
10. Dharmana E, dkk. Pengaruh Pemberian Tolak Angin Cair terhadap Jumlah Sel T, Kadar IFN- γ , dan IL-4. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2007.
11. Roes. Mengenal Produk Imunostimulan [homepage on the internet]. c2007 [updated 2009 Feb 9; cited 2010 Jan 25]. Available from: <http://piogama.ugm.ac.id/index.php/2009/02/mengenal-produk-imunostimulan/>
12. Sukmanadi M. Isolasi dan Identifikasi Bahan Aktif *Phyllanthus niruri* L sebagai Immunostimulator dalam Upaya Mencari Obat Antisterilitas [homepage on the internet]. c2003 [updated 2007 Apr 2; cited 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.adln.lib.unair.ac.id/go.php?id=gdlhub-gdl-res-2007-sukmanadim-4092&node=556&start=6&PHPSESSID=6c1784a347f723a344115bf159462dcf>
13. Suhirman S, Winarti C. Prospek dan Fungsi Tanaman Obat sebagai Immunomodulator [homepage on the internet]. c2009 [updated 2009 Aug 21; cited 2010 Jan 25]. Available from: http://balittro.litbang.deptan.go.id/ind/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=0&Itemid=9&limitstart=36
14. Kusniati VA. Kajian Ekstrak Kencur, Daun Mimba, Daun Cengkeh dan Cara Aplikasinya terhadap Insidensi Serangan Patogen Penyakit Busuk Pangkal Batang (bpb) (*Phytophthora capsici* Leonienmend alizade and tsao) Tanaman Lada [homepage on the internet]. 2008 [cited 2010 Jan 25]. Available from: http://digilib.uns.ac.id/abstrak.pdf.php?d_id=4990
15. World Health Organization. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine [homepage on the internet].

c2009 [updated 2009 Dec 9; cited 2010 Jan 26]. Available from:

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/11.3.html>

16. Dahlan, MS. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 4. Jakarta: Salemba Medika; 2009.

17. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan Terapeutik. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.

18. Lestarini, IA. Pengaruh Pemberian Phyllanthus niruri L terhadap Respon Imunitas Seluler Mencit balb/c yang Diinfeksi dengan Salmonella typhimurium. [homepage on the internet]. c2008 [cited 2010 Aug 2]. Available from:

http://eprints.undip.ac.id/17768/1/Ima_Arum_Lestarini.pdf