



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK VALERIAN  
TERHADAP GAMBARAN DARAH TEPI LEUKOSIT TIKUS  
WISTAR**

*THE EFFECTS OF VALERIAN ON LEUKOCYTES OF WISTAR RAT PERIPHERAL  
BLOOD APPEARANCE*

**ARTIKEL ILMIAH**

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

**ROY JANSEN SINAGA  
G2A006166**

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

# PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK VALERIAN TERHADAP GAMBARAN DARAH TEPI LEUKOSIT TIKUS WISTAR

Roy Jansen Sinaga<sup>1</sup>, Ratna Damma Purnawati<sup>2</sup>

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Valerian (*Valeriana officinalis*) merupakan tanaman obat tradisional yang digunakan untuk mengobati anxietas dan insomnia. Tanaman ini memiliki banyak kandungan aktif, salah satunya asam amino arginin. Arginin dapat meningkatkan jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan monosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak Valerian secara subkronis terhadap gambaran darah tepi leukosit tikus wistar..

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only controlled group design*. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus wistar sebagai sampel yang kemudian dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yaitu satu kelompok kontrol (K) dan tiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3). K merupakan kelompok kontrol yang tidak diberi ekstrak valerian. P1, P2, dan P3 merupakan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak Valerian sebanyak 9 mg/tikus, 18 mg/tikus dan 36 mg/tikus. Ekstrak Valerian diberi peroral selama 12 minggu. Pada minggu ke-12 dilakukan terminasi, sampel darah diambil untuk dilihat gambaran darah tepi leukosit.

**Hasil:** Data jumlah leukosit, jumlah limfosit dan jumlah monosit menggunakan uji *Kruskal Wallis*, sedangkan data jumlah neutrofil menggunakan uji *Oneway-Annova*. Kesemua data menunjukkan hasil dimana tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P1, P2, P3) dengan nilai  $p > 0,05$  pada uji statistik.

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak Valerian secara subkronis tidak mempengaruhi gambaran darah tepi leukosit tikus wistar.

**Kata kunci:** Valerian, gambaran darah tepi leukosit

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## **THE EFFECTS OF VALERIAN ON LEUKOCYTES OF WISTAR RAT PERIPHERAL BLOOD APPEARANCE**

Roy Jansen Sinaga<sup>1</sup>, Ratna Damma Purnawati<sup>2</sup>

### **ABSTRACT**

**Background:** Valerian (*Valeriana officinalis*) is the traditional medicine plant that's use to treat anxietas and insomnia. This crop has many active contents, one of them the amino acid arginine. Arginine could increase the number of leukocytes, neutrophils, limphocytes and monocytes is base on the book and the previous research. This research aim at knowing the influence of giving of the Valerian extract in a sub-chronic manner against the picture of blood of the bank of rat leukocytes wistar, especially the number of leukocytes, neutrophils, limphocytes and monocytes.

**Method:** The experimental research with the plan post test only controlled group design. This research used 20 wistar rats as the sample that afterwards was divided randomly into four groups: one control group (K) and three treatment groups (P1, P2, P3).. K is the control not given the extract of valerian. P1, P2, and P3 given treatment group were given the extract amounted to 9 mg/the rat, 18 mg/the rat and 36 mg/the rat. The Valerian extract was given peroral for 12 weeks. In the 12th week was carried out termination, the sample of blood were taken to see the appearance of peripheral blood leukocytes samples.

**Result:** The amount of data leukocytes, total lymphocytes and the number of monocytes used Kruskal-Wallis, while data on the number of neutrophils used test Annova Oneway. All data show the result where no significant differences between the control group (K) and treatment groups (P1, P2, P3) with  $p > 0,05$  in statistical test.

**Conclusion:** Giving of the Valerian extract in a sub-chronic manner did not affect the picture of blood of the bank of rat leukocytes wistar.

**Keywords:** valerian, appearance of peripheral blood leukocytes

<sup>1</sup>Student of Medical Faculty Diponegoro University

<sup>2</sup>Lecturer of Department of Histology, Medical Faculty Diponegoro University

## PENDAHULUAN

Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian, atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman.<sup>1</sup> Salah satu tanaman, yaitu valerian (*Valeriana officinalis*) telah digunakan sebagai obat tradisional.<sup>2</sup> Bagian tanaman ini yang digunakan untuk pengobatan ialah rhizome.<sup>3</sup> Valerian bermanfaat untuk mengobati anxietas dan insomnia. Menurut data, di Amerika, valerian merupakan campuran yang paling sering digunakan sebagai terapi untuk mengatasi gangguan tersebut.<sup>2</sup> Studi tentang valerian pada mencit menyatakan, bahwa efek valerian terkait dengan reseptor gamma-aminobutyric acid (GABA) pada batang otak mencit, namun secara fungsional, efek keterikatan tersebut belum diketahui.<sup>4</sup> Valerian memiliki banyak kandungan aktif yang mempengaruhi khasiatnya, di antaranya asam amino seperti *gamma-aminobutyric acid* (GABA), tirosin, arginin, dan glutamin.<sup>5</sup>

Arginin, salah satu senyawa asam amino yang terkandung dalam Valerian, ternyata memiliki efek menstimulasi sistem imun (imunostimulasi). Salah satu komponen sistem imun, yakni Leukosit juga dipengaruhi oleh efek arginin ini.<sup>6</sup> Leukosit merupakan suatu kumpulan sel-sel berinti, yang terlibat dalam pertahanan seluler dan humoral terhadap benda asing. Leukosit sendiri terdiri dari neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit dan monosit.<sup>7</sup>

Pemberian arginin pada hewan percobaan, dilaporkan dapat meningkatkan ukuran timus dan jumlah limfosit.<sup>6</sup> Efek meningkatkan jumlah limfosit ini, disebabkan karena arginin mampu meningkatkan proliferasi limfosit, khususnya limfosit T. Peningkatan proliferasi limfosit oleh arginin tersebut, kemungkinan disebabkan oleh karena arginin mampu meningkatkan ekspresi dari reseptor spesifik yang berperan pada proliferasi sel limfosit dan meningkatkan penggunaan IL-2.<sup>8</sup> Pada penelitian lain, juga dilaporkan bahwa jumlah monosit dan neutrofil meningkat dengan pemberian arginin.<sup>9,10</sup>

Mengetahui bahwa Valerian mengandung asam amino arginin yang dapat mempengaruhi leukosit dan kurangnya penelitian mengenai efek valerian terhadap leukosit, hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak valerian terhadap gambaran darah tepi leukosit tikus wistar. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak valerian terhadap gambaran darah tepi leukosit tikus wistar serta dapat menjadi bahan pertimbangan terhadap penelitian yang lebih lanjut dan studi mengenai penggunaan medis dari valerian.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian yang meliputi beberapa bidang ilmu keilmuan yaitu bidang farmakologi, histologi, patologi klinik dan imunologi.

Penelitian dan pengumpulan data berlangsung kurang lebih empat bulan dengan ruang lingkup tempat yang meliputi Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Laboratorium CITO serta Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penelitian ini ialah penelitian eksperimental laboratorik dengan *Post test only controlled group design* sebagai desain penelitiannya. Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian ekstrak valerian per oral dengan dosis bertingkat. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah gambaran darah tepi leukosit tikus wistar, yang terdiri dari jumlah total leukosit dan hitung jenis leukosit tikus wistar. Hitung jenis leukosit yang dilakukan dalam penelitian ini ialah hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit. Pemeriksaan jumlah total leukosit dalam penelitian ini menggunakan mesin hitung jenis leukosit yang terdapat di Laboratorium CITO Semarang. Untuk pemeriksaan hitung jenis leukosit, dilakukan secara manual. Pertama-tama dibuat preparat darah hapus. Kemudian, diwarnai dengan larutan giemsa. Pemeriksaan hitung jenis leukosit menggunakan perbesaran 100X obyektif.

Sampel yang digunakan ialah tikus wistar jantan sebanyak 20 ekor yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatnya kriteria eksklusi pada sampel. Kriteria inklusi sampel yaitu tikus wistar jantan, berumur delapan minggu, sehat dan tidak ada kecacatan anatomis. Sedangkan, kriteria eksklusi sampel yaitu terdapat kecacatan anatomis selama penelitian dan mati.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini ialah kandang tikus wistar, sonde lambung, alat untuk mengambil darah tikus, neraca O'Housse, botol-botol, alat untuk pemeriksaan darah tepi leukosit. Bahan yang digunakan selain tikus wistar jantan, yaitu ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*), bahan-bahan untuk pemeriksaan darah tepi leukosit, makanan dan minuman tikus wistar.

Data yang diambil merupakan data primer. Sampel, sebanyak 20 ekor tikus wistar jantan diaklimatisasi selama satu minggu. Kemudian, dilakukan randomisasi dan dibagi menjadi empat kelompok, yakni kelompok kontrol (K), Perlakuan satu (P1), Perlakuan dua (P2) dan Perlakuan tiga (P3), dengan lima ekor tikus wistar per kelompok. Perlakuan berlangsung selama tiga bulan. Kelompok kontrol diberi aquadest peroral, kelompok perlakuan satu (P1) diberi ekstrak valerian peroral dengan dosis 9 mg/ekor, kelompok perlakuan dua (P2) diberi ekstrak valerian peroral dengan dosis 18 mg/ekor, dan kelompok perlakuan tiga (P3) diberi ekstrak valerian peroral dengan dosis 36 mg/ekor. Pemberian ekstrak valerian maupun aquadest menggunakan sonde lambung. Pada bulan ketiga dilakukan pengambilan sampel darah *post test* dan dekapitasi tikus wistar. Darah yang diambil, kemudian dilakukan pemeriksaan jumlah total leukosit dan hitung jenis sel neutrofil, limfosit dan monosit.

Data yang telah diperoleh kemudian dioalh dengan program komputer *SPSS 15.0 for Windows*. Data penelitian ini, yang menggunakan skala rasio, dilakukan uji normalitas *Shapiro-wilk*. Jika, didapatkan sebaran data normal dilanjutkan uji *One Way Annova* dan jika distribusi data tidak normal, maka dilakukan uji beda dengan uji *Kruskal-Wallis*.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 20 ekor tikus wistar jantan yang diperoleh dari populasi tikus wistar di Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Yogyakarta. Tidak ada sampel yang *drop out* ataupun dieksklusi. Sampel dibagi menjadi empat kelompok secara acak.. Terminasi seluruh tikus dan pengambilan sampel darah dilakukan setelah tiga bulan perlakuan. Sampel darah tikus wistar yang telah diambil kemudian dilakukan pemeriksaan gambaran darah tepi leukosit dari sampel darah tersebut. Semua data yang diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan program *SPSS 15.0 for Windows*.

Hasil pemeriksaan terhadap jumlah leukosit tampak pada tabel 1:

Tabel 1. Median hasil penghitungan jumlah leukosit

Kelompok perlakuan	Jumlah leukosit		
	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	4,90	3,30	11,70
Perlakuan 1	8,20	6,10	13,50
Perlakuan 2	4,70	3,80	12,80
Perlakuan 3	5,90	3,60	14,40

Data penghitungan jumlah leukosit kemudian diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro-Wilk*, diperoleh hasil bahwa data tersebut memiliki distribusi data yang tidak



normal ( $p < 0,05$ ). Data tersebut memiliki sebaran data yang tidak normal, sehingga dilanjutkan dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil dari uji tersebut didapatkan nilai  $p = 0,300$  ( $p > 0,05$ ). Hal ini berarti tidak didapatkan perbedaan jumlah leukosit yang bermakna antar kelompok.

Hasil pemeriksaan terhadap jumlah neutrofil tampak pada tabel 2 :

Tabel 2. Rerata hasil penghitungan jumlah neutrofil

Kelompok perlakuan	Jumlah neutrofil	
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
Kontrol	1,8020	0,94328
Perlakuan 1	3,9260	1,85172
Perlakuan 2	1,6380	0,84476
Perlakuan 3	2,0600	2,09865

Data tersebut diuji dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, diperoleh hasil bahwa data tersebut memiliki distribusi data yang normal ( $p > 0,05$ ). Kemudian dilakukan *Test homogeneity of variances*, didapatkan varians data yang sama, maka dilanjutkan dengan uji parametrik yang sesuai yakni uji *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova*, didapatkan nilai  $p = 0,107$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti tidak terdapat perbedaan jumlah neutrofil secara bermakna antar kelompok tikus.

Hasil pemeriksaan terhadap jumlah limfosit tampak pada tabel 3:

Tabel 3. Median hasil penghitungan jumlah limfosit

Kelompok perlakuan	Jumlah limfosit		
	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	2,94	1,75	7,74
Perlakuan 1	3,72	3,03	6,11
Perlakuan 2	2,28	1,55	9,73
Perlakuan 3	4,48	2,09	6,91

Data jumlah limfosit memiliki distribusi data yang tidak normal ( $p < 0,05$ ), setelah dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Maka data ini dilanjutkan dengan uji non parametrik yang sesuai, yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji pada data jumlah limfosit menghasilkan nilai  $p = 0,763$  ( $p > 0,05$ ). Hasil tersebut berarti tidak terdapat perbedaan bermakna pada jumlah limfosit antar kelompok.

Hasil pemeriksaan terhadap jumlah monosit tampak pada tabel 4:

Tabel 4. Median hasil penghitungan jumlah monosit

Kelompok perlakuan	Jumlah monosit		
	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	0,50	0,39	1,29
Perlakuan 1	1,56	0,35	1,89
Perlakuan 2	0,51	0,38	0,97
Perlakuan 3	0,44	0,35	1,73

Sama halnya dengan ketiga data sebelumnya, data jumlah monosit juga dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Hasil uji normalitas, didapatkan bahwa sebaran data jumlah monosit tidak normal ( $p < 0,05$ ). Data ini kemudian dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada data jumlah monosit didapatkan nilai  $p = 0,470$  ( $p > 0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan jumlah monosit yang bermakna antar kelompok.

## **PEMBAHASAN**

Valerian mengandung berbagai macam bahan kimia diantaranya asam amino arginin.<sup>5</sup> Menurut beberapa penelitian dan literatur yang ada, arginin dapat mempengaruhi jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan monosit.<sup>6,8,9,10</sup> Hal ini yang membuat peneliti menduga bahwa valerian pun dapat memiliki pengaruh pada jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan monosit.

Hasil penelitian ini berbeda dengan dugaan peneliti. Dengan uji hipotesis *Oneway-Annova* untuk data jumlah neutrofil dan uji *Kruskal-Wallis* untuk data jumlah leukosit, limfosit dan monosit diperoleh nilai  $p > 0,05$ . Nilai  $p > 0,05$  tersebut memiliki arti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antar kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) baik pada jumlah leukosit, jumlah neutrofil, jumlah limfosit atau pun jumlah monosit. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak valerian pada tikus wistar tidak berpengaruh terhadap perubahan jumlah

leukosit, jumlah neutrofil , jumlah limfosit ataupun jumlah monosit tikus wistar. Hasil seperti ini mungkin dapat dijelaskan oleh beberapa kemungkinan.

Telah diketahui bahwa valerian mengandung arginin yang dapat berpengaruh pada gambaran darah tepi leukosit.<sup>6,8,9,10</sup> Akan tetapi, valerian tidak hanya mengandung arginin saja, tetapi juga mengandung kandungan aktif lainnya seperti *Valepotriates*, *valerenic acid* dan derivatnya (*isovalerenic acid* dan *bornyl isovalerate*), *flavones* (*hesperidin*, *6-methylapigenin*,*linarin*), alkaloid (*actinidine*, *catinine*, *isovaleramide*, *valeriannine*, dan *valerine*) dan asam-asam amino lain seperti *gamma-aminobutyric acid* (GABA), tirosin, dan glutamin serta kandungan aktif lainnya.<sup>5,11,12</sup> Total ada sekitar 150 kandungan kimia yang terdapat dalam valerian.<sup>12,13</sup> Oleh sebab valerian yang tidak murni hanya mengandung arginin inilah yang mungkin membuat pemberian ekstrak valerian tidak berpengaruh pada gambaran darah tepi leukosit tikus wistar. Sementara pada penelitian sebelumnya yang menggunakan arginin murni, diperoleh hasil yang menunjukkan adanya pengaruh pada jumlah leukosit,neutrofil,limfosit dan monosit.<sup>8,9,10</sup>

Faktor di atas diperberat lagi oleh pemberian ekstrak valerian yang dilakukan secara per oral. Pemberian obat secara peroral akan mengalami metabolisme lintas pertama oleh enzim di dinding usus dan/atau di hati. Sehingga, kadar obat yang mencapai sirkulasi sistemik akan lebih rendah.<sup>14</sup> Dengan demikian, kadar valerian yang mencapai sirkulasi sistemik akan lebih rendah dari kadarnya semula. Hasil yang berbeda mungkin akan diperoleh jika pemberian valerian tidak secara peroral tetapi

melalui cara pemberian yang berbeda, misalnya secara parenteral. Pemberian obat secara parenteral tidak mengalami metabolisme lintas pertama, sehingga kadar obat yang mencapai sirkulasi akan lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian secara peroral.<sup>14</sup> Sebuah penelitian terhadap domba Awassi betina yang diberi suplementasi arginin, menunjukkan bahwa pemberian suplemen arginin secara per oral memiliki pengaruh terhadap gambaran darah tepi leukosit yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian secara parenteral.<sup>9</sup>

Hal lain yang mungkin menyebabkan penelitian ini tidak bermakna ialah jenis sampel. Penelitian sebelumnya menggunakan domba Awassi betina sebagai sampel penelitian. Domba tersebut diberi suplementasi arginin secara peroral.<sup>9</sup> Penelitian ini menggunakan sampel tikus wistar, yang diberi ekstrak valerian secara peroral juga. Perbedaan spesies sampel ini ternyata berpengaruh terhadap aktivitas obat dalam tubuh. Aktivitas suatu obat dapat berbeda-beda pada tiap spesies makhluk hidup. Perbedaan aktivitas ini dapat melalui dua cara yaitu proses biotransformasi (perubahan hayati) dan proses eliminasi (peniadaan). Perbedaan pada proses biotransformasi sendiri tergantung pada perbedaan sistem enzimatik (mikrosomal atau lainnya) dan pada jenis transformasi yang berbeda.<sup>15</sup>

## **SIMPULAN DAN SARAN**

Pemberian ekstrak Valerian tidak menimbulkan perbedaan secara bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan maupun antar kelompok perlakuan baik untuk jumlah leukosit, jumlah neutrofil, jumlah limfosit ataupun

jumlah monosit. Dengan demikian, pemberian ekstrak valerian tidak memberikan pengaruh terhadap gambaran darah tepi leukosit tikus wistar.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis dan lama waktu yang berbeda untuk mendapatkan hasil yang lebih baik. Penelitian yang serupa namun dengan jenis hewan sampel berbeda sebaiknya dilakukan juga, mengingat obat tertentu dapat memiliki aktivitas yang berbeda tergantung dari jenis atau spesies hewan yang digunakan.

Konsumsi ekstrak valerian kemungkinan besar aman bagi leukosit, namun perlu diperhatikan juga pengaruhnya pada sel tubuh yang lain.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan tidak terhingga kepada dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes yang telah berkenan menjadi pembimbing dan bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan saran serta nasehat baik dalam melakukan penelitian maupun selama mengikuti pendidikan. Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada dr. Neni Susilaningsih, M.Si, dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D dan dr. Ika Pawitra Miranti, M.kes, SpPA yang ikut mendukung penulis selama penelitian, dan juga kepada orang tua, keluarga serta pihak-pihak yang penulis tidak sebutkan satu persatu atas dukungannya kepada penulis. Penulis sadari bahwa penelitian ini masih belum

sempurna, namun penulis berharap semoga isi dan makna yang terkandung di dalamnya dapat bermanfaat bagi kita semua.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Supardi S. Pola penggunaan obat, obat tradisional dan cara tradisional dalam pengobatan sendiri Indonesia [online] 2005 [cited 2009 Dec 21]. Available from: URL:  
<http://apotekputer.com/ma/index.php?option>
2. Attele AS, Xie Jt, Yuan CS. Treatment of insomnia: an alternative approach. *Altern Med Rev* 2000; 5:249-59. [Medline]
3. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, eds.: Valerian root. In: *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2000: 394-400.
4. Chun-Su Yuan, Sangeeta Mehendale CS. The Gamma-Aminobutyric Acidergic Effects of Valerian and Valerenic Acid on Rat Brainstem Neuronal Activity. *Anesth Analg* 2004;98:353-358. International Anesthesia Research Society.
5. Valerian (herb). Wikipedia [online] 2008 Jan 30 [cited on 2009 Dec 28]. Available from : URL:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/valerian\\_\(herb\)](http://en.wikipedia.org/wiki/valerian_(herb))

6. Baratawidjaja KG. *Imunologi Dasar*. 7th ed. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia ; 2006. 412-428.
7. Sodeman Thomas M, Sodeman William A. *Patofisiologi*. Trans. Suyono J (editor). 7th ed. Jakarta: Hipokrates; 1995. 228-40.
8. Ochoa JB, Strange J, Kearney P, Gellin G, Endean E, Fitzpatrick E. Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *J. Parenter Enteral Nutr.*[serial on the internet]. 2001 Jan-Feb [cited 2009 dec 29];25(1):23-9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11190986>
9. **Al-Dabbas FM, Hamra AH, Awawdeh FT.** The effect of arginine supplementation on some blood parameters, ovulation rate and concentrations of estrogen and progesterone in female Awassi sheep. **Pak J Biol Sci.**[serial on the internet] 2008 Oct 15 [cited 2009 dec 29] ;11(20):2389-94. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19137847>
10. **Cantürk NZ, Vural B, Cantürk Z, Esen N, Vural S, Solakoglu S, Kirkal G.** The role of L-arginine and neutrophils on incisional wound healing. **Eur J Emerg Med** [serial on the internet] 2001 Dec;8 [cited 2009 dec 29]: (4):311-5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11785600>



11. Fact Sheet Question and answers about valerian for insomnia and other sleep disorders. Office of dietary supplements, national Institutes of Health [online] 2008 [cited 2009 Dec 21]. Available from: URL: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian.asp>
12. Adeyemi, Fummy. Valerian monograph [online] 2003 May 8 [cited on 2010 Jan 3]. Available from: <http://www.uchsc.edu/sop/pharmd/8.ExperimentalProgram/downloads/valerian.pdf>.
13. Anonym. [online].2008[cited on 2010 Jan 2]. Available from: [http://bioafrica.ac.id/plant\\_profile\\_valerian.htm/](http://bioafrica.ac.id/plant_profile_valerian.htm/)
14. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran-Universitas Indonesia. Farmakologi dan Terapi. 4th ed. Jakarta: Gaya Baru; 1995.
15. Aiache JM, Devissaguet Ph, Guyot-herman AM. Farmasetika 2, Biofarmasi. Trans. Soeratri W (editor). 2nd ed. Surabaya: Airlangga University Press; 1993.