



**PENGARUH PEMBERIAN SIMUNOX  
TERHADAP JUMLAH LIMFOSIT T PERIFER PADA MANUSIA SEHAT**

*THE EFFECT OF SIMUNOX  
OF PERCENTAGE PERIPHERAL T LYMPHOCYTES ON HEALTHY INDIVIDUAL*

**ARTIKEL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**ADI RADITYO PRABOWO  
G2A 007 008**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2011**

Lembar Pengesahan Hasil Penelitian

**PENGARUH PEMBERIAN SIMUNOX  
TERHADAP PERSENTASE LIMFOSIT T PERIFER PADA  
MANUSIA SEHAT**

*THE EFFECT OF SIMUNOX  
OF PERCENTAGE PERIPHERAL T LYMPHOCYTE ON HEALTHY INDIVIDUAL*

Disusun oleh:

**ADI RADITYO PRABOWO  
G2A 007 008**

Telah disetujui:

**Dosen Pembimbing I**

**Dosen Pembimbing II**

Prof. dr. Edi Dharmana, MSc Ph.D, Sp.ParK  
NIP. 19470312 197603 1 001

dr. Neni Susilaningsih, MSi  
NIP. 19630128 198902 2 001

**Ketua penguji**

**Penguji**

dr. Tri Indah Winarni, MsiMed, PAK  
NIP. 19660510 199702 2 001

Dr. dr. Andrew Johan, M.Si  
NIP. 19580409 198703 1 002

# PENGARUH PEMBERIAN SIMUNOX TERHADAP PERSENTASE LIMFOSIT T PERIFER PADA MANUSIA SEHAT

*Adi Radityo Prabowo<sup>1</sup>, Neni Susilaningsih<sup>2</sup>, Edi Dharmana<sup>3</sup>*

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Simunox merupakan produk herbal produksi PT. Sido Muncul yang di dalamnya mengandung komponen-komponen herbal yang memiliki efek antiviral, antifungal, dan antibakteri. Berdasarkan hal tersebut, maka Simunox diharapkan dapat meningkatkan imunitas pada tubuh manusia, terutama sistem imunitas seluler yang memerankan efek – efek tersebut. Sistem imunitas seluler diperankan terutama oleh limfosit T. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian Simunox terhadap respon imun manusia sehat dengan parameter persentase limfosit T perifer.

**Metode :** Penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *pre and post test control group design* dengan menggunakan manusia sehat umur 17-25 tahun dengan BMI 19-25 kg/m<sup>2</sup> sebanyak 50 orang dibagi menjadi 2 kelompok : K (diberi placebo) dan P (pemberian Simunox). Pemeriksaan jumlah Limfosit T perifer dilakukan sebelum dan setelah pemberian perlakuan 2 sachet perhari selama 7 hari dengan dosis 15 ml untuk melihat efek Simunox pada kedua kelompok tersebut. Data diolah dengan program *SPSS 17.00 for Windows*.

**Hasil :** Rerata persentase kelompok perlakuan dengan uji *Paired T- Test* didapatkan  $p=0,000$  dan  $\delta$  persentase limfosit T antara kelompok perlakuan dan kontrol dengan uji *Mann-Whitney* didapatkan  $p=0,034$ .

**Kesimpulan :** Simunox meningkatkan persentase limfosit T perifer pada darah manusia sehat.

**Kata kunci :** Imunitas, Persentase jumlah limfosit perifer, Simunox.

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

**THE EFFECT OF SIMUNOX  
OF PERCENTAGE PERIPHERAL T LYMPHOCYTE ON HEALTHY  
INDIVIDUAL**

*Adi Radityo Prabowo<sup>1</sup>, Neni Susilarningsih<sup>2</sup>, Edi Dharmana<sup>3</sup>*

**ABSTRACT**

**Background :** *Simunox is a herbal produced by PT. Sido Muncul which have herbal's components that have anti viral, anti bacteria, and anti fungal effect with regard to the effect above. Simunox may can stimulate immunity system, particularly the cellular immunity especially played by T lymphocyte. This study was aimed to investigate the effect of Simunox on immune responds of healthy individuals on the percentage peripheral T lymphocyte as a parameter.*

**Method :** *This research was a true experimental study using the pre and post test controlled group design. The samples were 50 healthy individuals with age between 17 – 25 years old and BMI between 19 – 24 kg/m<sup>2</sup> divided into two groups which were the control group (K) that had been given placebo, and the treatment group (P). The examination number of peripheral T lymphocyte was measured before and after treatment that had been given 15 ml Simunox twice a day for 7 day to observe effect between two groups above. Data was processed with SPSS for Windows 17.00.*

**Result :** *Percentage of peripheral T lymphocyte of treatment group examined by Paired T- test, showed  $p=0,000$  and  $\delta$  number of peripheral T Lymphocyte in treatment and control group examined by Mann-Whitney test showed  $p=0,034$*

**Conclusion :** *Simunox increase percentage of peripheral T lymphocyte of healthy individuals blood.*

*Keywords: immune responds, peripheral T lymphocyte, Simunox.*

1. Undergraduate student, Faculty of Medicine Diponegoro University
2. Staff of Histology Department, Faculty of Medicine Diponegoro University
3. Staff of Parasitology Department, Faculty of Medicine Diponegoro University

## PENDAHULUAN

Sistem imunitas pada manusia merupakan salah satu sistem penyusun tubuh yang tersusun secara berlapis – lapis dan kompleks. Sistem ini terdiri dari gabungan sel, molekul dan jaringan yang saling berinteraksi sehingga membentuk suatu respon imun yang berfungsi dalam melawan agen – agen patogen.<sup>1</sup>

Sistem imun tubuh dalam upaya menghadapi invasi agen patogen adalah melalui respon imun spesifik dan nonspesifik. Terdapat beberapa mekanisme dalam menghadapi agen patogen, di antaranya melalui proliferasi dan diferensiasi limfosit sehingga sel tersebut berkemampuan untuk bereaksi dengan agen – agen patogen tersebut, proses fagositosis oleh makrofag untuk menghancurkan agen – agen patogen dan peran dari mediator – mediator yang berperan dalam mengendalikan respon imun.<sup>1,2</sup>

Sistem imun terbagi menjadi sistem imun alamiah (*innate immunity*) dan sistem imun didapat (*adaptive immunity*). Sistem imun alamiah atau non-spesifik terdiri dari antara lain pertahanan kulit dan mukosa, sekresi asam lambung, lisozim, fagositosis bakteri, komplemen, dan sebagainya.<sup>2</sup> Sistem imun didapat atau spesifik terdiri atas sistem imun spesifik humoral yang diperankan limfosit B dan sistem imun spesifik selular yang diperankan limfosit T. Kedua jenis sistem ini berinteraksi dalam menghadapi infeksi di mana sistem imun non spesifik bekerja cepat dan merangsang terbukanya jalur sistem imun spesifik.<sup>1</sup>

Limfosit yang bekerja dalam sistem imun spesifik merupakan sel istimewa yang memiliki kemampuan untuk mengenali dan membedakan antigen. Limfosit memiliki dua karakter, spesifik dan memori. Secara garis besar, limfosit terdiri dari tiga subset, limfosit B yang dimatangkan di sumsum tulang dan memproduksi antibodi, limfosit T yang dimatangkan di timus, dan sel *Natural Killer* (NK). Populasi

sel NK lebih kecil dibanding populasi limfosit lainnya dan bekerja pada sistem imun non spesifik.<sup>3</sup>

Limfosit T memegang peranan penting dalam sistem imun spesifik, terbagi dalam dua jenis yaitu sel T CD4<sup>+</sup> dan sel T CD8<sup>+</sup>. Sel CD4<sup>+</sup> berperan mengaktivasi makrofag untuk menghancurkan mikroba, aktivasi makrofag oleh CD4<sup>+</sup> memicu terjadinya inflamasi dan *repair* terhadap jaringan yang rusak. Sel CD4<sup>+</sup> sendiri terbagi menjadi dua subset, Th1 dan Th2, yang memproduksi jenis sitokin yang berbeda. Sementara itu, sel CD8<sup>+</sup> berperan menghancurkan sel yang telah terinfeksi mikroba intraselular.<sup>3</sup>

Seiring dengan perkembangan pengetahuan mengenai respon imun dalam menghadapi penyakit infeksi maupun penyakit lain, maka berkembang pula penelitian mengenai unsur – unsur yang dapat meningkatkan respon imun tersebut sehingga tubuh lebih resisten terhadap serangan agen-agen patogen, maka respon imun tersebut perlu ditingkatkan dengan cara memberikan suatu stimulus (imunostimulan).

Simunox merupakan produk herbal produksi PT. Sido Muncul yang mengandung ekstrak tanaman obat berkhasiat yang komponennya hampir sama dengan Tolak Angin Cair antara lain *Amomi fructus* (kapulogo), *Foeniculli fructus* (adas), *Isorae fructus* (ayu 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* yang awalnya ditujukan untuk pengobatan flu ringan (*common cold*) atau gejala masuk angin (mual, perut kembung, pusing, lesu, demam, pilek, badan terasa dingin, mata berair) dan menjaga stamina serta kondisi tubuh.<sup>2</sup> Akan tetapi pada

Simunox terdapat tambahan *Phyllanthi herba* (meniran) yang telah banyak dilaporkan sebagai imunostimulan.<sup>3,4</sup>

Penelitian sebelumnya didapat pengaruh pemberian Tolak Angin Cair yang kandungannya terhadap peningkatan sel T perifer.<sup>5</sup> <sup>6</sup>Selain itu, penelitian pada Simunox yang dilakukan terhadap mencit *Swiss*, terbukti mampu meningkatkan proliferasi limfosit T perifer. Penelitian untuk menguji khasiat dari suatu obat herbal yang terdiri dari beberapa jenis tanaman obat dengan kandungannya masing - masing, bukanlah dilihat dari khasiat tiap tanaman obat, namun sebagai satu kesatuan dari obat herbal. Sebagai suatu bahan kimia, memiliki interaksi dengan bahan kimia lain. Bisa saling menguatkan atau bahkan menghilangkan. Oleh karena itu, efek yang dihasilkan merupakan interaksi antar unsur yang terkandung di dalamnya.

Penelitian ini ingin membuktikan pengaruh pemberian Simunox, yang komposisinya mirip dengan Tolak Angin Cair, dalam meningkatkan respon imun manusia yang diukur dengan parameter peningkatan jumlah sel limfosit T sebelum dan setelah pemberian Simunox peroral dalam selang waktu seminggu.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian Simunox terhadap presentase jumlah limfosit T pada manusia sehat serta membandingkannya dengan kelompok kontrol.

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek Simunox terhadap presentase jumlah limfosit T, meningkatkan pemanfaatan obat tradisional, dan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut. Efek Simunox terhadap fungsi fagositosis makrofag dan kadar IFN- $\gamma$  pada manusia yang belum pernah diteliti sebelumnya.

## **METODE**

Ruang lingkup penelitian ini meliputi Penelitian ini mencakup bidang Ilmu Kedokteran khususnya Ilmu Farmakologi dan Ilmu Imunologi. Penelitian akan dilakukan di Laboratorium CEBIOR Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan dilakukan pada bulan Mei sampai Juni 2011. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dan rancangan yang dipakai adalah *randomized pretest – posttest control group design* yaitu dengan cara membandingkan hasil eksperimen pada kelompok kontrol dan perlakuan sebelum dan setelah diberi tindakan.

Variabel bebas penelitian ini adalah : pemberian Simunox peroral dengan skala kategorik, sedangkan variabel tergantungnya adalah presentase jumlah limfosit T perifer dengan skala numerik.

Besar sampel pada penelitian ini sesuai dengan sampel Uji Klinik Fase I menurut Guideline Clinical Practice WHO yaitu 25 orang sukarelawan sehat pada masing- masing kelompok.<sup>7</sup> Penelitian ini menggunakan manusia sebagai subyek yang memenuhi syarat kriteria inklusi Pria dan Wanita, usia 17-25 tahun, kondisi sehat dengan keadaan umum baik, bersedia mengikuti penelitian dan memiliki Index Massa Tubuh 19 – 24 kg/m<sup>2</sup>, sedangkan kriteria eksklusi adalah responden dalam keadaan sakit, menggunakan obat-obat immunostimulan, menggunakan obat-obat immunodepresan, menggunakan obat – obat tertentu, seperti multivitamin, dan sedang menstruasi.

Jumlah Limfosit T diukur dari sampel berupa supernatan (yang berasal dari darah tepi sebanyak 6 ml) kemudian direaksikan dengan reagen, sampel, dan standar sesuai prosedur pemeriksaan dan dibaca dengan metode Limfosit T rosette dengan penambahan eritrosit domba sebagai marker keberadaan Limfosit T. Data yang



dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer hasil penelitian yaitu jumlah limfosit T pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Pada analisis deskriptif jika distribusi data normal, digunakan *mean* sebagai ukuran pemusatan dan standar deviasi sebagai ukuran penyebaran. Bila distribusi data tidak normal, digunakan *median* sebagai ukuran pemusatan dan minimum-maksimum sebagai ukuran penyebaran. Hasil ditampilkan dalam bentuk tabel dan box-plot.

Untuk uji statistik analitik pada kelompok perlakuan sebelum dan setelah perlakuan, didapatkan distribusi data yang normal dan varians yang homogen, maka dilakukan uji statistik parametrik *Paired T-test*. Uji statistik analitik pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, didapatkan data yang tidak normal, maka dilakukan *Uji Mann Whitney*. Untuk uji normalitas digunakan *Uji Saphiro Wilk (uji normalitas  $p > 0,05$  untuk sebaran normal)*. Ketentuan digunakan  $p < 0,05$  untuk hasil yang bermakna.<sup>8</sup>

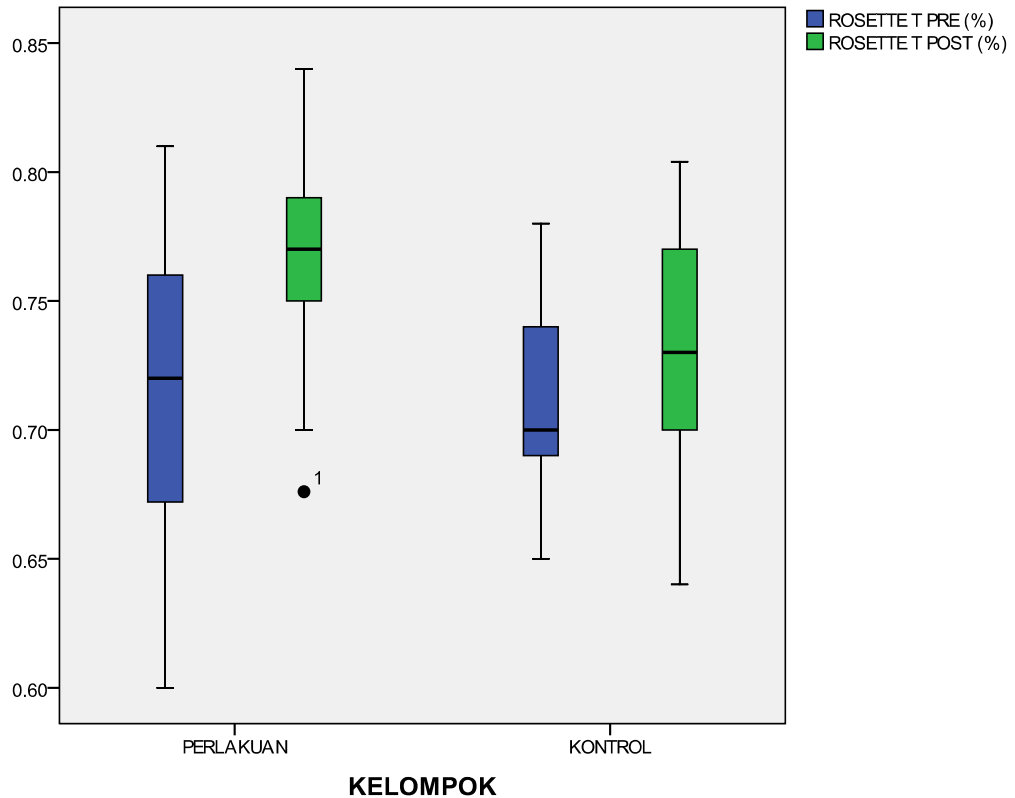
## HASIL

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dengan jumlah sampel 50 manusia sehat sebagai subyek penelitian. Sampel terbagi atas 2 kelompok masing – masing merupakan kelompok perlakuan yang diberikan Simunox dan kelompok control yang diberikan placebo. Desain yang dipakai adalah *Pre and Post Test Control Group Design*.

.Tabel 2. Deskriptif jumlah Limfosit T pada kelompok perlakuan dan kontrol

<i>Kelompok</i>	<i>Rerata</i> (x 100%)	<i>Median</i>
Kelompok Pre Perlakuan	0,716 ± 0,059	0,720
Kelompok Post Perlakuan	0,769 ± 0,038	0,770
Kelompok Pre Kontrol	0,710 ± 0,036	0,700
Kelompok Post Kontrol	0,727 ± 0,046	0,730

Normalitas data diuji menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Uji normalitas ini didapatkan distribusi data normal ( $p > 0,05$ ) pada kelompok Pre ( $p = 0,349$ ) dan pada kelompok Post ( $p = 0,282$ ) pada kelompok perlakuan. Uji normalitas yang sama juga dilakukan pada kelompok kontrol dengan hasil pada kelompok Pre ( $p = 0,444$ ) dan kelompok Post ( $p = 0,353$ ).



Gambar 5.1 Boxplot prosentase jumlah Limfosit T

Uji hipotesis dilanjutkan dengan menggunakan uji parametric *Paired T-Test* didapatkan nilai signifikansi 0,000 ( $p < 0,05$ ), artinya terdapat perbedaan prosentase jumlah Limfosit T yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian Simunox peroral selama 7 hari dengan IK ( Interval Kepercayaan ) antara - 0,076223 sampai - 0,028097 pada kelompok perlakuan. Hasil uji hipotesis pada kelompok kontrol diperoleh nilai signifikansi 0,047 ( $p < 0,05$ ), artinya terdapat perbedaan presentase

jumlah Limfosit T yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian plasebo peroral selama 7 hari. Nilai IK ( Interval Kepercayaan ) adalah antara - 0,032754 sampai - 0,000206.

Uji statistik dilakukan juga pada kelompok perlakuan dan kontrol, yaitu dengan membandingkan selisih presentase jumlah Limfosit T (  $\delta$  presentase jumlah Limfosit T ) sebelum dan setelah pemberian Simunox pada kelompok perlakuan, serta selisih presentase jumlah Limfosit T (  $\delta$  presentase jumlah Limfosit T ) sebelum dan setelah pemberian placebo pada kelompok kontrol.

Uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* didapatkan sebaran data yang tidak normal pada kelompok perlakuan  $p=0,002$  (  $p<0,05$  ) dan sebaran normal pada kelompok kontrol  $p=0.764$  (  $p>0,05$  ).<sup>22</sup> Hasil transformasi data yang dilakukan masih tetap tidak normal, sehingga dilakukan uji non parametrik pada data tersebut. Uji yang digunakan adalah uji Mann Whitney didapatkan nilai signifikansi 0,034 (  $p<0,05$  ), sehingga disimpulkan terdapat perbedaan bermakna antara  $\delta$  presentase jumlah Limfosit T pada kelompok perlakuan( pemberian Simunox ) dan kelompok kontrol ( pemberian placebo), yaitu peningkatan presentase jumlah Limfosit T pada kelompok perlakuan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

## **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan presentase jumlah Limfosit T yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian Simunox peroral selama 7 hari pada kelompok perlakuan yaitu diperoleh nilai kemaknaan 0,000 (  $p < 0,05$  ). Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya pada Tolak Angin yang kandungannya mirip Simunox. Pada penelitian terdahulu menyatakan bahwa pemberian Tolak Angin 2 x 1 sachet per hari selama tujuh hari terbukti dapat meningkatkan jumlah Sel T serta rasio *IFN- $\gamma$ / IL-4* secara signifikan.<sup>3</sup> Penelitian lain

mengenai Simunox menyatakan bahwa terjadi peningkatan proliferasi limfosit pada mencit Swiss pad pemberian Simunox dengan dosis bertingkat.<sup>9</sup>

Simunox mengandung tambahan komponen ekstrak *Phyllanthi herba* (meniran) yang memiliki efek sebagai immunomodulator. Penelitian 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- $\alpha$ .<sup>6</sup> Penelitian lain menyatakan bahwa *Phyllanthus niruri L* mampu meningkatkan respon imunitas seluler mencit balb/c yang diinfeksi dengan *Salmonella typhimurium* yang dilihat dari peningkatan jumlah limfosit teraktivasi dan kemampuan fagositosis makrofag secara bermakna ( $p=0,003$  dan  $p=0,001$ ).<sup>10</sup>

Penelitian ini juga dilakukan pada kelompok kontrol yang diberikan placebo yang rasanya dibuat mirip dengan Simunox. Placebo ini berisi glukosa dan mentol. Hasil yang didapatkan dari kelompok ini juga bermakna yaitu sebesar 0,047 ( $p < 0,05$ ), artinya terdapat perbedaan presentase jumlah Limfosit T yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian plasebo peroral selama 7 hari. Hal ini mungkin terjadi akibat selama penelitian ada beberapa subyek yang terpapar antigen tertentu yang menyebabkan peningkatan presentase jumlah Limfosit T. Selain itu, efek sugesti seseorang akan diberikannya suatu herbal yang diharapkan memiliki efek immunomodulator, juga dapat berpengaruh terhadap system imun. Komposisi plasebo yang terdiri dari glukosa dan menthol mungkin juga berpengaruh terhadap peningkatan jumlah Limfosit T, namun belum ada penelitian yang melaporkan tentang pengaruh glukosa dan menthol terhadap peningkatan sistem imun.

Perbedaan selisih presentase jumlah Limfosit T ( $\delta$  presentase jumlah Limfosit T ) pemeriksaan sebelum dan setelah antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

diperoleh nilai signifikansi 0,034 sehingga dapat disimpulkan terdapat peningkatan presentase jumlah Limfosit T pada kelompok perlakuan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

Peningkatan limfosit T pada kelompok perlakuan mungkin berasal dari subset Th1, karena pada penelitian baik pada Simunox maupun pada Tolak Angin didapatkan peningkatan IFN- $\gamma$  yang dihasilkan oleh Th1 dalam perannya mengaktivasi makrofag untuk proses fagositosis.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

Hasil penelitian ini disimpulkan bahwa Simunox dapat meningkatkan presentase jumlah Limfosit T perifer pada manusia sehat. Hasil perbandingan kelompok perlakuan dan kontrol didapatkan peningkatan presentase jumlah Limfosit T pada kelompok perlakuan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

Saran untuk penelitian selanjutnya ialah melakukan pengujian pengaruh Simunox terhadap sitokin IFN –  $\gamma$  pada manusia yang juga berperan dalam penanda sistem imun seluler yang lebih spesifik agar lebih memperkuat fungsi Simunox sebagai imunostimulan yang baik.

Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk mengetahui keunggulan Simunox sebagai imunostimulan, membandingkan kemampuan meningkatkan presentase Limfosit T dengan produk atau bahan lain yang telah terbukti sebagai imunostimulan kuat.

## 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*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia : WB Saunders Company; 2007
3. Dharmana E, Susilaningsih N, Widjayahadi N. *Pengaruh Pemberian Tolak Angin Cair terhadap Jumlah Sel T, Kadar IFN- $\gamma$ , dan IL-4*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2007.
4. Parslow TG, Stites DP, Terr AI. *Medical Immunology*. 10<sup>th</sup> ed. San Fransisco: Lange Medical Book; 2003
5. 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>
6. Suhirman S, Winarti C. *Prospek dan Fungsi Tanaman Obat sebagai Imunomodulator* [homepage on the internet]. c2009 [updated 2009 Aug 21; cited 2010 Jan 20]. Available from: [http://balittro.litbang.deptan.go.id/ind/index.php?option=com\\_content&view=section&layout=blog&id=0&Itemid=9&limitstart=36](http://balittro.litbang.deptan.go.id/ind/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=0&Itemid=9&limitstart=36)
7. World Health Organization. *Guidelines for Good Clinical Practice ( GCP ) for Trials on Pharmaceutical Products*. Geneva;1995.
8. *Dahlan MS. Seri Evidence Based Medicine 1 Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: deskriptif, bivariat, dan multivariat dilengkapi aplikasi dengan*

*menggunakan SPSS. Edisi 4. Jakarta:Penerbit Salemba Medika, 2009. 1-58, 83-119.*

9. Kusuma D, Kartikawati H. *Pengaruh Pemberian Simunox terhadap Proliferasi Limfosit pada Mencit Swiss.Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro;2009*
10. Lestarini IA. *Pengaruh Pemberian Phyllanthus niruri L terhadap Respon Imunitas Seluler Mencit Balb/c yang diinfeksi Salmonella typhimurium. Semarang : Pasca Sarjana Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro ; 2008.*