

**PENGARUH PEMBERIAN TOLAK ANGIN ANAK CAIR  
TERHADAP PERSENTASE LIMFOBLAS YANG DIAMBIL DARI  
EKSTRAK LIMPA MENCIT SWISS**

*THE EFFECTS OF TOLAK ANGIN ANAK CAIR ON THE PERCENTAGE OF  
SPLEEN'S LYMPHOBLAST IN THE SWISS MICE*

**ARTIKEL  
KARYA TULIS ILMIAH**

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

**NYOMAN ADHITYA  
G2A 006 132**

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

# **PENGARUH PEMBERIAN TOLAK ANGIN ANAK CAIR TERHADAP PERSENTASE LIMFOBLAS YANG DIAMBIL DARI EKSTRAK LIMPA MENCIT SWISS**

Nyoman Adhitya<sup>1)</sup>, Edi Dharmana<sup>2)</sup>

## **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Limfosit merupakan sel adaptif imun utama dan berperan dalam 2 respon adaptif imun yaitu spesifitas dan memory. Tingkat proliferasi dari limfoblas yang merupakan prekursornya dapat dipacu melalui immunomodulator dan reaksi dengan antigen. Pada penelitian terdahulu mengenai tolak angin dewasa terbukti bahwa tolak angin tersebut memberikan peningkatan yang bermakna terhadap kadar limfosit pada mencit swiss, oleh karena itu maka harus diteliti juga apakah Tolak Angin Anak Cair yang diklaim sebagai immunomodulator dengan komponen yang sama dengan tambahan zat tanduk dapat meningkatkan respon imun dengan indikator persentase limfoblas.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dan desain yang dipakai adalah *Post Test Only Control Group Design*, yaitu dengan cara membandingkan hasil observasi pada kelompok kontrol dan perlakuan. Sampel menggunakan mencit swiss yang diambil dengan cara *simple random sampling*. Perlakuan dilakukan dengan pemberian Tolak Angin Anak Cair dosis bertingkat, yaitu 0,125 ml, 0,250 ml, dan 0,50 ml. Setelah diberi perlakuan kemudian tikus dibunuh dan diambil limpanya lalu dihitung persentase limfoblasnya, data kemudian diolah dengan *SPSS 15.00 for windows*. Analisa data dilakukan dengan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Mann Whitney*. Penelitian ini dijalankan mulai dari Maret sampai April 2009 dan dilakukan di Bagian Parasitologi FK UNDIP serta laboratorium CEBIOR.

**Hasil:** Pada analisis data didapatkan peningkatan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok dosis 0,125 ml dan 0,25 ml ( $p < 0,05$ ), namun tidak terdapat peningkatan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok dosis 0,5 ml maupun antar dosis ( $p > 0,05$ ).

**Simpulan:** Tolak Angin Anak cair dapat meningkatkan persentase limfoblas mencit swiss secara signifikan, namun tidak terdapat peningkatan yang signifikan jika dosis Tolak Angin Anak Cair ditingkatkan.

**Kata Kunci:** Limfoblas, Immunomodulator, Antigen

## **THE EFFECT OF TOLAK ANGIN ANAK CAIR ON THE PERCENTAGE OF SPLEEN'S LYMPHOBLAST IN THE SWISS MICE**

### **ABSTRACT**

**Background:** *Lymphocyte is a major adaptive immune cell and is connected with 2 adaptive immune responses which are specificity and memory. The degree of lymphoblast proliferation as the precursor of the Lymphocyte can be induced by immunomodulator and the reaction with antigen. Previously, there was a research of Tolak Angin Cair to observe the reaction of Lymphoblasts. And the results of the research was a significant increase of Lymphocyte that are induced by Tolak Angin in Swiss mice. That's why, it must be observed the effects of Tolak Angin Anak Cair, that was claimed as an immunomodulator, has almost the same ingredients with Tolak Angin Cair with the addition of ekstrak of buffalo horn to the level of Lymphoblast proliferation.*

**Methods:** *This research is a pure experimental research and the design used was Post Test Only Control Group Design that used experimental animal as the subject of the research. To compare the results from the control group and the experimented group. The experiment used Tolak Angin Anak Cair with several doses (0,125 ml, 0,250 ml, and 0,50 ml). After that, the mice are being killed and the spleen was taken to measure the percentage of lymphoblasts. The next step was using the SPSS 15,00 for Windows to analyze the data followed by using the normality test. Then, using Kruskal-Wallis and Mann Whitney Test to determine which data that were the significant one. This research was conducted from March until April 2009 in the Laboratorium of Parasitologi and the Laboratorium of CEBIOR.*

**Results:** *From the result, there was a significant increase between the control group to the 0,125 ml TAAC and 0,250 ml TAAC ( $p < 0,05$ ). But, there was not a significant increase between the control group and 0,50 ml TAAC, also among the experimented group ( $p > 0,05$ ).*

**Conclusion:** *TAAC can increase the percentage of lymphoblasts in Swiss mice significantly. But, there is not a significant increase if TAAC is given in a higher dose.*

**Keywords:** *Lymphoblasts, Immunomodulator, Antigen*

## PENDAHULUAN

Tubuh memiliki suatu sistem imunitas tubuh yang melindungi tubuh terhadap unsur-unsur patogen, seperti bakteri, virus, fungus, dan parasit.<sup>1</sup>

Beberapa upaya tubuh untuk mempertahankan diri terhadap masuknya unsur-unsur patogen diantaranya adalah menghancurkan unsur-unsur patogen dengan proses fagositosis makrofag, proliferasi dan diferensiasi limfosit sehingga menjadi sel yang mampu bereaksi dengan unsur-unsur patogen, peranan mediator-mediator yang disebut sitokin dalam mengendalikan respons imun, diantaranya adalah Interleukin (IL) dan interferon (IFN) yang diproduksi oleh sel T.<sup>2,3</sup>

Dengan mempelajari beberapa proses pertahanan diri tubuh terhadap unsur-unsur patogen, maka dilakukan beberapa upaya untuk meningkatkan respons imun dengan cara memberikan suatu stimulus (imunostimulan) untuk mengatasi beberapa penyakit infeksi atau keganasan. Sistem imun tubuh terbagi menjadi natural dan spesifik. Sistem imun natural terdiri dari fisik seperti kulit, selaput lendir, silia, batuk, bersin ; larut seperti asam lambung, komplemen, sitokin; selular seperti fagosit, mononuklear, dan polimorfonuklear, sedangkan sistem imun spesifik terbagi atas humoral ( limfosit B) dan selular (limfosit T).<sup>1,2,3</sup>

Limfosit adalah sel adaptif imun utama yang berperan dalam dua respon adaptif imun, yaitu spesifitas dan memori. Limfosit T matur yang belum pernah terpapar antigen bila terpapar oleh antigen melalui *antigen presenting cell* ( APC) akan menstimulasi dirinya sendiri untuk masuk tahap proliferasi dan menghasilkan limfoblas. Tahap stimulasi yang merupakan mekanisme autokrin ini membutuhkan paparan antigen, sehingga jika ada antigen asing masuk ke dalam tubuh maka akan menstimulasi limfosit T matur untuk masuk ke dalam tahap proliferasi dan menghasilkan limfoblas.<sup>3</sup>

Sekarang ini banyak obat-obat imunostimulan yang berbasis herbal dan beredar di masyarakat. Salah satu obat herbal yang telah teruji secara klinis adalah

Tolak Angin Cair yang pada penelitian sebelumnya terbukti meningkatkan limfosit T perifer dan interferon gamma.<sup>4</sup>

Dewasa ini telah diluncurkan produk Tolak Angin Anak Cair dalam bentuk sachet yang diklaim memiliki efek imunostimulan sama seperti tolak angin cair untuk dewasa, namun belum teruji efektivitasnya. Tolak Angin Anak Cair mengandung komponen yang sama seperti Tolak Angin Cair dengan kadar yang lebih rendah dan tambahan tanduk yang ditujukan sebagai antipiretik.<sup>5</sup>

Beberapa penelitian yang telah dilakukan pada umumnya belum secara spesifik melaporkan pengaruh langsung imunostimulan terhadap sistem imun dan belum diuraikan mengenai pada jalur manakah imunostimulan tersebut mempengaruhi status imun tubuh. Tolak Angin Anak mengandung komponen yang sama seperti Tolak Angin Cair dengan kadar yang lebih rendah dan tambahan tanduk yang ditujukan sebagai antipiretik.

Berdasarkan penelitian tersebut, maka akan diteliti juga pengaruh Tolak Angin Anak terhadap respons imun mencit Swiss yang dilihat dengan parameter kadar proliferasi limfoblas. Apakah pemberian Tolak Angin Anak Cair dapat meningkatkan respon imun mencit Swiss yang diukur dengan parameter persentase limfoblas yang diambil dari ekstrak limpa pada mencit swiss?

Berdasarkan hal yang telah dipaparkan di atas penulis tertarik untuk meneliti apakah pemberian tolak angin anak cair dapat meningkatkan respon imun dengan parameter persentase limfoblas yang diambil dari ekstra limpa mencit Swiss.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian Tolak Angin Anak Cair terhadap persentase limfoblas yang diambil dari ekstrak limpa pada mencit swiss serta mencari hubungan antara pemberian dosis yang bertingkat dengan peningkatan persentase limfoblas.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bahan informasi mengenai Tolak Angin Anak Cair yang dapat digunakan sebagai imunostimulan pada anak serta dapat membantu meningkatkan pemanfaatan obat tradisional yang saat ini sudah mengalami perkembangan dan kemajuan yang pesat di Indonesia.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Drug screening Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran universitas diponegoro dari bulan Maret sampai bulan April 2009. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dan desain yang dipakai adalah *Post Test Only Control Group Design* yang menggunakan hewan percobaan sebagai subjek penelitian. Populasi penelitian ini adalah mencit Swiss jantan dan betina yang berumur 12 minggu dengan berat 25-35 gram yang dikembangkan di laboratorium UPHP UGM Yogyakarta. Penentuan besar sampel ditentukan sesuai ketentuan WHO, Yakni jumlah sampel minimal 5 ekor tikus tiap kelompok yang diambil secara acak.<sup>12</sup> Sampel dibagi menjadi empat kelompok, yaitu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan dengan jumlah sampel 10 ekor tiap kelompok yang terdiri dari 5 mencit swiss jantan dan 5 mencit swiss betina.

Kelompok kontrol adalah kelompok mencit yang diberi air melalui sonde lambung peroral, kelompok perlakuan Perlakuan pertama adalah kelompok mencit yang diberi Tolak Angin Anak Cair dengan dosis 0,125 ml, kelompok perlakuan dua adalah kelompok mencit yang diberi Tolak Angin Anak Cair dengan dosis 0,25 ml, dan kelompok perlakuan tiga adalah kelompok mencit yang diberi Tolak Angin Anak Cair dengan dosis 0,5 ml. Sebelum dibagi menjadi kelompok-kelompok mencit swiss terlebih dahulu diadaptasi selama satu minggu lalu dilakukan pengambilan sampel dengan metode *simple random sampling*.

Setelah diberi perlakuan selama satu minggu, pada hari ke tujuh dilakukan terminasi mencit, kemudian limpa mencit diambil dan dilakukan penghitungan limfoblas. Ekstrak limpa dibuat dengan meresuspensikan sel-sel limpa yang dihitung kepadatan selnya sejumlah  $3 \times 10^7$  sel/ml dengan menggunakan *hematocytometer*.

Setelah ekstrak limpa didapat, langkah selanjutnya adalah pembuatan preparat hapus dengan cara meneteskan satu tetes ekstrak limpa pada object glass, lalu dibuat sediaan hapus, kemudian dikeringkan di udara, difiksasi dengan methanol, dan dicat dengan Giemsa. Preparat dibaca menggunakan mikroskop cahaya, kemudian dilakukan penghitungan jumlah limfoblas dari 200 sel (limfosit + limfoblas) pada area homogen sesuai standard prosedur pemeriksaan.

Mencit Swiss diadaptasikan selama 1 minggu

#### Randomisasi

Grup 4  
10 ekor mencit  
Grup 3  
10 ekor mencit  
Grup 2  
10 ekor mencit  
Grup 1  
10 ekor mencit

Hari 0 - 7

Diberi

TAAC  
0,5 ml  
Diberi  
TAAC  
0.25 ml  
Diberi  
TAAC  
0.125 ml  
Diberi  
akuades

Hari 7

Semua tikus dikorbankan dan diambil spleennya untuk pemeriksaan persentase limfoblas

### **Gambar 1. Diagram alur kerja**

Data yang diperoleh dianalisa secara statistik dengan program *SPSS 15.00 for Windows*. Uji pertama dilakukan untuk mengetahui normalitas data dengan uji *Saphiro-Wilk* karena besar sampel kurang dari limapuluh, setelah uji normalitas kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas. Untuk perbedaan pengaruh dari masing-masing kelompok perlakuan dianalisis dengan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*, jika didapatkan  $p < 0,05$  maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbandingan kelompok mana yang memberikan nilai signifikan.



## HASIL

Populasi penelitian ini adalah mencit Swiss yang dikembangkan di laboratorium UPHP UGM Yogyakarta. Sampel yang digunakan adalah mencit yang memenuhi standard yang diambil dengan metode *simple random sampling*. Selama penelitian tidak ditemukan sample yang *drop-out*

Dengan menggunakan uji statistik deskriptif didapatkan hasil seperti berikut :

**Tabel 2. Persentase Limfoblas mencit swiss (%) masing-masing kelompok perlakuan**

**Descriptives**

	Dosis tolak angin anak cair bertingkat (ml)		Statistic	Std. Error
Persentase limfoblas (%)	Kontrol	Mean	0,0628	0,009549
		Median	0,05761	
		Std. Deviation	0,030197	
	0,125 ml TAAC	Mean	0,14468	0,27478
		Median	0,14172	
		Std. Deviation	0,086892	
	0,25 ml TAAC	Mean	0,13844	0,025232
		Median	0,14797	
		Std. Deviation	0,061806	
	0,5 ml TAAC	Mean	0,20414	0,72042
		Median	0,16346	
		Std. Deviation	0,190604	

Tabel 2 menunjukkan nilai mean persentase limfoblas pada kelompok kontrol 0,0628 %, sedangkan pada kelompok 0,125 ml TAAC didapatkan nilai mean 0,14468 % yang lebih tinggi dari kelompok kontrol. Pada kelompok 0,25 ml TAAC didapatkan nilai mean 0,13844 % yang sedikit lebih rendah dari kelompok 0,125 ml TAAC dan pada kelompok 0,5 ml TAAC didapatkan nilai mean 0,20414 % yang merupakan nilai tertinggi dari kelompok – kelompok sebelumnya.

Uji normalitas dengan menggunakan tes *Saphiro-Wilk* didapatkan nilai sebaran data (P) semua kelompok lebih besar dari 0,05 ( $p > 0,05$ ) Untuk kelompok kontrol  $P = 0,587$ , untuk kelompok 0,125 ml TAAC didapatkan  $P = 0,238$ , untuk kelompok 0,25 ml TAAC didapatkan  $P = 0,224$ , dan untuk kelompok 0,5 ml TAAC didapatkan  $P = 0,109$  sehingga untuk pada semua kelompok didapatkan sebaran data normal, karena sebaran data bersifat normal maka untuk pemusatan data digunakan nilai mean. Tes dilanjutkan dengan uji homogenitas dan didapatkan bahwa data dari

keempat kelompok tersebut tidak homogen, sehingga tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji tes Anova kemudian dilanjutkan dengan uji non-parametrik *Kruskall-Wallis*.

**Gambar 2. BoxPlot persentase limfoblas antar kelompok**

**Tabel 3. Uji *Kruskall Wallis***

<b>Limfoblas</b>	
Chi-Square	<b>7557</b>
Df	<b>2</b>
<b>Asymp.sig</b>	<b>.023</b>

Pada uji *Kruskall-Wallis* didapatkan  $p=0,023$  ( $p<0,05$ ) yang menunjukkan bahwa peningkatan persentase limfoblas yang terjadi antar kelompok memiliki nilai yang signifikan. Untuk mengetahui kelompok mana yang memberikan nilai signifikan maka tes dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

**Tabel 4. Uji *Mann Whitney***

	Kontrol	0,125 ml TAAC	0,25 ml TAAC	0,5 ml TAAC
Kontrol	-	.028*	.013*	.242
0,125 ml TAAC	.028*	-	1.000	.961
0,25 ml TAAC	.013*	1.000	-	1.000
0,5 ml TAAC	.242	.961	1.000	-

Hasil uji signifikan diatas menunjukkan bahwa peningkatan persentase limfoblas antara kelompok kontrol dengan kelompok 0,125 ml TAAC dan kelompok

0,250 ml TAAC memiliki nilai yang signifikan, sedangkan peningkatan persentase limfoblas antara kelompok kontrol dengan kelompok 0,5 ml TAAC dan peningkatan antar kelompok dosis tidak memiliki nilai yang bermakna.

## **PEMBAHASAN**

Pada penelitian mengenai pengaruh pemberian Tolak Angin Anak Cair terhadap persentase limfoblas ini peneliti mendapatkan hasil bahwa terdapat peningkatan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok 0,125 ml TAAC dan kelompok 0,250 ml TAAC, namun peningkatan yang terjadi antara kelompok kontrol dengan dengan kelompok 0,5 ml TAAC tidak signifikan.

Perbedaan yang terjadi antar kelompok TAAC dengan dosis bertingkat juga tidak mempunyai nilai yang signifikan.

Peningkatan persentase limfoblas yang signifikan dari kelompok kontrol ke kelompok perlakuan sesuai dengan kerangka teori yang telah dirumuskan oleh penulis dimana Tolak Angin Anak Cair memacu *naive limfosit* yang kemudian menstimulasi th-1 dan th-2 lalu meningkatkan jumlah limfoblas melalui proses *clonal expansion*.<sup>2,3,9,10</sup> Perlu diteliti lebih lanjut apakah Tolak Angin Anak Cair juga memacu IL-2, karena IL-2 juga dapat menstimulasi *naive limfosit* untuk memasuki proses *clonal expansion* yang akan menghasilkan limfoblas baru dan secara langsung meningkatkan jumlah limfoblas.<sup>2,3,9,10</sup>

Namun perbedaan yang tidak signifikan antar kelompok dengan dosis bertingkat TAAC tidak sesuai dengan hipotesis peneliti, dimana pada awal penelitian penulis memiliki hipotesis awal bahwa peningkatan persentase limfoblas akan sejalan dengan dosis yang ditingkatkan. Tolak Angin Anak Cair memiliki komponen-komponen yang memiliki efek terapeutik seperti *Amomi fructus*, *Burmanni cortex*, *Caryophylli folium*, *Menthae arvensitis Herba*, *Usnea thallus* dan *Zingiberis rhizoma*. Komponen-komponen ini memiliki efek variatif seperti antibakterial, antiviral, dan immunostimulan yang memacu sistem imun alamiah namun jika digabungkan maka dapat menimbulkan efek baru, salah satunya yaitu efek immunostimulan yang dapat memacu sistem imun tubuh.<sup>6,13</sup> Perbedaan yang tidak signifikan diantara kelompok perlakuan dosis bertingkat TAAC mungkin disebabkan oleh Tolak Angin Anak Cair yang bersifat sebagai immunomodulator yang akan meningkatkan respon imun tubuh hanya sampai batas tertentu saja, dimana jika dosisnya ditingkatkan maka tidak akan berefek lebih lanjut terhadap sistem imun.

Pada penelitian terdahulu yang meneliti tentang pengaruh Tolak Angin Cair Dewasa terhadap jumlah limfosit T dan kadar IFN- $\gamma$  oleh Dharmana Edi et al (2007) terbukti bahwa Tolak Angin Cair Dewasa dapat meningkatkan limfosit T dan IFN- $\gamma$ . Peningkatan persentase limfoblas yang signifikan dari kelompok kontrol ke kelompok perlakuan sesuai dengan penelitian sebelumnya yang telah peneliti

jabarkan diatas. Hal ini dapat dimengerti karena Tolak Angin Anak Cair mengandung komponen yang sama seperti Tolak Angin Cair dengan kadar yang lebih rendah dan tambahan tanduk yang ditujukan sebagai antipiretik.<sup>5</sup>

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa Tolak Angin Anak Cair dapat meningkatkan persentase limfoblas. Tolak Angin Anak Cair mengandung beberapa zat aktif yang dapat menstimulasi proliferasi limfoblas. Stimulasi mungkin bersifat alamiah dan diperkirakan merupakan stimulator sel T seperti halnya Tolak Angin yang pada penelitian terdahulu dapat meningkatkan persentase sel T perifer pada orang sehat. Pemberian TAA dengan dosis 0,125ml dapat meningkatkan proliferasi limfosit secara bermakna dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan dosis ternyata sedikit menurunkan proliferasi walaupun tidak berbeda secara bermakna dengan dosis 0,125 ml

Perlu disimpulkan juga bahwa TAAC tidak secara linier akan meningkatkan fungsi immunostimulannya dengan pemberian dosis yang meningkat. Hal tersebut menunjukkan bahwa TAAC juga mempunyai sifat imunomodulator yang dapat mengendalikan respon imun agar tidak berlebihan.

Diharapkan agar pada penelitian selanjutnya dapat diteliti mengenai batas keamanan dari penggunaan tolak angin anak cair, serta derajat toksisitasnya terhadap hepar dan ginjal. Perlu dianalisis juga apakah penggunaan tolak angin anak cair secara teratur pada anak-anak apakah dapat merangsang sistem imun secara berlebihan karena menurut pandangan beberapa ahli, imunomodulator sering dianggap seperti vitamin dan dikonsumsi setiap hari. Ketika orang sehat diberi imunomodulator secara terus menerus maka sistem imun tubuh bisa bereaksi secara berlebihan dan dapat menimbulkan reaksi alergi karena penyakit autoimun dan sebagainya<sup>14</sup>.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

Pemberian tolak angin anak cair dapat meningkatkan persentase limfoblas yang diambil dari ekstrak limpa pada mencit Swiss dan peningkatannya tidak sejalan dengan dosis yang bertingkat.

Diharapkan dalam penelitian selanjutnya, agar diteliti juga tentang toksisitas tolak angin anak cair terhadap ginjal dan hepar, serta pengaruhnya terhadap

metabolisme tubuh. Untuk mengetahui secara spesifik pada jalur manakah proliferasi limfoblas ditingkatkan maka penulis menganggap perlu untuk diteliti lebih lanjut mengenai pengaruh Tolak Angin Anak Cair terhadap kadar IL-2. Perlu diteliti juga apakah benar jika suatu immunomodulator seperti tolak angin anak cair ini jika digunakan terus menerus pada anak-anak dengan kondisi sehat dapat memacu reaksi alergi.

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Syukur peneliti panjatkan ke hadirat Ida Shang Hyang Widi Wasa atas berkat-Nya laporan akhir karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan dengan baik. Terima kasih



kepada kedua orang tua yang telah memberikan dukungan penuh pada peneliti dalam berbagai hal, khususnya dalam penyelesaian laporan akhir KTI ini.

Terima kasih peneliti haturkan kepada Prof.dr. Edi Dharmana, M.Sc,PhD, Sp.ParK sebagai pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan kritik dalam pembuatan laporan ini, dr. Diana Nurhayati, MM, Mkes, Sp.KK selaku ketua penguji proposal dan laporan akhir KTI, dr. Heny Kartikawati, M.Kes, Sp.THT-KL selaku penguji proposal penelitian dan dr. MM DEAH Hapsari, Sp.A(K) selaku penguji laporan akhir KTI. Juga peneliti haturkan terima kasih kepada PT.Sidomuncul, Klepu, Semarang yang telah memberikan dukungan pada penelitian ini melalui penyediaan saran dan prasarana. Selain itu kepada seluruh staf Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas bantuannya mengurus sementara hewan coba penelitian dan penggunaan laboratorium untuk penelitian ini. Terima kasih kami haturkan kepada seluruh staf Center for Biomedical Research (CEBIOR) Universitas Diponegoro. Tentu terima kasih juga kepada rekan Anthony F., Willy S, Narottama T.H. dan Devi Y. yang sudah bekerjasama dengan baik dalam mengerjakan sampai menyelesaikan penelitian ini, sehingga peneliti dapat menyelesaikan laporan ini tepat waktu.

Peneliti sangat terbuka akan kritik dan saran yang membangun akan kesempurnaan laporan akhir ini, yang didedikasikan untuk kemajuan ilmu pengetahuan bidang kedokteran, khususnya bidang imunologi.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Baratawidjaya K G, Rengganis I. Imunologi Dasar. Edisi ke 8. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2009..

2. Parslow T G, Stites D P, Terr A I. Medical Immunology. Tenth ed. San Fransisco: Lange Medical Book; 2003.
3. Abbas K A, Lichtmant A H, Pillai S. Cellular and Molecular Immunologi. Sixth ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 2007.
4. **Dharmana E, Irmawati I, Tjahjono. Pengaruh Jus aloe vera terhadap Proliferasi Limfosit, Produksi reactive oxigen intermediate dan Koloni Kuman Organ Hepar Mencit balb/c yang Diinfeksi. Jurnal Kedokteran Media Medika Indonesiana. 2004 (28 januari 2010). Available from :**  
<http://www.mediamedika.net/modules.php?name=Jurnal&file=index&a1=jurnal&a2=251&sort=&restart=>
5. Teja.W.A Tanduk Rusa Meningkatkan Stamina Tubuh. Suara Karya Online. 23 oktober 2005 ( 8 February 2010 ). Available from :  
<http://www.suarakaryaonline.com>
6. Soedibyo M. Alam Sumber Kesehatan. Manfaat dan Kegunaan. Jakarta: Balai Pustaka; 1998.
7. Gibbs J, Lepak N M, Yen M, Swain S L.Two distinct stages in the transition from naive CD4 T cells to effectors, early antigen-dependent and late cytokine-driven expansion and differentiation. Journal Immunol.2000 (20 januari 2010).Available from:  
<http://www.jimmunol.org/cgi/content/abstract/165/9/5017>
8. Kaech S M, Ahmed R. Memory CD8<sup>+</sup> T cell differentiation: initial antigen encounter triggers a developmental program in naive cells. Journal Immunol. 2001 (20 januari 2010). Available from :  
<http://www.the-scientist.com/article/display/19622/>
9. Wong P, Pamer E G. Cutting edge: antigen-independent CD8 T cell proliferation. Journal Immunol. 2001 (20 januari 2010). Available from:  
<http://www.jimmunol.org/cgi/content/abstract/166/10/5864>
10. Rabian C, Roos M T L, Ryder L P, Miedema F. Standardization and quality assurance of lymphocyte proliferation assays for use in the assessment of immune function. Jurnal Immunol. 2000 (20 januari 2010). Available from:  
<http://www.ingentaconnect.com/content/els/00221759/1999/00000227/00000001/art00082>
11. Spellberg B, Edwards J E. Type 1 and Type 2 Immunity in Infectious Disease. The University of Chicago press. 2001 (20 januari 2010). Available from:  
<http://www.jstor.org/stable/4482418>
12. World Health Organization. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicine. Manila : World Health Organization Regional Office for The Western Pacific, 1993 : 35-40
13. At.Vi Pengolahan Tolak Angin Berstandard Farmasi. Padangmedia.com. 16mei 2010 (19 juni 2010) . Available from : [www.Padangmedia.com/pengolahan tolak angin berstandard farmasi](http://www.Padangmedia.com/pengolahan_tolak_angin_berstandard_farmasi)

14. Masenchipz Bahaya Immunomodulator. Dunia kesehatan. 26 oktober 2008 (25 juni 2010). Available from <http://kompas.co.id/read/xml/2008/10/22/17165516>
15. World Health Organization. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicine. Manila : World Health Organization Regional Office for The Western Pacific, 1993 : 35-40.
16. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta : CV. Sagung Seto, 2002 : 240-59.
17. Dahlan SP. Statistika untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: PT Arkans, 2001.