

Efek Pemberian Viusid[®] Pet Terhadap Aktivitas Dan Kapasitas Makrofag Pada Mencit

(THE EFFECT OF VIUSID[®] PET TO ACTIVITY AND CAPASITY OF MACROPHAGES IN MICE)

Yoga Pratama Nuradi^{1*}, I Nyoman Suartha², Ida Bagus Komang Ardana³

¹Praktisi Dokter Hewan di Jawa Barat, ²Laboratorium Penyakit Dalam Veteriner

³Laboratorium Patologi Klinik Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana
Jl. PB. Sudirman Denpasar, Bali Telp. 0361-223791 Faks (0361) 223791

*E-mail: mizu_bushin@yahoo.com

ABSTRAK

Asam *glycyrrhizic* yang merupakan bahan aktif dari Viusid[®] Pet sudah lazim digunakan untuk meningkatkan respon imun. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh Viusid[®] Pet terhadap aktivitas dan kapasitas makrofag. Tiga puluh enam ekor mencit galur BALB/c dibagi dalam 3 kelompok. Kelompok pertama sebagai kontrol diberikan aquades, kelompok kedua diberikan dosis Viusid[®] Pet sebanyak 0,1 ml, dan kelompok ketiga diberikan-dosis Viusid[®] Pet sebanyak 0,2 ml. Semua kelompok diberikan perlakuan sejak hari pertama sampai hari ketujuh. Pada hari kedelapan, masing masing mencit diinjeksikan bakteri *Staphylococcus aureus* secara intraperitoneal. Aktivitas dan kapasitas sel makrofag dihitung dari sediaan apus cairan peritoneum dengan menghitung persentase fagosit yang melakukan fagositosis dalam 100 sel. Kapasitas fagositosis ditetapkan berdasarkan jumlah bakteri *Staphylococcus aureus* yang difagositosis oleh 50 sel fagosit aktif. Aktivitas fagositosis meningkat seiring dengan peningkatan dosis Viusid[®] Pet. Disimpulkan bahwa aktivitas dan kapasitas makrofag tertinggi dicapai pada kelompok perlakuan dengan pemberian dosis Viusid[®] Pet 0,2 ml (825,33±291,73). Sedangkan aktivitas dan kapasitas fagositosis terendah kelompok kontrol negatif (578,08±186,94) diikuti oleh kelompok dosis 0,1 ml (654,83±266,09).

Kata Kunci : makrofag; mencit; Viusid[®] Pet

ABSTRACT

Glycyrrhizic acid, which is the active ingredient of Viusid[®] Pet, is commonly used to enhance the immune response. This study was conducted to determine the effect of Viusid[®] Pet on macrophage activity and capacity. Thirty-six BALB/c mice were divided into 3 groups. The first group as control was given aquades, the second group was given a dose of Viusid[®] Pet 0.1 ml, and the third group was given a dose of Viusid[®] Pet 0.2 ml. All groups were given treatment from the first day until the seventh day. On the eighth day, each mouse was injected intraperitoneally by *Staphylococcus aureus* bacteria. The activity and capacity of macrophage cells were calculated from the peritoneal fluid smear by calculating the percentage of phagocytes performing phagocytosis in 100 macrophage cells. The phagocytic capacity was determined by the amount of *Staphylococcus aureus* bacteria that is phagocytosed by 50 active phagocyte cells. The activity of phagocytosis increases with increasing doses of Viusid[®] Pet. It was concluded that the highest macrophage activity and capacity was achieved in the treatment group with the dosage of Viusid[®] Pet 0.2 ml (825.33 ± 291.73). While the activity and the lowest phagocytic capacity of the negative control group (578.08 ± 186.94) was followed by the dose group of 0.1 ml (654.83 ± 266.09).

Keywords: macrophage; mice; Viusid[®] Pet

PENDAHULUAN

Makrofag adalah salah satu sel yang melakukan beberapa kegiatan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Meskipun fungsi makrofag dianggap untuk mendorong kekebalan bawaan non-

spesifik, makrofag juga membantu untuk memulai proses pertahanan spesifik. Sel-sel ini sangat penting untuk respon inflamasi, dan dapat didorong untuk mengejar target tunggal, seperti sel-sel tumor (Karlsson *et al.*, 2003).

Makrofag merupakan salah satu sel yang berperan penting dalam respon imun, baik berperan fungsional dalam fagositosis maupun perannya sebagai *antigen presenting cells* (APC). Makrofag juga berperan pada reaksi imunologis tubuh, dengan menelan, memproses, menyimpan antigen dan menyampaikan informasi kepada sel-sel berdekatan secara imunologis kompeten (limfosit dan sel plasma) (Besung, 2009). Makrofag mempunyai reseptor yang mengikat antibodi dan makrofag juga sanggup mencari dan menghancurkan antigen yang khas terhadap antibodi itu. Selama proses infeksi, limfosit T yang terangsang menghasilkan sejumlah limfokin yang menarik makrofag ketempat yang membutuhkannya dan terus mengaktifkannya. Untuk meningkatkan daya aktivitas dan kapasitas makrofag dapat dilakukan dengan cara pemberian imunomodulator atau imunostimulator (Kusmardi et al., 2007).

Beragam jenis tanaman herbal digunakan untuk pengobatan, tetapi ada beberapa tanaman obat yang masih sedikit dukungan data ilmiah mengenai khasiatnya (Merdana, 2010). Beberapa peneliti telah mencoba melihat kemampuan fagositosis makrofag dengan menggunakan bahan herbal. Kusmardi et al. (2007) menemukan bahwa aktivitas fagosit makrofag meningkat secara bermakna ($p < 0,05$) setelah pemberian ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata*). Jayathirtha dan Mishra, 2004, juga menemukan adanya peningkatan fagositosis makrofag setelah diberikan pegagan. Namun pada kedua penelitian ini, aktivitas fagosit diukur berdasarkan indeks fagosit terhadap non bakterial dan tidak menggunakan kuman spesifik sebagai indikator fagositosis. Pada penelitian ini terbukti bahwa pegagan mampu meningkatkan kapasitas fagosit makrofag peritoneum terhadap *S. typhi* (Besung, 2011).

Salah satu bahan imunomodulator untuk meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis makrofag adalah

Viusid® *Pet*. *Viusid*® *Pet* merupakan suplemen gizi yang mengandung beberapa molekul seperti arginin, glisin, kalsium pantotenat, piridoksin, ekstrak akar *liquorice*, asam askorbat, zinc, dan asam *glycyrrhizic* yang telah terbukti sebagai antioksidan dan memiliki sifat immunomodulator (Gomez et al., 2011).

Asam *Glycyrrhizic* yang merupakan bahan aktif dari *Viusid*® *Pet* memiliki berbagai kekebalan modulasi dan memiliki aktivitas respon pengubah biologis. Zat ini memiliki sifat anti-inflamasi yang berbeda, misalnya meningkatkan efek anti-apoptosis, proliferasi hepatosit dan stabilitas membran sel hati (Gomez et al., 2011). Asam askorbat yang terkandung dalam *Viusid*® *Pet* juga telah terbukti sebagai antimalaria (Tjahjadi et al., 2009).

Penggunaan *Viusid*® *Pet* sebagai imunomodulator sendiri masih jarang diaplikasikan pada hewan tetapi lebih banyak digunakan untuk manusia, misalnya untuk pengobatan penyakit Hepatitis C (Gomez et al., 2011), penyakit *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Gomez et al., 2009), kerusakan hati akut (Lee et al., 2007), dan juga kutil (Gomez et al., 2012). Diharapkan penggunaan *Viusid*® *Pet* pada hewan dapat memberi hasil yang sama dengan efek samping yang lebih kecil terutama pada aktivitas dan kapasitas makrofag terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

METODE PENELITIAN

Materi

Penelitian ini menggunakan mencit jantan galur BALB/c umur \pm 2 bulan dengan berat 20-40 gram sebanyak 36 ekor. Bahan-bahan yang digunakan antara lain : *Viusid*® *Pet* produksi Catalysis, aquades, alkohol 70%, betadin, kapas dan tisu, Spuit 1 ml dan 3 ml, gelas objek, Pewarna Giemsa. Peralatan yang digunakan antara lain enam buah kandang berukuran 30x20x10 cm dengan masing-masing kandang berisi 6 mencit. Mikroskop dan peralatan bedah.

Metode

Mencit dikelompokkan menjadi 3 kelompok, masing-masing kelompok terdiri atas 12 ekor mencit. Pada kelompok satu, sebagai kontrol negatif diberikan aquades secara peroral. Kelompok dua diberikan *Viusid© Pet* sebanyak 0,1 ml secara peroral. Kelompok ketiga diberi *Viusid© Pet* sebanyak 0,2 ml secara peroral. Perlakuan diberikan selama tujuh hari berturut-turut terhadap ketiga kelompok tersebut. Pada hari kedelapan, bakteri *Staphylococcus aureus* diinduksi secara intra peritoneal sebanyak 0,1 ml. Pemanenan makrofag dilakukan melalui cairan intraperitoneal pada menit ke-15, ke-30, ke-45, dan ke-60 post infeksi dengan masing masing waktu sebanyak 3 mencit. Setiap mencit dibuat preparat ulas sebanyak tiga buah dan diwarnai dengan pewarnaan Giemsa. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan di bawah mikroskop dan dihitung kapasitas dan aktivitas makrofag.

Analisis

Data hasil penelitian diuji dengan *Analisis of Varian* (ANOVA) yang dilanjutkan dengan uji *Least Significant Difference* (LSD). Semua data dianalisis dengan program SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil pengamatan makrofag dengan mikroskop pembesaran 1.000 kali terlihat sebagai bentukan yang tidak teratur, adanya tonjolan sitoplasma, inti tunggal berbentuk ladam kuda terletak eksentris.

Tabel 1. Interaksi aktivitas makrofag terhadap dosis *Viusid© Pet* dan interval

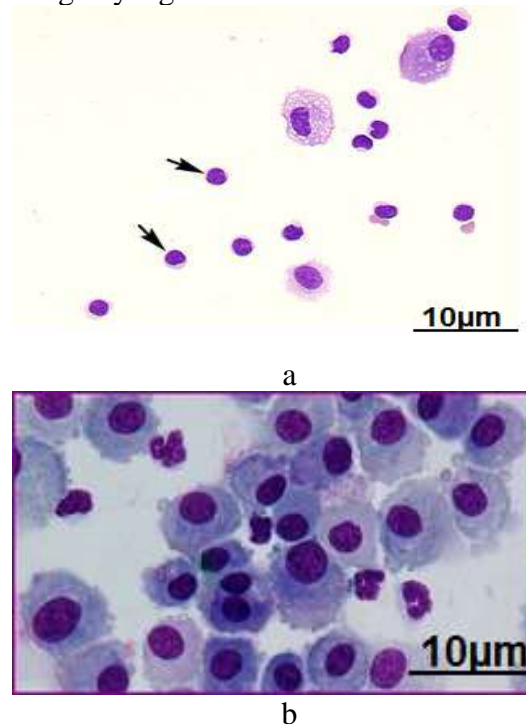
Interval	Kontrol	0,1 ml	0,2 ml	Xi
15	23.33±2.08 ^{Aa}	35.00±3.00 ^{Ab}	43.00±2.00 ^{Ac}	33.78±8.81
30	32.00±2.65 ^{Ba}	42.67±3.05 ^{Bb}	54.00±2.65 ^{Bc}	42.89±9.83
45	46.33±2.52 ^{Ca}	55.00±4.00 ^{Cb}	66.00±4.36 ^{Cc}	55.78±9.12
60	53.67±3.51 ^{Da}	65.00±2.65 ^{Db}	88.00±2.65 ^{Dc}	68.89±15.37
Xx	38.83±12.61	49.42±12.30	62.75±17.63	

Keterangan: Nilai dengan huruf yang berbeda kearah kolom (huruf kecil) maupun huruf yang berbeda ke arah baris (huruf besar) menunjukkan berbeda sangat nyata ($p > 0,01$).

Xx : Rata-rata aktivitas fagositosis pada masing-masing perlakuan

Xi : Rata-rata aktivitas fagositosis pada masing-masing interval

Secara morfologis makrofag pada mencit yang tidak diberi *Viusid© Pet* nampak lebih kecil dibandingkan dengan mencit yang diberi *Viusid© Pet*. Tepi sel makrofag pada mencit yang tidak diberi *Viusid© Pet* nampak jelas dibandingkan dengan yang diberi *Viusid© Pet*.

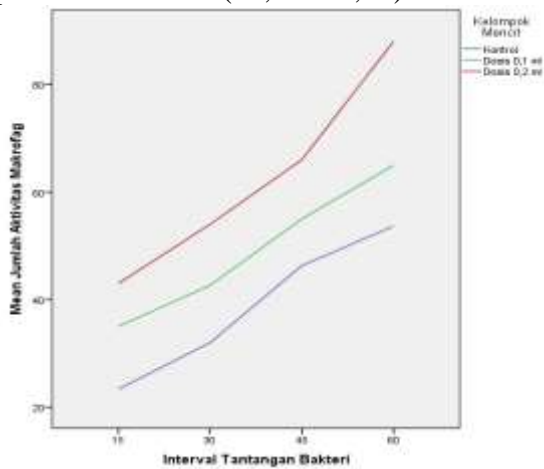


Gambar 1. Sel makrofag peritoneum mencit tanpa *Viusid© Pet* (a) dan Makrofag dengan *Viusid© Pet* (b) pada pewarnaan Giemsa pembesaran 1000x

Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag

Data hasil pengamatan kapasitas sel makrofag pada ke 36 mencit yang diberikan *Viusid© Pet* dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 2.

Semakin lama interval aktivitas fagositosis sel makrofag semakin meningkat. Peningkatan yang sangat pesat terlihat berdasarkan pada Tabel 1 terjadi pada menit ke 60 ($88,00 \pm 15,37$).



Gambar 2 Grafik aktivitas sel makrofag terhadap lama interval dan dosis *Viusid*® *Pet*

Lama interval berpengaruh sangat nyata terhadap aktivitas sel makrofag. Terlihat pada Gambar 2 bahwa peningkatan terjadi pada menit ke 15, 30, 45 dan peningkatan yang sangat pesat terjadi pada menit ke 60 dengan dosis 0,2 ml. Perlakuan pada kontrol, dosis *Viusid*® *Pet* 0,1 ml dan dosis *Viusid*® *Pet* 0,2 ml juga mempengaruhi peningkatan aktivitas sel makrofag, Peningkatan signifikan terlihat pada pemberian dosis 0,2 ml.

Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag

Data hasil pengamatan kapasitas sel makrofag pada ke 36 mencit yang diberikan *Viusid*® *Pet* dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 3.

Semakin lama interval kapasitas fagositosis sel makrofag semakin meningkat. Peningkatan yang sangat pesat terlihat pada Tabel 2 terjadi pada menit ke 60 (1258.33 ± 25.97).

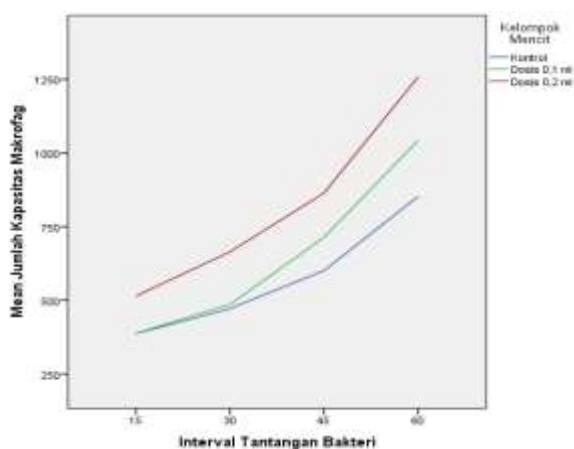
Tabel 2. Interaksi kapasitas makrofag terhadap dosis *Viusid*® *Pet* dan interval

Interval	Kontrol	0,1 ml	0,2 ml	Xi
15	387.00±33.15 ^{Aa}	377.33±13.20 ^{Ab}	514.67±14.29 ^{Ac}	426.33±69.11
30	472.00±42.79 ^{Ba}	486.00±7.93 ^{Bb}	664.33±4.04 ^{Bc}	540.78±95.40
45	601.00±42.14 ^{Ca}	713.33±7.64 ^{Cb}	864.00±8.00 ^{Cc}	726.11±116.34
60	852.33±47.37 ^{Da}	1042.67±10.41 ^{Db}	1258.33±25.97 ^{Dc}	1051.11±178.05
Xx	578.08±186.94	654.83±266.09	825.33±291.73	

Keterangan: Nilai dengan huruf yang berbeda kearah kolom (huruf kecil) maupun huruf yang berbeda ke arah baris (huruf besar) menunjukkan berbeda sangat nyata ($p > 0,01$).

Xx : Rata-rata kapasitas fagositosis pada masing-masing perlakuan

Xi : Rata-rata kapasitas fagositosis pada masing-masing interval



Gambar 3. Grafik kapasitas sel makrofag terhadap lama interval dan dosis *Viusid*® *Pet*

Lama interval berpengaruh sangat nyata terhadap Kapasitas sel makrofag. Terlihat pada grafik bahwa peningkatan terjadi pada menit ke 15, 30, 45 peningkatan yang sangat pesat terjadi pada menit ke 60. Dosis juga mempengaruhi peningkatan kapasitas sel makrofag, Peningkatan pesat terlihat pada pemberian *Viusid*® *Pet* dengan dosis 0,2 ml.

Pembahasan

Kapasitas fagosit makrofag menunjukkan kemampuan makrofag melakukan fagositosis terhadap benda asing yang masuk ke dalam tubuh dalam 50 sel fagosit. Hasil penelitian ini

menunjukkan bahwa, *Viusid*® *Pet* mampu meningkatkan kemampuan kapasitas fagosit terhadap *Staphylococcus aureus* dengan sangat nyata ($p < 0,01$). Kapasitas terendah terlihat pada mencit kontrol sebanyak $578,1 \pm 186,9$ per 50 sel Makrofag dan kapasitas tertinggi terlihat pada mencit yang diberikan *Viusid*® *Pet* dengan dosis 0,2 ml $825,33 \pm 291,73$ per 50 sel. Sedangkan pada dosis 0,1 ml adalah $657,5 \pm 263,04$ per 50 sel makrofag. Dari hasil ini terlihat bahwa *Viusid*® *Pet* mampu meningkatkan kapasitas fagosit makrofag terhadap *Staphylococcus aureus*. Peningkatan dosis *Viusid*® *Pet* diiringi juga dengan meningkatnya kemampuan kapasitas fagositosis secara bermakna ($p < 0,01$).

Hasil penelitian fagositosis aktivitas sel makrofag menunjukkan bahwa, *Viusid*® *Pet* mampu meningkatkan aktivitas fagosit terhadap *Staphylococcus aureus* dengan sangat nyata ($p < 0,01$). Aktivitas makrofag terendah terlihat pada mencit kontrol sebanyak $38,83 \pm 12,61$ per 100 sel makrofag dan aktivitas tertinggi terlihat pada mencit yang diberikan *Viusid*® *Pet* dengan dosis 0,2 ml sebanyak $62,75 \pm 17,63$ per 100 sel. Aktivitas makrofag pada *Viusid*® *Pet* dengan dosis 0,1 ml sebanyak $49,42 \pm 12,30$ per 100 sel makrofag. Hasil ini membuktikan bahwa *Viusid*® *Pet* mampu meningkatkan aktivitas fagosit makrofag terhadap *Staphylococcus aureus* dan kemampuan aktivitas fagositnya meningkat secara sangat nyata ($p < 0,01$) seiring dengan meningkatnya dosis *Viusid*® *Pet*.

Peningkatan aktivitas fagosit ini disebabkan karena kandungan *Viusid*® *Pet* seperti Asam *glycyrrhizic*, asam askorbat, dan *zinc* mampu berperan sebagai imunostimulan, sehingga meningkatkan aktivitas metabolisme di dalam sel makrofag. Meningkatnya metabolisme di dalam sel akan meningkatkan enzim-enzim dan bahan lain yang berperan dalam fagositosis, sehingga kemampuan fagositosis makin meningkat (Gomez *et al.*, 2011).

Setelah dikonsumsi secara oral, *glycyrrhizin* dihidrolisis menjadi asam 18β -*glycyrrhetic* oleh bakteri usus. Setelah penyerapan dari usus, asam β -*glycyrrhetic* dimetabolisme menjadi asam 3β -monoglucuronyl- 18β -*glycyrrhetic* di hati. Metabolit ini kemudian beredar dalam aliran darah. Akibatnya bioavailabilitas oral rendah. Sebagian besar dari zat ini dihilangkan oleh empedu dan hanya sebagian kecil (0,31-0,67%) dikeluarkan melalui urin. Setelah konsumsi oral 600 mg *glycyrrhizin*, metabolit muncul di urin setelah 1,5 sampai 14 jam. Konsentrasi maksimal (0,49-2,69 mg/l) dicapai setelah 1,5-39 jam dan metabolit dapat dideteksi dalam urin setelah 2 sampai 4 hari (Lee *et al.*, 2007).

Aktivasi makrofag dapat terjadi melalui dua cara, yaitu melalui produk limfosit T yang disebut aktivasi secara spesifik atau imunologik, atau melalui senyawa lain yang bekerja langsung pada membran makrofag seperti endotoksin, mitogen, atau imunomodulator, yang disebut aktivasi nonspesifik atau non imunologik (Bratawidjaja, 2002; Abbas *et al.*, 2000). Aktivasi dapat terjadi dalam beberapa menit sampai 72 jam bahkan lebih (Beer *et al.*, 1982; Hoffman *et al.*, 1992; Greenberg *et al.*, 1993). Sitokin yang diproduksi sel T yaitu IFN- γ merupakan mediator sentral dari aktivasi makrofag. IFN- γ bekerja sinergis dengan TNF- α dalam mengaktivasi makrofag.

Pemberian asam *glycyrrhizic* berpengaruh terhadap meningkatnya aktivitas dan kapasitas fagositosis pada makrofag peritoneum mencit dikarenakan asam *glyzyrrhizic* mampu menjadi induktor untuk peningkatan produksi IL-12. IL-12 berfungsi penting dalam inisiasi dan regulasi respon imun seluler. Interleukin-12 ini diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik yang diaktifkan. Efek biologis dari IL-12 antara lain mampu menstimulasi sel *Natural Killer* (NK) dan sel T mensekresi Interferon (IFN). IL-12 disebut juga

sebagai faktor stimulan sel T, karena berperan dalam diferensiasi sel T CD4 menjadi sel TH₀ yang kemudian berkembang menjadi sel TH₁ (Abbas *et al.*, 2010).

Dalam perannya terhadap aktivasi makrofag, sel TH₁ akan mensekresikan IFN- γ yang dapat merangsang ekspresi MHC-I dan MHC-II dan kostimulator APC. IFN bekerja terhadap sel B dalam pengalihan subkelas IgG yang mengaktifkan Fcy-R pada fagosit dan mengaktifkan komplemen. Kedua proses ini mampu meningkatkan fagositosis mikroba yang diopsonisasi. Fungsi utama IFN dalam hubungannya dengan fungsi makrofag adalah sebagai aktivator poten untuk fagosit mononuklear. (Surati, 2012; Queiroz-Junior *et al.*, 2010; Brocker *et al.*, 2010; Dai *et al.*, 2001)

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemberian *Viusid*® *Pet* dapat meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis sel makrofag. Dosis 0,2ml terbukti secara nyata meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis sel makrofag.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efek pemberian *Viusid*® *Pet* pada mencit serta ambang toksisitas dan ambang aktivitas yang aman untuk pemberian *Viusid*® *Pet*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen, pegawai dan staf Laboratorium Mikrobiologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, serta semua pihak yang telah membantu dalam proses penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas AK, Lichtman AH. 2000. *Cellular and Molecular Immunology*. 4th ed. WB Saunders Company Saunders, Philadelphia. Pp: 19-347.

Abbas AK, Lichtman AH. 2010. *Basic Immunology*. Update 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders Company.

Beer DJ, Charles AD., Lanny JR, Ross ER, 1982. Human Monocyte-derived Soluble Product(s) Has an Accessory Function in the Generation of Histamine- and Concanavalin A-induced Suppressor T cells. *J Clin Invest* 70: 393-400.

Besung, INK. 2009. Pegagan (*Centella Asiatica*) sebagai Alternatif Pencegahan Penyakit Infeksi pada Ternak. *Buletin Veteriner Udayana* 1(2): 61-67.

Besung, INK. 2011. Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella Asiatica*) dalam Meningkatkan Kapasitas Fagosit Makrofag Peritoneum Mencit terhadap Salmonella Typhi. *Buletin Veteriner Udayana* 3(2): 71-78.

Bratawidjaja, K. 2002. *Imunologi Dasar*. Ed. IV. Fakultas Kedokteran. Universitas Indonesia. Jakarta.

Brocker, C, Thompson D, Matsumoto A, Nebert, DW, Vasiliou, V. 2010. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum Genomics* 5(1): 30-55.

Dai JH, Yasumasa I, Takaomi I, Hiroshi T, Hirotake K, Yoichiro I, Hiromi F. M. I. 2001. Glycyrrhizin enhances interleukin-12 production in peritoneal macrophages. *Immunology* 103: 235-243.

Gomez, EV, Rodriguez MA, Gra OB, Arus SE, Llanio NR, Caldazzila BL, Yassels GA, Del Rosario AVM. 2009. Clinical trial: a nutritional supplement *Viusid*®, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 30:999-1009.

Gomez, EV, Yoan SR, Ana TG, Luiz CB, Enrique AS, Yadina MP, Ali YG, Maria dRAV. 2011. *Viusid*®, a nutritional supplement, increases

- survival and reduces disease progression in HCV-related decompensated cirrhosis: a randomized and controlled trial. *BMJ Open* 1:1-11.
- Gomez, JD, Ramon DS, Alfredo AD and Hana Z. 2012. Clinical Study Effectiveness of Glycyrrhizic Acid (Glizigen) and an Immunostimulant (Viusid©) to Treat Anogenital Warts. *ISRN Dermatology* 2012: 1-6.
- Greenberg S, Peter C, Samuel CS. 1993. Tyrosine Phosphorylation Is Required for Fc Receptor-mediated Phagocytosis in Mouse Macrophages. *J Exp Med* 177: 529-534.
- Hoffman, T, Young LL, Elaine FL, Anil KT, Ezio B, Joseph P. 1992. Differential turnover of enzymes involved in human monocyte eicosanoid metabolism: Selective inhibition of cyclooxygenase product formation by cycloheximide in the absence of effects on 5-lipoxygenase or phospholipase A2. *Biochemical Pharmacology* 44(5): 955-963.
- Karlsson F, Carl AKB, Nina N, Ann-Christin MH. 2003. The Mechanism of Bacterial Infection by Filamentous Phages Involves Molecular Interactions between TolA and Phage Protein 3 Domains. *J Bacteriol* 185: 2628-2634.
- Kusmardi, Shirly K, Enif ET. 2007. Efek Imunomodulator Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) Terhadap Aktivitas Dan Kapasitas Fagositosis Makrofag. *Makara* 11: 50-53.
- Lee, CH, Sang WP, Yeong SK, Sam SK, Jeong AK, Seung HL, Sun ML. 2007. Protective Mechanism of Glycyrrhizin on Acute Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Mice. *Biol Pharm Bull* 30: 1898-1904.
- Merdana, IM. 2010. Uji Bioaktivitas Antibakteri Tanaman Obat Tradisional. *Buletin Veteriner Udayana* 2(1): 51-56.
- Queiroz-Junior, CM, Marcelo JBS, Joice DC, Mila FMM, Thiago PG, Gustavo PG, Fernando QC, Mauro MT, Tarcilia AS. 2010. A Controversial Role for IL-12 in Immune Response and Bone Resorption at Apical Periodontal Sites. *Clin and Develop Immunol* 2010: 1-8.
- Tjahjadi, S, Tri HA, Muchtan S, Ridad A, Din S. 2008. Asam L askorbat meningkatkan aktivitas antimalaria artemisinin bergantung konsentrasi. *Majalah Kedokteran Bandung* 40: 176-180.