



Plagiarism Checker X Originality Report

Similarity Found: 10%

Date: Monday, February 05, 2018

Statistics: 477 words Plagiarized / 4762 Total words

Remarks: Low Plagiarism Detected - Your Document needs Optional Improvement.

Proceeding The 1 International Conference Interprofessional Collaboration on Global Challenge of Current and Future Infection Diseases ISBN: 978-602-74214-0-0 POTENSI EKSTRAK DAUN MIANA (*Coleus scutellarioides* (L) Benth) SEBAGAI IMUNOMODULATOR DAN KOMPLEMEN PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS Sesilia Rante Pakadang¹, Chatarina Umbul Wahjuni², Hari Basuki Notobroto², Dwi Winarni³ Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar, Sul-Sel, Indonesia Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia ABSTRAK Penelitian dilakukan terhadap Rattus norvegicus yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) untuk membuktikan potensi ekstrak daun miana (*Coleus scutellarioides* (L) Benth) sebagai imunomodulator dan komplemen pada pengobatan tuberkulosis. Tikus putih Wistar jantan dibagi 5 kelompok.

Penyiapan tikus model tuberkulosis dengan cara diinfeksi secara intra trakeal Mtb strain H37Rv dan selanjutnya diberikan placebo hingga 30 hari (masa inkubasi infeksi). Kelompok 1 adalah control tikus sehat yang diberi placebo. Kelompok 2 adalah hewan sakit yang diberikan placebo. Kelompok 3, 4 dan 5 adalah hewan sakit yang masing-masing diberikan rifampisin, ekstrak daun miana (EDM) dan CRM (gabungan Rifampisin dan EDM sebagai komplemen).

Parameter imunomodulator yang diuji adalah jumlah limfosit T dan jumlah sel-T CD4 diukur dengan metode flowcytometry, kadar IFN- γ dan kadar TNF- α diukur dengan metode ELISA serta jumlah koloni Mtb hasil kultur paru tikus pada media LJ. Hasil penelitian menunjukkan EDM berpengaruh meningkatkan jumlah limfosit-T, sel-T CD4, kadar IFN- γ , TNF- α dan menurunkan jumlah koloni Mtb.

Analisis hubungan dengan Amos menunjukkan Sel-T CD4 signifikan meningkatkan IFN- γ

dan TNF-a selanjutnya IFN- γ dan TNF-a signifikan menurunkan jumlah koloni Mtb. Kesimpulan EDM berpotensi sebagai imunomodulator dengan mekanisme meningkatkan jumlah limfosit-T, jumlah sel-T CD4, kadar IFN- γ , kadar TNF-a dan menurunkan jumlah koloni Mtb. EDM berpotensi sebagai komplemen pada pengobatan tuberkulosis karena jumlah koloni M. tb hasil kultur paru tikus tidak ada pertumbuhan koloni M. tb.

Hubungan antar variabel menunjukkan Sel-T CD4 meningkatkan IFN- γ dan TNF-a selanjutnya IFN- γ dan TNF-a menurunkan jumlah koloni Mtb. Kata kunci: ekstrak daun miana, imunomodulator, komplemen, pengobatan, limfosit-T, sel-T CD4, IFN- γ , TNF-a, Mycobacterium tuberculosis PENDAHULUAN Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh Mycobacterium tuberculosis.

Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia karena merupakan salah satu penyakit menular yang sangat mematikan. World Health Organization (2014) memperkirakan pada tahun 2013 di seluruh dunia ada 9 juta kasus insiden tuberkulosis. dengan tingkat kejadian 126 kasus per 100.000 penduduk. Pada tahun 2013 angka kematian diperkirakan 1,5 juta orang yang meninggal akibat tuberkulosis paru dan 360.000 orang di antaranya koinfeksi dengan HIV.

Data Riskesdas 2013 menunjukkan jumlah penderita TB di Indonesia sebesar 0,4% jumlah penduduk (1,2). Salah satu goal dari 8 goals MDGs (Millennium Development Goals) adalah memerangi HIV/AIDS, malaria dan penyakit menular lainnya (1). Tuberkulosis sebagai salah satu penyakit menular masih menjadi ancaman untuk Indonesia sehingga penanganan penyakit ini merupakan perhatian utama bagi pemerintah Indonesia.

Sejak tahun 1995 WHO telah merekomendasikan DOTS (Directly Observed Treatment Shortcourse Chemotherapy) sebagai strategi dalam penanggulangan tuberkulosis (3). Strategi DOTS dilaksanakan secara nasional di seluruh unit pelayanan kesehatan terutama Puskesmas yang diintegrasikan dalam pelayanan kesehatan dasar mulai tahun 2000. Data Riskesdas 2013 menunjukkan bahwa hanya 44,4% penderita tuberkulosis paru yang diobati dengan obat program (2).

Salah satu komponen dari strategi DOTS adalah pemberian obat jangka pendek yang diawasi secara langsung atau DOT (Directly Observed Therapy). Selanjutnya WHO menargetkan stop TB partnership pada tahun 2015 dalam rangka mencapai insiden global kurang dari 55 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2025 dan 1 kasus per satu juta populasi pada tahun 2050 (1,3,6).

World Health Organization merekomendasikan 6 elemen kunci strategi stop tuberkulosis yang salah satunya adalah memungkinkan dan meningkatkan penelitian untuk pengembangan obat baru, alat diagnostik dan vaksin. Penelitian juga dibutuhkan untuk meningkatkan keberhasilan program (3,6). World Health Organization memperkirakan bahwa 80% penduduk dunia masih mempercayakan kesehatan pada pengobatan tradisional terutama yang bersumber dari tanaman obat (3). Obat herbal digunakan untuk pengobatan penyakit berdasarkan empiris secara turun temurun oleh masyarakat umum.

Penggunaan tanaman obat dewasa ini telah banyak dirasakan manfaatnya, baik sebagai terapi utama maupun sebagai terapi tambahan untuk meningkatkan imunitas seseorang atau menjaga kesehatan dan kebugaran. Potensi tanaman sebagai imunomodulator akan menunjang penyembuhan penyakit termasuk tuberkulosis sebagai pengobatan tambahan atau komplemen.

Tanaman obat menunjang peningkatan respon dan kekebalan tubuh terhadap penyakit. Peningkatan sistem imunitas tubuh akan mencegah terjadinya infeksi akibat kontaminasi mikroorganisma secara umum termasuk Mycobacterium tuberculosis, dan menunjang proses penyembuhan infeksi.

Menurut (21), pada saat tubuh terinfeksi tuberkulosis maka komponen dan molekuler dari sistem kekebalan tubuh akan menghasilkan sitokin dan mediator kimia untuk mempengaruhi perkembangan infeksi mikobakteri. Sitokin akan berperan dalam mengendalikan infeksi awal dan mempertahankan tanggapan sel-T untuk memberikan kekebalan host.

Beberapa sitokin yang dihasilkan terbukti bahwa IFN- γ dan TNF- α merupakan mekanisme utama respon perlindungan CD4 dari sel-T selama infeksi kronis tuberkulosis. Sitokin IFN- γ dan TNF- α terbukti membatasi pertumbuhan bakteri pada penderita tuberkulosis (27,34,35). Berdasarkan penelitian (36) fungsi sitokin IFN- γ dalam infeksi mikobakterium adalah menjaga hematopoiesis, melindungi kematian sel-T CD4, limfosit-T dan menunjang pembunuhan mikobakteri. Salah satu tanaman yang digunakan masyarakat suku Toraja adalah miana (*Coleus scutellarioides*, (L) Benth).

Survey (2013) yang dilakukan kepada praktisi pengobat tradisional di Kabupaten Tana Toraja menunjukkan bahwa masyarakat suku Toraja (propinsi Sulawesi Selatan) telah menggunakan daun miana untuk pengobatan segala jenis batuk. Dalam hal ini batuk asma yang ditandai dengan keadaan sesak napas, batuk berdahak, batuk kering (tanpa dahak) hingga batuk yang disertai darah.

Survei pada 19 kecamatan di Kabupaten Tana Toraja ditemukan bahwa 74% penderita tuberkulosis menggunakan obat tradisional sebagai komplemen dan 85.71% dari penderita memilih daun miana sebagai komplementer sehingga daun miana telah menjadi kearifan lokal dalam pengobatan TB pada suku Toraja. Meskipun telah digunakan secara empiris oleh suku Toraja untuk pengobatan TB tetapi pembuktian ilmiah belum ada, maka daun miana sangat potensial untuk diteliti dan dikembangkan mengingat kasus tuberkulosis di Indonesia masih sangat tinggi.

MATERIALS AND METHODS Ethics statement Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih galur wistar dan perlakuan terhadap hewan uji telah sesuai dengan protocol komite etik hewan percobaan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dengan nomor ethical clearance: 364-KE Bacterial strains Bakteri yang digunakan adalah Mycobacterium tuberculosis strain H37Rv yang diperoleh dari laboratorium tuberkulosis Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga.

Bakteri uji yang digunakan adalah 5×10^8 sel/ml (8,9,10). Bahan uji Daun miana diolah menjadi simplisia kering kemudian diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%, hingga diperoleh ekstrak kental murni yang mengandung komponen kimia.

Selanjutnya ekstrak distandarisasi sesuai standar parameter non spesifik dan spesifik sehingga menjadi bahan uji ekstrak daun miana terstandar (EDM) (11,12,13). Dosis EDM yang digunakan adalah 510 mg/kg BB tikus yang disuspensikan dengan Natrium CMC 1%b/v Rats Hewan uji tikus putih galur wistar diperoleh dari unit hewan coba Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Hewan uji adalah jantan berumur 2 – 3 bulan dengan berat badan 150 - 200 gram.

Selama percobaan hewan diberi pakan dan air. Tikus dibagi 5 kelompok masing-masing 10 ekor. P1 adalah kelompok control hewan sehat yang diberikan placebo selama 51 hari; P2, P3, P4 dan P5 adalah kelompok hewan sakit. Hewan sakit diinfeksi M. tb strain H37Rv (hari ke 1-21) secara intratrakeal, hari ke 22 – 51 dilanjutkan dengan pengobatan masing-masing placebo (P2), rifampisin (P3), EDM (P4) dan P5 diberikan campuran EDM dan rifampisin (CRM). Dosis infeksi tikus 5×10^8 unit/ml sejumlah 50 μ l dan dianestesi dengan ketamin (100mg/ml) : diazepam (5 mg/ml) intramuskular (8,10,15,16,17,18).

Procedure Parameter imunitas yang diuji dalam penelitian ini adalah jumlah limfosit T dan sel T CD4 dari sampel darah tikus, menggunakan metode flowcytometri; kadar IFN γ dan TNF α dari sampel darah tikus, menggunakan metode ELISA dan jumlah koloni Mtb dari sampel paru tikus berdasarkan hasil kultur pada medium Lowenstein Jensen.

RESULTS Hasil uji beda berdasarkan Kruskal-Wallis Test menunjukkan ada perbedaan

jumlah limfosit T, jumlah sel T CD4, kadar IFN?, kadar TNFa dan jumlah koloni Mtb dari sampel paru tikus. Selanjutnya uji beda antar perlakuan berdasarkan Mann-Whitney Test terhadap 5 variabel yang tertera pada tabel 1 dan gambar 1.

/ Keterangan : abcd superscript yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok setiap variabel Series 1: kelompok kontrol hewan uji sehat yang diberi placebo Series 2: kelompok hewan sakit yang diberi kuratif placebo Series 3: kelompok hewan sakit yang diberi kuratif rifampisin Series 4: kelompok hewan sakit yang diberi kuratif EDM Series 5: kelompok hewan sakit yang diberi kuratif CRM Variabel 1 : limfosit T Variabel 2 : sel-T CD4 Variabel 3 : IFN-? Variabel 4 : TNF-a Variabel 5 : jumlah koloni M. tb Tabel 1.

Hasil Uji Beda Berdasarkan Kruskal-Wallis Test terhadap Jumlah Limfosit T, Jumlah Sel T CD4, Kadar IFN?, Kadar TNFa dan Jumlah Koloni Mtb Kelompok Perlakuan

Perlakuan	n	Jumlah Limfosit T	Jumlah sel T CD4	Kadar IFN ?	Kadar TNF a	Jumlah koloni Mtb
1	9	36.96	10.93	39.56a	15.38	53.20
2	9	86.13	4.35	86.31b	76.99	91.83
3	8	80.50	8.52	81.19bc	64.55	91.91
4	9	79.77	14.48	85.72bc	57.47	91.99
5	9	76.28	10.73	73.79c	62.92	97.85
1	9	17.30	3.92	18.57a	8.23	20.61
2	9	45.79	1.75	45.53b	43.44	49.32
3	9	36.06	1.33	36.25c	34.40	38.47
4	8	41.39	2.35	40.59d	38.07	45.76
5	9	33.26	1.17	33.40e	30.77	34.96
1	9	0.78	0.83	1.00a	0.00	2.00
2	9	676.67	656.29	360.00b	167.00	1930.00
3	9	49.44	6.33	50.00c	42.00	58.00
4	8	103.38	18.01	101.00d	74.00	128.00
5	9	33.22	6.36	35.00e	23.00	39.00
1	9	0.35	0.27	0.40a	0.01	0.70
2	9	11.23	3.19	10.10b	8.20	18.70
3	9	1.12	0.33	1.10c	0.70	1.60
4	8	4.29	0.52	4.35d	3.30	4.90
5	9	0.84	0.33	0.80e	0.60	1.70
1	9	0.00	0.00	0.00a	0.00	0.00
2	9	451.11	427.95	233.00b	100.00	1265.00
3	9	81.67	17.39	67.00c	67.00	100.00
4	8	187.50	35.22	183.50d	133.00	233.00
5	9	0.00	0.00	0.00a	0.00	0.00

_Keterangan : abcd superscript yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok (berdasarkan Mann-whitney test) Hubungan antar variabel pada perlakuan preventif dalam penelitian ini ditunjukkan oleh gambar 2.

dan hasil analisis sesuai tabel 2: / Tabel 2 Hasil Analisis Hubungan Antar Variabel pada Perlakuan Pengobatan V. Independen _V. Dependen_Koefisien Jalur (standardized) p

Variabel	Limfosit T	Sel T CD4	M. tb	Sel T CD4	TNF-a	IFN-?
Limfosit T	0.2128	0.2860				
Sel T CD4			-0.0126	0.7938		
M. tb					0.8549	<0.001
Sel T CD4						0.6700
TNF-a						<0.001
IFN-?						

tb_0.0049_0.8313 __TNF-a __M. tb_-0.1514_<0.001 __IFN-? __M. tb_1.0797_<0.001
__Keterangan signifikan berhubungan Tidak signifikan berhubungan

DISCUSSION Pengaruh pemberian EDM terhadap proliferasi limfosit T pada tikus model ditentukan berdasarkan perbedaan jumlah limfosit T masing-masing sampel dalam kelompok perlakuan.

Hal ini membuktikan bahwa EDM berpengaruh terhadap proliferasi limfosit T dan berfungsi sebagai imunomodulator yang berperan meningkatkan imunitas (imunostimulan). Alasan tumbuhan dikatakan sebagai tanaman obat, yaitu : tanaman atau bagian tanaman dapat memperkuat fungsi organ tubuh, dapat menyingkirkan racun atau penyakit dan dapat membangun **sistem kekebalan tubuh** (19) .

Salah satu mekanisme herbal sebagai **complementary and alternative medicine** (CAM) dalam meningkatkan imunitas atau kekebalan tubuh adalah memodulasi respon patogen/pengaturan sel T (20). Daun miana sebagai salah satu tanaman obat sudah digunakan secara empiris, sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa EDM dapat meningkatkan limfosit T. Jumlah limfosit T bervariasi tergantung tingkat kesembuhan yang terjadi dan berbeda signifikan dengan kontrol hewan sakit.

Perbedaan proliferasi limfosit T diakibatkan oleh perbedaan perlakuan yang diberikan. Semua kelompok hewan sakit yang diberi pengobatan placebo, rifampisin, EDM dan CRM memberikan pengaruh yang tidak berbeda yaitu 2-3; 2-4; 3-4; 3-5; 4-5 menunjukkan hasil yang tidak berbeda.

Perlakuan CRM memberikan pengaruh yang berbeda dengan pengobatan lainnya dan menunjukkan penurunan limfosit T yang tertinggi dibanding hewan sakit dengan pengobatan placebo. **Hal ini membuktikan bahwa** komplemen EDM membantu memicu proliferasi limfosit T ketika terjadi infeksi, sehingga imunitas awal untuk menghadapi infeksi telah terbentuk.

Sitokin berperan sebagai jalur utama untuk mengendalikan infeksi awal, mempertahankan tanggapan sel T dalam memediasi kekebalan host (21) dan melibatkan semua sel-sel imun kompeten yaitu; CD3 (sel darah putih), CD4 (sel T helper) dan CD8 (sel T sitotoksik) (22). Sitokin IFN-? dihasilkan oleh limfosit, khususnya **sel T dan sel** natural killer (NK) (5) yang bekerja pada limfosit T untuk mempromosikan diferensiasi sel CD4 dan T naif untuk sel Th1. Sel Th1 terlibat dalam penghapusan patogen yang berada dalam kompartemen intraseluler vesikular (23).

Hasil penelitian menunjukkan pemberian EDM berpengaruh **terhadap jumlah sel T CD4,**

berdasarkan perbedaan jumlah sel T CD4 masing-masing sampel dalam kelompok perlakuan. sehingga EDM dapat berfungsi sebagai imunomodulator yaitu imunostimulan dalam pengobatan tuberkulosis. Mekanisme lain fungsi herbal CAM dalam meningkatkan imunitas atau kekebalan tubuh adalah memodifikasi tingkat dan kualitas respon imunitas sel T, sel B, dan sitokin (20).

Pemberian perlakuan EDM baik tunggal maupun sebagai komplemen (CRM) berpengaruh terhadap jumlah produksi sel T CD4 selanjutnya berpengaruh pula pada perbaikan imunitas host sakit. Mediasi imunitas anti tuberkulosis didominasi oleh sel Th1 CD4. Kemampuan perlindungan sel Th1 CD4 didasarkan pada kemampuannya untuk mensekresi IFN γ dan sitokin lainnya dan kemudian mengaktivasi makrofag yang berfungsi sebagai bakterostatik pada lokasi infeksi (24).

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) terutama yang berada dalam vakuola dengan makrofag, akan merangsang MHC kelas II mempresentasikan antigen Mtb pada sel T CD4 sebagai hasil dari infeksi. Meningkatnya respon hewan sakit terhadap faktor infeksi sangat dipengaruhi oleh sistem kekebalan tubuh yang dimiliki ketika infeksi terjadi.

Peningkatan sel T CD4 menjadi pertahanan awal host ketika terinfeksi Mtb. Fungsi utama sel T CD4 adalah memproduksi IFN γ dan sitokin-sitokin lainnya untuk mengaktifkan makrofag. Sejalan dengan penelitian North-Jung (2004), pada tikus menunjukkan bahwa pada awal infeksi jumlah MHC kelas II atau CD4 menurun dengan cepat sehingga kadar IFN γ juga berkurang. Kehabisan sel T CD4 disebabkan oleh cepatnya reaktivasi dari infeksi.

Apoptosis atau lisis sel-sel terinfeksi oleh sel T CD4 juga berperan dalam mengontrol infeksi. Pada penelitian ini untuk kelompok hewan sakit yang menerima pengobatan CRM menunjukkan jumlah sel T CD4 yang paling sedikit dibanding control hewan sakit. Hal ini menunjukkan bahwa EDM sebagai komplemen memberikan efek penyembuhan yang lebih baik dibanding penggunaan tunggal rifampisin atau EDM.

Hasil penelitian menunjukkan pemberian EDM berpengaruh terhadap peningkatan IFN γ . Semua perlakuan terhadap hewan uji berpengaruh meningkatkan IFN γ dibandingkan kontrol hewan sehat. Hal ini menunjukkan bahwa EDM sebagai imunomodulator dapat meningkatkan imunitas (imunostimulan).

Tanaman yang berfungsi sebagai herbal CAM dapat meningkatkan imunitas atau kekebalan tubuh dengan mekanisme mengubah keseimbangan antara inflamasi dan anti inflamasi pada sitokin (20). Fungsi imunomodulator dari tanaman obat ditentukan oleh komponen aktif yang terkandung dalam sel tanaman. Tanaman miana sebagai

salah satu tanaman obat family lamiaceae mengandung antara lain minyak atsiri, flavonoid, tannin dan alkaloid berpotensi sebagai imunomodulator dan terbukti meningkatkan produksi sitokin seperti IFN ?.

Aktivitas immunomodulator ditentukan dengan mengetahui kemampuan ekstrak tanaman untuk menginduksi NO (nitric oxide), produksi sitokin, dan fosforilase mitogen protein kinase teraktivasi (MAPK) (25) . Pentingnya peningkatan IFN ? pada host yang terinfeksi Mtb karena jumlah bakteri M tb dalam tubuh dapat dikendalikan oleh mekanisme imunitas yang dimiliki oleh host yang distimulasi oleh sitokin IFN ? dan fungsi utama IFN-? adalah berpartisipasi dalam perlawanan terhadap tuberculosis (26).

IFN-? dari sel T menghambat replikasi intraseluler M. tuberculosis dalam makrofag. Hal ini menunjukkan IFN-? diperlukan untuk aktivitas bakterisida intraseluler. IFN-? diperlukan oleh manusia dan tikus untuk mengontrol Mycobacterium tuberculosis. Sel T CD4 merupakan sumber signifikan dari IFN-? selama infeksi akut pada tikus dan diperlukan untuk mengendalikan pertumbuhan bakteri dan kelangsungan hidup host dan **meningkatkan fungsi sel T** CD8 selama infeksi Mycobacterium tuberculosis.

Ketika host terinfeksi M tb sitokin tipe Th1 memperlihatkan perlindungan imunitas esensial (27). Kekurangan reseptor IFN ? menyebabkan tikus rentan terhadap Mtb, demikian pula manusia yang kekurangan reseptor untuk memproduksi IFN ? akan menderita bahkan dapat menyebabkan kematian.

Pada akhir penelitian ditemukan kelompok hewan sakit yang diberikan pengobatan CRM, menunjukkan jumlah IFN ? yang paling kecil dibanding hewan sakit lainnya. Hal ini berarti pada awal infeksi produksi sitokin IFN ? cukup memadai sehingga mampu memfasilitasi proses imunitas tubuh. Pada akhir infeksi ditemukan jumlah sitokin sangat rendah dibandingkan kelompok hewan sakit lainnya.

Mekanisme imunitas dalam hal ini sejalan dengan pernyataan IFN-? adalah sitokin utama yang terlibat dalam respon kekebalan terhadap mikobakteri dengan fungsi utama mengaktivasi makrofag, yang memungkinkan untuk mengerahkan peran mikrobisida (28). Hasil penelitian menunjukkan pemberian EDM berpengaruh terhadap peningkatan TNFa. **Hal ini menunjukkan bahwa** EDM sebagai imunomodulator dapat meningkatkan imunitas dan membuktikan EDM berfungsi sebagai komplemen dalam pengobatan tuberkulosis.

Pengobatan alternatif yang disebut **CAM (complementary and alternative medicine)** mampu **meningkatkan sistem kekebalan tubuh** dengan berbagai tahapan, yaitu mempengaruhi pembentukan antibodi dan kompleks imun, mengubah keseimbangan

inflamasi dan anti-inflamasi, serta mengatur respon patogen (20). Dalam hal ini kadar sitokin TNF α yang ditemukan terutama pada kelompok hewan sakit yang diberikan CRM sangat rendah dibandingkan kontrol hewan sakit.

Hasil menunjukkan bahwa jumlah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dalam tubuh dapat dikendalikan oleh mekanisme imunitas yang dimiliki oleh host, karena dalam proses pengendalian infeksi oleh mikobakteria, TNF α memiliki fungsi primordial. Sitokin TNF α bersinergi dengan IFN γ dan menstimulasi produksi intermediet nitrogen reaktif (RNIS), sehingga fungsi mediasi makrofag dalam menghambat tuberkulosis, merangsang migrasi sel imun ke tempat infeksi dan berkontribusi terhadap pembentukan granuloma yang mengontrol perkembangan penyakit (28).

Peningkatan IFN- γ , TNF- α , dan IL-6 terbukti mampu menurunkan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (29), dan peningkatan sitokin dipengaruhi oleh peningkatan titer bakteri (30). Peningkatan kadar TNF- α yang substansial dalam sel T CD4+ pada subyek terinfeksi Mtb merupakan prediktor terkuat dari diagnosis penyakit aktif dibandingkan infeksi laten (27).

Fungsi imunoregulator untuk hewan sakit yang diberikan perlakuan CRM berdampak positif pada pertahanan host terhadap infeksi laten, sehingga kadar sitokin pada akhir perlakuan mendekati kontrol hewan sehat karena produksi TNF α sesuai dengan tingkatan penyakit. Hal ini sesuai dengan kesimpulan pada pasien tuberkulosis produksi TNF α ada pada setiap tingkatan penyakit (31).

Hasil penelitian menunjukkan pemberian EDM berpengaruh terhadap penurunan jumlah koloni *Mycobacterium tuberculosis*. Dalam penelitian ini terbukti pemberian EDM sebagai komplemen rifampisin memberikan hasil tidak berbeda dengan kontrol sehat dan membuktikan bahwa EDM berfungsi sebagai komplemen dalam pengobatan tuberkulosis.

Jika di dalam tubuh pejamu belum ada kekebalan awal, hal ini memungkinkan bakteri tuberkulosis tersebut berkembang biak dan menyebar melalui saluran limfa dan aliran darah. Ketika host terinfeksi Mtb maka sebagian bakteri tuberkulosis difagositosis oleh makrofag di dalam alveolus tapi belum mampu membunuh basil tersebut, sehingga basil dalam makrofag umumnya dapat tetap hidup dan berkembang biak.

Bakteri tuberkulosis yang menyebar melalui saluran limfa mencapai kelenjar limfe regional, sedangkan yang melalui aliran darah akan mencapai berbagai organ tubuh, dan di dalam organ tersebut akan terjadi proses dan transfer antigen ke limfosit. Bakteri tuberkulosis hampir selalu dapat bersarang di dalam sumsum tulang, hati, kelenjar

limpa, tetapi tidak selalu dapat berkembang biak secara luas, sedangkan bakteri tuberkulosis di lapangan atas paru, ginjal, tulang dan otak lebih mudah berkembang biak terutama sebelum imunitas terbentuk (4,32).

Bakteri Mtb yang menginfeksi host sejatinya akan ditelan oleh makrofag sebagai pertahanan alami tubuh yang kemudian membentuk granuloma dalam rangka pencegahan penyebaran dan pembunuhan bakteri tuberkulosis. Proses pembentukan granuloma dan pemusnahan bakteri melibatkan berbagai mekanisme imun tubuh seperti proliferasi limfosit T, sel T CD4 dan produksi sitokin-sitokin seperti IFN γ dan TNF α . Granuloma merupakan agregat kompak dari sel kekebalan.

Sel ini bertindak sebagai proteksi pertahanan tubuh (sebagai dinding pertahanan dari bakteri tuberkulosis). Hal ini juga mencakup mengapa granuloma bisa gagal untuk membasmi infeksi bahkan setelah kekebalan adaptif berkembang. Pemahaman tentang mekanisme dan dampak formasi granuloma tuberkulosis dapat mengarahkan pengembangan terapi untuk memodulasi pembentukan granuloma (33).

Analisis Amos untuk kelompok hewan sakit menunjukkan bahwa hubungan peningkatan proliferasi limfosit-T terhadap peningkatan kadar sel-T CD4 dan terhadap penurunan jumlah koloni M. tb ternyata tidak signifikan. Meskipun EDM telah terbukti meningkatkan proliferasi limfosit-T pada hewan coba tetapi peningkatan tersebut tidak signifikan berhubungan dengan peningkatan jumlah sel-T CD4 dan juga tidak berhubungan dengan penurunan jumlah koloni M. tb.

Hal ini menunjukkan bahwa hewan sakit secara alami juga akan memicu peningkatan kadar sel-T CD4 yang dibutuhkan untuk pengendalian jumlah M. tb dalam tubuh host, sesuai dengan pernyataan (7), yaitu M. tb terutama yang berada dalam vakuola dan makrofag akan merangsang MHC kelas II mempresentasikan antigen M. tb pada sel-T CD4 sebagai hasil dari infeksi.

Dalam hal ini sel-T CD4 sangat penting dalam respon perlindungan terhadap M. tb, terutama memproduksi IFN- γ dan sitokin-sitokin lainnya untuk mengaktifasi makrofag melakukan fagositosis. Analisis jalur kelompok pengobatan pada penelitian ini menemukan bahwa hubungan peningkatan jumlah sel-T CD4 terhadap peningkatan kadar IFN- γ dan peningkatan kadar TNF- α signifikan, tetapi tidak signifikan terhadap penurunan jumlah koloni M. tb.

Hal ini menunjukkan bahwa peran utama sel-T CD4 adalah menghasilkan sitokin-sitokin terutama IFN- γ , tetapi tidak berperan langsung dalam menurunkan jumlah koloni M. tb karena sitokin-sitokinlah yang mengaktifasi makrofag untuk melakukan pengendalian

M. tb. Hal ini memberikan indikasi bahwa peranan perlindungan sel-T CD4 dan sel-T CD8 didasarkan pada kemampuan untuk mensintesa dan mensekresi sitokin kunci Th 1 dan selanjutnya mengaktifasi fungsi mikrobakteriostatik dan makrofag pada lokasi infeksi (24).

Analisis jalur selanjutnya menunjukkan bahwa hubungan peningkatan kadar sitokin IFN- γ terhadap penurunan jumlah koloni M. tb signifikan. Hubungan signifikan juga terjadi pada peningkatan kadar TNF- α terhadap penurunan jumlah koloni M. tb. Analisis sebelumnya menunjukkan bahwa EDM telah terbukti berpengaruh terhadap peningkatan sitokin IFN- γ dan TNF- α .

Selanjutnya kedua sitokin tersebut berpengaruh terhadap penurunan koloni M. tb dengan mekanisme IFN- γ mengaktifasi makrofag dan TNF- α yang berperan dalam pembentukan granuloma dan selanjutnya mencegah penyebaran atau membunuh M. tb yang terperangkap dalam granuloma tersebut. Granuloma merupakan agregat kompak dari sel-sel imunitas.

Sel- T tersebut bertindak sebagai proteksi pertahanan host yaitu sebagai dinding pertahanan bagi bakteri M. tb. Mekanisme pertahanan granuloma ini sangat penting karena dapat menjelaskan tentang mengapa granuloma bisa gagal membasmi infeksi bahkan setelah kekebalan adaptif berkembang (33).

Analisis jalur untuk pengobatan tuberkulosis dalam penelitian ini yang bermakna adalah jalur sel-T CD4 mempengaruhi IFN- γ yang selanjutnya mempengaruhi penurunan M. tb. Jalur lainnya adalah sel-T CD4 mempengaruhi TNF- α yang selanjutnya mempengaruhi penurunan M. tb. CONCLUSION Pemberian ekstrak daun miana (*Coleus scutellarioides*, (L) Benth.)

berpengaruh meningkatkan proliferasi jumlah limfosit T, jumlah sel T CD4, kadar IFN γ , kadar TNF α dan menurunkan jumlah koloni Mtb pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Hubungan pada kelompok preventif adalah sel T CD4 berpengaruh meningkatkan meningkatkan kadar IFN γ dan TNF α kemudian menurunkan jumlah koloni Mtb.

DAFTAR PUSTAKA WHO, 2014, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global tuberculosis report 2014. ISBN 978 92 4 1564809 Kemenkes RI, 2014, Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013. Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. Depkes RI (2007) Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, cetakan ke 8. Jakarta. Hal 3-5, 71-72.

Bannister B, Gillespie S, Jones J, 2006, Infection Microbiology and Management. Third edition, Published by Blackwell Publishing Asia Pty Ltd, Victoria Australia. hal.431-432; 363-388. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. 2008, Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 23 edition, McGraw-Hill Companies Inc: terjemahan Huriawati Hartanto dkk, penerbit EGC, Jakarta. Hal 325-333,328-329,417. Isbaniyah, F., Thabrani, Z.,

Soepandi, P.Z., Burhan, E., Reviono, Soedarsono, Sugiri, Y.J., Iswanto, Nawas, A., Herman, D., Ahmadin, H., Sembiring, Whardana, I.P., Rahmawati, I., Yunus, F. (2011) Tuberkulosis Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, ISBN 979-96614-7-1 Jakarta. Hal 22-24,26,52-53 Raja A, 2004, Immunology of tuberculosis, Review article, Indian J Med Res 120, Oktober 2004, p 213-232 Fabre RA. Perez TM., Aguilar LD.,

Rangel MJ., Garcia IE., Pando RH., Parra SE., (2004), Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis, Clinical and Experimental Immunology, volume 136, issue 2, pages 215-223, May 2004 (/doi/10.1111/cei.2004.136.issue-2/issuetoc) Leon DA., Zumarraga MJ., Oopeza RJ., Gioffre AK., Bernardelli A., Estevez HO.,

Cataldi AA., Pando RH., (2009), Mycobacterium bovis with different genotypes and from different hosts induce dissimilar immunopathological lesions in a mouse model of tuberculosis, Clinical and Experimental Immunology, volume 157, issue 1, pages 139-147, July 2009, /doi10.1111/cei.2009.157.issue-1/issuetoc. Arifa M, 2012.

Mekanisme ekstrak etanol herba Centela asiatica (pegagan) dalam meningkatkan apoptosis sel alveolar makrofag dari jaringan paru tikus yang diinfeksi Mycobacterium tuberculosis, Disertasi, Universitas Airlangga, Surabaya Kemenkes RI, 2013, Pedoman Cara Pembuatan Simplisia, Badan Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta Kemenkes RI, 2013, Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak vol 2, Badan Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta. Depkes, 2000 A.

Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. Depkes, 2000 B. Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional. Jakarta: Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC, 1993, Principles of Laboratory Animal Science; A contribute to the humane use and care of animals and to the quality of experimental results, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, Netherlands. 189,270 Smith J.B., Mangkoewidjojo S., 1987.

The Care, Breeding and Management of Experimental Animals for Research in the Tropics, International Development Program of Australian Universities and Colleges

Limited (IDP), GPO box 2006, Canberra act 2601. Hal 36-38 Singhal A., Aliouat, E.M., Herve, M., (2011), Experimental Tuberculosis in the Wistar Rat: A Model for Protective Immunity and Control of Infection, PLoS ONE 6(4): e18632.

doi:10.1371/journal.pone.0018632 Received August 25, 2010; Accepted March 14, 2011; Published April 12, 2011 Espinosa DAM., Rodriguez VM., Leon DA., Rosales R., Casillas FC., Pando RH.,

(2008), Therapeutic Effect of Recombinant Adenovirus Encoding Interferon- γ in a Murine Model of progressive Pulmonary Tuberculosis, Molecular Therapy (2008) 16.6, 1065-1072 doi 10.1038/mt.2008.69 Hidayat S, Wahyuni S, Andalusia S, 2008. Seri Tumbuhan Obat Berpotensi Hias, Jakarta: Penerbit PT. Elex Media Komputindo. Venkatesha, S., Rajaiah, R., & Berman, B. (2011). Immunomodulation of Autoimmune Arthritis by Herbal C AM.

Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, 1-13 Cooper A.M., Mayer-Barber K.D., Sher A., (2011), Role of Innate Cytokines in Mycobacterial Infection, Review, Mucosal Immunology (2011) 4, 232-260:doi:10.1038/mi.2011.13; published online 23 March. Curina G., Paternesi B., Cagiota M., de Gioseppe, A.M., Forti K., Mazzone P., Pasquali P.,

(2010), Cellular immune response of mice experimentally infected with Mycobacterium bovis BCG, Oxford Journals ; Life Sciences ; Intimm Meeting Abstracts ; Volume 22, Issue Suppl 1 Pt 3. International Immunology WSPP-061-63. Alvares, 2005, Immunoregulatory from IFN- γ , Department of Biology, Davidson College, Davidson, NC 28036. <http://pathmicro.med.sc.edu> North R.J. dan Yu J.J., Immunity to tuberculosis, Annual Review of Immunology; 2004; 22, ProQuest Biology Journals pg.599-617 Kouakou, K., Schepetkin, I., Jun, S., & Kirpotina, L. N. (2013).

Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from Clerodendrum splendens : Beneficial effects in experimental autoimmune encephalomyelitis. BMC Complementary and Alternative Medicine 2013, 13:149, 1-19. Reford, P., Boonstra, A., Read, S., & Pitt, J. (2010). Enhanced protection to Mycobacterium tuberculosis infection in IL-10-deficient mice is accompanied by early and enhanced Th1 responses in the lung.

Journal of Immunology Volume 40, Nomor 8, 2200-2210 Green, A., & DiFazio, R. (2013). IFN- γ from CD4 T Cells Is Essential for Host Survival and Enhances CD8 T Cell Function during Mycobacterium tuberculosis Infection. Journal of Immunology Volume 190 Nomor 1, 270-277 Cavalcanti, V.W.N., Brelaz M.C.A., de Andrade L.N.J.K., Ferraz J.C. and Pereira V.R.A.,

(2012), Review Article, Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis, Pulmonary Medicine Volume 2012 , Article ID 745483, 10 pages doi:10.1155/2012/745483. Mattos, A. M., & Almeida, C. (2010). Increased IgG1, IFN-g, TNF-a and IL-6 responses to Mycobacterium tuberculosis antigens in patients with Tuberculosis are lower after chemotherapy;

International Immunology Volume 22 Nomor 9, 775-782 Caccamo N., Guggino G., Joosten S., Gelsomino G., Di Carlo P., Titone L., Salemo A., Franken W.P.J., Ottenhoff T.H.M., Dieli F., (2010), Multifunctional CD4+ T cells correlate with active Mycobacterium tuberculosis infection, Oxford Journals ; Life Sciences ; Volume 22, Issue Suppl 1 Pt 3.

International Immunology WSPP-061-35; 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim van Crevel R, Ottenhoff THM, van der Meer JWM, 2002, Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis, Clinical Microbiology Reviews; Vol. 15. No. 2; Apr 2002; p.294-309 Mc Phee SJ, Ganong WF, 2011. Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine, 5th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc.

hal 64-74, 82-86 Ramakrishnan, L. (2012). Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. Review, Departments of Microbiology, Medicine and Immunology, 352-366. Robinson, C.M., Jung, J.Y., Nau, G.J. (2012) Interferon-?, tumor necrosis factor, and interleukin- 18 cooperate to control growth of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages, Cytokine vol 60, Okt 2012, pages 233-241. Reiley, W.W., Shafian, S., Whittmer, S.T., Tucker-Heard, G., Moon, J.J., Jenkins, M.K., Urdahl, K.B., Winslow, G.M., Woodland, D.L.

(2010) Distinct functions of antigen specific effector CD4 t cells during Mycobacterium tuberculosis infections are associated with the surface expression of PD-1 and KLRG1, Oxford Journals ; Life Sciences ; Intimm Meeting Abstracts ; Volume 22, Issue Suppl 1 Pt 3. International Immunology WSPP-061-02 Feng, C., Jankovic, D., Rothfuchs, A., Watson, C., Sher, A.

(2010) In vivo complexity of IFN signaling revealed by visualization of Irgm 1 in pathogen infected hosts, Oxford Journals ; Life Sciences ; Intimm Meeting Abstracts ; Volume 22, Issue Suppl 1 Pt 3. International Immunology WSPP-061-04.

INTERNET SOURCES:

<1% -

<http://docplayer.info/35519199-Pengaruh-air-rebusan-cacing-tanah-lumbricus-rubellus-terhadap-pertumbuhan-bakteri-escherichia-coli.html>

<1% -
http://biotropika.ub.ac.id/index.php/biotropika/oai?verb=ListRecords&metadataPrefix=oai_dc

<1% -
<http://www.digilib.ui.ac.id/result.csv?query=128139&metode=similar&lokasi=lokal>

<1% - <https://bernardosimatupang.wordpress.com/2012/01/19/patofisiologi-kasus-tbc/>

<1% -
<http://stevykesmas2010.blogspot.com/2013/10/makalah-agama-kristen-bab-ii-a.html>

<1% -
<http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/51170/Chapter%20I.pdf;sequence=5>

<1% -
<http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/45507/Chapter%20I.pdf;sequence=5>

<1% -
<https://karinamawati.wordpress.com/2015/03/15/mdgs-millennium-development-goals/>

<1% -
<http://docplayer.info/36563748-Bab-i-pendahuluan-tuberkulosis-atau-sering-disebut-dengan-istilah-tbc-merupakan-penyakit.html>

<1% - <https://eprints.uns.ac.id/8366/1/132130608201011501.pdf>

<1% - <https://www.scribd.com/document/358782144/Pedoman-Tb>

<1% -
<http://repository.uinjkt.ac.id/dspace/bitstream/123456789/34348/1/YUFA%20ZURIYA-FK IK.pdf>

<1% - <http://www.klikparu.com/2013/03/dots-kalau-diputar-jadi-stop.html>

<1% - https://issuu.com/waspada/docs/waspada__minggu_22_maret_2015

<1% -
http://little4world.blogspot.co.id/2012/11/ilmu-kesehatan-masyarakat-gizi-lanjut_1240.html

<1% - <https://www.scribd.com/document/356574701/Askep-TBC-Nanda-Nic>

<1% - <https://www.scribd.com/document/364198699/Portofolio-Medik>

<1% -
<http://docplayer.info/33410323-Kandungan-buah-rambutan-nephelium-lappaceum-l-sebagai-antibakteri-terhadape-coli-penyebab-diare.html>

<1% -
<https://bloganakmamuju.blogspot.co.id/2013/06/tips-dan-cara-menjaga-kesehatan-dan.html>

<1% - <https://carapengobatan.net/obat-alami-untuk-kista-coklat-icd-10-paling-murah/>

<1% - <http://matakuliahbiologi.blogspot.com/2012/06/respon-imun.html>

<1% - <https://lisariahnitaheryahoocoid.blogspot.com/feeds/posts/default>
<1% - <https://www.scribd.com/doc/66621252/Data-Statistik-Gender-Tahun-2009>
<1% -
<https://sbelen.wordpress.com/2011/02/12/batuk-tak-semuh-semuh-minumlah-air-daun-mayana-miana/>
<1% - <http://batukberdarah.com/>
<1% - <https://documents.mx/documents/abstrak20093pdf.html>
<1% -
<http://taufiqfirdausalghifariatmadja.blogspot.com/2014/04/sembuh-dari-tb-bukan-khayalan.html>
<1% -
http://www.academia.edu/9991560/Artikel_Pengembangan_Pendidikan_Keprofesian_Berkelanjutan_P2KB_Etika_Pemanfaatan_Hewan_Percobaan_dalam_Penelitian_Kesehatan_Ethical_Use_of_Animals_in_Medical_Research
<1% -
http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/oai?verb=ListRecords&metadataPrefix=oai_dc
<1% - http://journal.uad.ac.id/index.php/PHARMACIANA/article/download/6007/pdf_38
<1% -
<https://es.scribd.com/doc/91912899/82434142-Pembuatan-Ekstrak-Kering-Daun-Jambu-Biji>
<1% -
<http://irleyztcwantiq.blogspot.co.id/2011/02/identifikasi-komponen-kimia-undur-undur.html>
<1% - <http://repository.unair.ac.id/29477/1/HALAMAN%20DEPAN.pdf>
<1% - http://jkb.ub.ac.id/index.php/jkb/oai?verb=ListRecords&metadataPrefix=oai_dc
<1% - https://issuu.com/bimkes/docs/jimki_vol_2_no_2
<1% - <https://www.scribd.com/doc/10025535/Litbang-News-1>
<1% -
<http://digilib.itb.ac.id/files/disk1/455/jbptitbpp-gdl-devigasian-22704-4-2011ta-a.pdf>
<1% - <https://smartstat.wordpress.com/2010/02/25/variabel-dan-data/>
<1% -
<https://www.msn.com/id-id/kesehatan/health/sederet-makanan-untuk-meningkatkan-kekebalan-tubuh/ss-AAoEPZy>
<1% - <https://www.scribd.com/document/363232386/bekam>
<1% -
<http://docplayer.info/29614495-Seminar-nasional-kimia-pendidikan-kimia-ung-2014.html>
<1% - <https://vdocuments.site/documents/makalah-imunologi-kanker.html>
<1% - <https://blogkputih.wordpress.com/2011/11/>

<1% - <http://ummikhumaira.blogspot.com/2016/06/makalah-sitokin.html>
<1% - http://eprints.undip.ac.id/33412/1/Mutiara_Medina.pdf
<1% -
<http://sudiantoaditya.blogspot.com/2012/01/artikel-mengenai-penyakit-yang.html>
<1% - <https://www.scribd.com/document/355782522/artikel-db-pdf>
<1% - <https://www.scribd.com/document/356189428/BAB-2>
<1% - <https://www.scribd.com/document/251375378/RISKESDAS-2013-pdf>
<1% -
<https://www.scribd.com/document/368597991/PENUNTUN-PUM-FARMAKOLOGI-docx>
<1% -
<https://www.scribd.com/document/367137679/Temulawak-sebagai-imunostimulan>
<1% - <https://www.scribd.com/doc/91657376/Obat-Herbal>
<1% -
<http://tarmiziblog.blogspot.com/2011/12/identifikasi-senyawa-organik-bahan-alam.html>
<1% - <http://mygoodproducts.blogspot.com/2010/>
<1% - <https://www.scribd.com/document/354398334/Patogenesis-TB>
<1% - <http://jkb.ub.ac.id/index.php/jkb/article/download/834/455>
<1% - <https://www.scribd.com/doc/215820944/makalah-pengobatan-alternatif>
<1% - <https://childrenallergyclinic.wordpress.com/2009/05/16/imunitas-selular/>
<1% - http://www.academia.edu/31085886/Terapi_TB_pada_GGK
<1% -
<https://www.slideshare.net/soroylardo/case-presentation-co-infection-miliary-tuberculosis-and-hivaiids>
<1% - <http://med.unhas.ac.id/ikkk/?p=273>
1% - <http://sikkahoder.blogspot.com/2012/04/mengenal-tbc-secara-detail.html>
1% -
<https://www.slideshare.net/DinaPuspitaSari2/hubungan-kualitas-lingkungan-terhadap-penularan-tuberkulosis-tb>
<1% - <http://ulfahikrami.blogspot.com/2013/11/tuberkulosis.html>
<1% - <https://www.scribd.com/document/367144029/26-83-1-PB>
<1% - <http://blog.ub.ac.id/cdrhprimasanti90/tag/kedokteran-hewan/page/3/>
<1% - <https://alergiku.com/tag/alergi/>
<1% - <https://es.scribd.com/doc/176525975/ISI-BUKU>
<1% - <https://www.scribd.com/document/144577871/revisi-1-7>
<1% - <http://dekhair.blogspot.com/2011/08/patogenesis-penyakit-paru-obstruktif.html>
<1% -
<http://repository.unhas.ac.id/bitstream/handle/123456789/19208/Jurnal%20Nur%20Sakinah.pdf?sequence=1>
<1% - <http://nasuwakesaceh.ac.id/gudang/file/pdf/jurnal-pdf-mpOnz87PDsOvBIVR.pdf>
<1% - <http://scholar.unand.ac.id/5050/4/DAFTAR%20PUSTAKA.pdf>

<1% - https://issuu.com/bastamanography/docs/buku_putih_idi_-_menolak_program_st
<1% -
https://issuu.com/departemenpendidikanpenelitianhmpsi/docs/makalah__tbc.docx
<1% -
<https://www.scribd.com/doc/37088998/24943166-Practical-Food-Microbiology-3rd-Ed>
<1% -
<https://arifsanjaya45.wordpress.com/2011/11/07/tuberkulosis-pengertian-dan-penjelasan/>
<1% - <http://www.sci epub.com/reference/119118>
<1% -
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197211232872101?viewType=Print&viewClass=Print>
1% - <http://pubs.sci epub.com/ajmr/3/4/2/index.html>
1% - <http://www.sci epub.com/reference/119120>
<1% - <http://www.sci epub.com/AJMR/abstract/4605>
<1% -
<https://www.scribd.com/document/359580956/Kajian-Dokumen-Kebijakan-Hiv-Publish>
<1% - <https://es.scribd.com/doc/242945498/Fitofarmaka-Vol-2-No-2>
<1% - <http://digilib.unila.ac.id/2380/15/DAFTAR%20PUSTAKA.pdf>
<1% -
<https://www.scribd.com/document/360160928/Pengembangan-Obat-Tradisional-Indonesia>
<1% - <http://caat.jhsph.edu/publications/articles/3r.html>
<1% - <http://www.sci epub.com/reference/119122>
<1% -
https://www.researchgate.net/profile/Amit_Singhal3/publication/51089463_Experimental_Tuberculosis_in_the_Wistar_Rat_A_Model_for_Protective_Immunity_and_Control_of_Infection/links/0fcfd5100876545da1000000.pdf
<1% - <http://www.nature.com/mt/journal/v16/n6/full/mt200869a.html>
<1% - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S181808761600009X>
<1% - <http://www.psychstrategy.net/page/449>
<1% - <http://www.sci epub.com/reference/119128>
1% - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=LPS+CSP>
<1% - <http://europepmc.org/articles/PMC3378704>
<1% -
https://www.researchgate.net/publication/233902158_IFN-_from_CD4_T_Cells_Is_Essential_for_Host_Survival_and_Enhances_CD8_T_Cell_Function_during_Mycobacterium_tuberculosis_Infection
<1% - <http://www.sci epub.com/reference/119134>
<1% - <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/persons/domenico-galati/publications/>

<1% -

https://www.researchgate.net/profile/Azad_Kaushik/publication/234037595_Bussard_EJ2010/links/0912f50e72f302f6b9000000/Bussard-EJ2010.pdf

<1% - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=NOS2+IL-27>

<1% - [http://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(10\)00169-9](http://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(10)00169-9)