
PENGARUH STRESOR FISIK AKUT TERHADAP KADAR TNF- α PADA TIKUS JANTAN PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Aziza Rahmi

Bagian Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrab
Jl. Riau Ujung No.73 Pekanbaru- Riau – Indonesia
E-mail : azizarahmi186@gmail.com

Kata Kunci:

Stresor, Homeostasis Akut,
TNF- α

ABSTRAK

Stres adalah keadaan reaksi psiko-fisiologis tubuh dalam menghadapi berbagai rangsangan emosional atau fisik yang mengganggu *homeostasis*. Akibat stres, tubuh mengadakan berbagai proses penyesuaian untuk mempertahankan bentuk dan fungsi alat tubuh. Stresor diartikan sebagai perubahan lingkungan eksternal (perubahan temperatur atau (pH) yang menimbulkan respon fisiologik pada organisme bersangkutan untuk mempertahankan homeostasis. Stresor akut menimbulkan respon fisiologik jangka pendek yang segera kembali ke keadaan homeostasis. Dilakukan penelitian *experimental laboratoris* dengan desain *post-test only control group design* yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh stresor fisik akut terhadap kadar TNF- α pada tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih jantan sebagai hewan uji dengan menggunakan 34 ekor tikus. Pada penelitian pendahuluan digunakan 2 ekor tikus dan 32 ekor lagi dibagi 2 menjadi kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Stresor yang digunakan raket nyamuk dengan tegangan 3 Volt dan waktu 5 detik selama 1 kali stresor. Variabel yang diperiksa adalah kadar TNF- α pada serum darah tikus. Kemudian hasilnya dianalisa dengan menggunakan uji T test. Hasil penelitian diperoleh bahwa terjadinya peningkatan kadar TNF- α pada kondisi stresor pada kelompok perlakuan ($p < 0.05$). Terdapat hubungan yang signifikan pada kenaikan kadar TNF- α pada kondisi stresor fisik akut. Penelitian ini disimpulkan bahwa pengaruh stresor fisik akut dapat menaikkan sistem sistem imun. Disarankan untuk melakukan pengaruh stresor fisik kronis terhadap kadar TNF- α .

Keywords:

Stressor, Acute Homeostasis,
TNF- α

Info Artikel

Tanggal dikirim: 02-09-22
Tanggal direvisi: 18-09-22
Tanggal diterima: 26-09-22
DOI Artikel:
10.36341/cmj.v5i3.3282

ABSTRACT

Stress is a state of the body's psycho-physiological reaction in the face of various emotional or physical stimuli that disturb homeostasis. As a result of stress, the body holds various adjustment processes to maintain the shape and function of the organs. Stressors are defined as changes in the external environment (changes in temperature or (pH) that cause a physiological response in the organism concerned to maintain homeostasis. Acute stressors cause a short-term physiological response that immediately returns to a state of homeostasis. An experimental laboratory study was conducted with a post-test only control group design, design which aims to determine the effect of acute physical stressors on TNF- α levels in white male rats (*Rattus norvegicus*). Male white rats were used as test animals using 34 rats. In the preliminary study 2 rats were used and 32 rats were divided into 2 groups namely the control group and the treatment group. The stressor used was a mosquito racket with a voltage of 3 Volts and 5 seconds for 1 time of the stressor. The variable examined was the level of TNF- α in the rat blood serum. Then the results were analyzed using the T test. The results were obtained that there is an increase in TNF- α levels under stress conditions in the treatment group ($p < 0.05$). There is a significant relationship to the increase in TNF- α levels in conditions of acute physical stressors. This study concluded that the influence of acute physical stressors can increase the immune system. It is recommended to carry out the influence of chronic physical stressors on TNF- α levels.

PENDAHULUAN

Stres adalah masalah kesehatan dunia terbesar di abad ke-XXI. WHO dalam penelitian dinegara-negara maju tahun 1994 sampai 2006 menemukan bahwa stres berperan secara langsung maupun tidak langsung sebagai pemicu beragam penyakit

yang berakhir fatal. Beberapa penyakit yang terbukti belatar belakang stres seperti: penyakit autoimun, penyakit jantung koroner, penyakit kulit dan lain lain. Stres terbukti menyebabkan hilangnya jam kerja sebanyak 74 juta jam dalam tahun 2004 pada tujuh juta pekerja mulai dari *unskilled* sampai

profesional di Amerika Serikat. Stres diibaratkan tarikan yang mengencangkan dawai biola kehidupan. Tanpa stres maka dawai kendur dan tidak berfungsi, terlalu kuat dawai putus, dalam hal ini ketegangan dawai merupakan respon terhadap stres (Nurdin,2009).

Stres dapat berpengaruh pada sistem imun tubuh dengan cara meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi karena dapat menginduksi glukokortikoid. Tingkat glukokortikoid yang tinggi dan akut dapat mengurangi sel-sel proinflamasi pada waktu awal (*early timepoint*), tetapi kemudian jumlah sel proinflamasi tersebut meningkat, hal ini disebabkan oleh sitokin proinflamasi berpengaruh pada glukokortikoid yang tinggi dan kronis akan menyebabkan infiltrasi seluler. Efek immunosupresif glukokortikoid (peningkatan total sel inflamator) terjadi pada inflamasi sistem saraf pusat (Suparno,2008)

Stres akut dan kronik mengaktifkan HPA axis dengan meningkatkan sekresi glukokortikoid dari korteks adrenal. Glukokortikoid disekresi dari kelenjar adrenal dipertahankan pada pelepasan peptida, terutama *corticotropin-releasing hormon* (CRH) dan *arginine vasopressin* (AVP) dari *medial parvocellular division of the paraventricular* nukleus dari hipotalamus (mpPVN). Semua neuropeptida di bawah ke portal vascular untuk mencapai anterior pituitari dan merangsang pelepasan dari *adrenocorticotrophic hormon* (ACTH) dengan menstimulasi sekresi glukokortikoid dari kelenjar adrenal (ACTH). Stres akut dapat meningkatkan aktivitas *Locus cereleus* (LC). Selama ini terjadi aktivasi fungsi LC, fungsi vegetatif seperti makan dan tidur. Persepsi tentang stresor ditangkap korteks yang sesuai dan melalui talamus diteruskan ke LC selanjutnya, kekomponen simpatoadrena sebagai respon stresor akut (Wicaksana,2009)

Sitokin memediasi respon imun pada stres dan inflamatori. Dalam mempertahankan homeostasis terjadi interaksi sangat kompleks antara sitokin, inflamasi dan respon adaptif. Substrat yang berperan dalam respon stres adalah molekul sitokin proinflamasi terdiri dari IL-1,IL-2,IL-6,IL-10, IL-12 ,IFN- γ dan TNF- α dapat mempengaruhi fungsi otak (Nurdin,2009)

Tumor nekrosis factor alfa (TNF- α) diproduksi oleh berbagai jenis sistem imun termasuk makrofag, sel T, sel B, NK, Astrosit dan kupfer (Kresno, 2001;Tobinick,2004, Baratawijaya, 2006). *Tumor nekrosis faktor* (TNF- α) juga merupakan modulator respons imun kuat yang memperantarai induksi molekul adhesi, sitokin lain dan aktivasi neutrofil. Dampak TNF secara sistemik dengan IL-1 mengakibatkan demam karena berinteraksi dengan hipotalamus (Kresno, 2001). TNF- α juga sitokin proinflamasi dan berperan dalam kerusakan sel Secara efektif TNF- α juga menginduksi respon inflamasi lokal dan membantu mengontrol infeksi (Assadul, 2010; Suparno,2008).

Penelitian yang dilakukan Cipta (2008) mengenai stresor listrik terhadap tikus menunjukkan adanya peningkatan terhadap jumlah leukosit, neutrofil dan penurunan terhadap jumlah eosinofil, limfosit dan monosit. Sedangkan Amri (2008) telah melakukan penelitian terhadap limfosit mencit yang memperlihatkan penurunan rata-rata jumlah limfosit yang diberi stresor fisik. Sedangkan penelitian Suparno (2008) mengenai stresor fisik terhadap distribusi sert dan indeks apoptosis neuron hipokampus, serta distribusi TNF- α gaster tikus dengan mediasi kontrol kortisol dan IL-6 didapatkan pengaruh peningkatan intensitas renjatan listrik (RL) terhadap konsentrasi IL-6 dan kortisol plasma. Penelitian ini menggunakan arus 16mA dengan waktu setengah detik menunjukkan bahwa stresor fisik dapat meningkatkan aktivitas axis yang berkaitan dengan aktivasi berbagai sitokin termasuk TNF - α .

Berdasarkan latar belakang diatas, maka pada penelitian ini akan diteliti bagaimana pengaruh stresor fisik akut terhadap kadar TNF - α pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

METODE

Jenis penelitian adalah eksperimental laboratorium dengan design posttest kontrol. Penelitian dilakukan di laboratorium farmasi dan laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas selama enam bulan pada tahun 2010

Rancangan penelitian Pada penelitian ini digunakan postes dengan kelompok kontrol (*postest with control group design*). Sampel dibagi dalam 2 kelompok yaitu:

- a. kelompok kontrol, yang tidak mendapat stresor fisik
- b. kelompok II: Kelompok perlakuan yang mendapat stresor fisik dengan pemukul menggunakan raket nyamuk dengan tegangan 3 Volt selama 5 detik

Populasi penelitian tikus putih jantan yang terdapat di Fakultas Farmasi Unair Surabaya .Sampel penelitian adalah bagian populasi tikus dengan kriteria inklusi dan eksklusi Kriteria inklusi umur tikus 2-3 bulan, berat badan 200-300 gram dan jenis tikus jantan. Kriteria eksklusi adalah tikus yang sakit.

Teknik pengambilan sampel adalah *simple random sampling* dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi. Variable penelitian terdiri variable independen stresor fisik dan variable dependen adalah TNF- α

Defenisi operasional penelitian dengan stresor fisik akut adalah dengan menggunakan raket nyamuk kekuatan tegangannya 3 volt dan waktunya selama 5 detik. Kemudian TNF- α adalah kadar TNF- α diperiksa secara ELISA (*Enzyme Linked Immunoassay*). Skala ukur ratio dengan hasil piqogram milimeter. Pengolahan data penelitian dilakukan secara manual dengan uji T test

HASIL DAN PEMBAHASAN

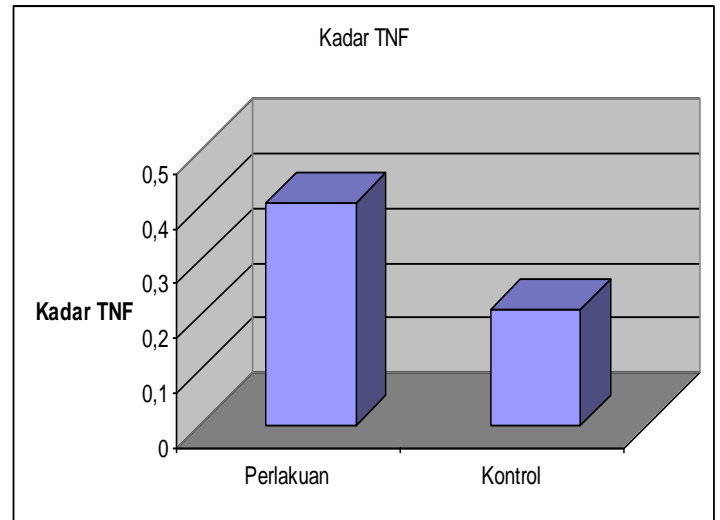
Hasil Uji stastistik kadar TNF- α pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Tabel .1 Hasil uji statistik kadar TNF- α pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

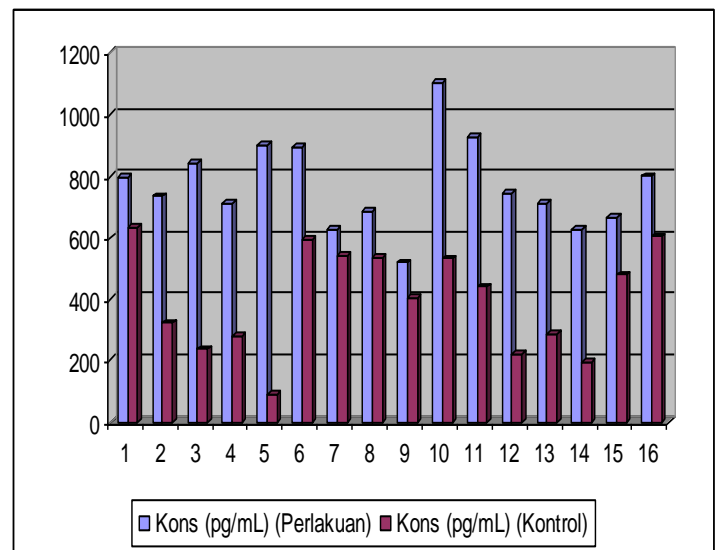
Kelompok	Kadar TNF- α	p
Perlakuan	0,40731	0,000
Kontrol	0,21175	

Dari tabel diatas terlihat pengaruh stresor fisik akut yang bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok

kontrol ($p < 0.05$). Berdasarkan beda nilai rata antara kedua kelompok perlakuan lebih tinggi dari pada kelompok kontrol.



Gambar 1. Distribusi rata-rata kadar TNF alpha pada kelompok perlakuan dan kontrol



Gambar 2. Distribusi kadar TNF pada konsentrasi (pg/ml) pada kelompok perlakuan dan kontrol

Hasil dari tabel uji kadar TNF alpha pada kelompok perlakuan didapatkan rata-rata perlakuan 0,40731 dan kelompok kontrol 0,21175 dengan nilai signifikan 0,000 berarti ($P < 0,001$). Hasil menunjukkan

bahwa terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara kelompok perlakuan dengan kontrol. Kadar TNF- α pada kelompok perlakuan lebih tinggi dari pada kelompok kontrol. Pada penelitian ini fungsi TNF- α merupakan salah satu sitokin mediator proinflamasi dan dapat mempengaruhi fungsi otak (Hans stye). Pada kondisi stresor sitokin proinflamasi yang disupresi oleh glukortikoid. Hormon ini meningkat akibat stresor. TNF- α merupakan respon imun bawaan dan terutama dihasilkan oleh makrofag (Morjaria, 2008)

Reaksi tikus setelah diberi stresor pada waktu 3 dan 4 detik matanya memerah, memekik, bulu berdiri dan ketakutan sehingga tikus melompat setelah diberi stresor. Sedangkan hasil penelitian pada kelompok perlakuan dengan menggunakan waktu 5 detik dengan tegangan yang sama yaitu 3 volt, reaksi tikus memekik, bulunya berdiri, matanya memerah, spermanya keluar bersamaan dengan kotorannya dan juga melompat karena ketakutan. Menurut Dede (2001) stres akut diakibatkan oleh ketegangan hidup sehari-hari, sering kali ini mencakup situasi yang tidak menyenangkan yang harus dituntaskan. Karena hal ini sifatnya kebetulan dan sementara biasanya dapat dikendalikan. Berbeda dengan stres kronik biasanya jangka panjang. Sipenderita tidak melihat jalan keluar dari sebuah situasi yang penuh stres

Stres akut pada tikus meningkat kadar TNF alpha pada jaringan perifer karena disebabkan makrofag berkerja mangalami reposisi di jaringan perifer. Sedangkan darah pada bagian jantung kadar TNF alpha menurun disebabkan karena jantung adalah sentral. Sedangkan stres kronis sama-sama menurun baik dibagian perifer maupun bagian sentral untuk kadar TNF alphanya.

Tikus penelitian pada hewan coba kontrol sewaktu melakukan penelitian tidak terlalu betul bebas stres sehingga kadar TNF alfa pada kelompok kontrol terdeteksi. Hal ini sebabkan karena pengaruh persaingan makanan. Dalam setiap kandang tikus berjumlah 8 ekor sehingga berdempetan dan juga disebabkan oleh keributan tikus

kelompok perlakuan akibat stresor listrik. Selain itu disebabkan oleh suara mencit yang berdekatan dengan kandang kelompok kontrol. Menurut Yusuf (2009) adalah kondisi dimana seseorang mengalami ketidakenakan oleh karena harus menyesuaikan diri dengan keadaan yang tidak dikehendaki (stresor). Stres akut ini biasanya terjadi oleh karena pengaruh stresor yang sangat berat, datang tiba-tiba, tidak terduga, tidak dapat mengelak serta menimbulkan kebingungan untuk mengambil tindakan. Stres akut memang peristiwa psikologis akan tetapi bisa berdampak secara biologis yaitu mempengaruhi sistem fisiologis tubuh, khususnya organ tubuh bagian dalam yang tidak dipengaruhi oleh kehendak kita. Stres akut berpengaruh terhadap organ yang syarafi oleh saraf otonom

Stresor listrik yang diberikan selama 5 detik dengan tegangan 3 volt menyebabkan tikus ketakutan, matanya memerah, spermanya keluar bersamaan kotorannya, bulu berdiri, suara memekik ketakutan. Hal ini sesuai dengan penelitian Pundjonarko (2008) tentang pemberian *electric foot shock* dengan arus 1-3 mA bahwa kontak langsung dengan arus listrik pada binatang percobaan dapat menyebabkan stres dan nyeri. Akibat *electric foot shock* ini mengakibatkan peningkatan katekolamin adrenal. Hal ini terjadi karena stresor ini mempengaruhi sistem imun tubuh melalui HPA dan *Symphatetic –pituitary-medullary* (SAM). Stres dapat berpengaruh terhadap imunitas tubuh melalui sekresi kortisol dan adrenalin dari kortek dan medula adrenal, juga berpengaruh terhadap pelepasan noraadrenalin dari *post-ganglion* simpatik terminal saraf dipembuluh darah dan organ limfoid. Efek sistemik dari glukortikoid dan katekolamin ini mempengaruhi sitokin tipe 1 dan tipe 2. Stres akan menurunkan produksi sitokin. Pada penelitian Pudjonarko (2008) ini stresor *elektrik* ini menyebabkan naik kadar kortikosteron akibatnya sel NK, *Lymphokine-activated Killer* (LAK) dan aktifitas sitolitik serta

reseptor sel NK menurun secara bermakna. Inhibisi terhadap sel NK, LAK dan aktifitas sitolitik sel terjadi karena *electric foot shock* mempengaruhi reseptor sel NK

Penelitian Helmreich *at al*(2008) stres akut dan kronik mengaktifkan HPA axis dengan meningkatkan sekresi glukokortikoid dari adrenal kortek dipertahankan untuk melepaskan peptida juga CRH dan juga Argini vaopressin dari (mpPVN). Glukokortikosteroid pada kondisi akut adaptasinya sukses pada organisme.

Penelitian untuk stresor akut diperlukan waktu berat badan tikus hewan cobanya yang sama. Jika tidak demikian akan menyebabkan stresor kronik. Menurut Wicaksana (2009) bila stres akut terjadi pada seseorang akan meningkatkan aktiifitas LC. Selama terjadi aktivitas LC maka fungsi vegetatif seperti makan dan tidur menurun. Bila pengalaman yang berbentuk stresor dalam kehidupan sehari-hari akan tercatat dalam kortek serebri dan sistem limbik sebagai stresor atau emosi yang terganggu. Bagian otak ini akan mengirim pesan ke tubuh. Tubuh meningkatkan kewaspadaan untuk mengatasi stresor tersebut, kelenjer adrenal akan mengeluarkan hormon kortisol untuk mempertahankan kehidupn. Kortisol memegang peranan penting untuk sistem imun, nafsu makan, fungsi ginjal, pengatur tidur. Peningkatan aktivitas glukokortikoid merupakan respon utama terhadap stresor. Kadar kortisol meningkat akan mengakibatkan umpan balik yaitu hipotalamus menekan fungsi sekresi CRH kemudian mengirim pesan ini ke hipofisa sehingga memproduksi ACTH. Akhirnya pesan ini diteruskan kembali k eadrenal untuk mengurangi produksi kortisol.

Penelitian Suparno (2008) tentang stres fisik (RL) dapat meningkatkan aktivitas HPA axis yang berkaitan dengan aktivasi berbagai sitokin termasuk TNF- α yang tergolong Key immune modulator, hal ini trebukti dari skor nilai agresi limfosit yang tinggi pada renjatan listrik (2,13 atau 30%) dibandingkan kontrol (1,41 atau

19,85%), juga terbukti dari jumlah titik lokal sekresi TNF- α dilambung untuk renjatan listrik (69,23%) yang lebih tinggi dari kontrol (30,07%). Selain TNF juga terjadinya pengaruh terhadap IL-6 dan kortisol plasma. Hal ini membuktikan bahwa stresor fisik dapat menyebabkan perubahan fungsi hipokampus melalui peran kortisol dan IL-6 plasma. Berarti TNF- α dan IL-6 dapat dimanfaatkan untuk menegakan diagnosis molekuler (diagonis genotipik) dari suatu gangguan jiwa serta melengkapi pertimbangan penyakit menahun yang resisten terapi.

Hasil penelitian (Standford *at al*,1966) mengenai respon plasma korticosteron pada parameter dari *shock electric* pada tikus menunjukkan adanya peningkatan kortikosteron akibat *shock elektrik*. Tanpa diberikan perlakuan atau kelompok kontrol juga mengalami peningkatan yang nilai signifikan. Sesuatu yang baru penting untuk pengaruhnya pada fungsi kortikostereon. Kortikosteron meningkat nilai pada waktu 5 menit.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dengan memberikan stresor listrik terhadap kadar TNF α pada tikus putih jantan dapat diambil kesimpulan bahwa: stresor fisik akut meningkatkan kadar TNF- α pada jaringan perifer

DAFTAR PUSTAKA

1. Andaner, 2009. Konsep cemas, Stres dan Adaptasi. Http://
2. Anwar, R.2005. Fungsi Kelenjer. Subbagian Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi. Bagian Obstetri dan Ginekologi. [Tesis] Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran
3. Amri D, 2008. Pengaruh Stres Fisik Terhadap Jumlah Limfosit Mencit. Universitas Andalas. [Skripsi]. Padang Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

4. Asadul A, Severity of Head Injury (GCS) and Cytokines TNF Il-10 Andicam Serum and TNF/IL-10. [Absatrak] [Http:// med.unhas.ac.id](http://med.unhas.ac.id)
5. Baratawijaya K G, a. 2004. Imunologi Dasar. Edisi ke enam. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: 261-269
6. Baratawijaya K G, b. 2006. Imunologi Dasar. Edisi ke tujuh. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: 119-121
7. Baratawijaya K G, c. 2009. Imunologi Dasar. Edisi ke delapan Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: 534-53
8. Bellanti J, 1993. Imunologi. Yogyakarta: Gajah Mada University. Hal: 223-224
9. Brydon L, Wright ,CE. Donnell, K.O, Zahary, I. Wardle, J. And Steptoe. 2008. Stres-Induced Cytokine Responses and Central Adiposity in Young Women. 32: 433-450. Dari [Http://www.nature.com](http://www.nature.com). 4 Juni 2010
10. Cipta H, 2008. Hubungan Stresor Renjatan Listrik Pada Tikus Wistar Dengan Jumlah Leukosit melalui Metode Hitung Jenis Leukosit (Differential Count) [abstrak]. [Http://digilib.unej.ac.id](http://digilib.unej.ac.id)
11. Choesnan, 2004. Pengaruh Stres Fisik Kronis Terhadap Jumlah Mitokondria dan Depo Glikogen Otot skelet. [Http://Garuda.dikti.go.id](http://Garuda.dikti.go.id)
12. Davidson, 2007. TNF alpha. [Http://www.caspases.org](http://www.caspases.org)
13. Dede, 2001. Bagaimana cara mengendalikan stres 2. [Http://www.mail.archive.com](http://www.mail.archive.com)
14. Firdaus S, Manajemen Stres. [Http://www](http://www).
15. Franke A, Lante W, KurigE, Zoller L G, Weinhold C, Markewitz A, 2006. Is Interferon gamma supression after cardiac surgery caused by a decrease interleukin-12 synthesis?. Ann Thorac Surg. 82(1): 103-109
16. Heidenreich A K, Grunwald I, Zimmermann G, Kuhnle M, Gerspach J, Strens T, Steve D, Shyder, Gill J H, Mannel D N, Pfizenmaier K, and Scheurich. 2008. Single-Chain TNF, α TNF Derivative With Enhanced Stability and Antitumoral Activity. The Journal of Immunology. The American Association of Immunologist. inc. Departemen of Psikchiatry, New York: University of Roschester ISSN 1025-3890. [Http://www.jimmunology.org](http://www.jimmunology.org)
17. Higashi, H. 1998. Sinyal Mediated oleh TNF-alpha. <http://www.grt.kyushu-u.ac.jp/spad/pathway/tnf.html>
18. Irawati L, 2008. Ekspresi Tumor Nekrosis Faktor Alfa (TNF- α dan Interleukin -10 (IL-10 Pada Malaria Fancifarum. Tesis. Padang Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik. Universitas Andalas.
19. Israr YA, Warman Y, Kurniati R, Dewi A, Peranan Forensik dalam Kasus Kekerasan Anak dan Perempuan. Riau : Fakultas Kedokteran Universitas Riau. 2010; 1-5. Dari [Http://Reproduksiumj.blogspot](http://Reproduksiumj.blogspot).
20. Julius M, Cruse, Reoberte O, Lewis, 2004. Atlas of Immunology. Second Edition. New York : CRC. Hal: 309
21. Kresno S B, 2003. Imunologi Diagnosis dan Prosedur Laboratorium. Edisi keempat. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 63-78
22. Kunto, 2008. Tingginya Angka Kekerasan pada Anak. [Http://www.wikimu.com](http://www.wikimu.com) (1-2)
23. Mansjoer, 2005. Klasifikasi, Efek Farmakologi dan Indikasi Interferon. [Skripsi] Medan: Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. [Http://library.usu.id](http://library.usu.id). 19 Juni 2010
24. Male D, Brostoff J, Roth D B, Roit I, 2006. Britist: Mosbi Elsevier: 20-130

25. Mayasari D, 2009. Hubungan Respon Imun dan Stres Tingkat Kekambuhan Demam Tifoid pada Masyarakat di wilayah Puskesmas Colomadu Karanganyar. Fakultas Ilmu Kesehatan. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta. Skripsi: 4-5
26. Merriit E, 2009. Imunitas Spesifik. [Http://childrenalergyclinic.word.press.com](http://childrenalergyclinic.word.press.com)
27. Mikhaylova I, Kuulasmaan T, Jaaskelainen J, Voutilainen, 2007. Tumor Necrosis Factor- α Regulated Steroidogenesis, Apoptosis and Cell Viability In Human Adrenocortical Cell Line NCI-H295R. Departemen of Pediatrics. Kuopio University and University Hospital. 148. (1):386-392
28. Nurdin A E. 2010. Tumbuh Kembang Perilaku Manusia. Jakarta: EGC. ISBN 978-979-044. Hal 267-308.
29. O'connor, 2000. The Stres Response And The Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis: From Molecule to Melancholia. Journal. Departemen Of endocrinology and medicine, Cork University Hospital And University Collage Cork, Ireland:4-5).
30. Reiche E M, Nunes S O, Morimoto H K, Stress, Depression, 2004. The Immune System and Cancer. Journal. The Lancet Onkology. Vol.5.617-622
31. Rustanto B, 2007. Kekerasan Fisik pada Anak. Sekolah Tinggi Kesejahteraan Sosial Bandung. Makalah: 1-5. [Http://epprint.undip.ac.id](http://epprint.undip.ac.id)
32. Ramadhoni A, 2008. Efektifitas Pemberian Multivitamin dan Kajian Diferensiasi Leukosit Pada Domba Priangan (Ovis aries) yang Mengalami Stres Transportasi. Fakultas Kedokteran Hewan. Bogor: Institut Teknologi Bogor. [Skripsi]
33. Suparno, 2008. Pengaruh Stersor Fisik Terhadap Distribusi Sert dan Indek Apoptosis Neuron Hipokampus, serta Distribusi TNF - α Gaster Tikus dengan Mediasi Kortisol dan IL-6. Laboratorium Psikiatri. Fakultas Psikologi. Universitas Wisnuwardhana. Berk. Penel. Hayati: 14 (79-90)
34. Sumadiono B G, .2009. Stres dan Sistem Imun Tubuh: Suatu pendekatan Psikoneuroimunologi: [Http://www.els.fk.umy.ac.id](http://www.els.fk.umy.ac.id) Diakses tanggal 21 Nopember 2008
35. Saanin, 2007. Ilmu Bedah Saraf. SMF. Bedah Saraf RSUP. DR. M. Djamil. [Makalah] Padang. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
36. Sastroasmoro D, 2002. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto. Hlm. 25
37. Stanford B, Freidman M D, Rober A, Lee J, Grota Truss L, 1966. Plasma Corticosteron Response To Para meters Of Electric Shock Stimulation In The Rat. [Http://www.Psychomatic](http://www.Psychomatic)
38. Sriati A, 2008. Tinjauan Tentang Stres. Fakultas Ilmu Kperawatan Jati. Nagor. Universitas Pajajaran. Bandung. Makalah; 1-15
39. Stanley J, 2002. Essentialls of Immonology Serology. United Stated; Delmar Thomson Learning. 42-43
40. Sudiana K, 2006. Konsep Dasar Immunologi. Fakultas Kedokteran. Surabaya: Universitas Airlangga
41. Peter W, 2006. Understanding Immunology. Second Edition. University Of Manchester. Britis United Kingdom: Pearson Education Limited. 19-37
42. Peakman M, dan Vergani D, 1997. Basic imunology. International Edition. New York: Churchill. 70-71
43. Pastore A, 1996. Foto Modul di Ekstraseluler Protein. [Http://www.Bork.Embl-Hedelberg](http://www.Bork.Embl-Hedelberg).
44. Purjonarko D, Jennie M N, Dharmana E. 2008. Nyeri yang Di Provokasi Electric Foot Shock Daya Bunuh Makrofag dan

- Penggunaan Imunomodulator BCG pada Mencit Balb/c. Fakultas kedokteran Universitas diponegoro dan Ikatan Dokter Indonesia Wilayah Jawa Tengah. Bagian SMF Ilmu penyakit Saraf Semarang : FK Undip. Vol 43,nomor 3 tahun 2008. Hal 107-114
45. Tobinick E, 2004. TNF alfa inhibition for Potential Trapeutick Modulation of SAR Coronavirus Infect.;1-3
 46. Vincen R, 2009. Respon Imun inflamasi.<http://www.virologi.ws>.
 47. William ,2010. Hubungan Stress Dengan Penyakit Dan Perawatan Periodontal [abstrak] <http://www.researchgate.net>
 48. Wicaksana I,2009. Aspek Neuropsikologi Ganggua Mood.Rsj. Magelang. <Http://dokterinuwicaksan.wordpress>.
 49. Yanwirasti, 2009. Pedoman Penulisan Disertasi. Program S3 Ilmu Kedokteran.Program Pasca Sarjana. Universitas Andalas
 50. Yusuf I, 2009. Stres akut dan kematian mendadak. <Http://suara merdeka.com>
 51. Zaini, 2007. Kadar TNF alfa dalam sirkulasi darah sebagai prediksi prediksi Perjalanan klinis Penderita SKA