

**TITER IMUNOGLOBULIN Y (Ig Y) PADA KUNING TELUR AYAMRAS STRAIN
LEGHORN TERVAKSINASI ANTIGEN *VIBRIO CHOLERA* EDAN UJI POTENSINYA
DALAM PENGOBATAN DIARE
(UJI COBA PADA MENCIT)**

oleh:

Yunan Jiwintarum*, Zulkifli **, Maruni Wiwin Diarti*

*Dosen Pada Politeknik Kesehatan Kemenkes Mataram Jurusan Analisis Kesehatan

**Dosen Pada Politeknik Kesehatan Kemenkes Mataram Jurusan Keperawatan

Abstrak : Penelitian ini bertujuan menganalisis pola pembentukan titer antibodi Ig Y pada kuning telur ayam ras strain leghorn yang telah divaksinasi dengan antigen *Vibrio cholerae*, mengukur titer antibodi Ig Y pada kuning telur ayam dan serum secara bakterial aglutinasi dan menganalisis hasil pemberian Ig Y anti diare (uji potensi) untuk pengembangan sediaan kuning telur dalam pengobatan diare pada mencit yang terinfeksi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen, sampel penelitian berupa Ayam *ras strain leghorn coklat* siap bertelur dengan usia 18 minggu dengan jumlah masing – masing kelompok 10 ekor dan mencit (*Mus musculus*) mencit jantan strain balb/c dengan jumlah masing – masing kelompok 10 ekor. Hasil dari penelitian ini adalah terdapat pola peningkatan titer Ig Y pada serum dan kuning telur ayam pada setiap minggu pasca vaksinasi I dan Booster (Vaksinasi II dan III). Titer tertinggi dari Ig Y anti *Vibrio cholera* terdapat pada kuning telur mulai minggu ke 4 setelah vaksinasi ke III yaitu 1 : 1024 dan tetap stabil pada minggu ke 5 setelah Vaksinasi ke III dan Ig Y dalam kuning telur ayam memiliki potensi dalam immunoterapi infeksi *Vibrio cholera* pada mencit.

Kata Kunci: Immunoglobulin Y, Kuning telur ayam, *Vibrio cholera*

PENDAHULUAN

Profil kesehatan provinsi NTB tahun 2007 penemuan kasus diare pada balita sebesar 162.321 orang dan jumlah yang ditangani 86.587 orang dengan persentase penanganan 53,34%. Penyakit diare ini juga banyak diderita serta paling banyak menimbulkan kematian pada anak-anak. Djelantik (1997) melaporkan bahwa kuman penyebab diare yang di derita anak-anak yang dirawat pada Bangsal Anak RSUD Mataram, menunjukkan 22% merupakan kuman enteropatogen yang meliputi *Escherichia coli* patogen sebanyak 11%, *Vibrio cholerae* sebanyak 5%, dan *Shigella flexneri* sebanyak 6%. Disamping itu juga dilaporkan bahwa kebanyakan kuman-kuman tersebut telah kebal terhadap antibiotika yang umum dipakai. Penderita diare biasanya mendapat penanganan 2

macam, meliputi : (1) nonspesifik, dengan pemberian senyawa aktif seperti carbon aktif, AIOH dan lain-lainnya ; (2) spesifik, dengan pemberian antibiotika (Djelantik IGG, 1997).

Dewasa ini pengobatan dengan cara pemberian vaksin tertentu pada beberapa penyakit infeksi sering digunakan. Metode ini disebut dengan vaksinasi atau imunisasi baik secara aktif maupun secara pasif. Imunisasi aktif adalah usaha merangsang individu untuk membuat respon imun (biasanya dalam bentuk antibodi) dengan cara sengaja memberi antigen sebelum paparan alamiah terhadap agen masuk kedalam tubuh. Pada imunisasi aktif proteksi tidak segera timbul, umumnya memerlukan jangka waktu lama. Sedangkan imunisasi pasif adalah pemberian

antibodi yang telah dibuat sebelumnya yang diperoleh dari individu imun untuk memperoleh perlindungan terhadap infeksi atau toksin (Shulman ST, *et al*;1994).

Produksi antibodi poliklonal lazim dilakukan dengan cara imunisasi binatang menyusui seperti kuda, terutama untuk mendapatkan Ig- G dalam darah hewan tersebut yang digunakan untuk perlindungan tubuh secara pasif (Imunisasi pasif).Sejak tahun 1969 ditemukan bahwa antibodi poliklonal dapat dirangsang dengan melakukan imunisasi pada binatang aves dan antibodi akan didapat dalam kuning telur binatang tersebut yang dikenal dengan nama Immunoglobulin Y. Antibodi IgY merupakan jenis molekul immunoglobulin yang dihasilkan oleh bangsa aves (burung) termasuk juga ayam. Sedangkan immunoglobulin yang dihasilkan oleh mamalia adalah IgG, IgA dan IgM. Pembentukan IgY dalam kuning telur mencapai puncak pada 16 hari setelah penyuntikan pertama (Brown F, *et al* 1997 ; Jurg RD, 1994).

Walaupun antibodi yang timbul dalam kuning telur ayam sangat mirip dengan Ig-G tetapi karena ada beberapa sifat yang berbeda maka antibodi ini disebut sebagai Ig-Y.Keunggulan produk antibodi yang didapat dari imunisasi ayam (Ig Y) dibanding dengan Ig yang didapat dari mamalia (Ig-G, Ig-A) antara lain Ig-Y tahan terhadap panas , asam dan enzim digestif sehingga sesuai dengan penggunaan obat peroral.Ig-Y dapat mengadakan reaksi silang dengan komplemen atau rheumatik faktor, sehingga mengurangi timbulnya reaksi non spesifik.Produksi Ab dengan menggunakan aves untuk mendapatkan Ig Y relatif murah dan mudah dibandingkan dengan menggunakan mamalia. Karena semua telur yang didapatkan dari aves yang terimunisasi akan mengandung Ab.Pemurnian Ab dari telur relatif sederhana dibandingkan pemurnian Ab dari darah.Diperkirakan Ig Y mempunyai affinitas dan aviditas yang lebih baik dibandingkan dengan Ig-G(Muttaqin,dkk 1998):

Ig Y pada kuning telur ayam relatif stabil terhadap pemanasan, pada hasil penelitian stabilitas Ig-Y terlihat dengan pemanasan suhu 40 derajat celsius selama 5 menit Ig Y hanya mengalami penurunan reaktifitas sekitar 5 % dan pada suhu 60 derajat penurunan reaktifitas 20 % dan suhu 90 derajat mengalami penurunan

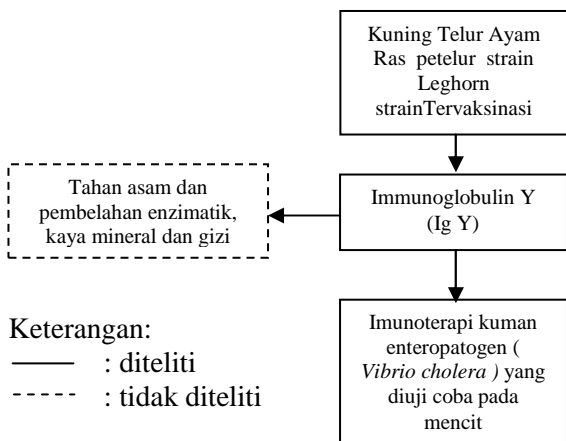
reaktifitas 50 %, hal ini menunjukkan Ig –Y seharusnya tidak akan rusak akibat proses pasteurisasi, sehingga memungkinkan untuk tujuan aplikatif yaitu selain pemberian kuning telur secara oral (Mentah) dapat pula dimasak, dibuat puyer dan dikombinasikan dengan membuat pangan baik tradisional maupun modern yang lebih baik menggunakan proses perebusan, seperti kombinasi penambahan kuning telur yang mengandung Ig Y pada pembuat jajan tradisional lombok (Jongkong, Sumping Walu dan Sarimurke).

Penggunaan Ig Y anti *Vibrio cholerae* dalam keperluan imunoterapi pada saluran cerna mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan Ig – G umumnya, yaitu sebagai opsonin yang mempermudah fagositosis dan pembunuhan mikroorganisme oleh sel fagosit, disamping itu antibodi dapat menetralkan toksin yang dihasilkan oleh bakteri dengan mengikat toksin, mencegah interaksi dengan reseptor seluler, dan memblokir pengaruh pada sel⁹ Penanganan dengan menggunakan imunoterapi pada infeksi saluran cerna kurang mendapat perhatian, karena Immunoglobulin G (IgG) ketika melewati lambung dirusak oleh cairan lambung yang bersifat sangat asam. Penemuan immunoglobulin Y (IgY) dalam kuning telur yang bersifat tahan asam dan tahan pembelahan enzimatik, membuka peluang untuk penggunaan imunoterapi pada penyakit infeksi saluran pencernaan³.Imunoterapi oral menggunakan kuning telur ayam ras leghorn yang mengandung antibodi IgY terhadap kuman enteropatogen mempunyai keuntungan antara lain, kuning telur ayam merupakan sumber nutrisi yang kaya mineral dan zat gizi, aman, sehingga dapat diberikan sebagai pertolongan awal pada kasus diare.

Manfaat yang hendak diperoleh dari penelitian ini adalah untuk memperoleh informasi ilmiah mengenai imunoterapi kuman enteropatogenik *Vibrio cholerae* menggunakan sediaan kuning telur ayam tervaksinasi yang mengandung Ig- Y yang berpotensi sebagai pengobatan alternatif dalam pengobatan diare.

METODE PENELITIAN

Kerangka konseptual penelitian:



Keterangan:
 — : diteliti
 - - - - : tidak diteliti

Definisi Operasional :

1. Kuning Telur Ayam Tervaksinasi adalah kuning telur dari ayam ras strain leghorn petelur siap bertelur yang diberikan vaksinasi antigen *Vibrio cholera*.
2. Immunoglobulin Y ialah jenis immunoglobulin yang dihasilkan oleh ayam ras leghorn yang bersifat tahan asam dan tahan pembelahan enzimatis.
3. Imunoterapi kuman enteropatogen ialah pengobatan dengan menggunakan immunoglobulin Y yang terdapat pada kuning telur ayam yang tervaksinasi.

Desain Penelitian.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen yaitu melakukan perlakuan pada hewan coba untuk membuktikan terbentuknya IgY anti diare pada kuning telur ayam yang tervaksinasi antigen *Vibrio cholera* yang diuji coba potensi atau daya hambatannya terhadap *Vibrio cholera* dengan menggunakan hewan coba mencit (*Mus musculus*) balb/c.

Sampel dan Besar Sampel Penelitian.

Sampel penelitian berupa Ayam ras strain leghorn coklat siap bertelur dengan usia 18 minggu dengan jumlah masing – masing kelompok 10 ekor dan mencit (*Mus musculus*) mencit jantan strain balb/c dengan jumlah masing – masing kelompok 10 ekor.

HASIL PENELITIAN

a. Titer Antibodi (Ig Y anti *Vibrio cholerae*) pada serum dan kuning telur ayam.

Pola pembentukan titer antibodi (Ig Y anti *Vibrio cholerae*) dalam serum dan kuning telur ayam pada saat pra vaksinasi, vaksinasi I, vaksinasi II (Boster I) dan vaksinasi III (Boster II) di gambarkan pada tabel 1, 2 dan 3. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan metode Bakterial aglutinasi secara berseri. Aglutinasi yang terjadi dilihat secara makroskopis dan mikroskopis.

Tabel 1. Pola titer Antibodi (Ig Y anti *Vibrio cholera*) pada serum ayam tervaksinasi antigen *Vibrio cholerae*.

Bahan	Status vaksinasi	Titer Anti <i>Vibrio cholerae</i>
Serum	Pravaksinasi	1 : 0
	Pasca Vaksinasi I	1 : 2
	Pasca Vaksinasi II	1 : 8
	Pasca Vaksinasi III (Minggu 1)	1 : 32
	Pasca Vaksinasi III (Minggu 2)	1 : 128
	Pasca Vaksinasi III (Minggu 3)	1 : 128
	Pasca Vaksinasi III (Minggu 4)	1 : 128

Tabel 1 menunjukkan hasil terjadinya pembentukan antibodi setelah vaksinasi I dan semakin meningkat dengan dilakukannya vaksinasi boster atau ulangan. Pola pembentuk titer tertinggi mulai terjadi pada pasca vaksinasi ke III minggu 1 artinya 1 minggu setelah vaksinasi ke III dengan besar titer 1 : 128 dan tetap stabil sampai dengan minggu ke 4 setelah vaksinasi ke III.

Tabel 2. Pola titer Antibodi (Ig Y anti *Vibrio cholera*) pada kuning telur ayam tervaksinasi antigen *Vibrio cholerae*.

Bahan	Status vaksinasi	Titer Anti <i>Vibrio cholerae</i>
Kuning Telur	Pravaksinasi	1 : 0
	Pasca Vaksinasi I	1 : 2
	Pasca Vaksinasi II	1 : 32
	Pasca Vaksinasi III (Minggu 1)	1 : 256
	Pasca Vaksinasi III (Minggu 2)	1 : 512
	Pasca Vaksinasi III (Minggu 3)	1 : 512
	Pasca Vaksinasi III (Minggu 4)	1 : 1024

Pasca Vaksinasi III (Minggu 5)	1 : 1024
--------------------------------	----------

Tabel 2 menunjukkan hasil pola pembentukan titer antibodi (IgY anti *Vibrio cholera*) pada kuning telur ayam mulai terbentuk pada pasca vaksinasi I dan terjadi peningkatan titer yang cepat dan tinggi setelah vaksinasi II dan III (Boster). Pola titer ini lebih tinggi dari antibodi yang terdapat dalam serum, ini memberi gambaran terjadinya penumpukkan antibodi di dalam kuning telur ayam. Titer tertinggi dalam kuning telur ayam adalah 1 : 1024 yang dicapai pada minggu ke 4 setelah Vaksinasi ke III dan tetap stabil setelah dilakukan pemeriksaan titer kembali pada minggu ke 5 setelah Vaksinasi ke III. Mengetahui pola pembentukan titer ini sangat penting karena digunakan sebagai dasar penentuan kuning telur yang mengandung antibodi Ig Y untuk uji potensi imunoterapi pada mencit.

Tabel 3. Perbandingan Pola Titer Antibodi (Ig Y anti *vibrio cholerae*) pada serum dan kuning telur ayam pada setiap kelompok perlakuan setelah vaksinasi ke III.

Bahan	Kelompok Ayam	Titer Anti <i>Vibrio cholera</i>
Serum	I	1 : 128
	II	1 : 32
	III	1 : 0
Kuning telur	I	1 : 1024
	II	1 : 512
	III	1 : 0

Keterangan :

Kelompok I : Vaksinasi dengan menggunakan Antigen *Vibrio cholera* + *Freunds Adjuvant*

Kelompok II : Vaksinasi dengan Antigen *Vibrio cholera* saja.

Kelompok III : Tanpa Vaksinasi

Tabel 3. Menunjukkan hasil bahwa terdapat perbedaan pola pembentukan antibodi (Ig Y anti *vibrio cholera*) pada serum dan kuning telur. Titer tertinggi pada serum adalah 1 : 128 sedangkan pada kuning telur adalah 1 : 1024. Pola pembentukan titer dipengaruhi juga oleh penambahan *Freunds Adjuvant* dan *boster* (ulangan vaksinasi), hal ini terlihat pada kelompok perlakuan yang diberi vaksinasi antigen *Vibrio cholera* + *Freunds Adjuvant* dan *boster* titernya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok

perlakuan yang divaksinasi dengan antigen saja. Dengan demikian untuk meningkatkan respon imun terhadap vaksin dalam pembuatan vaksin perlu ditambahkan adjuvant dan vaksinasi tidak cukup dilakukan hanya sekali tetapi harus dilakukan *boster* (ulangan).

b. Hasil Uji Potensi Ig Y anti *Vibrio cholera* pada mencit jantan (*Mus musculus*) Straint balb / C yang terinfeksi *Vibrio cholera*.

Hasil uji potensi Ig Y anti *Vibrio cholera* yang telah dipurifikasi dan diberikan secara peroral sebanyak 3 kali dengan dosis 20 mikrogram / ml memberikan gambaran hasil seperti terlihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji potensi Ig Y anti *Vibrio cholera* pada mencit yang terinfeksi *Vibrio cholera*.

Kelompok Mencit	N	Kultur faeses mencit yang positif <i>Vibrio cholera</i>	Porsentase Eradikasi menggunakan imunoterapi (%)
Tanpa infeksi	10	0 (0%)	0 (0%)
Infeksi tanpa Ig Y anti <i>Vibrio cholerae</i>	10	10 (100%)	0 (0%)
Infeksi dengan Ig Y anti <i>Vibrio cholerae</i>	10	1 (10%)	90 (90%)

Tabel 4 menunjukkan hasil bahwa kelompok mencit yang diinfeksi dengan *vibrio cholera* dan diberi imunoterapi dengan IgY anti *Vibrio cholera* dengan dosis 20 mikrogram / ml dari hasil kultur faeses hanya 1 ekor yang masih positif mengandung *Vibrio cholera* dengan karakteristik faeses yang masih encer dan kondisi badan mencit yang layu dengan bulu – bulu berdiri. Dengan demikian keberhasilan eradikasi menggunakan imunoterapi IgY ini adalah 90 % dan dapat dikatakan potensial digunakan dalam pengobatan diare yang disebabkan oleh *Vibrio cholera*.

PEMBAHASAN

a. Pola Pembentukan Titer Ig Y anti *Vibrio Cholera* pada kuning telur ayam terinfeksi antigen *Vibrio cholera*.

Berdasarkan hasil pemeriksaan menggunakan agar difusi dan bakterial aglutinasi terlihat bahwa titer IgY anti *Vibrio cholera* yang diperoleh pada minggu ke 4 setelah Vaksinasi ke III menunjukkan titer 1 : 1024 lebih tinggi dibandingkan dengan titer pada serum ayam yang pada waktu yang sama hanya menunjukkan titer 1 : 128. Hal ini makin memperkuat pendapat adanya akumulasi atau penumpukkan Ig Y dari sirkulasi darah ke dalam kuning telur, hal mana menjadikan kuning telur merupakan sumber antibodi yang secara kuantitas sangat menguntungkan. Dibandingkan dengan Immunoglobulin G yang diproduksi oleh mamalia, Immunoglobulin Y mempunyai karakteristik yang menguntungkan yaitu stabil terhadap panas dan kondisi pH asam. Walaupun dalam penelitian ini uji stabilitas tidak dilakukan namun menurut hasil penelitian sebelumnya yang menggunakan vaksin bakteri lain yaitu *H. pylori* dari uji kestabilan terhadap panas ternyata Ig Y dengan pemanasan sampai suhu 60 derajat baik immunoreaktivitas maupun strukturnya tidak berubah, hal ini dibuktikan dengan analisis SDS – PAGE dan Western blotting (Zainul M,dkk,2003). Dari hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan titer Ig Y dalam kuning telur ayam antara kelompok perlakuan yang divaksinasi dengan antigen autermembran *Vibrio cholera* saja dengan vaksin yang mengandung antigen autermembran *Vibrio cholera* yang ditambah *Freunds adjuvant*, dimana dengan penambahan *Freunds Adjuvant* titer yang dihasilkan lebih tinggi. Hal ini sesuai dengan yang ditulis oleh Shulman, M.D dalam bukunya dasar biologis dan klinis penyakit infeksi bahwa :

“ *Adjuvant dapat berupa bahan – bahan seperti garam aluminium di masukkan beberapa vaksin tertentu untuk menimbulkan efek pada tempat vaksin, menahan imunogen, menghambat degradasi dan pelenyapan, untuk memperpanjang rangsangan terhadap sistem imun. Hal ini penting untuk mendapatkan respon imun optimal vaksin yang mengandung mikroorganisme atau produknya*”.

Pola Peningkatan titer Ig Y anti *Vibrio cholera* juga terlihat setelah dilakukannya vaksinasi booster. Hal ini sesuai dengan teori respon imun bahwa vaksinasi pertama hanya menimbulkan

proses pengenalan dimana antigen yang masuk akan berikatan dengan limfosit yang reseptor antigennya sesuai dengan bentuk epitop antigennya. Akibatnya hanya sel limfosit yang mengadakan proliferasi dan pematangan, sehingga menghasilkan sel – sel efektor dan *clone* sel mengingat yang bersifat spesifik, dan apabila diberikan vaksinasi booster yang terdiri dari antigen yang sama dengan antigen yang merangsang pembentukannya, maka dengan cepat terbentuk reaksi imun dengan menghasilkan titer antibodi yang lebih tinggi dan bertahan lebih lama (Shulman ST, *et al*,1993).

b. Uji Potensi Ig Y dalam kuning telur Ayam

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Ig Y yang telah dipurifikasi dan diberikan secara peroral dengan dosis 20 mikrogram / ml dapat digunakan sebagai immunoterapi dalam pengobatan diare yang disebabkan oleh *Vibrio cholera*. Dari 10 mencit yang diinfeksi *Vibrio cholera* dan diberikan terapi Ig Y anti *Vibrio cholera*, setelah 1 bulan pemberian Ig Y sebanyak 9 ekor (90 %) mencit sudah tidak terinfeksi sebagaimana yang ditunjukkan dari hasil pemeriksaan kultur faeses yang menggunakan media selektif untuk pertumbuhan *Vibrio*. Keberhasilan immunoterapi dengan menggunakan Ig Y anti *Vibrio cholera* ini disebabkan karena mekanisme kerja dari Ig Y tersebut yang dapat mengikat faktor virulen dari *Vibrio cholera*, yang selanjutnya dilemahkan dan dimusnahkan serta dapat mencegah melekatnya dan berkolonisasinya *Vibrio cholera* pada mukosa usus. Dari hasil penelitian juga terlihat 1 ekor (10 %) mencit sampai dengan berakhirnya pengobatan karakteristik faeses masih encer dan kultur faesesnya masih positif terdapat bakteri *Vibrio cholera*, hal ini dapat disebabkan beberapa faktor diantaranya kondisi badan mencit yang sistem imunnya lemah dan terdapatnya *kholeragen* yang disekresikan oleh *Vibrio cholera* yang terlalu kuat, sehingga sebelum kontak dengan Ig Y anti *Vibrio Cholera*, bakteri ini sudah berkolonisasi kecil pada usus dan mengeluarkan *kholeragen* yang dapat menyebabkan pencurahan cairan isotonik yang masif. *Kholeragen* ini dengan pemberian Ig Y anti *Vibrio cholera* dapat di blokade tapi membutuhkan waktu yang lebih lama. Karena kasus diare biasanya terjadinya cepat dan

sporadik maka penggunaan Ig Y ini harus dikombinasikan dengan antibiotika terutama kasus – kasus diare akut. Kelemahan dari hasil penelitian ini adalah belum diketahui secara pasti spesifitasnya bila digunakan pada manusia secara tunggal. Karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai spesifitas dan sensitifitasnya dibandingkan dengan penggunaan antibiotika yang umum diberikan pada kasus diare.

PENUTUP

1. Terdapat pola peningkatan titer Ig Y pada serum dan kuning telur ayam pada setiap minggu pasca vaksinasi I dan Booster (Vaksinasi II dan III).
2. Titer tertinggi dari Ig Y anti *Vibrio cholera* terdapat pada kuning telur mulai minggu ke 4 setelah vaksinasi ke III dan tetap stabil pada minggu ke 5 setelah Vaksinasi ke III.
3. Ig Y dalam kuning telur ayam memiliki potensi dalam imunoterapi infeksi *Vibrio cholera* pada mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- Akita, E.M., and S. Nakai. Comparison of four purification methods for the production of immunoglobulin from eggs laid by hens immunized with an enterotoxigenic *E. coli* strain. *J. Immunol. Methods* 160 : 207 – 214 (Medline), 1993.
- Brown F, Daugan G, Hoey EM, Martin SJ *et al.*, Vaccine design, John Wiley and Sons New York. 1997.
- Dinas Kesehatan Provinsi NTB. *Profil Kesehatan Provinsi NTB tahun 2007*.
- Djelantik IGG, Dalimunthe AR, Gerudug E, Soewignjo S, Kuman enteropatogen penyebab diare di bangsal anak RSU Mataram. *Medika* XXIII. No. 2 Feb. 1997, hal 104-108.
- Jurg RD, 1994. Reptiles and Bird. In RJ. Turner (Eds.): *Immunology: A comparative approach*. Willey, New York.
- Landon J, Woodley JA, Mc Lean. *Antibody production in Hen*. In Landon and Chard (Eds.) *Therapeutics Antibodies*. Springer Verlag London 1-31. 1998.
- Maruni, W.D, Jiwintarum Y, Muttaqin Z, Pengaruh pemberian Immunoglobulin Y pada mencit yang terinfeksi bakteri *Helicobacter pylori*., laporan akhir Risbinakes Pusdiknakes. Depkes RI. 1997.
- Muttaqin Z, Soewignjo S, Isnainingsih S, 1998. Respon Imun Ayam terhadap imunisasi HbsAg studi tentang pembentukan anti-Hbs dalam serum telur. Laporan Risbinkes II, Litbangkes, Depkes RI.
- Shulman ST, Phair JP, Sommers HM. *Dasar biologis dan klinis penyakit infeksi*. Edisi ke empat, penerjemah Wahab AS, Yogyakarta: *Gadjah Mada University Press*, hlm 362-393. 1994.
- Zainul M, Maruni W,D, Yunan J,. Uji Potensi Immunoglobulin Y kuning telur dalam pangan tradisional berbahan tepung sebagai imunoterapi terhadap infeksi *Helicobacter pylori* (Studi Eksperimental pada mencit). Laporan akhir Bogasari Nugraha VI tahun 2003.