

**UJI EFEK IMUNOMODULATOR EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN
(*Artocarpus altilis*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR
DIINDUKSI *Salmonella thypimurium***

SKRIPSI



Oleh :

BELLA JANNATI PUTRI

08061181722018

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2021

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

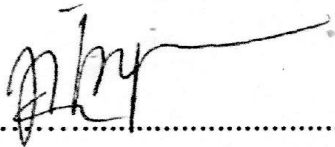
Judul Makalah Hasil : UJI EFEK IMUNOMODULATOR EKSTRAK ETANOL
DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*) PADA TIKUS PUTIH
JANTAN GALUR WISTAR DIINDUKSI *Salmonella*
typhimurium
Nama Mahasiswa : BELLA JANNATI PUTRI
NIM : 08061181722018
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 27 Juli 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.


Inderalaya, 02 Agustus 2021

Pembimbing:

1. Fitrya, M. Si., Apt.
NIP. 197212101999032001

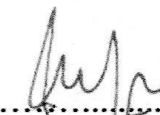
(.....

.....)

2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIP. 198711272013012201

(.....

.....)

Pembahas:

1. Prof. Dr. Elfita, M.Si.
NIP. 196903261994122001


(.....

.....)

2. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.
NIP. 198412292014082201

(.....

.....)

3. Dr. Hj. Budi Untari, M.Sc., Apt.
NIP. 195810261987032002

(.....

.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri



Dr.rer.nat.Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

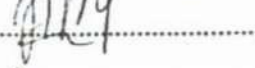
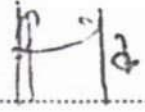
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : UJI EFEK IMUNOMODULATOR EKSTRAK ETANOL
DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*) PADA TIKUS PUTIH
JANTAN GALUR WISTAR DIINDUKSI *Salmonella*
typhimurium
Nama Mahasiswa : BELLA JANNATI PUTRI
NIM : 08061181722018
Jurusan : FARMASI

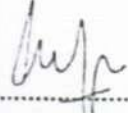

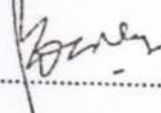
Telah dipertahankan dihadapan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas
Sriwijaya pada tanggal 24 September 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan
disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 24 September 2021

Pembimbing:

1. Fitrya, M. Si., Apt. (.....) 
NIP. 197212101999032001
2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. (.....) 
NIP. 198711272013012201

Pembahas:

1. Prof. Dr. Elfita, M.Si. (.....) 
NIP. 196903261994122001
2. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt. (.....) 
NIP. 198412292014082201
3. Dr. Hj. Budi Untari, M.Sc., Apt. (.....) 
NIP. 195810261987032002

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Bella Jannati Putri
NIM : 08061181722018
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 24 September 2021

Penulis,



Bella Jannati Putri

NIM. 08061181722018

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Bella Jannati Putri
NIM : 08061181722018
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul : “Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Diinduksi *Salmonella thypimurium*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat sesuai dengan sesungguhnya.

Inderalaya, September 2021
Penulis,



Bella Jannati Putri
NIM. 08061181722018

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Subhanallah, walhamdulillah, wala ilahailallah, allahuakbar

“...dan jangan kamu berputus asa dari rahmat Allah. Sesungguhnya yang berputus asa dari rahmat Allah, hanyalah orang-orang yang kafir...”

Q.S Yusuf : 87

“.....Siapa yang baik hubungannya dengan Allah, akan Allah perbaiki hubungannya dengan manusia.....”

(UHA)

“Face your failure and start again. Make the comeback stronger than setback”

(Maudy Ayunda)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Mama, Ayah, Bima, Muthia, Keluarga, Saudara, Sahabat, Almamater dan serta untuk diriku sendiri yang telah berusaha menyelesaikan ini.

Motto :

“Don’t be afraid to give, because even if the subject of your love gives less in return, the world will give back so much more”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT karena berkat limpahan rahmat, karunia serta hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Diinduksi *Salmonella typhimurium*”. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian dan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi dan Nabi Muhammad SAW yang telah menunjukkan jalan islam dan menjadi teladan sebaik-baiknya.
2. Mama dan Ayah (Endang Eka Wahyuni dan Widi Kuncoro), Bima Fatih Abda’u, Belinda Muthia Faza yang selalu mendoakan, memberikan semangat, perhatian baik secara moril maupun materil sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. Ibu Fitrya, M.Si.,Apt dan ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. selaku pembimbing yang luar biasa dan sabar dalam membimbing serta memberi nasihat kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.

4. Segenap dosen pembahas dan penguji (Ibu Prof. Dr. Elfita, M.Si., Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt., dan Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Sc., Apt.) atas segala masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
5. Ibu Herlina, M. Kes., Apt. Selaku dosen pembimbing akademik yang telah membimbing dan memberikan saran dari awal perkuliahan sampai dengan selesai.
6. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan saran dan prasarana selama perkuliahan hingga saat penelitian selesai.
7. Partner penelitian (Mutiara Fatmalillah dan Evania Anggraini) yang telah berjuang bersama menyelesaikan skripsi ini.
8. Sahabat ku (Denny Galang) terimakasih sudah selalu ada untuk mensupportku dalam keadaan apapun dan selalu sabar menghadapi setiap keluh kesahku, dan selalu mengingatkanku untuk lebih maju.
9. Teman-temanku (Elvida Purnama, Ensa Octara, Fadilah Athif Mufidah, Adi Setyawan, Meilita Rahma, Mella Riski, Afifah Novenda, Venny Fatya, Kak Alda, Anastasya, Melin, dan Melani) terimakasih sudah mendukung setiap langkahku, memberi semangat, menemaniku, dan bersedia menjadi tempatku menumpahkan keluh kesah selama ini.
10. Kak Rifdah Nabilah, Kak Dewi Setiorini, Kak Yovi, dan Kak Dinar atas semua bantuan dan bimbingannya selama ini.
11. Aliza Farhan (2018), Azzahra (2018), dan Jerry Firmansyah (2019) Terimakasih banyak atas bantuan, perhatian serta dukungannya selama ini,

12. Analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Erwin, Kak Isti, Kak Fit, dan Kak Tawan) atas segala bantuan dan dukungannya.
13. Oppa dan Eonni pemain drakor, khamsahamidah.
14. Seluruh pihak yang terlibat dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari sempurna, untuk itu penulis menerima semua kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa dating. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis serta seluruh pembaca.

Indralaya, September 2021

Penulis,



Bella Jannati Putri

NIM.08061181722018

**Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Pada
Tikus Putih Jantan Galur Wistar Diinduksi *Salmonella thypimurium***

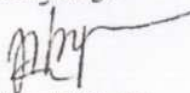
**BELLA JANNATI PUTRI
NIM : 0806118122018**

ABSTRAK

Artocarpus altilis (daun sukun) termasuk famili Moraceae. Analisa dengan kromatografi lapis tipis menunjukkan reaksi positif terhadap senyawa fenolik dan flavonoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek imunomodulator ekstrak etanol daun sukun pada tikus putih jantan yang diinduksi *Salmonella thypimurium*. Parameter imunitas yang diamati yaitu jumlah sel T CD₄, leukosit, limfosit, neutrofil, monosit, makroskopik dan mikroskopik limpa. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal (0,5 mL/kgBB Na CMC), kontrol negatif (0,5 mL/KgBB Na CMC), kontrol positif (Stimuno®), dan kelompok pemberian ekstrak dengan dosis terapi 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, dan 600 mg/KgBB. Penginjeksian *Salmonella thypimurium* dilakukan terhadap semua kelompok perlakuan kecuali kelompok normal. Penginjeksian dilakukan secara intraperitoneal pada hari ke-8 dengan dosis 0,5 x 10⁵CFU/mL. Total fenolik dan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak etanol daun sukun secara berturut-turut sebesar 294,16 ± 0,442 mgGAE/g ekstrak dan 129,13 ± 0,115 mg/g ekstrak. Hasil pengujian menunjukkan adanya perbedaan yang nyata pada penurunan jumlah limfosit, monosit, neutrofil dan leukosit (p<0,05) serta menunjukkan jumlah sel T CD₄ yang sama dengan kelompok normal. Pemberian ekstrak etanol daun sukun pada dosis 400 mg/KgBB dan 600 mg/KgBB dapat menyebabkan hiperplasi pada organ limpa.

Kata Kunci : *Artocarpus altilis*, *Salmonella thypimurium*, Sel T CD₄, Leukosit, Limpa

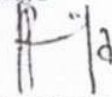
Menyetujui,
Pembimbing 1



Fitriya, M. Si., Apt
NIP. 197212101999032001

Indralaya, 24 September 2021

Pembimbing 2



Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt
NIP. 198711272013012201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|-----------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI | iii |
| HALAMAN PENGESAHAN KEASLIAN KARYA ILMIAH | iv |
| HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH | v |
| HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO | vi |
| KATA PENGANTAR | vii |
| ABSTRAK | x |
| DAFTAR ISI | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xv |
| DAFTAR SINGKATAN | xvi |
| DAFTAR ISTILAH | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 2 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 3 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1 Uraian Tanaman Daun Sukun (<i>Artocarpus altilis</i>) | 4 |
| 2.2 Kandungan Kimia Daun Sukun | 5 |
| 2.3 Sistem Imun | 7 |
| 2.3.1 Respon Imun Non Spesifik | 8 |
| 2.3.1.1 Pertahanan Fisik/ Mekanik | 8 |
| 2.3.1.2 Pertahanan Biokimia | 9 |
| 2.3.1.3 Pertahanan Humoral | 9 |
| 2.3.1.4 Pertahanan Seluler | 10 |
| 2.3.2 Sistem Imun Spesifik | 12 |
| 2.3.2.1 Humoral | 12 |
| 2.3.2.2 Seluler | 12 |
| 2.4 Imunomodulator | 13 |
| 2.5 Organ Limpa | 14 |
| 2.6 Metode Maserasi dalam Ekstraksi | 15 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 17 |
| 3.1 Waktu dan Tempat | 17 |
| 3.2 Alat dan Bahan | 17 |
| 3.2.1 Alat-alat | 17 |
| 3.2.2 Bahan | 17 |
| 3.2.3 Hewan Uji dan Bakteri Penginduksi | 18 |
| 3.3 Prosedur Penelitian | 18 |
| 3.3.1 Persiapan Sampel | 18 |
| 3.3.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sukun | 18 |
| 3.3.3 Identifikasi Fenolik dan Flavonoid Menggunakan | |

| | | |
|--------|--|----|
| | . KLT | 19 |
| | 3.3.4 Penetapan Total Fenolik | 19 |
| | 3.3.5 Penetapan Total Flavonoid | 20 |
| | 3.3.6 Pengkondisian dan Rancangan Percobaan Uji | 21 |
| | 3.3.7 Preparasi Sediaan Uji Suspensi Ekstrak Etanol | |
| | . Daun Sukun | 22 |
| | 3.3.8 Preparasi Agen Penginduksi | 23 |
| | 3.3.9 Perlakuan Hewan Uji | 24 |
| | 3.3.10 Evaluasi Total Leukosit | 24 |
| | 3.3.11 Persentase Limfosit, Monosit dan Neutrofil | 25 |
| | 3.3.12 Evaluasi Jumlah Sel T CD ₄ (<i>Cluster of</i> | |
| | . <i>Differentiation</i>) | 25 |
| | 3.3.13 Euthanasia dan Pembedahan Hewan Uji | 26 |
| | 3.3.14 Evaluasi Makroskopik Limpa | 26 |
| | 3.3.15 Evaluasi Mikroskopik Limpa | 26 |
| | 3.4 Analisis Data | 27 |
| BAB IV | HASIL DAN PEMBAHASAN | 27 |
| | 4.1 Preparasi Ekstrak | 27 |
| | 4.2 Identifikasi Fenolik dan Flavonoid Menggunakan KLT | 28 |
| | 4.3 Penetapan Total Fenolik | 29 |
| | 4.4 Penetapan Total Flavonoid | 32 |
| | 4.5 Pemberian Sediaan dan Penginduksian Hewan Uji | 34 |
| | 4.6 Pengukuran Suhu Tubuh Tikus sebagai Parameter | |
| | Demam Tifoid..... | 35 |
| | 4.7 Euthanasia dan Pemeriksaan Parameter Imunitas Tubuh..... | 36 |
| | 4.7.1 Evaluasi Jumlah Sel T CD ₄ | 37 |
| | 4.7.2 Evaluasi Jumlah Leukosit | 38 |
| | 4.7.3 Evaluasi Persentase Limfosit, Monosit dan | |
| | . Neutrofil | 40 |
| | 4.7.4 Evaluasi Makroskopik Limpa | 45 |
| | 4.7.5 Evaluasi Mikroskopik Limpa..... | 49 |
| BAB V | KESIMPULAN DAN SARAN | 52 |
| | 5.1 Kesimpulan | 52 |
| | 5.2 Saran..... | 52 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 53 |
| | LAMPIRAN | 60 |
| | DAFTAR RIWAYAT HIDUP | 95 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 1. Morfologi Tanaman Daun Sukun | 5 |
| Gambar 2. Struktur Isolasi Daun Sukun | 7 |
| Gambar 3. Perbedaan Fungsi Sistem Imun Spesifik dan Nonspesifik | 8 |
| Gambar 4. Kromatogram Ekstrak Etanol Daun Sukun | 29 |
| Gambar 5. Reaksi Reagen Folin-Ciocalteau dengan Senyawa Fenol | 31 |
| Gambar 6. Kurva Kalibrasi Asam Galat | 32 |
| Gambar 7. Reaksi Pembentukan Kompleks Flavonoid- AlCl_3 | 32 |
| Gambar 8. Kurva Kalibrasi Kuersetin | 33 |
| Gambar 9. Hasil Pengamatan Limfosit dengan Mikroskop Binokuler | 41 |
| Gambar 10. Hasil Pengamatan Monosit dengan Mikroskop Binokuler | 41 |
| Gambar 11. Hasil Pengamatan Neutrofil dengan Mikroskop Binokuler | 42 |
| Gambar 12. Makroskopik Limpa | 47 |
| Gambar 13. Mikroskopik Limpa | 50 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| Tabel 1. Kelompok Hewan Uji | 22 |
| Tabel 2. Hasil Pengukuran Absorbansi Asam Galat | 31 |
| Tabel 3. Hasil Pengukuran Absorbansi Kuersetin | 33 |
| Tabel 4. Hasil Pengukuran Suhu Tubuh Tikus 24 jam Sebelum dan Setelah Induksi | 36 |
| Tabel 5. Hasil Pengukuran Jumlah Sel T CD ₄ | 37 |
| Tabel 6. Hasil Pengukuran Jumlah Leukosit | 39 |
| Tabel 7. Persentase Limfosit, Monosit, dan Neutrofil | 42 |
| Tabel 8. Hasil Pengamatan Makroskopik Limpa | 46 |
| Tabel 9. Hasil Pengamatan Histopatologi Limpa | 49 |
| Tabel 10. Absorbansi Asam Galat | 78 |
| Tabel 11. Absorbansi Ekstrak Etanol Daun Sukun | 79 |
| Tabel 12. Absorbansi Kuersetin | 80 |
| Tabel 13. Absorbansi Ekstrak Etanol Daun Sukun | 81 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---|---------|
| Lampiran 1. Identifikasi Daun Sukun | 60 |
| Lampiran 2. Skema Kerja Umum | 61 |
| Lampiran 3. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Sukun | 62 |
| Lampiran 4. Penentuan Kadar Fenolik | 63 |
| Lampiran 5. Penentuan Kadar Flavonoid | 64 |
| Lampiran 6. Perhitungan Jumlah Hewan Uji pada Tiap Kelompok | 65 |
| Lampiran 7. Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian | 66 |
| Lampiran 8. Konversi Dosis dan Perhitungan Dosis Pemberian Sediaan ... | 67 |
| Lampiran 9. Evaluasi Total Leukosit | 69 |
| Lampiran 10. Penentuan Persentase Limfosit, Monosit, dan Neutrofil | 70 |
| Lampiran 11. Evaluasi Jumlah Sel T CD ₄ | 71 |
| Lampiran 12. Evaluasi Makroskopik Limpa | 72 |
| Lampiran 13. Evaluasi Mikroskopik Limpa | 73 |
| Lampiran 14. Data Hasil Pengamatan | 74 |
| Lampiran 15. Perhitungan Nilai Rendemen Ekstrak Etanol Daun Sukun ... | 77 |
| Lampiran 16. Perhitungan Total Fenolik | 78 |
| Lampiran 17. Perhitungan Total Flavonoid | 80 |
| Lampiran 18. Uji Statistik Jumlah Sel Leukosit | 82 |
| Lampiran 19. Uji Statistik Jumlah Sel Limfosit | 83 |
| Lampiran 20. Uji Statistik Jumlah Sel Monosit | 84 |
| Lampiran 21. Uji Statistik Jumlah Sel Neutrofil | 85 |
| Lampiran 22. Uji Statistik Bobot Limpa | 86 |
| Lampiran 23. Dokumentasi Penelitian | 87 |
| Lampiran 24. Perbandingan Hasil Pengamatan Limfosit, Monosit dan Neutrofil | 90 |
| Lampiran 25. Sertifikat Persetujuan Etik | 91 |
| Lampiran 26. Sertifikat Hewan Uji | 92 |
| Lampiran 27. <i>Certificate of Analysis Quercetin</i> | 93 |
| Lampiran 28. <i>Quality Assurance Certificate</i> | 94 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------------------|---|
| AlCl ₃ | : <i>Aluminium (III) Chloride</i> |
| ANOVA | : <i>Analysis Of Variance</i> |
| APC | : <i>Antigen Presenting Cell</i> |
| CD | : <i>Cluster of Differentiation</i> |
| CFU | : <i>Colony Forming Unit</i> |
| EDTA | : <i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i> |
| FeCl ₃ | : <i>Besi (III) Klorida</i> |
| GAE | : <i>Gallic Acid Equivalent</i> |
| IFN | : <i>Interferon</i> |
| IL | : <i>Interleukin</i> |
| KLT | : <i>Kromatografi Lapis Tipis</i> |
| LPS | : <i>Lipopolisakarida</i> |
| mg | : <i>Miligram</i> |
| MHC | : <i>Major Histocompatibility Complex</i> |
| mL | : <i>Mililiter</i> |
| NaCl | : <i>Natrium Chloride</i> |
| NaCMC | : <i>Natrium-carboxymethyl cellulose</i> |
| NK | : <i>Natural Killer</i> |
| PALS | : <i>Periarteriolar lymphoid sheaths</i> |
| ROI | : <i>Reactive Oxygen Intermediate</i> |
| RPM | : <i>Rotation Per Minute</i> |
| SD | : <i>Standard Deviation</i> |
| Sel Th | : <i>Sel T helper</i> |
| Sig | : <i>Signifikansi</i> |
| TNF | : <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| UV-Vis | : <i>Ultraviolet-Visible</i> |

DAFTAR ISTILAH

| | |
|----------------|--|
| Aklimatisasi | : penyesuaian diri terhadap kondisi lingkungan |
| Hiperplasia | : meningkatnya jumlah sel sehingga terjadi perubahan ukuran organ |
| Imunomodulator | : senyawa yang dapat mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu |
| Imunostimulan | : senyawa yang mampu meningkatkan respon imun |
| Imunosupresan | : senyawa yang mampu menekan respon imun |
| Inflamasi | : respon imun tubuh dalam melindungi diri terhadap antigen yang masuk |
| Interleukin | : sekelompok sitokin yang diekspresikan pertama kali oleh sel darah putih |
| Invasi | : proses ketika bakteri masuk ke sel inang dan menyebar ke seluruh tubuh |
| Maserasi | : proses ekstraksi menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan |
| Nekrosis | : kondisi cedera pada sel yang mengakibatkan kematian dini sel-sel dan jaringan |
| Pirogen | : substansi yang menyebabkan demam |
| Preparat | : objek yang diamati oleh mikroskop |
| Preventif | : tindakan pencegahan terjadinya suatu penyakit |
| Proliferasi | : fase sel saat mengalami pengulangan siklus tanpa hambatan |
| Remaserasi | : proses maserasi ulang dengan penambahan pelarut baru setelah penyarian maserat pertama |
| Simplisia | : bahan alamiah yang telah dikeringkan dan digunakan sebagai obat |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi menjadi salah satu masalah kesehatan yang utama di negara-negara berkembang termasuk Indonesia (Mutsaqof dkk., 2015). Penyakit infeksi menjadi penyakit menular yang mematikan di dunia, menempati urutan ke-4 penyebab kematian dengan presentase 4,7% dari total kematian di dunia (WHO, 2019). Infeksi disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti bakteri, jamur, virus, protozoa, dan parasit yang masuk ke dalam tubuh dan menyebabkan gangguan sistem imun. Sistem imun merupakan sistem yang digunakan untuk mempertahankan tubuh dari berbagai invasi mikroorganisme asing sehingga dapat mencegah timbulnya penyakit. Suatu senyawa yang mempunyai kemampuan untuk mempertahankan sistem imun yaitu imunomodulator (Hammer and McPhee, 2019).

Imunomodulator merupakan senyawa yang dapat mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu. Imunomodulator membantu tubuh untuk mengoptimalkan fungsi sistem imun yang berperan utama dalam mempertahankan tubuh dengan cara menstimulasi (imunostimulan) atau menekan reaksi imun yang abnormal (imunosupresan) (Suhirman, 2013). Saat ini banyak tanaman herbal alami yang digunakan sebagai imunomodulator seperti meniran (*Phyllanthus niruri*) (Suhirman, 2013). Tanaman yang bersifat imunomodulator memiliki aktivitas memacu imunitas spesifik dan nonspesifik (Palupi dkk., 2020). Beberapa diantara tanaman tersebut memicu imunitas humoral seperti proliferasi

leukosit dan seluler seperti sel T CD₄ (Bafna & Mishra, 2004). Salah satu tanaman yang mampu mempengaruhi imunitas adalah daun sukun (*Artocarpus altilis*).

Daun sukun mengandung senyawa flavonoid, steroid dan glikosida (Sikarwar *et al.*, 2015). Senyawa fenolik dan flavonoid dari daun sukun menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan immunosupresan (Palupi dkk., 2020). Senyawa flavonoid hasil isolasi dari daun sukun menunjukkan aktivitas antimalaria dengan IC₅₀ sebesar 1,32 µg/mL (Hidayati dkk., 2020).

Menurut Zalizar (2013) senyawa flavonoid dapat bertindak sebagai agen immunomodulator. Namun, senyawa-senyawa tersebut akan memberikan respon yang berbeda ketika diinduksi dengan antigen yang tertentu. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan khasiat daun sukun sebagai agen immunomodulator. Penelitian ini menggunakan bakteri *Salmonella thypimurium* sebagai agen penginduksi. Pemilihan jenis bakteri ini berdasarkan kemampuannya mempengaruhi sistem imun tubuh, berupa sistem imunitas spesifik (sel T CD₄) dan non spesifik (leukosit) (Diepen, 2005). Pemberian ekstrak etanol daun sukun pada tikus yang terinduksi *Salmonella thypimurium* diharapkan mampu meningkatkan kadar leukosit, sel T CD₄, dan tidak terjadinya nekrosis pada organ limpa.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sukun terhadap jumlah total limfosit, monosit, neutrofil, sel T CD₄, dan leukosit pada tikus putih jantan yang diinduksi bakteri *Salmonella thypimurium* ?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sukun terhadap parameter makroskopik dan mikroskopik organ limpa tikus putih jantan diinduksi bakteri *Salmonella thypimurium* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini mempunyai tujuan sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sukun terhadap jumlah total limfosit, monosit, neutrofil, sel T CD₄, dan leukosit pada tikus putih jantan yang diinduksi bakteri *Salmonella thypimurium*.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sukun terhadap parameter makroskopik dan mikroskopik organ limpa pada tikus putih jantan yang diinduksi bakteri *Salmonella thypimurium*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi suatu informasi kepada masyarakat mengenai aktivitas daun sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai agen imunomodulator. Penelitian ini juga diharapkan dapat memperkuat nilai ilmiah khasiat dari daun sukun serta dapat dijadikan rujukan dasar untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A. R., Juwita, J., Ratulangi, S. A. D. 2015, Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Ekstrak Metanol Buah dan Daun Patikala (*Etlingera elatior* (Jack) RM SM), *Pharmaceutical Sciences & Research*, **2(1)** : 1-10.
- Alfian, R., Susanti, H. 2012, Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Metanol Kelopak Bunga Rosella Merah (*Hibiscus sabdariffa* Linn) Dengan Variasi Tempat Tumbuh Secara Spektrofotometri, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, **2(1)** : 73-80.
- Amri, F.S.A., Hossain, M.A. 2018, Comparison of Total Phenols, Flavonoids and Antioxidant Potential of Local and Imported Ripe Bananas, *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, **5(4)** : 245-251.
- Anggraini, D.P., Pratiwi, T. & Sri, M. 2012, Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinamomum burmani*) terhadap Jumlah CD4 dan Interferon Gamma pada Mencit BALB/c yang Diinfeksi Bakteri Salmonella Enteridis, *Skripsi*, drh, Jurusan Kedokteran Hewan, FKH, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.
- Angraiyati, D., Hamzah, F. 2017, Lama Pengeringan pada Pembuatan Teh Herbal Daun Pandan Wangi (*Pandanus amarylifolius* Roxb.,) Terhadap Aktivitas Antioksidan, *JOM Faperta*, **4(1)** : 1-14.
- Arifianti, L., Oktarina, R. D., Kusumawati, I. 2014, Pengaruh Jenis Pelarut Pengekstraksi Terhadap Kadar Sinensetin dalam Ekstrak Daun Orthosiphon stamineus Benth, *E-Journal Planta Husada*, **2(1)** : 1-4.
- Arya, V., Gupta, V.K. 2011, A review on Marine Imunomodulators, *International Journal of pharmacy & Life Science*, **2(5)** : 751-758.
- Asfi, N., Djati, M.S. 2014, Perkembangan Sel T CD4 dan CD62L pada Organ Spleen Mencit yang diinduksi Salmonella typhimurium setelah pemberian Ekstrak Atanol Daun Polyscias obtuse dan Elephantopus scaber, *Jurnal Biotropika*, **2(4)** : 223-228.
- Ayu, N.P., Suryani, L. 2014, Pengaruh Ekstrak Daun Centella asiatica (L.) Urban terhadap Jumlah Leukosit dan Presentase Limfosit Mencit Balb/c Diinfeksi Salmonella typhimurium, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan : Mutiara Medika*, **14(1)** : 15-24.
- Bach, F.H., Winkler, H., Ferran, C., Hancock, W.W., Robson, S.C. 1996, Delayed Xenograft Rejection, *Review Immunology Today*, **17(8)** : 379-384.
- Bafna, A.R., Mishra, S.H. 2004, Immunomodulatory Activity of Methanol Extract of Flower-Heads of (*Sphaeranthus Indicus* Linn), *Ars Pharmaceutica*, **45(3)** : 281–291.

- Baratawidjaja, K.G, Rengganis, I. 2012, *Imunologi dasar*, Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Baroroh, F., Aznam, N., Susanti, H. 2011, Uji Efek Antihiperlikemik Ekstrak Etanol Daun Kacapiring (*Gardenia augusta*, Merr) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Pharmaciana edisi mei 2011*, **1(1)** : 43-53.
- Bartho, J.S., Barakonyi, A., Par, G., Polgar, B., Palkovics, T., Szereday, L. 2001, Progesterone as an Immunomodulatory Molecule, *International Immunopharmacology*, **1(6)** : 1037-1048.
- Berlian, Z., Fatiqin, A., Agustina, E. 2016, Penggunaan Perasan Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) Dalam Menghambat Bakteri *Escherichia coli* Pada Bahan Pangan, *Jurnal Bioilmi*, **2(1)** : 51-58.
- Billiau, A., Matthys, P. 2001, Modes of action of Freund's Adjuvants in experimental models of autoimmune disease, *Journal of Leukocyte Biology*, **70(6)** : 849- 860.
- Delves, P.J., Roitt, I.M. 2000, The immune system, *New England Journal of medicine*, **343(1)**, 37-49.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Ditjen POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kimia Kedokteran. 2014, *Rotary evaporator dan prinsip kerjanya*, diakses tanggal 1 Mei 2021, <<http://research.fk.ui.ac.id/sisteminformasi/index.php/laboratorium-sintesis-kimia-organik/database-alat-laboratorium-sintesis-kimia-organik/item/624-rotary-evaporator>>.
- Devagaran, T., Diantini, A. 2012, Senyawa Imunomodulator Dari Tanaman, *Students e-Journal*, **1(1)** : 40.
- Diepen, A.V., Gevel, J.S.V.D., Koudijs, M.M., Ossendorp, F., Beekhuizen, H., Janssen, R., Dissel, J.T.V. 2005, *Salmonella thypimurium* and its host:host-pathogen cross-talk, immune evasion, and persistence, *Thesis*, Leiden University, Netherland.
- Fessenden, R.J. & Fessenden, J.S. 1994, *Kimia Organik Jilid I Edisi Ketiga*, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Ford, SM. 2018, *Roach's Introductory Clinical Pharmacology Eleventh Edition*, Wolters Kluwer, Philadelphia, US.
- Golden, K.D., Williams, O.J. 2001, Amino Acid, Fatty Acid, and Carbohydrate Content of *Artocarpus altilis* (Breadfruit), *Journal of Chromatographic Science*, **39(6)** : 243-250.

- Goni, L.R., Wongkar, D., Wangko, S. 2017, Gambaran makroskopik dan mikroskopik limpa pada hewan coba postmortem, *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, **5(1)** : 1-6.
- Hadijah, S., Hasnawati., Hafid, M. P. 2019, Pengaruh Masa Menstruasi Terhadap Kadar Hemoglobin Dan Morfologi Eritrosit, *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, **10(1)** : 12-20.
- Haeria., Hermawati., Pine, A.T.U.D. 2016, Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus spina-christi* L.), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, **1(2)** : 57-61.
- Hammer, G.D., McPhee, S.J. 2019, *Pathophysiology of Disease : An Introduction to Clinical Medicine 8th ed*, McGraw-Hill, US.
- Handajani, N.S., Dharmawan, R. 2009, Pengaruh VOC Terhadap Hitung Jenis Leukosit, Kadar Glukosa dan Kreatinin Darah Mus musculus Balbc Hperglukemi dan Tersensi Ovabumin, *Jurnal Bioteknologi*, **6(1)** : 1-10
- Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan, diterjemahkan oleh Padmawinata K. dan Soediro*, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hidayati, A.R., Widyawaruyanti, A., Ilmi, H., Tanjung, M., Widiandani, T., Siswandono., Syafruddin, D., Hafid, A.F. 2020, Antimalarial Activity of Flavonoid Compound Isolated From Leaves of *Artocarpus altilis*, *Pharmacogn J*, **12(4)** : 835-842.
- Hidayati, E., Berata, I. K., Samsuri., Sudimartini., Merdana, I. M., Sudimartini, L.M. 2018, Gambaran histopatologi limpa tikus putih yang diberi deksametason dan vitamin E, *Buletin Veteriner Udayana*, **10(1)** : 18-25.
- Hill, N., Sarvetnick, N. 2002, Cytokines : promoters and dampeners of autoimmunity, *Current Opinion in Immunology*, **14(6)** : 791-797.
- Ilangkovan, M., Jantan, I., Mesaik, MA., Bukhari, S.N.A. 2015, Immunosuppressive effects of the standardized extract of *Phyllanthus amarus* on Cellular Immune Responses in Wistar-Kyoto Rats, *Drug Design Development and Therapy*, **2015(9)** : 4917-4930.
- Isnindar, I. 2014, Aktivitas Antioksidan Daun Bawang Mekah (*Eleutherine americana* Merr.) Dengan Metode DPPH (2, 2-difenil-1-pikrilhidrazil), *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, **6(1)** : 73-81.
- Jansen, I., Wuisan, J., Awaloei, H. 2015, Uji Efek Antipiretik Ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Vaksin DPT-HB, *Jurnal e-Biomedik*, **3(1)** : 470-474.

- Maulida, R., Guntarti, A. 2015, Pengaruh Ukuran Partikel Beras Hitam (*Oryza Sativa* L.) Terhadap Rendemen Ekstrak Dan Kandungan Total Antosianin, *Journal Pharmacia*, **5(1)** : 9-16.
- McLean, S., Reynolds, W.F., Tinto, W.F., Chan, W.R., Shepherd, V. 1996, Complete ¹³C and ¹H spectral assignments of prenylated Flavonoids and a Hydroxy Fatty Acid from the Leaves of Caribbean *Artocarpus communis*, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **34(9)** : 719-722.
- Mescher, Anthony. L. 2009, *Histologi Dasar edisi 12*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Mescher, Anthony.L. 2016, *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas fourteenth Edition*, McGraw-Hill Education, United States.
- Misna, M., Diana, K. 2016, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* l.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Galenika Journal of Pharmacy*, **2(2)** : 138-144.
- Ministry of Health Fiji Islands. 2010, *Guidelines for the Diagnosis, Management, and Prevention of Typhoid Fever*.
- Murphy, K.M. 2012, *Janeways Immunobiology 8th Ed*, Garland Science, United States.
- Mutsaqof, A.A.N., Wiharto., Suryani, E. 2015, Sistem Pakar Untuk Mendiagnosis Penyakit Infeksi Menggunakan Forward Chaining, *Jurnal Itsmart*, **4(1)** : 43-47.
- Nurhalimah, H., Wijayanti, N., Widyaningsih, T.D. 2015, Efek Antidiare Ekstrak Daun Beluntas (*Pluchea indica* L.) terhadap Mencit Jantan yang Diinduksi Bakteri *Salmonella typhimurium*, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **3(3)** : 1083-1094.
- Owen, J.A., Punt, J., Stranford, S.A. 2013, *Kuby Immunology Seventh Edition*, W. H. Freeman and Company, New York, USA.
- Palupi, D.H.S., Retnoningrum, D.S., Iwo, M.I., Soemardji, A.A. 2020, Leaf Extract Of *Artocarpus altilis* [Park] Fosberg Has Potency As Antiinflamantory, Antioxidant, And Immunosuppresant, *Rasayan Journal Chemistry*, **13(1)** : 636- 646.
- Patil, A.D., Freyer, A.J., Killmer, L., Offen, P., Taylor, P.B., Votta, B.J., Johnson, R.K. 2002, A New Dimeric Dihydrochalcone and a New Prenylated Flavone from the Bud Covers of *Artocarpus altilis*: Potent Inhibitors of Cathepsin K, *Journal of Natural Products*, **65(4)** : 624–627.

- Parija, S.C. 2012, *Textbook of Microbiology and Immunology Second Edition*, Elsevier, Haryana, India.
- Prakash, O., Jyoti., Kumar, A., Kumar, P. 2013, Screening of Analgesic and Immunomodulator Activity of *Artocarpus Heterophyllus* Lam. Leaves (Jackfruit) in Mice, *Journal of Phamacognosy and Phytochemistry*, **1(6)** : 33-36.
- Primawati, S.N., Sucilestari, R., Zainiati, L. 2014, Pengaruh Kurkumin Kunyit Putih (*Curcuma Zedoria*) Terhadap Keberadaan Koloni Bakteri Pada Limpa Mencit Yang Diinfeksi *Salmonella thypimurium*, *Jurnal Ilmiah Biologi 'Bioscientist'*, **2(1)** : 84-87.
- Puspitasari, D.A., Pratiwi, T. Murwani, S. 2012, Efek Immunostimulator Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanii*) Terhadap Jumlah CD4, dan Interferon Gamma Pada Mencit BALB/c yang Diinfeksi Bakteri *Salmonella enteritidis*, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.
- Ragone, Diane. 2006, *Artocarpus altilis (breadfruit)*, Specific Profiles for Pacific Island Argoforestry, **2(1)** : 1-13. www.traditionaltree.org.
- Rahayu, S., Kurniasih, N., Amalia, V. 2015, Ekstraksi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Limbah Kulit Bawang Merah sebagai Antioksidan Alami, *al-Kimiya : Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan*, **2(1)** : 1-8.
- Rakanita, Y., Hastuti, L., Tandj, J., Mulyani, S. 2017, Efektivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Seledri (EEDS) pada Tikus Induksi Kalium Oksonat, *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, **4(1)** : 1-6.
- Rifa'I, M. 2010, Andrographolide Ameliorate Rheumatoid Arthritis by Promoting the Development of Regulatory T Cells, *Journal of Tropical Life Science*, **1(1)** : 5-8.
- Rousdy, D. W., Rahmawati, R. K., Kurniadi, E. 2017, Mikroanatomi Limpa Tikus Putih (*Rattus novergicus* L.) Setelah Pemberian Asam Humat dari Tanah Gambut Kalimantan, *Jurnal Penelitian dan Pengembangan Borneo Akcaya*, **4(1)** : 57-62
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E. 2003, *Handbook Of Pharmaceutical Excipient Sixth Edition*, Pharmaceutical Press, USA.
- Rusli, S., Rahmawan, D. 2017, Pengaruh Cara Pengirisan dan Tipe Pengeringan Terhadap Mutu Jahe Kering, *Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*, **3(2)** : 80-83.
- Septianto, R.D., Ardana, I.B.K., Sudira, I.W., Dharmayudha, A.A.G.O. 2015, Profil Hematologi Mencit Pasca Pemberian Jamu Temulawak Secara Oral, *Buletin Veteriner Udayana*, **7(1)** : 34-40.

- Sharma, A., Fish, B.L., Moulder, J.E., Medhora, M., Baker, J.E., Mader, M. & Cohen, E.P. 2014, Safety and Blood Sample Volume and Quality of a Refined Retro-Orbital Bleeding Technique In Rats Using a Lateral Approach, *Lab Animal*, **43(2)** : 63-66.
- Sherwood, L. 2016, *Human Physiology: From Cells to Systems Ninth Edition*, Cengage Learning, United State.
- Sihombing, M., Tuminah, S. 2011, Perubahan Nilai Hematologi, Biokimia Darah, Bobot Organ dan Bobot Badan Tikus Putih pada Umur Berbeda, *Jurnal Veteriner*, **12(1)** : 58-64.
- Sikarwar, M.S., Hui, B., Subramaniam, K., Valeisamy, B.D., KarYean, L., Balaji, K. 2015, Pharmacognostical, Phytochemical and Total Phenolic Content of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Leaves, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **5(5)** : 94-100.
- Somashekhar, M., Nayeem, N., Sonnad, B. 2013, A Review on Family Moraceae (Mulberry) With a Focus on *Artocarpus* Species, *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, **2(5)**: 2614-2621.
- Subowo. 2009, *Imunobiologi edisi 2*, Sagung Seto, Jakarta, Indonesia.
- Suhirman, S., Winarti, C. 2013, Prospek dan Fungsi Tanaman Obat sebagai Imunomodulator, *Jurnal Penelitian Sains Dan Teknologi*, **4(2)** : 1-8.
- Sujudi. 2006, *Buku Ajar Edisi Revisi Mikrobiologi Kedokteran*, Bina Rupa Aksara, Tangerang, Indonesia.
- Suttie, A. W. 2006, Histopathology of the Spleen, *Toxicologic pathology*, **34(5)** : 466-503.
- Sysmex Cooperation, 2012, *Sysmex KX-21N Automated Hematology Analyser*, diakses pada tanggal 2 Mei 2021, <http://www.sysmex.com/us/en/brochures/>.
- Thomson, A.D. & Cotton, R.E. 1997, *Catatan Kuliah Patologi (Lectur Notes on Pathology)*, Terjemahkan Maulany, Pernerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Tjahajati, I., Prodjoharjono, S., Subono, H., Asmara, W., Harada, N. 2013, Peningkatan Aktivitas Fagositosis Makrofag Peritoneum Kucing Yang Diinfeksi Dengan *M. tuberculosis*, *Jurnal Sain Veteriner*, **22(2)** : 1-9.
- Viranda, P.M., 2009. Pengujian Kandungan Fenol Total Tomat (*Lycopersicum esculentum*) secara In Vitro, *Skripsi*, Sarjana Kedokteran, UI, Jakarta, Indonesia.

- Wahyuni, W., Yusuf, M. I., Malik, F., Lubis, A. F., Indalifiany, A., Sahidin, I. 2019, Efek Immunomodulator Ekstrak Etanol Spons *Melophlus sarasinorum* Terhadap Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag Pada Mencit Jantan Balb/C, *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, **5(2)** : 147-157.
- Wang, Yu., Xu, Kedi., Lin, L., Pan, Y., Zheng, X. 2007, Geranyl Flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*, *Phytochemistry*, **68(9)** : 1300-1306.
- Wei, B.L., Weng, J.R., Chiu, P.H., Hung, C.F., Wang, J.P., Lin, C.N. 2005, Anti-inflammatory Flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* and *Artocarpus communis*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53(10)** : 3867–3871.
- Wibawanto, N. R., Ananingsih, V. K., Pratiwi, R. 2014, Produksi Serbuk Pewarna Alami Bit Merah (*Beta vulgaris* L.) dengan Metode Oven Drying, Universitas Katolik Soegijapranata, **1(1)** : 38-43.
- Wilkinson, J.M, Halley, S., Towers, P.A. 2000, Comparison of Male Reproductive Parameters in Three Rat Strains: Darl Agouti, Srague-Dawley, and Wistar, *Lab Animals Australia*, **34(1)** : 70-75.
- World Health Organization. 2019, *Global Health Estimates : Life Expectancy and Leading causes of death and Disability*, World Health Data Platform. www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates.
- Yuslianti, E. R. 2018, *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*, Deepublish, Sleman, Indonesia.
- Zalizar, L. 2013, Flavonoids of *Phyllanthus Niruri* as Immunomodulators A Prospect to Animal Disease Control, *ARPN Journal of Sciences and Technology*, **3(5)** : 529-532.