

**PENGARUH PEMBERIAN *ORALLY DISSOLVING FILM*  
EKSTRAK BUAH MENGGUDU (*Morinda citrifolia* L.)  
TERHADAP SEL IMUN TIKUS PUTIH GALUR *W1STAR***

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**Oleh :**

**ANISSA IKA KINANTI**

**08061381924114**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2023**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Pengaruh Pemberian *Orally Dissolving Film* Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Sel Imun Tikus Putih Galur *Wistar*

Nama Mahasiswa : Anissa Ika Kinanti

NIM : 08061381924114

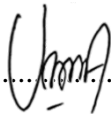
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan pembimbing dan pembahas pada seminar hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 25 Mei 2023

### Pembimbing

1. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm  
NIP. 199308162019032025

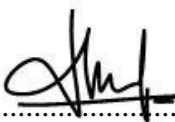
(..........)

2. Dr. Miksusanti, M.Si  
NIP. 196807231994032003

(..........)

### Pembahas

1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm  
NIP. 199204142019032031

(..........)

2. apt. Herlina, M.Kes  
NIP. 197107031998022001

(..........)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA  
UNSRI  
  
Dr. rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si  
NIP. 197103101998022001

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah : Pengaruh Pemberian *Orally Dissolving Film* Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Sel Imun Tikus Putih Galur *Wistar*

Nama Mahasiswa : Anissa Ika Kinanti

NIM : 08061381924114

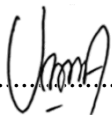
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Juni 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia siding skripsi.

Inderalaya, 19 Juni 2023

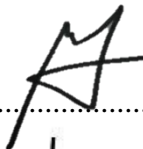
Ketua :

1. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm  
NIP. 199308162019032025


(..........)

Anggota :

2. Dr, Miksusanti, M.Si  
NIP. 196807231994032003

(..........)


3. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm  
NIP. 199204142019032031

(..........)

4. apt. Herlina, M.Kes  
NIP. 197107031998022001

(..........)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI

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

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Anissa Ika Kinanti

NIM : 08061381924114

Fakultas/Jurusan : MIPA/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 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, 19 Juni 2023

Penulis,



Anissa Ika Kinanti

NIM. 08061381924114

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

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

Nama : Anissa Ika Kinanti

NIM : 08061381924114

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Pengaruh Pemberian *Orally Dissolving Film* Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Sel Imun Tikus Putih Galur *Wistar*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, 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 dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 19 Juni 2023

Penulis



Anissa Ika Kinanti

NIM. 08061381924114

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

-Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah ﷻ, Nabi Muhammad ﷺ, ayah, ibu, adik-adik, serta keluarga besar, pembimbing tersayang, dosen, almamater, sahabat serta teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2019 dan orang disekeliling saya yang selalu berusaha memberikan semua yang terbaik untuk saya dan selalu menemani dalam kondisi apapun-

وُسْعَهَا إِلَّا نَفْسًا اللَّهُ يُكَلِّفُ لَا

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”  
(QS. Al-Baqarah: 286)

يُسْرًا إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan,  
Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”  
(QS. Al-Insyirah: 5-6)

حَسْبُنَا اللَّهُ وَنِعْمَ الْوَكِيلُ نِعْمَ الْمَوْلَى وَنِعْمَ النَّصِيرُ

“Cukuplah Allah menjadi Penolong kami dan Allah adalah sebaik-baik Pelindung”  
(QS. Al Imron: 173)

### Motto:

“Barang siapa keluar untuk mencari sebuah ilmu, maka ia akan berada di jalan Allah hingga ia kembali” – HR. Tirmidzi

“Life is not about how fast you run or how high you climb but how well you bounce”  
– Vivian Komari

“Do the best so that I can’t blame myself for anything” – Magdalena Neuner

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala atas karunia dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian *Orally Dissolving Film* Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Sel Imun Tikus Putih Galur *Wistar*” ini dengan baik. Penyusunan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat untuk dapat meraih gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Sriwijaya. Skripsi ini memuat informasi mengenai potensi buah mengkudu sebagai imunomodulator dalam bentuk sediaan *orally dissolving film* (ODF).

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai bila tidak mendapatkan bantuan dari pihak-pihak terkait. Izinkan saya sebagai penulis pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati untuk mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Dua orang paling berjasa dalam hidup saya, Ayahanda Kamaluddin, S.H. dan Ibunda Yetilita, Am.Keb. Terima kasih atas kepercayaan yang telah diberikan serta pengorbanan, cinta kasih, do'a, motivasi, semangat, nasihat yang tiada henti diberikan kepada anaknya. Terima kasih karena tanpa lelah mendukung segala keputusan dan pilihan hidup saya. Semoga Allah Subhanahu wa ta'ala selalu menjaga kalian dalam kebaikan dan kemudahan, *aamiin*.
3. Kepada saudara/ saudari saya tercinta, Rizki Ramadhan dan Alifah Zazkia, terima kasih atas segala do'a, bantuan, dan motivasi yang telah diberikan kepada kakak sulung ini.
4. Kepada keluarga besar H. Aman dan H. Zainuddin, terima kasih atas segala do'a, dukungan dan semangat yang telah diberikan kepada penulis.
5. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku

Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

6. Ibu apt. Annisa Amriani, S. M.Farm. sebagai pembimbing akademik penulis yang telah memberikan arahan, masukan, dan sekaligus motivasi untuk terus selalu maju dan menjadi lebih baik.
7. Ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. selaku pembimbing pertama dan Dr. Miksusanti, M.Si. selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan, saran, serta motivasi dan semangat selama penulis melakukan hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
8. Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm. dan Ibu apt. Herlina, M.Kes. selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
9. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitrya, M.Si., Apt.; Bapak Dr. Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
10. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) dan seluruh analis di jurusan farmasi UNSRI (Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) di farmasi UNSRI atas bantuannya selama ini.
11. Rekan penelitian seperjuangan skripsi tentang *orally dissolving film* sebagai imunomodulator (Cece dan Mbak pi) untuk kerja sama dan bantuannya selama ini. Terima kasih telah berjuang bersama dari awal masa penelitian, seminar hasil, sidang, hingga bisa wisuda bersama. Terima kasih telah hadir dan selalu memberikan dukungan, motivasi, dan tidak pernah lelah mendengarkan keluh kesah penulis, penulis tidak akan bisa melewati semua rintangan skripsi ini sendiri tanpa bantuan kalian, terima kasih. *We did it guys!*



12. SL Team (Wanda, Dilla, Cece, Naisa, Zeza, Mbak pi) yang telah menemani penulis sejak maba hingga akhirnya mendapatkan gelar S.Farm. Terima kasih sudah bersedia menjadi sahabat, kakak, rekan perkuliahan. Terima kasih untuk semua do'a, bantuan, dan semangatnya kepada penulis. Terima kasih karena selalu mendengarkan semua keluh kesah tanpa menyudutkan dan selalu mengarahkan penulis ke hal-hal yang baik sejak maba hingga saat ini. Tanpa SL Team masa perkuliahan penulis tidak akan menyenangkan. *See you on top!*
13. Geng 114, Kakak asuh (Kak Md) dan adik-adik asuh (Agung, Sheva, dan Cicil) atas segala do'a, bantuan dan semangatnya.
14. Kepada Kak Bella Jannati, Kak Mutiara Fahmalillah, dan Kak Aliza Farhan atas segala dukungan, arahan, saran, dan bantuannya selama masa penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
15. Teman-teman sepermainan seperkuliahan (Kak Syifa, Encha, Fahdella, Jerry, Fariz, Fadhil, Rafii, Adam) atas kebersamaan dan bantuannya sepanjang masa perkuliahan dan masa penelitian TA.
16. Teman-teman *gaskeun* (Angel, Nadiya, Mona, Annisa Fathiya) yang dengan antusias selalu mengajak penulis untuk ikut kegiatan lomba baik tingkat fakultas hingga internasional. Terima kasih atas kerja sama, semangat, dan motivasi yang diberikan kepada penulis sehingga penulis dapat berprestasi di masa perkuliahan.
17. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2019 terutama Farmasi B terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
18. Kakak-kakak Farmasi 2015, 2016, 2017 dan 2018 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2020, 2021 dan 2022 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
19. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
20. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini, terima kasih untuk diriku sendiri yang tidak pernah menyerah dan berhenti berjuang.

Akhir kata, penulis menerima semua kritik dan saran dari semua pihak demi kemajuan dan untuk perbaikan agar skripsi ini menjadi lebih baik lagi. Harapan penulis semoga skripsi bisa menambah khasanah pengetahuan bagi pembaca dan dapat berguna dalam memajukan ilmu pengobatan di bidang farmasi.

Inderalaya, 19 Juni 2023  
Penulis,



Anissa Ika Kinanti  
NIM. 08061381924114

**THE EFFECT OF ORALLY DISSOLVING FILM NONI FRUIT (*Morinda citrifolia* L.) EXTRACT ON IMMUNE CELLS OF WISTAR WHITE RATS**

**Anissa Ika Kinanti**

**08061381924114**

**ABSTRACT**

Noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) contains flavonoids that have immunomodulatory activity. Orally Dissolving Film (ODF) formulation removes the bitter taste and low bioavailability of extract. This study aims to determine the characteristics of ODF noni fruit extract and the immunomodulatory effects of ODF noni fruit extract in Wistar male rats induced by *E. coli* on the number of leukocytes, lymphocytes, monocytes, neutrophils, CD4 T cells, macroscopic and histopathological spleen. ODF evaluation included organoleptic, film thickness, film weight, folding endurance, percent elongation, disintegration time, and content uniformity. The rat immunomodulator test divided into normal grup, negative grup, positive grup, group 1 (extract 17.5 mg/KgBW), and group 2 (ODF extract). Treatment for 14 days, induction of *E. coli* 10<sup>5</sup> CFU/mL intraperitoneal on day 15 except the normal group. The evaluation results of ODF noni fruit extract had a thickness 0.128±0.001 mm, weight uniformity 0.082±0.001 mg, folding endurance 466.67±0.471, pH 6.10±0.014, percent elongation 33.042±0.010, disintegration time 33.667±0.471 seconds, and content uniformity 100.68±2.760%. ODF significantly decreased the number of leukocytes (34.88%), lymphocytes (34.72%), monocytes (52.48%), neutrophils (71.22%), and CD<sub>4</sub> T cells (77.77%) than extract (p<0.05). ODF showed normal spleen, no necrosis, and no bleeding like in the positive group. Conclusion, ODF noni fruit extract has immunomodulatory activity as an immunosuppressant more effective than the extract.

**Keyword: ODF, *Morinda citrifolia* L., *E. coli*, Leukocytes, Differential Leukocytes, T CD<sub>4</sub> cells, Spleen**

**PENGARUH PEMBERIAN ORALLY DISSOLVING FILM EKSTRAK  
BUAH MENGGKUDU (*Morinda citrifolia* L.) L TERHADAP SEL IMUN  
TIKUS PUTIH GALUR WISTAR**

**Anissa Ika Kinanti  
08061381924114**

**ABSTRAK**

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas imunomodulator. Formulasi *Orally Dissolving Film* (ODF) dapat menghilangkan rasa pahit dan bioavailabilitas yang rendah dari ekstrak. Tujuan penelitian mengetahui sifat ODF ekstrak buah mengkudu dan pengaruh pemberian ODF ekstrak buah mengkudu pada tikus jantan *Wistar* terinduksi *E. coli* terhadap jumlah leukosit, limfosit, monosit, neutrofil, sel T CD<sub>4</sub>, makroskopik dan histopatologi limpa. ODF dievaluasi organoleptik, ketebalan film, bobot film, daya tahan pelipatan, persen elongasi, waktu hancur, dan keseragaman kadar. Pengujian imunomodulator tikus dibagi 5 kelompok yakni kelompok normal, kelompok negatif, kelompok positif, kelompok 1 (17,5 mg/KgBB ekstrak), dan kelompok 2 (ODF ekstrak). Perlakuan selama 14 hari, induksi *E. coli* 10<sup>5</sup> CFU/mL intraperitoneal dihari ke-15 kecuali kelompok normal. Hasil evaluasi ODF ekstrak buah mengkudu ketebalan film 0,128±0,001 mm, bobot film 0,082±0,001 mg, daya tahan pelipatan 466,67±0,471 kali, pH 6,10±0,014, persen elongasi 33,042±0,010%, waktu hancur 33,667±0,471 detik, dan keseragaman kadar 100,68±2,760%. ODF menunjukkan penurunan jumlah leukosit (34,88%), limfosit (34,72%), monosit (52,48%), neutrofil (71,22%), dan sel T CD<sub>4</sub> (77,77%) berbeda secara signifikan dibandingkan ekstrak (p<0,05). ODF menunjukkan limpa normal, tidak adanya nekrosis dan pendarahan seperti kelompok positif. Kesimpulan ODF ekstrak buah mengkudu memiliki aktivitas imunomodulator sebagai immunosupresan lebih efektif daripada ekstrak.

**Kata Kunci : ODF, *Morinda citrifolia* L., *E. coli*, Leukosit, Jenis Leukosit, Sel T CD<sub>4</sub>, Limpa**

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan.....	4
1.4 Manfaat.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Tanaman Mengkudu .....	5
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Mengkudu .....	5
2.1.2 Kandungan Senyawa Buah Mengkudu ( <i>Morinda citrifolia</i> L.) ..	6
2.1.3 Efek Farmakologis Buah Mengkudu .....	8
2.2 Metode Maserasi dalam Ekstraksi .....	9
2.3 <i>Orally Dissolving Film</i> .....	10
2.4 Komponen <i>Orally Dissolving Film</i> .....	11
2.4.1 Bahan Aktif .....	11
2.4.2 Polimer Pembentuk Film.....	11
2.4.3 <i>Plasticizers</i> .....	13
2.4.4 Surfaktan .....	14
2.4.5 <i>Saliva Stimulating Agents</i> .....	14
2.4.6 Zat Pemanis .....	15
2.5 Metode Pembuatan <i>Orally Dissolving Film</i> .....	16
2.6 Sistem Imun .....	17
2.6.1 Respon Imun Non-Spesifik .....	19
2.6.1.1 Pertahanan Fisik/ Mekanik .....	19
2.6.1.2 Pertahanan Biokimia.....	19
2.6.1.3 Pertahanan Humoral .....	20
2.6.1.4 Pertahanan Seluler .....	20
2.6.2 Respon Imun Spesifik .....	22

2.6.2.1	Humoral .....	22
2.6.2.2	Seluler .....	23
2.7	Imunomodulator .....	24
2.8	Metode Pengujian Efek Imunostimulator .....	25
2.8.1	Metode Uji Sel Limfosit T CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> .....	25
2.8.2	Metode Uji Hitung Jenis Leukosit .....	27
2.9	Organ Limpa .....	28
2.10	Bakteri <i>Escherichia coli</i> .....	28
<b>BAB III</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>30</b>
3.1	Waktu dan Tempat .....	30
3.2	Alat dan Bahan .....	30
3.2.1	Alat .....	30
3.2.2	Bahan .....	30
3.2.3	Hewan Uji dan Bakteri Penginduksi .....	31
3.3	Metode Penelitian .....	31
3.3.1	Identifikasi dan Pengambilan Sampel .....	31
3.3.2	Preparasi Sampel .....	31
3.3.3	Ekstraksi .....	32
3.3.4	Uji Kuantitatif Penentuan Kadar Flavonoid Total .....	32
3.3.4.1	Pembuatan Larutan Induk Kuersetin .....	32
3.3.4.2	Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum .....	33
3.3.4.3	Pembuatan Kurva Kalibrasi Kuersetin .....	33
3.3.4.4	Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Buah Mengkudu .....	34
3.4	Pembuatan <i>Orally Dissolving Film</i> .....	34
3.4.1	Formula <i>Orally Dissolving Film</i> .....	34
3.4.2	Prosedur Pembuatan .....	35
3.5	Evaluasi Sediaan .....	36
3.5.1	Karakteristik Organoleptik Sediaan .....	36
3.5.2	Ketebalan Film .....	36
3.5.3	Bobot Film .....	36
3.5.4	Persen Elongasi .....	36
3.5.5	Daya Tahan Lipat ( <i>Folding Endurance</i> ) .....	37
3.5.6	Pengukuran pH sediaan .....	37
3.5.7	Waktu Hancur .....	37
3.5.7.1	Pembuatan Larutan pH 6,8 .....	37
3.5.7.2	Pengujian Waktu Hancur .....	38
3.5.8	Keseragaman Kadar .....	38
3.6	Pengujian Aktivitas Imunomodulator .....	38
3.6.1	Pengkondisian dan Desain Percobaan Hewan Uji .....	38
3.6.2	Preparasi Suspensi Ekstrak Buah Mengkudu .....	40
3.6.3	Preparasi Larutan Sukrosa dan ODF .....	40
3.6.4	Preparasi Agen Penginduksi .....	40

3.6.5	Perlakuan Hewan Uji .....	41
3.6.6	Evaluasi Jumlah Leukosit, Limfosit, Monosit, dan Neutrofil ..	41
3.6.7	Evaluasi Jumlah Sel T CD <sub>4</sub> ( <i>Cluster of Differentiation</i> ).....	42
3.6.8	Euthanasi dan Pembedahan Hewan Uji .....	42
3.6.9	Pengujian Total <i>Escherichia coli</i> Pada Hewan Uji.....	43
3.6.10	Pengamatan Makroskopik Limpa.....	43
3.6.11	Pengamatan Histopatologi Limpa .....	44
3.6.12	Analisis Data .....	44
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>45</b>
4.1	Hasil Identifikasi Buah Mengkudu ( <i>Morinda citrifolia</i> L.) .....	45
4.2	Hasil Ekstraksi Buah Mengkudu.....	45
4.3	Hasil Uji Kuantitatif Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	46
4.3.1	Hasil Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum .....	46
4.3.2	Hasil Penentuan Kurva Kalibrasi Kuersetin .....	47
4.3.3	Hasil Pengukuran Kadar Flavonoid Total Ekstrak Buah Mengkudu .....	48
4.5	Hasil Evaluasi Sediaan <i>Orally Dissolving Film</i> .....	49
4.5.1	Organoleptik.....	50
4.5.2	Ketebalan Film .....	51
4.5.3	Keseragaman Bobot Film.....	52
4.5.4	Persen Elongasi .....	52
4.5.5	Daya Tahan Lipat ( <i>Folding Endurance</i> ) .....	53
4.5.6	pH.....	54
4.5.7	Waktu Hancur .....	54
4.5.8	Keseragaman Kadar .....	55
4.6	Hasil Pengujian Aktivitas Imunomodulator.....	55
4.6.1	Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus .....	55
4.6.2	Hasil Pemeriksaan Parameter Imunitas Tubuh .....	57
4.6.2.1	Hasil Pengukuran Total Leukosit.....	58
4.6.2.2	Hasil Pengukuran Limfosit .....	61
4.6.2.3	Hasil Pengukuran Monosit.....	63
4.6.2.4	Hasil Pengukuran Neutrofil .....	65
4.6.2.5	Hasil Pengukuran Sel T CD <sub>4</sub> .....	68
4.6.3	Hasil Perhitungan Total <i>Escherichia coli</i> Hewan Uji .....	70
4.6.4	Hasil Pengamatan Makroskopik Limpa.....	73
4.6.5	Hasil Pengamatan Histopatologi Limpa .....	75
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>80</b>
5.1	Kesimpulan.....	80
5.2	Saran.....	81
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>82</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>94</b>
	<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>135</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	(a) <i>Morinda citrifolia</i> L. (b) (c) Buah <i>Morinda citrifolia</i> L.....	6
Gambar 2.	Beberapa struktur yang diisolasi dari buah mengkudu .....	8
Gambar 3.	Proses absorpsi bahan aktif ODF di rongga mulut (Yuan, 2022) ...	10
Gambar 4.	Struktur (a) Pulullan, (b) Maltodekstrin.....	13
Gambar 5.	Struktur propilen glikol .....	13
Gambar 6.	Struktur tween 80 .....	14
Gambar 7.	Struktur asam sitrat.....	15
Gambar 8.	Struktur sorbitol.....	16
Gambar 9.	Mekanisme imunitas bawaan dan adaptif (Abbas <i>et al.</i> , 2020) .....	18
Gambar 10.	(a) Sel limfosit, (b) Sel monosit, (c) Sel neutrofil.....	21
Gambar 11.	Organ Limpa Tikus (Cheng <i>et al.</i> , 2017) .....	28
Gambar 12.	Grafik kurva baku kuersetin.....	48
Gambar 13.	(a) ODF satu cetakan film (Husinsyah, 2020), (b) ODF satu cetakan film, (c) film ukuran 2x2 cm .....	50
Gambar 14.	Diagram perbandingan jumlah sel leukosit.....	59
Gambar 15.	Diagram perbandingan jumlah sel limfosit .....	62
Gambar 16.	Diagram perbandingan jumlah monosit .....	64
Gambar 17.	Diagram perbandingan jumlah sel neutrofil.....	66
Gambar 18.	Media VRBA (a) media kontrol, (b) <i>E. coli</i> pada media .....	71
Gambar 19.	Histopatologi limpa (HE, 400x).....	76



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula ODF ekstrak buah mengkudu (Husinsyah, 2022) .....	35
Tabel 2. Kelompok perlakuan hewan uji .....	39
Tabel 3. Hasil pengukuran absorbansi kuersetin pada panjang gelombang maksimum 432 nm .....	47
Tabel 4. Hasil Evaluasi ODF ekstrak buah mengkudu .....	49
Tabel 5. Hasil pengukuran berat badan tikus .....	56
Tabel 6. Hasil pengukuran jumlah leukosit.....	58
Tabel 7. Persentase penurunan jumlah sel leukosit terhadap kelompok normal.	60
Tabel 8. Rata-rata persentase limfosit.....	61
Tabel 9. Persentase penurunan jumlah sel limfosit terhadap kelompok normal.	62
Tabel 10. Rata-rata persentase monosit .....	64
Tabel 11. Persentase penurunan jumlah sel monosit terhadap kelompok normal	65
Tabel 12. Rata-rata persentase neutrofil.....	66
Tabel 13. Persentase penurunan jumlah sel neutrofil terhadap kelompok normal	67
Tabel 14. Data hasil jumlah sel T CD <sub>4</sub> .....	68
Tabel 15. Persentase penurunan jumlah sel T CD <sub>4</sub> terhadap kelompok normal...	70
Tabel 16. Penurunan total <i>E. coli</i> pada hewan uji.....	71
Tabel 17. Hasil pengamatan makroskopik limpa.....	73
Tabel 18. Hasil pengamatan histopatologi limpa.....	76

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Identifikasi Tanaman Mengkudu .....	94
Lampiran 2.	Preparasi Ekstrak Etanol Buah Mengkudu.....	95
Lampiran 3.	Skema Kerja Umum .....	96
Lampiran 4.	Perhitungan Persentase Rendemen Ekstrak.....	97
Lampiran 5.	<i>Certificate of Analysis</i> Kuersetin .....	98
Lampiran 6.	<i>Certificate of Analysis</i> Pullulan .....	99
Lampiran 7.	<i>Certificate of Analysis</i> Maltodextrin.....	100
Lampiran 8.	Perhitungan Potongan Luas Film .....	101
Lampiran 9.	Formula ODF ekstrak buah mengkudu .....	102
Lampiran 10.	Penentuan Panjang Gelombang Maks, Perhitungan Pengenceran Larutan Standar Kuersetin, dan Absorbansi Kuersetin .....	103
Lampiran 11.	Penentuan Kadar Flavonoid Total .....	105
Lampiran 12.	Hasil Uji Ketebalan ODF .....	106
Lampiran 13.	Hasil Uji Bobot ODF.....	106
Lampiran 14.	Hasil Uji Persen Elongasi ODF .....	106
Lampiran 15.	Hasil Uji Daya Tahan Pelipatan ODF .....	106
Lampiran 16.	Pengukuran pH ODF .....	106
Lampiran 17.	Hasil Uji Waktu Hancur ODF .....	107
Lampiran 18.	Hasil Uji Keseragaman Kadar ODF .....	107
Lampiran 19.	Perhitungan Jumlah Hewan Uji pada Tiap Kelompok .....	108
Lampiran 20.	Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian .....	109
Lampiran 21.	Konversi Dosis dan Perhitungan Dosis Pemberian Sediaan .....	110
Lampiran 22.	Evaluasi Total Leukosit, Limfosit, Monosit, dan Neutrofil .....	112
Lampiran 23.	Evaluasi Sel T CD <sub>4</sub> .....	113
Lampiran 24.	Evaluasi Total Bakteri Hewan Uji.....	114
Lampiran 25.	Evaluasi Makroskopik Limpa.....	115
Lampiran 26.	Evaluasi Mikroskopik Limpa .....	116
Lampiran 27.	Data Hasil Pengamatan Pada Tikus.....	117
Lampiran 28.	Hasil Uji Statistik Total Leukosit .....	121
Lampiran 29.	Hasil Uji Statistik Limfosit.....	122
Lampiran 30.	Hasil Uji Statistik Monosit .....	123
Lampiran 31.	Hasil Uji Statistik Neutrofil.....	124
Lampiran 32.	Hasil Uji Statistik Total <i>E. coli</i> Hewan Uji .....	125
Lampiran 33.	Hasil Uji Statistik Persentase Bobot Limpa .....	126
Lampiran 34.	Sertifikat Persetujuan Kode Etik .....	127
Lampiran 35.	Sertifikat Hewan Uji.....	128
Lampiran 36.	<i>Certificate of Analysis Violet Red Bile Agar</i> .....	129
Lampiran 37.	Sertifikasi Bakteri <i>Escherichia coli</i> .....	130
Lampiran 38.	Hasil Histopatologi Limpa .....	131
Lampiran 39.	Dokumentasi Penelitian.....	132

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Sistem imun merupakan suatu sistem yang membangun kemampuan tubuh untuk melawan patogen penyebab infeksi dengan cara menolak berbagai zat asing yang masuk ke dalam tubuh agar terhindar dari penyakit (Irianto, 2012). Penyakit infeksi yang disebabkan oleh jamur, bakteri dan virus merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia (Fatimah, 2006). Fungsi sistem imun perlu dijaga agar daya tahan tubuh kuat. Salah satu upaya meningkatkan sistem imun adalah menggunakan imunomodulator (Fatimah, 2006). Imunomodulator merupakan suatu substansi yang menstimulasi sistem imun sehingga dapat meningkatkan aktivitas sistem imun dalam melawan infeksi atau penyakit (Artini dan Veranita, 2021).

Imunomodulator dapat dibagi dua yakni imunomodulator sintesis dan imunomodulator alami (Baratawidjaya dan Rengganis, 2014). Penggunaan imunomodulator sintetis dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan penurunan kadar trombosit, depresi pernafasan, urtitakaria, hepatotoksisitas dan gangguan gastrointestinal (Lestari dan Susanti, 2020). Pemanfaatan tanaman herbal yang memiliki aktivitas imunomodulator dapat dijadikan alternatif dari pengganti obat sintetis untuk menjaga sistem imunitas tubuh. Imunomodulator alami yang berasal dari bahan alam tumbuhan lebih aman digunakan karna memiliki efek samping lebih ringan daripada imunomodulator sintesis (Devagaran dkk., 2017).

Salah satu tanaman obat yang memiliki aktivitas sebagai imunomodulator dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh yaitu buah mengkudu (Utomo dkk., 2006). Kandungan metabolit sekunder dari buah mengkudu antara lain asam amino, antrakuinon, asam lemak, flavonoid, iridoid, lignan, polisakarida, sterol mineral, vitamin, nutrisi mikro dan makro (Muhammad dkk., 2016). Beberapa senyawa flavonoid golongan flavonol yang terdapat dalam buah mengkudu antara lain kuersetin, rutin dan kaempferol (Paul *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil penelitian Mufidah, Rifa'i dan Rahayu (2013) melaporkan bahwa pemberian ekstrak buah mengkudu dengan dosis 25 mg/kgBB pada mencit mampu berperan sebagai agen imunomodulator.

Buah mengkudu adalah tanaman yang memiliki rasa pahit dan bau yang tidak sedap karna mengandung asam kaproat, sehingga tingkat konsumsi buah mengkudu masih belum optimal (Bangun dan Sarwono, 2002). Selain itu, terapi ekstrak dengan pemberian oral secara umum memiliki kelarutan dan bioavaibilitas yang rendah sehingga memerlukan dosis tinggi dalam pemberiannya sehingga terkadang dinilai kurang efektif (Hastuti dan Sukarno, 2020). Salah satu upaya yang dapat dilakukan dengan memformulasikan buah mengkudu menjadi sediaan *orally dissolving film* (ODF).

Pengembangan ekstrak buah mengkudu menjadi ODF dapat menutupi rasa pahit dan bau yang tidak sedap dengan penggunaan film serta penambahan beberapa eksipien dengan rasa yang disukai (Koland *et al.*, 2010; Fajria dan Nurwarda, 2018). ODF merupakan film ultra tipis yang diformulasikan menggunakan polimer hidrofilik yang ditempatkan di lidah atau mukosa buccal

yang akan cepat larut dalam hitungan detik untuk melepaskan zat aktif. Zat aktif kemudian masuk ke dalam sirkulasi sistemik untuk menghasilkan efek farmakologis yang diinginkan. Mekanisme ini dapat menghindari *first pass effect* sehingga bioavailabilitasnya tinggi. Keuntungan lain dapat meningkatkan kenyamanan pasien karna tidak perlu menelan obat (Prabhjot *and* Rajeev, 2018).

Menurut penelitian Husinsyah (2022) menyatakan bahwa formula ODF ekstrak buah mengkudu dengan konsentrasi optimum pullulan sebesar 364.866 mg dan propilen glikol sebesar 60 mg memberikan karakteristik ODF yang baik. Penelitian ODF secara *in vivo* dinyatakan efektif sebagai penanganan nyeri dan menangani emesis (Senthilkumar *and* Vijaya, 2015; Sri *and* Bhikshapathi, 2016). Namun sejauh ini belum ada penelitian secara *in vivo* mengenai potensi ODF sebagai imunomodulator.

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian terkait pengaruh pemberian sediaan ODF terhadap jumlah leukosit, limfosit, monosit, neutrofil, dan sel T CD<sub>4</sub> pada tikus putih jantan galur *wistar* (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah diberikannya ODF. Penelitian efek imunomodulator dilakukan dengan agen penginduksi *Escherichia coli* karna kemampuannya mempengaruhi sistem imun spesifik maupun non spesifik (Susanti, 2019).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana sifat sediaan *Orally Dissolving Film* ekstrak buah mengkudu?

2. Bagaimana pengaruh pemberian *Orally Dissolving Film* ekstrak buah mengkudu yang diberikan pada tikus putih galur *wistar* terinduksi *Escherichia coli* terhadap jumlah sel leukosit, limfosit, monosit, neutrofil, dan sel T CD<sub>4</sub>?
3. Bagaimana pengaruh pemberian *Orally Dissolving Film* ekstrak buah mengkudu yang diberikan pada tikus putih galur *wistar* terinduksi *Escherichia coli* terhadap gambaran makroskopi dan histopatologi limpa?

### **1.3 Tujuan**

Tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Menentukan sifat sediaan *Orally Dissolving Film* ekstrak buah mengkudu.
2. Menentukan pengaruh pemberian *Orally Dissolving Film* ekstrak buah mengkudu yang diberikan pada tikus putih galur *wistar* terinduksi *Escherichia coli* terhadap jumlah sel leukosit, limfosit, monosit, neutrofil, dan sel T CD<sub>4</sub>.
3. Menentukan pengaruh pemberian *Orally Dissolving Film* ekstrak buah mengkudu yang diberikan pada tikus putih galur *wistar* terinduksi *Escherichia coli* terhadap gambaran makroskopi dan histopatologi limpa.

### **1.4 Manfaat**

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Sebagai informasi kepada masyarakat mengenai aktivitas imunomodulator ekstrak buah mengkudu dalam bentuk sediaan *Orally Dissolving Film*.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan nilai ilmiah dari potensi buah mengkudu dan dijadikan dasar penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichman, A.H., Pillai, S. 2007, *Cellular and Molecular Immunology*, Sixth Edition, Elsevier-Saunders Publishing, Philadelphia.
- Abbas, A.K., Lichman, A.H., Pillai, S. 2020, *Basic Immunology: Function and Disorder of the Immune System*, Sixth Edition, Elsevier-Saunders Publishing, Philadelphia.
- Abubakar, A. R., dan Haque, M. 2020, Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes, *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(1): 1–10.
- Aboderin, F. I., and Oyetayo, V, O. 2006, Hematological studies of rats fed different doses of probiotic, *Lactobacillus plantarum*, Isolated from fermenting corn slurry, *Pakistan J. Nutr*, 5:102-105.
- Adrian, A., Rahman, A. O., dan Dewi, H. H. 2020, Efek Pemberian Biji Pinang Muda (*Areca catechu* L.) Terhadap Gambaran Histopatologis Limpa Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Dewasa Galur Sprague Dawley, *e-SEHAD*, 1(1): 45-51.
- Ahmad, A.N., Zulfitri, A.M., and Ismail, A. 2016, Review on potential therapeutic effect of *Morinda citrifolia* L., *Current Opinion in Food Science*, (8): 62–67.
- Akhtar, N., Rehman, M.U., Khan, H.M.S., Rasool, F., Saeed, T., and Murtaza, G. 2011, Penetration Enhancing Effect of Polysorbate 20 and 80 on the In Vitro Percutaneous Absorption of L-Ascorbic Acid, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3): 281-288.
- Ali, M., Kenganora, M., and Manjula, S.N. 2016, Health Benefits of *Morinda citrifolia* (Noni), *Pharmacognosy Journal*, 8(4): 321–334.
- Amjad, M., Ehteshamuddin, M., Chand. S, Hanifa, Sabreesh, M., Asia, R., and Kumar, G.S. 2011. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Atenolol, *IJPRAS*, 1(2): 109-119.
- Anand, V., Kataria, M., Kukkar, V., Saharan, V., and Choudhury, P.K. 2007, The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals, *Drug Discovery Today*, 12(5- 6): 257–265.
- Antari, A.L. 2015, *Imunologi Dasar*, Daepublish, Yogyakarta, Indonesia.
- Anwar, K., dan Triyasmono, L. 2016, Kandungan Total Fenolik, Total Flavonoid, dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.), *Jurnal Pharmascience*, 3(1): 83 – 92.

- Arrahman, Y.R. (2016). *Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Afrika (Vernonia amygdalina) Terhadap Jumlah Sel T CD4 dan leukosit pada tikus putih terinduksi Salmonella thypimurium*, Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Arief, I. I., B, Sri. L. J., M, dan Astawan., A, B. Witarto. 2010, Efektivitas Probiotik *Lactobacillus plantarum* 2C12 dan *Lactobacillus acidophilus* 2B4 sebagai Pencegah Diare pada Tikus Percobaan, *J. Media Peternakan*, vol. 33(3): 137- 143.
- Artini, K.S., & Veranita, W. 2021, Tamanam Herbal Untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh: Literature Review, *Jurnal Farmasetis*, 10(1): 15-20.
- Asija, R., Manmohan, S., Avinash, G., and Shailendra, B. 2013, Orodispersible Film: A Novel Approach for Patient Compliance, *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Research*, 1(4): 386-390.
- Asma, Rohman, A., Santosa, D., Rafi, M., Aminah, N.S., Insanu, M., dan Irnawati. 2022, Uji Aktivitas Antioksidan dan Penetapan Kadar Flavonoid Total dan Fenolik Total Ekstrak Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.), *JFPS*, 10(2):634-643.
- Assi, R.A., Darwis, Y., Abdulbaqi, I.M., Arshad, A.K., Vuanghao, L., and Langhari, M.H. 2015, *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials, *Arabian Journal of Chemistry*, (10):691–707.
- Azizah, B., dan Salamah, N. 2013, Standarisasi Parameter Non Spesifik dan Perbandingan Kadar Kurkumin Ekstrak Etanol dan Ekstrak Terpurifikasi Rimpang Kunyit, *Pharmaciana*, vol. 3(1): 21-30.
- Bala, R., Pawar, P., Khanna, S., and Arora, S. 2013, Orally Dissolving Strips: A New Approach to Oral Drug Delivery System, *IJPI*, 2(2): 67-76.
- Balakrishna, T., Vidyadhara, S., Murthy, T., Ramu, A., and Sasidhar, R.L.C. 2018, Formulation and Evaluation of Esomeprazole Fast Dissolving Buccal Films, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(10): 193-199.
- Bangun, A.P., dan Sarwono, B. 2002, *Khasiat dan Manfaat Mengkudu*, Agromedia Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Baratawidjaja, K.G., dan Rengganis, I. 2014, *Imunologi Dasar*, Edisi Sebelas. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Barbosa, J.R., and de Carvalho Junior, R.N. 2021, Polysaccharides obtained from natural edible sources and their role in modulating the immune system: Biologically active potential that can be exploited against COVID-19, *Trends Food Sci Technol*, 108: 223-235.
- Barot, T., Prajapati, B., Joshi, C., Barot, S., Dalvadi, H., and Parmar, K. 2021, Oral Disintegrating Films -A Novel Approach for Patient Compliance, *The Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicinal Research*, 1(3): 83-106.



- Baroroh, F., Aznam, N., Susanti, H. 2011, Uji Efek Antihiperlikemik Ekstrak Etanol Daun Kacapiring (*Gardenia augusta*, Merr) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Pharmaciana*, 1(1): 43-53.
- Bawane, S., Telrandhe, R., and Pande, S.D. 2018, Formulation and Evaluation of Oral Fast Dissolving Film of Bisoprolol fumarate, *IJPDA*, 6(2): 75-82.
- B Gazzard. 2006, British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy, *HIV Medicine*, 7: 487–503.
- Bonnevier, J., Hammerbeck, C., and Goetz, C. 2018, *Flow Cytometry Basics for the Non-Expert*, Springer Nature Switzerland AG, Cham, Switzerland.
- Cao, Y., Chen, Z., Sun, L., Lin, Y., Yang, Y., Cui, X., and Wang, C. 2022, Herb Polysaccharide-Based Drug Delivery System: Fabrication, Properties, and Applications for Immunotherapy, *Pharmaceutics*, 14(8):1703.
- Chan-Blanco, Y., and Vaillant, F. 2006, The noni fruit (*Morinda citrifolia* Linn): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties, *Journal of Food Composition and Analysis*, 7(1): 645–654.
- Cheng, J., Yuan, Z., Yang, W., Xu, C., Cong, W., Lin, L., *et al.* 2017, Comparative study of macrophages in naked mole rats and ICR mice, *Oncotarget*, 8(57): 1-11.
- Cilurzo, F., Cupone, I.E., Minghetti, P., Buratti, S., Selmin, F., Gennari, C.G.M., and Montanari, L. 2010, Fast Dissolving Film, Made of Maltodextrin: A Feasibility Study, *American Association of Pharmaceutical Scientist*, 11(4): 1511-1517.
- Darwin, E. 2018, *Imunologi dan Infeksi*, Andalas University Press, Padang, Indonesia.
- Deepthi, P.R., and Kumar, K.S. 2016, Formulation and evaluation of amlodipine besylate oral thin films, *IJPSR*, 7(1):199-205.
- Dempsey, P. W., Vaidya, S. A., and Cheng, G. 2003, The art of war: Innate and adaptive immune responses. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 60(12): 2604–2621.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Ditjen POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Devagaran, Thineshini, dan Diantini, A. 2017, Senyawa Immunomodulator dari Tanaman, *BMC Public Health*, 5(1): 1– 8.
- Djauhariya, E. 2003, Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Tanaman Obat Potensial, *J. Pengemb. Tek. TRO.*, 15(1): 1-16.

- Djauhariya, E., Rahardjo, M., dan Ma'mun. 2006, Karakterisasi Morfologi dan Mutu Buah Mengkudu, *Buletin Plasma Nutfah*, 12(1): 1-8.
- Douglas, J.W., and Wardrop, K.J. 2010, *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th ed. New Jersey, United States. Wiley-Blackwell.
- Dripa, S. 2010, *Pesona Mengkudu dan Ilmiah Mengkudu Morinda citrifolia*, Edisi 1, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Fajri, F. (2005). *Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda citrifolia L.) Sebagai Terapi Adjuvant Anti Kanker Cisplatin*. Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Fajria, T.R., dan Nurwada, R.F. 2018, Teknologi Sediaan Oral Lapis Tipis Terlarut Cepat (*Fast Dissolving Film*), *Majalah Farmasetika*, 3(3): 58-6.
- Fakhruzzy, Karim, A., Asben, A., dan Anwar, A. 2020, Review: Optimalisasi Metode Maserasi Untuk Ekstraksi Tanin Rendemen Tinggi, *Menara Ilmu*, 14(2):38-41.
- Farhan, A. (2022). *Optimasi Sediaan Orally Dissolving Film (ODF) Ekstrak Daun Sungkai (Peronema canescens.) Dengan Variasi Pullulan dan Maltodekstrin Menggunakan Metode Desain Faktorial*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Fox, S., Leitch, A.E., Dufin R., Haslett, C., Rossi., A.G. 2010, Neutrophil apoptosis: relevance to the innate immune response and inflammatory disease, *J Innate Immun*, 2(3):216-27.
- Fatimah. 2006, Respon Imun yang Rendah Pada Manusia Usia Lanjut, *Mekar Kesehatan*, 10 (1):47-53.
- Flaherty, D.K. 2012, *Immunology for Pharmacy*, Elsevier Mosby, Missouri, USA.
- Galgatte, C.U., Khanchandani, S.S., Jadhav, Y.G., and Chaudhari, P.D. 2013, Investigation of different polymers, plasticizers and disintegrating agent alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral film, *IJPR*, 5(4):1465-1472.
- Ganesh, R.K., and Moreshwar, P.P. 2014, Design and In Vitro Evaluation of Mouth Dissolving Film Containing Amlodipine Besylate, *WJPPS*, 3(10):925-945.
- Grace, F.X.C., Darsika, K.V., Sownya, K., Suganya, and Shanmugranathan, S. 2017, Phenolic compounds and antioxidant activity of tuberous root leaves, *International Journal of Food Properties*, 20(12):2966-2973.
- 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.
- Guyton, A. C., dan Hall, J. E. 2007, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi II*, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Haeria, H., dan Andi, T. U. 2016, Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus spina-christi* L.), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Science*, (1), 57-61.
- Hastuti, E.D., dan Sukarno. 2020, Formulasi Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) Ekstrak Etil Asetat Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) Serta Uji Stabilitas Fisik, *Cendekia Journal of Pharmacy*, 4(2): 131-137.
- Hidayati, E., Berata, I., Samsuri, Sudimartini, L., dan Merdana, I, M. 2018, Gambaran Histopatologi Limpa Tikus Putih yang Diberi Deksametason dan Vitamin E, *Buletin Veteriner Udayana*, 10(1): 18-25.
- Huang, H.L., Liu, C.T., Chou, M.C., Ko, C.H., and Wang, C.K. 2015, Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit extracts improve colon microflora and exert anti-inflammatory activities in Caco-2 cells, *J. Med. Food*, 18:663–676.
- Husinsyah, M. (2022). *Optimasi Sediaan Orally Dissolving Film (ODF) Ekstrak Buah Mengkudu (Morinda Citrifolia L.) Dengan Variasi Pullulan dan Propilen Glikol Menggunakan Metode Desain Faktorial*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Huynh, N., Arabian, N., Lieu, D., Asatryan, L., Davies, D.L. 2016, Utilizing an Orally Dissolving Strip for Pharmacological and Toxicological Studies: A Simple and Humane Alternative to Oral Gavage for Animals, *J. Vis. Exp*, 109: 1-9.
- Hosseinzadeh, H., Bazzaz, B.S.F., and Haghi, M.M. 2007, Antibacterial Activity of Total Extracts and Essential oil of *Nigella sativa* L. Seeds in Mice, *Pharmacolgyonline*, 2: 429-435.
- Ilangkovan, M., Jantan, I., Mesaik, M.A., Bukhari, S.N.A. 2015, Immunosuppressive effect of the standardized extract of *Phyllanthus amarus* on Cellular Immune Responses in Wistar-Kyoto Rats, *Drug Design Development and Therapy*, 2015(9):4917-4930.
- Irianto, K. 2012, *Anatomi dan Fisiologi*, Alfabeta, Bandung, Indonesia.
- Irfan, M., Rabel, S., Bukhtar, Q., Qadir, M.I., Jabeen, F., and Khan, A. 2016, Orally Disintegrating Films: A modern Expansion in Drug Delivery System, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5): 539.
- Jawetz, Melnick & Adelberg's. 2013, *Medical Microbiology*, 26th Ed, The McGraw-Hill Companies, United States.
- Kalia, P., Kumar, N.R., and Harjai, K. 2016, Effect of Propolis Extract on Hematotoxicity and Histological Changes Inducted by *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* in Balb/C Mice, *Arch. Biol. Sci.*, 68: 385-391.

- Kartakusumah, P., Sumaryono, W. dan Ramadanty, D. 2004, Pengaruh Suhu dan Lama Pemeraman Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap Produksi Sari Buah, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 2(2): 59–62.
- Ketul, P., Patel, K.R., Patel, M.R., and Patel, N.M. 2013, Fast Dissolving Films: A Novel Approach to Oral Drug Delivery. *IJPTP*, 4(2): 655-661.
- Khan, K.H. 2009, Immunomodulatory Activity of *Terminalia Chebula* Against *Salmonella Typhimurium* in Mice, *Recent Research in Science and Technology*, 1(5): 211–216.
- Khedri, M., Samei, A., Fasihi-Ramandi, M., and Taheri, R.A. 2020, The immunopathobiology of T cells in stress condition: a review, *Cell Stress Chaperones*, 25(5):743-752.
- Koland, M., Sandeep, V.P., and Charyulu, N.R. 2010, Fast Dissolving Sublingual Films of Ondansetron Hydrochloride: Effect of Additives on in vitro Drug Release and Mucosal Permeation, *J Young Pharm*, 2(3).
- Kondo, Y., Ledderose, C., Slubowski, C. J., Fakhari, M., Sumi, Y., Sueyoshi, K., et al. 2019. Frontline Science: *Escherichia coli* use LPS as decoy to impair neutrophil chemotaxis and defeat antimicrobial host defense, *Journal of leukocyte biology*, 106(6): 1211–1219.
- Lakshmi, P.K., Lavanya, D., and Ali, M.M.H. 2014, Effect of synthetic super disintegrants and natural polymers in the preparation of donepezil hydrochloride fast disintegration films, *ICPJ*, 3(3): 243-246.
- Lee, A.H., Ledderose, C., Li, X., Slubowski, C.J., Sueyoshi, K., Staudenmaier, L., et al. 2018, Adenosine Triphosphate Release is Required for Toll-Like Receptor-Induced Monocyte/Macrophage Activation, Inflammasome Signaling, Interleukin-1 $\beta$  Production, and the Host Immune Response to Infection, *Crit Care Med*, 46(12): 1183-1189.
- Lee, D., Yu, J.S., Huang, P., Qader, M., Manavalan, A., Wu, X., et al. 2020, Identification of Anti-Inflammatory Compounds from Hawaiian Noni (*Morinda citrifolia* L.) Fruit Juice, *Molecules*, 25(21):4968.
- Lee, H.K., Lee, J., and Tobias, P.S. 2002, Two lipoproteins extracted from *Escherichia coli* K-12 LCD25 lipopolysaccharide are the major components responsible for Toll-like receptor 2-mediated signaling, *J Immunol*, 168:4012-4017.
- Lestari, F., dan Susanti, I. 2020, Tumbuhan Obat Berpotensi Imunomodulator di Suku Anak Dalam Bendar Bengkulu, *JPBIO*, 5(1): 64 – 72.
- Liu, J., Li, X., Yue, Y., Li, J., He, T., and He, Y. 2005, The Inhibitory Effect of Quercetin on IL-6 Production by LPS-Stimulated Neutrophils, *The Chinese Society of Immunology*, 2(6): 455-460.

- Makiyah, S.N.N, dan Wardhani, U.H. 2017, Potensi Ekstrak Etanol Buah *Citrullus lanatus* sebagai Agen Imunosupresi melalui Pengamatan Histologi Limpa Mencit BALB/c, *MKB*, 49(4): 245-251.
- Male, D. 2021, *Immunology an Illustrated Outline*, Sixth Edition, CRC Press, Boca Raton, USA.
- Mandeep, K., and Nimrata, A.C.R.S. 2013, Fast Dissolving Films: An Innovative Drug Delivery System, *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 2(1): 14-24.
- Marques, M.R.C., Loebenberg, R., and Almukainzi, M. 2011, Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing, *Dissolution Technologies*, 1:15- 28.
- Matheos, C., Lintong, P., Kairupan, C. 2013, Gambaran Histologik Jaringan Limpa Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinfeksi *Escherichia coli* dan Diberi Madu, *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, 1(2): 961-965.
- 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.
- McAleer, J.P., and Vella, A.T. 2008, Understanding how lipopolysaccharide impacts CD4 T-cell immunity, *Critical Reviews in Immunology*, 28: 281-299.
- Mebius, R., Kraal, G. 2005, Structure and function of the spleen, *Nat Rev Immunol*, 5: 606–616.
- Meghana, R., and Velraj, M. 2018, An Overview on Mouth Dissolving Film, *Asian J Pharm Clin Res*, 11(4): 44-47.
- Mescher, Anthony L. 2012, *Histologi Dasar, Buku Kedokteran*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Mitasari, Zuni, et al. 2015, Mus Musculus (Linnaeus, 1758) Immune Responses Caused by *Escherichia Coli* (Migula, 1895) Infection, *KnE Life Sciences*, 285-293.
- Morse, E.E., Nashed, A., and Spilove, L. 1989, Automated Differential Leukocyte Counts, *Ann Clin Sci*, 19(3): 155-160.
- Morton, J.F. 1992, The Ocean Going Noni, or Indian Mulberry (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae) and Some of Its ‘colourful’ relatives, *Econ Bot*, 46:241-56.
- Mufidah, Z., Rifa’i, M., dan Rahayu, S. 2013, Aktifitas imunomodulator ekstrak buah mengkudu pada mencit yg diinfeksi *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Veteriner*, 14 (4): 501-510.
- Murphy, K.M. 2012, *Janeways Immunobiology 8th Ed*, Garland Science, United States.

- Nagar, P., Chauhan, I., and Yasir, M. 2011, Insights into polymers: Film formers in mouth dissolving films, *Drug Invention Today*, 3(12): 280-289.
- Nalluri, B. N., Sravani, B., Maheshwari, K. M., Saisri Anusha, V., and Brahmini, S. R. 2013, Development and evaluation of mouth dissolving films of salbutamol sulfate, *J Chem Pharm Res*, 5(3): 53-60.
- Nuritasari, I. (2021). *Pengaruh Pemberian probiotik Lactobacillus bulgaricus dan Minyak Jagung (Zea mays L.) Terhadap Jumlah Sel Leukosit dan Sel T CD4+ Pada Tikus Putih*, Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Owen, J.A., Punt, J., Stranford, S.A., and Jones, P.P. 2013, *Kuby Immunology Seventh Edition*, W.H. Freeman and Company, New York, USA.
- Pallavi, K., and Pallavi, T. 2017, Formulation and evaluation of fast dissolving films of eletriptan hydrobromide, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(2): 59.
- 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.
- Panchal, M. S., Patel, H., Bagada, A., and Vadalia, K. R. 2012, Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Ropinirole Hydrochloride by using Pullulan Polymers. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 1(3), 60-72.
- Parikh, A., Siddharth, A., and Kirtesh, R. 2014, A review on applications of maltodextrin in pharmaceutical industry, *IJPBS*, 4(4): 67-74.
- Park, S.H., Choi, H-J., Lee, S.Y., Han, J-S. 2015, TLR4-mediated IRAK1 activation induces TNF- $\alpha$  expression via JNK-dependent NF- $\kappa$ B activation in human bronchial epithelial cells, *European Journal of Inflammation*, 13(3):183-195.
- Pathare, Y. S., Hastak, V. S., & Bajaj, A. N. 2013, Polymers used for fast disintegrating oral films: a review, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 21(1): 169-178.
- Patil, P., and Shrivastava, S.K. 2014, Formulation evaluation and optimization of fast dissolving oral film of selective antihypertensive drug, *WJPPS*, 3(8): 996-1060.
- Paul, P. T., Selvam, T. and Rama, M. G. V. 2015, LC-MS/MS Studies on the Fruit of *Morinda Citrifolia* L. (Noni), *World Journal of Pharmaceurical Research*, 4(9): 2281-2298.
- Pearce, E. C. 2013, *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia

- Pier, G.B., Lyczak, J.B., and Wetzler, L.M. 2004, *Immunology, Infection, and Immunity*, ASM Press, Washington DC, USA.
- Potterat, O., and Hamburger, M. 2007, *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit-Phytochemistry, Pharmacology, Safety, *Planta medica*, 73(3): 191–199.
- Prabhjot, K., and Rajeev, G. 2018, Oral dissolving film: present and future aspects, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 8(6): 373-377.
- Prajapati, V.D., Chaudhari, A.M., Gandhi, A.K., and Maheriya, P. 2018, Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: Development and optimization using factorial design, *International Journal of Biological Macromolecules*, 107: 2075-2085.
- Putri A.N., Fitriah R. 2019, Formulation and Optimization of Bisoprolol Fumarate Orally Fast Dissolving Film with Combination of HPMC E15 and Maltodextrin as Matrix Polymers, *IJPST*, 1(1): 42 - 51.
- Rahayu, W., P., Nurjanah, S., dan Komalasari, E. 2018, *Escherichia coli: Patogenitas, Analisis, dan Kajian Resiko*, IPB Press, Bogor, Indonesia.
- Rajat, P., Ravi, S., Pravin, S., and Gajanan, D. 2019, A Review on Mouth Dissolving Film, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(6): 206-210.
- Rani, K.C., et al. 2021, Development, Evaluation, and Molecular Docking of Oral Dissolving Film of Atenolol, *Pharmaceutics*, 13: 1727.
- Rinawati, D., dan Reza, M. 2016, Gambaran Hitung Jumlah dan Jenis Leukosit Pada Eks Penderita Kusta di RSK Sitanala Tangerang Tahun 2015, *Jurnal Medikes*, 3(1): 99-105.
- Riswanto. 2013, *Pemeriksaan Laboratorium Hematologi*, Alfamedia dan Kanal Medika, Yogyakarta, Indonesia.
- Rompas, R.A., H.J. Edy, A. Yudistira. 2012, Isolasi dan identifikasi flavonoid dalam daun lamun (*Syringodium isoetifolium*), *Pharmacon*, 1(2): 59-62.
- Rosaria, I., dan Adipireno, P. 2020, Perbandingan Kadar CD<sub>4</sub> dan Total *Lymphocyte Count* dengan Kombinasi *Highly Active Antiretroviral Therapy* pada Pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Kariadi Semarang, *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(1): 59-66.
- Rowe, R.C., Sheskey, P., and Quinn, M. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Libros Digitales-Pharmaceutical Press, London, UK.
- Sabar, M.H. 2013, Formulation and in-vitro evaluation of fast dissolving film containing amlodipine besylate solid dispersion, *IJPPS*, 5(4):419-428.
- Sagnia, B., Kamgaing, R., Kouanfack, C. et al. 2020, Performance evaluation of the novel portable PIMA point-of-care CD<sub>4</sub> analyzer in comparison with

- conventional flow cytometer instruments in Cameroon, *transl med commun*, 5(20): 1-8.
- Sani S, Nanda A, Hooda M, Komal. 2011. Fast dissolving films (FDF): Innovative drug delivery system, *Pharmacologyonline*, 2: 919-28.
- Sari, E, K., Wihastuti, T, A., Afenia, P, R., dan Ardiansyah, W. 2021, Probiotik Dapat Mencegah Sepsis pada Tikus yang Diinduksi Lipopolisakarida *Escherichia coli*, *Jurnal Penelitian Farmasi dan Teknologi*, 14(12):0-6315.
- Sasminto, E. 2017, *Imunomodulator Bahan Alami*, Rapha Publishing, Yogyakarta, Indonesia.
- Schäfer, M., Sharp, P., Brooks, V.J., Xu, J., Cai, J., Keuler, N.S., *et al.* 2008, Enhanced Bactericidal Activity against *Escherichia coli* in Calves Fed *Morinda citrifolia* (Noni) Puree, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22: 499-502.
- Senthilkumar K., and Vijaya, C. 2015, Formulation Development of Mouth Dissolving Film of Etoricoxib for Pain Management, *Advances in Pharmaceutics*, 2015: 1-11.
- Septianto, R.D., Ardana, I.B.K., Sudira, I.W., dan Dharmayudha, A.A.G.O. 2015, Profil Hematologi Mencit Pasca Pemberian Jamu Temulawak Secara Oral, *Buletin Veteriner Udayana*, 7(1): 34-40.
- Shaikh, M.T.M., Atul, A.G., Kiskor, S.S., and Chaudhari, S.R. 2013, Formulation development & evaluation of fast dissolving oral film of amlodipine besylate by solvent casting technique, *IJUPBS*, 2(3): 534-544.
- Sharma, A., Fish, B.L., Moulder, J.E., Medhora, M., Baker, J.E., Mader, M., and 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.
- Sharma, R., Parikh, R. K., Gohel, M. C., and Soniwala, M. M. 2007, Development of taste masked film of valdecoxib for oral use, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(2), 320.
- Sharma, D., Kaur, D., Verma, S. *et al.* 2015, Fast Dissolving Oral Films Technology: A Recent Trend for An Innovative Oral Drug Delivery System, *International Journal of Drug Delivery*, 7: 60-75.
- Sigh, D.R., and Rai, R.B. 2007, *Morinda citrifolia* Linn. an Important Fruit Tree of Andaman and Nicobar Islands, *Nat. Prod. Radiance*, 6(1): 62.
- Sogandi, S., dan Nilasari, P. 2019, Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Potensinya sebagai Inhibitor Karies Gigi, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 22(5): 73–81.



- Sogandi dan Rabima. 2019, Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.) dan Potensinya sebagai Antioksidan, *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 22(5): 206-212.
- Solomon. 1999, *The Noni Phenomenon*, Direct Source Publishing, Utah, USA.
- Spelman, K., Burns, J., Nichols, D., Winters, N., Ottersberg, S., and Tenborg, M. 2006, Modulation of Cytokine Expression by Tradisional Medicines: A Review of Herbal Immunomodulator, *Alternative Medicine Review*, 11(2): 50-128.
- Sri, S.J., and Bhikshapathi, D.V.R.N. 2016, Design, Optimization and In Vivo Evaluation of Granisetron HCl Mouth Dissolving Films, *Am. J. PharmTech Res.*, 6(5): 604-622.
- Suharyanto, Prima, D.A.N. 2020, Penetapan Kadar Flavonoid Total Pada Juice Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Yang Berpotensi Sebagai Hepatoprotektor Dengan Metode Spektrofotometri UV-VIS, *Cendikia Journal of Pharmacy*, 4(2): 110-119.
- Susanti, I. 2019, *Potensi Sauerkraut Dengan Penambahan Kultur Leuconostoc mesenteroides dan Lactobacillus plantarum Sebagai Imunomodulator Terhadap Mencit Yang Diinfeksi Escherichia coli*, Thesis Jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Universitas Brawijaya, Malang.
- Suttie, A. W., Leininger, J. R., and Bradley, A. E. 2017, *Boorman's Pathology of the Rat*. Elsevier Science.
- Sutoyo S, Ismono, and Mitarlis. 2018, Immunostimulant Activity of Flavonoid Isolated from The Acetone Extract of Silver Fern (*Pityrogramma calomelanos*), *Proceedings of the National Seminar on Chemistry Advances in Engineering Research*, 17:86-88.
- Tan, S., Martin, J.A.C., Matthews, V.B., Koch, H., O'Gara, F., Croft, K.D., and Ward, N.C. 2018, Isoquercetin and inulin synergistically modulate the gut microbiome to prevent development of the metabolic syndrome in mice fed a high fat diet, *Scientific reports*, 8:10100.
- Tang, D., Kang, R., Xiao, W., Zhang, H., Lotze, M.T., Wang, H., and Xiao, X. 2009, Quercetin prevents LPS-induced high-mobility group box 1 release and proinflammatory function, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41(6):651-60.
- Thakur, N., Bansal, M., Sharma, N., Yadav, G. and Khare, P. 2013, Overview a novel approach of fast dissolving films and their patents, *ABR*, 7(2):50- 58.
- Thakur, V. K., and Thakur, M. K. (Eds.) 2015. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies, Biodegradable Polymers (Vol. 3)*. New York: John Wiley & Sons.

- 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.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K. 2007, *Obat-obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya Edisi Keenam*, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Tortoro, G.J., Derrickson, B., Burkett, B. *et al.* 2018, *Principle of Anatomy and Physiology*, 2nd Asia-Pacific Edition, John Wiley & Sons, Milton, Australia
- Utomo, J.S, Sukoco, K., Galih, A., dan Salasia, S.I.O. 2006, Peranan Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) Terhadap Aktivitas Fagositosis Leukosit Polimorfonuklear Tikus (*Rattus noroegicus*) yang Diberi Diet Lemak Tinggi, *Jurnal Peternakan*, 13(2): 23-28.
- Wahid, A., dan Purwagada, W. 2015, Perbandingan Hasil Pemeriksaan Hitung Jenis Leukosit Menggunakan Metode Manual dengan *Laser-Based Flowcytometry*, *Jurnal Kesehatan Rajawali*, 5(9): 24-17.
- Warsita, N., Fikri, Z., dan Ariami, P. 2019, Pengaruh Lama Penundaan Pengecatan Setelah Fiksasi Apusan Darah Tepi Terhadap Morfologi Eritrosit, *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*, 6(2): 125-129.
- West, B. J., Deng, S. and Jensen, C. J. 2011, Nutrient and Phytochemical Analyses of Processed Noni Puree, *Food Research International*, 44(7): 2295-2301.
- West, B.J., Stephen, K.P., Shixin, D., dan Afa, K.P. 2012. Antimicrobial activity of an iridoid rich extract from *Morinda citrifolia* fruit, *Curr. Res. J. Biol. Sci.*, 4(1): 52–54.
- Wilkinson, J. M, Halley, S., Towers, P.A. 2000, Comparison of Male Reproductive Parameters in Three Rat Strains: Darl Agouti, SragueDawley, and Wistar, *Lab Animals Australia*, 34(1): 70-75.
- Yang, D., Wang, T., Long, M., and Li, P. 2020, Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine, *Oxid Med Cell Longev*, 8825387.
- Yang, X.L., Jiang, M.Y., Hiseh, K.L., and Liu, J.K. 2009, Chemical constituents from the seeds of *Morinda citrifolia*, *Chinese J. Nat. Med.*, 7(2): 119-123.
- Yuan, C., Sha, H., and Cui, B. 2022, Orally Disintegrating Film: A New Approach to Nutritional Supplementation, *Food Bioprocess Technol*, 15: 2629–2645.