

**UJI EFEK IMUNOMODULATOR EKSTRAK ETANOL DAUN NANGKA
(*Artocarpus heterophyllus Lam*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR YANG DIINDUKSI *Salmonella thypimurium***

SKRIPSI

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



Oleh :

EVANIA ANGGRAINI

08061381722094

**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 NANGKA (*Artocarpus heterophyllus Lam*) PADA
TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI *Salmonella typhimurium*

Nama Mahasiswa : EVANIA ANGGRAINI

NIM : 08061381722094

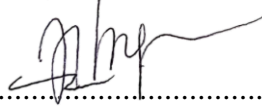
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alarn Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 Juli 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

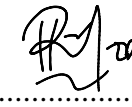
Inderalaya, 06 Agustus 2021

Pembimbing:

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

(.....


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


(.....


Pernbahas:

1. Dr. Salni, M.Si
NIP. 196608231993031002

(.....


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

(.....


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

(.....




Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri

(.....


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : UJI EFEK IMUNOMODULATOR EKSTRAK ETANOL
DAUN NANGKA (*Artocarpus heterophyllus Lam*) PADA
TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI *Salmonella typhimurium*

Nama Mahasiswa : EVANIA ANGGRAINI

NIM : 08061381722094

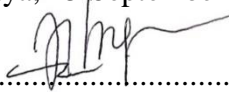
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alarn Universitas Sriwijaya pada
tanggal 16 September 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai
dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 25 September 2021

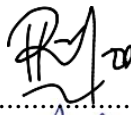
Ketua:

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

(.....)

Anggota:

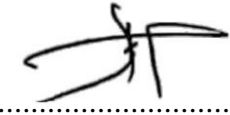
1. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIP. 198711272013012201

(.....)

2. Dr. Salni, M.Si
NIP. 196608231993031002

(.....)

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


(.....)

4. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.
NIP. 19920414201903203

(.....)



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 Mahasiswi : Evania Anggraini

NIM : 08061381722094

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, 28 September 2021

Penulis,



Evania Anggraini

NIM. 08061381722094

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

Sebagai Civitas Akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswi : Evania Anggraini
NIM : 08061391722094
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 yang berjudul: “Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi *Salmonella thypimurium*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihkan 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 dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 28 September 2021
Penulis,



Evania Anggraini
NIM. 08061381722094

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

**Segala puji bagi Allah SWT, Tuhan yang Maha Esa, Tuhan semesta alam, Zat yang memiliki Kebesaran dan Kemuliaan
(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)**

*Skripsi ini saya persembahkan kepada
Kedua orang tua, mamas dan kakak yang telah sangat berjasa dalam segala hal, mendoakan, berjuang dan berupaya sekuat tenaga untuk keberhasilan dan tercapainya cita-cita saya,
Keluarga yang selalu mendoakan, mendukung dan membantu hingga bisa sampai pada titik ini,
Sahabat dan teman-teman yang selalu setia menemani, membantu dan memotivasi,
Orang-orang yang saya sayangi dan menyayangi saya serta
Para pencari dan penggiat Ilmu Pengetahuan*

*“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, silih bergantinya malam dan siang, bahtera yang berlayar di laut membawa apa yang berguna bagi manusia, dan apa yang Allah turunkan dari langit berupa air, lalu dengan air itu Dia hidupan bumi sesudah mati (kering)-nya dan Dia sebarkan di bumi segala jenis hewan, dan pengisaran angin dan awan yang dikendalikan antara langit dan bumi; sungguh (terdapat) tanda-tanda (keesaan dan kebesaran Allah) bagi kaum yang memikirkan”
(Q.S Al-Baqarah 164:2)*

*“Allah tidak akan membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(Q.S Al-Baqarah 286:2)*

MOTTO

**“Cukuplah Allah sebagai penolong kami dan Allah sebaik-baiknya pelindung”
-(Q.S Ali ‘Imran 173:3)-**

***No matter how difficult things have been in the past, trust that beautiful things can still happen from here
-DHIMAN-***

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas rahmat serta karunia-Nya dan kepada Nabi Muhammad Shallallahu'Alaihi Wa Sallam yang selalu menjadi suri tauladan dan menjadi penerang hati serta membawa perubahan besar terhadap peradaban umat manusia sehingga penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul "Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi *Salmonella thypimurium*". Shalawat beserta salam senantiasa terlimpahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu'alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan, bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas rahmat dan ridho-Nya serta izin dan kehendak-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua penulis, Papa Sukirno dan Mama Nurhayati serta Mamas Wiko Suganda Evani dan kakak Nurlela tercinta dan tersayang atas doa, semangat, dukungan, nasihat, cinta dan kasih sayang yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan baik dan lancar.
3. Keluarga besar penulis, Bude Nurwany, Teh Ika dan keluarga, Mas Toni dan keluarga, Teh Yos dan keluarga, Bapak H. M. Sihab, S.Pd dan keluarga serta keluarga besar mbah Aspiyah atas do'a, bantuan dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga selesai.
4. Ibu Fitriya, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama dan dosen pembimbing akademik atas waktu, dukungan, motivasi, do'a serta ilmu, ide, bimbingan, bantuan dan saran yang diberikan kepada penulis selama proses perkuliahan, penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.

5. Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm, Klin., Apt., selaku dosen pembimbing kedua atas waktu, ilmu, bimbingan, bantuan, motivasi, do'a dan saran yang diberikan kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi selesai.
6. Bapak Dr. Salni, M.Si., Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt., Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt., dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., selaku dosen pembahas dan penguji atas ilmu, saran dan masukan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi hingga selesai.
7. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi dan seluruh dosen Jurusan Farmasi atas ilmu, pengetahuan, wawasan, bantuan dan saran kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
8. Seluruh staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Ria, Kak Erwin, Kak Tawan, Kak Isti dan Kak Fitri) atas segala bantuan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi selesai.
9. Teman satu tim Uji Efek Imunomodulator, Mutiara Fatmalillah atas kesetiaan menemani dan mendengarkan keluh kesah curahan hati serta memberikan motivasi, dukungan, do'a dan bantuan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
10. Sahabat tercinta, Meyda Putri Alfitrah dan Suhendri Pratama atas dukungan, semangat, motivasi dan bantuan kepada penulis.
11. Sobat Artocarpus, Venny Fatya Sahara, Mellin Veronika, Meilita Rahma, Mella Rizky, Hanan Hanifah dan Bella Jannati atas kerjasama, dukungan, motivasi dan bantuan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
12. Sahabat dan teman seperjuangan Putri Harum Skar Ayu, Nabilah Amirah Ayesha Elwin, Familia Maya Sari, Bevi Novita Sari atas kebersamaan, semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan dan penyusunan skripsi hingga selesai.
13. Sahabat Army, Marfina Yuniarti atas kebersamaan, semangat dan motivasi yang diberikan kepada penulis. I PURPLE U!

14. Seluruh teman-teman mahasiswa Farmasi angkatan 2017, terkhusus Adi Setiawan dan teman-teman 2017B yang telah membantu kelancaran proses perkuliahan selama di Farmasi.
15. Seluruh kakak-kakak mahasiswa Farmasi angkatan 2013-2016 dan adik-adik angkatan 2018-2020 atas bantuan dan kebersamaan melalui masa-masa perkuliahan di Farmasi.
16. Bapak dan Ibu kost, Bapak Edi dan Ibu Fatimah atas bantuan yang diberikan kepada penulis.
17. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 29 September 2021
Penulis,



Evania Anggraini
NIM. 08061381722094

Immunomodulatory Effects Test of Jackfruit Leaves' (*Artocarpus heterophyllus Lam*) Ethanol Extract on Wistar Strain's Male White Rats Induced by *Salmonella thypimurium*

**Evania Anggraini
08061381722094**

ABSTRACT

Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus Lam*) belongs to the Moraceae family. Jackfruit leaves contain secondary metabolites including flavonoids and phenolics that have potential as immunomodulators. This study aims to determine the effect of jackfruit leaves' ethanol extract on the level of CD4 T cells, total leukocytes, lymphocytes, monocytes and neutrophils as well as macroscopic and microscopic of spleen organs in male white rats induced by *Salmonella thypimurium* bacteria. The study was conducted by grouping the test animals into six groups. Normal group (0.5 mL/kg NaCMC 1%), negative control (0.5 mL/kg NaCMC 1%), positive control (Stimuno[®]), and the treatment groups with therapeutic dose of 200 mg/kgBW, 400 mg/kgBW, and 600 mg/kgBW. Test rats except the normal group, were induced by *S. thypimurium* on day 8 intraperitoneally at dose of 0.5 mL x 10⁵ CFU/mL. Total phenolics and flavonoids contained in the ethanol extract of jackfruit leaves are 157.92 mgGAE/g extract and 58.14 mgQE/g extract. The results showed that the ethanolic extract of jackfruit leaves did not affect the level of CD4 T cells but decreased the level of leukocytes, lymphocytes, monocytes and neutrophil cells and could cause macroscopic and microscopic changes in the white rats spleen.

Keyword(s): *Artocarpus heterophyllus Lam*, *Salmonella thypimurium*, immunomodulator, spleen

Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi *Salmonella thypimurium*

**Evania Anggraini
08061381722094**

ABSTRAK

Tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*) merupakan tanaman yang termasuk dalam famili moraceae. Daun tanaman nangka mengandung metabolit sekunder meliputi flavonoid dan fenolik yang dapat berpotensi sebagai imunomodulator. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun nangka terhadap jumlah sel T CD₄, jumlah leukosit, limfosit, monosit dan neutrofil total serta makroskopik dan mikroskopik organ limpa pada tikus putih jantan yang diinduksi bakteri *Salmonella thypimurium*. Penelitian dilakukan dengan mengelompokkan hewan uji menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal (0,5 mL/kgBB NaCMC 1%), kontrol negatif (0,5 mL/kgBB NaCMC 1%), kontrol positif (Stimuno[®]), dan kelompok pemberian ekstrak dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB. Tikus uji kecuali kelompok normal, diinduksi *S. thypimurium* pada hari ke-8 secara intraperitoneal dengan dosis 0,5 mL x 10⁵ CFU/mL. Total fenolik dan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak etanol daun angka secara berturut-turut sebesar 157,92 mgGAE/g ekstrak dan 58,14 mgQE/g ekstrak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun nangka tidak mempengaruhi jumlah sel T CD₄ tetapi menurunkan jumlah sel leukosit, sel limfosit, sel monosit dan sel neutrofil serta dapat menyebabkan perubahan makroskopik limpa dan perubahan mikroskopik limpa tikus putih.

Kata kunci: *Artocarpus heterophyllus Lam*, *Salmonella thypimurium*, imunomodulator, limpa

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR ISTILAH	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Nangka	6
2.2 Kandungan Kimia dan Khasiat Tanaman Nangka	7
2.3 Sistem Imun	9
BAB III METODOLOGI 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 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Nangka	18
3.3.2 Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Nangka	19
3.3.3 Pengkondisian dan Rancangan Percobaan Hewan Uji	22
3.3.4 Preparasi Sediaan Uji Suspensi Ekstrak Etanol Daun Nangka	23
3.3.5 Preparasi Agen Penginduksi	24
3.3.6 Perlakuan Hewan Uji	24
3.3.7 Evaluasi Total Leukosit	24
3.3.8 Persentase Limfosit, Monosit dan Neutrofil	25
3.3.9 Evaluasi Jumlah Sel T CD ₄ (<i>Cluster Of Differentiation</i>)	26

3.3.10	Euthanasi dan Pembedahan Hewan Uji	26
3.3.11	Evaluasi Makroskopik dan Mikroskopik Limpa	26
3.4	Analisis Data	28
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1	Preparasi Ekstrak Etanol Daun Nangka	29
4.2	Karakterisasi Ekstrak	30
4.2.1	Identifikasi Fenolik dan Flavonoid menggunakan KLT	30
4.2.2	Penetapan Total Fenolik	33
4.2.3	Penetapan Total Flavonoid	36
4.3	Pemberian Sediaan dan Penginduksian Hewan Uji.....	39
4.5	Pemeriksaan Parameter Imunitas Tubuh	42
4.5.1	Evaluasi Jumlah Sel T CD ₄	44
4.5.2	Evaluasi Jumlah Sel Leukosit	47
4.5.3	Evaluasi Persentase Limfosit, Monosit dan Neutrofil	50
4.6	Evaluasi Makroskopik Limpa	58
4.7	Evaluasi Mikroskopik Limpa	62
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	67
5.1	Kesimpulan	67
5.2	Saran	67
	DAFTAR PUSTAKA	68
	LAMPIRAN	77
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP	116

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) <i>Artocarpus heterophyllus</i> (b) Daun <i>Artocarpus heterophyllus</i>	7
Gambar 2. Struktur senyawa aktif <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.....	8
Gambar 3. Morfologi leukosit (a) neutrofil, (b) monosit, (c) limfosit	12
Gambar 4. Kromatogram ekstrak etanol daun nangka disemprot pereaksi FeCl_3 .	31
Gambar 5. Kromatogram ekstrak etanol daun nangka disemprot pereaksi AlCl_3 .	32
Gambar 6. Kurva baku asam galat	34
Gambar 7. Reaksi reagen Folin-Ciocalteu dengan senyawa fenolik	35
Gambar 8. Kurva baku kuersetin	37
Gambar 9. Reaksi pembentukan kompleks flavonoid dengan AlCl_3	38
Gambar 10. Diagram perbandingan jumlah sel leukosit	48
Gambar 11. Hasil pengamatan dengan mikroskop binokuler Olympus®.....	51
Gambar 12. Diagram perbandingan jumlah sel limfosit, monosit dan neutrofil	52
Gambar 13. Makroskopik limpa	58
Gambar 14. Mikroskopik limpa perbesaran 400x.....	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok hewan uji.....	23
Tabel 2. Hasil pengukuran suhu tubuh tikus sebelum dan 24 sesudah induksi.....	41
Tabel 3. Hasil pengukuran jumlah sel T CD4	45
Tabel 4. Hasil pengukuran jumlah sel leukosit.....	48
Tabel 5. Rata-rata hasil pengukuran jumlah sel limfosit, monosit dan neutrofil ...	50
Tabel 6. Hasil pengamatan patologi anatomi organ limpa.....	58
Tabel 7. Hasil pengamatan mikroskopik limpa	64
Tabel 8. Tabel konversi dosis	83
Tabel 9. Absorbansi asam galat	95
Tabel 10. Absorbansi ekstrak etanol daun nangka	96
Tabel 11. Absorbansi kuersetin	98
Tabel 12. Absorbansi ekstrak etanol daun nangka	99
Tabel 13. Hasil pengukuran absorbansi asam galat.....	101
Tabel 14. Hasil pengukuran absorbansi kuersetin	101
Tabel 15. Hasil pengukuran bobot tikus	101
Tabel 16. Hasil pengukuran suhu tubuh tikus sebelum dan 24 setelah induksi	101
Tabel 17. Rata-rata peningkatan suhu tubuh tikus.....	102
Tabel 18. Hasil pengukuran jumlah sel T CD4	102
Tabel 19. Hasil pengukuran jumlah sel leukosit.....	102
Tabel 20. Hasil pengukuran jumlah sel limfosit.....	102
Tabel 21. Hasil pengukuran jumlah sel monosit	103
Tabel 22. Hasil pengukuran jumlah sel neutrofil	103
Tabel 23. Hasil pengamatan mikroskopik limpa.....	103
Tabel 24. Hasil pengamatan patologi anatomi organ limpa.....	104

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	77
Lampiran 2. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Nangka	78
Lampiran 3. Karakterisasi Ekstrak (Penetapan Total Fenolik)	79
Lampiran 4. Karakterisasi Ekstrak (Penetapan Total Flavonoid)	80
Lampiran 5. Perhitungan Jumlah Hewan Uji pada Tiap Kelompok.....	81
Lampiran 6. Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian	82
Lampiran 7. Konversi Dosis dan Perhitungan Dosis Pemberian Sediaan	83
Lampiran 8. Evaluasi Total Leukosit.....	86
Lampiran 9. Penentuan Presentase Monosit, Limfosit, dan Neutrofil.....	87
Lampiran 10. Evaluasi Jumlah Sel T CD ₄	88
Lampiran 11. Evaluasi Makroskopik Limpa.....	89
Lampiran 12. Evaluasi Mikroskopik Limpa	90
Lampiran 13. Hasil Identifikasi Daun Nangka.....	91
Lampiran 14. Sertifikat Persetujuan Etik.....	92
Lampiran 15. Sertifikat Hewan Uji	93
Lampiran 16. Perhitungan Nilai Rendemen Ekstrak Etanol Daun Nangka.....	94
Lampiran 17. Perhitungan Kadar Total Fenolik.....	95
Lampiran 18. Perhitungan Kadar Total Flavonoid	98
Lampiran 19. Data Hasil Pengamatan	101
Lampiran 20. Uji Statistik Sel Leukosit.....	105
Lampiran 21. Uji Statistik Sel Limfosit	107
Lampiran 22. Uji Statistik Sel Monosit	109
Lampiran 23. Uji Statistik Sel Neutrofil	111
Lampiran 24. Uji Statistik Bobot Limpa Tikus	113
Lampiran 25. Gambar Penelitian.....	115

DAFTAR SINGKATAN

AlCl ₃	: Aluminium (III) Klorida
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
CH ₃ COONa	: Natrium Asetat
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
EDTA	: <i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
GAE	: <i>Gallic Acid Equivalent</i>
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
LPS	: Lipopolisakarida
Mcl	: <i>Myeloid Cell Leukemia</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
NaCl	: Natrium Klorida
NaCMC	: Natrium – <i>Carboxymethyle Cellulose</i>
Na ₂ CO ₃	: Natrium Karbonat
Nf-kB	: <i>Nuclear factor-kappaB</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
nm	: Nanometer
PALS	: <i>Periarteriolar Lymphatic Sheath</i>
PH	: <i>Power of Hydrogen</i>
PTK	: Protein Tirosin Kinase
QE	: <i>Quercetin Equivalent</i>
Sel Th	: <i>Sel T helper</i>
<i>S.thypimurium</i>	: <i>Salmonella thypimurium</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UV-VIS	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: Rasio logaritmik dari radiasi yang dipaparkan kesuatu bahan terhadap radiasi yang ditransmisikan menembus bahan.
Aklimatisasi	: Penyesuaian (diri) dengan lingkungan, iklim, kondisi, atau suasana baru.
Antibodi	: Protein larut yang dihasilkan oleh sistem pertahanan tubuh
Antigen	: Molekul yang menstimulasi respon imun
Apoptosis	: Kematian sel secara terprogram
Degradasi	: Peruraian suatu senyawa molekul menjadi senyawa atau molekul yang lebih sederhana secara bertahap.
Enzim	: Senyawa protein yang membantu proses metabolisme tubuh.
Euthanasia	: Teknik membunuh hewan uji secara manusiawi, mudah mati tanpa kesakitan.
Faktor virulensi	: Suatu produk hasil pembentukan regulasi gen yang memungkinkan suatu mikroorganisme untuk mempertahankan diri di dalam sel inangnya dan meningkatkan potensinya untuk menyebabkan penyakit.
Fitokonstituen	: Senyawa-senyawa yang terkandung dalam suatu tumbuhan tertentu.
Fluorosensi	: Pemancaran radiasi cahaya oleh suatu materi setelah tereksitasi oleh berkas cahaya berenergi tinggi.
Hiperplasia	: Meningkatnya jumlah sel sehingga merubah ukuran organ.
Hipertrofi	: Meningkatnya ukuran sel sehingga merubah ukuran organ.
Imunomodulator	: Substansi biologi atau sintetik yang dapat merangsang, menekan, atau memodulasi sistem imun spesifik dan non spesifik.
Imunostimulan	: Senyawa yang dapat meningkatkan respon sistem imun.
Imunosupresan	: Senyawa yang dapat menurunkan respon sistem imun.
Interferon	: Protein yang dibuat oleh berbagai sel dari sistem kekebalan tubuh.
Interleukin	: Sekelompok protein yang disekresikan dan molekul sinyal yang pertama kali diekspresikan oleh sel darah putih.
Invasi	: Proses masuknya bakteri ke dalam sel inang.
Kromatogram	: <i>Output</i> visual yang diperoleh dari hasil pemisahan.
Maserasi	: Proses penarikan senyawa pada simplisia dengan merendam simplisia dalam cairan penyari.
Mikroskopik	: Sifat suatu ukuran yang hanya dapat dilihat dengan mikroskop.
Nekrosis	: Kondisi cedera pada sel yang mengakibatkan kematian dini sel-sel dan jaringan.
Oksidasi	: Reaksi pelepasan elektron oleh sebuah molekul.
Pirogen	: Substansi yang mampu menyebabkan demam.
Preparat	: Objek yang diamati pada mikroskop.

Preventif	: Tindakan yang diambil untuk mencegah atau mengurangi kemungkinan terjadinya suatu penyakit.
Proliferasi	: Fase pengulangan siklus sel tanpa adanya hambatan.
Reduksi	: Reaksi penangkapan elektron oleh sebuah molekul.
Remaserasi	: Proses maserasi ulang dengan penggantian pelarut baru untuk mengoptimalkan penyarian.
Reseptor	: Molekul protein yang menerima sinyal kimia dari luar sel.
Simplisia	: Bahan alami yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun (kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan).
Sitokin	: Protein yang dihasilkan sistem kekebalan tubuh yang berfungsi dalam komunikasi antar sel.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi termasuk kedalam penyakit utama yang kasusnya mengalami peningkatan di seluruh dunia pada saat ini (Nfambi *et al.*, 2015). Penyakit infeksi tersebut dapat disebabkan oleh virus, bakteri, protozoa, jamur parasitik dan cacing yang masuk kepermukaan tubuh atau kedalam tubuh manusia (Baratawidjaja, 2012). Pada akhir tahun 2019, terjadi wabah penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* yang menyerang kota Wuhan, China dan menyebar dengan cepat pada 210 negara dan wilayah diseluruh dunia (Yousfi *et al.*, 2020).

Virus ini dikenal dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dan menyebabkan penyakit yang disebut COVID-19. WHO mengumumkan bahwa penyakit infeksi ini menjadi permasalahan darurat kesehatan masyarakat secara global (Yousfi *et al.*, 2020). Insiden penyakit menular ini semakin mengalami peningkatan, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Hal ini mendorong pentingnya kesadaran untuk meningkatkan mekanisme sistem kekebalan tubuh pada manusia (Sari *et al.*, 2020).

Sistem kekebalan tubuh merupakan gabungan kompleks antara sel darah putih, antibodi, dan faktor-faktor darah yang melindungi tubuh dari serangan patogen asing (Baniyash, 2006). Fungsi dasar sistem imun digunakan untuk mempertahankan tubuh dari serangan patogen asing dan agen-agen penginfeksi (Manu *and* Kuttan, 2009). Biomolekul sintesis atau biologis yang mampu memodulasi, menekan dan

merangsang setiap komponen adaptif atau imunitas bawaan dikenal sebagai imunomodulator (Jantan *et al.*, 2015).

Agen imunomodulator digunakan untuk menekan atau merangsang respon kekebalan tubuh dari suatu organisme dari serangan antigen (Prakash *et al.*, 2009). Sebagian besar imunostimulan dan imunodepresan yang digunakan secara klinis saat ini adalah obat sitotoksik yang memiliki efek samping yang serius (Jantan *et al.*, 2015). Adapun efek samping yang terjadi antara lain toksisitas terhadap hati dan ginjal serta autoimun (Gilboa *et al.*, 2015). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian terhadap aktivitas imunomodulator dari ekstrak tanaman yang diharapkan memiliki efek samping yang lebih kecil.

Saat ini terjadi peningkatan minat penggunaan obat herbal untuk pencegahan infeksi yang dapat memodulasi sistem imun kompleks dibandingkan dengan penggunaan obat herbal untuk mengobati penyakit-penyakit sistem kekebalan tubuh. Senyawa fitokimia seperti flavonoid, polisakarida, lakton, alkaloid, diterpenoid dan glikosida yang terdapat pada tumbuhan telah dilaporkan bertanggungjawab sebagai agen imunomodulasi (Jantan *et al.*, 2015). Flavonoid diduga dapat memicu regulasi sel T *helper* dengan meningkatkan produksi sitokin interleukin 2 (IL-2) (Lyu *and* Park, 2005). Sitokin IL-2 diperlukan oleh sel T CD₄ untuk dapat berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan Th2 (Abbas *et al.*, 2018).

Sediaan fitofarmaka yang terdapat di pasaran dan telah digunakan sebagai agen imunomodulator adalah Stimuno[®]. Stimuno[®] mengandung ekstrak tunggal tanaman meniran. Tanaman yang diduga juga memiliki kemampuan untuk

mempengaruhi sistem imun salah satunya adalah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*). Spesies *Artocarpus* kaya akan komponen fenolik seperti flavonoid, stilbenoid, arilbenzofuron dan jacalin yang merupakan sebuah *lectin* (Jagtap and Bapat, 2010). Tanaman ini banyak digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati penyakit kulit, asma, diare, dan demam (akar), cacingan, sifilis, bisul, dan luka (daun), anemia, asma, batuk, dermatitis, dan diare (daun dan kulit batang) (Prakash *et al.*, 2009).

Septama *et al.* (2018) menjelaskan bahwa ekstrak kasar dari inti batang tanaman *Artocarpus heterophyllus* dapat menghambat aktivitas fagositosis dari sel fagosit. Senyawa jacalin yang terdapat pada biji nangka juga memiliki efek imunomodulator terhadap sel limfosit T CD₄ yang berguna untuk evaluasi sistem imun pada pasien yang terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Prakash *et al.*, 2009). Prakash *et al.* (2013) menjelaskan bahwa ekstrak metanol daun nangka dosis 500 mg/KgBB dapat memberikan peningkatan terhadap efek imunomodulator lebih signifikan dibandingkan dengan ekstrak air daun nangka dosis 500 mg/KgBB dengan menggunakan metode *swimming endurance test*.

Senyawa-senyawa yang terdapat pada daun nangka memungkinkan daun nangka juga dapat digunakan untuk mempengaruhi respon imun nonspesifik seperti kadar leukosit, serta akan dapat mempengaruhi respon imun spesifik seperti sel T CD₄. Namun, informasi yang ada mengenai aktivitas biologis dari daun nangka sebagai imunomodulator masih sedikit sehingga mendorong peneliti untuk melakukan penelitian terhadap aktivitas ekstrak etanol daun nangka sebagai agen

imunomodulator dengan menggunakan antigen penginduksi berupa bakteri *Salmonella thypimurium*.

Penggunaan *Salmonella thypimurium* sebagai bakteri penginduksi karena kemampuannya yang dapat menyerang sel-sel *host*, terutama menyerang dan bereplikasi dalam sel makrofag (Torres *et al.*, 2000). Infeksi yang ditimbulkan juga dapat menyerang organ-organ vital termasuk salah satunya yaitu organ limpa jika pertahanan sel *host* tidak mencukupi. Oleh karena itu, pemberian ekstrak etanol daun nangka pada tikus yang diinduksi bakteri *S. thypimurium* ini diharapkan mampu untuk meningkatkan kadar leukosit dan sel T CD₄ pada hewan uji.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

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

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*) terhadap jumlah sel T CD₄ dan jumlah leukosit, limfosit,

monosit, dan neutrofil total pada tikus putih jantan yang diinduksi bakteri *Salmonella thypimurium*.

2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*) terhadap parameter makroskopik dan mikroskopik organ limpa tikus putih jantan yang diinduksi bakteri *Salmonella thypimurium*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Sebagai informasi ilmiah mengenai aktivitas dari daun nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*) sebagai bahan imunomodulator alami.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkuat nilai ilmiah dari khasiat daun nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam*) dan menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S. 2018, *Cellular and Molecular Immunology Ninth Edition*, Elsevier Inc, Philadelphia.
- Adhayanti, I., Abdullah, T., Romantika, R. 2018, Uji Kandungan Total Polifenol dan Flavonoid Ekstrak Etil Asetat Kulit Pisang Raja (*Musa Paradisiaca* Var. *Sapientum*), *Media Farmasi*, **14(1)**:146-152.
- Aguwa, U. S., Eze, C. E., Obinwa, B. N., Okeke, S. N., Onwuelingo, S. F., Okonkwo, D. I., Ogbuokiri, D. K., Agulanna, A. E., Obiesie, I. J. and Umezulike, A. J. 2020, Comparing the Effect of Methods of Rat Euthanasia on the Brain of Wistar Rats: Cervical Dislocation, Chloroform Inhalation, Diethyl Ether Inhalation and Formalin Inhalation, *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, **32(17)**:8-16.
- Alfian, B. dan Susanti, R. 2012, *Analisis Senyawa Fenolik*, Universitas Diponegoro Press, Semarang, Indonesia.
- Aminah., Tomayahu, N., Abidin, Z. 2017, Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (*Persea Americana* Mill.) dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis, *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, **4(2)**:226-230.
- Anggraini, D. P., Pratiwi, T dan 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.
- Ansari, M. A., Shukla, A. K., Oves, M., Khan, H. M. 2016, Electron Microscopic Ultrastructural Study on The Toxicological Effects of AgNPs on Liver, Kidney and Spleen Tissues of Albino Mice, *Environmental Toxicology And Pharmacology*, **44(1)**:30-43.
- Ardina, R. dan Rosalinda, S. 2018, Morfologi Eosinofil Pada Apusan Darah Tepi Menggunakan Pewarnaan Giemsa, Wright, Dan Kombinasi Wright-Giemsa, *Jurnal Surya Medika*, **3(2)**:5-12.
- Arief, R. F. 2015, Penatalaksanaan Kejang Demam, *CDK-232*, **42(9)**:658-661.
- Arya, P. W. I. C., Piraksa, I. W., Besung, I. N. K., Suwiti, N. K. 2012, Pengaruh Pemberian Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Gambaran Mikroskopis Usus Halus Mencit yang Diinfeksi Salmonella typhi, *Buletin Veteriner Udayana*, **4(2)**:73-79.

- Asfi, N. dan Djati, M. S. 2014, Perkembangan sel T CD4 dan CD62L pada Organ Spleen Mencit yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* setelah pemberian Ekstrak Ethanol Daun *Polyscias obtusa* dan *Elephantopus scaber*, *Jurnal Biotropika*, **2(4)**:223-228.
- Azizah, D. N., Kumolowati, E., Faramayuda, F. 2014, Penetapan Kadar Flavonoid Metode $AlCl_3$ pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma Cacao* L.), *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(2)**:45-49.
- Baniyash, M. 2006, Chronic Inflammation, Immunosuppressant and Cancer : New Insight and outlook, *Seminars In Cancer Biology*, **16(1)**:80-88.
- Baratawidjaja, K. G. dan Rengganis, I. 2012, *Imunologi dasar*, Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Carlson., Kurnia, B., Widodo, A. D. 2018, Tatalaksana Terkini Demam pada Anak, *J. Kedokt Meditek Volume*, **24(67)**:43-51.
- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., Chern, J. C. 2002, Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Method, *Journal of Food and Drug Analysis*, **10(3)**:178-182.
- Cita, Y. P. 2011, Bakteri *Salmonella typhi* dan Demam Tifoid, *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, **6(1)**:42-46.
- Darmawati, A. A. S. K., Bawa, I. G. A. G., Suirta, I, W. 2015, Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Golongan Flavonoid pada Daun Nangka (*Artocarpus Heterophyllus* Lmk) dan Aktivitas Antibakteri Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*, *Jurnal Kimia*, **9(2)**:203-210.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Devi, P. S. S., Kumar, N. S., Sabu, K. K. 2021, Phytochemical Profiling and Antioxidant Activities of Different Parts of *Artocarpus Heterophyllus* Lam. (Moraceae): A Review on Current Status of Knowledge, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **7(30)**:1-7.
- Diepen, A.V. 2005, *Salmonella typhimurium* and Its Host : Host-Pathogen Cross-Talk, Immune Evasion, and Persistence, *Thesis*, Leiden University, Neherland.

- Eckmann, L., Martin., and Kagnoff, F. 2001, Cytokines in Host Defense Against Salmonella, *Journal Microbes and Infection*, **3(14-15)**:1191-1200.
- Elevitch, C. R. and Manner, H. I. 2006, *Artocarpus heterophyllus* (jackfruit), *Species Profiles for Pasific Island Agroforestry*, **1(4)**:1-17.
- Eroschenko, V. P. 2017, *Atlas of Histology with Functional Correlations Thirteenth Edition*, Wolters Kluwer, Philadelphia.
- Gilboa, E., Berezhnoy, A., Schrand, B. 2015, Reducing Toxicity Of Immune Therapy Using Aptamer-Targeted Drug Delivery, *Cancer Immunol Res*, **3(11)**:1195-1200.
- Goni, L. R., Wongkar, D., Wangko, S. 2017. Gambaran Makroskopik Dan Mikroskopik Limpa pada Hewan Coba *Postmortem*, *Jurnal e-Biomedik*, **5(1)**: 1-6.
- 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.
- Hakim, A. 2010, Diversity of Secondary Metabolites from Genus *Artocarpus* (Moraceae), *Bioscience*, **2(3)**:146-156.
- Harborne, J. B. 1984, *Phytochemical Methods Second Edition*, Chapman and Hall, New York.
- Hasanah, A. 2015, Efek Jus Bawang Bombay (*Allium Cepa* Linn.) terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit yang Diinduksi Streptozotocin (Stz), *Saintika Medika*, **11(2)**:92-101.
- Hudz, N., Yezerska, O., Shanaida, M., Sedlackova, V. H., Wiczorek, P. P. 2019, Application of the Folin-Ciocalteu Method to the Evaluation of *Salvia sclarea* Extracts, *Pharmacia*, **66(4)**:209-215.
- Ilmi, H. M., Elya, B., Handayani, R. 2020, Association Between Total Phenol and Flavonoid Contents In *Artocarpus Heterophyllus* (Jackfruit) Bark and Leaf Extracts and Lipoygenase Inhibition, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **12(1)**:253-256.
- Intan, P. R., Lestari, T. W., Sani, Y. 2017, Studi Histopatologi Pasca Pemberian Ekstrak Campuran Kulit Batang Pulai (*Alstonia scholaris* L. R. Br.) dan Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) pada Mencit Terinfeksi *Plasmodium berghei*, *Jurnal Kedokteran Yarsi*, **25(1)**:010-022.

- Jagtap, U. B. and Bapat, V. A. 2010, *Artocarpus*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology, *Journal of Ethnopharmacology*, **12(9)**:143-144.
- Jantan, I., Ahmad, W., Bukhari, S. N. A. 2015, Plant-Derived Immunomodulators : an insight on their preclinic evaluation and clinical trials, *Frontiers in Plant Sci*, **6(1)**:655.
- Jawetz, M. and Adelberg, S. 2005, *Mikrobiologi Kedokteran Edisi 23*, Terjemahan Huriwati Hartanto dkk, Penerbit Buku Kedokteran ECG, Jakarta, Indonesia.
- Jia, Z., Nallasamy, P., Lium, D., Shah, H., Li, J. Z., Chitrakar, R., Si, H., McCormick, J., Zhu, H., Zhen, W., Li, Y. 2015, Luteolin Protects Against Vascular Inflammation In Mice And Tnf-Alpha-Induced Monocyte Adhesion To Endothelial Cells Via Suppressing Ikb α /Nf-Kb Signaling Pathway, *J Nutr Biochem*, **26(3)**:293-302.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., and Trevor, A. J. 2012, *Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition*, The McGraw-Hill Companies Inc, San Fransisco.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia..2017, *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*, Kementrian Kesehaatan RI, Jakarta.
- Khan, K. H. 2009, Immunomodulatory Activity of Terminalia Chebula Against Salmonella typhimurium in Mice, *Recent Research In Science and Technology*, **1(5)**:211-216.
- Klein, S. L. and Flanagan, K. L. 2016. Sex Differences in Immune Responses, *Nature Review Immunology*, **16(10)**:626-638.
- Lee, K. W., Kim, Y. J., Lee, H. J., Lee, C. Y. 2003, Cocoa has More Phenolic Phytochemicals and A Higher Antioxidant Capacity Than Teas and Red Wine, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **51(25)**:7292-7295.
- Lindstrom, N. M., Moore, D. M., Zimmerman, K., Smith, S. A. 2015, Hematologic Assessment In Pet Rats, Mice, Hamsters, and Gerbils, *Vet Clin Exot Anim*, **18(1)**:21-32.
- Lyu, S. Y., Park, W. B. 2005, Production of Cytokine and NO by RAW 264.7 Macrophages and PBMC in Vitro Incubation with Flavonoids, *Arch Pharm Res*, **28(5)**:573-581.
- Mambang, D. E. P. dan Rezi, D. J. 2018, Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun

- Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus*, *Jurnal Agroteknosains*, **2(1)**:179-187.
- Manu, K. A. and Kuttan, G. 2009, Immunomodulatory activities of Punarnavine, an alkaloid from *Boerhaavia diffusa*, *Immunopharmacology and immunotoxicology*, **31(3)**:377-387.
- Martinez, G., Mijarez, M. R., Sanctis, J. B. D. 2019, Effects of Flavonoids and Its Derivatives on Immune Cell Responses, *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, **13(2)**:84-104.
- Maryanto, S. 2013, Effect of Red Guava (*Psidium guajava* L.) Fruits on Lipid Peroxidation in Hypercholesterolemic Rats, *Basic Res. J. Med. Clin.Sci*, **2(11)**:116-120.
- Maulida, R. dan Guntarti, A. 2015, Pengaruh Ukuran Partikel Beras Hitam (*Oryza Sativa* L.) terhadap Rendemen Ekstrak Dan Kandungan Total Antosianin, *Pharmaciana*, **5(1)**:9-16.
- Mckinnon, K. M. 2018, Flow Cytometry: An Overview, *Current Protocols in Immunology*, **5(1)**:1-11.
- Middleton, E. J., Kandaswami, C., Theoharides, T. C. 2000, The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer, *Pharmalogical Review*, **62(4)**:673-751.
- Murphy, K. 2012, *Janeway's Immunobiology*, Garland Science Taylor and Francis Group, New York, USA.
- Mustafa, H. M., Amin, N. A. M., Zakaria, R., Anuar, M. S., Baharuddin, A. S., Hafid, H. S., Omar, F.N. 2020, Dual Impact of Different Drying Treatments and Ethanol/Water Ratios on Antioxidant Properties and Colour Attribute of Jackfruit Leaves (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Mastura Variety (J35), *Bioresources*, **15(3)**:5122-5140.
- Naess, A., Nilssen, S. S., Mo, R., Eide, G. E., Sjursen, H. 2017, Role of Neutrophil to Lymphocyte and Monocyte to Lymphocyte Ratios in the Diagnosis of Bacterial Infection in Patients with Fever, *Springer*, **45(3)**:299-307.
- Nagarathna, P. K. M., Reen, K., Reddy, S., Wesley, J. 2013, Review on Immunomodulation and Immunomodulatory Activity of Some Herbal Plants, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, **22(1)**:223-230.
- Najib, A. 2018, *Ekstraksi Senyawa Bahan Alam*, Penerbit Deepublish, Sleman, Yogyakarta.

- Nata, I. D. G. A. T., Linawati, N.M., Ratnayanti, I. G. Y. D., Sugiritama, I. W. 2020, Efek Pemberian Teh Kombinasi Bunga Euphorbia Mili dan Propolis Terhadap Diameter Pulpa Putih Limpa Tikus Wistar Jantan, *Jurnal Medika Udayana*, **10(5)**:1-7.
- Nayak, K. 2015, *General and Systemic Pathology*, The Health Sciences Publisher, New Delhi.
- NFambi, J., Bbosa, G. S., Sembajwe, L. F., Gakunga, J., Kasolo, J. N. 2015, Immunomodulatory Activity Of Methanolic Leaf Extract Of Moringa Oleifera In Albinum Rats, *J Basic Clin Physiol Phamacol*, **26(6)**:603-611.
- Pamungkas, J. D., Anam, K., Kusri, D. 2016, Penentuan Total Kadar Fenol dari Daun Kersen Segar, Kering dan Rontok (*Muntingia calabura L.*) serta Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH, *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, **19(1)**:15-20.
- Porth, C. M. 2011. *Inflammation, the Inflammatory Response, and Fever: White Blood Cell Response. Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. 3rd ed*, Wolters Klower Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Prakash, O., Kummar, J., Mishra, A., Gupta, A. 2009, Artocarpus Heterophyllus (Jackfruit) : an overview, *Phcog rev*, **3(6)**:353-358.
- Prakash, O., Jyoti., Kumar, A., Kumar, P. 2013, Screening of Analgesic and Immunomodulator activity of Artocarpus heterophyllus Lam. Leaves (Jackfruit) in mice, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, **1(6)**:33-36.
- Prakash, O., Srivastava, R., Kumar, R., Mishra, S., Srivastava, S. 2015, Preliminary Pharmacognostic and Phytochemical Studies on Leaves of Artocarpus heterophyllus, *International Journal of Natural Product and Marine Biology*, **1(1)**:35-40.
- Pratiwi, D., Wahdaningsih, S., Isnindar. 2013, The Test Of Antioxidant Activity from Bawang Mekah Leaves (*Eleutherine Americana Merr.*) Using Dpph (2,2 Diphenyl-1-Picrylhydrazyl) Method, *Traditional Medicine Journal*, **18(1)**:9-16.
- Puspitaningrum, I., Kusmita, L., Franyoto, L. D. 2017, Aktivitas Imunomodulator Fraksi Etil Asetat Daun Som Jawa (*Talinum Triangulare (Jacq.) Willd*)

- Terhadap Respon Imun Non Spesifik, *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, **14(1)**:24-29.
- Rayendra, R., Wientarsih, I., Priosoeryanto, B. P., Gunawan, H. 2016, Potency of Jack Fruit Leaves as Tyrosinase Inhibitor, *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*, **30(4)**:351-357.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*, The Pharmaceutical Press, London.
- Sari, R., Muhani, M., Fajriaty, I. 2017, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria Microcarpa* Baill.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* dan *Proteus Mirabilis*, *Pharm Sci Res*, **4(3)**:143-159.
- Sari, L. M., Hakim, R. F., Mubarak, Z., Andriyanto. 2020, Analysis Of Phenolic Compounds and Immunomodulator Activity Of Areca Nut Extracts From Aceh, Indonesia, Against *Staphylococcus aureus* Infection Sprague-Dawley Rats, *Veterinary World*, **13(1)**:134-140.
- Saroj, P., Verma, M., Jha, K. K., Pal, M. 2012, An Overview On Immunomodulation, *Journal of Advanced Scientific Research*, **3(1)**:07-12.
- Scanlon, V. C., Sanders, T. 2007, *Essentials of Anatomy and Physiology Fifth Edition*, F.A. Davis Company, Philadelphia, USA.
- Septama, A. W., Jantan, I., Panichayupakaranant, P. 2018, Flavonoids of *Artocarpus heterophyllus* Lam. Heartwood Inhibit the Innate Immune Responses of Human Phagocytes, *Journal of Pharmacy of Pharmacology*, **70(9)**:1-11.
- Septama, A. W., Jantan, I., Panichayupakaranant, P. Aluwi, M. F. F. M., Rahmi, E. P. 2020, Immunosuppressive and Antibacterial Activities of Dihydromorin and Norartocarpetin Isolated from *Artocarpus heterophyllus* Heartwoods, *Asian Pacific Journal or Tropical Biomedicine*, **10(8)**:316-368.
- Sengupta, P. 2013, The Laboratory Rat: Relating Its Age with Human's, *Int J Prev Med*, **4(6)**:624-630.
- 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.
- Silitonga, M. dan Silitonga, P. M. 2013, Kajian Aktifitas Immunomodulator Ekstrak Daun Bangun Bangun (*Coleus amboinicus* L.) pada Tikus Putih (*Rattus novergivus* L.), *Jurnal Sainatika*, **13(1)**:75-81.

- Subowo. 2009, *Imunobiologi*, CV Sagung Seto, Bandung, Indonesia.
- Sudiono, J. 2014, *Sistem Kekebalan Tubuh*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sunarno. 2009, Pengaruh Meniran (*Phyllanthus niruri*) Terhadap Patogenesis Infeksi Salmonella, *Jurnal Kefarmasiaan Indo*, **1(2)**:71-76.
- Sompayrac, L. 2016, *How The Immune System Works*, Wiley Blackwell, India.
- Tjandrawinata, R. R., Susanto, L. W., Nofiarny, D. 2017, The Use of *Phyllanthus niruri* L. as an Immunomodulator for the Treatment of Infectious Diseases in Clinical settings, *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, **7(3)**:132-140.
- Torres, AV., Carson, J. J., Mastroeni, P., Ischiopoulus, H., and Fang, F. C. 2000, Antimicrobial Action of the NADPH Phagocyte Oxidase and Inducible Nitric Oxidase Synthase in Experimental Salmonellosis. Effect on Microbial Killing by Activated Peritoneal Macrophages In Vitro, *J Exp Med*, **192(2)**:227-236.
- Tursiman., Ardiningsih, P., Nofiani, R. 2012, Total Fenol Fraksi Etil Asetat dari Buah Asam Kandis (*Garcinia Dioica* Blume), *JKK*, **1(1)**:45-48.
- Wang, X. L., Di, X. X., Shen, T., Wang, S. Q., Wang, X. N. 2016, New Phenolic Compounds from The Leaves of *Artocarpus heterophyllus*, *Chinese Chemical Letters*, **28(1)**:37-40.
- Wang, J., Pae, M., Meydani, S. N., Wu, D. 2013, Green tea epigallocatechin-3-gallate modulates differentiation of naïve CD4+T cells into specific lineage effector cells, *J Mol Med*, **91(4)**:485-95.
- Widyastuti, D. A. 2013, Profil Darah Tikus Putih Wistar pada Kondisi Subkronis Pemberian Natrium Nitrit, *Jurnal Sain Veteriner*, **31(2)**:210-215.
- Widyawaruyanti, A., Harwiningtias, N., Tumewu, L., Hafid, A. F., Soetjipto. 2020, Effect of Formulated *Artocarpus champeden* Extract on Parasite Growth and Immune Response of Plasmodium bergei-Infected Mice, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **20(20)**:1-7.
- Wu, J., Zhou, J., Chen, X., Fortenbery, N., Eksioglu, E. A., Wei, S., Dong, J. 2012, Attenuation Of LPS-Induced Inflammation By ICT, A Derivate Of Icariin, Via Inhibition Of The CD14/TLR4 Signaling Pathway In Human Monocytes, *International Immunopharmacology*, **12(7)**:74-79.

- Xiao, W., Han, L., Shi, B. 2008, Microwave-Assisted Extraction of Flavonoids from *Radix Astragali*, *Separation and Purification Technology*, **62(3)**:614-618.
- Yousfi, N., Bragazzie, N. L., Briki, W., Zmijewski, P., Chamari, K. 2020, The COVID-19 Pandemic: How to Maintain A Healthy Immune System During The Lockdown – A Multidisciplinary Approach with Special Focus on Athletes, *Biol Sport*, **37(3)**:211-216.
- Zeh, C., Rose, C. E., Inzaule, S., Desai, M. A., Otieno, F., Humwa, F., Akoth, B., Omolo, P., Chen, R. T., Kebede, Y., Samandri, T. 2017, Laboratory-Based Performance Evaluation of PIMA CD4+ T-Lymphocyte Count Point-of-Care By Lay-Counselors in Kenya, *Journal of Immunological Methods*, **9(22)**:1-7.