

**UJI AKTIVITAS IMUNOMODULATOR EKSTRAK METANOL BUAH
KECOMBRANG (*Etilingera elatior* (Jack) R.M.Smith) TERHADAP RESPON IMUN
NON-SPEKIFIK PADA MENCIT DENGAN METODE CARBON CLEARANCE**

**IMMUNOMODULATORY ACTIVITY TEST OF METHANOL EXTRACT OF
COMBRANG FRUIT (*Etilingera elatior* (Jack) R.M.Smith) AGAINST NON-
SPECIFIC IMMUNE RESPONSE IN MICE BY CARBON CLEARANCE METHOD**

Nafik Hafiz Pratama, Arini Fadhilah*
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
*E-mail: af993@ums.ac.id

Abstrak

Kecombrang (*Etilingera elatior* (Jack) R.M.Smith) merupakan bagian dari keluarga *Zingiberaceae*. Secara empiris, kecombrang digunakan sebagai bahan pangan dan pengobatan karena mengandung banyak senyawa bioaktif, yang salah satunya memiliki aktivitas farmakologi sebagai imunomodulator. Penelitian ini dilakukan untuk menetapkan pengaruh pemberian ekstrak metanol buah kecombrang terhadap respon imun non-spesifik dengan metode *carbon clearance*. Sediaan uji berupa ekstrak metanol buah kecombrang yang diberikan secara oral terhadap mencit jantan galur Swiss dengan dosis 25, 50, dan 100 mg/KgBB selama 7 hari dan diukur nilai % transmitannya pada hari ke-8. Hasil dari uji *carbon clearance* memperlihatkan bahwa ekstrak metanol buah kecombrang dengan dosis 25, 50, dan 100 mg/KgBB terbukti memiliki efek imunostimulan sedang dengan nilai indeks fagositosis sebesar 1,003; 1,090; 1,190. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak metanol buah kecombrang mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, dan tanin.

Kata Kunci: Kecombrang, *carbon clearance*, Imunomodulator, *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith

Abstract

Kecombrang (Etilingera elatior (Jack) R.M. Smith) is part of the Zingiberaceae family. Empirically, kecombrang is used as food and medicine because it contains bioactive compounds, one of which has pharmacological activity as an immunomodulator. This study was conducted to elucidate the effect of the administration of methanol extract from kecombrang fruit on non-specific immune responses using the carbon clearance method. The test preparation in the form of methanol extract of kecombrang fruit was given orally to male Swiss strain mice with the doses of 25, 50, and 100 mg/KgBW for 7 days and the % transmittance value was measured on the 8th day. The results of the carbon clearance test showed that the methanol extract of kecombrang fruit at doses of 25, 50, and 100 mg/KgBW proved to have a moderate immunostimulant effect with a phagocytic index value of 1.003; 1.090; 1.190. The results of phytochemical screening showed that the methanolic extract of kecombrang fruit contained alkaloids, flavonoids, and tannins.

Keywords: Kecombrang, *carbon clearance*, Immunomodulatory, *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith.

PENDAHULUAN

Imunitas diartikan sebagai sistem pertahanan tubuh terhadap berbagai gangguan dan penyakit. Berbagai sel dan molekul banyak dihasilkan dari sistem kekebalan yang kompleks guna melawan spektrum infeksi dan zat-zat yang tidak diinginkan. Terdapat dua klasifikasi dari sistem imun, yakni spesifik (*adaptive immunity*) dan tidak spesifik (*innate immunity*). Sel darah putih atau leukosit yang bekerja menjaga pertahanan tubuh melalui interaksinya dengan sel asing, mengidentifikasi, lalu menangkapnya serta mengeliminasi sel asing (Rosales *et al.*, 2016). Akan tetapi jika sistem imun yang dimiliki berlebihan atau tidak terkendali, maka akan muncul kelainan seperti imunodefisiensi, autoimun, dan hipersensitivitas (Rosenzweig and Holland, 2004). Imunomodulator dapat dipergunakan untuk mengatasi kelainan pada sistem imun. Imunomodulator mengacu pada zat-zat yang dapat memperkuat, menghambat dan menginduksi setiap komponen pada sistem kekebalan tubuh. Imunomodulator dibagi menjadi imunostimulan dan immunosupresan (Sharma *et al.*, 2017).

Berbagai macam tumbuhan memiliki kemampuan imunostimulasi pada sistem imun non spesifik yaitu mempengaruhi fungsi sel natural killer (sel NK) dan makrofag. Serta pada sistem imun spesifik yaitu mempengaruhi proliferasi sel B yang memproduksi antibodi dalam tubuh. (Block and Mark, 2003). Kemampuan imunostimulan tersebut merupakan peran dari senyawa bioaktif yang terkandung didalam tumbuhan. kecombrang mengandung golongan metabolit sekunder seperti flavonoid, polifenol, steroid, saponin, minyak atsiri dan alkaloid (Sakbania *et al.*, 2017). Senyawa-senyawa yang terkandung pada buah kecombrang itulah yang menjadi salah satu sumber agen imunomodulator

Penelitian Ginting *et al.*, (2022) telah dibuktikan bahwa buah kecombrang mengandung senyawa-senyawa yang memiliki potensi sebagai agen imunomodulator antaralain flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin. Penelitian Wahyuni dkk (2017) menyatakan bahwasannya ekstrak etanol buah kecombrang berpotensi sebagai imunostimulan pada dosis 300 dan 400 mg/kgBB setara dengan Stimuno[®] yang bisa memberikan peningkatan pada aktivitas fagositosis sel makrofag. Oleh karena itu, penulis melakukan riset ini guna mengembangkan riset dari Giting dkk dan Wahyuni dkk dengan menguji aktivitas imunomodulator ekstrak metanol buah kecombrang (EMBK) menggunakan parameter respon imun non-spesifik menggunakan metode *carbon clearance*. Pelarut yang digunakan untuk maserasi yaitu metanol, digunakan pelarut metanol karena pelarut ini dapat melarutkan hampir semua senyawa organik yang ada pada tumbuhan, mudah menguap sehingga mudah dibebaskan dari ekstrak (Andayani *et al.*, 2008).

METODE

Alat

Alat yang dipergunakan pada penelitian ini yakni *rotary evaporator* (Stuart RE300/MS), blender (Miyako), timbangan analitik (Ohaus), gelas ukur (Pyrex, Iwaki), oven (Binder), pipet tetes, pipet ukur, tabung reaksi (Pyrex, Iwaki), batang pengaduk (Pyrex, Iwaki), kertas saring, botol gelap, toples, cawan porselin, kaca objek, spektrofotometer (Shimadzu), kuvet (Quartz), sonikator (Branson), sonde oral, spuit, kandang mencit.

Bahan

Buah Kecombrang, larutan NaCl fisiologis 0,9%, etanol 96%, heksan, etil asetat, metanol, tinta cina, asam asetat 1%, etanol, HCl pekat, HCl 2%, CMC Na 0,5%, EDTA. Wagner, Dragendorff

Pembuatan Ekstrak Metanol Buah Kecombrang (EMBK)

Determinasi Sampel

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Morfologi Sistematis Tumbuhan Universitas Setiabudi

Pembuatan Simplisia Buah Kecombrang

Buah kecombrang yang diperoleh dari petani di Pangandaran, Jawa Barat terlebih dahulu dicuci guna membersihkannya dari tanah atau benda kotor lainnya yang terdapat pada sampel buah. Buah yang sudah dibersihkan diubah bentuknya menjadi lebih kecil dengan cara dipotong dan dimasukkan dalam lemari pengering selama 2 hari. Simplisia yang sudah kering diblender hingga menjadi serbuk.

Ekstraksi Buah Kecombrang

Serbuk buah kecombrang dimasukkan ke dalam wadah ditambahkan dengan pelarut metanol dengan perbandingan 1:10 sampai serbuk simplisia terendam selama tiga hari dan rendaman diaduk secara rutin setiap hari agar jenuh. dilakukan maserasi ulang untuk ampas dari maserasi yang pertama menggunakan metanol dengan volume perbandingan yang sama. Maserat yang didapatkan dari hasil maserasi dipisahkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* untuk mendapatkan ekstrak yang lebih pekat. Ekstrak yang diperoleh dipindahkan ke cawan porselen dan diuapkan di atas waterbath dengan suhu 50 °C selama 2 hari sehingga diperoleh ekstrak kental (Wahyuni dkk, 2019).

Pengurusan Ethical Clearance

Pengurusan *Ethical Clearance* penelitian ini diajukan ke Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD Dr. Moewardi dengan nomor surat : 962 / VII / HREC / 2022

Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu mencit jantan galur Swiss yang sehat dengan bobot 20–40 gram. mencit yang sehat, ditandai dengan bulu berwarna putih bersih, tingkah laku normal dan aktif, serta bermata merah jernih. Agar hewan uji terhindar dari stress yang akan menyebabkan terganggunya penelitian, mencit diadaptasi terlebih dahulu selama 1 minggu (Aldi dkk, 2014).

Kandang mencit serta makanannya menjadi hal yang harus diperhatikan. Suhu kandang dijaga sekitar 23-25°C serta terdapat pertukaran cahaya gelap dan terang setiap 12 jam. Hewan uji terbagi menjadi 6 kelompok dengan jumlah 5 ekor setiap kandang. Terdapat tempat minum di setiap kandang mencit, kandang dibersihkan setiap 3 hari sekali. Mencit diberikan pelet dan minum setiap harinya

Uji Respon Imun Non-Spesifik

Pembuatan suspensi karbon koloid

Suspensi karbon dibuat dengan 1,6 mL tinta cina pelikan B-17 yang disuspensikan dalam 8,4 mL gelatin 1% b/v dalam larutan NaCl 0,9% bebas pirogen (Faradilla and Iwo, 2014).

Uji Bersihan Karbon

Tiga puluh (30) ekor mencit jantan Swiss Webster diklasifikasikan dalam 6 kelompok perlakuan dan diberikan sediaan uji selama 7 hari, yaitu:

Kelompok I : Levamisole 2,5 mg/kg BB (kontrol positif imunostimulan) (Palupi *et al.*, 2022)

Kelompok II : Metil prednisolon 40 mg/kg BB (kontrol positif immunosupresan) (Palupi *et al.*, 2022)

Kelompok III : CMC Na 0,5% (kontrol negatif)

Kelompok IV : Ekstrak Metanol Buah Kecombrang (EMBK) 25 mg/KgBB

Kelompok V : Ekstrak Metanol Buah Kecombrang (EMBK) 50 mg/KgBB

Kelompok VI : Ekstrak Metanol Buah Kecombrang (EMBK) 100 mg/KgBB

Pada hari ke-8, ekor mencit dibasahi dengan etanol dengan menggunakan kapas agar pembuluh darah vena terlihat jelas, diambil darahnya dan darah ditampung pada plat tetes yang telah diberikan sedikit EDTA agar tidak terkoagulasi. Darah diambil sebanyak 25 µL dan dilisis dengan 4 mL asam asetat 1% untuk memecah sel darah pada mencit. Serapannya diukur pada spektrofotometer UV-Visibel (menit ke-0). Suspensi karbon 0,1 mL / 10 g BB disuntikkan secara intravena. Darah mencit diambil 25 µL pada menit ke- 5, 10 dan 15. Darah yang diambil dilisis dengan 4 mL asam asetat 1% lalu serapannya diukur menggunakan spektrofotometer UV-Visibel pada panjang gelombang 650 nm (Aldi, 2014). Data yang diperoleh dianalisis untuk memperoleh nilai kecepatan eliminasi partikel karbon dari perbandingan kemiringan garis regresi linier antara 100- % Transmitan (Y) terhadap waktu (X) pada semua kelompok (Faradilla and Iwo, 2014). Nilai kemiringan garis adalah nilai b pada persamaan regresi linier yang berguna untuk menentukan nilai indeks fagositosis

Nilai indeks fagositosis dihitung menggunakan rumus berikut (Faradilla and Iwo, 2014):

$$IF = \frac{\text{Nilai kemiringan garis mencit } x}{\text{Nilai kemiringan garis kelompok kontrol negatif}} \quad (1)$$

Keterangan :

IF = Indeks fagositosis

Mencit X = Kelompok perlakuan

Skrining Fitokimia

Identifikasi Flavonoid

Pada proses ini dilakukan penguapan pada ekstrak hingga kering. Ekstrak kering dilarutkan dengan metanol panas 50% sebanyak 1-2 ml diberikan tambahan logam Mg serta HCl pekat sebanyak empat sampai lima tetes. Flavonoid dapat diketahui jika larutan tersebut berubah menjadi berwarna jingga atau merah (Indrayani *et al.*, 2006).

Identifikasi Alkaloid

Uji alkaloid diidentifikasi dengan sampel dilarutkan menggunakan aquadest ditambahkan dengan reagen Wagner (iodin dalam kalium iodida) maka akan membentuk endapan coklat, apabila ditambahkan dengan reagen Dragendorff (bismuth nitrat dalam kalium iodida) maka akan terbentuk endapan merah dan apabila ditambahkan dengan reagen Mayer (tertraiodomercurate (II)) akan membentuk endapan putih. Jika 2 dari 3 percobaan di atas sudah menunjukkan perubahan sesuai dengan kriteria maka sampel sudah dinyatakan mengandung alkaloid (Indrayani *et al.*, 2006).

Identifikasi Saponin

Ekstrak yang terdapat di tabung reaksi ditambah air dengan perbandingan 1:1 dan dikocok selama lima menit. Indikasi terdapatnya senyawa saponin bisa terlihat apabila terdapat busa yang bertahan dalam jangka waktu 30 menit (Indrayani *et al.*, 2006).

Identifikasi Tanin

Ekstrak dilarutkan dalam air sebanyak 1-2 ml ditambahkan 2 tetes larutan FeCl₃. Untuk mengidentifikasi terdapatnya senyawa tannin, maka bisa terlihat dari warna yang muncul. Apabila warna yang muncul hijau kehitaman, maka terdapat tannin katekol. Jika biru kehitaman

merupakan warna yang muncul, maka senyawa tannin yang terdapat yaitu tannin galat (Indrayani *et al.*, 2006).

HASIL DAN PEMBAHASAN

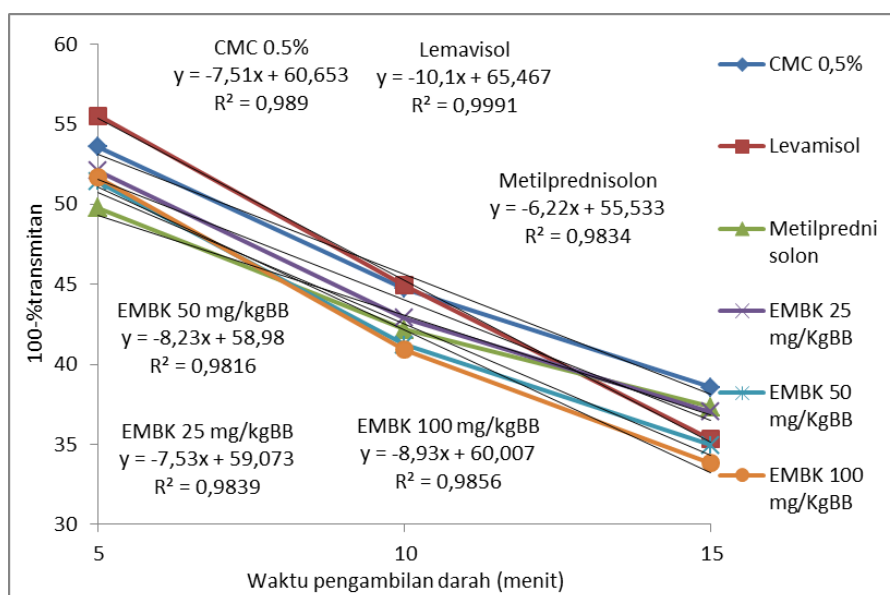
Uji Bersihan Karbon

Metode *Carbon Clearance* merupakan metode untuk pengujian kemampuan fagositosis dengan cara mengukur nilai transmittan darah hewan percobaan pada menit ke-0, 5, 10 dan 15 menggunakan spektrofotometri (Zilhadia *et al.*, 2012). Transmittan sendiri adalah daya radiasi sinar yang diteruskan atau yang keluar dari kuvet dan daya radiasi sinar yang masuk ke dalam kuvet sehingga kemampuan fagositosis dapat diukur karena proses eliminasi karbon akan diketahui dari nilai pada spektrofotometer UV-Vis. Metode *carbon clearance* dilakukan untuk mengukur laju eliminasi partikel karbon dari darah hewan yang menjadi tolak ukur dari aktivitas fagositosis. Uji ini merupakan respon non-spesifik untuk mengetahui aktivitas fagositosis sel makrofag terhadap karbon sebagai benda asing. Uji bersihan karbon menggunakan tinta cina sebagai benda asing/antigen yang diberikan secara intravena. (Aldi, 2016). Karbon sebagai benda asing akan difagosit oleh sel-sel fagosit seperti neutrofil, monosit, makrofag dan eosinofil (Baratawidjaja, 2018). Aktivitas fagositik ditentukan berdasarkan perbandingan antara kemiringan garis regresi linier antara 100%-Transmittan terhadap waktu pada kelompok uji dan kontrol (Puspitaningrum *et al.*, 2017). Nilai transmittan yang diperoleh pada menit ke 0 sampai menit ke- 15

Tabel 1. Rata-rata nilai transmittan yang diperoleh menit ke-0 sampai menit ke-15

Kelompok	% Transmittan menit ke-			
	0	5	10	15
Levamisol 25	69,36±2,68	44,46±3,36	55,08±2,53	64,66±1,69
Metilprednisolon 40	69,60±2,79	50,22±3,19	57,84±3,56	62,66±2,57
CMC-Na 0,5%	68,96±2,07	46,40±2,23	55,28±1,78	61,42±0,82
EMBK 25	67,76 ±1,49	47,90±3,82	57,10±2,82	62,96±2,55
EMBK 50	69,00±1,60	48,60±5,18	58,78±5,78	65,06±3,15
EMBK 100	69,12±3,02	48,30±3,61	59,10±2,43	66,64±2,55

Data 100-% transmittan diplot ke dalam kurva regresi linier dan ditentukan kemiringannya. Berdasarkan rumus persamaan regresi $y = bx + a$ yang menjadi nilai kemiringan adalah nilai b. Nilai indeks fagositik dari dosis uji yang memiliki nilai kurang dari 1, menunjukkan efek immunosupresan, indeks fagositik 1-1,5 menunjukkan efek immunostimulasi sedang dan indeks fagositik lebih dari 1,5 menunjukkan efek immunostimulasi yang kuat. Peningkatan indeks fagositosis pada uji *carbon clearance* menunjukkan peningkatan aktivitas fagositosis makrofag dan peningkatan imunitas non-spesifik (Wagner, 1999).



Gambar 1. Grafik Nilai 100-%Transmitan (Y) vs Waktu pengambilan (X)

Pada tabel 2 dapat diketahui pemberian Levamisol 2,5 mg/KgBB (sebagai kontrol positif imunostimulan) diperoleh nilai rata-rata indeks fagositosis sebesar 1,34 (IF = 1-1,5) yang berarti mempunyai efek imunostimulan sedang. Kelompok perlakuan Metilprednisolon 40 mg/KgBB (sebagai kontrol positif immunosupresan) mempunyai nilai rata-rata indeks fagositosis sebesar 0,82 (IF <1), menunjukkan bahwa metilprednisolon memiliki efek immunosupresan. Pemberian dosis EMBK berturut turut 25, 50, 100 mg/KgBB mempunyai nilai rata-rata indeks fagositosis masing masing 1,003; 1,090; 1,190 (IF = 1-1,5) yang menunjukkan bahwa setiap dosis ekstrak yang diberikan memiliki efek imunostimulan sedang karena nilai indeks fagositosis berada pada rentang 1-1,5 Selain itu peningkatan dosis ekstrak juga mempengaruhi peningkatan efek imunostimulan.




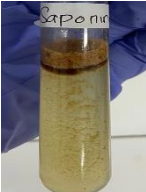

Tabel 2. Nilai kemiringan garis regresi linier semua kelompok

Kelompok	Koefisien	IF	Keterangan
Levamisol 25	-10,1	1,340	Imunostimulan sedang
Metilprednisolon 40	-6,22	0,820	Imunosupresan
CMC 0,5%	-7,51	1,000	-
EMBK 25	-7,53	1,003	Imunostimulan sedang
EMBK 50	-8,23	1,090	Imunostimulan sedang
EMBK 100	-8,93	1,190	Imunostimulan sedang

Skrining Fotokimia

Uji fitokimia yakni salah satu cara untuk mengetahui senyawa senyawa yang terkandung pada tumbuhan (Artini *et al.*, 2013). Pengujian yang dilakukan pada ekstrak metanol buah kecombrang meliputi golongan senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, dan tanin. Hasil skrining fitokimia dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil skrining fitokimia ekstrak metanol buah kecombrang

Pemeriksaan	Hasil Pengujian	Keterangan	Gambar
Alkaloid	Dragendorff : Terdapat endapan merah	+	
	Wagner : Terdapat endapan coklat	+	
Flavonoid	Terbentuk warna jingga	+	
Saponin	Tidak terbentuk busa setelah 30 menit*	-	
Tanin	Terbentuk warna hitam kehijauan	+	

Keterangan :

Positif (+) = mengandung senyawa, Negatif (-) = tidak mengandung senyawa, * = hasil (+) jika busa menetap selama 30 menit

Berdasarkan penelitian ini, maka dapat diambil kesimpulan bahwa hasil uji skrining fitokimia menunjukkan ekstrak metanol dalam buah kecombrang mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, dan tanin. Efek imunostimulan yang dimiliki oleh buah kecombrang didapatkan dari kandungan senyawa bioaktifnya antara lain alkaloid, flavonoid dan tanin. Flavonoid terbukti bermanfaat sebagai imunostimulan dengan cara meningkatkan aktivasi makrofag. Flavonoid mampu meningkatkan kerja sistem imun, dimana leukosit sebagai pemakan antigen lebih cepat dihasilkan (Rahman, 2008). Selain itu tanin juga berperan sebagai imunostimulan dengan mengoptimalkan fungsi sistem imun, sistem utama yang berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap mikroba atau penyakit. Tanin dapat meningkatkan aktivitas fagositosis dari makrofag dalam menghancurkan mikroba (Rosnizar *et al.*, 2015).

KESIMPULAN

Ekstrak metanol buah kecombrang dosis 25, 50 dan 100 mg/KgBB memiliki efek aktivitas imunostimulan sedang terhadap respon imun non spesifik pada mencit jantan galur Swiss yang dilakukan dengan metode *carbon clearance* dan pada uji fitokimia ekstrak metanol buah kecombrang, terdapat senyawa golongan alkaloid, flavonoid, dan tanin

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad A.R., Juwita J. and Ratulangi S.A.D., 2015, Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Ekstrak Metanol Buah dan Daun Patikala (*Etlintera elatior* (Jack) R.M.SM), *Pharmaceutical Sciences and Research*, 2 (1), 1–10.
- Akib A.A., Munasir Z. and Kurniati N., 2008, *Buku Ajar: Alergi-Imunologi Anak*, II., Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta.
- Aldi Y., Ogiana N. and Handayani D., 2018, Uji Immunomodulator Beberapa Subfraksi Ekstrak Etil Asetat Meniran (*Phyllanthus niruri* [L]) Pada Mencit Putih Jantan Dengan Metode *Carbon Clearance*, *B-Dent, Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah*, 1 (1), 70–82.
- Alfitasari D.A., Kusuma A.M. and Hakim Z.R., 2017, Aktivitas Immunodulator Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium cepa* L.) terhadap Respon Imun Non Spesifik pada Mencit Jantan Galur BALB/C dengan Metode Carbon Clearance, *Biosfera*, 34 (2), 75.
- Andayani R., Maimunah and Lisawati Y., 2008, Determination of Total Phenolic Content and Antioxidant Activities from Extract of the Leaf, Fruit Skin and Stem Bark of *Garcinia cowa* Roxb View project Total xanthone View project, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 13 (1), 4-5
- Artini P.E.U.D., Warditiani K.W., Astuti K.W. and Warditiani N.K., 2013, Uji Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) (Uji Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)), *Jurnal Farmasi Udayana*, 2 (4), 1–7.
- Baratawidjaja K., 2018, *Imunologi Dasar*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Block K.I. and Mark N., 2003, Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus: a review, *Integrative cancer therapies*, 2 (3), 247–267.
- Fadiyah A.F., Wardhani R.M., Rahmatika N. and Wijayanti S.P.M., 2018, Eksplorasi Potensi Ekstrak Cair Daun Kecombrang Yang Mengandung Antioksidan Sebagai Penetralisir Radikal Bebas Dalam Darah Petugas SPBU, *Jurnal Litbang Kota Pekalongan*, 15, 8–16.
- Faradilla M. and Iwo M.I., 2014, Immunomodulatory Effect of Polysaccharide from White Turmeric [*Curcuma zedoaria*(Christm.) Roscoe] Rhizome, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12 (2), 273–278.
- Farida S. and Maruzy A., 2016, Kecombrang (*Etlintera Elatior*): Sebuah Tinjauan Penggunaan Secara Tradisional, Fitokimia Dan Aktivitas Farmakologinya, *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 9 (1), 19–28.
- Fitri, Elsa W. and Putra A., 2021, Peranan Senyawa Flavonoid Dalam Meningkatkan Sistem Imun Di Masa Pandemi Covid-19, *Prosiding Seminar Nasional Stikes Syedza Saintika*, 1 (1), 61–72.
- Fristiohady A., Wahyuni W., Malik F., Leorita M., Yusuf M.I., Febriansyah H. and Sahidin S., 2019, Immunomodulatory Effects of *Xestospongia* sp sponge Ethanol Extract. Against Macrophage Phagocytosis Activity in Balb/C . Male Mice, *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 5 (01), 15–30.
- Ginting G.A.B., Asfianti V. and Tarigan M.H.B., 2022, Uji Penyembuhan Luka Sayat Ekstrak Etanol Buah

- Kecombrang (*Etlingera elatior* Jack.) Terhadap Tikus Putih, *Forte Jurnal*, 2 (1), 42–51.
- Indrayani L., Soetjipto H. and Sihasale L., 2006, Skrining fitokimia dan uji toksisitas ekstrak daun pecut kuda (*Stachytarpheta jamaicensis* L. Vahl) terhadap larva udang *Artemia salina* Leach, *Berkala Penelitian Hayati*, 12 (1), 57–61.
- Istiarah L., 2018, Uji Efek Immunodilator Ekstrak Etil Asetat Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) Pada Mencit Jantan,. Universitas Sumatera Utara.
- Isyanti M., Andarwulan N. and Dan Faridah D.N., 2019, Karakteristik Fisik dan Fitokimia Buah Kecombrang (*Etlingera elatior*, Jack) R.M. Sm). *Warta IHP*, 36 (2), 96–105. Terdapat di: <http://dispar.ums.ac.id/>
- Lestari N.L.G.D., Wiadnya I.B.R. and Dewi L.B.K., 2017, Pemberian Filtrat Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Titer Immunoglobulin G (Igg) Pada Kelinci Jantan (*Orytolagus cuniculus*) Dengan Teknik Hemaglutinasi, *Jurnal Analis Biosains*, 4 (1), 6.
- Listiani N. and Susilawati Y., 2013, Potensi Tumbuhan Sebagai Immunostimulan, *Farmaka*, 17 (2), 1–15.
- Palupi D.H.S., Sulistiarini R. and Siregar V.O., 2022, Immunomodulator Activity of Three Types “Kayu Kuning” Borneo, *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 6 (1), 71–75.
- Puspitaningrum I., Kusmita L., Franyoto Y.D., 2017, Aktivitas Immunomodulator 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.
- Rahman, M.F., 2008, Potensi Antibakteri Ekstrak Buah Pepaya Pada Ikan Gurami Yang Diinfeksi Bakteri *Aeromonas hydrohila*, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Hewan IPB, Bogor.
- Rahmawati S., Khaerunnisa I., Nugraheni N.I. and Ariyani R., 2018, Sistem Kekebalan Tubuh Ditinjau dari Pandangan Islam dan Sains, *Prosiding Integrasi Interkoneksi Islam Dan Sains*, 1, 189–192.
- Roseno M., Sudaryat Y. and Widyastiwi, 2019, Aktivitas Immunomodulator Ekstrak Etanol Kemukus (*Piper cubeba*), Kiseureuh (*Piper aduncum*) dan Cabe Jawa (*Piper retrofractum*) pada Mencit Jantan Galur Balb/C, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17 (2), 255–261.
- Rosales C., Demareux N., Lowell C.A. and Uribe-Querol E., 2016, Neutrophils: Their Role in Innate and Adaptive Immunity, *Journal of Immunology Research*, 2016, 2–4.
- Rosenzweig S.D. and Holland S.M., 2004, Phagocyte immunodeficiencies and their infections, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113 (4), 620–626.
- Rosnizar C., Eriani K., Ramli I.M. and Fajar Muliani F., 2015, Uji Efek Immunostimulan Buah Kurma (*Phoenix dactylifera*) Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*) Galur Balb/C, *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, 3 (1), 292–297.
- Sakbania R., Wahdaningsih S. and Untari E.K., 2017, Aktivitas immunomodulator dari buah naga (*Hylocereus sp.*): Literature review, *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 5 (1).
- Sharma P., Kumar P., Sharma R., Gupta G. and Chaudhary A., 2017, Immunomodulators: Role of medicinal plants in immune system, *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 7 (6), 552–556.
- Suparman A. and Saptarini N.M., 2019, Review Artikel : Formulasi Tablet Immunostimulan Ekstrak Daun Pepaya, Herba Meniran, Dan Rimpang Kunyit, *Farmaka*, 17 (2), 111–117.
- Wagner H., 1999, *Immunomodulatory Agents from Plants*, Springer Science & Business Media, USA.

Zilhadia, N. and Andriyani, 2012, Uji Efek Imunomodulator Kombinasi Katekin Dari Fase Etil Asetat Gambir (*Uncaria gambier*, Roxb.) Dan Eugenol Menggunakan Parameter Bersihan Karbon Secara In Vivo, *SimNaskBA*, 304–314.