

**UJI AKTIVITAS IMUNOMODULATOR EKSTRAK ETANOL BIJI PINANG  
TERHADAP JUMLAH TOTAL LEUKOSIT DAN LIMFOSIT PADA MENCIT  
JANTAN GALUR *SWISS WEBSTER***

**THE TEST OF IMMUNOMODULATOR ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACT  
OF ARECA NUT SEEDS ON TOTAL NUMBER OF LEUKOCYTES AND  
LYMPHOCYTES IN SWISS WEBSTER MALE MICE**

**Fania Putri Luhurningtyas<sup>1</sup>, Tesalonika Dinda Amaliasari<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Pertanian Program Studi Agroteknologi Universitas Tidar

<sup>2</sup>Fakultas Kesehatan, Program Studi Farmasi Universitas Ngudi Waluyo

Email: faniaputri@untidar.ac.id

**Abstrak**

Penggunaan immunomodulator pada pandemi Covid-19 membantu meningkatkan sistem imun tubuh. Biji pinang diketahui mempunyai kandungan alkaloid, flavonoid dan tanin dapat digunakan sebagai alternatif herbal immunomodulator untuk menekan atau mengurangi infeksi virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian biji pinang berdasarkan profil hematologi mencit jantan yang diinduksi tinta karbon. Metabolit sekunder biji pinang diekstrak menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Metode penelitian yang dilakukan secara *in vivo*, menggunakan hewan uji mencit galur *Swiss-Webster*, dan dikelompokkan menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kontrol positif, kontrol negatif, dosis ekstrak biji pinang 0,5mg/20grBB, 1mg/20grBB dan 2mg/20grBB. Induksi antigen menggunakan metode *clearance carbon*. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-8 dan diamati profil darah hewan uji pada menit ke-0 dan ke-15. Parameter yang diamati yaitu jumlah leukosit dan limfosit. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak etanol biji pinang pada mencit mampu mempengaruhi jumlah leukosit dan limfosit pada pengamatan menit ke-0 dan ke-15. Ekstrak biji pinang dosis 2 mg/20grBB dan kontrol positif memiliki aktivitas immunodulator paling baik di dalam mempertahankan fungsi sistem imun.

**Kata kunci:** Biji pinang (*Areca catechu* L.), immunomodulator, leukosit, limfosit.

**Abstract**

The use of immunomodulators in the Covid-19 pandemic helps boost the body's immune system. Areca nut seeds contain alkaloids, flavonoids, and tannins, which can be used as an alternative herbal immunomodulator to suppress or reduce viral infections. This study evaluates the effect of giving areca nut seeds based on the hematological profile of carbon ink-induced male mice. Areca seed metabolites were extracted using the maceration method with 70% ethanol solvent. The research method was carried out *in vivo*, using Swiss-Webster strain mice, and grouped into five treatment groups: positive control, negative control, doses of areca seed extract 0.5 mg/20grBW, 1mg/20grBW and 2mg/20grBW—antigen induction using carbon clearance method. Blood sampling was carried out on the 8th day, and the test animals' blood profile was observed at 0 and 15 minutes. The parameters observed were the number of leukocytes and lymphocytes. The results showed that the administration of areca seed ethanol extract to mice affected leukocyte and lymphocyte counts at the 0th and 15th minute of observation. Areca seed

extract at a dose of 2 mg/20grBW and the positive control had the best immunomodulatory activity in maintaining immune system function

Keywords: Areca nut (*Areca catechu* L.), immunomodulator, leukocytes, lymphocytes.

## **Pendahuluan**

Di masa pandemi Covid-19 selain penggunaan masker, dibutuhkan juga imunomodulator sebagai peningkat kekebalan tubuh dalam menekan infeksi virus. Salah satu upaya dalam meningkatkan imunitas dapat dengan mengkonsumsi vitamin maupun herbal yang berkhasiat sebagai imunomodulator (Wicaksono et al., n.d.). Definisi imunomodulator yaitu suatu proses respon yang mampu menstimulasi sistem imun tubuh sehingga meningkatkan aktivitas sistem imun dalam melawan infeksi. Imunomodulator tergolong atas imunostimulan yang berfungsi untuk meningkatkan fungsi dan aktivitas sistem imun sedangkan immunosupresan yang dapat menghambat aktivitas sistem imun (Jeanette Silvia Mataheru; Adrien Jems Akiles Unitly, 2020).

Leukosit (sel darah putih) adalah salah satu komponen sel imun yang berperan di dalam pertahanan tubuh atau sistem imun. Limfosit merupakan bagian dari leukosit yang diproduksi oleh sumsum tulang. Pada saat tubuh terinfeksi patogen, limfosit akan melawan seluruh virus, bakteri, maupun sel berbahaya lainnya yang masuk ke dalam tubuh. Limfosit mempunyai kemampuan untuk dapat mengingat seluruh jenis antigen yang pernah dilawannya dengan menghasilkan antibodi (Akbari et al., 2020). Sehingga apabila antigen yang sama masuk ke dalam tubuh kembali, akan cepat dihambat oleh limfosit. (Luhurningtyas et al., 2020)

Biji pinang (*Areca catechu* L.) dapat digunakan sebagai herbal yang mampu meningkatkan imunitas tubuh serta meningkatkan respon tubuh terhadap patogen atau bakteri. Biji pinang memiliki kandungan metabolit sekunder flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin. Senyawa aktif yang dominan dalam biji pinang ini yaitu tanin dan alkaloid (Tarique et al., 2021). Tanin dapat meningkatkan aktivitas fagositosis dari makrofag untuk menghancurkan mikroba. Senyawa alkaloid merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam mengatur respon imun, meningkatkan proliferasi & fungsi sel T, sel B, dan Natural Killer Cell (NK Cells). Flavonoid mempunyai aktivitas imunostimulan dengan meningkatkan proliferasi limfosit dan aktivasi makrofag (Maleki et al., 2019) (Hosseinzade et al., 2019).

Pada penelitian ini digunakan metode induksi hewan uji menggunakan metode bersihan karbon. Uji ini merupakan respon non spesifik untuk mengetahui aktivitas fagositosis sel makrofag terhadap karbon sebagai zat asing (antigen). Jumlah karbon akan berkurang di dalam darah seiring bertambahnya waktu, karena ada peristiwa fagositosis oleh sel-sel leukosit (Zuhra, 2022). Peneliti tertarik melakukan uji imunomodulator pada ekstrak biji pinang berdasarkan profil hematologi hewan uji yang diinduksi tinta karbon. Parameter yang diamati adalah perubahan jumlah leukosit dan pada hewan uji yang diinduksi tinta karbon dengan pemberian ekstrak biji pinang selama 7 hari. Selain itu pemanfaatan biji pinang sebagai komoditas tanaman obat masih

tergolong rendah. Sehingga diharapkan dari hasil penelitian ini dapat mengetahui kemampuan ekstrak biji pinang sebagai imunomodulator herbal yang mendukung kemandirian bahan baku obat di Indonesia.

## Metode Penelitian

### 1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian antara lain *rotary evaporator* (RE-2000E), *waterbath*, *blood analyzer*, *microtube* (0,5 ml), pipet tetes, kandang dan tempat makan minum hewan uji, *Muffle furnace* (Thermolyte), *Moisture balance* (Ohaus), beker glass (Iwaki 100ml), *spuid intravena* (Onemed), ayakan mesh no. 40, blender (Philips), oven (Memmert), corong gelas (iwaki), micropipet, cawan porselen, kertas saring, gelas ukur (Herma 100ml), timbangan hewan, timbangan analitik (Ohaus), *enlermeyer* (Iwaki).

### 2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian antara lain Biji pinang yang diperoleh di STT Kanaan Ungaran, mencit putih jantan 25 ekor galur *Swiss webster*, fitofarmaka imunostimulan *Phyllanthus niruri* L (Apotek Ngudi Waluyo), CMC Na 0,1%, tinta cina (Pelikan 4001), etanol 70% (Indrasari), aquadest, baku dragondroff, baku sitroborat, identifikasi KLT: etil asetat, n-heksan, silica gel GF<sub>254nm</sub>, Uji Tabung: Pemeriksaan alkaloid: asam klorida, LP Mayer, LP Dragondroff, Peme

### 3. Ekstraksi dan identifikasi metabolit sekunder ekstrak biji pinang

Metabolit sekunder biji pinang diekstrak menggunakan metode maserasi. Langkah pertama yaitu 500 g serbuk simplisia direndam didalam 3750 ml etanol 70% selama 3 hari dan diremaserasi dengan 1250 ml pelarut etanol 70% selama 2 hari. Maserat dikumpulkan dan dipekatkan menggunakan rotary evaporator, kemudian dikentalkan menggunakan *waterbath* dengan suhu 50°C. Identifikasi metabolit sekunder menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Pengujian dengan KLT menggunakan fase diam silika gel GF 254 dan fase gerak yang digunakan perbandingan n-heksan : etil asetat (1:9). Reagen semprot pada identifikasi alkaloid menggunakan pereagen Dragendroff dan identifikasi tanin menggunakan Sitroborat. Pengamatan noda dilakukan dengan sinar tampak, lampu UV 254 nm dan UV 366 nm.

### 4. Pengujian profil darah hewan uji dengan metode induksi tinta karbon

Penelitian yang dilakukan telah lolos pengujian Komisi Etik Penelitian Universitas Ngudi Waluyo dengan Nomor : 46/KEP/EC/UNW/2022. Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan galur *Swiss webster* dengan berat badan rata-rata 20-30 gram, umur 2-3 bulan sebanyak 25 ekor. Hewan uji dan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan dosis 1, kelompok perlakuan dosis 2, dan kelompok perlakuan dosis 3. Berdasarkan rumus Federer, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor hewan uji. Berikut adalah pengelompokkan hewan uji dan perlakuannya:

1. kontrol negatif: hewan uji diberikan CMC Na 0,1% secara peroral

2. kontrol positif : hewan uji diberikan sediaan fitofarmaka *Phyllanthus niruri* L sebanyak 9,1 mg/20 gram BB secara per oral
3. kelompok perlakuan dosis 1 : hewan uji diberikan ekstrak biji pinang dengan dosis sebesar 0,5 mg/ 20 gram BB secara per oral
4. kelompok perlakuan dosis 2 : hewan uji diberikan ekstrak biji pinang dengan dosis sebesar 1 mg/20 gram BB secara per oral
5. kelompok perlakuan dosis 3 : hewan uji diberikan ekstrak biji pinang dengan dosis sebesar 2 mg/ 20 gram BB secara per oral.

Penentuan variasi ketiga dosis ekstrak biji pinang berdasarkan hasil penelitian (Suhatri, 2011) tentang aktivitas stimulant sistem saraf pusat ekstrak biji pinang. Setiap kelompok diberikan perlakuan sekali sehari selama 7 hari secara per oral, namun hewan uji tetap diberikan makan dan minum secara per oral selama masa pengujian berlangsung. Pada hari ke-8, semua mencit disuntikan tinta karbon secara intravena melalui pembuluh darah ekor sebanyak 0,1 ml. Kemudian darah mencit diambil melalui ekor pada menit ke-0 dan menit ke-15 lalu ditampung pada microtube 0,5 ml. Darah yang telah diperoleh dianalisis menggunakan alat *hematology analyzer*.

#### 5. Analisa data

Data yang diperoleh dibuat dalam bentuk tabel dan dilanjutkan dengan analisis secara statistik menggunakan software SPSS dengan metode uji ANOVA untuk menentukan perbedaan rata-rata kelompok. Jika terdapat perbedaan, dilanjutkan uji *Pos Hoc Tukey HSD* untuk melihat perbedaan nyata antar kelompok uji. Data yang tidak normal dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis* untuk menentukan perbedaan rata-rata diantara kelompok, dan dilanjutkan uji *Post Hoc Wilcoxon*.

### Hasil dan Pembahasan

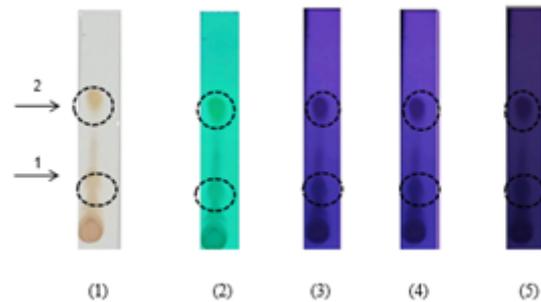
Bahan utama yang digunakan adalah biji pinang. Biji pinang diperoleh dari STT Kanaan Ungaran. Determinasi tumbuhan biji pinang dilakukan di Laboratorium Ekologi dan Biosistematik Departemen Biologi Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro Semarang. Hasil determinasi menunjukkan bahwa sampel tumbuhan yang digunakan adalah benar tumbuhan pinang, dengan kunci determinasi biji pinang adalah sebagai berikut: 1b-3b-4b-6b-7b-8b-(Famili21.Palmae/Palmae)-3b-4b-6b-7a-8a(Genus *Areca*)-Species: *Areca catechu* L.



Gambar 1. Buah pinang (*Areca catechu* L.)

Identifikasi senyawa metabolit sekunder ekstrak biji pinang menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menunjukkan adanya senyawa tanin dan alkaloid. Pengamatan noda diamati dibawah lampu UV dengan panjang gelombang pendek (254 nm) dan panjang gelombang panjang (366 nm). Identifikasi senyawa alkaloid

menunjukkan warna coklat kekuningan pada bercak dan senyawa tanin memberikan warna coklat pada bercak plat kromatogram (**Gambar 2**). Fase gerak yang digunakan adalah n-heksan : etil asetat (1:9). Pemilihan fase gerak ini didasarkan pada kemampuan untuk meluluskan senyawa. N-heksan adalah eluen yang bersifat non polar dan etil asetat bersifat polar. Berdasarkan hasil pola kromatogram, fase gerak n-heksan : etil asetat dengan tingkat kepolaran yang berbeda menghasilkan pemisahan yang baik. Pemilihan n-heksan : etil asetat ini juga mampu memisahkan senyawa non polar, semipolar maupun polar, sehingga bercak hasil elusi dapat diidentifikasi golongan senyawanya ((Forestryana et al., 2020.)



**Gambar 2.** Pola kromatogram ekstrak biji pinang menggunakan fase gerak n-heksan:etil asetat (1:9). Keterangan: (1) Pengamatan visual, (2) Pengamatan dibawah lampu UV 254 nm, (3) Pengamatan dibawah lampu UV 366 nm, (4) Pengamatan setelah disemprot reagen Sitroborat, (5) Pengamatan setelah disemprot reagen Dragendroff.

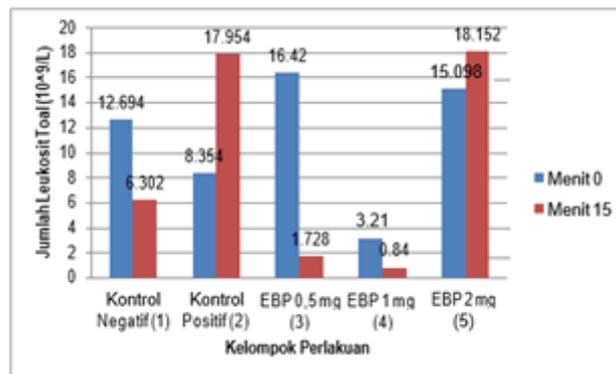
**Tabel 1.** Nilai Rf metabolit sekunder ekstrak etanol biji pinang

Spot	Nilai Rf	Warna Bercak					Dugaan Senyawa
		Visual	UV 254 nm	UV 366 nm	Disemprot Sitroborat (366 nm)	Disemprot Dragendroff (366 nm)	
1	0,33	Coklat	Coklat	Coklat	Coklat	Coklat	Tanin (Esteti, 2008)
2	0,6	Coklat	Coklat kekuningan	Coklat kekuningan	Coklat kekuningan	Kekuningan	Alkaloid (Marliana et al., 2005)

### Jumlah leukosit

Pengujian aktivitas imunomodulator ekstrak biji pinang dapat ditunjukkan berdasarkan hasil pemeriksaan rata-rata jumlah leukosit. Pada saat terjadi infeksi, leukosit akan melindungi tubuh terhadap invasi benda asing, termasuk virus dan bakteri. Pada saat terjadi infeksi maupun kerusakan jaringan, akan mengakibatkan peningkatan jumlah leukosit(Mardiah et al., 2019). Pemberian kontrol positif, kontrol negatif dan ekstrak biji pinang (EBP) dosis 0,5, 1, dan 2 mg/20grBB menunjukkan hasil yang bervariasi terhadap peningkatan jumlah leukosit di menit ke-0 dan menit ke-15. Hasil rata-rata jumlah leukosit pada kelompok uji dapat dilihat pada **Gambar 3**. Pada menit ke-0, kelompok

kontrol negatif, EBP 0,5 mg/20grBB, dan EBP 2 mg/20grBB menghasilkan peningkatan leukosit diatas normal, dimana rata-rata range normal leukosit pada mencit adalah 0,8-6,8. Hal ini karena terjadi tingkat imunitas yang muncul untuk melawan antigen sehingga ada respon tubuh untuk meningkatkan jumlah sel darah putih. Pada kelompok kontrol positif dan EBP 1mg/20grBB menunjukkan jumlah leukosit yang rendah dibandingkan ketiga kelompok lainnya. Hal ini dapat disebabkan karena jumlah leukosit dalam sirkulasi mudah dan cepat berubah oleh stimulasi selama beberapa menit sampai beberapa jam (Harahap et al., 2019).



**Gambar 3.** Jumlah leukosit total pada menit ke-0 dan ke-15 pada kelompok uji

Pada menit ke-15, kelompok kontrol positif dan EBP 2mg/20grBB menghasilkan peningkatan jumlah leukosit yang lebih tinggi. Kelompok perlakuan yang mengalami penurunan leukosit dimenit ke-15 yaitu pada kelompok kontrol negatif, EBP 0,5 mg/20grBB dan EBP 1 mg/20grBB. Penurunan jumlah leukosit dari setiap perlakuan kemungkinan karena pengaruh biokimia tubuh yang sama, ketika dimasukkan kedalam tubuh hewan reaksinya sama, selain itu dapat disebabkan oleh migrasi leukosit dari darah perifer ke jaringan yang membutuhkan (Mardiah et al., 2019).

**Tabel 2.** Hasil analisa statistika leukosit total

Parameter	Asymp. Sig	Keterangan
Leukosit menit 0	.000	berbeda bermakna
Leukosit menit 15	.007	berbeda bermakna

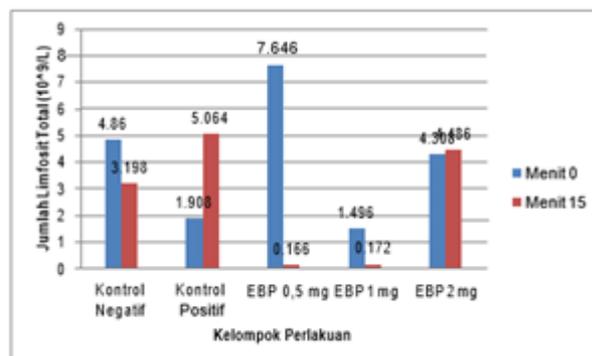
Keterangan : P < 0,05 menunjukkan hasil berbeda bermakna  
P > 0,05 menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna

Jumlah total leukosit pada menit ke-0 dan ke-15 dianalisis secara statistik. Hasil uji menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara jumlah leukosit total pada menit ke-0 dan ke-15. Jumlah total leukosit meningkat seiring dengan meningkatnya dosis yang diberikan. Jumlah total leukosit yang berada pada batas normal menunjukkan sistem imun memproduksi leukosit yang cukup di dalam sirkulasi darah untuk melawan infeksi. Penggunaan ekstrak biji pinang efektif untuk meningkatkan sistem imun tubuh (Zikriah, 2014).

### Jumlah Limfosit

Jumlah total limfosit pada kelompok perlakuan kontrol negatif, EBP 0,5 mg/20grBB dan EBP 1 mg/20grBB di menit ke-0 menunjukkan hasil yang cukup tinggi dan kisaran normal limfosit pada mencit jantan (range normal : 0,7 – 5,7), namun mengalami

penurunan jumlah total limfosit pada menit ke-15. Penurunan jumlah limfosit ini dapat disebabkan oleh distribusi limfosit ke jaringan (Mardiah *et al.*, 2019). Hal ini berbeda dengan kelompok kontrol positif dan EBP 2 mg/20grBB yang menunjukkan peningkatan jumlah total limfosit pada menit ke-15. Persentase limfosit meningkat seiring dengan meningkatnya dosis yang diberikan. Respon ini juga membuktikan bahwa ekstrak biji pinang dosis 2 mg/20grBB mampu berperan sebagai peningkat proliferasi limfosit yang sebanding aktivitasnya dengan kontrol positif *Phylalantus niruri* L.



**Gambar 4. Hasil rata-rata jumlah limfosit total**

Jumlah total limfosit pada menit ke-0 dan ke-15 dianalisa secara statistik. Hasil uji menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna jumlah total limfosit menit ke-0 pada semua kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan hasil analisa statistik, terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara masing-masing kelompok perlakuan pada jumlah total limfosit menit ke-15.

**Tabel 7. Hasil analisa statistika limfosit total**

Parameter	Asymp. Sig	Keterangan
Limfosit menit 0	.757	tidak berbeda bermakna
Limfosit menit 15	.000	berbeda bermakna

Keterangan :  $P < 0,05$  menunjukkan hasil berbeda bermakna

$P > 0,05$  menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna

Limfosit merupakan kunci pertahanan awal terhadap sistem imun ketika mikroorganisme akan masuk kedalam tubuh (Sofiakmi *et al.*, 2014). Pada menit ke-0, tidak terjadi proliferasi limfosit sehingga tidak dapat memberikan respon imun, tetapi akan aktif pada menit ke-15, diduga pada menit ke-15 setelah pemberian antigen pada mencit, respon sel limfosit memberikan hasil yang paling aktif berperan membunuh antigen yang masuk dalam tubuh dengan mekanisme fagositosis. Peningkatan limfosit dapat diindikasikan bahwa ekstrak etanol biji pinang mampu berperan sebagai imunostimulator (Faris, M, 2020). Mekanisme ekstrak etanol biji pinang terhadap sistem imun diduga dengan cara meningkatkan aktivasi dan proliferasi limfosit untuk meningkatkan proses fagositosis. Hal ini dipengaruhi karena adanya metabolit sekunder alkaloid dan tanin yang terdapat pada biji pinang (Munasir, 2016).

### Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diketahui bahwa ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) dosis 0,5mg/20grBB, 1mg/20grBB, dan 2mg/20grBB mempunyai aktivitas imunomodulator

dengan mempengaruhi peningkatan total leukosit dan limfosit pada hewan uji.

#### Daftar Pustaka

- Akbari, H., Tabrizi, R., Lankarani, K. B., Aria, H., Vakili, S., Asadian, F., Noroozi, S., Keshavarz, P., & Faramarz, S. (2020). The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sciences*, 258(June), 118167. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118167>
- Forestryana, D., Tinggi Ilmu Kesehatan Borneo Lestari Banjarbaru Jl Kelapa Sawit, S., Berkat Banjarbaru, B., Selatan, K., Studi Farmasi, P., MIPA Universitas Lambung Mangkurat Jl Brigjen Hasan Basri, F. H., Utara, B., Banjarmasin, K., & Selatan Corresponding Author, K. (n.d.). Skrining Fitokimia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Etanol Daun Jeruju (*Hydrolea Spinosa L.*). *Journal.Uniga.Ac.Id*. Retrieved April 9, 2023, from <https://journal.uniga.ac.id/index.php/JFB/article/view/859>
- Harahap, N., I. (2019). Pengaruh aktifitas fisik aerobik dan anaerobik terhadap jumlah leukosit pada Mahasiswa Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Medan. *Jurnal.Unimed.Ac.Id*, 1(2). <https://jurnal.unimed.ac.id/2012/index.php/so/article/view/7785>
- Hosseinzade, A., Sadeghi, O., Biregani, A. N., Soukhtehzari, S., Brandt, G. S., & Esmailzadeh, A. (2019). Immunomodulatory effects of flavonoids: Possible induction of T CD4+ regulatory cells through suppression of mTOR pathway signaling activity. *Frontiers in Immunology*, 10(JAN), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00051>
- Jeanette Silvia Mataheru; Adrien Jems Akiles Unitly. (2020). Kajian pemberian ekstrak etanol rumput kebar (*Biopythum petersianum Klotzsch*) terhadap diferensiasi leukosit tikus *Rattus novergicus* terpapar asap rokok. *Jurnal Kalwedo Sains*, 1(2), 74–83.
- Luhurningtyas, F. P., Dyahariesti, N., & M, S. F. E. (2020). Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Biji Karika (*Carica pubescens* Lenne K. Koch) terhadap Peningkatan Aktivitas Fagositosis pada Mencit Putih Swiss Webster. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 2(1), 27–34. <https://doi.org/10.15408/pbsj.v2i1.14436>
- Faris, M 2020, Potensi imunodulator ekstrak cengkeh pada kadar limfosit dan makrofag sebagai mekanisme pertahanan tubuh. *Journal.Uii.Ac.Id*. Retrieved April 9, 2023, from <https://journal.uui.ac.id/khazanah/article/view/16847>
- Maleki, S. J., Crespo, J. F., & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, 299, 125124. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2019.125124>
- Mardiah, M., Nur'utami, D. A., & Hastuti, A. (2019). Pengaruh Pemberian Serbuk Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus Sabdariffa L.*) Terhadap Sistem Imun Tikus Sprague Dawley. *Jurnal Agroindustri Halal*, 5(1), 017–029. <https://doi.org/10.30997/jah.v5i1.1676>
- Munasir, 2016, Respons imun terhadap infeksi bakteri. *Saripediatri.Org*. Retrieved April 9, 2023, from <https://saripediatri.org/index.php/saripediatri/article/download/1014/944>
- Suhatri, yimmi Syavardie, Z. R. (2011). Aktifitas Stimulan Sistim Saraf Pusat Ekstrak

- Biji Pinang ( *Areca Catechu*, L ) Terhadap Mencit Putih ( *Mus Musculus*, L). *Kesehatan*, 3(1), 22–27.
- Tarique, A. A., Paramdeep, M., Farogh, B., Arshiya, A., Shoaib, S., Shariq, A. M., & Parveen, S. (2021). *Areca catechu*: A phytopharmacological legwork. *Wiley Online Library*, 2(2), 163–183. <https://doi.org/10.1002/fft2.70>
- Wicaksono, A. B., Yuliasuti, F., Made, N., & Nila, A. (n.d.). Tingkat Pengetahuan Dan Perilaku Swamedikasi Masyarakat Pada Masa Pandemi Covid-19 Di Kota Magelang. *Ejournal.Unimugo.Ac.Id*, 2022(1), 66–73. Retrieved March 29, 2023, from <http://ejournal.unimugo.ac.id/jfks/article/view/750>
- Zikriah. (2014). Uji imunomodulator ekstrak etanol jinten hitam (*Nigella sativa* L.) Terhadap Jumlah Total Leukosit, Persentase Limfosit, Persentase Monosit dan Kadar INTERLEUKIN-1 $\beta$  Pada Mencit BALB/c. *UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*.
- Zuhra, S. A. (2022). Uji Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Valetton dan Zipp) Pada Mencit Dengan Metode Bersihan Karbon. In *Efektifitas Penyuluhan Gizi pada Kelompok 1000 HPK dalam Meningkatkan Pengetahuan dan Sikap Kesadaran Gizi*.