

PEMBERIAN FILTRAT BUAH PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP TITER IMUNOGLOBULIN G (IgG) PADA KELINCI JANTAN (*Orytolagus cuniculus*) DENGAN TEKNIK HEMAGLUTINASI

Ni Luh Gita Dewi Lestari¹, Ida Bagus Rai Wiadnya², Lale Budi Kusuma Dewi³
¹⁻³Jurusan Analis Kesehatan, Poltekkes Kemenkes Mataram, Indonesia

Article Info

Article history:

Received Jan 5th, 2016

Revised Jan 20th, 2017

Accepted Feb 23th, 2017

Keyword:

Papaya Fruit,
Immunoglobulin G,
Rabbit

ABSTRACT

*The immune system is an important defense system for the body against infection by microorganisms. Enhancement of immunity can be done by using ingredients that can stimulate the immune system, one of which is flavonoids and alkaloids found in young papaya fruit (*Carica papaya L.*) that can increase differentiation and proliferation of B lymphocytes which are very important in regulating the number of immunoglobulins. The aim of the study was to determine the effect of papaya fruit filtrate (*Carica papaya L.*) on immunoglobulin G (IgG) titers in the kelincijantan (*Orytolagus cuniculus*). The research design was the Experiment Drive using the Posttest Control Design Group, with a 16 unit rabbit experimental unit. Data collected in the form of IgG titers without papaya fruit filtrate and with papaya fruit filtrate (*Carica papaya L.*) with concentrations of 25%, 50% and 75%. The results of the study showed that the average IgG examination results in rabbits without papaya fruit filtrate was 0, in papaya filtrate the concentration of 25% on the average IgG titre was 0, on papaya filtrate the concentration of 50% on the IgG titers was 0.35 and on the papaya filtrate the concentration was 75 % is 1.25. The data obtained were analyzed using the Kruskal Wallis test with a confidence level of 95% ($\alpha = 0.05$) indicating that the probability was $0.002 < 0.05$. Conclusion, There is a significant effect of papaya fruit filtrate (*Carica papaya L.*) on IgG titers in male rabbits (*Orytolagus cuniculus*) with the hemagglutination technique*

ABSTRAK

Sistem imun merupakan sistem pertahanan penting bagi tubuh terhadap infeksi oleh mikroorganisme. Peningkatan imunitas dapat dilakukan dengan menggunakan bahan-bahan yang dapat merangsang sistem imun, salah satunya adalah flavonoid dan alkaloid yang terdapat dalam buah pepaya muda (*Carica papaya L.*) yang mampu meningkatkan diferensiasi dan proliferasi limfosit B yang sangat penting dalam mengatur jumlah imunoglobulin. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh filtrat buah pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap titer imunoglobulin G (IgG) pada kelincijantan (*Orytolagus cuniculus*). Desain penelitian adalah True Eksperimen menggunakan Posttest Control Grup Desain, dengan unit percobaan 16 ekor kelinci. Data yang dikumpulkan berupa titer IgG tanpa filtrat buah pepaya dan dengan filtrat buah pepaya (*Carica papaya L.*) dengan konsentrasi 25%, 50% dan 75%. Hasil penelitian dimana rerata hasil pemeriksaan IgG pada kelinci tanpa filtrat buah pepaya adalah 0, pada filtrat buah pepaya konsentrasi 25% rerata titer IgG adalah 0, pada filtrat buah pepaya konsentrasi 50% rerata titer IgG adalah 0,35 dan pada filtrat buah pepaya konsentrasi 75% adalah 1,25. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) menunjukkan bahwa probabilitasnya $0,002 < 0,05$. Kesimpulan, Ada pengaruh yang signifikan filtrat buah pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap titer IgG pada kelinci jantan (*Orytolagus cuniculus*) dengan teknik hemaglutinasi.

Kata kunci : Buah Pepaya; Imunoglobulin-G; Kelinci

Pendahuluan

Sistem imun bekerja untuk melindungi tubuh dari infeksi oleh mikroorganisme, membantu proses penyembuhan dalam tubuh, dan membuang atau memperbaiki sel-sel yang rusak apabila terjadi infeksi atau cedera (Corwin, 2009). Pada individu normal, sebagian besar infeksi berlangsung dalam waktu yang terbatas dan menyebabkan sedikit sekali kerusakan yang permanen karena sistem imun melawan agen infeksi dengan mengendalikan atau menghancurkannya (Wahab dan Julia, 2002).

Kondisi lingkungan dan gaya hidup saat ini dipenuhi oleh stres, cuaca yang tidak menentu, pola makan tidak sehat, kurang berolahraga dan polusi menyebabkan penurunan imunitas tubuh dan gagalannya respon imun bereaksi secara adekuat. Faktor tersebut dapat menyebabkan mudahnya agen infeksi masuk ke dalam tubuh setiap saat menimbulkan kerusakan jaringan atau penyakit mulai dari flu, diare, batuk, dan demam hingga penyakit yang lebih serius, sehingga diperlukan peningkatan imunitas (Hendarsula, 2011).

Peningkatan imunitas dapat dilakukan dengan cara memperbaiki fungsi sistem imun menggunakan bahan-bahan yang merangsang sistem imun tersebut yang disebut imunostimulator. Imunostimulan dapat memperkuat ketahanan tubuh secara alami dalam hal melawan berbagai infeksi virus dan bakteri atau untuk membantu dalam pengobatan penyakit yang berhubungan dengan penekanan sistem imun seperti kanker, SARS, AIDS, dan lainnya. Imunostimulator bekerja dengan cara menstimulasi faktor utama sistem imun, antara lain melalui fagositosis, sistem komplemen, pelepasan interferon α dan γ , limfosit T dan B, sintesis antibodi spesifik dan sitokin. (Hendarsula, 2011).

Peningkatan imunitas dapat dengan terapi pemberian obat-obatan herbal untuk meminimalisir adanya efek buruk obat maupun resistensi target. Obat-obatan herbal dapat berasal dari buah, sayur maupun tanaman yang memiliki kandungan sebagai imunostimulator. Penelitian Fihiruddin tahun 2016 menyatakan bahwa peptide dalam kubis (*Brassica oleraea*) memiliki efek sebagai imunostimulator yaitu dengan meningkatkan titer IgG, sehingga peneliti tertarik untuk mencari senyawa lain yang memiliki bioaktivitas sebagai imunostimulator. Pada penelitian bahan alami lain yang mengandung flavonoid memiliki kemampuan untuk meningkatkan sistem imun dan alkaloid bersifat sebagai imunostimulan. Sebuah penelitian mengenai fungsi imunitas seluler yang dilakukan secara *in vivo* pada mencit membuktikan bahwa senyawa flavonoid dapat memicu proliferasi limfosit, meningkatkan jumlah sel T dan meningkatkan aktivitas IL-2 (Nugroho, 2012).

Buah pepaya mengandung vitamin C, beta karoten, likopen dan vitamin E sebagai antioksidan yang dapat melawan stres oksidatif serta mengandung flavonoid dan alkaloid yang berperan sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai imunostimulan. Mekanisme alkaloid dan flavonoid fenolik sebagai imunostimulator pada pepaya kurang lebih sama seperti mekanisme pada tanaman yang mengandung senyawa ini, yaitu meningkatkan aktivitas IL-2 dan proliferasi limfosit, IL-2 yang dihasilkan oleh sel-T *helper* secara bersama-sama mendorong diferensiasi dan proliferasi limfosit-B. Diferensiasi limfosit-B sangat penting untuk tahap perkembangan dalam mengatur jumlah imunoglobulin (Ig) yang dihasilkan (Sholikhah, 2015).

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *True Eksperimental* yaitu dengan melakukan randomisasi artinya pengelompokan anggota kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dilakukan berdasarkan acak atau random. Kemudian diberikan perlakuan terhadap kelompok eksperimen dan terdapat kelompok kontrol. Dengan rancangan penelitian *Posttest Control Group Desain* yaitu dilakukan pengukuran setelah pemberian perlakuan terhadap kelompok eksperimen menerima perlakuan dan kelompok kontrol yang tidak menerima perlakuan atau intervensi. Hasil pengukuran terhadap kelompok perlakuan kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Purposive Sampling* yaitu pengambilan sampel yang didasarkan pada suatu pertimbangan atau kriteria tertentu yang dibuat oleh peneliti sendiri (Notoatmodjo, 2005). Data dari variabel bebas berupa filtrat buah pepaya mentah dalam berbagai variasi konsentrasi, dengan kriteria tingkatan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% variabel terikat berupa kadar IgG dari berbagai pengenceran $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, $\frac{1}{32}$, $\frac{1}{64}$, $\frac{1}{128}$, $\frac{1}{256}$ dan $\frac{1}{512}$.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah; Pipet ukur, mikro pipet, *blue tip*, *yellow tip*, tabung reaksi, spuit 1 ml dan 3 ml, beker gelas, Inkubator, *Centrifuge*, rak tabung reaksi, neraca analitik, *blender*, kasa steril, gelas ukur, timbangan hewan coba, cawan petri, bahan / pereaksi yang digunakan larutan PBS pH

7, EDTA 4%, filtrat buah pepaya, kelinci, *Aquadest*, alkohol 70%, kapas, plester dan sel darah merah domba 2% (SDMD 2%).

Hasil Penelitian

Titer dari uji hemaglutinasi untuk mengetahui aktivitas imunoglobulin G (IgG) kelinci tanpa pemberian filtrat buah pepaya dan dengan pemberian filtrat buah pepaya konsentrasi 25%, 50%, dan 75% dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Titer IgG Serum Kelinci setelah Pemberian Filtrat Buah Pepaya Muda (*Carica papaya L.*)

Replikasi	Titer imunoglobulin G (IgG)				Konversi [2 log (titer) + 1]			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
1	0	0	1/8	1/16	0.00	0.00	0.80	1.40
2	0	0	1/4	1/16	0.00	0.00	0,20	1.40
3	0	0	1/4	1/8	0.00	0.00	0,20	0.80
4	0	0	1/4	1/16	0.00	0.00	0,20	1.40
Rerata					0.00	0.00	0.35	1.25

Tabel 1. menunjukkan bahwa ada perbedaan titer imunoglobulin G pada masing-masing kelompok perlakuan, pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan filtrat buah pepaya konsentrasi 25% menunjukkan tidak adanya titer imunoglobulin G, untuk kelompok perlakuan filtrat buah pepaya dengan konsentrasi 50% menunjukkan rerata titer imunoglobulin G setelah konversi adalah 0.35, dan untuk kelompok perlakuan filtrat buah pepaya dengan konsentrasi 75% menunjukkan rerata titer imunoglobulin G setelah konversi adalah 1.25.

Tabel 2. Uji Normalitas Data

	Konsentrasi filtrat buah pepaya	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Titer IgG Kelinci	50%	.441	4	.	.630	4	.001
	75%	.441	4	.	.630	4	.001

Dari hasil uji normalitas menunjukkan bahwa nilai P pada variabel: Filtrat buah pepaya konsentrasi 50% adalah $0,001 < 0,05$, data tidak berdistribusi normal. Filtrat buah pepaya konsentrasi 75% adalah $0,001 < 0,05$, data tidak berdistribusi normal, maka dapat disimpulkan bahwa hasil dari kelompok perlakuan semuanya tidak berdistribusi normal.

Tabel 3. Uji Homogenitas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6.000	3	12	.010

Berdasarkan hasil uji homogenitas di atas, didapatkan hasil 0,01 maka hasil dikatakan data tidak homogen ($0,010 < 0,05$). Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas didapatkan data berdistribusi tidak normal dan tidak homogen, karena data yang dianalisis berdistribusi tidak normal dan tidak homogen maka data tidak memenuhi syarat untuk uji statistik menggunakan uji parametrik, sehingga dilakukan uji nonparametrik yaitu uji Kruskal Wallispada tingkat kepercayaan 95% ($P < 0,05$). (Santoso, 2005).

Tabel 5. Uji *Kruskal Wallis*

	Titer IgG Kelinci
Chi-Square	14.521
Df	3
Asymp. Sig.	.002

Hasil uji menunjukkan bahwa nilai signifikan $P < 0,05$ yaitu 0,002. Sehingga H_0 diterima. Artinya ada pengaruh yang signifikan filtrat buah pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap titer IgG pada kelinci jantan (*Orytolagus caniculis*) dengan teknik hemaglutinasi.

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh filtrat buah pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap titer imunoglobulin G (IgG) pada kelinci jantan yang diperiksa dengan menggunakan metode hemaglutinasi. Untuk mendeteksi adanya antibodi di dalam serum secara invitro dapat dilakukan dengan uji presipitasi atau uji aglutinasi. Presipitasi lebih dapat terjadi bila antigen yang digunakan dalam bentuk antigen yang larut. Sementara aglutinasi terjadi bila antigen yang digunakan bersifat tidak larut (Radji, 2010).

Pada penelitian ini digunakan antigen sel darah merah domba yang bersifat tidak larut sehingga metode yang digunakan adalah metode hemaglutinasi (aglutinasi menggunakan sel darah merah oleh antibodi). Pemilihan hewan coba menggunakan kelinci karena pengambilan darahnya mudah yaitu melalui vena marginalis di telinga dan lebih mudah dalam pemberian perlakuan. Sebelum perlakuan kelinci ditimbang berat badannya agar memenuhi kriteria yang dibuat peneliti, kemudian diinjeksikan dengan sel darah merah domba 2% sebanyak 2 ml secara intraperitoneal, baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan.

Injeksi suatu substansi asing ke dalam mampu membuat respon imun akan menghasilkan antibodi spesifik yang muncul dalam serum sesudah beberapa waktu berlangsung. Antigen tersebut akan menyebabkan pengiriman sinyal pada sel-sel yang bertugas untuk membuat antibodi. Antibodi yang dibentuk sebagai reaksi terhadap salah satu jenis antigen mempunyai susunan asam amino yang berbeda dengan antibodi yang dibentuk terhadap antigen lain dan masing-masing hanya dapat berikatan dengan antigen yang relevan dan antibodi berfungsi sebagai adaptor yang mengikat antigen melalui *binding sitenya* yang spesifik (Effendi, 2014).

Penggunaan sel darah merah domba (SDMD) sebagai antigen karena merupakan antigen yang terbaik untuk pengujian produksi antibodi pada hewan percobaan kelinci, keutamaan SDMD dari antigen yang lain adalah SDMD mudah diperoleh dalam suspensi yang uniform dan dapat diukur, cukup stabil dan lisisnya dapat dilihat dengan mudah. Pengamatan dengan melihat aglutinasi yaitu pengenceran tertinggi dari serum darah kelinci yang masih memberikan reaksi aglutinasi positif (Effendi, 2014). Kemudian pada kelompok kontrol diberikan pakan standar, sayuran dan aquades sementara kelompok perlakuan diberikan pakan standar, sayuran dan filtrat buah pepaya dengan berbagai variasi konsentrasi yaitu 25%, 50% dan 75% selama 21 hari. Pada hari ke-7 dan hari ke-14 kelinci diinjeksi lagi dengan SDMD 2% sebanyak 1 ml dengan tujuan agar antibodi yang terbentuk makin banyak.

Pada penelitian untuk melihat efek imunostimulan filtrat buah pepaya dilakukan dengan mengukur titer IgG, karena IgG merupakan molekul efektor terbesar dalam sistem imun humoral, jumlahnya sekitar 75% dari total imunoglobulin dalam plasma darah orang sehat. Antibodi yang pertama kali muncul dalam respon imun primer adalah IgM beberapa hari setelah pemaparan. Sebaliknya IgG mulai diproduksi 6 – 7 hari setelah pemaparan antigen. Pada pemaparan tubuh berikutnya dengan antigen yang sama akan terbentuk respon imun sekunder yang menghasilkan IgG, waktu paruh IgG cukup lama yaitu 23 hari dan dapat melewati plasenta. (Prastiwi, 2015).

Pada hari ke-21 darah kelinci diambil sebanyak 2 ml melalui vena marginal ditelinga, kemudian dilakukan sentrifugasi sehingga didapatkan serum kelinci yang akan dilakukan uji hemaglutinasi. Serum tersebut dilakukan pengenceran dengan PBS pH 7,4 diawali dari pengenceran 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, dan 1/512 kemudian direaksikan dengan antigen yang merangsang pembentukannya yaitu SDMD. Diamati terjadinya aglutinasi, aglutinasi pada pengenceran tertinggi dinyatakan sebagai titer IgG, yang kemudian dikonversikan dengan rumus $[2\log(\text{titer})+1]$.

Pemeriksaan titer IgG dilakukan baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan, pada kelompok kontrol dan perlakuan titer imunoglobulin G pada kelinci adalah sama yaitu 0, begitu juga pada kelompok perlakuan dengan konsentrasi filtrat buah pepaya 25%, sedangkan pada kelompok perlakuan dengan konsentrasi filtrat buah pepaya 50% didapatkan titer imunoglobulin G yang tidak sama yaitu pada kelinci ke-1, hal ini dikarenakan konsumsi pakan dan sayur pada setiap kelinci berbeda-beda, dan tidak dilakukan penimbangan terhadap pakan dan sayur yang diberikan. Pada kelompok perlakuan dengan konsentrasi filtrat buah pepaya 75% didapatkan titer imunoglobulin G yang juga tidak sama yaitu pada kelinci ke-3, hal ini juga dikarenakan konsumsi pakan dan sayur pada setiap kelinci berbeda-beda, dan tidak dilakukan penimbangan terhadap pakan dan sayur yang diberikan serta kelinci ke-3 ini tidak terlalu suka mengonsumsi filtrat buah pepaya terlihat dari pemberian filtrat buah pepaya yang kadang tidak habis dikonsumsi. Selain itu perbedaan titer pada perlakuan yang sama dikarenakan umur dari kelinci tidak diketahui dengan pasti, pedagang kelinci hanya menyebutkan kisaran umur kelinci sehingga hal tersebut mengakibatkan biasnya penelitian.

Pada kelompok kontrol rerata titer IgG adalah 0, pada kelompok perlakuan dengan pemberian filtrat buah pepaya muda konsentrasi 25% rerata titer IgG adalah 0, pada kelompok perlakuan dengan pemberian filtrat buah pepaya muda konsentrasi 50% rerata titer IgG setelah konversi adalah 0,35, dan pada kelompok perlakuan dengan pemberian filtrat buah pepaya konsentrasi 75% rerata titer IgG setelah konversi adalah 1,25. Hal ini menunjukkan bahwa filtrat buah pepaya konsentrasi 50% dan 75% mampu meningkatkan imunoglobulin G.

Titer IgG pada kelompok kontrol dan pemberian filtrat buah pepaya konsentrasi 25% tidak terbentuk. Dengan pemberian filtrat buah pepaya jumlah IgG meningkat dapat dilihat pada pemberian filtrat buah pepaya konsentrasi 50% dan 75%. Namun konsentrasi filtrat buah pepaya 75% lebih mampu meningkatkan jumlah IgG. Hal ini disebabkan karena lama-kelamaan jumlah antigen berkurang, maka antibodi yang terbentuk atas rangsangan antigen juga berkurang. Oleh karena itu kelompok T0 yang tidak diberikan filtrat buah pepaya sebagai imunostimulator sehingga kadar IgG meningkat sangat lambat dan belum dapat terukur dengan metode hemaglutinasi. Demikian juga pada pemberian filtrat buah pepaya konsentrasi 25%, senyawa flavonoid dan alkaloid masih kurang mampu untuk meningkatkan jumlah antibodi sehingga kadar IgG meningkat lambat dan belum dapat terukur dengan metode hemaglutinasi. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kandungan flavonoid dan alkaloid dalam buah pepaya semakin tinggi pula potensinya sebagai imunostimulator.

Berdasarkan hasil uji statistik pemberian filtrat buah pepaya muda terhadap titer IgG pada kelinci memiliki perbedaan yang bermakna karena nilai probabilitasnya adalah $0,002 < 0,05$, sehingga dapat dijelaskan bahwa filtrat buah pepaya (*Caricapapaya L*) dapat meningkatkan titer imunoglobulin G. Peningkatan titer imunoglobulin G dapat disebabkan kandungan flavonoid dan alkaloid yang terkandung pada buah pepaya muda. Pepaya terbukti memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Aktivitas antioksidan ekstrak *Caricapapaya L* yang diuji menggunakan metode DPPH dinyatakan berhubungan dengan kadar fenolik dan flavonoidnya. Maisarah pada tahun 2013 menyatakan bahwa aktivitas antioksidan ekstrak metanol *Carica papaya L* terbaik adalah pada ekstrak daun muda pepaya lalu diikuti oleh ekstrak buah mentah, ekstrak buah matang, dan ekstrak biji pepaya. Fenolik merupakan senyawa utamayang memiliki aktivitas antioksidan dengan caramenetralkan lipid dari radikal bebas dan mencegah dekomposisi hidroperoksida menjadi radikal bebas sedangkan flavonoid memiliki gugus hidroksil yang dapat mendonasikan elektron dan berperan sebagai penangkal radikal bebas (Maisarah.dkk, 2013).

Penelitian terkait flavonoid dan alkaloid sebagai imunostimulator telah banyak dilakukan diantaranya dengan menggunakan infusa buah mahkota dewa, dan daun ceplukan yang terbukti mampu meningkatkan proliferasi dan diferensiasi limfosit B, sehingga mampu meningkatkan jumlah imunoglobulin (Emelda, 2015) (Effendi, 2014). Mekanisme flavonoid dan alkaloid dalam meningkatkan IgG adalah dengan meningkatkan aktivitas IL-2 dan proliferasi limfosit, IL-2 yang dihasilkan oleh sel-T *helper* secara bersama-sama mendorong diferensiasi dan proliferasi limfosit-B. Diferensiasi limfosit-B sangat penting untuk tahap perkembangan dalam mengatur jumlah imunoglobulin (Ig) yang dihasilkan (Sholikhah, 2015).

Kesimpulan

Rerata hasil pemeriksaan titer IgG pada kelinci (*Orytolagus cuniculus*) tanpa filtrat buah pepaya (*Carica papaya L.*) adalah 0. Rerata hasil pemeriksaan titer IgG pada kelinci (*Orytolagus cuniculus*) dengan filtrat buah pepaya (*Carica papaya L.*) konsentrasi 25% adalah 0. Rerata hasil pemeriksaan titer IgG pada kelinci (*Orytolagus cuniculus*) dengan filtrat buah pepaya konsentrasi (*Carica papaya L.*) 50% adalah 0.35. Rerata hasil pemeriksaan titer IgG pada kelinci (*Orytolagus cuniculus*) dengan filtrat buah pepaya konsentrasi (*Carica papaya L.*) 75% adalah 1.25. Ada pengaruh yang bermakna pada pemberian filtrat buah pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap titer IgG pada kelinci jantan (*Orytolagus cuniculus*) dengan nilai p ($0,002 < 0,05$).

Referensi

Bunyamin, A.M. 2014. Dinamika Leukosit Pada Persembuhan Tulang Dengan Implementasi Kombinasi Bifasik Kalsium Fosfat. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan. Bogor.

Corwin, E.J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. EGC. Jakarta.

Effendi, N dan Widiastuti, H. 2014. Identifikasi aktivitas imunoglobulin M (IgM) Ekstrak Etanolik Daun Ciplukan (*Physalis minima linn.*) Pada Mencit. Universitas Muslim Indonesia. Makasar.

Fihiruddin, dan Getas, I.W. 2016. Efek Imunostimulator Kubis (*Brassica oleracea*) Terhadap Titer Imunoglobulin G (Ig G) pada Kelinci yang Diinduksi Dengan Sel Darah Merah Domba. Poltekkes Kemenkes Mataram, Mataram.

Hanafiah, K.A. 2014. *Rancangan Percobaan: Teori dan Aplikasi*. Rajawali Pers. Jakarta

Maisarah, A.M., Nurul Amira, B., Asmah R., and Fauziah O. 2013. Antioxidant analysis of different parts of *Carica papaya*. *International Food Research Journal*.

Merr & L, M, Perry) Pada Tikus Putih Jantan. *Skripsi*. FMIPA Universitas Indonesia

Notoatmodjo, S. 2012. *Metode Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta. Jakarta

Nugroho, Y.A. 2012. Efek Pemberian Kombinasi Buah Sirih (*Piper betle L.*) Fruit, Daun Miyana (*Plectranthus scutellarioides (L.) R. BR.*) Leaf, Madu dan Kuning Telur Terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag. Badan Litbangkes. Jakarta

Prastiwi, R., Kisrini, Iqbal, A., Kristi, A. 2015. *Aktivitas Imunodulator Ekstrak N-Heksana, Etil Asetat, Dan Methanol Biji Jinten Hitam (Nigella sativa L.)*. Universitas Setia Budi. Solo.

Santoso, Singgih. 2005. *Mengatasi Berbagai Masalah Statistik Dengan SPSS*. Gramedia. Jakarta.

Sholikhah, A.R. 2015. Pengaruh Ekstrak Lompong (*Colocasia esculenta L.*) 30 Menit Pengukusan Terhadap Aktivitas Fagositosis dan Kadar NO (Nitrit Oksida) Mencit BALB/C Sebelum dan Sesudah Terinfeksi. Universitas Diponegoro. Semarang.

Wahab, A.S. dan Julia, M. 2002. *Sistem Imun, Imunitas, Dan Penyakit Imun*. Widai Medika. Jakarta.