

AKTIVITAS IMUNOMODULATOR REGIMEN ISOLAT MANGOSTIN, KURKUMINOID, PIPERIN, METIL SINAMAT DAN VITAMIN C DENGAN METODE CARBON CLERANCE

Novi Irwan Fauzi¹, Irma Erika Herawati^{1}, Nia Kurnia Sari¹, Muhammad Hilmi Fathurrahman¹, Adang Firmansyah², Rival Ferdiansyah², Pupung Ismayadi²*

¹Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Email: irmaerika@stfi.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas imunostimulan regimen isolat mangostin, kurkuminoid, piperin, metil sinamat dan vitamin C serta potensinya dibandingkan dengan produk serupa dengan klaim peningkat daya tahan tubuh yang telah memperoleh izin edar. Uji aktivitas imunostimulan dilakukan dengan menggunakan metode *carbon clearance*. Secara acak 30 ekor tikus jantan galur Wistar dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kontrol obat pembanding, serta kelompok dosis I, II, dan III dimana regimentasi bahan uji diberikan dengan dosis berturut-turut 7,2; 72; 720 mg/kg. Perlakuan diberikan selama 6 hari, kemudian suspensi karbon dosis 0,5 mL/BB diberikan secara intra vena. Cuplikan darah dari vena ekor pada menit ke 5, 10, dan 15 dilakukan pengukuran absorbansi dengan menggunakan spektrofotometer Uv-Vis pada panjang gelombang 650 nm. Konstanta fagositosis dan Indeks Fagositosis (IF) ditetapkan untuk menilai aktivitas imunostimulan. Hasil uji menunjukkan konstanta fagositosis bahan uji menunjukkan pola yang lebih cepat dalam mengeliminasi karbon dibandingkan kelompok kontrol normal dan obat pembanding. Bahan uji juga memiliki nilai IF > 1,5 yang merupakan kategori imunostimulan kuat. Potensi aktivitas imunostimulan regimentasi isolat mangostin, kurkuminoid, piperin, metil sinamat, dan vitamin C hampir dua kali lipat lebih baik dibandingkan obat pembanding yang digunakan pada penelitian ini.

Kata Kunci: Mangostin, Kurkuminoid, Piperin, Metil Sinamat, Imunostimulan.

ABSTRACT

This study was determined the immunostimulant activity of mangostin, curcuminoids, piperine, methyl cinnamate and vitamin C compared to similar products. Immunostimulation activity test was conducted using the carbon clearance method. Wistar rats were randomly divided into 5 groups, namely the normal control group, the comparative drug control group, and dose groups I, II, and III where the test material regimen was given at doses of 7.2; 72; 720 mg/kg respectively. The treatment was given for 6 days, then a carbon suspension dose of

0.5 mL/BW was given intravenously. Blood samples from the tail vein at minutes 5, 10, and 15 were measured for absorbance using a UV-Vis spectrophotometer at 650 nm. The phagocytosis constant and the Phagocytosis Index (IF) were determined to assess immunostimulant activity. The test results showed that the phagocytosis constant of the test material showed a faster pattern in eliminating carbon compared to the normal control group and the reference drug. The test material also had an IF value > 1.5 which is a strong immunostimulant category. The potential immunostimulant activity of the regimentation of mangostin, curcuminoids, piperine, methyl cinnamate, and vitamin C was almost twice as good as the reference drug used in this study.

Keywords: *Mangostin, Curcuminoid, Piperine, Methyl cinnamate, Immunostimulant.*

PENDAHULUAN

Imunomodulator adalah suatu senyawa yang dapat mempengaruhi kualitas dan intensitas dari respon imun. Pengaruh imunomodulator pada sistem imun diantaranya dapat meningkatkan sistem imun dengan cara menstimulasinya (*immunostimulant*), memperbaiki fungsi sistem imun (*immunorestitution*) atau menekan/menormalkan reaksi imun yang tidak normal (*immunosuppressant*)⁽¹⁾. Jadi, kualitas dan intensitas sistem imun dapat ditingkatkan dengan pemberian suatu senyawa yang memiliki aktivitas immunostimulan⁽²⁾. Sehingga dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada penyakit yang disebabkan oleh

gangguan terhadap respon imun seperti imunodefisiensi infeksi dan juga sebagai pencegahan terhadap penyakit yang disebabkan oleh infeksi dengan meningkatkan daya tahan tubuh⁽³⁾.

Indonesia memiliki keanekaragaman tumbuhan yang banyak diteliti untuk mendapatkan zat-zat yang bermanfaat dalam pengobatan. Senyawa aktif dari tanaman obat ini sering disebut dengan metabolit sekunder⁽⁴⁾.

Metabolit sekunder merupakan senyawa yang dihasilkan oleh makhluk hidup yang berfungsi untuk membantu proses pertahanan diri terhadap kondisi lingkungan sekitar serta organisme lain baik tanaman ataupun hewan pengganggu. Sehingga

kandungan metabolit sekunder yang dihasilkan suatu tumbuhan spesifik pada tanaman. Kandungan metabolit sekunder tergantung dari berbagai faktor biotik maupun nonbiotik. Banyak penelitian yang membuktikan bahwa metabolit sekunder memiliki aktivitas farmakologis⁽⁵⁾.

Beberapa metabolit sekunder yang terkandung di dalam tanaman, sudah berhasil diisolasi dan potensial sebagai imunostimulan diantaranya kurkuminoid, mangostin, dan piperin.

Kurkuminoid berasal dari tanaman Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb), dimana merupakan salah satu dari sembilan tumbuhan obat unggulan di Indonesia⁽⁶⁾. Potensi kurkuminoid sebagai imunostimulan dalam meningkatkan daya tahan tubuh didapat dari hasil review literatur dari Srivastava⁽⁷⁾ mengenai aktivitas imunomodulator dan efek terapi kurkumin menyebutkan bahwa dengan dosis 40 mg/kg kurkumin menunjukkan aktivitas imunomodulator dengan mempengaruhi aktivitas sel-sel fagositik, sel T dan sel B.

Potensi mangostin dalam

meningkatkan daya tahan tubuh telah dilaporkan oleh Devina⁽⁸⁾ yang melaporkan bahwa pemberian α -mangostin 10 mg per oral selama 6 hari pada hewan uji merupakan dosis paling efektif sebagai imunostimulan. Penelitian uji aktivitas imunomodulator α -mangostin dengan metode carbon clearance dengan parameter indeks fagositosis (IF) sebagai indikator peningkat daya tahan tubuh. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian α -mangostin dosis 10 mg per oral pada hewan uji menghasilkan nilai IF > 1. Hal ini dapat disimpulkan bahwa α -mangostin menunjukkan aktivitas imunostimulan.

Metil sinamat merupakan minyak atsiri terbanyak yang didapat dari lengkuas, yaitu hampir 48%⁽⁹⁾. Manfaat minyak atsiri dari lengkuas yaitu dapat digunakan sebagai pengobatan pada kulit /antioksidan⁽¹⁰⁾. Lengkuas juga dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan untuk sakit tenggorokan dan batuk pada masyarakat di Desa Tenganan⁽¹¹⁾.

Asam askorbat atau vitamin C

merupakan vitamin yang berfungsi memelihara sistem imun untuk mencegah berbagai penyakit. Vitamin C juga terlibat pada banyak proses metabolisme dalam tubuh, seperti sintesis kolagen, karnitin, noradrenalin, dan serotonin. Peran vitamin C dalam tubuh berkaitan dengan kemampuannya sebagai antioksidan⁽¹²⁾.

Pada penelitian ini dilakukan regimentasi dari mangostin, kurkuminoid, piperin, metil sinamat, dan vitamin C, selanjutnya diberi nama Jet20, yang dikombinasikan sehingga memiliki tujuan untuk memperoleh aktivitas imunostimulan dengan potensi kuat karena masing-masing senyawa aktif yang saling mendukung dalam aktivitas tersebut sehingga diharapkan memberikan efek sinergis dalam meningkatkan daya tahan tubuh.

Keamanan penggunaan dari regimentasi ini, telah dilakukan penelitian uji toksistas akut yang menunjukkan bahwa nilai LD₅₀ adalah > 5000 mg/kg yang berdasarkan kategori toksistas menurut *Generally Recognized as Safe* (GRAS) termasuk

ke dalam kategori praktis tidak toksik. Sehingga regimentasi ini aman digunakan karena, pertama dosis penggunaannya jauh lebih kecil dibandingkan dengan nilai LD₅₀ nya (dosis pada uji toksistas akut ini 5000 mg/kg. Yang kedua pada penggunaan dengan dosis 5000 mg/kg hanya ditemukan tanda toksistas pada tingkat jaringan dengan derajat kerusakan ringan yang cenderung bersifat reversibel⁽¹³⁾.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian *true experimental* dengan rancangan acak lengkap (RAL).

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium farmakologi, seperti erlenmeyer, *beaker glass*, labu ukur, pipet, dsb. Untuk mengukur bersihan karbon yang terkandung pada hewan uji dilakukan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800®).

Bahan Kimia

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah regimentasi bahan uji yang terdiri dari isolat mangostin 20 mg, kurkuminoid 6 mg, piperin 2 mg, metil sinamat 2 mg, dan vitamin C 50 mg, Imboost[®] sirup (Soho), Chinese Ink[®] (Yamura), Asam asetat 1%, Aquadest, Na-CMC (Brataco[®]). Pereaksi yang digunakan merupakan pereaksi teknis.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian adalah tikus jantan sehat galur Wistar dengan bobot 200 – 250 gram, sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok uji.

Prosedur Penelitian

Prosedur/tindakan yang dilakukan terhadap hewan uji pada penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Universitas Padjadjaran, dengan nomor etik: 756/UN6.KEP/EC/2022.

Secara acak 30 ekor tikus jantan galur Wistar dibagi menjadi 5 kelompok, seperti yang tercantum pada tabel 1. Perlakuan (pemberian bahan uji) diberikan selama 6 hari.

Tabel 1. Kelompok Perlakuan terhadap Hewan Uji

No	Kelompok Perlakuan
1	Kontrol Normal (Na-CMC 0,5%)
2	Kontrol Positif/Pembanding (Imboost [®] sirup) (3x5mL)
3	Regimen Jet20 Dosis I (7,2 mg/kgBB)
4	Regimen Jet20 Dosis II (72 mg/kgBB)
5	Regimen Jet20 Dosis III (720 mg/kgBB)

Setelah pemberian perlakuan selama 6 hari, suspensi karbon dengan dosis 0,5 mL/BB diberikan secara intra vena. Cuplikan darah diambil sebanyak 20 µL dari vena ekor pada menit ke 5, 10, dan 15. Sampel cuplikan darah dilisiskan menggunakan asam asetat 1% sebanyak 4 mL, kemudian dilakukan pengukuran absorbansi dengan menggunakan spektrofotometer Uv-Vis pada panjang gelombang 650 nm. Konstanta fagositosis (k) dihitung dengan rumus:

$$k = \frac{\ln A(n) - \ln A(n-1)}{t(n) - t(n-1)}$$

Keterangan:

k = konstanta fagositosis

A = Absorbansi

t = waktu

n= periode waktu pengambilan cuplikan

Indeks fagositosis (IF) dihitung dengan membandingkan konstanta fagositosis kelompok perlakuan yang diberikan obat pembanding atau regimentasi bahan uji dengan kelompok kontrol normal.

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan analisis varian satu jalan (ANOVA) dan uji lanjutan dengan analisis *Least Significant Different* (LSD) untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan software SPSS 16.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada uji aktivitas imunostimulan dengan menggunakan metode *carbon clereance*, karbon yang diberikan kepada hewan uji berperan sebagai antigen yang akan merespon sistem imun untuk bereaksi. Dari segi keamanan dan efektivitas pada penggunaannya sebagai antigen, karbon memiliki ukuran partikel yang kecil

sehingga tidak akan menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah saat diberikan melalui rute intravena dan karbon memiliki stabilitas yang baik sehingga pengukuran absorbansi karbon yang dilakukan dapat memperoleh hasil yang baik ⁽¹⁴⁾.

Desain penelitian uji aktivitas imunostimulan regimen isolat mangostin, kurkuminoid, piperin, metil sinamat dan vitamin C (Jet20) dengan metode *carbon clereance* dirancang dengan tujuan untuk mengetahui apakah regimentasi ini memiliki aktivitas imunostimulan pada beberapa dosis uji yang diberikan serta mengkaji potensi aktivitasnya tersebut dengan cara membandingkan hasil-hasil pengujian yang diperoleh dengan kelompok kontrol.

Bahan uji diberikan 1 kali sehari selama 6 hari untuk memastikan onset aktivitas farmakologi bahan uji sudah tercapai. Kemudian pada hari ke 7 suspensi karbon (berperan sebagai antigen) diberikan secara intravena untuk merespon sistem imun bereaksi. Reaksi sistem imun dinilai melalui kecepatan eliminasi karbon di dalam darah. Untuk itu dilakukan

pengukuran absorbansi karbon di dalam darah hewan uji pada menit ke 5, 10 dan 15 menggunakan instrumen spektrofotometer. Kecepatan eliminasi karbon dihitung dengan menggunakan metode analisis kinetika linier dan dinyatakan sebagai nilai konstanta fagositosis (k). Periode sampling yang digunakan untuk menetapkan nilai k pada analisis kinetika linier adalah waktu ketika telah terjadi kesetimbangan kadar karbon di dalam tubuh. Oleh karena itu, periode waktu yang digunakan pada penelitian ini adalah dimenit ke 10 dan 15. Berikut hasil pengukuran absorbansi karbon dan konstanta fagositosis pada masing-masing kelompok uji yang ditunjukkan pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Hasil Pengukuran Absorbansi dan Penetapan Konstanta Fagositosis pada Kelompok Uji

Kelompok Perlakuan	Absorbansi Menit Ke			Konstanta Fagositosis (k) ± SD
	5	10	15	
Kontrol Normal	0,26 ± 0,20	0,27 ± 0,14	0,26 ± 0,12	0,03 ± 0,29
Kontrol Positif/Obat Perbandingan	0,24 ± 0,20	0,36 ± 0,15	0,33 ± 0,24	- 0,05 ± 0,11
Regimen Jet20 Dosis I (7,2 mg/kg)	0,18 ± 0,15	0,20 ± 0,13	0,16 ± 0,14	- 0,09 ± 0,25
Regimen Jet20 Dosis II (72 mg/kg)	0,19 ± 0,11	0,23 ± 0,10	0,17 ± 0,11	- 0,07 ± 0,20

Regimen Jet20 Dosis III (720 mg/kg)	0,26 ± 0,07	0,23 ± 0,11	0,14 ± 0,10	- 0,11 ± 0,17
-------------------------------------	-------------	-------------	-------------	---------------

Keterangan: n=3

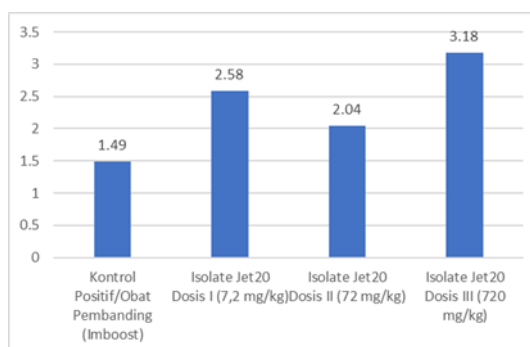
- = adanya eliminasi karbon

Berdasarkan tabel 2, nilai konstanta fagositosis yang merepresentasikan laju eliminasi karbon berperan sebagai antigen menunjukkan bahwa pada masing-masing kelompok yang diberikan bahan uji baik obat perbandingan maupun regimentasi bahan uji memiliki pola nilai yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol normal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua bahan uji mampu mempengaruhi sistem imun atau dapat disimpulkan menunjukkan aktivitas imunomodulator. Nilai konstanta fagositosis regimentasi bahan uji pada semua kelompok dosis lebih tinggi dibandingkan obat perbandingan.

Untuk mengetahui pengaruh aktivitas imunomodulator dari kedua bahan uji, perlu dilakukan penetapan Indeks Fagositosis (IF) apakah pengaruh aktivitasnya menstimulasi/meningkatkan sistem imun (imunostimulan) atau menekan/menormalkan kembali respon imun yang berlebihan

(imunopresan).

Menurut Wagner, apabila nilai indeks fagositosis < 1 artinya menunjukkan efek imunopresan, indeks fagositosis antara 1 sampai 1,5 menunjukkan efek imunostimulan sedang (moderat), nilai indeks fagositosis $> 1,5$ menunjukkan efek imunostimulan kuat. Nilai indeks fagositosis diperoleh dari perbandingan konstanta fagositosis kelompok yang diberikan bahan uji terhadap kelompok normal. Berikut hasil penetapan nilai indeks fagositosis pada masing-masing kelompok yang diberikan bahan uji (obat pembanding dan regimentasi bahan uji pada tiap kelompok dosis) yang disajikan dalam gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Nilai Indeks Fagositosis Pada Kontrol Pembanding dan Regimentasi Bahan Uji

Berdasarkan grafik pada gambar 1 di atas, kelompok obat pembanding maupun regimentasi bahan uji menunjukkan aktivitas imunostimulan. Senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas imunostimulan pada obat pembanding yaitu *Echinacea* yang telah diketahui dapat memodulasi sistem imun tubuh melalui penghambatan enzim hyaluronidase yang berfungsi untuk mencegah penyebaran infeksi, menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase sebagai antiinflamasi, dan mengaktifasi fibroblast yang salah satu fungsinya adalah untuk mempercepat penyembuhan luka^(15,16,17) Sedangkan pada regimentasi bahan uji adalah kurkumin, mangostin dan piperin. Aktivitas imunostimulan dari ketiga senyawa aktif tersebut dapat terjadi melalui stimulasi proses maturasi organ-organ pada sistem imun seperti timus dan limpa, stimulasi produksi dan maturasi sel-sel imun, stimulasi aktivitas sel-sel fagositik dan sel-sel imun lainnya⁽⁷⁾.

Berdasarkan hasil penelitian bahwa regimentasi yang diberikan,

Jet20 dosis I, II, maupun III menunjukkan aktivitas imunostimulan yang kuat. Tetapi dilihat dari hasil statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap semua perlakuan yang diberikan, baik itu terhadap kontrol pembanding, maupun terhadap kontrol normal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa regimentasi yang terdiri dari isolat mangostin 20 mg, kurkuminoid 6 mg, piperin 2 mg, metil sinamat 2 mg, dan vitamin C 50 mg (Jet20) yang diberikan pada dosis I (7,2mg/kg); II (72mg /kg); dan III (720 mg/kg) menunjukkan aktivitas imunostimulan yang tergolong imunostimulan kuat.

PENDANAAN

Penulis mengucapkan terimakasih kepada PT. Sahabat Sejati Sejahtera Farma (PT. S3F) yang telah memberikan dukungan finansial sehingga dapat terlaksananya penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia (STFI) Bandung yang telah memberikan dukungan serta memfasilitasi dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Subowo, Immunology. Jakarta: 2009, CV Sagung Seto.
2. Gombart, A.F., Pierre, A. dan Maggini, S. 'A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection', *Nutrients*, 2020; 12(1):236. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
3. Dillasamola, D. et al. 'Immunomodulator Effect Test of Sungkai Leaves (*Peronema canescens* Jack.) Ethanol Extract Using Carbon Clearance Method', in *Proceedings of the 2nd International Conference on Contemporary Science and Clinical Pharmacy 2021*. Available at: <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.211105.001>.

4. Musdalipah, Selfyana Austin Tee, Agung Wibawa Mahatva Yodha, Reymon, Muh. Azdar Setiawan, Karmilah, Santi Oktaviani, Potensi Antiinflamasi Ekstrak Batang Wundu Watu (*Alpinia Monopleura*) Tanaman Endemik Asal Sulawesi Tenggara Secara *In Vitro*. Jurnal Insan Farmasi Indonesia, 2023;6(3):81-91, doi: 10.36387/jifi.v6i3.1642
5. Nurul Fajeriyati, Farid Perdana, Iqbal Musthapa, Analisis Profil Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Batang Kayu Smidra (*Acronychia pedunculata* (L.) Miq, Jurnal Insan Farmasi Indonesia, 2024;7(2):129-140, doi: 10.36387/jifi.v7i2.2105
6. Riska Prasetiawati, Shielva Meilanda, Benny Permana, Novriyanti Lubis, Studi *in Silico* Senyawa Yang Terkandung Di Dalam Rimpang Temulawak (*Curcuma Xanthorriza* Roxb.) Sebagai Antihepatitis B, Jurnal Insan Farmasi Indonesia, 2021;4(2):245-255, doi: 10.36387/jifi.v4i2.788
7. Srivastava, R.M. et al. 'Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin', International Immunopharmacology, :2011 11(3):31–341. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.intim.2010.08.014>.
8. Devina, Y. Uji Efek Imunomodulator Dari Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Dan a-Mangostin dengan Metode *Carbon Clearance* dan Perhitungan Jumlah Sel Leukosit Total. Universitas Andalas. 2016
9. Azzahra, F.A., Utami, R. dan Nurhartadi, E. 'Pengaruh penambahan minyak atsiri lengkuas merah (*Alpinia purpurata*) pada *edible coating* terhadap stabilitas pH dan warna fillet ikan patin selama penyimpanan suhu beku', Jurnal Teknosains Pangan, 2013;2(4).
10. Sukardi et al. 'Ekstraksi minyak atsiri rimpang lengkuas merah (*Alpinia purpurata*, K.Schum.) metode destilasi uap dan air', Teknologi Pangan: Media Informasi dan Komunikasi Ilmiah Teknologi Pertanian, 2021;13(1):19–28. Available at: <https://doi.org/10.35891/tp.v13i1.2741>.
11. Fitria Megawati, Ni Luh Kade Arman Anita Dewi, Ni Putu Dewi Agustini, I Putu Tangkas Suwantara, Persepsi Dan Sikap Masyarakat Dalam Pemanfaatan Tanaman Obat Sebagai Pengobatan Penyakit Saluran Pernafasan Atas Di Desa Tenganan Pegriingsingan, Jurnal Insan Farmasi

- Indonesia, 2024:7(2): 66-76, doi: 10.36387/jifi.v7i2.2105
12. Evi Kurniawati, Tri Puji Lestari, Validasi Metode Penetapan Kadar Vitamin C Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis, Jurnal Insan Farmasi Indonesia, 2024:7(1):32-42, doi: 10.36387/jifi.v7i1.1916.
 13. Sari, N.K. et al. 'Acute toxicity test of tablets containing α -mangosteen, piperine, curcumin, methyl cinnamate and vitamin C in female wistar rats', Pharmacy Education, 2024:24(2):158-162. Available at: <https://doi.org/10.46542/pe.2024.242.158162>.
 14. Aldi, Y., Oktavia, S. dan Yenni, S. 'Uji efek immunomodulator dari ekstrak daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan metode *carbon clearance* dan menghitung jumlah sel leukosit pada mencit putih jantan', Jurnal Farmasi Higea, 2016:8(1):20-3.
 15. Hartini, Y.S. et al. Uji aktivitas fagositosis makrofag fraksi-fraksi dari ekstrak metanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) secara *in vitro*', Jurnal Ilmu Kefarmasian, 2013:11(2): 108-115.
 16. Palumpun, E.F., Wiraguna, A.A. dan Pangkahila, W. Pemberian ekstrak daun sirih (*Piper betle*) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah fibroblas, dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*), eBiomedik, 2017:5(1).
 17. Nugroho, A.A., Adianto, C. dan Patria, Y. Nano-Androcerum: Inovasi wound healinggel dari nanopartikel daun binahong dan kayu manis pada luka kronis, Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia, 2020:7(1):026-042.