

## **Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan Metode Induksi Bakteri dan CBC-Diff**

**Yasmiwar Susilawati<sup>1,\*</sup>, Moelyono Moektiwardoyo<sup>1</sup>, Eli Halimah<sup>2</sup>, Imam Adi Wicaksono<sup>2</sup>, Zelika Mega Ramadhania<sup>1</sup>, Silvia Sari Prastiwi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,  
Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor - Sumedang

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,  
Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor - Sumedang

\*E-mail: [yasmiwar@unpad.ac.id](mailto:yasmiwar@unpad.ac.id)

### **Abstract**

Papaya plant (*Carica papaya L.*) is one of the plants of the Caricaceae family that is widely known have multiple health benefits. This study aims to determine the immunomodulatory activity of ethanol extracts of papaya leaves (*Carica papaya L.*) conducted *in vivo* on Wistar strain rats using the bacteria induction and CBC-Diff method. Observation of immunomodulatory activity was carried out on parameters of consistency of feces, number of monocytes, neutrophils, leukocytes, and lymphocytes. On the 7th and 14th day the rats were induced with *Shigella dysenteriae* and blood sample was collected on days 0, 7, 8, 9, 14, 15, 16, and 21 to measurement the number of leukocytes and their components with a hematology analyzer. The results of examination of blood samples showed that the neutrophil parameters increased on the 8th day and decreased on the 9th day, monocytes experienced a significant increase on the 9th day, leukocytes experienced a significant increase on the 9th day, and lymphocytes experienced a significant increase on the 16th day. Based on the results of statistical analysis with the Variance Analysis (ANOVA) method, it was concluded that papaya leaf extract showed significant immunomodulatory activity and a dose of 800 mg/kg BW showed the highest immunomodulatory activity in terms of neutrophil and monocyte parameters.

**Keywords:** *Carica papaya L.*, immunomodulatory, *Shigella dysenteriae*, *in vivo*, CBC-Diff method

### **Abstrak**

Tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) merupakan salah satu tanaman familia Caricaceae yang telah dikenal luas dan memiliki multi manfaat untuk kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas imunomodulator dari ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang dilakukan secara *in vivo* pada tikus putih galur wistar dengan metode induksi bakteri dan CBC-Diff. Induksi dengan bakteri *Shigella dysenteriae* dilakukan pada hari ke-7 dan 14 pada seluruh kelompok tikus, kecuali kelompok kontrol normal. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-0, 7, 8, 9, 14, 15, 16, dan 21 untuk pengukuran parameter darah dengan alat Hematology Analyzer. Pengamatan aktivitas imunomodulator dilakukan terhadap parameter konsistensi feses, jumlah monosit, neutrofil, leukosit, dan limfosit. Hasil pemeriksaan parameter darah menunjukkan bahwa neutrofil mengalami peningkatan pada hari ke-8 dan penurunan pada

hari ke-9, monosit mengalami peningkatan yang signifikan pada hari ke-9, leukosit mengalami peningkatan yang signifikan pada hari ke-9, dan limfosit mengalami peningkatan yang signifikan pada hari ke-16. Berdasarkan hasil analisis secara statistik dengan metode Analisis varian (ANOVA) dan uji lanjut Duncan diperoleh simpulan bahwa ekstrak daun pepaya menunjukkan aktivitas imunomodulator yang signifikan, dan aktivitas imunomodulator tertinggi ditunjukkan oleh dosis 800 mg/kg BB, yang ditinjau dari parameter neutrofil dan monosit.

**Kata Kunci:** *Carica papaya L.*, imunomodulator, *Shigella dysenteriae*, *in vivo*, metode CBC- Diff

**Submitted:** 26 November 2019

**Accepted:** 04 Agustus 2020

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i4.151>

## ■ Pendahuluan

Penggunaan herbal telah dikenal luas di masyarakat sebagai salah satu alternatif dalam penanganan berbagai penyakit. Salah satu jenis tumbuhan yang saat ini menjadi perhatian masyarakat adalah tumbuhan pepaya, dimana daun pepaya memiliki berbagai manfaat dalam pengobatan, seperti untuk meningkatkan daya tahan tubuh, menambah nafsu makan, antidiabetes, dan demam berdarah. Beberapa keuntungan penggunaan herbal dalam pilihan terapi adalah efek samping yang relatif ringan, tidak mengandung zat kimia sintetis, mudah didapat, dan lebih ekonomis.

Sistem imun adalah sistem perlindungan tubuh dari penyakit yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme dengan prinsip menjaga keseimbangan kondisi di dalam dan di luar tubuh [1]. Selain itu, sistem imun mempunyai potensi menyimpan memori antigen spesifik yang pernah menginfeksi tubuh sehingga tidak membutuhkan waktu pemulihan yang lama.

Karakteristik yang dimiliki oleh suatu sistem imun adalah spesifisitas, memori, dan mampu membedakan antara sel yang ada di tubuh (flora normal) dengan agen asing masuk. Spesifisitas sistem imun mampu membedakan setiap agen asing yang masuk ke dalam tubuh, sedangkan memori sistem imun adalah kemampuan sistem imun dalam mengingat kembali agen asing yang pernah menginvasi tubuh sebelumnya sehingga memberikan respon yang lebih cepat saat terjadinya invasi oleh agen asing yang sama [2]. Ada dua jenis respon imun yang akan terjadi saat sistem imun terpapar oleh zat asing, yaitu respon imun spesifik dan respon imun non spesifik [3].

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan imunitas tubuh menurun, seperti: pola tidur yang tidak teratur, stres, polusi, pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik dan polusi. Oleh karena itu, diperlukan suatu zat yang mampu merangsang peningkatan sistem imun tubuh yang disebut dengan imunomodulator [4]. Tumbuhan yang tergolong sebagai imunomodulator adalah tumbuhan yang mempunyai kemampuan untuk mendorong sistem imunitas untuk melawan penyakit yang disebabkan oleh infeksi, bukan bekerja secara langsung untuk menghadapi mikroorganismenya [5].

Meskipun begitu, pemberian imunomodulator masih jarang digunakan hingga saat ini, dikarenakan harganya yang relatif lebih mahal di pasaran sebab mayoritas produk imunomodulator merupakan hasil impor. Oleh karena itu, adanya imunomodulator yang berasal dari bahan alam dapat dipertimbangkan guna mencapai terapi yang efektif dengan harga yang lebih terjangkau. Beberapa tumbuhan yang dilaporkan mempunyai potensi sebagai imunomodulator antara lain adalah *Echinacea angustifolia*, *Andrographis paniculata*, *Allium sativum*, *Psidium guajava* dan *Zingiberis officinalis*, *Carica papaya* [6,7,8]. Sedangkan untuk daun pepaya, pembuktian khasiat secara ilmiah sebagai imunomodulator masih terbatas.

Ekstrak daun pepaya diketahui berpotensi dalam menghambat pertumbuhan sel tumor dan berbagai gangguan alergi [9]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa daun pepaya mempunyai kandungan kimia, seperti  $\alpha$ - tokoferol, likopen, flavonoid, dan benzil isotiosianat yang mampu meningkatkan produksi dari sitokin tipe Th1 seperti IL-12, IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$  dan Th-2 [10].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas imunomodulator dari ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang dilakukan secara *in vivo* pada tikus putih galur wistar dengan metode induksi bakteri dan pengukuran parameter darah tikus dengan CBC-Diff.

## ■ Metode Penelitian

### Bahan

Daun pepaya (*C. papaya L.*) diperoleh dari daerah Bandung, Jawa Barat, dan dideterminasi di Herbarium Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran.

### Hewan

Tikus galur wistar dengan berat 150-250 gram dan berumur 2-3 bulan. Tikus diperoleh dari daerah Bandung, Jawa Barat, Indonesia. Tikus diadaptasi selama 7 hari sebelum dilakukan pengujian.

Suspensi bakteri *Shigella dysenteriae* ATCC 13313 digunakan sebagai penginduksi untuk menurunkan sistem imun hewan coba.

### Ekstraksi

Daun pepaya segar yang telah disortasi dan dikeringkan (*simplisia*) digunakan dalam proses ekstraksi. *Simplisia* diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70% selama 3x24 jam. Ekstrak cair yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40-50°C dan dikisatkan di atas penangas air hingga diperoleh ekstrak dengan berat yang konstan.

### Penapisan Fitokimia

Penapisan fitokimia dilakukan menurut cara Farnsworth yang dimodifikasi [11], untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, polifenolat, steroid, triterpenoid, monoterpenoid, sesquiterpenoid, saponin dan kuinon pada ekstrak.

### Analisis Kromatografi Lapis Tipis

KLT menggunakan sistem pengembang kloroform:etil asetat (6:4) dan kloroform:metanol:air (7:2:1). Pengamatan kromatogram dilakukan dibawah lampu ultraviolet

pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm dengan penampak bercak H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dan AlCl<sub>3</sub> [12].

## Aktivitas Imunomodulator

Berdasarkan rumus Federer, pengujian ini menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi enam kelompok, dimana masing-masing kelompok terdiri atas lima ekor tikus. Kelompok I (kelompok normal) diberikan suspensi PGA 2%, kelompok II (kelompok kontrol positif) diberikan Stimuno forte® 50 mg/kg BB dalam suspensi PGA 2%, kelompok III (kelompok kontrol negatif) diberikan PGA 2%, kelompok IV-VI (kelompok uji) diberikan suspensi ekstrak etanol daun pepaya dosis 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB, dan 800 mg/kg BB.

Pada hari pertama jam ke-0 dilakukan pengambilan darah seluruh kelompok tikus. Selama 20 hari kemudian, setiap kelompok diberi sediaan uji masing-masing. Pada hari ke-7 dan 14, jam ke-0 dilakukan pengambilan darah pada seluruh kelompok dan kemudian dilakukan induksi suspensi bakteri *Shigella dysenteriae* McFarland 3 terhadap kelompok kontrol positif, negatif dan uji. Kemudian pada hari ke-8, 9, 15, 16 dan 21, jam ke-0 dilakukan pengambilan darah pada seluruh kelompok tikus melalui mata [13,14]. Sampel darah ditampung ke dalam vacutainer tube yang mengandung K<sub>3</sub>EDTA sebanyak ± 0,5 mL. Sampel darah dihitung leukosit dan komponennya dengan menggunakan instrumen *hematology analyzer* (Sysmex) dengan prinsip *electrical impedance* dan *flow cytometry* [15].

### Analisis Data

Data yang diperoleh dibuat dalam bentuk tabel dan dilanjutkan dengan analisis secara statistik menggunakan *software SPSS Statistic* dengan metode Analisis varian (ANAVA) dan uji lanjut Duncan

## ■ Hasil dan Pembahasan

Daun pepaya telah terbukti mengandung banyak komponen aktif yang dapat meningkatkan aktivitas antioksidan total dalam darah dan mengurangi tingkat peroksidasi lemak seperti papain, *chymopapain*, *cystatin*, *tocopherol*, asam askorbat, flavonoid, sianogenik-glukosinat, dan glukosinolat [8]. Kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan glikosida dalam ekstrak daun pepaya diketahui berhubungan dengan aktivitas

antiinflamasi [12,13]. Pada pemeriksaan KLT ekstrak etanol daun pepaya menunjukkan adanya flourosensi bercak berwarna kuning pada sinar UV 366 nm setelah disemprot menggunakan penampak bercak  $AlCl_3$ , sehingga dapat diasumsikan bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) mengandung senyawa fenol atau flavonoid.

Beberapa metabolit sekunder yang terkandung dalam daun pepaya seperti fenol, asam organik, glukosinolat, dan flavonoid diketahui berpotensi sebagai imunomodulator dalam beberapa eksperimen *in vivo* [16]. Flavonoid memiliki kemampuan dalam mengaktivasi sel NK untuk merangsang produksi interferon- $\gamma$ , dimana IFN- $\gamma$  berperan sebagai sitokin utama MAC (*Macrophage Activating Cytokine*) terutama dalam imunitas non spesifik seluler, sehingga makrofag mengalami peningkatan aktivitas fagositosis secara cepat dan efisien dalam menyingkirkan antigen. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan respon dari makrofag, sel T dan sel B, berperan dalam proses sintesis antibodi [17,18].

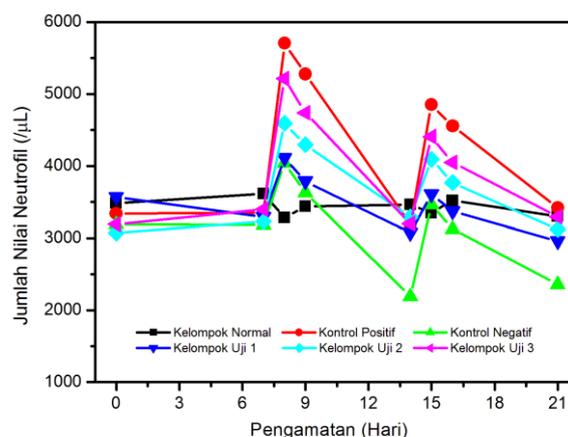
Peningkatan yang terjadi pada parameter neutrofil, monosit, leukosit dan limfosit menggambarkan peningkatan fungsi fagositik makrofag mononuklear dan aktivitas imunitas nonspesifik oleh sistem sel retikuloendotelial [19]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas imunomodulator ekstrak etanol daun pepaya menggunakan metode CBC-Diff (*Complete blood count differential*) dengan instrument *Hematology analyzer*, dimana sampel darah ditampung dalam vacuntainer tube yang mengandung  $K_3EDTA$  untuk mencegah koagulasi sampel darah dengan cara mengikat kalsium tanpa mempengaruhi sel darah. Koagulasi darah menyebabkan kompleks yang irreversible sehingga menyebabkan pengukuran tidak akurat. *Hematology analyzer* memiliki kemampuan untuk menghitung haemoglobin, hematokrit, ertirosit, leukosit, netrofil, limfosit, monosit, MCV, MCH dan lainnya secara bersamaan dengan akurasi dan presisi yang lebih baik.

Titik utama dari metode ini adalah untuk mengamati perubahan dari parameter respon imun non spesifik tikus terhadap ekstrak daun pepaya sebagai imunomodulator. Beberapa parameter dari respon imun non spesifik yang dapat diamati menggunakan instrumen *hematology analyzer* (Sysmex) adalah neutrofil, monosit, leukosit, limfosit, basofil, dan eosinofil. Parameter basofil dan eosinofil tidak diperhitungkan dalam

pengujian ini karena hanya akan muncul saat terjadinya reaksi alergi.

Tujuan pemberian kontrol positif dan ekstrak daun pepaya terhadap hewan percobaan adalah untuk meningkatkan sistem imunitas tubuh tikus (preventif). Pemberian suspensi bakteri *Shigella dysentriae* McFarland 3 yang mengandung  $900 \times 10^6/ml$  jumlah bakteri dimaksudkan untuk memberi efek disentri terhadap tikus. Dampak dari infeksi bakteri *Shigella dysentriae* akan meningkatkan jumlah feses, menurunkan konsistensi feses dan aktivitas fisik tikus, serta menurunkan beberapa parameter dalam sistem imun tubuh tikus.

Berdasarkan Gambar 1, terlihat bahwa pada hari ke-8 dan 15 (satu hari setelah induksi) terjadi peningkatan yang signifikan dari nilai neutrofil pada semua kelompok kecuali kelompok normal, dan penurunan nilai neutrofil terjadi pada hari ke-9 dan 16. Menurut hasil analisis asumsi normalitas dan homogenitas, parameter neutrofil memenuhi syarat dimana nilai  $p > 0,05$  dari setiap kelompoknya.



Gambar 1. Hasil pengamatan pemeriksaan neutrofil

Berdasarkan Gambar 1 pada hari ke- 8 dan 15 terjadi peningkatan yang signifikan pada semua kelompok kecuali kelompok normal disebabkan terjadinya invasi bakteri ke dalam tubuh tikus akibat adanya perlakuan induksi pada hari ke-7. Penurunan nilai neutrofil tikus pada hari ke-9 dan 16 terjadi karena neutrofil akan bergerak menuju tempat terinfeksi kurang lebih 7-8 jam dan akan bergerak menjauhi tempat terinfeksi (bergerak ke jaringan) 1 hari setelah terpapar bakteri. Hasil ini menunjukkan bahwa

ekstrak daun pepaya dapat meningkatkan jumlah neutrofil [20,21,22].

Pada Tabel. 1 hasil analisis Anava menunjukkan bahwa nilai Sign. 0,029 dan pada Tabel 2. hasil uji lanjut Duncan menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif, positif, dan uji 3.

Tabel 1. Hasil Uji Anava Neutrofil

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5851781,250	5	1170356,250	2,798	,029
Within Groups	17567018,750	42	418262,351		
Total	23418800,000	47			

Tabel 2. Hasil Uji Duncan Neutrofil

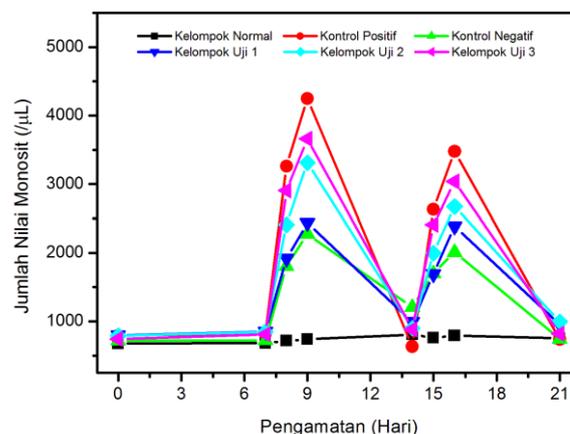
Perlakuan	Subset for alpha = 0.05			
	N	1	2	3
Kontrol Negatif	8	3148,4375		
Kelompok Normal	8	3430,9375	3430,9375	
Kelompok Uji 1	8	3472,1875	3472,1875	
Kelompok Uji 2	8	3683,1250	3683,1250	3683,1250
Kelompok Uji 3	8	3937,8125	3937,8125	3937,8125
Kontrol Positif	8			4212,5000
Sig.		,139	,160	,129

Neutrofil merupakan tipe sel multifungsi pada imunitas bawaan yang berkontribusi dalam melawan bakteri dengan pengenalan, fagositosis, pembunuhan benda asing, dan bertanggung jawab untuk produksi antibodi yang menyebabkan peningkatan imunitas. Kandungan zat beracun yang terdapat di dalam neutrofil dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri dan juga memediasi sel lain dari sistem imun seperti makrofag [23,24].

Hasil analisis parametrik Anava pada parameter neutrofil menunjukkan bahwa nilai  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada parameter neutrofil antar kelompok perlakuan. Untuk mengetahui detail perbedaan antar kelompok perlakuan pada taraf nyata 95%, maka dilakukan uji lanjut Duncan, seperti yang tertera pada Tabel 2. Berdasarkan hasil uji lanjut Duncan pada kelompok perlakuan terlihat bahwa perbedaan yang paling signifikan terjadi pada kelompok uji 3 yang diberikan ekstrak daun pepaya dosis 800 mg/kg BB.

Pada Gambar 2 terlihat bahwa pada hari ke-8 dan 15 parameter monosit mulai mengalami peningkatan pada semua kelompok kecuali kelompok normal, disebabkan terjadinya invasi bakteri ke dalam tubuh tikus akibat adanya

perlakuan induksi pada hari ke-7 dan ke-14, dan peningkatan yang signifikan terjadi pada hari ke-9 dan 16, kemudian terjadi penurunan nilai monosit pada hari ke-14 dan 21.



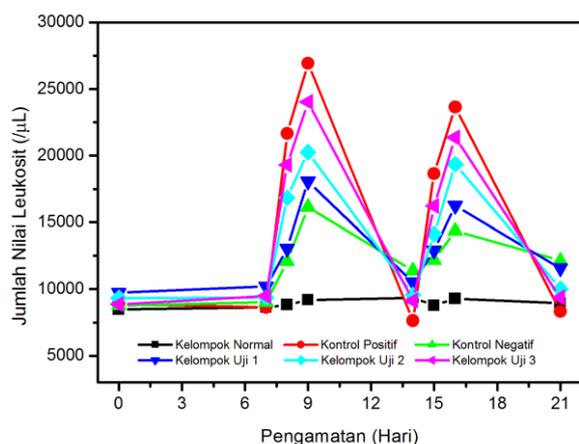
Gambar 2. Hasil pengamatan pemeriksaan monosit

Peningkatan nilai monosit tikus terjadi karena menurut Baratawidjaja [17], monosit akan matang dan bergerak menuju tempat terinfeksi lebih dari 24 jam setelah terjadi infeksi dan akan bergerak menjauhi tempat terinfeksi (bergerak ke jaringan) 3-4 hari setelah invasi bakteri.

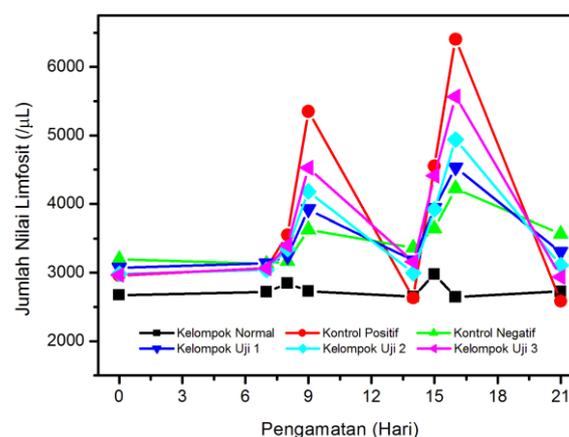
Tabel 3. Hasil Uji *Kruskal Wallis* Monosit

	Respon
Chi-Square	13,717
df	5
Asymp. Sig.	,018

Pada Tabel 3, hasil uji perbedaan yang dilakukan menggunakan uji nonparametrik dengan metode uji *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai Sign. 0,018 ( $p < 0,05$ ), yang menunjukkan bahwa antar perlakuan pada parameter monosit memiliki perbedaan yang signifikan.



Gambar 3. Hasil pengamatan pemeriksaan leukosit



Gambar 4. Hasil pengamatan pemeriksaan limfosit

Berdasarkan Gambar 3. terlihat bahwa pada hari ke-8 dan 15 mulai terjadi peningkatan nilai leukosit pada semua kelompok kecuali kelompok normal. Kemudian pada hari ke-9 dan 16 terjadi peningkatan nilai leukosit yang cukup signifikan pada kelompok tersebut dan penurunan nilai leukosit pada hari ke-14 dan 21. Pada Tabel 4. Hasil uji anava parameter leukosit menunjukkan nilai Sign. 0,120.

Peningkatan leukosit pada hari ke-8 dan 15 disebabkan terjadinya invasi bakteri ke dalam tubuh tikus akibat adanya perlakuan induksi pada hari ke-7 dan 14. Peningkatan yang signifikan terjadi pada hari ke-9 dan 16 merupakan bentuk pertahanan diri terhadap infeksi bakteri.

Tabel 4. Hasil Uji Anava Leukosit

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	218881411,979	5	43776282,396	1,869	,120
Within Groups	983490992,188	42	23416452,195		
Total	1202372404,167	47			

Pada Tabel 4, hasil analisis Anava parameter leukosit menunjukkan bahwa nilai  $p > 0,05$  yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada parameter leukosit antar kelompok perlakuan.

Berdasarkan Gambar 4. terlihat bahwa pada hari ke-8 dan 15 mulai terjadi peningkatan nilai limfosit pada semua kelompok kecuali kelompok normal. Peningkatan yang cukup signifikan terjadi pada minggu kedua tepatnya pada hari ke-16 dibandingkan dengan hari ke-9. Menurut hasil analisis asumsi normalitas dan homogenitas, parameter limfosit memenuhi syarat dimana nilai  $p > 0,05$  dari setiap kelompoknya. Pada Tabel. 5 hasil analisis Anava menunjukkan bahwa nilai Sign. 0,119.

Tabel 5. Hasil Uji Anava Limfosit

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6012705,339	5	1202541,068	1,874	,119
Within Groups	26945469,531	42	641558,798		
Total	32958174,870	47			

Peningkatan parameter limfosit yang lebih tinggi pada minggu pertama induksi dibandingkan dengan induksi pada minggu kedua dikarenakan parameter limfosit hanya akan terlihat optimal pada saat hewan uji mengalami invasi bakteri. Limfosit akan menjadi matang tepat saat bakteri yang sama menginvasi tubuh yang sama pada waktu yang berbeda. Oleh karena itu, peningkatan dan penurunan yang terjadi pada minggu kedua lebih besar dibandingkan minggu pertama.

Hasil analisis Anava parameter limfosit menunjukkan bahwa nilai  $p > 0,05$  yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada parameter limfosit antar kelompok perlakuan.

Ditinjau dari parameter neutrofil, monosit, leukosit dan limfosit yang terjadi pada tikus yang telah diberikan ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) selama 20 hari, terlihat adanya perubahan parameter darah yang menunjukkan adanya aktivitas imunomodulator pada dosis yang diujikan. Parameter neutrofil dan monosit menunjukkan perbedaan antar kelompok yang signifikan secara statistik, namun parameter leukosit dan limfosit tidak berbeda nyata. Dari ketiga dosis yang diujikan (dosis 200, 400 dan 800 mg/kg BB) menunjukkan adanya aktivitas imunomodulator, namun dosis yang memberikan aktivitas imunomodulator tertinggi adalah dosis ekstrak 800 mg/kg BB.

## ■ Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian aktivitas imunomodulator ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*), terdapat perbedaan yang signifikan terhadap parameter neutrofil dan monosit yang merupakan menunjukkan adanya efek imunomodulator. Ekstrak daun pepaya dosis 800 mg/kg BB menunjukkan kemampuan imunomodulator tertinggi dibandingkan dosis 200 dan 400 mg/kg BB.

## ■ Ucapan Terimakasih

Penelitian ini dapat dilaksanakan atas kontribusi dan dukungan dana dari Kemenristek-Dikti melalui skema Hibah Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi (PTUPT) 2019.

## ■ Daftar Pustaka

- [1] Weir, DM, 1996, *Imunologi Dasar*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- [2] Subowo. 1996. Efek Imunomodulator dari tumbuhan obat. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia* 3(1) :1-4.
- [3] Hashemi, S.R., Davoodi, H. 2012. Herbal Plants as New Immunostimulator in Poultry Industry: A Review. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*. 7: 105-116.
- [4] Gulati, K., Ray A., Debnath, P.K., Bhattacharya, S.K. 2002. Immunomodulatory Indian medicinal plants. *J. Nat Remedies*. 2. 121-131.
- [5] Sumalatha, Rama Bhat, P., Ballal. S.R. and Acharya, S. 2012. Studies on immunomodulatory

- effect of *Salacia chinensis L.* on albino rats. *J. App. Phar. Sci*, 2, 98-107.
- [6] Vinothapooshan, C., Sunder. G., Immunomodulatory activity of various extracts of *Adhatoda vasica* Linn in experimental rats. 2011, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5, 306-310.
- [7] Tan, B. K. H. & Vanitha J., 2004, Immunodulatory and Antimicrobial Effects of Some Traditional Chinese Medicinal Herbs: A Review. *Current Medicinal Chemistry*, 11, 1432-1430.
- [8] Otsuki, N., Dang, N.H., Kumagai, E., Kondo, A., Iwata, S., & Morimoto, C., 2010. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *J. Ethnopharmacol.*, 127(3):760-767.
- [9] Owoyele, B.N., Adebukola, O.M., Fumilayo, A.A., Soladeye, A.O. 2008. Antiinflammatory activities of ethanolic extract of *Carica papaya* leaves. *Inflammopharmacology*, (16):168-173.
- [10] Zunjar, V., Mammed, D., Trivedu, B.M., Daniel, N., 2011. Pharmacognostic, physicochemical, and phytochemical studies on *Carica papaya* Linn. Leaves, *Pharmacognosy Journal*, (3):5-8
- [11] Farnsworth, Norman R. 1966. Review Article: Biological and Phytochemical Screening of Plants. *Journal of Pharmaceutical Science*. 55(3): 225-276.
- [12] Wagner, H., Bladt, S.. 1996. *Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas*, Second Edition, 359, 362, 364. New York: Springer.
- [13] Ziauddin, Mohammed, *et al.*, 1996. Studies on the immunomodulatory effects of *Ashwagandha*. *Journal of Ethnopharmacology*, 50: 69-76.
- [14] Noor, Siti Umrah, Dian Ratih dan Faizatun. 2008. Uji aktivitas imunomodulator ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia L.*). *Prosiding Kongres Ilmiah XVI ISFI*
- [15] Jonum, Obel H, Ngungi M Piero, dan Alex K Machocho. 2016. Haematological Effects of Dichloromethane-Methanolic Leaf Extracts of *Carissa edulis* (Forssk.) Vahl in Normal Rat Models. *J Hematol Thrombo Dis*, 4, Issue 1, 1000232.
- [16] Izquierdo-Vega JA, Morales-Gonzalez JA, Sanchez-Gutierrez M, Betanzos- Cabrera G, Sosa-Delgado SM, Sumaya-Martinez MT, Morales-Gonzalez A, Paniagua-Perez R, Madrigal-Bujaidar E, Madrigal-Santillan E. 2017. Evidence of some natural products with antigenotoxic effects. Part 1: fruits and polysaccharides. *Nutrients*. 9:102-129.
- [17] Tian T, Wang M, Ma D. 2014. TNF- $\alpha$ , a good or bad factor in hematological diseases, *Stem Cell Investig*. 1:12.
- [18] Savant C, Kulkarni AR, Mannasaheb BA, Gajare R. 2014. Immunostimulant phytoconstituents from *Mangifera indica L.* Bark oil. *J. Phytopharmacol*. 3:139-148.

- [19] Sharma A, Rangari V. 2016. Immunomodulatory activity of methanol extract of *Adansonia digitata L.* *Trop J Pharm Res.* 15:1923–1927.
- [20] Baratawidjaja, K. G, I. Rengganis. 2014. *Imunologi Dasar Edisi ke-14.* Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- [21] Srikumar, S., *et al.* 2007. Immunomodulatory effect of Triphala during experimentally induced noise stress in albino Rats. *Journal of Health Science*, 53(1), 142-145.
- [22] Guyton, AC, Hall, JE. 2006. *Blood cells, Immunity and Blood clotting factors Text book of Medical Physiology.* 11<sup>th</sup> Ed., Elsevier Saunders Publishers, Unit VI, 417-450.
- [23] Yu, L., *et al.* 2008. Anti-oxidant, immunomodulatory and anti-breast cancer activities of phenolic extract from pine (*Pinus massoniana* lamb) bark. *Innovative Food Sci Emerging Technology*, 9, 1221.
- [24] Soehnlein, O., *et al.* 2008. Neutrophil secretion products regulate antibacterial activity in monocytes and macrophages. *Clinical Experimental Immunology*, 151, 139-145.