

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KAYU MANIS (*CINNAMOMUM BURMANI*) TERHADAP AKTIVITAS DAN KAPASITAS FAGOSITOSIS STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR YANG DIPAPAR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Luthfi Fathin Faishal¹, Astika Widy Utomo², Dwi Retnoningrum³

¹Mahasiswa Program Studi S-1 Ilmu Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang *Cinnamomum burmanii* merupakan tanaman yang diketahui memiliki berbagai potensi termasuk sebagai imunostimulan. Namun, beberapa penelitian masih menunjukkan hasil yang kontradiktif. Fagositosis merupakan mekanisme utama tubuh dalam melawan infeksi. Aktivitas dan kapasitas fagositosis dapat menunjukkan kemampuan sistem imun tubuh dalam menghadapi infeksi.

Tujuan Membuktikan aktivitas dan kapasitas fagositosis pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Staphylococcus aureus* dengan pemberian ekstrak kulit batang *C. burmanii*.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*. Sejumlah 25 ekor tikus dibagi ke dalam 5 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol negatif (K1) diberi diet standar, kelompok kontrol positif (K2) diberi diet standar dan obat imunostimulan (levamisol), kelompok perlakuan 1 (P1) diberi diet standar dan ekstrak *C. burmanii* 100 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 (P2) diberi diet standar dan ekstrak *C. burmanii* 200 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 3 (P3) diberi diet standar dan ekstrak *C. burmanii* 400 mg/kgBB selama 7 hari. Pada hari ke-8, dilakukan injeksi suspensi *S. aureus* 10⁸ secara intraperitoneal sebanyak 0,2 mL/tikus. Hari ke-9 dilakukan terminasi menggunakan overdosis ether lalu dilakukan pembedahan dan pengambilan cairan intraperitoneal. Cairan intraperitoneal dibuat preparat apus menggunakan pengecatan Giemsa. Preparat dibaca dibawah mikroskop dengan pembesaran 1000x dan menggunakan minyak emersi untuk dihitung aktivitas dan kapasitas fagositosis.

Hasil Aktivitas dan kapasitas fagositosis tertinggi didapat pada pemberian dosis 100 mg/kgBB. Kelompok P1 dan P2 pada kedua variabel menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok K1 dan P3. Antar P1, P2, dan K2 menunjukkan perbedaan tetapi tidak bermakna dengan nilai P1>P2>K2.

Kesimpulan Terdapat peningkatan aktivitas dan kapasitas fagositosis yang bermakna pada pemberian ekstrak kulit batang *C. burmanii* 100 dan 200 mg/kgBB. Kesimpulan, ekstrak kulit batang *C. burmanii* memiliki potensi sebagai imunostimulan.

Kata Kunci: ekstrak kulit batang *Cinnamomum burmanii*, aktivitas fagositosis, kapasitas fagositosis, imunostimulan

ABSTRACT**THE EFFECT OF CINNAMOMUM BURMANII EXTRACT ON MACROPHAGE PHAGOCYTIC ACTIVITY AND CAPACITY OF MALE WISTAR RATS INDUCED BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS : STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR YANG DIPAPAR STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

Background *Cinnamomum burmanii* is a plant which has many potential including as immunostimulant. But, some researches still show contradictive results. Phagocytosis is the main mechanism of our body to fight infection. Activity and capacity of phagocytosis can be used as a parameter of immune ability to stop infection.

Aims To prove the activity and capacity of phagocytosis in male wistar rats induced by *Staphylococcus aureus* that received *C. burmanii* bark extract.

Methods This experimental research used post-test only control group design. Twenty five rats divided into five groups randomly, namely negative control group (K1) which is given standard diet only, positive control group (K2) is given standard diet and levamisol, treatment group 1 (P1) is given standard diet and 100 mg/kgBB extract, treatment group 2 (P2) is given standard diet and 200 mg/kgBB, and treatment group 3 (P3) is given standard diet and 400 mg/kgBB extract for seven days. In the 8th days, 0.2 mL suspension of 10⁸ *S. aureus* was injected to each rat intraperitoneally. In the 9th days, rats were terminated by ether overdose. The stomach then cut open to collect intraperitoneal liquid. The liquid then made into slides and stained with Giemsa. The slides read in microscope with 1000x magnification and immerse oil to count the activity and capacity of phagocytosis

Results The highest score of activity and capacity of phagocytosis found in group P1. Group P1 and P2 in two variables show higher and significant results than group K1 and P3. Between P1, P2, and K2 shows different result (P1>P2>K2) but statistically not significant.

Conclusion There were significant increase in activity and capacity of phagocytosis in groups which is given *C. burmanii* bark extract of 100 and 200 mg/kgBB doses. This conclude that *C. burmanii* bark extract have potential as immunostimulant.

Keywords: *Cinnamomum burmanii* bark extract, phagocytic activity, phagocytic capacity, immunostimulant

PENDAHULUAN

Kayu manis (*Cinnamomum sp.*) termasuk famili Lauraceae dengan 54 spesies. 12 spesies diantaranya ada di Indonesia. Beberapa yang banyak dibudidayakan di Indonesia adalah *C. burmanii*, *C. zeylanicum*, dan *C. cassia*. *C. burmanii* adalah spesies yang paling banyak ditanam dan telah berkembang dalam perdagangan.¹ Komponen utama minyak atsiri dari kulit batang *C. burmanii* adalah *trans-cinnamaldehyde* (60,72%), *eugenol* (17,62%) dan kumarin (13,39%)².

Cinnamomum burmanii merupakan tanaman yang diketahui memiliki potensi sebagai antibakteri, antioksidan, antitumor, antidiabetik serta sebagai imunostimulan.³⁻⁵ Dalam beberapa penelitian, komponen utama ekstrak *C. burmanii*, sinamaldehyd, menunjukkan hasil yang kontradiktif. Beberapa penelitian secara *in vitro* cenderung menunjukkan respon

imunopresan sedangkan penelitian-penelitian secara *in vivo* menunjukkan respon imunostimulan.⁶⁻¹¹

Respon imun utama untuk melawan benda asing yang masuk terutama infeksi ialah fagositosis oleh makrofag. Kemampuan fagositosis makrofag tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor, endogen ataupun eksogen. Terdapat berbagai indikator untuk menilai kemampuan fagositosis makrofag tubuh diantaranya ialah aktivitas dan kapasitas fagositosis.^{12,13}

Levamisol digunakan karena memiliki efek imunostimulan yang dapat meningkatkan efek antigen, mitogen, limfokin, dan faktor kemotaktik untuk merangsang limfosit B, limfosit T, granulosit, monosit, dan makrofag.¹⁴

METODE

Penelitian dilakukan di laboratorium hewan coba FK UNDIP. Jenis penelitian ialah eksperimental laboratorium murni dengan rancangan *post test only control group*. Subyek penelitian ialah 25 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing 5 ekor yaitu kelompok kontrol negatif (K1), kontrol positif (K2), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3).

Ekstraksi

Cinnamomum burmanii didapatkan dari pasar lokal di Kecamatan Banyumanik, Kota Semarang. Ekstraksi kayu manis dilakukan dengan metode soxhletasi dengan ethanol 70% sebagai pelarut. Hasil akhir ekstrak didapatkan dalam bentuk serbuk.

Perlakuan

Tikus diberikan pakan dan minum secara *ad libitum*. Perlakuan diberikan selama 7 hari dengan K2 mendapatkan levamisol 2,5 mg/kgBB dan kelompok perlakuan mendapatkan ekstrak kulit batang *C. burmanii* sebanyak 100, 200, dan 400 mg/kgBB berturut-turut. Tiap dosis ekstrak dan levamisol dilarutkan dalam aquades lalu diberikan menggunakan sonde lambung 1 kali sehari.

Injeksi *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus diinjeksikan secara intrapertoneal pada hari ke-8. *S. aureus* dikultur dalam media *blood agar* kemudian diambil 1-2 koloni untuk disuspensikan ke dalam 2 ml NaCl 0,9% hingga diperoleh kekeruhan sesuai standar 0,5 *Mac Farland*. Suspensi kemudian disuntikkan pada tikus dengan konsentrasi 10^8 sebanyak 0,2 ml.

Terminasi dan Pembedahan

Tikus di terminasi pada hari ke-9 kemudian dilakukan pembedahan. Cairan intraperitoneal tikus diambil dan dibuat preparat sediaan apus. Preparat fiksasi menggunakan methanol kemudian dicat menggunakan pewarna Giemsa.

Pemeriksaan mikroskopis

Preparat diperiksa dibawah mikroskop dengan pembesaran 1000x menggunakan minyak emersi. Aktivitas fagositosis dinilai dengan menghitung jumlah makrofag yang aktif melakukan fagositosis dalam 100 makrofag. Sedangkan kapasitas fagositosis dinilai dengan menghitung jumlah *S. aureus* yang difagosit oleh 50 makrofag.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan one way ANOVA setelah pengujian distribusi normal dan variansi homogen kemudian dilanjutkan dengan uji post hoc Bonferroni.

HASIL

Setelah dilakukan uji normalitas data dengan *Saphiro-Wilk* pada data numerik, didapatkan variabel aktivitas fagositosis memiliki distribusi normal ($p>0,05$) sedangkan kapasitas fagositosis distribusi tidak normal ($p<0,05$) sehingga dilakukan transformasi data. Transformasi dilakukan menggunakan \log_{10} , dengan hasil $p>0,05$ sehingga distribusi menjadi normal. Setelah melakukan transformasi data dan uji normalitas, dilakukan *Test of Homogeneity of Variances* untuk mengetahui variansi data. Data tergolong homogen jika $p>0,05$. Diperoleh nilai $p=0,071$ untuk aktivitas dan $p=0,619$ untuk kapasitas sehingga kedua variabel memiliki variansi yang sama. Karena distribusi data normal dan variansi sama, maka uji *One Way ANOVA* valid. Pada uji ANOVA didapatkan $p=0,00$ untuk kedua variabel, menunjukkan terdapatnya perbedaan yang bermakna ($p<0,05$). Uji *post hoc Bonferroni* selanjutnya dilakukan untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar kelompok. Perbedaan yang bermakna didapatkan jika $p<0,05$.

Aktivitas Fagositosis

Tabel 1. Rerata nilai aktivitas fagositosis

Kelompok	Rerata	Simpang baku
K1	23,2	10,035
K2	44,6	4,393
P1	62,8	14,755

P2	57,4	6,914
P3	15,75	4,924

Berdasarkan tabel 5 diatas terlihat rerata aktivitas fagositosis tertinggi didapat pada kelompok P1 dengan rerata 62,8. Untuk rerata terendah terdapat pada kelompok K1 dengan nilai 23,2.

Tabel 2. Nilai p pada uji *post hoc* data aktivitas fagositosis

Kelompok	K2	P1	P2	P3
K1	0.02*	0.00*	0.00*	1.00
K2	-	0.067	0.408	0.002*
P1	-	-	1.00	0.00*
P2	-	-	-	0.00*

Aktivitas fagositosis makrofag K1 didapatkan bermakna terhadap K2 ($p=0,02$), P1 ($p=0,00$) dan P2 ($p=0,00$). Kelompok P3 didapatkan bermakna terhadap K2 ($p=0,002$), P1 ($p=0,00$), dan P2 ($p=0,00$). Namun, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2, P1, dan P2.

Kapasitas Fagositosis

Tabel 3. Rerata nilai kapasitas fagositosis

Kelompok	Rerata	Simpang Baku
K1	1,178	0,248
K2	1,559	0,110
P1	1,781	0,169
P2	1,783	0,170
P3	1,273	0,186

Kapasitas fagositosis tertinggi didapat pada kelompok P2 dengan nilai 1,783. Untuk rerata terendah terdapat pada kelompok K1 1,178.

Tabel 4. Nilai p pada uji *post hoc* data kapasitas fagositosis

Kelompok	K2	P1	P2	P3
K1	0.038*	0.00*	0.00*	1.00
K2	-	0.705	0.661	0.312
P1	-	-	1.00	0.005*
P2	-	-	-	0.005*

Kapasitas fagositosis makrofag K1 didapatkan bermakna terhadap K2 ($p=0,038$), P2 ($p=0,00$) dan P3 ($p=0,00$). Kelompok P3 didapatkan bermakna terhadap P1 ($p=0,005$), dan P2

($p=0,005$). Namun sama seperti variabel aktivitas fagositosis, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2, P1, dan P2 pada variabel kapasitas fagositosis.

PEMBAHASAN

Aktivitas Fagositosis

Hasil penelitian menunjukkan, pemberian ekstrak kayu manis pada kelompok P1 dan P2 meningkatkan aktivitas fagositosis. Kedua kelompok tersebut, dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang bermakna bila dibandingkan dengan kelompok K1, yaitu kelompok kontrol tanpa pemberian perlakuan apapun. Namun sebaliknya, kelompok P3 dengan dosis 400 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan K1. Jika dilihat dari nilai rerata, aktivitas fagositosis kelompok P3 bahkan sedikit lebih rendah dari K1. Hasil ini menunjukkan ekstrak kayu manis memiliki kecenderungan untuk meningkatkan aktivitas fagositosis jika diberi dalam dosis rendah. Sebaliknya, dosis tinggi ekstrak kayu manis kemungkinan memiliki kecenderungan untuk menurunkan aktivitas fagositosis.

Hasil ini serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Susanti, bahwa dengan dosis 200mg/kgBB pada mencit dapat meningkatkan aktivitas fagositosis.¹¹ Selain itu, penelitian oleh Niphade menunjukkan dosis 100 mg/kgBB ekstrak *Cinnamomum zeylanicum* pada mencit meningkatkan indeks fagositosis pada carbon clearance test.¹⁵ Balekar juga menemukan bahwa pemberian dosis rendah fraksi polifenol dari *C. zeylanicum* 25 dan 50 mg/kgBB dapat meningkatkan jumlah makrofag, indeks fagositosis, serta persentase fagositosis.¹⁶

Makrofag dapat teraktivasi melalui beberapa jenis rangasangan seperti mikroba dan produknya, antigen, sel mati, membran protein limfosit T, atau sitokin. Makrofag yang aktif kemudian memproduksi sitokin-sitokin (TNF- α , IL-1, IL-6) yang akan memicu inflamasi akut. Inflamasi kemudian menarik monosit dan neutrofil dari pembuluh darah ke tempat infeksi. Makrofag yang juga berperan sebagai APC serta sitokin yang diproduksi memicu pergerakan dan diferensiasi limfosit T ketempat infeksi. Makrofag juga memproduksi IL-12 yang memacu diferensiasi sel CD4⁺ menjadi sel efektor Th1 yang memproduksi IFN- γ . IFN- γ merupakan mediator poten dalam aktivasi makrofag. Selain itu, IFN- γ dapat merangsang sel B untuk memproduksi IgG yang berperan sebagai opsonin untuk kemudian meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag. Makrofag kemudian memproduksi sitokin dan siklus ini terulang kembali hingga infeksi terselesaikan.^{12,13,17}

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, beberapa jalur aktivasi makrofag terbukti dipengaruhi oleh ekstrak kayu manis. Penelitian yang dilakukan oleh Hasan menunjukkan bahwa dosis 100 mg/kgBB ekstrak *C. burmanii* pada mencit dapat meningkatkan jumlah sel T CD4⁺ secara bermakna dibanding kontrol.¹⁰ Begitu pula penelitian Puspitasari, dosis 200 mg/kgBB meningkatkan jumlah sel T CD4⁺ serta IFN- γ secara bermakna dibanding kontrol.⁹ Niphade menemukan pemberian 100 mg/kgBB ekstrak *C. zeylanicum* kepada mencit meningkatkan adesi neutrofil, level Ig serum serta titer antibodi secara bermakna.¹⁵ Pemberian cinnamaldehyd sebagai komponen utama ekstrak kayu manis dapat meningkatkan produksi IL-1 β , IL-6, IL-15, serta IFN- γ pada ayam dengan dosis 14,4 mg/kgBB.¹⁸

Hal ini diperkuat dengan perbandingan antar dosis bahwa nilai rerata P1>P2>P3. Dosis kelompok P1 dan P2 jika dibandingkan dengan kelompok P3, menunjukkan perbedaan yang bermakna. Kecenderungan ekstrak kayu manis dosis rendah meningkatkan aktivitas fagositosis semakin terlihat. Namun, walaupun rerata P1 lebih tinggi dari P2, jika dibandingkan keduanya tidak memiliki perbedaan yang bermakna.

Kelompok P1 dan P2 jika dibandingkan dengan kelompok K2 yang menerima obat standar levamisol memiliki nilai rerata yang lebih tinggi, tetapi tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Tidak didapatkannya perbedaan yang bermakna antar P1, P2, dan K2 serta semakin tingginya aktivitas fagositosis dalam dosis rendah, mengindikasikan diperlukannya penelitian lebih lanjut dengan dosis ekstrak kayu manis yang lebih rendah dari dosis pada penelitian ini.

Kapasitas Fagositosis

Kelompok P1 dan P2 meningkatkan kapasitas fagositosis secara bermakna dibandingkan dengan kelompok K1. Namun, berbeda dengan aktivitas fagositosis, kelompok P3 masih memiliki nilai rerata yang sedikit lebih baik dari K1. Nilai rerata antara ketiga kelompok perlakuan menunjukkan nilai P1>P2>P3 dengan P1 dan P2 bermakna terhadap P3, tetapi antar P1 dan P2 tidak bermakna.

Fagositosis terdiri dari beberapa fase yaitu kemotaksis, opsonisasi, ingesti, degranulasi, dan pembunuhan. Fase-fase yang dapat dipengaruhi untuk meningkatkan kapasitas fagositosis diantaranya adalah fase kemotaksis dan fase opsonisasi. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, kemotaksis monosit dari pembuluh darah dilakukan oleh sitokin TNF- α , IL-1 dan IL-6 yang diproduksi terlebih dahulu oleh makrofag. Meningkatnya jumlah makrofag pada tempat infeksi meningkatkan kapasitas fagositosis. Selain itu, opsonisasi

(penandaan) bakteri dapat memudahkan makrofag untuk mengenali targetnya, sehingga lebih banyak bakteri yang difagosit berakibat meningkatnya kapasitas fagositosis.^{12,13,17}

Ekstrak kayu manis diketahui dari penelitian-penelitian lainnya dapat meningkatkan kemotaksis dan opsonisasi. Penelitian oleh Lee, pemberian cinnamaldehyd dapat meningkatkan produksi IL-1 β , IL-6, IL-15, serta IFN- γ pada ayam dengan dosis 14,4 mg/kgBB. IL-6 diketahui salah satu sitokin yang dapat meningkatkan pergerakan monosit dari pembuluh darah.¹⁸ Ekstrak *C. burmanii* dosis 150 mg/kgBB pada mencit dapat meningkatkan jumlah sel B220 yang memproduksi IgG, dimana Ig G berperan sebagai opsonin sehingga dapat meningkatkan opsonisasi dalam proses fagositosis.⁸

Pengaruh ekstrak kayu manis kelompok P1 dan P2 lebih tinggi dibanding K2, walaupun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini mengindikasikan diperlukan penelitian lanjutan dengan dosis yang lebih rendah.

Hasil penelitian ini telah berhasil menjawab masalah penelitian serta sesuai dengan hipotesis. Sesuai hipotesis bahwa pemberian ekstrak kayu manis meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis. Dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis secara bermakna dibandingkan kontrol negatif, tetapi tidak dengan dosis 400 mg/kgBB. Dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB memiliki efek yang lebih baik dari levamisol, tetapi tidak secara bermakna.

Ekstrak *C. burmanii* terbukti dapat meningkatkan sistem imun pada tikus, khususnya dalam meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis sebagai respon dari infeksi. Dari hasil ini menunjukkan, bahwa *C. burmanii* memiliki potensi yang baik untuk digunakan pada manusia. Namun, penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dosis dan waktu penggunaan yang paling efektif. Selain itu, diperlukan juga untuk mengetahui mekanisme kerja spesifik dari *C. burmanii* dalam meningkatkan respon imun.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemberian ekstrak *C. burmanii* pada tikus wistar jantan selama 7 hari dapat meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis secara bermakna.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan rentang dosis yang lebih sempit untuk mengetahui dosis terbaik secara akurat serta penelitian mengenai sitokin-sitokin untuk

mengetahui mekanisme lebih lanjut ekstrak *C. burmanii* dalam meningkatkan aktivitas dan kapasitas fagositosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Daswir. Profil Tanaman Kayumanis di Indonesia (*Cinnamomum* spp.). *Bul Tanam Rempah dan Obat* [Internet]. :46–54. Available from: <http://balittro.litbang.pertanian.go.id/>
2. Wang R, Wang R, Yang B. Extraction of essential oils from five cinnamon leaves and identification of their volatile compound compositions. *Innov Food Sci Emerg Technol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;10(2):289–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1466856408001240>
3. Hersch-Martínez P, Leños-Miranda BE, Solórzano-Santos F. Antibacterial effects of commercial essential oils over locally prevalent pathogenic strains in Mexico. *Fitoterapia*. 2005;76(5):453–7.
4. Sheng L, Zhu MJ. Inhibitory effect of *Cinnamomum cassia* oil on non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Food Control* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;46:374–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.05.050>
5. Ulbricht C, Seamon E, Windsor RC, Armbruster N, Bryan JK, Costa D, et al. An evidence-based systematic review of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl* [Internet]. 2011;8(4):378–454. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432776>
6. Liao B, Hsieh C, Liu Y, Tzeng T, Sun Y, Wung B. Cinnamaldehyde inhibits the tumor necrosis factor- α -induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells by suppressing NF- κ B activation: effects upon κ B and Nrf2. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2008;229(2):161–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304597>
7. Chao LK, Hua KF, Hsu HY, Cheng SS, Lin IF, Chen CJ, et al. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(1):220–31.
8. Masyhuri M, Muwarni S, Winarso D. Efek Imunostimulator Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Peningkatan Jumlah Sel B220 dan Sel B220 - Immunoglobulin G pada Mencit BALB/c yang Diinfeksi *Salmonella enteritidis*. *Student J Vet Sch Brawijaya Univ*. 2014;3(4):1–10.
9. Puspitasari RD, Trisunuwati P, Murwani S. Efek Imunostimulator Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum Burmannii*) Terhadap Jumlah CD4, dan Interferon Gamma Pada Mencit BALB/c yang Diinfeksi Bakteri *Salmonella enteritidis* The. *Student J Vet Sch Brawijaya Univ*. 2014;1(4).
10. Hasan FA, Murwani S, Indrati R. Efek Imunostimulator Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Peningkatan Jumlah Sel T CD4 dan T CD8 pada Mencit BALB/C. *Student J Vet Sch Brawijaya Univ*. 2014;2(4):1–9.

11. Susanti PA, Trisunuwati P, Muwarni S. Pengaruh Ekstrak Etanol Kayu Manis(*Cinnamomum Burmanii*) Terhadap Peningkatan GR-1 yang Mengekspresikan IFN γ Dan Aktifitas Fagositosis Makrofag. Student J Vet Sch Brawijaya Univ. 2014;2(4).
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. Eighth. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 535 p.
13. Baratawidjaja KG, Rengganis I. Imunologi Dasar. Sebelas. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014. 860 p.
14. Munawaroh F, Sudarsono, Yuswanto A. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanolik Daun Sembung (*Blumeae folium*) terhadap Fagositosis Makrofag pada Mencit Jantan yang Diinfeksi dengan *Listeria monocytogenes*. Maj Obat Tradis. 2009;14(47).
15. Niphade S, M. Asad, G.K. Chandrakala, E. Toppo, P. Deshmukh. Immunomodulatory Activity of *Cinnamomum zeylanicum* bark. *Pharmaceutical Biology*. 2009;47(12):1168-1173
16. Balekar N, S. Bodhankar, V Mohan P.A. Thakurdesai. Modulatory Activity of Polyphenolic Fraction of *Cinnamomum zeylanicum* L. bark on Multiple arms of Immunity in Normal and Immunocompromised mice. *J Appl Pharm Sci*. 2014;4(7):114-122.
17. Arthur C. Guyton, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 11th ed. Rachman LY, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N, editors. Jakarta: EGC; 2007.
18. Lee S, H. Lillehoj, S. Jang, K. Lee, M. Park, D. Bravo et. al. Cinnamaldehyde Enhances In Vitro Parameters of Immunity and Reduces In Vivo Infection Against Avian Coccidiosis. *Brit J Nutr*. 2011;106(6):862-869.