

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA (*PHOENIX DACTYLIFERA L.*) VARIETAS AJWA TERHADAP KADAR NO PADA MENCIT BALB/C YANG DIINFEKSI *SALMONELLA* TYPHIMURIUM

Baskoro Hariadi¹, Aryoko Widodo²

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

² Staf Pengajar Ilmu Kimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Penyakit demam tifoid sering menjangkiti masyarakat Indonesia. Hal ini dapat berdampak berkurangnya produktifitas penderita. Buah kurma (*Phoenix dactylifera L.*) varietas Ajwa telah terbukti memiliki kandungan flavonoid yang cukup tinggi. Flavonoid berperan aktif dalam mengaktivasi makrofag dalam melawan bakteri patogen dan meningkatkan aktivitas makrofag dalam memfagosit bakteri patogen.

Tujuan : Mengetahui perbandingan hasil pada hewan coba yang diberikan pemberian ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera L.*) varietas Ajwa dengan yang tidak diberikan ekstrak.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian *post-test only controlled group design* dan memakai binatang percobaan (mencit Balb/C) sebagai objek penelitian. Sebanyak 35 ekor dalam 5 kelompok perlakuan. Percobaan dilakukan dengan menggunakan rancangan acak lengkap (*Completely Randomized Design*) dan metode randomisasi sederhana. Kadar NO diukur dengan ELISA setelah pemberian perlakuan pada hewan coba. Kelompok A (kelompok kontrol) tidak menerima perlakuan apa pun, Kelompok B diinfeksi bakteri *Salmonella Typhimurium* saja, Kelompok C, D, E diinfeksi bakteri *Salmonella Typhimurium* dan diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera L.*) varietas Ajwa dengan dosis 19,25; 38,5; 77 mg/mencit/hari secara berurutan.

Hasil : Rerata produksi NO masing-masing kelompok; A = 14.96; B = 15.58; C 16.28= ; D = 12.92; E = 8.21. Produksi NO makrofag signifikan antara A-D, A-E, B-D, B-E, C-E, dan D-E.

Kesimpulan : Pemberian ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera L.*) varietas Ajwa dengan dosis sebesar 19,25 mg/mencit/hari (kelompok C) meningkatkan produksi NO makrofag dibanding kelompok kontrol meskipun tidak signifikan. Sedangkan dosis sebesar 38,5 mg/mencit/hari (kelompok D) dan 77 mg/mencit/hari (kelompok E) menurunkan produksi NO makrofag dibanding kelompok kontrol.

Kata Kunci : NO, makrofag, fagositosis.

ABSTRACT

EFFECT OF FRUIT DATES EXTRACT (*PHOENIX DACTYLIFERA L.*) AJWA VARIETIES ON NO LEVELS IN BALB/C MICE INFECTED WITH *SALMONELLA* TYPHIMURIUM

Background : Typhoid fever disease often affects Indonesian people. This can result in reduced productivity of the patient. Ajwa varieties date fruit (*Phoenix dactylifera L.*) have been shown to contain high flavonoid content. It plays an active role in activates macrophages to fight against pathogenic bacteria.

Objective : To observe the comparison between the results in the experimental animals given by the extract of Ajwa varieties date fruit (*Phoenix dactylifera L.*) to experimental animals with which no extract was given.

Method : This is an experimental research with post-test only controlled group design and using experimental animal (Balb/C mice) as research object. A total of 35 individuals in 5 treatment groups. The experiments were performed using a completely randomized design and a simple randomization method. NO levels were measured with ELISA after treatment of the experimental animals. Group A (control group) did not receive any treatment, Group B was infected with Salmonella Typhimurium only, Group C, D, E, was infected with Salmonella Typhimurium bacteria and was given Ajwa varieties date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) extract with 19,25; 38,5; 77 mg / mice / day dose respectively.

Results : Mean of NO production of each group are; A = 14.96; B = 15.58; C 16.28 =; D = 12.92; E = 8.21. Production of NO significant between A-D, A-E, B-D, B-E, C-E, and D-E.

Conclusion : The giving of Ajwa extract (*Phoenix dactylifera* L.) Ajwa varieties with doses of 19.25 mg / mice / day (group C) increased the production of NO macrophages compared to the control group although not significant. While the dose of 38.5 mg / mice / day (group D) and 77 mg / mice / day (group E) decreased the production of NO macrophages compared to the control group.

Keywords : NO, macrophage, phagocytosis.

PENDAHULUAN

Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) adalah komoditi besar dan tanaman yang penting di daerah tandus dan panas seperti Saudi Arabia, Mesir¹. Di negara-negara ini, buah kurma biasa digunakan sebagai obat, kosmetik, konsumsi bagi manusia maupun hewan. Sedangkan pohon dan bagian-bagiannya, seperti pelepah kurma, biasa digunakan untuk kayu bakar maupun atap rumah¹. Selain di negara-negara tersebut, kurma juga terkenal di Indonesia karena citarasanya yang manis, banyak manfaatnya, dan tidak perlu repot bila ingin mengonsumsinya.

Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) memegang peranan penting dalam perannya sebagai obat dan makanan. Kurma adalah bahan pangan yang kaya akan zat gula, vitamin, mineral, dan serat.

Dalam beberapa varietasnya, kandungan zat gulanya dapat mencapai 88%¹. Samy Selim *et. al.* Melakukan studi pada dua belas varietas buah kurma guna mengetahui kandungan kimia apa saja yang terdapat di dalamnya. Salah satu kandungan buah kurma adalah senyawa flavonoid¹.

Dalam studinya, beberapa kelas flavonoid teridentifikasi. Diantaranya adalah kuersetin, luteolin, apigenin, isokuersetin, dan rutin. Total kandungan flavonoid dari buah kurma berkisar antara 1,22 hingga 2,82 mg/100 g DW varietas Saffawy merupakan yang tertinggi dan varietas Al Qassim yang memiliki kandungan flavonoid terendah. Sedangkan varietas Ajwa Al Madinah yang digunakan dalam penelitian ini merupakan varietas kurma dengan kandungan flavonoid

tertinggi kedua (2,78 mg/100 g DW) tepat setelah varietas Saffawy (Tabel 6)¹.

Al-Daihan dan Bhat meneliti manfaat buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) secara *in vitro* dan menemukan bahwa salah satu manfaatnya adalah buah kurma memiliki daya antibakterial. Dari penelitian ini ditemukan bahwa daya antibakterial tersebut diduga berasal dari kandungan kurma, salah satunya adalah flavonoid². Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Aryoko Widodo (2012)³ secara *in vivo* bahwa flavonoid dapat digunakan sebagai imunomodulator untuk meningkatkan kerja makrofag dalam memfagosit mikroba patogen yang menyerang tubuh.

Tubuh memiliki respon imun yang baik bila diserang oleh bakteri patogen. Salah satunya adalah dengan mekanisme fagositosis oleh makrofag. Nitric oxide (NO) diproduksi oleh fagolisosom pada makrofag. Ia berfungsi sebagai agen pembunuh mikroba (*microbicidal agent*) yang membunuh mikroba yang telah dimakan (*ingested organisms*). Produksi NO dipengaruhi oleh enzim NO-sintase yang mengkonversi L-arginin menjadi NO. Makrofag mengeluarkan enzim ini karena induksi dari berbagai macam mikroba dan stimuli sitokin⁴. Percobaan ini menggunakan kadar NO sebagai indikator

dikarenakan NO merupakan suatu zat aktif yang digunakan langsung oleh makrofag untuk melawan bakteri patogen.

Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Aryoko Widodo (2012)³ bahwa efektivitas suatu zat dalam meningkatkan kerja makrofag dalam memfagosit bakteri patogen *Salmonella Typhimurium* salah satunya dapat dilakukan pengukuran terhadap kadar nitric oxide (NO) dalam darah³. Masih dalam penelitian yang sama, Aryoko Widodo menggunakan ekstrak daun *Gynura procumbens (lour) merr* yang sama-sama memiliki kandungan flavonoid³.

Penelitian sebelumnya juga telah dilakukan oleh Ashari Dzikro (2012)⁵ mengenai percobaan pemberian ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa terhadap hewan coba dengan infeksi *Salmonella Typhimurium* guna melihat mengetahui total leukosit, presentase jumlah monosit, serta titer antibodi hewan mencit dengan dosis ekstrak setara satu butir buah kurma varietas Ajwa⁵.

Belum pernah dilakukan penelitian sebelumnya mengenai efek antibakterial ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa terhadap bakteri *Salmonella Typhimurium* pada hewan

coba dengan indikator NO. Penelitian ini menggunakan bakteri *Salmonella* Typhimurium dikarenakan pada penelitian sebelumnya dengan menggunakan jenis kuman yang sama³ telah berhasil membuktikan kerja zat aktif pada suplemen coba penelitian, yakni flavonoid, terhadap makrofag. Selain itu, kuman *Salmonella* Typhimurium mudah ditemui di lingkungan. Perlu dilakukan penelitian terbaru guna melihat langsung aktivitas makrofag hewan coba dengan pemberian ekstrak buah kurma varietas Ajwa.

METODE

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Parasitologi Rumah Sakit Dokter Kariadi dan Laboratorium Sentral Rumah Sakit Nasional Diponegoro selama tiga minggu. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian *post-test only controlled group design* dan memakai binatang percobaan sebagai objek penelitian. Percobaan dilakukan dengan menggunakan rancangan acak lengkap (*Completely Randomized Design*) dan metode randomisasi sederhana yang dilakukan dengan komputer.

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan dengan masing-masing menggunakan 7 ekor mencit. Kelompok perlakuan A adalah kelompok

kontrol (tanpa perlakuan apapun), kelompok perlakuan B adalah kelompok perlakuan yang hanya diinfeksi bakteri *Salmonella* Typhimurium, kelompok perlakuan C adalah kelompok perlakuan yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium dan diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa sebesar 19,25 mg/mencit/hari peroral, kelompok perlakuan D adalah kelompok perlakuan yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium dan diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa sebesar 38,5 mg/mencit/hari peroral, kelompok perlakuan E adalah kelompok perlakuan yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium dan diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa sebesar 77 mg/mencit/hari peroral.

Populasi penelitian adalah mencit strain Balb/C jantan, *Salmonella* Typhimurium yang memenuhi kriteria inklusi dan terbebas dari kriteria eksklusi. Sampel penelitian adalah yang berjenis kelamin jantan, berusia 8–10 minggu, berat badan 25–30 gram, sehat, lincah, tidak ada kelainan anatomis serta tidak mati dan tidak sakit selama proses penelitian.

Dipilih mencit strain Balb/C karena sensitif terhadap infeksi *Salmonella* Typhimurium dan pada umur 8–10 minggu dilaporkan dapat menimbulkan respon

imun seluler apabila diinfeksi dengan kuman *Salmonella* Typhimurium. Pemilihan kuman *Salmonella* Typhimurium disebabkan dalam eksperimen akan dipelajari respon imun seluler pada umumnya, dan respon imun terhadap kuman *Salmonella* Typhimurium pada khususnya.

Data variabel dari lima kelompok perlakuan berupa numerik dan numerik. Uji normalitas menggunakan uji Saphiro-Wilk dikarenakan besar sampel < 50. Bila

persebaran normal, maka dilakukan uji statistik *one-way ANOVA* dan dilanjutkan dengan *posthoc* Bonferroni. Bila persebaran data tidak normal, dilakukan uji statistik Kruskal–Wallis dan dilanjutkan dengan *posthoc* Mann-Whitney.

Pemeriksaan kadar NO menggunakan ELISA reagen Griess dengan metode modifikasi Griess dari Green et. al. 1982 dan Ding et. al. 1988.

HASIL

Mencit ke-	Kadar NO	Kelompok	Mencit ke-	Kadar NO	Kelompok	Mencit ke-	Kadar NO	Kelompok
1	14.112	Kontrol (A)	9	18.903	Kuman + 0,5 Dosis Kurma (C)	17	6.981	Kuman + 2x Dosis Kurma (E)
2	16.432		10	17.940		18	8.448	
3	14.384		11	18.490		19	9.117	
4	14.929		12	9.787		20	8.314	
5	15.611	Hanya Kuman (B)	13	13.161	Kuman + Dosis Kurma (D)			
6	16.432		14	11.943				
7	14.384		15	13.026				
8	15.885		16	13.569				

Selanjutnya dari data yang didapat tersebut, akan dilakukan uji normalitas menggunakan uji Saphiro-Wilk dikarenakan jumlah sampel yang kurang

dari 50 ekor. Uji Saphiro-Wilk dianggap berdistribusi normal apabila $p > 0,05$ di semua kelompok perlakuan.

Kelompok	Kadar NO		p (normalitas Saphiro-Wilk)
	Rerata ± SB (min - maks)	Median	
Kontrol (A)	14.96 ± 1.04 (14.11 - 16.43)	14.67	0.348*
Hanya Kuman (B)	15.58 ± 0.87 (14.38 - 16.43)	15.75	0.644*
Kuman + 0,5 Dosis Kurma (C)	16.28 ± 4.35 (9.79 - 18.9)	18.22	0.016
Kuman + Dosis Kurma (D)	12.92 ± 0.69 (11.94 - 13.57)	13.09	0.428*

Kuman + 2x Dosis Kurma (E)	8.21 ± 0.89 (6.98 - 9.12)	8.38	0.567*
----------------------------	---------------------------	------	--------

* = berdistribusi normal ($p > 0.05$)

Hasil yang didapat dari uji normalitas Saphiro-Wilk yang ditampilkan pada tabel di atas didapatkan semua kelompok perlakuan berdistribusi normal kecuali pada kelompok yang diinfeksi kuman dan diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa dengan dosis setengah dari dosis rujukan

(kelompok C). Oleh sebab itu, akan digunakan uji statistik untuk data tak berdistribusi normal dengan uji statistik Kruskal-Wallis dan didapatkan hasilnya bermakna dengan $p < 0.05$ ($p = 0.009$). Untuk perinciannya dilakukan *posthoc* Mann-Whitney antarkelompok berikut ini.

Kelompok Perlakuan	A	B	C	D	E
A	-	-	-	-	-
B	$p = 0,381$	-	-	-	-
C	$p = 0,248$	$p = 0,248$	-	-	-
D	$p = 0,021^*$	$p = 0,021^*$	$p = 0,248$	-	-
E	$p = 0,021^*$	$p = 0,021^*$	$p = 0,021^*$	$p = 0,021^*$	-

* = bermakna ($p < 0.05$)

Kelompok A adalah kelompok kontrol dengan tanpa perlakuan, diberi pakan dan minum standard. Kelompok B hanya diinfeksi kuman *Salmonella* Typhimurium tanpa diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa. Kelompok C adalah kelompok yang diinfeksi kuman *Salmonella* Typhimurium dan diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa sebesar setengah dosis rujukan, yakni sebanyak 19,25 miligram/mencit/hari. Kelompok D adalah kelompok yang diinfeksi kuman *Salmonella* Typhimurium dan diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera*

L.) varietas Ajwa sebesar dosis rujukan, yakni sebanyak 38,5 miligram/mencit/hari. Dan kelompok E adalah kelompok yang diinfeksi kuman *Salmonella* Typhimurium dan diberi ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa sebesar dua kali dosis rujukan, yakni sebanyak 77 miligram/mencit/hari.

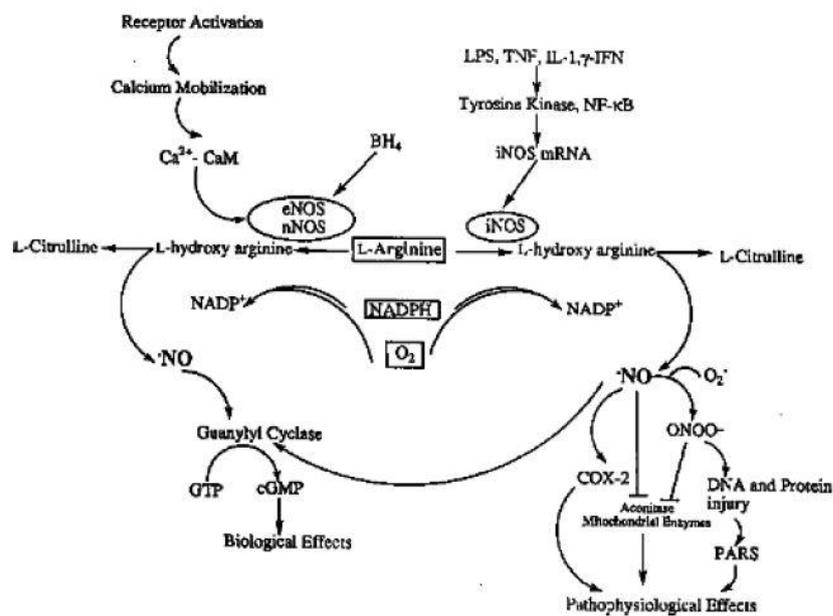
PEMBAHASAN

Hubungan kadar NO dengan infeksi bakteri

Molekul NO bersifat toksik pada berbagai sel, namun bila terdapat dalam darah NO makrofag dapat membunuh sel

jamur, tumor, dan bakteri. Mekanisme produksi NO yang berkaitan dengan bakteri *Salmonella* Typhimurium adalah sebagai berikut. Makrofag yang terpapar lipopolisakarida dari *Salmonella* Typhimurium akan menginduksi jalur produksi *reactive nitrogen intermediate* (RNI). RNI akan berperan dalam aktivitas

antibakteri karena salahsatu jenis dari RNI adalah NO. Makrofag mencit yang teraktifasi oleh sitokin dari paparan lipopolisakarida akan membentuk NO dari prekursor L-arginin dengan bantuan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) seperti yang ada pada gambar berikut ini⁶.



Pembahasan kadar NO kontrol-perlakuan

Pada kelompok perlakuan A bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan C, D, dan E, tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan C. Serta terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan D, dan E.

Pada kelompok perlakuan B bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan C, D, dan E, tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan C.

Serta terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan D, dan E. Kelompok perlakuan B diasumsikan sebagai individu yang menderita infeksi *Salmonella* Typhimurium tanpa diberi imunomodulator apapun. Sedangkan tiga kelompok lainnya diasumsikan sebagai individu yang menderita infeksi *Salmonella* Typhimurium dan diberi imunomodulator berupa ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa dengan dosis yang bervariasi.

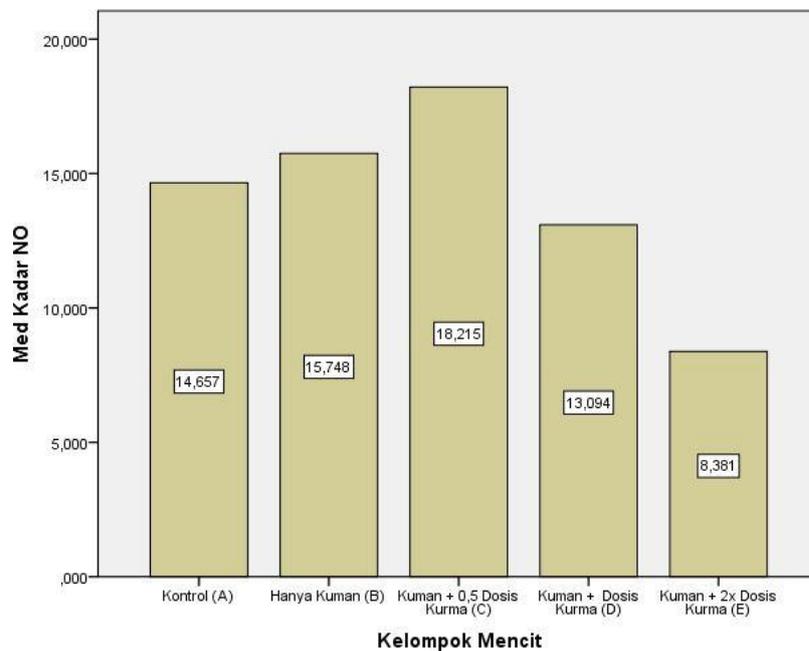
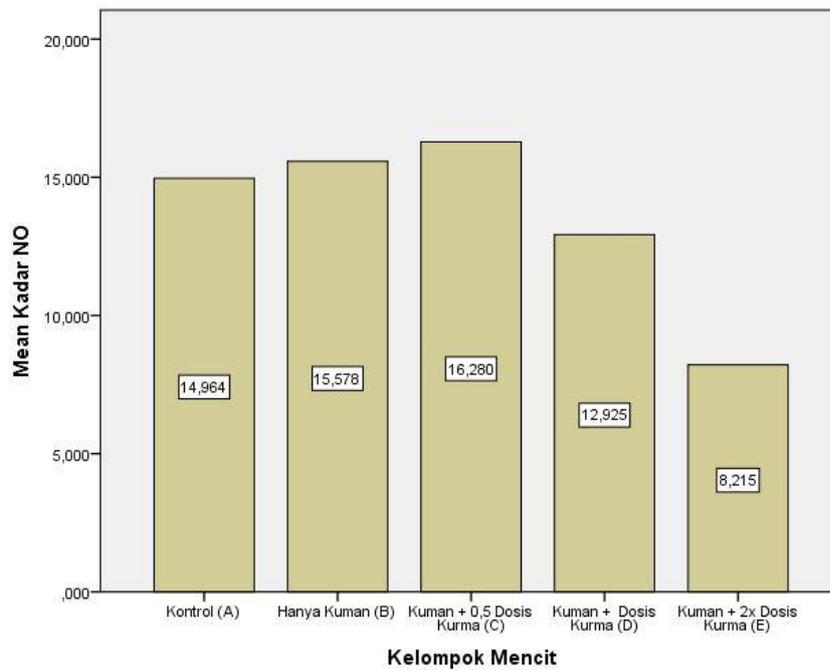
Pada perbandingan kelompok perlakuan B dengan kelompok perlakuan C, tidak didapatkan perubahan yang bermakna karena rerata perolehan kadar NO kedua kelompok ini tidaklah berbeda jauh meskipun kadar NO pada kelompok perlakuan yang diberi imunomodulator (kelompok perlakuan C) lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok tanpa imunomodulator.

Sedangkan pada perbandingan kelompok perlakuan B dengan kelompok perlakuan D dan E terdapat perbedaan yang bermakna. Meskipun perbedaan bermakna secara statistik ini perbedaan yang menurun, namun hal ini tidak sertamerta mengindikasikan jumlah hitung koloni kuman yang menurun. Penurunan kadar NO pada kelompok perlakuan D dan E juga bisa terjadi dikarenakan stres oksidatif yang akan dijelaskan lebih lengkap pada subbab berikutnya. Justru kemungkinan besar kelompok perlakuan D atau E-lah yang memiliki hitung koloni kuman dengan jumlah terkecil daripada

hitung koloni kuman dari kelompok perlakuan C karena sejatinya aktivitas fagositosis pada kelompok perlakuan D atau E tidak berhenti meskipun kadar NO lebih rendah daripada kadar NO kelompok perlakuan C⁷. Dari sini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa terhadap mencit yang diinfeksi oleh *Salmonella* Typhimurium memiliki efek yang signifikan.

Pembahasan kadar NO perlakuan-perlakuan

Pada perbandingan antara kelompok non-kontrol (perlakuan-perlakuan), didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna hanya pada perbandingan kelompok perlakuan C dengan D saja. Sedangkan perbandingan pada kelompok perlakuan C dengan E; dan D dengan E didapatkan hasil yang berbeda bermakna.



Pembahasan kadar NO seluruh kelompok perlakuan

Nilai rerata dan median tertinggi terdapat pada kelompok C. Dapat kita ketahui pula bahwa kadar NO mengalami penurunan mulai dari kelompok C menuju

ke kelompok E. Hal ini disebabkan karena tingginya konsentrasi NO serta bersifat radikal bebas malah justru menyebabkan stres oksidatif. Dosis yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif sehingga mengakibatkan kehilangan

aktivitas biologi dari endotel, dapat menurunkan kadar nitrit oksida, dan mengakibatkan peningkatan ekspresi faktor protrombotik, adhesi molekuler proinflamasi, sitokin, dan faktor-faktor kemotaktik⁸. Sitokin dapat menurunkan bioaktivitas dari nitrit oksida, meningkatkan produksi ROS. ROS menurunkan aktifitas nitrit oksida secara langsung melalui sel endotel dan secara tidak langsung melalui *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) atau *Guanylyl Cyclase*⁸. Hal ini juga didukung oleh Abbas dalam bukunya yang mengatakan bahwa pada proses fagositosis, fagosit yang aktif (makrofag dan neutrofil) akan mensekresikan NO. NO juga bisa menyerang sel yang memproduksi dan sel yang berada di sekitarnya sehingga memungkinkan terjadinya penurunan kadar NO meskipun aktivitas fagositosisnya tinggi⁹.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Pemberian ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa dengan dosis sebesar 19,25 mg/mencit/hari (kelompok C) selama 10 hari meningkatkan produksi NO makrofag mencit Balb/C yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium

dibanding kelompok kontrol meskipun tidak signifikan.

2. Pemberian ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) varietas Ajwa dengan dosis sebesar 38,5 mg/mencit/hari (kelompok D) dan 77 mg/mencit/hari (kelompok E) selama 10 hari menurunkan produksi NO makrofag mencit Balb/C yang diinfeksi *Salmonella* Typhimurium dibanding kelompok kontrol secara signifikan.

Saran

1. Ambil semua sampel dari mencit yang tersisa. Jangan cukup mengambil hanya sejumlah yang diperlukan saja. Hal ini untuk mengantisipasi hal yang tak terduga.
2. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut menggunakan indikator lainnya seperti ROI dan hitung koloni kuman untuk mendapatkan hasil yang lebih objektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamad I, Abdelgawad H, Al Jaouni S, Zinta G, Asard H, Hassan S, et al. Metabolic analysis of various date palm fruit (*Phoenix dactylifera* L.) cultivars from Saudi Arabia to assess their nutritional quality. *Molecules*. 2015;20(8):13620–41.
2. Al-daihan S, Bhat RS. Antibacterial

- activities of extracts of leaf, fruit, seed and bark of Phoenix dactylifera. African J Biotechnol [Internet]. 2016;11(42):10021–5. Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/127931>
3. Widodo A. Pengaruh Pemberian *Gynura procumbens* (lour) merr terhadap Produksi Reactive Oxygen Intermediate, Produksi Nitric Oxide dan Koloni Kuman Organ Hepar Mencit Balb/C yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*. UIN Syarif Hidayatullah; 2012.
 4. Abul K, Andrew H. Basic Immunology. 3rd ed. Schmitt W, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 1-10 p.
 5. Dzikro A, Kedokteran F, Ilmu DAN, Farmasi PS. Pengaruh Pemberian Kurma Tahnik terhadap Jumlah Total Leukosit, Presentase Jumlah Monosit dan Limfosit Darah serta Titer Antibodi Mencit. 2012;
 6. Ukhrowi U. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa*) terhadap Fagositosis Makrofag dan Produksi Nitrit Oksida (NO) Makrofag Studi pada Mencit Balb/C yang Diinfeksi *Salmonella Typhimurium*. 2011;7–27.
 7. De Vries JHM, Janssen PLTMK, Hollman PCH, Van Staveren WA, Katan MB. Consumption of quercetin and kaempferol in free-living subjects eating a variety of diets. *Cancer Lett*. 1997;114(1–2):141–4.
 8. Rifqi F, Ismail A, Susilaningsih N. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Dosis Bertingkat terhadap Produksi Nitrit Oksida (NO) Makrofag : Studi pada Mencit Balb/C yang diinfeksi *Salmonella Thypimurium*. 2017;6(2):521–9.
 9. Penelitian A. Pengaruh Ekstrak Lompong Mentah (*Colocasia esculenta* L Schoot) terhadap Aktivitas Fagositosis dan Kadar NO (Nitrit Oksida) Mencit Balb / C Sebelum dan Sesudah Terinfeksi *Listeria monocytogenes*. 2015;