



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00201982680, 19 November 2019

Pencipta

Nama : Dra. Siti Munisih, M.Si., Apt, Anastasia Setyopuspito
Pramitaningastuti, M.Si., Apt, , dkk

Alamat : Jl. Sungkai 1200 RT/RW 001/014 Plamongansari Pedurangan,
Semarang, Jawa Tengah, 50193

Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : Dra. Siti Munisih, M.Si., Apt, Anastasia Setyopuspito
Pramitaningastuti, M.Si., Apt, , dkk

Alamat : Jl. Sungkai 1200 RT/RW 001/014 Plamongansari Pedurangan,
Semarang, 9, 50193

Kewarganegaraan : Indonesia

Jenis Ciptaan : Modul

Judul Ciptaan : Ekstraksi Buah Api-Api Serta Potensinya Sebagai
Imunomodulator

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : 12 Oktober 2019, di Semarang

Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.

Nomor pencatatan : 000164937

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

LAMPIRAN PENCIPTA

No	Nama	Alamat
1	Dra. Siti Munisih, M.Si., Apt	Jl. Sungkai 1200 RT/RW 001/014 Plamongansari Pedurungan
2	Anastasia Setyopuspito Pramitaningastuti, M.Si., Apt	Perum Alamanda Estate Blok B/4-5 RT/RW 004/011
3	Ika Puspitaningrum, M.Sc., Apt	Satria Selatan I H 299 RT/RW 003/005

LAMPIRAN PEMEGANG

No	Nama	Alamat
1	Dra. Siti Munisih, M.Si., Apt	Jl. Sungkai 1200 RT/RW 001/014 Plamongansari Pedurungan
2	Anastasia Setyopuspito Pramitaningastuti, M.Si., Apt	Perum Alamanda Estate Blok B/4-5 RT/RW 004/011
3	Ika Puspitaningrum, M.Sc., Apt	Satria Selatan I H 299 RT/RW 003/005



**EKSTRAKSI BUAH API-API SERTA POTENSINYA SEBAGAI
IMUNOMODULATOR**

MODUL KARYA TEKNOLOGI



Penyusun :

Dra. Siti Munisih, M.Si., Apt.

Anastasia Setyopuspito P., M.Si., Apt.

Ika Puspitaningrum, M.Sc., Apt.

**SEKOLAH TINGGI ILMU FARMASI
"YAYASAN PHARMASI SEMARANG"**

NOVEMBER 2019

EKSTRAKSI BUAH API-API SERTA POTENSINYA SEBAGAI IMUNOMODULATOR

I. Latar Belakang

Perkembangan penyakit yang semakin meluas menyebabkan tubuh mudah sekali terinfeksi bakteri dan virus. Di dalam tubuh manusia terdapat suatu sistem imun yang bekerja untuk mempertahankan diri dari serangan-serangan patogen dari lingkungan luar tubuh. Sistem imun adalah sistem perlindungan dari pengaruh luar biologis yang dilakukan oleh sel dan organ pada suatu organisme (Baratawidjaja, 2010).

Sistem imun bila terpapar oleh zat yang dianggap asing, maka ada dua jenis respon imun yang mungkin terjadi, yaitu: respon imun non spesifik dan respon imun spesifik. Respon imun non spesifik umumnya merupakan imunitas bawaan (*innate immunity*) dalam arti bahwa respon terhadap zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya tidak pernah terpapar dengan zat tersebut, sedangkan respon imun spesifik umumnya merupakan respon imun didapat (*acquired*) yang timbul terhadap antigen tertentu (Kresno, 2010).

Adakalanya fungsi dan jumlah sel imun kurang memadai. Paparan mikroorganisme patogen dapat menimbulkan berbagai penyakit terutama terkait dengan penyakit infeksi. Salah satu cara mempertahankan sistem imun adalah dengan pemberian imunomodulator, terutama zat yang meningkatkan sistem imun (Kusmardi dan Triana, 2007).

Imunomodulator merupakan senyawa yang mengubah aktivitas sistem imun tubuh dengan dinamisasi regulasi sel-sel imun seperti sitokin (Spelman *et al.*, 2005). Imunomodulator merupakan senyawa yang khusus bekerja dengan cara stimulasi atau menekan sistem kekebalan tubuh, dan yang bekerja dengan cara menormalkan atau memodulasi proses patofisiologi tubuh (Fakeye, 2008). Cara kerja Imunomodulator meliputi: mengembalikan fungsi imun yang terganggu (imunorestorasi), memperbaiki fungsi sistem imun (imunostimulasi) dan menekan respons imun (imunosupresi). Imunomodulator digunakan terutama pada penyakit imunodefisiensi, infeksi kronis dan kanker (Katzung, 2002).

Adanya senyawa-senyawa bioaktif dapat meningkatkan aktivitas sistem imun, sangat membantu untuk mengatasi penurunan sistem imun dan senyawa-senyawa tersebut dapat diperoleh dari tumbuh-tumbuhan. *Avicennia marina* yang dikenal dengan nama Api-api merupakan salah satu jenis tanaman bakau yang tersebar luas di Indonesia (Noor, dkk.,

2006). Beberapa penelitian tentang Api-api menunjukkan khasiatnya sebagai antioksidan dan hepatoprotektif (Hardiningtyas, dkk., 2014), serta antidiabetes mellitus (Setiawati, dkk., 2016).

Penelitian Setiawati (2016) membuktikan bahwa ekstrak etanol buah Api-api dapat berefek antidiabetes mellitus yang diduga disebabkan karena adanya kandungan metabolit sekunder flavonoid (Setiawati, dkk., 2016). Flavonoid selain dapat menurunkan kadar glukosa darah, flavonoid juga terbukti dapat meningkatkan sistem imun dengan cara memicu proliferasi limfosit, meningkatkan jumlah sel T dan meningkatkan aktivitas IL-2 (Hashemi dan Davoodi, 2012).

2. Tinjauan

2.1. Api-api (*Avicennia marina*)



Gambar 1. Tanaman dan Buah Mangrove Api-api (*Avicennia marina*)

Bakau api-api putih merupakan salah satu jenis bakau yang tersebar di seluruh Indonesia dengan kondisi yang melimpah (Noor, dkk., 2006). *A. marina* juga di kenal dengan nama api-api. Api-api juga memiliki nama daerah seperti kayu kendeka, kayu ting (Manado), kibalanak (Sunda), api-api brayu, api-api kacang, bogem (Jatim), peape (Madura). Di Indonesia, api-api memiliki sejumlah nama, diantaranya mangi-mangi, sia-sia, boak, koak, merana pejapi, papi, atau nyapi (Anonim, 2011).

Daun api-api putih dimanfaatkan oleh masyarakat pesisir sebagai bahan pangan dan obat-obatan. Pengalaman secara tradisional, bakau ini di beberapa daerah telah digunakan untuk sayuran serta mengobati berbagai jenis penyakit, contoh hepatitis, kusta, rematik, cacar, bisul, dan obat luka bakar (Bandaranayake 2002; Noor, dkk. 2006). Daun digunakan untuk mengatasi kulit yang terbakar dan obat anti fertilitas tradisional oleh masyarakat pantai. Hampir seluruh bagian tumbuhan ini dapat dimanfaatkan seperti akar, kulit batang, daun,

bunga atau biji, bahkan eksudat tanamannya (zat nabati yang secara spontan keluar, dikeluarkan, atau diekstrak dari jaringan sel tanaman) (Halidah, 2014).

Penelitian menunjukkan bahwa seluruh bagian tanaman memiliki kandungan alkaloid, saponin, dan glikosida yang cukup tinggi. Kandungan tanin terdapat pada daun, biji dan kulit serta sedikit pada batang, getah dan akar. Flavonoid banyak terdapat pada kulit, biji, batang dan akar. Tetapi flavonoid pada dan dan getah berada dalam jumlah yang lebih sedikit. Triterpenoid terdapat pada semua bagian terutama pada daun dan akar, sedangkan untuk seluruh bagian tanaman tidak ada yang mengandung steroid (Kusmana, dkk. 2009).

2.2. Imunomodulator

Imunomodulator merupakan senyawa yang mengubah aktivitas sistem imun tubuh dengan dinamisasi regulasi sel-sel imun seperti sitokin (Spelman *et al.*, 2005). Cara kerja Imunomodulator meliputi: mengembalikan fungsi imun yang terganggu (imunorestorasi), memperbaiki fungsi sistem imun (imunostimulasi) dan menekan respons imun (imunosupresi). Imunomodulator digunakan terutama pada penyakit imunodefisiensi, infeksi kronis dan kanker (Katzung, 2002).

Sistem imun bila terpapar oleh zat yang dianggap asing, maka ada dua jenis respon imun yang mungkin terjadi, yaitu:

a. Respon imun non spesifik

Sistem imun non spesifik merupakan sistem imun bawaan (*innate immunity*) dalam arti bahwa respon terhadap zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya tidak pernah terpapar dengan zat tersebut. Sistem imun non spesifik berfungsi memberikan respon dini terhadap patogen dan juga memegang peranan penting dalam menginduksi respon imun spesifik. Respon imun spesifik/didapat menggunakan berbagai mekanisme efektor sistem imun non spesifik/bawaan untuk menyingkirkan patogen dan juga meningkatkan fungsi sistem imun bawaan. Terjadi interaksi antara kedua sistem imun tersebut, menghasilkan suatu aktivitas biologik untuk melawan patogen/zat asing yang masuk ke dalam tubuh (Kresno, 2010). Sistem imun non spesifik terdiri dari sel fagosit, basofil dan sel mast, serta sel NK (*natural killer*).

b. Respon imun spesifik

Respon imun spesifik umumnya merupakan respon imun didapat (*acquired*) yang timbul terhadap antigen tertentu (Kresno, 2010). Sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama kali terpajan dengan tubuh segera dikenal oleh sistem imun spesifik. Paparan tersebut

menimbulkan sensitasi, sehingga antigen yang sama dan masuk tubuh untuk kedua kali akan dikenal lebih cepat dan kemudian dihancurkan. Oleh karena itu, sistem tersebut disebut spesifik. Untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya bagi tubuh, sistem imun spesifik dapat bekerja tanpa bantuan sistem imun non spesifik, namun umumnya terjalin kerjasama yang baik antara komplemen fagosit-antibodi dan antara makrofag-sel T (Baratawidjadja, 2006).

Limfosit merupakan sel yang memainkan peranan penting dalam sistem imun spesifik karena sel ini mampu mengenali setiap antigen yang masuk ke dalam tubuh, baik yang terdapat intraseluler maupun ekstraseluler. Limfosit dibedakan menjadi dua jenis yaitu limfosit T dan limfosit B. Sistem imun spesifik dapat dibagi dalam tiga golongan, yaitu sistem imun seluler, sistem imun humoral dan interaksi antara sistem imun seluler dengan sistem imun humoral (Kresno, 2010).

2.3. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan tahap awal untuk melepaskan senyawa dari suatu sampel atau matriks sehingga diperoleh ekstrak kasar yang masih berisi campuran senyawa yang sangat kompleks (Cannell, 1998). Ekstrak dapat berupa kering, kental, dan cair. Pembuatan ekstrak dimaksudkan agar zat berkhasiat dalam simplisia mempunyai kadar yang tinggi (Anief, 2000).

Ekstraksi atau penyarian adalah kegiatan penarikan zat kimia yang dapat larut dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Tujuan dari ekstraksi adalah untuk pemurnian, pemekatan atau pemisahan untuk tujuan analitik. Pemilihan ekstraksi tergantung dari bahan tanaman yang akan diekstraksi. Ekstraksi bahan tanaman yang tahan terhadap suhu tinggi dapat dilakukan dengan menggunakan ekstraksi soxhletasi ataupun proses refluks. Sedangkan ekstraksi bahan tanaman yang tidak tahan terhadap suhu tinggi dapat dilakukan perendaman atau maserasi. Maserasi dibagi menjadi dua metode yaitu maserasi cara dingin dan maserasi cara panas. Maserasi cara panas atau yang biasa disebut digesti adalah perendaman simplisia yang dibantu dengan adanya suhu pemanasan 40oC – 50oC (Depkes RI, 1986). Larutan pengestraksi yang digunakan disesuaikan dengan kepolaran senyawa-senyawa yang diinginkan. Larutan pengestraksi yang digunakan adalah n-heksana, etil asetat, etanol (Voight, 1995).

3. Metode

3.1. Pengeringan dan Pembuatan Serbuk

Buah api-api dibersihkan dari bahan-bahan pengotor dengan menggunakan air bersih. Buah yang telah dibersihkan tersebut lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C sampai kering. Simplisia yang telah kering kemudian diblender dan diayak.

3.2. Ekstraksi Buah Api-api

Serbuk daun som jawa diremaserasi dengan 1 liter etanol 96% (1:10) selama 5 hari, sampai filtrat jernih. Hasil filtrat dari penyarian ini digabung dan diuapkan dengan rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak kental.

3.3. Penapisan Fitokimia

Ekstrak diperiksa ada tidaknya kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, kuinon, tanin, dan steroid/triterpenoidnya secara penapisan fitokimia.

3.4. Uji Imunomodulator Respon Imun Non Spesifik

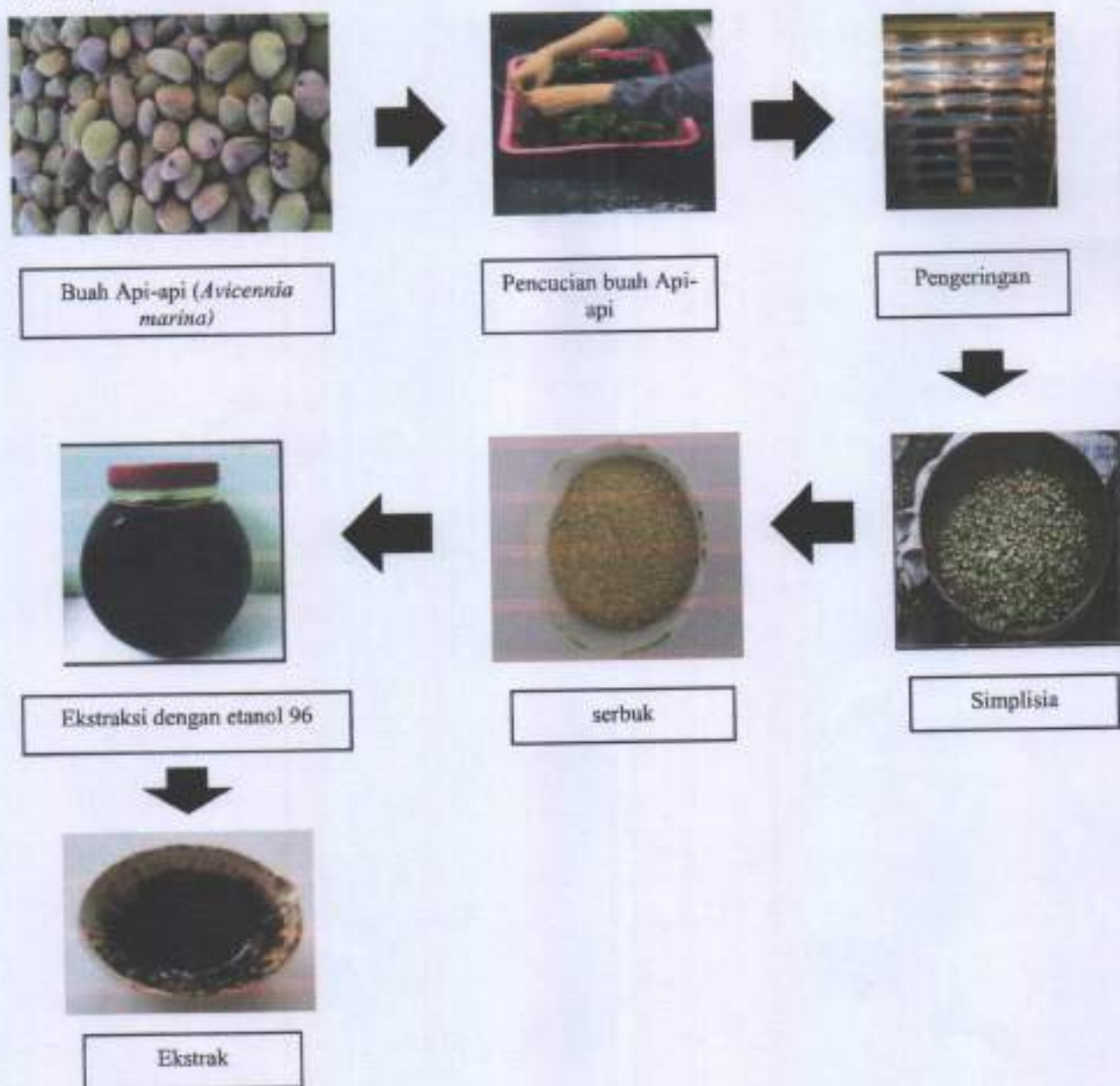
Uji Bersihan Karbon

Pengujian terhadap respon imun non spesifik didasarkan pada aktivitas fagositik. Kelompok I kontrol negatif plasebo, kelompok II kontrol positif suspensi herba Meniran, kelompok III, IV, dan V ekstrak etanol buah Api-api 2, 10, dan 50 mg/kgBB mencit. Perlakuan diberikan satu kali sehari selama 5 hari secara oral. Pada hari ke-6 sebelum diinduksi, masing-masing kelompok diambil darah sebagai nilai awal (menit ke-0). Setelah itu mencit diinduksi dengan suspensi tinta 0,1ml/10g BB mencit melalui vena ekor, kemudian darah diambil setiap 4 menit sekali (pada menit ke 4, 8, 12, dan 16) sebanyak 50µl kemudian dicampur dengan 4ml asam asetat 0,1%, lalu diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 660nm. Aktivitas fagositik ditentukan berdasarkan perbandingan antara kemiringan garis regresi linier antara 100%-Transmitan terhadap waktu pada kelompok uji dan kontrol.

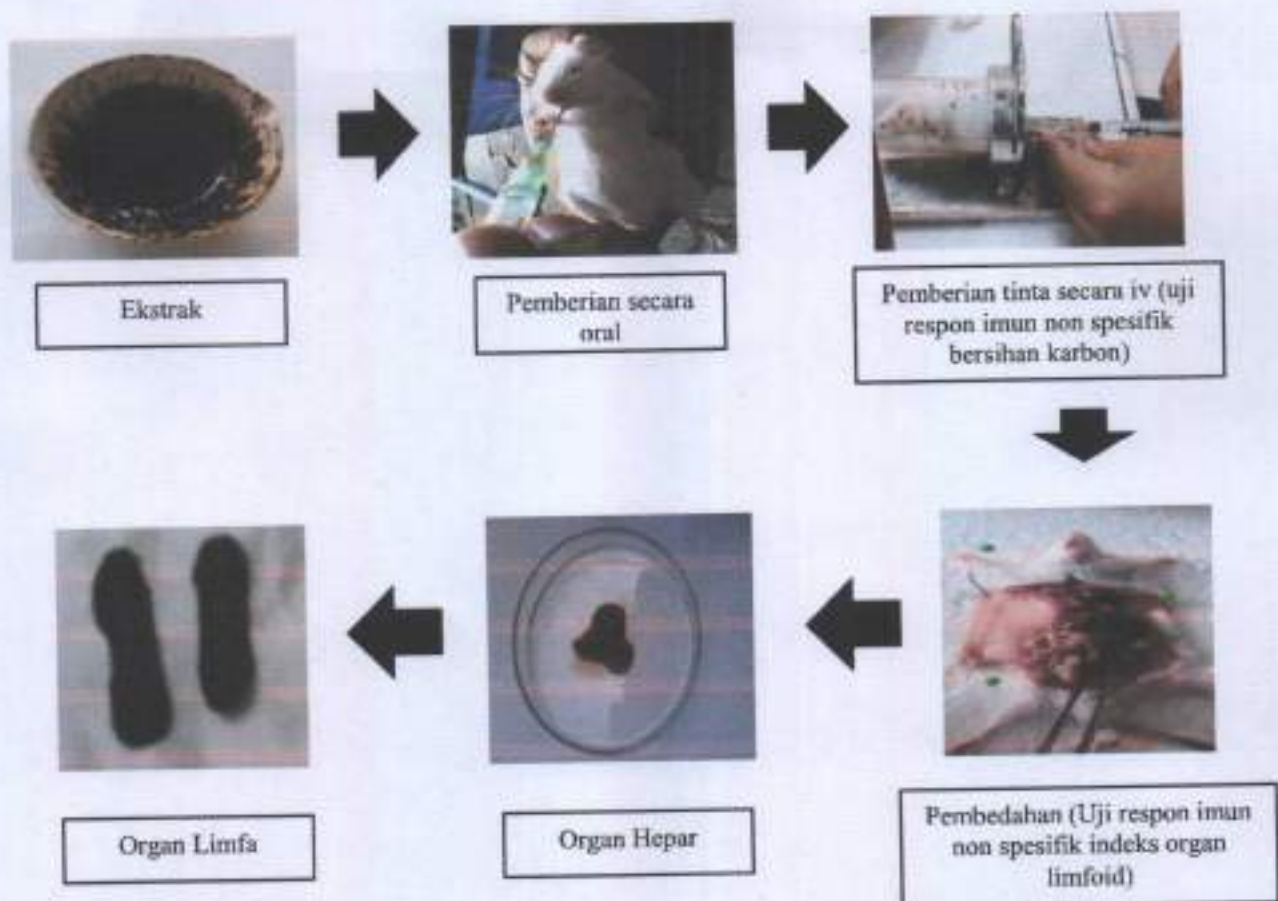
Pengujian Indeks Organ Limfoid

Mencit dieuthanisasi dengan menggunakan eter selama beberapa menit hingga mencit kehilangan kesadaran. Mencit dibedah dan diambil organ-organ limfoidnya (hati, limpa, dan kelenjar timus). Organ-organ limfoid tersebut ditimbang dan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Berikut ini adalah gambar proses ekstraksi dan uji imunomodulator buah Api-api (*Avicennia marina*).



Gambar 2. Proses ekstraksi buah Api-api (*Avicennia marina*)



Gambar 3. Uji Imunomodulator ekstraksi buah Api-api (*Avicennia marina*)

4. Hasil

Hasil rendemen yang diperoleh saat ekstraksi dengan etanol 96% sebagai berikut:

Buah basah : 7000 gram

Serbuk simplisia kering : 2126 gram

2126 gram

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{2126 \text{ gram}}{7000 \text{ gram}} \times 100\% = 30,37 \%$$

Ekstrak kental : 300 gram

Berat serbuk simplisia kering : 600 gram

300 gram

$$\% \text{ Rendemen ekstrak} = \frac{300 \text{ gram}}{600 \text{ gram}} \times 100\% = 50 \%$$

Uji pendahuluan dimulai dengan melakukan skrining fitokimia untuk mengetahui senyawa-senyawa yang ada baik di dalam ekstrak etanol buah Api-api (*Avicennia marina*) yang diduga berefek imunomodulator. Skrining fitokimia meliputi uji fenolik, alkaloid,

flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid. Apabila hasilnya positif maka dilanjutkan uji penegasan menggunakan KLT untuk memastikan benar terdapat zat yang positif saat uji skrining fitokimia. Hasil yang diperoleh baik skrining fitokimia maupun uji penegasan menunjukkan ekstrak etanol buah Api-api mengandung metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan steroid.

Ekstrak etanol buah Api-api yang telah diperoleh selanjutnya dilakukan uji imunomodulator baik non spesifik maupun spesifik. Uji imunomodulator non spesifik dilihat dengan uji bersihan karbon yang diamati dari nilai transmitan. Nilai transmitan yang diperoleh dari menit ke 0 sampai dengan 16 dapat dilihat pada tabel 1.

Sedangkan aktivitas fagositik ditentukan berdasarkan perbandingan antara kemiringan garis regresi linier antara 100%-Transmitan terhadap waktu pada kelompok uji dan kontrol. Nilai kemiringan garis regresi linier (K) kelompok kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak etanol buah Api-api 2, 10, dan 50 mg/kgBB mencit dapat dilihat pada tabel 2.

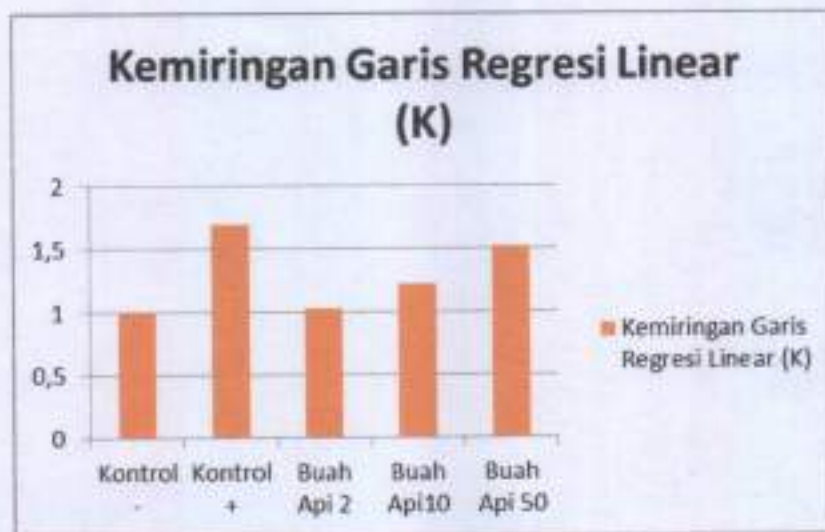
Tabel 1. Rata-rata Nilai Transmitan (%) menit ke 0 sampai dengan menit ke 16 semua kelompok perlakuan

Kelompok	menit ke-				
	0 (%)	4(%)	8(%)	12(%)	16(%)
CMC Na 0,5% (Kontrol -)	61,99±0,5	62,44±0,7	64,43±0,8	63,98±0,3	62,73±1,2
Suspensi Meniran (Kontrol +)	57,44±0,8	57,43±0,9	58,73±0,3	58,61±0,5	58,42±0,2
Ekstrak Buah Api- api 2 mg/kgbb	48,60±0,4	48,65±0,3	48,19±0,2	48,95±0,1	48,91±0,1
Ekstrak Buah Api- api 10 mg/kgbb	50,94±0,9	50,42±0,8	51,44±0,5	52,05±0,1	51,19±0,7
Ekstrak Buah Api- api 50 mg/kgbb	53,54±0,3	53,73±0,9	54,64±0,5	54,41±0,4	54,22±1,3

Nilai kemiringan garis regresi linier (K) menunjukkan besaran indeks fagositik. Nilai rata-rata indeks fagositosis menunjukkan aktivitas fagositosis sel-sel fagositik terhadap partikel karbon sebagai antigen akibat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah Api-api. Jika nilai rata-rata indeks fagositosis lebih besar dari satu (>1) berarti menunjukkan zat uji mempunyai kemampuan imunostimulan (Kresno, 1996; Wirawan dan Erwin, 1996). Aktivitas imunomodulator bahan uji diklasifikasikan berdasarkan indeks fagositosisnya, apabila nilai indeks fagositosisnya (k) < 1,2 berarti berefek imunostimulan lemah, k antara 1,3-1,5 berarti memiliki daya imunostimulan sedang dan jika $k > 1,5$ berarti memiliki daya imunostimulan kuat (Wagner, 1989).

Tabel 2. Nilai kemiringan garis regresi linier (K) Semua Kelompok

Kelompok	K	Keterangan
CMC Na 0,5% (Kontrol -)	1	-
Suspensi Meniran (Kontrol +)	1,69	kuat
Ekstrak Buah Api- api 2 mg/kgbb	1,03	Lemah
Ekstrak Buah Api- api 10 mg/kgbb	1,22	Lemah
Ekstrak Buah Api- api 50 mg/kgbb	1,52	Sedang



Gambar 4. Kemiringan garis regresi linear/indeks fagositosis (K) semua kelompok

Berdasarkan tabel 2 dan gambar 4, terlihat bahwa ekstrak etanol buah Api-api terbukti mempunyai kemampuan imunostimulan. Semakin tinggi dosis ekstrak etanol buah Api-api maka kemampuan imunostimulan semakin meningkat yaitu dari lemah menjadi sedang.

Selanjutnya dilakukan pengujian indeks organ limfoid. Karbon sebagai antigen yang masuk ke dalam darah akan mengaktifkan komponen-komponen sistem imun yang berada pada tubuh terutama pada organ limfoid. Organ limfoid berupa kumpulan nodus kecil yang mengandung banyak limfosit (Baratawidjaja, 2010). Organ limfoid dibagi menjadi dua yaitu organ limfoid primer dan organ limfoid sekunder. Organ limfoid primer yaitu timus dan sumsum tulang belakang. Organ limfoid sekunder berupa limpa, tonsil dan kelenjar getah bening. Rerata indeks organ-organ limfoid dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan adanya perbedaan signifikan indeks organ hati, limfa dan timus antara kontrol negatif dengan pemberian ekstrak etanol buah Api-api ketiga dosis. Hal ini

membuktikan bahwa ekstrak etanol buah Api-api dapat menstimulasi aktivitas sistem imun pada hati, limfa, dan kelenjar timus.

Di dalam hati terdapat sel makrofag yang disebut sel kupffer (Kuby, 2013). Sel-sel ini menyingkirkan bakteri, sel-sel yang mati, dan benda asing lainnya yang berasal dari darah, terutama darah portal (Corwin, 2009). Hati juga merupakan salah satu organ yang berperan dalam pembentukan sel-sel darah, untuk berkembangnya monosit dan menghasilkan netrofil, basofil dan eosinofil (Subowo, 2009). Pembesaran organ terutama organ hati diakibatkan adanya percepatan proses pembentukan hepatosit dan sel kupffer yang merupakan sel yang bersifat fagositik.

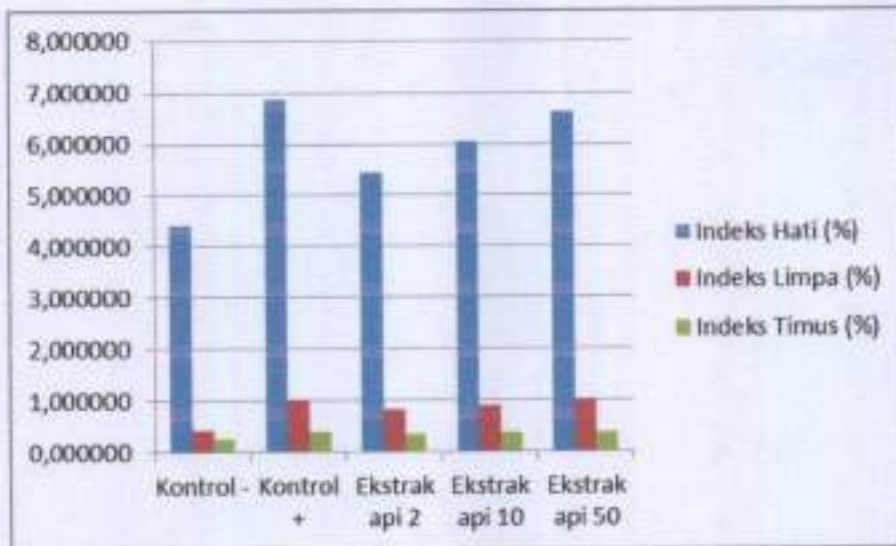
Tabel 3. Rata-rata Indeks Organ Semua Kelompok

Kelompok	indeks organ hati (%)	indeks organ limpa (%)	indeks organ timus (%)
CMC Na 0,5% (Kontrol -)	4,43±0,88 ^b	0,42±0,05 ^b	0,24±0,08 ^b
Suspensi Meniran (Kontrol +)	6,88±0,10 ^a	1,02±0,08 ^a	0,39±0,02 ^a
Ekstrak Buah Api-api 2 mg/kgbb	5,45±0,46 ^{ab}	0,81±0,11 ^{ab}	0,34±0,05 ^a
Ekstrak Buah Api-api 10 mg/kgbb	6,04±0,69 ^a	0,90±0,13 ^a	0,36±0,04 ^a
Ekstrak Buah Api-api 50 mg/kgbb	6,63±0,79 ^a	1,01±0,11 ^a	0,38±0,04 ^a

Keterangan:

a: berbeda bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok negatif dengan uji LSD

b: berbeda bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok positif dengan uji LSD



Gambar 5. Indeks organ limfoid semua kelompok

Limpa merupakan tempat respon imun utama terhadap antigen yang berasal dari darah. Limfa sebagai organ limfoid sekunder mengandung sel limfosit B dan limfosit T yang berperan pada proses respon imun spesifik. Selain itu, pada limfa juga terdapat sel dendritik dan makrofag yang berperan sebagai APC (*Antigen Presenting Cell*) yang berfungsi menyajikan antigen kepada sel limfoid (Wirawan dan Erwin, 1996). Limpa juga merupakan bagian penting dari sistem retikuloendotelial yang mengandung limfosit, monosit dan makrofag (Deng dkk., 2008). Aktivitas makrofag dalam membersihkan partikel karbon semakin meningkat dengan adanya senyawa yang bekerja sebagai imunostimulan yaitu ekstrak etanol buah Api-api sehingga membuat organ limpa membesar.

Kelenjar timus merupakan organ limfoid primer tempat pematangan limfosit T. Kelenjar timus menghasilkan sel T matang yang kompeten untuk melaksanakan fungsinya sebagai T helper dan T sitotoksik yang akan meninggalkan timus dan masuk ke sirkulasi darah (Kresno, 2010). Sebagian besar timus berisi sel-sel limfoid dan sebagian kecil berisi sel-sel makrofag (Sarooj dkk., 2012).

5. Daftar Pustaka

- Anief, M. 2000. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta : Universitas Gadjah Mada Press.
- Anonim. 2011. Keluarga bakau yang banyak manfaat. <http://www.bataviase.co.id>. Koran Jakarta Nasional. 5 Januari 2011.
- Bandaranayake, W.M. 1998. Traditional and medical uses of mangroves. *Mangroves and Salt Marshes*. 2: 133-148.
- Bellanti, AJ. 1993. *Imunologi III*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Bratawijaya, K.G. 2006. *Imunologi Dasar*. Edisi VII. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Baratawidjaja, K. G. 2010. *Imunologi Dasar*. Edisi VIII. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Cannell, R.J.P., 1998, *How to approach the isolation of a natural product, Methods in Biotechnology*, Natural Products Isolation, Humana, Totowa.
- Corwin, E. J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta : ECG.
- Deng, X., Wu, F., Liu, Z., Luo, M., Li, L., Ni, Q., Jiao, Z., Wu, M., dkk. 2009. The splenic toxicity of water soluble multi-walled carbon nanotubes in mice. *Carbon*. 47(6): 1421-1428.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Depkes RI.
- Dharma, K., Mani S., Siju S.J., Mithilesh S., Karthik K., Amarpal, dkk. 2015. Effect of Immunomodulation and Immunomodulatory Agents on Health with Some Bioactive Principles, Modes of Action and Potent Biomedical Applications. *International Journal of Pharmacology*. 4(11): 253-290.
- Fakeye, T. 2008. Immunomodulatory Effect of Extracts of *Hibiscus sabdariffa* L.(Family Malvaceae) in a Mouse Model. *Phytotherapy Research*. 22: 664-668.
- Halidah. 2014. *Avicennia marina* (Forssk.) Vierh Jenis Mangrove Yang Kaya Manfaat. Artikel. Makasar: Balai Penelitian Kehutanan Makasar.
- Hardiningtyas, SD., Purwaningsih, S., Handharyani, E. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-api Putih. *Jurnal IPB*, 17 (1).
- Hashemi, S.R. dan H. Davoodi. 2012. Herbal plants as new imuno-stimulator in poultry industry: A review. *Asian J. Anim. Vet. Adv.* 7: 105-116.
- Kannan, Singh, Kumar, Jegatheswari, and Subburayalu. 2007. Studies on Immunobioactivities of *Nyctanthes arbortristis* (Oleaceae). *African Journal of Microbiology Research*, 1 (6). 088-091.
- Katzung. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik Buku 2*. Edisi 8. Jakarta: Penerbit Salemba Medika.
- Kresno, 2010, *Diagnosis dan Prosedur Lab*. Edisi V. Jakarta : FKUI.
- Kusmana, C., Suryani, A., Hartati, Y., Oktadiyani, P. 2009. Pemanfaatan Jenis Pohon Mangrove Api-api (*Avicennia* Spp.) Sebagai Bahan Pangan Dan Obat-obatan. *Tesis*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Kusmardi, K. S., dan Triana, E. E. 2007. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Johar (Cassia siamea Lamk.) Terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag*. Laporan Penelitian. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Noor YR, Khazali M, dan Syadipura INN. 2006. *Panduan Pengenalan Mangrove di Indonesia*. Bogor: Wetlands Internatinal.
- Sarooj, P., Mansi V., K.K Jha dan Manju P. 2012. An Overview On Immunomodulation. *Journal of Advanced Scientific Research*. ISSN 0976-9595.
- Setiawati, M.C.N., Munisih, S., Puspitaningrum, I. 2016. Efek Antidiabetes Ekstrak EtanolBuah Api-api (*Avicennia marina*). *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia*. Semarang: Universitas Negeri Semarang.

- Spelman K, Burns J, Nichols D, Winters N, Ottersberg S , dan Tenborg M. 2006. Modulation of Cytokine Expression by Traditional Medicines : A Review of Herbal Immunomodulator, *Alternative Medicine Review*, 11 (2): 128-50.
- Subowo. 2009. *Imunobiologi*. Jakarta : Sagung Seto.
- Sutomo., Wahyuono, S., Prawita,ES., dan Yuswanto, A. 2015. Aktivitas Isolat Buah *Mangifera casturi* Kosterm Sebagai Immunomodulator Secara In-Vitro. *Seminar Nasional & Workshop Perkembangan Terkini Sains farmasi & Klinis*. Padang.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi ke-5 Diterjemahkan oleh Noerono, S. Yogyakarta: UGM.
- Wagner, H. 1989. Immunostimulans from Higher Plants (recent advances), in *Biologically Active Natural Products*, K. Hostettman and P. J. Lea (Eds), Clarendon Press, Oxford, 127-141.
- Wirawan, S dan Erwin, S. 1996. *Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Sederhana*. Edisi II. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.