

REPUBLIC 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 : EC00202360480, 28 Juli 2023

Pencipta

Nama : **Dr. apt. Dwi Hadi Setya Palupi, M.Si.**
Alamat : Sinar Bukit Asri Kav 65-66, Kel. Kedungmundu, Tembalang, Semarang, Semarang, Jawa Tengah, 50273
Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : **Dr. apt. Dwi Hadi Setya Palupi, M.Si., Indah Sulistiyarini., M.Si. dkk**
Alamat : Sinar Bukit Asri Kav 65-66, Kel. Kedungmundu, Semarang, Jawa Tengah, 50273
Kewarganegaraan : Indonesia

Jenis Ciptaan : **Karya Tulis (Artikel)**
Judul Ciptaan : **Potensi Imunostimulasi Hylocereghurt: Fortifikasi Yoghurt Menggunakan Kulit Buah Naga (Hylocereus Polyrhizus)**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali : 28 Juli 2023, di Semarang
di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia

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

Nomor pencatatan : 000493420

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 Hak Cipta dan Desain Industri



Anggoro Dasananto
NIP. 196412081991031002

Disclaimer:

Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

LAMPIRAN PEMEGANG

No	Nama	Alamat
1	Dr. apt. Dwi Hadi Setya Palupi, M.Si.	Sinar Bukit Asri Kav 65-66, Kel. Kedungmundu
2	Indah Sulistiyarini., M.Si.	Klipang Pesona Asri III Blok E No. 49 Kel. Sendangmulyo
3	apt. A. Ariani Hesti Wulan S, M. Si. Med.	Jl. Kalicari Dalam 1 No. 3C, Kel. Kalicari





SEKOLAH TINGGI ILMU FARMASI YAYASAN PHARMASI SEMARANG

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN MASYARAKAT

Jalan Letnan Jendral Sarwo Edie Wibowo Km. 1 Plamongsari - Pucanggading - Semarang - 50193

Telepon : 024 - 6706147 ; 6725272 ; Faksimile : 024 - 6706148

Email : stifar_yaphar@yahoo.com

Website : www.stifar.ac.id

SURAT TUGAS

No. 044c/LK-TM/LPPM/STP/VI/2023

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dr. Lia Kusmita, S.Si.,M.Si

NIY : 040309003

Jabatan : Ketua LPPM STIFAR YAYASAN PHARMASI SEMARANG

Memberi tugas kepada :

No.	Nama	NIY	Jabatan
1.	Dr. apt. Dwi Hadi Setya Palupi, M.Si.	YP. 040204002	Dosen
2.	Indah Sulistyarini, M.Si.	YP. 030402014	Dosen
3.	apt. A. Ariani Hesti Wulan Sayono, M.Si.Med.	YP. 040204003	Dosen

Untuk mengajukan Pencatatan Ciptaan dengan Judul Ciptaan : **“Potensi Imunostimulasi Hylocereghurt: Fortifikasi Yoghurt Menggunakan Kulit Buah Naga (*Hylocereus Polyrhizus*)”**

Demikian surat tugas dibuat kepada yang bersangkutan untuk dapat dilaksanakan dengan penuh rasa tanggung jawab.

Semarang, 27 Juni 2023

Ketua LPPM STIFAR

YAYASAN PHARMASI SEMARANG



Dr. Lia Kusmita, S.Si.,M.Si

NIY. YP. 040309003

Potensi Immunostimulasi Hylocereghurt: Fortifikasi Yoghurt Menggunakan Kulit Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*)

The Immunostimulating Potency of Hylocereghurt: Yoghurt Fortification Using Peel of Dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*)

Dwi Hadi Setya Palupi^{1*}, Indah Sulistyarini², Ariani Hesti W.S.³

^{1, 2, 3}Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi, Semarang, Indonesia

*Email korespondensi: dwi.palupi@gmail.com

Abstrak

Kulit buah naga (*Hylocereus polyrhizus*) memiliki kandungan bioaktif yang berpotensi mempengaruhi sistem imun yaitu flavonoid. Kombinasi probiotik dan senyawa pada kulit buah naga dalam formulasi hyloceregurt, fortifikasi yoghurt dengan kulit buah naga, diyakini dapat menghasilkan aktivitas imunostimulan terhadap respon imun yang lebih baik. Penelitian ini ditujukan untuk memastikan aktivitas modulasi kekebalan dari hylocereghurt pada respon kekebalan spesifik dan non-spesifik dari mencit *Swiss-Webster*. Hylocereghurt dosis 0,25 dan 0,5 mL/20 gBB diberikan pada mencit secara per oral selama 7 hari berturut-turut. Aktivitas imunomodulasi formula hylocereghurt dievaluasi dengan nilai indeks fagositik, titer antibodi, dan respon hipersensitivitas tipe lambat (*delayed type hypersensitivity*). Hylocereghurt 0,5 mL/20 gBB menunjukkan efek imunostimulasi terhadap respon imun non spesifik melalui aktivitas fagositosis > 4 yang jauh lebih tinggi ($p < 0,05$) dibandingkan kontrol. Selain itu, hylocereghurt juga mempengaruhi respon imun spesifik dengan meningkatkan produksi antibodi dan respon DTH.

Kata kunci: kulit buah, *Hylocereus polyrhizus*, fortifikasi yoghurt, Immunostimulan

Abstract

The peels of dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) have bioactive content that potentially affects the immune system, namely flavonoids, steroids, and saponins. The combination of probiotics and compounds on the dragon fruit peels in the formulation of hyloceregurt, the fortified yoghurt with dragon fruit peels, is believed to produce immunostimulating activity against a better immune response. The study was aimed at ensuring the immune modulation

activity of the hylocereghurt on the specific and non-specific immune response of the Swiss-Webster mice. Hylocereghurt doses of 0.25 and 0.5 mL/20 g are administered orally for 7 consecutive days. The immunomodulatory activity of the hylocereghurt formula was evaluated by the values of the phagocytic index, titers of antibodies, and delayed type hypersensitivity. Hylocereghurt at dose 0.5 mL/20 g showed immunostimulating effects on non-specific immune responses through highest phagocytosis activity > 4 ($p < 0,05$) than control group. In addition, hylocereghurt also affects the specific immune response by increasing the production of antibodies and the DTH response.

Keywords: Peel, *Hylocereus polyrhizus*, fortified yoghurt, Immunostimulant

1 Pendahuluan

Sistem kekebalan tubuh (imunitas) adalah sistem yang bertugas merespon “serangan” dari mikroorganisme di luar tubuh seperti bakteri, virus, jamur, dan berbagai patogen penyebab penyakit. Jika sistem tidak berfungsi dengan baik, tubuh rentan terhadap penyakit. Imunomodulator adalah agen yang dapat mengubah cara sistem kekebalan merespons. Mereka membantu pertahanan tubuh bekerja lebih baik. Imunomodulator diklasifikasikan menjadi dua jenis tergantung pada aktivitasnya: imunostimulan dan immunosupresan. Imunostimulan adalah zat yang meningkatkan respon imun terhadap patogen pada gangguan infeksi [1]. Dalam pengobatan gangguan infeksi, Tjandrawinata et al. [2] bahkan menunjukkan adanya efek sinergis antibakteri-antiviral dan imunostimulan. Ada banyak sumber imunostimulan, dan salah satunya adalah probiotik, yang sekarang ini sedang banyak dieksplorasi.

Telah dilaporkan bahwa probiotik dapat menghasilkan zat yang mempengaruhi ekspresi gen penting pada kontrol sistem kekebalan tubuh manusia [3]. Eksopolisakarida, yang diproduksi oleh bakteri asam laktat, biasanya digunakan sebagai penambah tekstur dan rasa dalam bisnis makanan, tetapi juga dapat berfungsi sebagai imunomodulator dengan meningkatkan peran jaringan limfoid terkait usus (*gut-associated lymphoid tissue*) [4].

Yoghurt adalah produk probiotik yang termasuk dalam pangan fungsional. Pengembangan terbaru untuk makanan probiotik adalah Fruitghurt, yang merupakan hasil fortifikasi yoghurt dengan buah atau limbah buah seperti kulit dan bijinya [5]. Produk probiotik yang berasal dari fermentasi bakteri asam laktat ini masuk dalam makanan fungsional karena mengandung bahan aktif dengan potensi meningkatkan dan bermanfaat bagi kesehatan. Pemanfaatan limbah buah naga merupakan salah satu pilihan inovasi fruitghurt baru. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa batang dan kulit buah naga mengandung flavonoid, steroid, dan saponin [6]. Sampai sekarang Belum ada penelitian tentang potensi hylocereghurt, fortifikasi yoghurt menggunakan kulit buah naga, sebagai imunomodulator. Penelitian ini menyelidiki potensi imunomodulator Hylocereghurt, pada sistem kekebalan spesifik dan non-spesifik mencit.

2 Metode Penelitian

2.1 Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Buah naga yang diperoleh dari Desa Wonokerto, Kecamatan Bancak, Semarang, Jawa Tengah, dan dipastikan kebenarannya melalui determinasi tanaman oleh Laboratorium Biologi STIFAR Yayasan Pharmasi Semarang. Larutan dapar fosfat salin (PBS), *Sheep Red Blood Cell* (SRBC) diperoleh dari PT Biofarma, amoniak, eter, asam klorida, amil alkohol, asam asetat.

Hewan coba yang digunakan adalah mencit betina *Swiss-Webster* dengan berat 20-35 gram dan berumur 1-2 bulan. Kondisi standar dalam pemeliharaan hewan sebelum dan selama pengujian adalah pengaturan waktu 12 jam terang dan 12 jam gelap, suhu $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, dan kelembaban relatif 50-15% yang dilakukan di laboratorium hewan uji Stifar Yayasan Pharmasi Semarang. Semua pengujian pada hewan telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Klinik (KEPK) Stifar Yayasan Pharmasi Semarang melalui surat nomor 411/YP-NA/KEPK/STIFAR/EC/X/2022.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat gelas, *microplate V-bottom* (Iwaki®), spektrofotometer UV/Vis (Beckman Coulter®), alat bedah, mikropipet (Eppendorf®), spuit 1mL, sonde.

2.2 Pembuatan Serbuk Kulit Buah Naga

Kulit buah naga dikumpulkan, dilakukan sortasi basah dengan memisahkan bagian yang tidak dibutuhkan, sebelum dibersihkan dengan air mengalir dan ditiriskan. Bahan yang dipilih kemudian dihancurkan dan dikeringkan dalam lemari pengering sekitar 60°C sampai kering. Bahan disortir, dihaluskan dengan blender, lalu diayak.

2.3 Pembuatan Hylocereghurt

Instrumen dan bahan yang akan digunakan disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Susu skim 5% tersebut dipasteurisasi selama 10 menit sebelum dicampur dengan bubuk kering kulit buah naga. Setelah didinginkan hingga 37°C , larutan dalam botol steril ditambahkan ke starter. Terakhir, campuran disimpan pada suhu 37°C selama 48 jam.

2.4 Analisis Fisikokimia Buah Yoghurt

Pengujian kandungan total protein, asam laktat, lemak, dan pH dilakukan terhadap hylocereghurt dibandingkan kontrol yoghurt plain. Penetapan kadar total protein dilakukan menggunakan metode Kjeldahl. Total asam dihitung sebagai asam laktat menggunakan metode titrasi, sedangkan untuk kadar lemak dengan menggunakan metode Gerber.

2.5 Protokol Eksperimental

Tikus dibagi menjadi empat kelompok lima secara acak. Hewan pada kelompok I diberi 0,3% b/v CMC Na 1 mL/20gBB sebagai kontrol normal, sedangkan hewan pada kelompok 2 diberi 1 mL/20gBB yoghurt sebagai standar. Dua kelompok uji diberi hylocereghurt dengan dosis 0,25 dan 0,5 mL/20gBB. Semua perlakuan diberikan secara oral.

2.6 Uji indeks fagositik

Uji bersihan karbon menggambarkan aktivitas fagositik. Pada hari ketujuh pemberian Hylocereghurt, tikus disuntik secara intravena dengan 0,1 ml / 10 gBB tinta India (suhu 37°C). Pada menit ke-3 dan 12 darah dikumpulkan melalui vena ekor. Sampel darah sebanyak 20 µL ditambahkan ke dalam 2 mL larutan asam asetat 1% untuk selanjutnya diukur absorbansi dengan spektrofotometer pada 675 nm. Dilakukan isolasi organ-organ limfoid meliputi: timus, limpa, dan hati, kemudian ditimbang untuk memastikan berat masing-masing. Perhitungan indeks fagositik (α) dilakukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$k = (\log OD1 - \log OD2) / (t2 - t1)$$

$$\alpha = \sqrt[3]{k} \times \text{bobot badan} / (\text{bobot hati} + \text{bobot limpa})$$

Di mana, OD1 mewakili absorbansi pada menit ke-3; OD2 mewakili absorbansi pada 10 menit; t1 mewakili waktu pengumpulan darah selama 3 menit, dan t2 mewakili waktu pengumpulan darah selama 12 menit.

2.7 Uji hipersensitivitas tipe tertunda (DTH).

Dampak Hylocereghurt pada fungsi sistem kekebalan yang dimediasi sel dievaluasi menggunakan uji hipersensitivitas tipe lambat. Mencit diberikan hylocereghurt 5 hari berturut-turut. Pada hari ke-6, semua mencit diukur ketebalan kaki dan selanjutnya diberikan injeksi 0,1 mL/10 g SRBC 1% secara intraperitoneal. Ketebalan telapak kaki kiri diukur kembali pada hari ke-12 sebelum diimunisasi secara intradermal dengan 0,05 mL SRBC 1%. Setelah tantangan, ketebalan kaki diukur pada 24 dan 48 jam. DTH ditentukan dengan membandingkan ketebalan kaki kiri sebelum dan sesudah uji, dan hasilnya disajikan sebagai persentase perubahan.

2.8 Uji titer antibodi humoral (HA).

Semua hewan diinokulasi secara intravena dengan 0,1 ml/10 g SRBC 1%. (hari 0). Selama 12 hari mencit diberi hylocereghurt secara oral. Pada hari kelima setelah mencit diimunisasi, darah diambil dari vena ekor dan diputar dengan kecepatan 4000 rpm (4°C) selama 10 menit untuk mendapatkan serum. Pengenceran serial dua kali lipat dari sampel serum dalam 25 µL NaCl 0,9% dilakukan dalam pelat mikrotiter, dan kemudian 25 µL SRBC

1% dalam salin normal ditambahkan ke masing-masing sumur yang diencerkan dan diaduk. Titer antibodi dievaluasi setelah 2 jam inkubasi pada suhu 37°C dengan mengambil pengenceran serum tertinggi yang menunjukkan hemaglutinasi.

2.9 Analisis data

Semua nilai disajikan sebagai standar deviasi dari nilai rerata (SEM). ANOVA dilakukan untuk menentukan sejauh mana kelompok berbeda satu sama lain. Data dianalisis dengan menggunakan sistem SPSS untuk analisis statistik.

3 Hasil dan Pembahasan

Secara umum pengujian sifat fisik hylocereghurt menunjukkan bahwa fruitghurt ini memiliki konsistensi cairan yang kental dan agak homogen, berwarna merah muda, dengan rasa asam (Gambar 1). Adanya serbuk kulit buah naga pada proses fermentasi, terdeteksi tidak menyebabkan perubahan rasa jika dibandingkan dengan yoghurt. Karakteristik kimia hylocereghurt (Tabel 1) meliputi pH, kadar lemak, protein, dan asam laktat, semuanya telah memenuhi baku mutu yoghurt menurut SNI 2981 Tahun 2009. Jika dibandingkan dengan yoghurt, terlihat bahwa penambahan kulit bubuk buah naga meningkatkan kadar protein dan lemak. Aktivitas proteolitik bakteri pada starter dapat memecah protein menjadi asam amino yang lebih sederhana sehingga lebih mudah dicerna [7], sehingga hal ini kemungkinan akan menyebabkan peningkatan kadar protein pada hylocereghurt.



Gambar 1. Hylocereghurt, fortifikasi yoghurt menggunakan kulit buah naga (*Hylocereus polyrhizus*)

Tabel 1. Karakteristik Fisik dan Kimia Hylocereghurt, Fortifikasi Yoghurt menggunakan kulit buah naga (*Hylocereus polyrhizus*)

Parameter	Yoghurt	Hylocereghurt
Karakteristik fisik		
1. Bau	spesifik	spesifik
2. Rasa	asam	sedikit asam
3. Konsistensi	kental	kental
4. Warna	putih	merah muda

Karakteristik kimia		
1. pH	4	3
2. Kadar Lipid (%)	3,32	3,64
3. Kadar protein (%)	5,34	5,90
4. Total asam laktat (%)	6,96	18,56

Tabel 2 menunjukkan pengaruh hylocereghurt pada aktivitas fagositik yang diukur dengan uji pembersihan karbon. Ketika partikel karbon dikeluarkan dari darah, hal ini menunjukkan bahwa sel retikuloendotelial sedang melakukan fagositosis. Aktivitas fagositik mencit yang diberi perlakuan Hylocereghurt meningkat dibandingkan dengan tikus normal, dengan dosis tertinggi menghasilkan peningkatan yang signifikan secara statistik dalam fagositosis makrofag mononuklear pada tikus normal ($P < 0,05$).

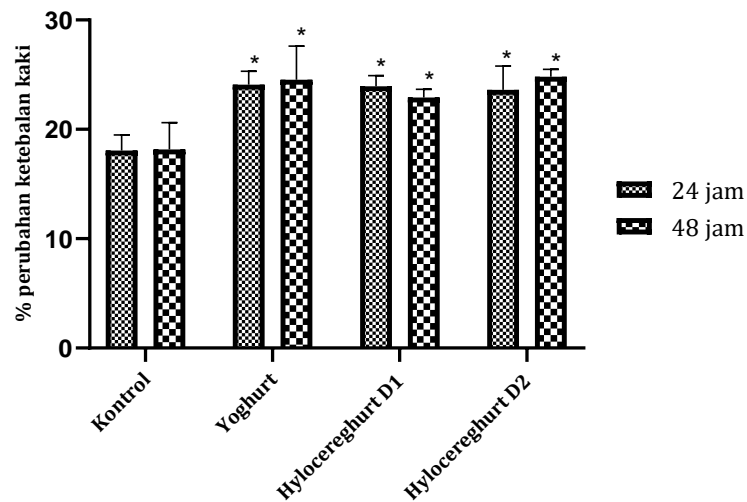
Tabel 2. Efek Hylocereghurt pada fagositosis makrofag mononuclear mencit Swiss-Webster

Kelompok	Indeks Fagositik	Aktivitas Fagositosis
Normal	0,0121 ± 0,0071	2,9017 ± 0,1933
Yoghurt	0,0234 ± 0,0145	3,8165 ± 0,5068
Hylocereghurt D1	0,0173 ± 0,0091	4,2976 ± 0,5199
Hylocereghurt D2	0,0299 ± 0,0058	4,7599 ± 0,7909*

Notes: Each value is presented as mean ± SD (n = 10).

* $P < 0,05$, compared with those in the normal group.

Aktivitas imunomodulator terhadap respon imun spesifik ditentukan melalui parameter respon DTH dan titer antibodi,. Gambar 2 menunjukkan bahwa 24 jam setelah menerima injeksi antigen SRBC, ketebalan kaki kelompok hylocereghurt secara signifikan ($p < 0,05$) lebih tinggi daripada kelompok normal. Setelah 48 jam, kelompok hylocereghurt memiliki persentase perubahan ketebalan kaki yang lebih besar dibandingkan kelompok normal ($p < 0,05$).



Gambar 1. Persentase Perubahan Ketebalan Kaki Mencit setelah Pemberian Hylocereghurt

Respon imun humoral yang cukup penting adalah Limfosit B dan antibodi yang disekresikan sel plasma. Aktivitas sel T dan B memberi kontribusi pada produksi antibodi, sehingga titer antibodi yang meningkat dapat menjadi gambaran peningkatan respon humoral [8]. Titer antibodi dievaluasi untuk menentukan bagaimana hylocereghurt mempengaruhi respon imun humoral. Pada Tabel 3 terlihat bahwa jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, dosis tinggi Hylocereghurt meningkatkan titer antibodi hemaglutinasi. Penemuan ini menunjukkan bahwa Hyloceregyogurt mempengaruhi respon imun humoral dengan meningkatkan aktivasi sel B memori.

Tabel 3. Titer Antibodi Mencit Setelah Pemberian Hylocereghurt

Group	Titer Antibodi	
	Primer	Sekunder
Control	1 : 64	1 : 92
Yoghurt	1 : 128	1 : 128
Hylocereghurt D1	1 : 128	1 : 256
Hylocereghurt D2	1 : 64	1 : 256

Peningkatan fungsi kekebalan oleh hylocereghurt diduga melibatkan keberadaan bakteri dan flavonoid didalamnya. Peran bakteri dalam probiotik kurang lebih mirip dalam menstimulasi sistem imun terutama dengan meningkatkan transkripsi sitokin pro-inflamasi ($TNF\alpha$, IL-1b, IL-6, IL-17A/F-3, dan IFN- γ). Bakteri asam laktat (BAL), *Bacillus* spp., dan bifidobacteria adalah bakteri gram positif yang dinding selnya terdiri dari peptidoglikan dan polisakarida. Peptidoglikan, lipopolisakarida, flagela, dan asam nukleat mikroba dikenal sebagai *microbial-associated molecular patterns* (MAMPs) yang menginduksi transkripsi sitokin proinflamasi [9].

Makrofag serta limfosit B dan T memiliki protein reseptor pengikat peptidoglikan yang dominan pada permukaannya. Pengikatan MAMPs dengan *pattern recognition receptors* (PPR) pada sel dendritik atau *Toll-like receptors* (TLR) mengaktifkan dan menstimulasi makrofag dan sel T untuk menginduksi transkripsi sitokin proinflamasi [10]. Peran lain polisakarida termasuk pengenalan sel, transfer bahan kimia antar sel, dan diferensiasi dan kematian sel [11].

Kandungan flavonoid pada kulit buah naga [12] diduga dapat meningkatkan aktivitas melawan sistem imun dilihat dari semua parameter hasil uji coba kelompok perlakuan *hylocereghurt* dibandingkan dengan kelompok perlakuan yoghurt. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan peran probiotik sebagai imunomodulator melalui beberapa mekanisme pengurangan kebutuhan granulosit [13], penurunan produksi sitokin proinflamasi dan penurunan aktivitas virus [14].

4. Kesimpulan

Studi ini menunjukkan bahwa *hylocereghurt* adalah imunostimulan, dengan aktivitas fagositosis > 4 yang secara statistik signifikan ($p < 0,05$) lebih tinggi dari normal. Terhadap sistem imun spesifik, *hylocereghurt* dapat memicu pembentukan antibodi sebagai respon humoral dan meningkatkan reaksi DTH sebagai respon seluler. *Hylocereghurt*, alternatif pangan fungsional yang berasal dari fermentasi limbah kulit buah naga, menunjukkan potensi imunostimulan.

5. Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Yayasan Pharmasi yang sudah mendanai dan mensupport penelitian ini.

6. Kontribusi Penulis

1. Dwi Hadi Setya Palupi dan A.Ariani Hesti, Konseptor penelitian dan naskah publikasi
2. Dwi Hadi Setya Palupi dan Indah Sulistyarini, Analisis data penelitian
3. A.Ariani Hesti dan Indah Sulistyarini, Validasi metode dan implementasi penelitian
4. Dwi Hadi Setya Palupi, Penulisan dan kompilasi naskah
5. Dwi Hadi Setya Palupi, A.Ariani Hesti dan Indah Sulistyarini mereview dan editing.

7. Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

8. Daftar Pustaka

- [1] Owen JA. Punt J. Stranford SA. 2013. *Kuby Immunology* (Seventh Ed), W. H. Freeman and Company. New York: 525–534.
- [2] Tjandrawinata RR. Susanto LW. Nofiarny D. 2017. The use of *Phyllanthus niruri* L. as an immunomodulator for the treatment of infectious diseases in clinical settings, *Asian Pac. J Trop Dis.* 7(3): 132-140.
- [3] Ganjbakhsh SE. Rezaee P. 2017. The effect of probiotics on immune system. *J Bacteriol Mycol Open Access.* 5(4):319–320.
- [4] Mundiri NA. Megantara I. Anggaeni, TTK. 2020. Kajian Pustaka: Pemanfaatan Eksopolisakarida Bakteri Asam Laktat Probiotik Asal Produk Pangan Fermentasi sebagai Imunomodulator. *Indonesia Medicus Veterinus.* 9(5): 849-859
- [5] Roza I. Evawati. Fadri RA. Gusmalini. and Yulismawati. 2020. Analysis of Instant Fruitghurt Quality Based on Mangosteen (*Garcinia Mangostana* L) Skin with Various Concentrations of Maltodextrin and Dry Temperature Level. *Earth and Environmental Science:* 515
- [6] Sulistyarini I. Sari DA. Wicaksono TA. 2020. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*). *Cendekia Eksakta.* Vol 5 (1): 56-62
- [7] Martono Y. Danriani LD. Hartini S. 2016. Pengaruh Fermentasi Terhadap Kandungan Protein Dan Asam Amino Pada Tepung Gapek Yang Difortifikasi Tepung Kedelai (*Glycine Max* (L)), *AGRITECH, Vol. 36, No. 1:* 56-63
- [8] Raj S. Gothandam KM. 2015. Immunomodulatory activity of methanolic extract of *Amorphophallus commutatus* var. *wayanadensis* under normal and cyclophosphamide induced immunosuppressive conditions in mice models. *Food and Chemical Toxicology.* 81: 151–159.
- [9] Md Tawheed Hasan, Won Je Jang, Jong Min Lee, Bong-Joo Lee, Sang Woo Hur, Sang Gu Lim, Kang Woong Kim, Hyon-Sob Han & In-Soo Kong. 2019. Effects of Immunostimulants, Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Potentially Immunoreactive Feed Additives on Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*): A Review, *Reviews in Fisheries Science & Aquaculture,* 27:4, 417-437.
- [10] Rajae, A., R. Barnett, W. G. Cheadle. 2018. Pathogen-and danger-associated molecular patterns and the cytokine response in sepsis. *Surg. Infect.,* 19: 107–116.
- [11] Jiang S. Qiu L. Li Y. Li L. Wang X. Liu Z. Guo Y. & Wang H. 2016. Effects of *Marsdenia tenacissima* polysaccharide on the immune regulation and tumor growth in H22 tumor-bearing mice. *Carbohydrate polymers.* 137: 52–58.
- [12] Febrianti N. Purbosari PP. Hertiani T. Moeljopawiro S. Haryana MS. 2020. Antioxidant Potency of Red Dragon Fruit Flesh and Peel Prepared by Different Methods, *Current Nutrition & Food Science,* 16(7).
- [13] Patel PJ. Panaich S. Cardazo L. 2014. The aging gut and the role of prebiotics, probiotics, and synbiotics: A review. *J Clin Gerontol Geriatr.* 5(1):3–6.
- [14] García A. Navarro K. Sanhueza E. et al. 2017. Characterization of *Lactobacillus fermentum* UCO–979C, a probiotic strain with a potent anti-*Helicobacter pylori* activity. *Electronic Journal of Biotechnology.* 25:75–83