

Potensi Daun Genitri (*Elaeocarpus Ganitrus*) Terhadap Profil Leukosit Dan Histopatologi Lien Tikus Wistar Induksi Virus Influenza

Potential Of Genitri Leaves (*Elaeocarpus Ganitrus*) On Leukocyte Profile And Histopathology Of Wistar Rats Influenza Virus Induction

Cicilia Novi Primiani¹, Weka Sidha Bhagawan^{1*}, Pujiati Pujiati²

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan dan Sains, Universitas PGRI Madiun

² Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas PGRI Madiun Jalan Setiabudi, Kota Madiun, Jawa Timur

*Corresponding author

Email: weka.sidha@unipma.ac.id

A b s t r a c t

Keyword :
Elaeocarpus ganitrus,
Immunomodulator,
Leukocyte profile,
Lien tissue

Background: *Genitri (Elaeocarpus ganitrus)* is a local plant, growing well in tropical forests. *Genitri seeds* are used as jewelry. Utilization of *genitri* in the health sector is still lacking. **Objektif:** To analyze the potential of *genitri* leaves on the leukocyte profile and splenic histopathology of Wistar rats. **Methods:** Experimental true approach, using experimental male wistar rats aged 5-6 months, weighing 280-360 grams, totaling 24 rats. Experimental animals were placed in group cages at 27°C, 12 hours of light, fed and watered *ad libitum*. Acclimatization was carried out 7 days before treatment. Treatment P₀ (negative control), P₁ induced influenza virus (*Vaxigrip trivalent*) 0.5 ml (positive control), P₂ induced influenza virus 0.5 ml and 1 gram of *genitri* leaves. Induction of virus from intramuscular vaccine. Induction was carried out on day 0 and day 14. *Genitri* leaves were administered using the oral gavage method on the 3rd day for 29 days. On the 33rd day, blood sampling was carried out through the heart and surgery and spleen retrieval. Total leukocyte count using a hemocytometer. Histopathologically examined using hematoxylin and eosin (HE) staining. **Results:** The total leukocyte count on the 19th day, P₀ 4263.82 cells/mm³, P₁ 6314.46 cells/mm³, P₂ 8443.72 cells/mm³. Total leukocytes on day 33, P₀ 4241.66 cells/mm³, P₁ 4983.33 cells/mm³, P₂ 7520.83 cells/mm³. Diameter of germinal center spleen on day 19, P₀ 231 nm, P₁ 186 nm, P₂ 202 nm. Germinal center diameter on day 33, P₀ 239 nm, P₁ 191 nm, P₂ 242 nm. Tissue structure of the P₁ spleen was congested and haemorrhagic, the structure of the spleen P₂ had leukocyte infiltration, the marginal zone and germinal center were thickened. **Conclusion:** *genitri* leaves can increase the number of leukocytes and the diameter of the splenic germinal center of Wistar rats.

Kata kunci :
Elaeocarpus ganitrus,
Imunomodulator,
Jaringan lien,
Profil leukosit,

A B S T R A K

Latar belakang: *Genitri (Elaeocarpus ganitrus)* merupakan tumbuhan lokal, tumbuh baik di hutan tropis. Biji *genitri* dimanfaatkan sebagai perhiasan. Pemanfaatan *genitri* dalam bidang kesehatan masih kurang. **Tujuan:** Untuk menganalisis potensi daun *genitri* terhadap profil leukosit dan histopatologi lien tikus wistar. **Metode:** Pendekatan *true* eksperimen, menggunakan hewan coba tikus Wistar jantan umur 5-6 bulan, berat 280-360 gram, jumlah 24 ekor. Hewan coba ditempatkan pada kandang kelompok pada suhu 27°C, pencahayaan 12 jam, pemberian pakan dan minum *ad libitum*. Aklimatisasi dilakukan 7 hari sebelum perlakuan. Perlakuan P₀ (kontrol negatif), P₁ induksi virus influenza (*Vaxigrip trivalent*) 0,5 ml (kontrol positif), P₂ induksi virus influenza 0,5 ml dan 1 gram daun *genitri*. Induksi virus dari vaksin intra muskular. Induksi dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-14.

Pemberian daun genitri menggunakan metode *oral gavage* hari ke-3 selama 29 hari. Hari ke-33 dilakukan pengambilan darah melalui jantung serta pembedahan dan pengambilan lien. Penghitungan total leukosit menggunakan hemositometer. Pembuatan struktur jaringan lien dengan pewarnaan HE. **Hasil:** Jumlah total leukosit hari ke-19, P₀ 4263,82 sel/mm³, P₁ 6314,46 sel/mm³, P₂ 8443,72 sel/mm³. Total leukosit hari ke-33, P₀ 4241,66 sel/mm³, P₁ 4983,33 sel/mm³, P₂ 7520,83 sel/mm³. Diameter germinal center lien hari ke-19, P₀ 231 nm, P₁ 186 nm, P₂ 202 nm. Diameter germinal center hari ke-33, P₀ 239 nm, P₁ 191 nm, P₂ 242 nm. Struktur jaringan lien P₁ mengalami kongesti dan hemoragi, struktur jaringan lien P₂ terdapat infiltrasi leukosit, zona marginal dan germinal center menebal. Berdasarkan indikator aktivitas imunomodulator. **Kesimpulan:** Daun genitri dapat meningkatkan jumlah leukosit dan diameter germinal center lien tikus wistar.

How To Cite : Primiani, C., N., Bhagawan, W., S., Pujiati, P., 2023. Potensi Daun Genitri (*Elaeocarpus Ganitrus*) terhadap Profil Leukosit dan Histopatologi Lien Tikus Wistar Induksi Virus Influenza. *Journal of Islamic Medicine*. 7(02), 142-155 <https://doi.org/10.18860/jim.v7i2.22708>
Copyright © 2023

LATAR BELAKANG

Infeksi virus dalam sistem biologis tubuh menimbulkan berbagai manifestasi klinis ringan, sedang dan berat (1,2). Terjadinya perubahan klinis diakibatkan adanya perubahan struktur histologis (3–5). Infeksi virus menyebabkan terjadinya penurunan kondisi tubuh, sehingga dapat mempengaruhi adanya infeksi sekunder (6). Salah satu infeksi virus yang sering terjadi dan dialami masyarakat secara luas adalah influenza. Patofisiologi penyakit influenza akut, sedang hingga berat, dapat menyebabkan komplikasi bronchitis, pneumonia, bahkan kematian terutama pada pasien adanya faktor risiko (7,8).

Terapi influenza sering dilakukan menggunakan preparat/obat-obat yang dijual secara bebas, sehingga penggunaannya dilakukan secara mandiri (swamedikasi) (9–11). Influenza merupakan penyakit yang tidak hanya dilakukan tindakan pengobatan, tetapi dapat dilakukan tindakan pencegahan (12–15). Upaya pencegahan terhadap infeksi virus dilakukan untuk meningkatkan kondisi tubuh. Berbagai upaya dilakukan untuk meningkatkan kondisi tubuh yaitu dengan meningkatkan aktivitas pola hidup, mengatur asupan gizi, mengonsumsi vitamin, mengonsumsi obat peningkat sistem imun, serta mengonsumsi jamu/obat herbal (16–18).

Salah satu alternatif yang dilakukan dalam meningkatkan sistem imun adalah penggunaan jamu/obat herbal. Berbagai tumbuhan obat banyak dimanfaatkan untuk meningkatkan sistem imun (19,20). Penggunaan obat herbal banyak dilakukan sebagai upaya meningkatkan sistem imun, karena obat herbal memberikan keamanan, efektifitas dan efisiensi (21). Penggunaan preparat obat sebagai tindakan preventif seringkali memberikan efek samping (22,23).

Tumbuhan genitri (*Elaeocarpus ganitrus*) merupakan salah satu dari 360 spesies anggota Elaeocarpaceae yang tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Tumbuhan genitri tersebar di berbagai negara, Hawaii, Cina Selatan, Thailand, Indonesia, Malaysia, Myanmar, Filipina, Australia, Selandia Baru, Tibet, Sikkim, India, Madagaskar, Sri Lanka, Kaledonia Baru, Fiji, dan Jepang (24,25). Tumbuhan genitri di Indonesia banyak tumbuh di Jawa Tengah (Kebumen, Semarang, Wonogiri), Bali, Timor, Kalimantan, dan Sumatera (26), serta Bandung. Tumbuhan genitri dapat tumbuh pada ketinggian 2.000 mdpl (27) dengan pH tanah 5 - 6,5. Pertumbuhan genitri optimal pada suhu rata-rata 20°C dengan kelembapan sekitar 80% (25,27)

Berbagai kajian kandungan fitokimia tumbuhan genitri yaitu karbohidrat, protein (28), alkaloid, flavonoid, glikosida, asam

lemak, tanin triterpen, steroid, saponin (29). Menurut Ogundele and Das (2019) senyawa hidrokarbon, alkohol, sesquiterpen, diterpenoid, alkohol triterpen, fitosterol, asam lemak, dan feofitin ditemukan juga pada tumbuhan genitri, steroid, tanin, glikosida, alkaloid, quinon, kumarin, fenol, dan flavonoid. Senyawa lain yang ditemukan pada tumbuhan genitri yaitu triterpenoid, tanin seperti geraniin dan 3, 4, 5-trimethoxy geraniin, indolizidine alkaloid grandisine, rudrakin, flavonoid, dan quercetin (31,32). Adanya kandungan ellagic acid, cucurbitacin D and cucurbitacin F (33). Alkaloid, flavonoid, saponin, fenol, karbohidrat, glikosida, protein, asam amino, steroid, terpenoid, minyak dan lemak (34,35)

Kandungan fitokimia tumbuhan genitri, mempunyai aktifitas biologis dan farmakologis dalam tubuh. Biji genitri memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik, hipoglikemi, antihipertensi, hidrokoleretik, relaksan otot halus, antiulserogenik, dan anti-mikroba (36), anti-mikroba, anti-gelisah, anti-depresan, anti-asma, anti-diabetes, anti-tumor, sitotoksik, sedatif, hipnotik, pereda, anti-kejang, anti-epilepsi, dan anti-hipertensi pasca investigasi farmakologi (37). Kandungan fitokimia tumbuhan genitri berotensi untuk dapat dimanfaatkan sebagai penyembuhan sakit kepala, demam, cacar ayam, kerusakan mental, bekas terbakar dan cacar air, luka bakar (29). Kemoterapi untuk kanker, diabetes, infeksi virus (38). Ekstrak *Elaeocarpus* dapat mencegah dan mengobati infeksi alfa-herpes virus (39). Ekstrak encer biji genitri tersusun dari quercetin, fitosterol, rudrakin, dan *elaecarpidin*, dengan quercetin dapat melindungi sel neuron dari stress oksidatif yang diinduksi neurodegenerasi pada penyakit Alzheimer (40).

Kemanfaatan tumbuhan genitri bagi kesehatan belum banyak dikenal. Masyarakat mengenal biji genitri dalam bentuk perhiasan (gelang, kalung) serta tasbih. Banyak kajian penelitian mengenai

kemanfaatan biji genitri. Berdasarkan kondisi ini, diperlukan informasi mengenai pemanfaatan tumbuhan genitri tidak hanya bagian biji, sehingga tumbuhan genitri dapat dikembangkan sebagai tumbuhan obat. Daun genitri merupakan bagian tumbuhan yang mudah diperoleh dan dimanfaatkan sebagai tumbuhan obat, khususnya sebagai imunomodulator. Tujuan penelitian adalah mengkaji imunomodulator daun genitri (*E. ganitrus*) secara preklinis.

METODE

Alat dan Bahan

Hewan coba tikus putih Wistar jantan umur 5-6 bulan, berat 280-360 gram diperoleh dari UHP Universitas Gadjah Mada kondisi sehat, berjumlah 24 ekor. Seperangkat kandang kelompok untuk tikus Wistar, seperangkat alat bedah, mikrotom PR-50, inkubator, mikroskop cahaya XSZ-107, *dyno eye*, sonde oral tikus, timbangan digital HM-200, *syringe* dengan *disposable needle* ukuran 3 ml (G23), kaca benda dan kaca penutup, *beaker glas*, lampu spiritus, kubus pencetak, pipet tetes, dan hemositometer, pipet Thoma, *couple*, virus dari vaksin (*Vaxigrip trivalent*) 0,5 ml, pakan pelet susu A, sekam, larutan Turk, formalin 10%, parafin cair, xylene, xilol murni, alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 96%, xylene, Hematoksin-Eosin (HE), NaCl fisiologis 0,9%, larutan fiksatif PFA, campuran xylol-alkohol dengan perbandingan xylol:alkohol masing-masing 1:3, 2:2, dan 3:1, larutan Li_2CO_3 , HCl 1%, PBS, eosin, formalin 3% dan perekat *haupt*, acetone, HCl 0,1 M, kertas saring *whatmann* no 42. Seluruh prosedur percobaan telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Universitas Padjadjaran No. 442/UN6.KEP/EC/2021.

Pembuatan Simplisia Serbuk Daun Genitri

Bahan uji berupa daun genitri diolah menjadi simplisia. Daun genitri dikeringkan

dengan metode kering angin dalam suhu ruang $\pm 25^{\circ}\text{C}$ sampai kadar air $< 10\%$ selama 2-3 hari (41). Pembuatan serbuk daun dikeringkan dalam microwave suhu 60°C selama 2 hari, selanjutnya dihaluskan menggunakan blender. Ketentuan dosis menurut Chinese pharmacopoeia 2015 untuk tikus adalah 0,25 - 1 gram/kg berat badan. Serbuk daun untuk bahan uji 1 gram dilarutkan dalam 6 ml akuades untuk setiap ekor tikus (41,42).

Pemeliharaan dan Perlakuan Hewan Coba

Tikus wistar dipelihara dalam kandang pemeliharaan kelompok, suhu 27°C , pencahayaan 12 jam dengan prosedur pemeliharaan standar. Pemberian pakan dan minum secara *ad libitum*. Aklimatisasi dilakukan selama 7 hari (43). Perlakuan P_0 kontrol negatif pemberian akuades, P_1 induksi virus influenza 0,5 ml, (kontrol positif), P_2 induksi virus influenza 0,5 ml dan 1 gram daun genitri. Induksi virus dari vaksin (*Vaxigrip trivalent*) sebanyak 0,5 ml intra muskular, induksi virus dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-14 (44). Pemberian daun genitri menggunakan metode *oral gavage* hari ke-3. Pemberian daun genitri dengan induksi ke dalam lambung metode *oral gavage* selama 29 hari. Hari ke-33 dilakukan pengambilan darah melalui jantung untuk pemeriksaan profil leukosit, serta pembedahan dan pengambilan lien.

Pembuatan Preparat Jaringan Lien dan Penetapan Indikator Histopatologis

Pembuatan preparat histologis lien dengan pewarnaan HE yang meliputi tahap fiksasi, tahap dehidrasi, *cleaning*, infiltrasi, *embedding*, pengirisan dan pewarnaan berdasarkan prosedur pembuatan preparat histologi (45). Struktur jaringan lien yang diamati adalah germinal center dan zona marginalis. Menghitung diameter germinal center dan ketebalan zona marginal menggunakan mikroskop optileb perbesaran 100x (46,47).

Penetapan nilai hematokrit

Mengambil darah dari jantung menggunakan spuit 3 ml pada tabung EDTA. Menghisap darah menggunakan pipet Thoma hingga angka 1, kemudian menghisap larutan Turk hingga angka 11. Memegang kedua ujung pipet Thoma dengan ibu jari dan jari tengah, dan menggoyangkannya membentuk angka 8 selama 1 menit dengan kecepatan 50 per menit. Membuang cairan sebanyak 2 - 5 tetes. Meneteskan cairan darah pada setiap kamar hitung sebanyak 1 tetes. Mendiamkan darah pada kamar hitung selama 2 hingga 3 menit untuk mengendapkan eritrosit (48). Mengamati preparat menggunakan mikroskop binokuler 100X dan menghitung jumlah leukosit dengan rumus : $\frac{N \times P}{V}$

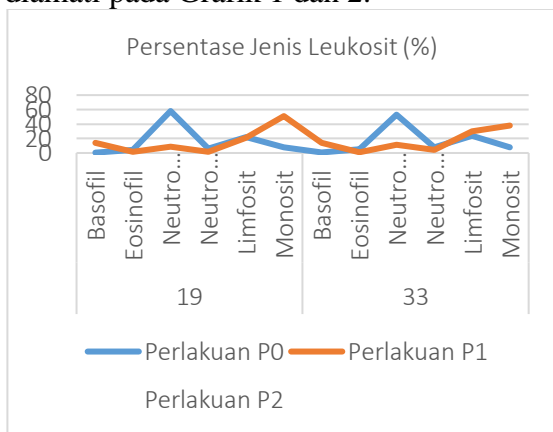
Penetapan Diferensial Leukosit

Pemeriksaan diferensial leukosit dilakukan dengan metode preparat apus darah dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE). Darah dalam tabung EDTA, menggunakan pipet diteteskan pada salah satu ujung kaca benda. Salah satu ujung kaca benda lain diletakkan pada tetesan darah dengan sudut kemiringan 45° kemudian didorong secara cepat kearah depan sehingga terbentuk apusan darah tipis pada kaca benda. Apusan darah dikeringkan pada suhu ruang, kemudian dilanjutkan dengan proses fiksasi menggunakan methanol hingga kering. Kemudian dilanjutkan dengan proses pewarnaan HE sesuai prosedur Houwen (2002) dan Feldman and Wolfe (2014). Penghitungan diferensial leukosit dilakukan pada sel-sel leukosit berjumlah 100 dan hasilnya dinyatakan dalam persentase (%).

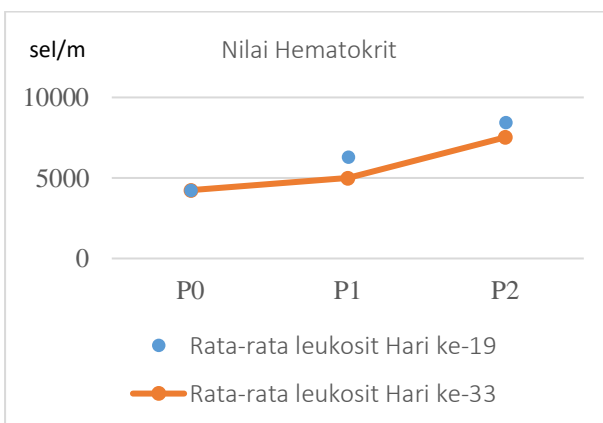
HASIL DAN PEMBAHASAN

Virus influenza tidak hanya menginfeksi saluran pernapasan, melainkan juga jaringan dan organ ekstrapulmonari, seperti darah dan lien (51). Infeksi influenza dapat dideteksi dari munculnya gejala klinis, kejadian limfopenia (52), dan

leukopenia pada penderita. Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi virus influenza (P₁) meningkatkan jumlah leukosit atau tidak terjadi leukopenia. Hal ini sesuai dengan pernyataan Mohan, McDermott and Cunha (2005 dalam Susilo *et al.*, 2014) bahwa kejadian leukopenia pada penderita influenza sulit ditemukan. Identifikasi jenis leukosit menunjukkan adanya basophil, eosinophil, neutrofil segmen, neutrofil batang, limfosit, dan monosit yang mengalami aktivasi akibat respon infeksi virus (55). Neutrofil merupakan leukosit polimorfonuklear, monosit dan limfosit yang memiliki kemampuan imunitas (56,57). Hal ini dapat diamati pada Grafik 1 dan 2.



Grafik 1. Persentase sel-sel leukosit pada setiap perlakuan



Grafik 2. Nilai hematokrit pada setiap perlakuan

Limfopenia dapat terjadi pada penderita influenza karena virus influenza mengekspresikan neuraminidase yang dapat menginduksi apoptosis sel limfosit (Nichols, Niles, and Roberts 2001 dalam Nichols et al. 2019). Namun pada Grafik 2, pada kedua hari pembedahan tampak bahwa jumlah leukosit mengalami peningkatan. Jenis leukosit terbanyak adalah limfosit dan monosit (Grafik 1). Hal ini dikarenakan limfosit dan monosit terlibat dalam inisiasi respon imunitas (60) serta dapat menghasilkan antigen virus untuk melawan virus influenza (Roberts and Horan 1985 dalam Roberts 2020). Hasil penelitian (63) yang mengatakan penderita hanya mengalami limfopenia pada hari pertama sakit, dan limfosit kembali ke jumlah normal atau lebih tinggi pada minggu kedua sampai ketiga pasca onset penyakit.

Peningkatan monosit dan granulosit berdensitas rendah terjadi secara signifikan pada individu muda dengan infeksi influenza berat yang sebelumnya sehat, serta dipengaruhi oleh tingkat keparahan infeksi (64). Monosit dapat mengekspresikan imunitas bawaan dan bertanggung jawab dalam perbaikan akibat infeksi virus influenza selama perkembangan imunitas adaptif (62). Infeksi virus influenza merekrut beragam imunofenotif dari leukosit (65). Induksi kemokin menyebabkan inflamasi sel paru-paru, dan terdeteksi adanya MCP-1 yang memperkuat monosit, memori sel T, dan sel dendrit ke jalur infeksi yang lebih besar, MIP-1 α yang terlibat dalam memperkuat leukosit polimorfonuklear, MIG sebagai kemoatraktan sel T, serta beberapa kemokin lain (66).

Pemberian simplisia serbuk daun genitri semakin meningkatkan jumlah leukosit. Spesies *Elaeocarpus* terindikasi mengandung unsur kimia seperti karbohidrat, protein (28), alkaloid, flavonoid, glikosida, asam lemak, tanin triterpen, steroid, saponin, derivat asam elagik, dan komponen sitotoksik. Kompleks senyawa yang terkandung dalam daun, buah/biji antara lain geranin, 3-4-5

trimetoksi geranin, grandisinin, quercetin, alkaloid, glikosida, saponin, fenolik, fitosterol, flavonoid, dan tanin (67,68).

Saponin, tanin, alkaloid, dan flavonoid merupakan beberapa komponen senyawa fenolik yang berperan sebagai agen imunomodulator (69). Senyawa fenolik memiliki struktur yang berpotensi untuk berikatan sangat dengan protein karena cincin benzenoid hidrofobiknya dan potensi ikatan hydrogen dari gugus hidroksil fenolik (70). Saponin dapat meningkatkan jumlah leukosit (71), karena mampu menstimulasi sistem imun yang diperantarai sel untuk meningkatkan produksi antibodi. Alkaloid dapat meningkatkan jumlah granulosit (72), serta meningkatkan dan memperbaiki fungsi imun (73). Kandungan flavonoid mampu mengaktivasi sel NK untuk menstimulus produksi IFN- γ yang berperan dalam imunitas seluler non spesifik sebagai sitokin utama. Produksi IFN- γ dapat meningkatkan aktivitas fagositosis oleh makrofag secara cepat dan efisien (69,74).

Daun genitri mengandung rutin, asam galat, hidrokuinon, urolithin M-5, 2,4-asam dihydroxybenzoat, 3,5-dihydroxy-4-asam methoxybenzoat, corilagin, asam chebulagic, asam shikimic (75). Kandungan tersebut diketahui berpotensi sebagai senyawa imunomodulator. Rutin dapat memberikan efek imunomodulator dan meningkatkan jumlah leukosit. Rutin dapat berikatan dengan protein target inflamasi dan imunomodulasi, seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan NOs (76).

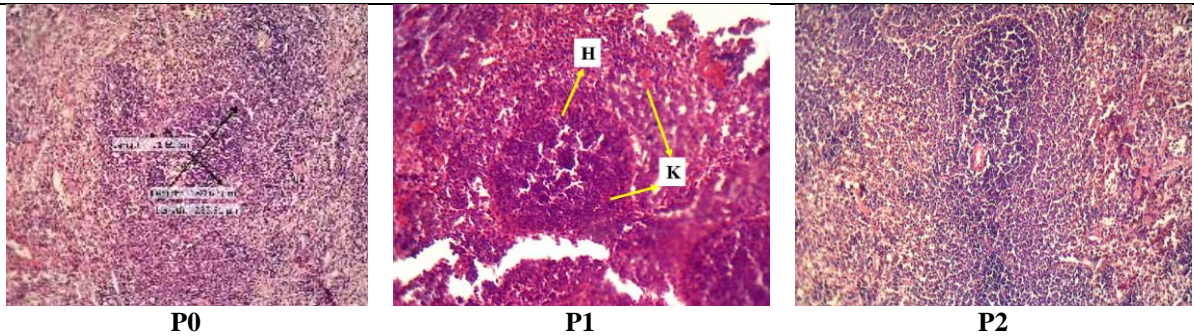
Kondisi ini berhubungan dengan organ lien, sebagai organ tempat pembentukan limfosit. Lien merupakan organ yang berperan dalam imunitas, dengan struktur jaringan terdiri dari pulpa putih dan pulpa merah. Pulpa putih berperan melawan infeksi, pulpa putih memiliki germinal center dan zona marginal. Germinal center menjadi tempat proliferasi dan diferensiasi sel B, sedangkan zona marginal berisi banyak makrofag dan

sel limfosit B (77,78). Efek toksik suatu bahan terhadap lien dapat diukur dari diameter pulpa putih (79–81).

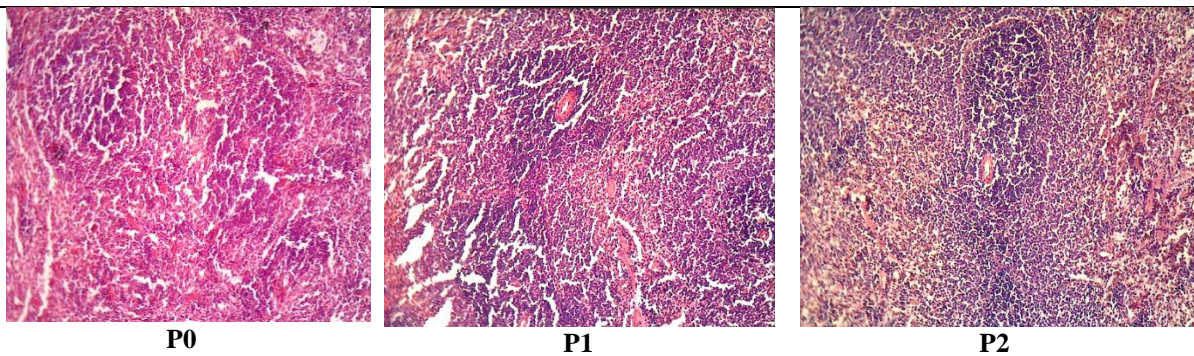
Induksi virus influenza (P₁) menyebabkan perubahan struktur jaringan pada lien. Lien mengalami kongesti dan hemoragi serta penyusutan ukuran pulpa putih (Grafik 3, Grafik 4, Gambar 1 dan Gambar 2). Kongesti dan hemoragi terbentuk akibat berlangsungnya stres oksidatif dalam tubuh (82). Kondisi ini merupakan adanya respon imunitas adanya invasi antigen ke dalam sistem sirkulasi (83,84). Penyusutan ukuran pulpa putih dilihat dari pengukuran diameter germinal center dan ketebalan zona marginal.

Ukuran diameter germinal center tampak lebih kecil dibandingkan tikus normal, hal ini terjadi pada pembedahan hari ke-19 dan hari ke-33 (Grafik 3), sedangkan zona marginal sedikit lebih tebal pada pembedahan hari ke-19 dan hari ke-33 (Grafik 4). Keberadaan komponen virus berupa antigen protein nukleokapsid dan RNA (85) dapat menginduksi apoptosis sel (86). Induksi apoptosis sel berlangsung dengan aktivasi TGF- β , mengubahnya dari bentuk laten melalui aktivitas neuraminidase virus (87). Sel-sel lien mengalami piknosis, sehingga ukurannya menyusut (51). Pulpa putih kaya akan limfosit, dan zona marginalnya didominasi oleh sel B zona marginal yaitu sebanyak 5% dari total populasi di lien (88). Sel B zona marginal berpotensi menjembatani respon imun bawaan dan adaptif, sehingga pada hari ke-33 ukuran zona marginal tampak sedikit lebih tebal.

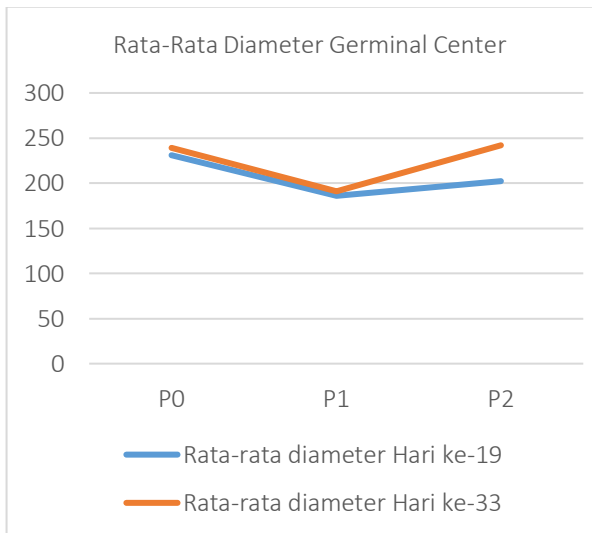
Pemberian simplisia daun genitri (P₂) menyebabkan pelebaran kembali pada germinal center serta berkurangnya kondisi kongesti dan hemoragi yang terjadi pada hari ke-19 dan 33. Diameter germinal center meningkat akibat adanya proliferasi limfosit B (89) dan adanya imunostimulasi terhadap sistem imun (90). Proliferasi sel-sel limfosit tampak adanya warna ungu pada germinal center. Hal ini karena



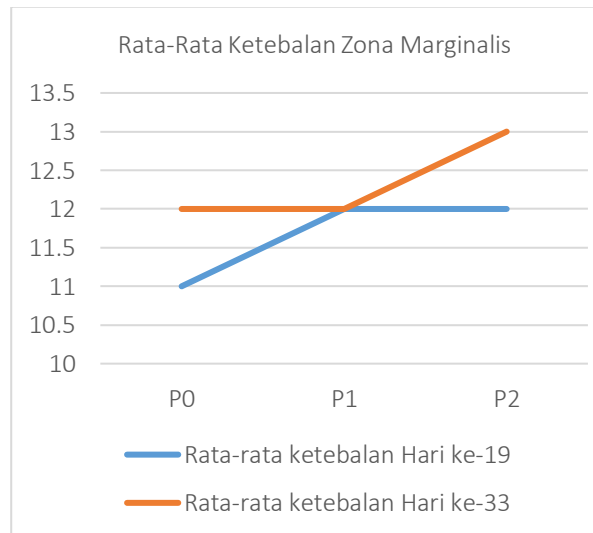
Gambar 1. Struktur jaringan lien/limpa pewarnaan HE, perbesaran 100x, hari ke 19
 Keterangan: P₀ (kontrol); P₁ (induksi virus influenza); P₂ (induksi virus influenza dan daun genitri)
 K = Kongesti; H = Hemoragi.



Gambar 2. Hasil pengukuran dan pengamatan lien/limpa, pewarnaan HE, perbesaran 100x, hari ke-33. Terjadi perbaikan struktur jaringan, terutama pada kelompok perlakuan P₂. Jaringan penyusun germinal center pada P₂ terlihat rapat seperti kelompok perlakuan P₀. Diameter germinal center terlihat lebih lebar dan zona marginal lebih tebal dibandingkan pada pembedahan hari ke-19.
 Keterangan: P₀ (kontrol); P₁ (induksi virus influenza); P₂ (induksi virus influenza dan daun genitri)



Gambar 3. Diameter germinal center
 Keterangan: P₀ (kontrol); P₁ (induksi virus influenza); P₂ (induksi virus influenza dan daun genitri)



Gambar 4. Ketebalan zona marginalis
 Keterangan: P₀ (kontrol); P₁ (induksi virus influenza); P₂ (induksi virus influenza dan daun genitri)

limfosit merupakan bagian respon immune adaptif (*adaptive immune response*) (91–93). Saat terjadi infeksi sentroblas dari zona gelap germinal center memasuki zona terang mengikuti gradient CXCL13 sebagai sentrosit melalui ekspresi CXCR5. Sentrosit menangkap antigen kemudian dipresentasikan ke sel T helper folikuler untuk diseleksi. Presentasi tersebut memberikan sinyal bertahan hidup dari sel T helper folikuler, sentrosit kembali ke zona gelap untuk berproliferasi lebih lanjut dan keluar dari germinal center sebagai sel plasma yang mensekresi antibody berafinitas tinggi atau sel B memori (94). Sel B yang teraktivasi akan bergerak ke daerah ektrafolikuler lalu berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma atau bergerak ke dalam folikel sel B lalu berproliferasi dan membentuk germinal center (Jacob, Kassir, and Kelsoe 1991 dalam Allen, Okada, and Cyster 2007).

Tumbuhan genitri mengandung komponen fenolik menunjukkan adanya aktivitas antioksidan sebagai pencegah radikal bebas (97). Genitri memiliki potensi kuat sebagai terapeutik alami untuk mencegah gangguan yang dipicu oleh metabolisme lipid berlebih dan stres oksidatif (98). Genitri mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, antosianin, tanin, fenol, dan saponin yang diketahui berpotensi sebagai bahan antioksidan (27,99). Flavonoid mampu menstimulasi proliferasi sel limfosit B melalui peningkatan produksi IL-2 (100–102) yang menyebabkan penambahan diameter germinal center. Selain itu, kandungan antosianin dapat meningkatkan proliferasi limfosit (103,104). Diameter germinal center lien meningkat akibat adanya proliferasi limfosit B dan adanya imunostimulasi terhadap sistem imun.

KESIMPULAN

Infeksi virus influenza dapat meningkatkan jumlah leukosit, terutama pada monosit dan limfosit. Pemberian serbuk simplisia daun genitri dapat

meningkatkan jumlah leukosit, yang menandakan adanya aktivitas imunomodulator. Virus influenza juga dapat menyerang lien, yang dapat dilihat pada kejadian kongesti, hemoragi, dan penyusutan ukuran diameter germinal center. Pemberian serbuk simplisia daun genitri menyebabkan pelebaran diameter germinal center. Indikator aktivitas imunomodulator daun genitri dapat meningkatkan proliferasi leukosit, sehingga daun genitri berpotensi sebagai bahan alami respon imun pada tikus Wistar. Penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk mengetahui interaksi antara senyawa metabolit daun genitri dengan reseptor sel germinal center pada lien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai melalui e-Rispro program Riset Inovasi untuk Indonesia Maju (RIIM) tahun 2023

DAFTAR PUSTAKA

1. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiol.* 2018;41(2):95–105.
2. Thomas SJ, Rothman AL, Srikiatthaachorn A, Kalayanaroj S. Dengue virus infection: clinical manifestations and diagnosis. Hirsch MS, Hall KK, editors. Vol. 91, UpToDate. Waltham, Massachusetts, USA; 2018. 138–145 p.
3. Pritt BS, Christine M. Histopathology of viral infections of the lung. *Semin Diagn Pathol.* 2017;1–8.
4. Setiawan H, Wulandari SW, Fitriyani AN. Potensi Imunomodulator Herbal Ekstrak Etanol Daun Pepaya Varietas Calina terhadap Struktur Jaringan Limpa Tikus Putih Galur Wistar. *J Vet.*

- 2021;22(36):531–9.
5. Sharp TM, Keating MK, Shieh W, Bhatnagar J, Bollweg CB, Levine R, et al. Clinical characteristics, histopathology, and tissue immunolocalization of chikungunya virus antigen in fatal cases. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):e345–e354.
 6. Yuliyanasari N. Global Burden Disease - Human Immunodeficiency Virus - Acquired Immune Deficiency Syndrome (HIV-AIDS). *Qanun Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya.* 2017;01(1):65–77.
 7. Cook S, Conrad C, Fowlkes AL, Mohebbi MH. Assessing Google Flu Trends Performance in the United States during the 2009 Influenza Virus A (H1N1) Pandemic. *PLoS One.* 2011;6(8):1–8.
 8. Bręussow H, Bręussow L. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Microb Biotechnol.* 2021;0(0):1–11.
 9. Fuaddah AT. Description of Self-Medication Behavior in Community of Subdistrict Purbalingga, District Purbalingga. *J Kesehat Masy.* 2015;3(1):610–9.
 10. Mariella Delavega, Y., Pratiwi, L., & Rizkifani S. Analisis Tingkat Pengetahuan Mahasiswa Program Studi Farmasi terhadap Swamedikasi Influenza. *J Syifa Sci Clin.* 2022;4(2):263–74.
 11. Bintang K, Zahro L, Komalasari L, Amir M, Erlangga MA, Kunaedi A. Review: Gambaran Swamedikasi terhadap Influenza pada Orang Dewasa dan Anak-Anak. *Medimuh J Kesehat Muhammadiyah.* 2023;4(1):19–26.
 12. Jiang L, Deng L, Wu T. Chinese medicinal herbs for influenza (Review). Group CARI, editor. Sichuan, China: John Wiley & Sons, Ltd.; 2013. 1–61 p.
 13. Siqueira CM, Homsani F, Couceiro N, Quaresma CH, Regina S, Passos L. Homeopathic medicines for prevention of influenza and acute respiratory tract infections in children: blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy.* 2015;(June 2014):1–7.
 14. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza Virus-Related Critical Illness: Prevention, Diagnosis, Treatment. *Crit Care.* 2019;23(214):1–11.
 15. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J Midwifery Women’s Heal.* 2021;66(1):45–53.
 16. Safitri A. Pentingnya Sistem Pembelajaran Online Di Masa Pandemi. 2021. p. 1–8.
 17. Wądołowska L, Drywień M, Hamułka J, Socha P, Borawska M, Friedrich M, et al. Dietary Recommendations During The Covid-19 Pandemic. *Statement of The Committee of Human Nutrition Science of The Polish Academy of Sciences. Rocz Panstw Zakl Hig.* 2021;72(2):209–20.
 18. Dores AR, Peixoto M, Castro M, Sá C, Carvalho IP, Martins A, et al. Knowledge and Beliefs about Herb / Supplement Consumption and Herb / Supplement – Drug Interactions among the General Population , including Healthcare Professionals and Decision System. *Nutrients.* 2023;15(2298):1–26.
 19. Das S, Bordoloi R, Newar N. A Review on Immune Modulatory Effect of Some Traditional Medicinal Herbs. *J Pharm Chem Biol Sci.* 2014;2(1):33–42.
 20. Gangal N, Nagle V, Pawar Y, Dasgupta S. Reconsidering Traditional Medicinal Plants to Combat Covid-19. *AJIR.* 2020;1–6.
 21. Fennell CW, Lindsey KL, Mcgaw LJ, Sparg SG, Stafford GI, Elgorashi EE, et al. Assessing African

- medicinal plants for efficacy and safety: pharmacological screening and toxicology. *J Ethnopharmacol.* 2004;94:205–17.
22. Zhao X, Chen L, Lu J. A similarity-based method for prediction of drug side effects with heterogeneous information. *Math Biosci.* 2018;306:136–44.
 23. Azis A. Kunyit (*Curcuma domestica* Val) sebagai Obat Antipiretik. *J Ilmu Kedokt Dan Kesehatan.* 2019;6(2):116–20.
 24. Kumari B, Srivastava A, Tiwari SK. *Elaeocarpus* spp.: A threatened power generating plant, its geographical distribution, propagation through in vivo condition and its medicinal aspects. *Int J Fauna Biol Stud.* 2018;5(2):27–31.
 25. Baruah PS, Deka K, Lahkar L, Sarma B, Borthakur SK, Tanti B. Habitat distribution modelling and reinforcement of *Elaeocarpus serratus* L.-A threatened tree species of Assam, India for improvement of its conservation status. *Acta Ecol Sin.* 2018;1–8.
 26. Zeno SSV, Nurjanah S, Muhaemin M. Karakteristik Kimia Minyak Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* ROXB) Hasil Ekstraksi. *J Penelit Pangan.* 2016;1.
 27. Hardainiyan S, Nandy BC, Kumar K. *Elaeocarpus Ganitrus* (Rudraksha): A Reservoir Plant with their Pharmacological Effects. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2015;34(1):55–64.
 28. Joshi S, Gupta P, Kumar N, Rai N, Gautam P, Thapliyal A. A comprehensive report on therapeutic potential of *Elaeocarpus ganitrus*. *Environ Conserv J.* 2012;13(3):147–50.
 29. Das P, Kar P, Hasnu S, Nath S, Tanti B. Phytochemical screening and antioxidant activity of *Elaeocarpus serratus* L. of Assam. *J Pharmacogn Phytochem.* 2017;6(4):866–9.
 30. Ogundele AV, Das AM. Chemical Constituents from The Leaves of *Elaeocarpus floribundus*. *Nat Prod Res.* 2019;2–6.
 31. Dalei J, Sahoo D. Evaluation of Antimicrobial Activity and Phytochemical Screening of Epicarp and Endocarp Parts of *Elaeocarpus Ganitrus*. *Int J Pharma Bio Sci.* 2016;7(2):265–9.
 32. Jain PK, Sharma P, Joshi SC. Effect of *Elaeocarpus ganitrus* Roxb. on Htperlipidemia and Liver Function of Rabbit. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2016;3(10):326–33.
 33. M AB, N SS, Lakshmi NS. Analysis of Therapeutic Potential and Computer Aided Virtual Screening of *Elaeocarpus Ganitrus*. *Int J Sci Technol Eng.* 2017;4(1):1–6.
 34. Hardainiyan S, Nandy BC, Saxena R. Phytochemical investigation of fruit extract of *Elaeocarpus ganitrus*. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(6):415–8.
 35. Talukdar N, Dutta A, Chakraborty R, Das K. Screening of Phytochemicals, Antioxidant and Inhibitory Effect on Alpha-Amylase by Ethanolic Extract of *Elaeocarpus ganitrus* (BARK). *Int J Pharm Sci Res.* 2017;8(12):5270–5.
 36. Jain PK, Sharma P, Joshi SC. Role of *Elaeocarpus ganitrus* Roxb. in Prevention of Coronary Artery Disease in Cholesterol fed Rabbits. *Int J Pharm Sci.* 2017;42(15):74–81.
 37. Dadhich A, Rishi A, Sharma G, Chandra S. Phytochemicals of *Elaeocarpus* with Their Therapeutic Valu : A Review. *Int J Pharma Bio Sci.* 2013;
 38. Jawla S, Rai DV. Pharmacognostic Studies on Rudraksh (*Elaeocarpus angustifolius* Blume) Fruit. 2016;10(6):382–7.
 39. Kang SC, Park DW. Pharmaceutical Composition for Preventing and Treating Alpha Herpes Virus Infection, Containing, As Active

- Ingredient, *Elaeocarpus Sylvestris* Extract or Fraction Thereof. Pat Appl Publ. 2019;1:1–12.
40. Dubey GA. Effect of Extract of Rudraksha (*Elaeocarpus Ganitrus*) on Parkinson's Disease and Depression. *World J Pharm Res.* 2018;7(12):937–47.
 41. Hohakay JJ, Pontoh J, Yudistira A. Pengaruh Metode Pengeringan terhadap Kadar Flavonoid Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.). *Pharmac.* 2019;8:748–57.
 42. Salim AN, Sumardianto, Amalia U. Efektivitas Serbuk Simplisia Biji Pepaya sebagai Antibakteri pada Udang Putih (*Penaeus merguensis*) selama Penyimpanan Dingin. *JPHPI.* 2018;21(2):188–98.
 43. Afrianti R, Ramadheni P, Irsanti PN. Uji Aktivitas Estrogenik Ekstrak Etanol Jintan Hitam (*Nigella Sativa* L.) Terhadap Perkembangan Uterus Tikus Putih Betina. *sCIENTIA.* 2017;7(1):49–55.
 44. Carolina A. The Effect of Quadrivalent Influenza Vaccine on Lung Histopathological Changes of Male Wistar Rat (*Rattus norvegicus*). Dr Diss. 2019;
 45. Spitalnik PF. Histology laboratory manual 2014-2015. Columbia: College of Physicians and Surgeons Columbia University; 2015. 0–104 p.
 46. Anindya A, S. KP, Rantam FA, Rachmawati K, Nidom CA, Widiyatno T V., et al. Pengujian Vaksin Hepatitis B Fase Subkronis terhadap Berat Organ dan Diameter Pulpa Putih Limpa Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *J Basic Med Vet.* 2019;8(2):86–91.
 47. Pratiwi AA. Uji Toksisitas Subkronis Oral Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Kultivar Gunung Kawi terhadap Berat Organ dan Gambaran Histopatologi Limpa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Universitas Brawijaya 2018 p. 1–146.
 48. Aldi Y, Dewi ON, Uthia R. Uji Imunomodulator dan Jumlah Sel Leukosit dari Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) pada Mencit Putih Jantan. *Scientia.* 2016;6(2):139–47.
 49. Houwen B. Blood Film Preparation and Staining Procedures. *Clin Lab Med.* 2002;22(1):1–14.
 50. Feldman AT, Wolfe D. Chapter 3. Tissue Processing and Hematoxylin and Eosin Staining. In: *Methods in Molecular Biology.* 2014. p. 31–43.
 51. Xiang L, Hu X, Zhang J, She J, Li M, Zhou T, et al. Immunodepression induced by influenza A virus (H1N1) in lymphoid organs functions as a pathogenic mechanism. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47(10):1664–16731.
 52. Jernigan DB, Lindstrom SL, Johnson JR, Miller JD, Hoelscher M, Humes R, et al. Detecting 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection : Availability of Diagnostic Testing Led to Rapid Pandemic Response. *Supl Artic.* 2011;52(Suppl 1):S36–43.
 53. Mohan SS, McDermott BP, Cunha BA. The diagnostic and prognostic significance of relative lymphopenia in adult patients with influenza A. *Am J Med.* 2005;118(11):1307–1309.
 54. Susilo A, Suwanto S, Rengganis I, Harimurti K. Peranan Gejala Klinis dan Pemeriksaan Darah Tepi dalam Like Illness Peranan Gejala Klinis dan Pemeriksaan Darah. *J Penyakit Dalam Indones.* 2014;1(2):96–107.
 55. Lamichhane PP, Samarasinghe AE. Review Article The Role of Innate Leukocytes during Influenza Virus Infection. *J Immunol Res.* 2019;2019:1–17.
 56. Nusa KC, Mantik MFJ. Hubungan Ratio Neutrofil dan Limfosit pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue. *J e-Clinic.* 2015;3(1):210–

- 216.
57. Naumenko V, Turk M, Jenne CN, Kim S. Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res.* 2018;1–12.
 58. Nichols JE, Niles JA, Roberts NJ. Human Lymphocyte Apoptosis after Exposure to Influenza A Virus. *J Virol.* 2001;73(13):5921–9.
 59. Nichols JE, Niles JA, Fleming EH, Roberts NJ. The role of cell surface expression of influenza virus neuraminidase in induction of human lymphocyte apoptosis. *Virology.* 2019;534(June):80–6.
 60. Mock DJ, Frampton MW, Nichols JE, Domurat FM, Signs DJ, Roberts NJ. Influenza Virus Infection of Human Lymphocytes Occurs in the Immune Cell Cluster of the Developing Antiviral Response. *Viruses.* 2018;10(420):1–21.
 61. Roberts NJ, Horan PK. Expression of Viral Antigens after Infection of Human Lymphocytes, Monocytes, and Macrophages with Influenza Virus. *Tha J Infect Dis.* 1985;151(2):308–13.
 62. Roberts NJ. Diverse and Unexpected Roles of Human Monocytes / Macrophages in the Immune Response to Influenza Virus. *Viruses.* 2020;12(379):1–8.
 63. Cheng Y, Zhao H, Song P, Zhang Z, Chen J. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019;1–6.
 64. Cole SL, McMichael AJ, Ho L, Cole SL, Dunning J, Kok WL, et al. M1-like monocytes are a major immunological determinant of severity in previously healthy adults with life-threatening influenza. *JCI Insight.* 2017;2(7):1–19.
 65. Shen C, Ho T, Wang S, Hu Y, Tsai H, Chen S. The cellular immunophenotype expression of influenza A virus and influenza B virus infection in children. 2020. 1–33 p.
 66. Kim JC, Kim HM, Kang YM, Ku KB, Park EH, Yum J, et al. Severe pathogenesis of influenza B virus in pregnant mice. *Virology.* 2014;448:74–81.
 67. Singh B, Ishar MPS, Sharma A, Arora R, Arora S. Phytochemical and biological aspects of Rudraksha , the stony endocarp of *Elaeocarpus ganitrus* (Roxb .): a review. *Isr J of Plant Sci.* 2015;(April):37–41.
 68. Tripathy S, Mida A, Swain SR. Antimicrobial and hypoglycemic effects of *Elaeocarpus Ganitrus* Seed. *Int J Community Sci Technol.* 2016;2(1):70–6.
 69. Yusuf MI, Jabbar A, Bafadal M, Malaka MH, Firdayanti, Sahidin I. Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Spons *Callyspongia* sp. terhadap Fagositosis Makrofag pada Mencit Jantan. *J Ilm Ibnu Sina.* 2020;5(1):44–55.
 70. Asif M. Chemistry and Antioxidant Activity of Plants Containing Some Phenolic Compounds. *Chem Int.* 2015;1(1):35–52.
 71. Cecilia O, Olalekan O, Gbadura I. *Tithonia diversifolia* saponin-blood lipid interaction and its influence on immune system of normal wistar rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;87:589–95.
 72. Farias I, Araújo C, Sonogo E, Luiz S, Luiz A, Alvarez-silva M, et al. *Uncaria tomentosa* Stimulates The Proliferation of Myeloid Progenitor Cells. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(1):856–63.
 73. Behl T, Kumar K, Brisc C, Rus M, Nistor-cseppento DC, Bustea C, et al. Exploring The Multifocal Role Of Phytochemicals As Immunomodulators. *Biomed Pharmacother.* 2021;133(October 2020):1–18.
 74. Susilawati Y, Moektiwardoyo M, Halimah E, Wicaksono IA, Ramadhania ZM, Prastiwi SS.

- Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Metode Induksi Bakteri dan CBC-Diff. *J Sains dan Kesehat.* 2020;2(4):303–10.
75. Dao NT, Jang Y, Kim M, Nguyen HH, Pham DQ, Dang Q Le, et al. Chemical Constituents and Anti-influenza Viral Activity of the Leaves of Vietnamese Plant *Elaeocarpus tonkinensis*. *Rec Nat Prod.* 2019;13(1):71–80.
 76. Ganeshpurkar A, Saluja A. In silico interaction of rutin with some immunomodulatory targets: a docking analysis. *Indian J Biochem Biophys.* 2018;55(April):88–94.
 77. Cesta MF. Normal Structure, Function, and Histology of the Spleen. *Toxicol Pathol.* 2006;34:455–465.
 78. Zhang Y, Garcia-ibanez L, Toellner K-M. Regulation of germinal center B-cell differentiation. Vol. 270, *Immunological Reviews.* John Wiley & Sons Ltd; 2016. 8–19 p.
 79. Deng X, Wu F, Liu Z, Luo M, Li L, Ni Q, et al. The splenic toxicity of water soluble multi-walled carbon nanotubes in mice. *Carbon N Y.* 2009;47(6):1421–8.
 80. Awaad A. Histopathological and Immunological Changes Induced by Magnetite Nanoparticles in the Spleen, Liver and Genital Tract of Mice Following Intravaginal Instillation. *J Basic Appl Zool.* 2015;(71):32–47.
 81. Hassanen EI, Khalaf AA, Tohamy AF, Mohammed ER, Farroh KY. Toxicopathological and immunological studies on different concentrations of chitosan-coated silver nanoparticles in rats. *Int J of Nanomedicine.* 2019;14:4723–39.
 82. Thalia Audina. PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KIWI (*ACTINIDIA DELICIOSA*) TERHADAP BERAT DAN GAMBARAN MIKROSKOPIS ORGAN LIMPA TIKUS JANTAN STRAIN SPRAGUE DAWLEY YANG TELAH DIBERIKAN MONOSODIUM GLUTAMAT (MSG) SELAMA HARI. 2017 p. 1–85.
 83. Chen Q, Liu Y, Lu A, Ni K, Xiang Z, Wen K, et al. Influenza virus infection exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis disease by promoting type I T cells infiltration into central nervous system. *J Autoimmun.* 2016;xxx:1–10.
 84. Ueki H, Wang I, Fukuyama S, Katsura H, Jose T. In vivo imaging of the pathophysiological changes and neutrophil dynamics in influenza virus-infected mouse lungs. *PNAS.* 2018;2–9.
 85. Vogel AB, Haasbach E, Reiling SJ, Droebner K, Klingel K, Planz O. Highly Pathogenic Influenza Virus Infection of the Thymus Interferes with T Lymphocyte Development. *J Immunol.* 2010;(October).
 86. Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Ilio C Di, Laurenzi V De. Role of Apoptosis in disease. *Aging (Albany NY).* 2012;4(5):330–49.
 87. Ludwig S, Pleschka S, Planz O, Wolff T. Ringing the alarm bells : signalling and apoptosis in influenza virus infected cells NA. *Cell Microbiol.* 2006;8(3):375–86.
 88. Kearney JF. B cell subpopulations and secondary lymphoid organ architecture. In: *Seminars in Immunology.* 2008. p. 1–3.
 89. Handono CD. Efek Imunostimulatori Beberapa Fraksi Teripang Lokal *Phyllophorus* sp terhadap Histologi Limpa Mencit (*Mus musculus*) yang Diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis.* 2012.
 90. Rousdy DW, Wardoyo ERP. HISTOLOGI LIMPA DAN HEMATOLOGI MENCIT YANG DIINFEKSI *Escherichia coli* SETELAH PEMBERIAN ASAM

- HUMAT KALIMANTAN. *Bioteknologi Biosains Indones.* 2018;5(2):168–76.
91. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Al. E. Lymphocytes and the Cellular Basis of Adaptive Immunity. In: *Molecular Biology of the Cell*. 4th editio. New York: Garland Science; 2002. p. 132–42.
92. Prakoeswa FRS. Peranan Sel Limfosit Dalam Immunologi: Artikel Review. *J Sains dan Kesehat.* 2020;2(4):525–37.
93. Zhang H, Gao J, Tang Y, Jin T, Tao J. Inflammasomes cross-talk with lymphocytes to connect the innate and adaptive immune response. *J Adv Res.* 2023;(xxxx).
94. Stebegg M, Kumar SD, Silvacayetano A, Fonseca VR. Regulation of the Germinal Center Response. *Front Immunol.* 2018;9(October):1–13.
95. Jacob J, Kassir R, Kelsoe G. In Situ Studies of the Primary Immune Response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl) acetyl. I. The Architecture and Dynamics of Responding Cell Populations. *J Exp Med.* 1991;173:1165–75.
96. Allen C, Okada T, Cyster J. Germinal-Center Organization and Cellular Dynamics. *Immunity.* 2007;27:190–202.
97. Manoharan AL, Thamburaj S, Muniyandi K, Jagadeesan G, Sathyanarayanan S, Nataraj G, et al. Antioxidant and antimicrobial investigations of *Elaeocarpus tectorius* (Lour.) Poir. fruits against urinary tract infection pathogens. *Biocatal Agric Biotechnol.* 2019;20.
98. Jain PK, Sharma P, Joshi SC. Anti-Atherosclerotic Activity of *Elaeocarpus ganitrus* Roxb. in Cholesterol-Fed Rabbits. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(12):10–4.
99. Miao L, Zhang Y, Yang X, Xiao J, Zhang H, Zhang Z, et al. Colored light-quality selective plastic films affect anthocyanin content, enzyme activities, and the expression of flavonoid genes in strawberry (*Fragaria × ananassa*) fruit. *Food Chem.* 2016;207:93–100.
100. Ramiro E, Franch A, Castellote C, Andres-Lacueva C, Izquierdo-Pulido M, Castell M. Effect of Theobroma cacao flavonoids on immune activation of a lymphoid cell line. *Br J Nutr.* 2005;93:859–66.
101. Pandey R, Maurya R, Singh G, Sathiamoorthy B, Naik S. Immunosuppressive properties of flavonoids isolated from *Boerhaavia diffusa* Linn. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(6567):541–53.
102. Djati MS, Dwijayanti DR, Rifa'i M. Herbal Supplement Formula of *Elephantopus scaber* and *Sauropus androgynus* Promotes IL-2 Cytokine Production of CD4 + T Cells in Pregnant Mice with Typhoid Fever. *Open Life Sci.* 2016;11:211–9.
103. Mace TA, King SA, Ameen Z, Elnaggar O, Young G, Riedl KM, et al. Bioactive compounds or metabolites from black raspberries modulate T lymphocyte proliferation, myeloid cell differentiation and Jak/STAT signaling. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63(9):889–900.
104. Piekarska J, Szczypka M, Kucharska AZ, Gorczykowski M. Effects of iridoid-anthocyanin extract of *Cornus mas* L. on hematological parameters, population and proliferation of lymphocytes during experimental infection of mice with *Trichinella spiralis*. *Exp Parasitol.* 2018;1–27.