

Peningkatan Jumlah Sel Kuffer Hati Ayam Kampung yang Diberikan Jamu Daun Ashitaba dan Divaksin Tetelo

*(THE INCREASE NUMBER OF KUPFFER CELLS IN KAMPONG CHICKENS
LIVER GIVEN HERB OF ASHITABA LEAVES (ANGELICA KEISKEI)
AND VACCINATED WITH NEWCASTLE DISEASE VACCINE)*

**Ni Made Widy Matalia Astuti¹,
I Wayan Sudira², Ida Bagus Oka Winaya³**

¹Mahasiswa Pendidikan Sarjana Kedokteran Hewan.
²Laboratorium Fisiologi, Farmakologi dan Farmasi Veteriner,
³Laboratorium Patologi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana,
Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234
Telp/Fax: (0361) 223791.
e-mail: widymatalia26@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologi hati ayam kampung yang diberikan jamu daun ashitaba dan divaksin dengan vaksin penyakit tetelo atau *Newcastle Disease* (ND). Ashitaba merupakan tanaman berkhasiat obat yang memiliki kemampuan meningkatkan sistem imun. Penelitian ini menggunakan 25 ekor *Day Old Chicken* (DOC) ayam kampung jantan dengan lima perlakuan, dan lima kali ulangan dengan masing-masing lima ekor ayam pada setiap perlakuan. Perlakuan P0 hanya diberikan air minum, perlakuan P1 diberikan jamu daun ashitaba dengan dosis 50 mg/ekor/hari, perlakuan P2 dengan dosis 100 mg/ekor/hari, perlakuan P3 dengan dosis 200 mg/ekor/hari dan perlakuan P4 dengan dosis 400 mg/ekor/hari. Pemberian jamu daun ashitaba dilakukan selama 14 hari, kemudian pada hari ke-21 semua ayam divaksin dengan vaksin penyakit tetelo galur La Sota. Pada hari ke- 35 ayam dieuthanasia, kemudian organ hati diambil dan dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE). Preparat diperiksa dengan mikroskop cahaya menggunakan pembesaran 400 kali, kemudian dilakukan pengamatan lesi kongesti yang dianalisis secara deskriptif kualitatif dan perhitungan jumlah sel Kupffer dianalisis secara kuantitatif dengan sidik ragam satu arah. Hasil penelitian menunjukkan adanya kongesti yang disebabkan oleh vaksin penyakit tetelo galur La Sota, dan berdasarkan analisis sidik ragam satu arah, pemberian jamu daun ashitaba menunjukkan adanya perbedaan signifikan terhadap jumlah sel Kupffer. Simpulan penelitian ini adalah pemberian jamu daun ashitaba memiliki pengaruh yang bermakna dalam meningkatkan jumlah sel Kupffer, namun pada dosis yang tinggi menyebabkan penurunan jumlah sel Kupffer.

Kata-kata kunci: ayam kampung; jamu daun ashitaba; hati; vaksin penyakit tetelo

ABSTRACT

This study aims to determine the histopathological changes in the liver of native chicken given herb of ashitaba leaves and vaccinated with tetelo vaccine or Newcastle Disease vaccine. Ashitaba is a medicinal plant that has the ability to increase the immune system. In this study used 25 Day Old Chicken (DOC) with five treatment groups, five replicates (n), and five chicken in each treatment group. Group P0 was given only drinking water, group P1 was given herb of ashitaba leaves at dose 50

mg/tail/day, group P2 was given ashitaba at dose 100 mg/tail/day, group P3 at dose of 200 mg/tail/day and the group P4 at dose 400 mg/tail/day. Ashitaba was given for 14 days, on the 21st day all chickens were vaccinated with Newcastle Disease vaccine strain La Sota. At day 35, the chickens were sacrificed with euthanasia and liver organ are taken, then processed into histopathological preparation and stained with Hematoxylin-Eosin (HE). Histopathological were observation with light microscope in magnification 400, then the congestion lesion was analyzed with qualitative descriptive and Kupffer cells is analyzed quantitatively with one-way analysis of variance. The results showed congestion caused by the ND vaccine strain La Sota, and based on the one-way analysis of variance test, the administration herb of ashitaba leaves showed a significant difference in the number of Kupffer cells. The conclusion of this research that is given herb of ashitaba leaves has a significant effect in increasing the number of Kupffer cells, however given high doses herb of Ashitaba leaves can cause a decrease in the number of Kupffer cells.

Keywords: native chicken; herb ashitaba leaves; liver; *Newcastle Disease*

PENDAHULUAN

Indonesia sebagai negara agraris memiliki berbagai aktivitas produksi dalam bidang peternakan, salah satunya yaitu pada sektor peternakan unggas. Ternak unggas di Indonesia merupakan jenis ternak yang paling dikenal dan banyak dipelihara oleh masyarakat. Salah satu ternak tersebut adalah ayam kampung yang menghasilkan produk pangan bergizi sebagai protein hewani yang paling diminati, murah dan terjangkau oleh semua kalangan masyarakat. Dalam bidang peternakan, penyakit merupakan permasalahan utama yang dihadapi peternak, adapun salah satu penyakit pada unggas yaitu penyakit tetelo atau *Newcastle Disease* (ND). Kejadian luar biasa (*outbreak*) penyakit tetelo dapat memberikan dampak ekonomi yang sangat merugikan industri peternakan unggas, karena menyebabkan kematian hampir 100% pada unggas yang rentan (Alexander, 2003; Alexander *et al.*, 2012). Selain pencegahan dengan vaksinasi, alternatif yang dapat digunakan untuk meningkatkan sistem imun yaitu dengan pemanfaatan tanaman berkhasiat obat, seperti tanaman ashitaba (*Angelica keiskei*) dalam bentuk jamu.

Sistem imun dapat dipengaruhi oleh pakan, agen farmakologis, polusi lingkungan, dan bahan kimia alami (bahan alam) seperti vitamin dan flavonoid (Middleton *et al.*, 2000). Pada tanaman ashitaba terkandung *chalcone* yaitu senyawa flavonoid berupa *xantoangelol* dan *4-hydroxyderricin* yang bermanfaat meningkatkan produksi sel darah merah, produksi hormon pertumbuhan, menstimulasi fungsi hati dalam menetralkan racun, serta meningkatkan pertahanan tubuh dengan menginduksi kekebalan seluler untuk melawan penyakit infeksi dan bakteri (Inamori *et al.*, 1991; Sudira dan Merdana, 2015; Caesar dan Cech, 2016). Pemberian tanaman berkhasiat obat berupa jamu daun ashitaba diharapkan mampu meningkatkan sistem

pertahanan tubuh, khususnya dalam meningkatkan respons imun seluler. Salah satu organ yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh adalah hati.

Organ hati merupakan kelenjar pencernaan terbesar dalam tubuh dan pusat metabolisme yang paling kompleks di dalam tubuh. Selain organ tempat metabolisme, hati juga sebagai tempat penyimpanan nutrisi yang diserap dari saluran pencernaan sekaligus organ biotransformasi utama untuk selanjutnya dipakai oleh bagian tubuh lainnya. Hati juga berperan dalam sistem pertahanan tubuh, karena pada hati terdapat sel Kupffer sebagai sel yang berperan dalam fagositosis dan imunitas pada hati. Patofisiologi dan perubahan struktur histologi hati dapat dipengaruhi oleh jumlah dan jenis senyawa yang masuk ke dalam organ hati, termasuk pakan serta minuman yang dikonsumsi, seperti pemberian jamu daun ashitaba. Oleh karena itu penelitian yang dilakukan ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian jamu daun ashitaba pada ayam kampung yang diberikan vaksin penyakit tetelo dengan mengamati perubahan gambaran histopatologi hati.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), dengan objek penelitian menggunakan *Day Old Chicken* (DOC) ayam kampung KUB (Kampung Unggul Balitnak) jantan sebanyak 25 ekor, yang dibagi dalam lima perlakuan dengan lima kali ulangan dan masing-masing lima ekor ayam pada setiap perlakuan. Jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus *Federer* yaitu $(t-1)(n-1) \geq 15$. Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi jamu dari daun tanaman ashitaba, pakan (511[®], PT. Charoen Pohphand, Sidoarjo, Indonesia) dan air minum, vaksin penyakit tetelo dengan galur La Sota (Medivac[®], PT. Medion, Bandung, Indonesia), serta bahan pembuatan preparat histopatologi seperti larutan *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10% untuk fiksasi, alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, 96%), *xylol*, *paraffin*, *toluene* dan *Hematoxylin and Eosin* (HE).

Pembuatan jamu daun ashitaba yaitu dengan memotong daun ashitaba yang sudah dibersihkan terlebih dahulu menjadi potongan-potongan kecil (dirajang). Potongan tersebut kemudian dikering-anginkan pada tempat yang terbuka dengan sirkulasi udara yang baik. Setelah kering, daun ashitaba kemudian dihaluskan dengan cara di *blender* hingga berbentuk bubuk halus. Daun ashitaba yang telah berbentuk bubuk halus kemudian ditimbang menurut dosis yang sesuai dengan perlakuan.

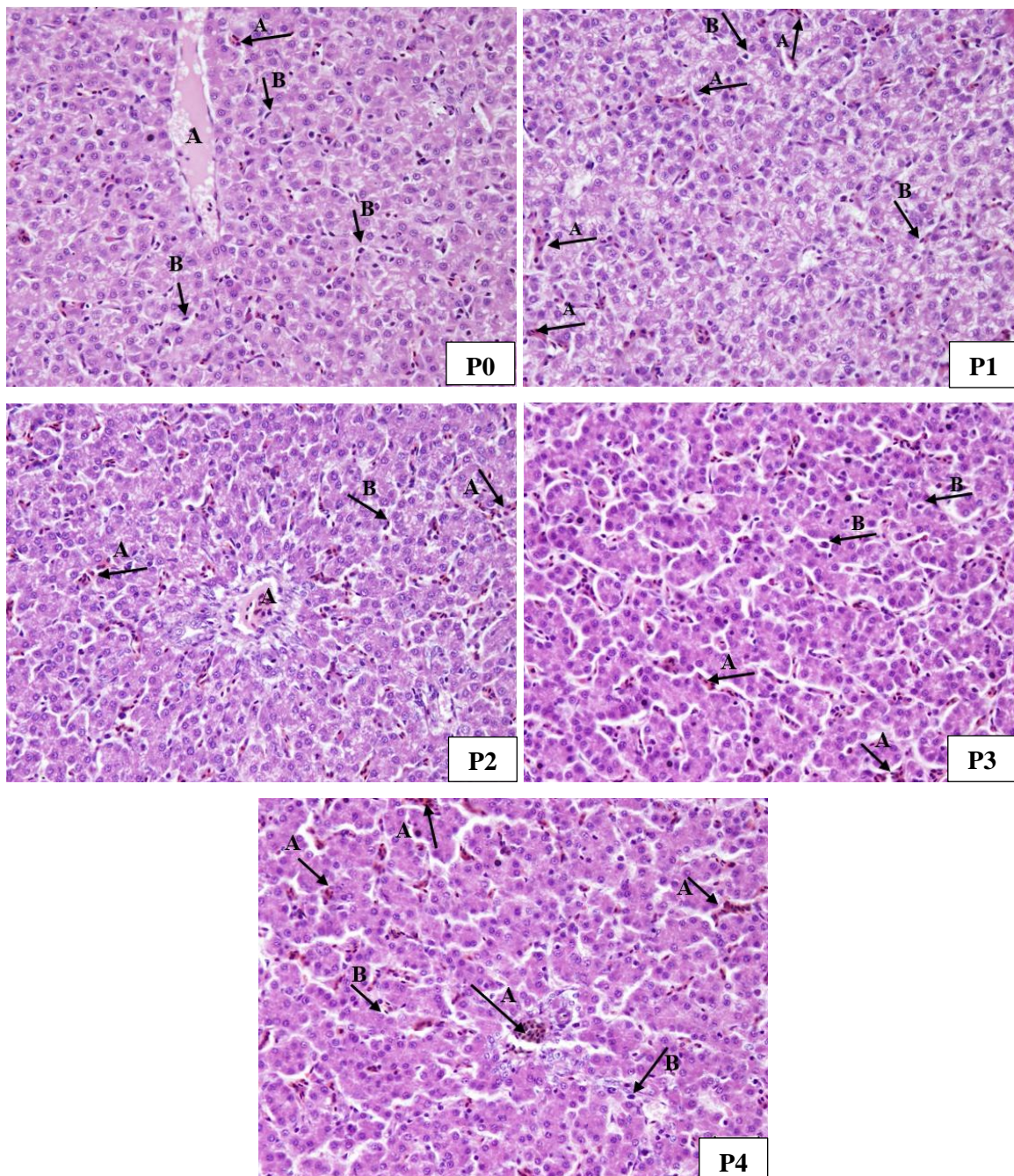
Pemberian jamu daun ashitaba pada ayam kampung diberikan per oral yang terdiri dari lima perlakuan yang berbeda yaitu kontrol (P0) diberikan air minum setiap harinya tanpa diberikan jamu daun ashitaba, perlakuan P1, diberikan jamu daun ashitaba dosis 50 mg/ekor/hari, perlakuan P2, diberikan jamu daun ashitaba dengan dosis 100 mg/ekor/hari, perlakuan P3, diberikan jamu daun ashitaba dengan dosis 200 mg/ekor/hari, dan perlakuan P4, diberikan jamu daun ashitaba dengan dosis 400 mg/ekor/hari.

Pada minggu pertama dilakukan perlakuan berupa pemberian air minum pada ayam dengan tujuan agar ayam dapat beradaptasi. Selanjutnya diberikan perlakuan berupa pemberian jamu daun ashitaba per oral setiap hari mulai dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Pada hari ke-21 ayam kampung diberikan vaksin penyakit tetelo, dan dilanjutkan pemberian air minum setiap hari *ad libitum*. Pada hari ke-35 ayam kampung di euthanasia, kemudian dilakukan nekropsi yang dilanjutkan dengan pengambilan organ hati untuk dibuat preparat histopatologi. Pemeriksaan histopatologi organ hati dilakukan pada lima lapang pandang menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali. Hasil pengamatan terhadap lesi kongesti dianalisis secara deskriptif kualitatif dan data yang bersifat kuantitatif berupa jumlah sel Kupffer diuji menggunakan analisis statistika yaitu uji sidik ragam satu arah dan data yang menunjukkan perbedaan nyata ($P < 0,05$) dilanjutkan dengan uji jarak berganda Duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan mikroskopik dari organ hati ayam kampung (*Gallus domesticus*) secara umum ditemukan lesi berupa kongesti pada organ hati yang juga ditemukan pada *sinusoid*. Hasil analisis sidik ragam pemberian jamu daun ashitaba menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$) terhadap jumlah sel Kupffer. Berdasarkan hasil pemeriksaan terhadap jumlah sel Kupffer organ hati pada lima lapang pandang di dapatkan rerata jumlah sel Kupffer dari tinggi ke rendah secara berurutan yaitu P2: 112,56; P0: 109,36; P1: 101,56; P3: 82,56; dan P4: 80,08 yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil uji statistika menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara perlakuan P0 (kontrol) dan P2 dengan perlakuan P3 dan P4. Perlakuan P0, P1, P2 tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan. Hal ini berarti bahwa P0 dan P2 memberikan pengaruh yang berbeda dengan perlakuan P3 dan P4 pada jumlah sel Kupffer, selain itu pada perlakuan P0, P1, dan P2 memberikan pengaruh yang sama pada jumlah sel Kupffer. Hasil pemeriksaan histopatologi hati ayam kampung dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran histopatologi hati ayam kampung menunjukkan adanya lesi kongesti (A) baik pada kelompok kontrol (P0) maupun kelompok dengan pemberian jamu daun ashitaba (P1, P2, P3 dan P4). Sel Kupffer (B) rata-rata paling banyak pada P2 sedangkan pada P3 dan P4, jumlah sel Kupffer (B) menurun (Pewarnaan HE, 400 kali).

Tabel 1. Rerata jumlah sel Kupffer hati ayam kampung terhadap dosis jamu daun ashitaba

Dosis Jamu Daun Ashitaba	Jumlah Sel Kupffer(X) \pm SD
P0 (0 mg)	109,36 \pm 9,74 ^c
P1 (50 mg/ekor/hari)	101,52 \pm 17,34 ^{bc}
P2 (100 mg/ekor/hari)	112,56 \pm 24,39 ^c
P3 (200 mg/ekor/hari)	82,56 \pm 9,75 ^{ab}
P4 (400 mg/ekor/hari)	80,08 \pm 9,19 ^a

Keterangan: Nilai dengan huruf yang tidak sama menunjukkan berbeda signifikan ($P < 0,05$) sebaliknya nilai dengan huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata ($P > 0,05$).

Pada pemeriksaan mikroskopik ditemukan adanya lesi kongesti yang juga terdapat pada *sinusoid* organ hati. Kongesti merupakan akumulasi eritrosit pada pembuluh vena yang dapat disebabkan oleh aliran darah yang melambat atau bahkan berhenti. Adanya kongesti pada semua perlakuan penelitian ini dapat disebabkan oleh pemberian vaksin penyakit tetelo galur La Sota. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Putra *et al.* (2012) yang melaporkan terjadinya kongesti yang ringan pada hati yang diinfeksi virus penyakit tetelo La Sota. Terjadinya kongesti pada *sinusoid* hati didahului dengan pembengkakan sel, dan sel hati yang membesar mengakibatkan *sinusoid* menyempit sehingga aliran darah terganggu. Hal ini menyebabkan terjadinya pembendungan darah pada beberapa tempat di pembuluh yang mengakibatkan kapiler darah melebar dan pecah, sehingga darah masuk ke *sinusoid* dan terjadi kongesti pada *sinusoid* (Putra *et al.*, 2012; Ratnawati *et al.*, 2013).

Sel Kupffer merupakan makrofag jaringan yang dijumpai dalam jaringan hati, tepatnya terdapat pada dinding *sinusoid* hati. Makrofag memiliki peran secara fungsional sebagai fagositosis dan sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC) yang dapat memberikan antigen kepada sel limfoid dan dalam menunjang fungsinya diperlukan mediator endogen seperti sitokin (Andersen *et al.*, 2006). Sel Kupffer mampu memfagositosis bakteri dan benda asing lain dalam darah sinus hepatikus. Aktivasi sel Kupffer dapat disebabkan sebagai respons tubuh dalam menghadapi benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Penghitungan jumlah sel Kupffer organ hati pada ayam kampung bertujuan mengetahui efek atau pengaruh pemberian daun jamu ashitaba secara oral dalam meningkatkan imunitas.

Berdasarkan penelitian ini, pemberian jamu daun ashitaba menunjukkan rata-rata jumlah sel Kupffer paling banyak atau tertinggi pada P2 (100 mg/ekor/hari) dan terendah pada P4 (400 mg/ekor/hari), dan berdasarkan uji statistika menunjukkan adanya perbedaan signifikan

($P < 0,05$) yang berarti ada efek atau pengaruh pemberian jamu daun ashitaba pada jumlah sel Kupffer.

Peningkatan jumlah sel Kupffer tersebut dapat disebabkan adanya pengaruh kandungan senyawa flavonoid berupa *chalcone* pada ashitaba. Kandungan senyawa ashitaba tersebut bermanfaat dalam sistem imun spesifik yaitu proliferasi limfosit B dan limfosit T, yang akan memengaruhi sel CD4+ dan menyebabkan sel T-helper teraktivasi. Flavonoid berpotensi bekerja terhadap limfokin yang dihasilkan oleh sel T sehingga akan merangsang sel-sel fagosit untuk melakukan respons fagositosis (Kusmardi *et al.*, 2006). Selain itu kandungan senyawa saponin dan flavonoid pada ashitaba juga menginduksi peningkatan pengeluaran sitokin pada sel Kupffer, salah satunya yaitu IL-2 yang memicu perbanyakan sel T (Fathir *et al.*, 2014). Flavonoid juga memiliki mekanisme kerja dengan cara mengaktivasi sel *Natural Killer* (NK) untuk merangsang produksi IFN- γ , yang merupakan sitokin utama *Macrophage Activating Cytokine* (MAC). Senyawa IFN- γ mampu mengaktifkan makrofag dengan cepat dan efisien sehingga memacu peningkatan aktivitas fagositosis (Samuel, 2001). Hal tersebut juga sejalan dengan penelitian yang membuktikan bahwa secara laboratoris senyawa flavonoid dapat meningkatkan produksi IL-2 dan meningkatkan proliferasi dan diferensiasi limfosit sel T, sel B dan sel *Natural Killer* (Saifulhaq, 2009). Shimizu *et al.* (1999) juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ashitaba mempunyai efek meningkatkan proliferasi sel limfosit T, meningkatkan sekresi TNF- α , IFN- γ , IL-10 terhadap respons imun spesifik. Selain itu peningkatan jumlah sel Kupffer juga dapat disebabkan kandungan ashitaba berupa tanin dan *chalcone* yang memiliki potensi sebagai antioksidan (Li *et al.*, 2009).

Antioksidan didefinisikan sebagai suatu substansi yang dapat menunda, mencegah, atau mengurangi kerusakan oksidatif, membantu tubuh melawan berbagai macam radikal bebas yang masuk dalam tubuh dan sangat baik untuk meningkatkan daya tahan tubuh. Selain itu juga kandungan flavonoid pada ashitaba merupakan antioksidan polifenol yang mampu memperkuat dinding sel darah dan bermanfaat dalam pencegahan penyakit degeneratif (Dimitrios, 2006; Wedhasari, 2014). Pada perlakuan kontrol (P0) dan P1 berdasarkan analisis statistika menunjukkan hasil tidak berbeda nyata, hal tersebut mungkin disebabkan oleh stres akibat peralihan atau perubahan rasa air minum yang diberikan jamu daun ashitaba. Perubahan rasa tersebut dapat menyebabkan volume minum air pada ayam menjadi berkurang. Kurangnya volume minum air dapat menyebabkan dehidrasi pada ayam, yang memicu

terjadinya stres. Selain itu umur juga merupakan salah satu faktor pemicu stres (Aryanti *et al.*, 2013).

Pada perlakuan P3 dan P4 terjadi penurunan jumlah sel Kupffer, hal ini mungkin disebabkan oleh dosis pemberian jamu daun ashitaba yang tinggi dapat menurunkan aktivitas flavonoid dengan menekan fungsi sel Kupffer pada hati. Pada konsentrasi jamu daun ashitaba yang tinggi menyebabkan aktivitas antioksidan pada kandungan ashitaba berupa flavonoid berubah menjadi prooksidan yang dapat merusak sel (Suryani *et al.*, 2013). Ketidakseimbangan antara antioksidan dan prooksidan dalam tubuh, akan menyebabkan stres oksidatif. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan Gordon (1990), bahwa besar konsentrasi antioksidan yang ditambahkan dapat berpengaruh pada laju oksidasi. Pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan grup fenolik sering lenyap bahkan antioksidan tersebut menjadi prooksidan. Selain itu pemberian jamu daun ashitaba secara oral dengan konsentrasi yang tinggi dapat memicu stress eksternal yang pada akhirnya berpengaruh pada imun ayam kampung.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian jamu daun ashitaba pada ayam kampung meningkatkan jumlah sel Kupffer pada hati. Namun pada pemberian dengan dosis yang tinggi menyebabkan penurunan jumlah sel Kupffer.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut seperti efek pemberian ekstrak ashitaba terhadap aktivitas sel Kupffer dengan dosis bervariasi dan cara pemberian yang berbeda, serta lama waktu pemberian ashitaba dalam meningkatkan sistem imunitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexander DJ, Aldous EW, Fuller CM. 2012. The long view: a selective review of 40 years of Newcastle disease research. *Avian Pathology* 41(2): 329-335.
Alexander DJ, Gough RE, Saif YM, Barnes HJ, Glisson JR, Fadly AM, Mc Dougald LR, Swayne DE. 2003. Newcastle disease, other avian Paramyxoviruses, and

- Pneumovirus infections. (11th Ed). Dalam: *Disease of Poultry*. Ames, Iowa. Iowa State University Press. Hlm. 63-92.
- Andersen MH, Schrama D, Straten P, Becker JC. 2006. Cytotoxic T cells. *Journal of Investigative Dermatology* 126(1): 32-41.
- Aryanti F, Muhammad BA, Nugroho B. 2013. Pengaruh Pemberian Air Gula Merah terhadap Performans Ayam Kampung Pedaging. *Jurnal Sains Veteriner* 31(2): 126-133.
- Caesar LK, Cech NB. 2016. A review of the medicinal uses and pharmacology of ashitaba. *Planta Medica* 82(14): 1236-1245.
- Dimitrios B. 2006. Sources of natural phenolic antioxidants. *Trends in Food Science & Technology* 17(9): 505-512.
- Fathir A, Muhaimin R, Widodo. 2014. Aktivitas ekstrak daun kelor terhadap sel-T helper dan sel-T sitotoksik pada mencit yang diinfeksi *Salmonella thypii*. *Jurnal Veteriner* 15(1): 114-122.
- Gordon MH. 1990. The mechanism of antioxidant action in vitro. *Food antioxidants*. Dordrecht. Springer. Hlm. 1-18.
- Inamori Y, Baba K, Tsujibo H, Taniguchi M, Nakata K, Kosawa M. 1991. Antibacterial Activity of Two Chalcones, Xanthoangelol and 4- hydroxyderricin, Isolated From The Root of *Angelica keiskei* koidzumi. *Pharmacol Ther* 52(3): 331-341.
- Kusmardi, Kumala S, Dwitia W. 2006. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Johar (*Cassia siamea* Lamk.) Terhadap Peningkatan Aktifitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag. *Makara, Kesehatan* 10(2): 89-93.
- Li L, Aldini G, Carini M, Chen CYO, Chun HK, Cho SM, Park KM, Correa CR, Russell RM, Blumberg JB, Yeum KJ. 2009. Characterisation, extraction efficiency, stability and antioxidant activity of phytonutrients in *Angelica keiskei*. *Food chemistry* 115(1): 227-232.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides T. 2000. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacol Reviews* 52(4): 673-680.
- Putra HH, Michael H, Tri U, Kurniasih. 2012. Studi Lesi Makroskopis dan Mikroskopis Embrio Ayam yang Diinfeksi Virus *Newcastle Disease* Isolat Lapangan yang Virulen. *Jurnal Sains Veteriner* 30(1): 57-67.
- Ratnawati A, Uni P, Kurniasih. 2013. Histopatologis dugaan *Edwardsiella tarda* sebagai penyebab kematian ikan maskoki (*Crassius auratus*): Postulat Koch. *Jurnal Sains Veteriner* 3(1): 55-65.
- Saifulhaq M. 2009. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa Dosis Bertingkat Terhadap Proliferasi Limfosit Lien pada Mencit BALB/C. *Biomedika* 1(2): 33-36.
- Samuel CE. 2001. Antiviral actions of interferons. *Clinical microbiology reviews* 14(4): 778-809.
- Shimizu E, Hayashi A, Takahashi R, Aoyagi Y, Murakami T, Kimoto K. 1999. Effects of angiotensin I-converting enzyme inhibitor from Ashitaba (*Angelica keiskei*) on blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 45(3): 375-385.
- Sudira, IW, Merdana IM. 2015. Potensi Daun Ashitaba (*Angelica Keiskei*) Sebagai Obat Antivirus Dilihat dari Respon Kekebalan Seluler Pada Mencit Balb/C. Universitas Udayana. Seminar Nasional Sains dan Teknologi. Kuta, Bali 29-30 Oktober 2015. Hlm. 1250-1257.

- Suryani N, Endang T, Aulanni'am A. 2013. Pengaruh Ekstrak Metanol Biji Mahoni terhadap Peningkatan Kadar Insulin, Penurunan Ekspresi TNF- α dan Perbaikan Jaringan Pankreas Tikus Diabetes. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 27(3): 137-145.
- Wedhasari A. 2014. Peran antioksidan bagi kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia* 3(2): 59-68.