



**UJI AKTIVITAS IMUNOSTIMULAN EKSTRAK POLISAKARIDA
ANGGUR LAUT (*Caulerpa lentilifera*) TERHADAP RESPON
HIPERSENSITIVITAS TIPE LAMBAT
PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

**Skripsi
Untuk Melengkapi Syarat-syarat Guna Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**

**Disusun oleh:
Annas Reza
1704019031**




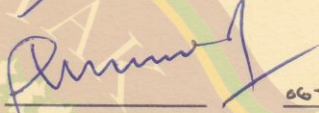


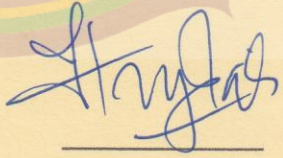

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS IMUNOSTIMULAN EKSTRAK POLISAKARIDA
ANGGUR LAUT (*Caulerpa lentilifera*) TERHADAP RESPON
HIPERSENSITIVITAS TIPE LAMBAT PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Annas Reza, NIM 1704019031

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u>		
Wakil Dekan I		
Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>06/5/20</u>
<u>Penguji I</u>		
Dr. apt. Priyanto, M.Biomed		<u>06-03-2020</u>
<u>Penguji II</u>		
apt. Dwitiyanti, M.Farm.		<u>11-03-2020</u>
<u>Pembimbing I</u>		
apt. Lusi Putri Dwita, M.Si.		<u>11-03-2020</u>
<u>Pembimbing II</u>		
apt. Hariyanti, M.Si.		<u>16-03-2020</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Farmasi		
apt. Kori Yati, M.Farm.	_____	<u>17-03-2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **20 Februari 2020**

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS IMUNOSTIMULAN EKSTRAK POLISAKARIDA ANGGUR LAUT (*Caulerpa lentilifera*) TERHADAP RESPON HIPERSENSITIVITAS TIPE LAMBAT PADA TIKUS PUTIH JANTAN

Annas Reza
1704019031

Ekstrak polisakarida anggur laut (*Caulerpa lentilifera*) telah diteliti memberikan efek imunostimulan secara *in vitro* dalam peningkatan fagositosis makrofag dan produksi *nitric oxide*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek imunostimulan ekstrak polisakarida anggur laut secara *in vivo*. Tikus jantan galur *Wistar* sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok: kontrol negatif (Na CMC 0,5%), kontrol positif (*levamisole* 50 mg/kgBB), ekstrak polisakarida anggur laut dosis (125mg/kgBB), (150 mg/kgBB), dan (200 mg/kgBB). Pada penelitian ini efek imunostimulan diuji dengan metode respon hipersensitivitas tipe lambat. Tikus diinduksi sel darah merah domba (SDMD) 1% pada hari ke-1 (intraperitoneal) dan pada hari ke-9 (intraplantar). Volume udem diamati pada hari ke-9 di waktu 2 jam, 4 jam, 6 jam dan 24 jam. Hasil volume udem dianalisis menggunakan uji *one-way* ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Tukey. Hasil menunjukkan ekstrak polisakarida anggur laut 125 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB dapat meningkatkan volume udem kaki tikus sebesar 55,53% dan 51,1% sebanding ($p > 0,05$) dengan *levamisole* sebesar 50,6% . Berdasarkan hasil di atas, dapat disimpulkan bahwa ekstrak polisakarida anggur laut dosis 125mg/kg BB mempunyai efek sebagai imunostimulan.

Kata kunci: Ekstrak Polisakarida Anggur Laut (*Caulerpa lentilifera*), Hipersensitivitas Tipe Lambat, Levamisole, Imunostimulan

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan rahmat-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini, yang berjudul **“UJI AKTIVITAS IMUNOSTIMULAN EKSTRAK POLISAKARIDA ANGGUR LAUT (*Caulerpa lentilifera*) TERHADAP RESPON HIPERSENSITIVITAS TIPE LAMBAT PADA TIKUS PUTIH JANTAN”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA. Dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini penulis telah banyak menerima bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bimbingan, arahan, dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Oleh karena itu pada kesempatan kali ini penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan penulis berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik. Tidak lupa penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Abah Samsul Wardi dan ibu Nuraiza, abang tercinta Saddam Arrazi, serta adik tersayang M. Danial Muazzi, atas do'a, kasih sayang, cinta, semangat dan dukungannya yang selalu diberikan kepada penulis sejak penulis dilahirkan hingga saat ini dan selamanya.
2. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu membantu penulis dalam hal dukungan, nasihat, dan motivasi selama ini dan selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Ibu apt. Lusi Putri Dwita, M.Si. selaku Pembimbing I dan Ibu apt. Hariyanti, M.Si. selaku Pembimbing II yang senantiasa membantu dan memberikan bimbingan, arahan, nasihat, motivasi, serta berbagai dukungan yang sangat berarti selama pengerjaan penelitian dan berbagai dukungan yang sangat berarti selama pengerjaan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Terimakasih atas pengalaman dan kesabarannya dalam membantu penulis selama ini.
6. Bapak Abdi Wira Septama Ph.D., dan Ibu Dr. Sofa Fajriah M.Si selaku pembimbing dari LIPI yang telah menasehat, mengarahkan dan membantu penelitian skripsi ini sehingga penelitian berjalan dengan lancar.
7. Seluruh staff pengajar (dosen) dan karyawan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
A. Landasan Teori	3
1. Tumbuhan Anggur Laut	3
2. Simplisia	4
3. Ekstrak dan Ekstraksi	4
4. FTIR (<i>Fourier Transform Infra-Red</i>)	6
5. Sistem Imun Tubuh	7
6. Komponen Sistem Imun	7
7. Imunomodulator	9
8. Biologis	10
9. Metode Pengujian Imunomodulator	11
10. Hipersensitivitas	12
11. Levamisol	14
12. Tinjauan Hewan Percobaan	14
B. Kerangka Berpikir	15
C. Hipotesis	15
BAB III METODE PENELITIAN	16
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
1. Tempat Penelitian	16
2. Waktu Penelitian	16
B. Alat dan Bahan Penelitian	16
1. Alat Penelitian	16
2. Bahan Penelitian	16
3. Hewan Uji	16
C. Prosedur Penelitian	16
1. Pengumpulan Bahan	16
2. Determinasi Tumbuhan	17
3. Pembuatan Serbuk Simplisia	17
4. Pembuatan Ekstrak Polisakarida Anggur laut (EPAL)	17
5. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	17
6. Uji Kualitatif Senyawa Polisakarida dengan FTIR	18
7. Persiapan Hewan Uji	19
8. Perhitungan Dosis	19

9. Persiapan Bahan Uji	20
10. Perlakuan Hewan Uji	21
11. Uji Imunomodulator	21
12. Analisis Data	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
A. Determinasi dan Kaji Etik	23
B. Aklimatisasi dan Rancangan Penelitian	23
C. Pembuatan Serbuk Simplisia	23
D. Pembuatan Ekstrak Polisakarida Anggur Laut	24
E. Hasil Identifikasi EPAL dengan Spektrofotometer FTIR	26
F. Perlakuan pada Hewan Uji	28
G. Hasil Uji Imunomodulator	30
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	34
A. Simpulan	34
B. Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	40



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Daftar Bilangan Gelombang dari Berbagai Ikatan	6
Tabel 2. Perlakuan Hewan Uji Efek Imunomodulator	21
Tabel 3. Hasil Karakteristik Mutu Ekstrak Polisakarida Anggur Laut	25
Tabel 4. Hasil Uji FTIR Ekstrak Polisakarida	27
Tabel 5. Rata-rata Persentase Udem	31



DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm
Lampiran 1.	Hasil Determinasi Anggur Laut	40
Lampiran 2.	Sertifikat Hewan	41
Lampiran 3.	Hasil Kaji Etik	42
Lampiran 4.	Skema Pembuatan Ekstrak	43
Lampiran 5.	Perhitungan Rendemen dan Kadar Air Ekstrak	44
Lampiran 6.	Perhitungan Kadar Abu	46
Lampiran 7.	Skrining Fitokimia Ekstrak	48
Lampiran 8.	Skema Uji Aktivitas Imunomodulator	49
Lampiran 9.	Perhitungan Larutan Levamisol	50
Lampiran 10.	Contoh Konversi Dosis Ekstrak	51
Lampiran 11.	Contoh Perhitungan Persen Volume Udem	52
Lampiran 12.	Tabel Hasil Pengamatan Udem	53
Lampiran 13.	Hasil Persentase Volume Udem Kaki Tikus	54
Lampiran 14.	Hasil Uji Orientasi	55
Lampiran 15.	Hasil Statistik Persentase Volume Udem	56
Lampiran 16.	Dokumentasi Penelitian	59



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sistem imun didefinisikan sebagai kemampuan suatu organisme untuk melindungi dan melawan penyakit dengan mendeteksi dan menghancurkan benda asing berbahaya, yang terdiri dari sistem imun non-spesifik dan spesifik (Zhang *et al.* 2016 ; Xu *et al.* 2014). Meningkatkan sistem imun sangat penting sehingga mampu melawan serangan zat asing seperti mikroorganisme patogen. Salah satu nya dengan imunomodulator (Baratawidjaja dan Rengganis 2014).

Imunomodulator adalah zat biologis atau sintetis yang merangsang, memodulasi salah satu komponen sistem kekebalan tubuh. Ada tiga jenis efek imunomodulator, yaitu imunorestorasi, imunostimulan dan immunosupresi (Sumalatha *et al.* 2012). Imunostimulan dapat memperkuat ketahanan tubuh secara alami dalam hal melawan berbagai infeksi virus dan bakteri atau untuk membantu dalam pengobatan penyakit yang berhubungan dengan penekanan sistem imun seperti kanker, AIDS dan lainnya (Petrunov *et al.* 2007). Berdasarkan penelitian Bao *et al.* (2013), Chan *et al.* (2009), dan Kim *et al.* (2002) menunjukkan bahwa polisakarida berkhasiat sebagai imunostimulan.

Dalam beberapa tahun terakhir, polisakarida diperoleh dari sumber alami, seperti jamur, ganggang, dan hewan. Senyawa aktif dari polisakarida alami yang memiliki efek imunostimulan dan antitumor, sehingga banyak menarik perhatian di bidang kesehatan karena dapat melawan tumor dengan meningkatkan system imun (Bao *et al.* 2013). Polisakarida dari tanaman *Artemisia argyi* mampu mengaktifkan kekebalan tubuh yang ditunjukkan dengan sekresi sitokin inflamasi yang merupakan parameter untuk mengukur peningkatan respon DTH (Lan *et al.* 2010).

Anggur laut (*Caulerpa lentilifera*) mengandung polisakarida, serat kasar tinggi serta rendah lemak sehingga sangat baik untuk di konsumsi sehari-hari (Santi *et al.* 2012). Kandungan polisakarida *C. lentillifera* sangat tinggi yaitu 37,76% (Tapotubun A.M, 2018). Selain sebagai makanan, anggur laut tersebut digunakan sebagai imunostimulan, antibakteri, dan antimikroba (Maeda *et al.* 2012). Hasil uji imunostimulan *in vitro* pada makrofag menunjukkan bahwa

semua sampel polisakarida anggur laut (*Caulerpa lentilifera*) memiliki efek yang menguntungkan pada aktivitas imunostimulan, meningkatkan fagositosis makrofag, dan produksi NO (*Nitric Oxide*) (Sun *et al.* 2018). Hasil uji imunomodulator *Caulerpa lentilifera* secara *in vitro* menggunakan sel makrofag RAW 264,7 terjadi peningkatan fagositosis (Maeda *et al.* 2012).

Reaksi hipersensitivitas terbagi menjadi empat reaksi, yaitu reaksi anafilaktik, reaksi sitotoksik, reaksi kompleks antigen-antibodi, dan reaksi DTH (*delayed type hypersensitivity*) (Rajan 2003). Reaksi DTH dikenal dengan reaksi imuno inflamasi karena makrofag dan sel T helper (Th1) berperan besar dalam proses tersebut (Mukherjee *et al.* 2010). Reaksi DTH dimediasi oleh limfosit T CD4⁺, yang mempromosikan produksi sel T-helper tipe 1 (Th1) dari interferon- γ . Reaksi inflamasi terhadap antigen biasanya memuncak dalam waktu 24-48 jam setelah paparan antigen (Schneider 2013). Pada penelitian (Faradilla 2014 ; Puspitaningrum, Yuvianti 2017) Respon hipersensitivitas tipe lambat digunakan sebagai salah satu parameter untuk mengukur respon imun spesifik (selular) pada hewan. Maka dari hasil tersebut, penelitian ini dilanjutkan untuk uji *in vivo*.

Pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas imunostimulan ekstrak polisakarida dari anggur laut (*Caulerpa lentilifera*) dengan parameter uji respon hipersensitivitas tipe lambat pada tikus putih jantan yang di induksi dengan sel darah merah domba. Pengamatan pada penelitian ini yaitu mengukur perubahan volume udem hingga 24 jam setelah penyuntikan antigen menggunakan *plethysmometer*.

B. Permasalahan Penelitian

Penelitian ini untuk mengetahui apakah ekstrak polisakarida anggur laut (*Caulerpa lentilifera*) memiliki efek Imunostimulan sehingga dapat meningkatkan aktivitas respon hipersensitivitas pada tikus putih jantan.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi ekstrak polisakarida anggur laut (*Caulerpa lentilifera*) sebagai imunostimulan.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai manfaat dari ekstrak polisakarida anggur laut (*Caulerpa lentilifera*) sebagai imunostimulan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Andrew HL, dan Shiv P. 2010. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. Hlm. 252-255
- Ahirwal, L., Singh, S., Dubey, M. K., Bharti, V., Mehta, A., & Shukla, S. (2015). In Vivo Immunomodulatory Effects Of The Methanolic Leaf Extract of *Gymnema Sylvestre* In Swiss Albino Mice. *Archives of Biological Sciences*, 67(2), 561–570.
- Bao, X., Yuan, H., Wang, C., Liu, J., & Lan, M. (2013). Antitumor and immunomodulatory activities of a polysaccharide from *Artemisia argyi*. *Carbohydrate Polymers*, 98(1), 1236–1243.
- Baratawidjaja KG. 1996. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm. 110-123.
- Baratawidjaja dan Rengganis. 2014. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm. 29, 116-129, 371, 517.
- Barnett S, Anthony. 2002. *The Story of Rats: Their Impact on Us and Our Impact on Them*. Crows Nest NSW: Allen & Unwin.
- Chan GCF, Chan WK, Sze DMY. 2009. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology & Oncology*, 2(1), 25.
- Crosbie PBB & Nowak B. 2004. Immune responses of barramundi, *Lates calcarifer* (Bloch), after administration of an experimental *Vibrio harveyi* bacterin by intraperitoneal injection, anal intubation and immersion. *Journal of Fish Diseases*, 27(11). Hlm. 623–632.
- Dachriyanus. 2004. Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektrofotometri. Padang: Andalas University Press.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia* Edisi III. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. XI
- Departemen Kesehatan RI. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 7,10
- Departemen Kesehatan RI. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 2,3,6
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materia Medika Indonesia*. Edisi VI. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 336
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 10, 13, 17
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia* Edisi I. Jakarta: Depkes RI. Hlm.169,171, 174, 175

- Dwita LP, Yati K, Gantini SN. 2019. The anti-inflammatory activity of nigella sativa balm sticks. *Scientia Pharmaceutica*, 87(1). Hlm. 2–7.
- Effendi N & Widiastuti H. 2014. Identifikasi aktivitas imunoglobulin M (Ig.M) ekstrak etanolik daun ceplukan (*Physalis minima* Linn.) pada mencit. *Jurnal Kesehatan*, 7(2).
- Ekawati AW, Nursyam H, Widjayanto E, Marsoedi M. 2012. Diatomae Chaetoceros ceratosporum dalam Formula Pakan Meningkatkan Respon Imun Seluler Udang Windu (*Penaeus monodon* Fab.). *The Journal of Experimental Life Sciences*, 2(1). Hlm. 20–28.
- Emelda A, Wati A, Marzuki I, Ammarie AA. 2018. Journal of Global Pharma Technology Immunomodulatory Effect of Ethyl Acetate Extract of Permot (*Passiflora Foetida* L .) Leaf against the Secretion of Antibody and Delayed Type Hypersensitivity in Vivo. *Global Pharma Technology*, 10(8). Hlm. 425–429.
- Fajriah S, Sinurat E, Megawati M, Darmawan A, Meilawati L, Handayani S, Hariyanti H. 2018. Identification of β -1,3-glucan and α -glucosidase inhibitory activity from seagrape *Caulerpa lentillifera* extracts. *AIP Conference Proceedings*, 2024. Hlm. 1–6.
- Faradilla M & Iwo MI. 2014. *Efek Imunomodulator Polisakarida Rimpang Temu Putih [Curcuma zedoaria (Christm .) Roscoe] Immunomodulatory Effect of Polysaccharide from White Turmeric [Curcuma zedoaria (Christm .) Roscoe] Rhizome*. 12(2). Hlm. 273–278.
- Federer W. 1963. *Experimental Design Theory and Application*. Oxford: Oxford and Lbh Publish Hinc.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta: EGC. Hlm. 10-11,69, 75, 83, 114, 123, 148-149, 150, 177, 191, 202, 235, 247
- Harmita. 2014. *Analisis Fisikokimia: Kromatografi*. Jakarta: EGC.
- Ika Puspitaningrum, Dwi Yuvianti, munisih siti. (2017). Aktivitas Imunomodulator Fraksi Etil Asetat Daun Som Jawa (*Talinum triangulare* (Jacq.) Willd) Terhadap Respon Imun Non Spesifik. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 15(2), 24–29.
- Kala C, Ali SSKN. 2014. Immunostimulatory Potential Of N-Butanolic Fraction Of Hydroalcoholic Extract Of *Costus Speciosus* Koen. Rhizome. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(7). Hlm. 2886–2892.
- Kannan M, Singh AJAR, Kumar TTA, Jegatheswari P, Subburayalu S. 2007. Studies on immuno-bioactivities of *Nyctanthes arbortristis* (Oleaceae). *African Journal of Microbiology Research*, 1(6), Hlm. 88–91.
- Katzung GB, Susan BMJT. 2012. *Farmakologi Dasar & Klinik* (Katzung G.). Department of Cellular & Molecular Pharmacology University of

California, San Francisc.

- Katzung BG, Master SB, Trevir AJ. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology*. McGraw Hill Education Medical. Hlm 1110-1111
- Katzung BG. 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, diterjemahkan oleh Dripa, S., Jakarta: Salemba Medika Hlm : 449-471.
- Kresno SB. 2001. *Imunologi : Diagnosis dan Prosedur Laboratorium Edisi Keempat*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm. 4-9, 12-15, 33-36
- Kim KI, Shin KS, Jun WJ, Hong BS, Shin DH, Cho HY, Yang HC. 2002. Effects of Polysaccharides from Rhizomes of *Curcuma zedoaria* on Macrophage Functions. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 65(11). Hlm. 2369–2377.
- Konishi T, Nakata I, Miyagi Y, Tako M. 2012. Extraction of β -1,3 Xylan from Green Seaweed, *Caulerpa lentillifera*. *Journal of Applied Glycoscience*, 59(4). Hlm. 161–163.
- Kristine DS, Daniel LSD, Simaremare ES. 2018. Uji Aktivitas Antifungi Anggur Laut (*Caulerpa* sp.) Asal Pulau Ambai Serui Terhadap Fungi *Candida krusei* dan *Candida albicans*. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(01), 2–4.
- Lakshmi V, Pandey K, Puri A, Saxena RP, Saxena KC. 2003. Immunostimulant principles from *Curculigo orchioides* $\&$. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(6222), Hlm. 181–184.
- Lan MB, Zhang YH, Zheng Y, Yuan HH, Zhao HL, Gao F. 2010. Antioxidant and immunomodulatory activities of Polysaccharides from Moxa (*Artemisia argyi*) Leaf. *Food Science and Biotechnology*, 19(6). Hlm. 1463–1469.
- Li S, Tang D, Wei R, Zhao S, Mu W, Qiang S, Chen Y. 2019. Polysaccharides production from soybean curd residue via *Morchella esculenta*. *Food Biochemistry*, 43(January). Hlm. 1–12.
- Liu P, Peng J, Li J, Wu J. 2005. Radiation crosslinking of CMC-Na at low dose and its application as substitute for hydrogel. *Radiation Physics and Chemistry*, 72(5). Hlm. 635–638.
- Liu Q, Mei Xu S, Sha Li L, Pan T ming, Shi C lan, Liu H, Liu G ming. 2017. In vitro and in vivo immunomodulatory activity of sulfated polysaccharide from *Porphyra haitanensis*. *Carbohydrate Polymers*, 165. Hlm.189–196.
- Maeda R, Ida T, Ihara H, Sakamoto T. 2012. Induction of Apoptosis in MCF-7 Cells by β -1,3-Xylooligosaccharides Prepared from *Caulerpa lentillifera*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. Hlm. 1032–1034.
- Maeda R., Ida T, Ihara H, Sakamoto T. 2014. Immunostimulatory Activity of

- Polysaccharides Isolated from *Caulerpa lentillifera* on Macrophage Cells Immunostimulatory Activity of Polysaccharides Isolated. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 8451(May). Hlm. 501–505.
- Matloub AA, Mohammed RS, Souda SSE, Gomaa EZ, Hassan AA. 2018. Phytochemical and Biological Studies on *Enterolobium contortisiliquum* (Vell .) Morong Pericarps. *Journal of Materials and Environmental Sciences*, 2508(10). Hlm. 2768–2778.
- Mukherjee D, khatua TN, Venkatesh P, Saha BP, Mukherjee PK. 2010. Immunomodulatory potential of rhizome and seed extracts of *Nelumbo nucifera* Gaertn. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(2). Hlm. 490–494.
- Petrunov B, Nenkov P, Shekerdjiisky R. 2007. The role of immunostimulants in immunotherapy and immunoprophylaxis. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 21(4). Hlm. 454–462.
- Pulukadang, I., Keppel, R. C., & Gerung, G. S. (2013). A study on bioecology of macroalgae, genus *Caulerpa* in northern Minahasa Waters, North Sulawesi Province. *Aquatic Science & Management*, 1(1). Hlm. 26–31.
- Rajan TV. 2003. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: A re-interpretation. *Trends in Immunology*, 24(7). Hlm. 376–379.
- Sabina EP, Mathew L. 2009. *Pharmacologyonline 2: 840-849 (2009) Sabina et al. 849, 840–849.*
- Santi RA, Sunarti TC, Santoso D, Triwisari DA. 2012. *U. lactuca*. *Jurnal Akuatika*, III(2). Hlm. 105–114.
- Schepetkin IA, Quinn MT. 2006. Botanical polysaccharides : Macrophage immunomodulation and therapeutic potential. *International Immunopharmacology*, 6. Hlm. 317–333.
- Schneider M. 2013. Collecting resident or thioglycollate-elicited peritoneal macrophages. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1031).
- Sharma BR, Rhyu DY. 2014. Anti-diabetic effects of *Caulerpa lentillifera*: stimulation of insulin secretion in pancreatic β -cells and enhancement of glucose uptake in adipocytes. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(7). Hlm. 575–580.
- Sumalatha PRB, Ballal SR, Acharya, S. (2012). *Studies on immunomodulatory effects of Salacia chinensis L . on albino rats*. 2(9). Hlm. 98–107.
- Sun Y, Gong G, Guo Y, Wang Z, Song S, Zhu B, Jiang, J. (2018). Purification, structural features and immunostimulatory activity of novel polysaccharides from *Caulerpa lentillifera*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 108. Hlm. 314–323.
- Suresh GM, Shivaprasad HN, Kharya MD, Rana AC. 2006. Immunomodulatory activity of the Ayurvedic formulation “ashwagandha churna.”

Pharmaceutical Biology, 44(4). Hlm. 263–265.

- Tapotubun A.M. (2018). *KOMPOSISI KIMIA RUMPUT LAUT Caulerpa lentillifera DARI PERAIRAN KEI MALUKU DENGAN METODE PENGERINGAN* Alfonsina Marthina Tapotubun *Chemical Composition of Sea Grapes Caulerpa lentillifera from Kei Islands Maluku with Different Drying Methods*. 21, 13–23.
- Utami Yuri Pratiwi, Aliyah, & Rahmawati Syukur. (2016). Uji Efek Immunostimulan Kombinasi Ekstrak Mahkota Bunga Kasumba Turate (*Carthamus tinctorius* L .) Dan Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) pada mencit (*Mus musculus*). *JST Kesehatan*, 6(2). Hlm. 179–184.
- Wijaya L, Iran S, Theodorus. 2015. The Antiinflammatory Effect Of Andong Leaf Fraction (*Cordyline Fructicosa* L) on Spraque Dawley White Male Rats (*Rattus Novergicus*). *Biomedical Journal of Indonesia* Vol 1 No 1. Hlm. 16-24.
- Xu X, Wu X, Wang Q, Cai N, Zhang H, Jiang Z, Oda T. 2014. Immunomodulatory effects of alginate oligosaccharides on murine macrophage RAW264.7 cells and their structure-activity relationships. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(14). Hlm. 3168–3176.
- Yadav Y, Mohanty PK, Kasture SB. n.d.. Evaluation of immunomodulatory activity of hydroalcoholic extract of *Quisqualis indica* Linn. flower in wistar rats. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, 2(4). Hlm. 687–694.
- Zhang M., Wang G, Lai F, Wu H. 2016. Structural Characterization and Immunomodulatory Activity of a Novel Polysaccharide from *Lepidium meyenii*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(9). Hlm. 1921–1931.