

GRANUL EKSTRAK DAGING BUAH PALA SEBAGAI SUPLEMEN IMUNOMODULATOR YANG DIUJI SECARA IN VITRO

Putri Margaretha Glaudy Pani^{1*}, Amanda Putri Pratikto¹, I Dewa Ayu Accyuta Kirana¹, Tamariska Putri Pratikto¹, Brigitte Dominique Lalujan¹, Jelly Angelia¹, Julianri Sari Lebang¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

*Alamat email korespondensi: Putrimargarethaglaudypani@gmail.com

ABSTRACT

Nutmeg fruit flesh contains secondary metabolites that are beneficial to health. The secondary metabolites contained in nutmeg fruit flesh are flavonoids and alkaloids. This study aimed to formulate nutmeg fruit flesh extract into granules as an immunomodulatory supplement and test its phagocytosis activity in vitro. The methods used include the extraction of nutmeg fruit flesh using 70% ethanol maceration, granule formulation with three variations of extract concentration (10%, 15%, 20%), in vitro testing of macrophage phagocytosis activity, and evaluation of the granule formulation. The results showed that the test solution with a 20% concentration exhibited a high phagocytosis value of 69.01%. Increasing the extract concentration resulted in increased phagocytosis activity values, indicating that the immunomodulatory effect of the extract stimulates macrophage cells to phagocytose the test bacterial cells. Therefore, it can be concluded that nutmeg fruit extract granules can serve as an immunomodulatory supplement to enhance the immune system.

Keywords: Nutmeg flesh, flavonoids, granules

ABSTRAK

Daging buah pala mengandung metabolit sekunder yang bermanfaat bagi kesehatan. Metabolit sekunder yang terkandung dalam daging buah pala adalah flavonoid dan alkaloid. Tujuan penelitian ini adalah untuk memformulasikan ekstrak daging buah pala menjadi sediaan granul sebagai suplemen imunomodulator yang diuji aktivitas fagositosisnya secara in vitro. Metode yang digunakan meliputi ekstraksi daging buah pala dengan metode maserasi etanol 70%, formulasi granul dengan tiga variasi konsentrasi ekstrak (10%, 15%, 20%), uji aktivitas fagositosis sel makrofag secara in vitro dan evaluasi sediaan granul. Hasil penelitian menunjukkan larutan uji dengan konsentrasi 20% menunjukkan nilai fagositosis yang tinggi yaitu 69,01%. Peningkatan konsentrasi ekstrak memperlihatkan peningkatan nilai aktivitas fagositosis, hal ini menunjukkan efek imunomodulator yang ditimbulkan oleh ekstrak bersifat menstimulasi kerja sel makrofag untuk menelan sel bakteri uji. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa granul ekstrak daging buah pala dapat menjadi suplemen imunomodulator untuk meningkatkan sistem imun.

Kata kunci: Daging buah pala, flavonoid, granul

PENDAHULUAN

Kematian pada usia 60 tahun akibat Covid-19 mencapai 40% berdasarkan data yang tercatat dalam laman kawal Covid-19. Sedangkan 56% lainnya terdapat di rentang umur 50-59 tahun. Usia yang semakin bertambah tua menjadi penyebab penurunan pada daya tahan tubuh akibat proses penuaan (Fuadi and Irdalisa, 2020). Covid-19 menyerang berbagai lapisan usia, tidak hanya lansia, dewasa bahkan anak-anak pun bisa terserang Covid-19. Imunitas pada anak masih dalam tahap perkembangan membuat mereka lebih mudah terkena berbagai penyakit, termasuk Covid-19 (Martini and Obar, 2022). Salah satu cara mencegah penyakit yang disebabkan virus SARS-CoV-2 adalah dengan meningkatkan sistem imun atau daya tahan tubuh. Penggunaan suplemen kesehatan dapat menjadi salah satu cara menjaga dan meningkatkan daya tahan tubuh (Yani *et al.*, 2021). Suplemen dalam bentuk granul memiliki penyajian yang praktis dan menarik sehingga akan memudahkan semua usia untuk mengonsumsi suplemen (Husni *et al.*, 2020).

Sulawesi Utara menjadi salah satu daerah dengan produksi pala tertinggi dan merupakan daerah sentra produksi pala di Indonesia (Ditjen Perkebunan, 2019). Di beberapa daerah, daging buah pala tidak digunakan atau hanya berakhir menjadi limbah (Fitri and Putra, 2021). Di sisi lain, ekstrak daging buah pala mengandung senyawa alkaloid dan flavonoid (Sirait and Enriyani, 2021). Flavonoid memiliki potensi dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh, sedangkan alkaloid bertindak sebagai penguat kekebalan tubuh (Hartati, 2018). Berdasarkan hal-hal tersebut, tujuan dari penelitian ini adalah memformulasikan serbuk ekstrak daging buah pala sebagai suplemen imunomodulator dalam peningkatan sistem imun yang diuji secara *in vitro* sehingga dapat bermanfaat sebagai terapi pendukung bagi pasien Covid-19.

METODE PENELITIAN

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi Lanjut Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi dan dilaksanakan selama 4 bulan.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah alat gelas Laboratorium, alat maserasi, *rotary evaporator*, papan bedah, gunting, pinset, petridish berdiameter 50 mm, tabung sentrifugasi, *lateks beads*, inkubator, cover slip, ayakan nomor 12, 16 dan 30, ayakan mesh 65, *moisture balance*, mikroskop, hemositometer, timbangan dan *stopwatch*.

Bahan yang digunakan adalah daging buah pala, etanol 70%, medium *roswell park memorial institute* (RPMI), *dimethyl sulfoxide* (DMSO), pelarut medium komplit (MK), *phosphate buffered saline* (PBS), metanol absolut, makrofag dari tikus jantan, cat giemsa, polivinil pirolidon (PVP), manitol, aspartam, natrium benzoate, aquades, etanol 95%, aquadest dan laktosa.

Prosedur Riset

Preparasi, Pembuatan Simplisia dan Ekstraksi daging buah pala

Pada kegiatan preparasi sampel, dilakukan observasi sampel daging buah pala yang diperoleh di Koka, Minahasa, Sulawesi Utara. Buah pala diambil sebanyak 20 kg, kemudian dilakukan sortasi basah dan pencucian berulang untuk memisahkan daging buah pala dari eksudat dan kemudian dari bagian yang tidak diperlukan seperti kulit dan bijinya, sehingga diperoleh daging buah pala. Selanjutnya dilakukan pemotongan diteruskan dengan pengeringan pada daging buah pala menggunakan oven dengan suhu 50°C selama 3 hari hingga diperoleh simplisia daging buah pala. Simplisia kemudian dihancurkan menggunakan *blender* dan dilanjutkan dengan pengayakan hingga diperoleh serbuk simplisia. Serbuk simplisia diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% selama 3 hari sampai diperoleh maserat yang dilanjutkan ke proses evaporasi dan

diperoleh ekstrak daging buah pala. Ekstraksi dengan metode maserasi dilakukan berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Selonni (2021) dengan modifikasi.

Formulasi Sediaan Granul

Ekstrak daging buah pala yang telah didapatkan diformulasikan dengan formula yang meliputi ekstrak daging buah pala (5 gram) dan penambahan eksipien lain berupa PVP (Polivinil Pirolidon), manitol, aspartam, natrium benzoat, laktosa dan etanol 95% ditambahkan secukupnya hingga dapat membentuk massa granul (Husni *et al.*, 2020). Massa granul yang telah terbentuk diayak menggunakan mesh nomor 12, lalu granul yang terbentuk dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C. Granul kering kemudian diayak kembali menggunakan mesh nomor 16.

Uji Fagositosis

Sebelum dilakukannya uji fagositosis, dilakukan uji viabilitas terhadap sel makrofag. Pada pengujian fagositosis dibuat tiga suspensi pengujian dimana masing-masing suspensi digunakan 200 µL suspensi bakteri dan 200 µL sel makrofag. Pada suspensi pertama ditambahkan larutan uji, suspensi kedua merupakan kontrol positif yang ditambahkan 200 µL larutan Imboost Force dan pada suspensi ketiga adalah kontrol negatif dengan penambahan 200 µL larutan PBS (*Phosphate Buffered Saline*). Suspensi larutan uji, kontrol positif dan kontrol negatif kemudian diinkubasi selama 30 menit menggunakan suhu 37°C. Hasil inkubasi dilanjutkan dengan penambahan 50 µL larutan Na₂EDTA yang berfungsi untuk menghentikan fagositosis yang dilakukan sel makrofag. Selanjutnya, masing-masing suspensi dibuat preparat ulas dengan cara meneteskan campuran suspensi ke kaca objek sebanyak 100 µL, lalu diusap dengan kaca objek lain, dikeringkan dan dilanjutkan fiksasi dengan menggunakan metanol. Kemudian, preparat dicelupkan ke dalam pewarna Giemsa (Marusin and Chairul, 2012). Setelah itu, preparat dibilas menggunakan aquadest dan diakhiri dengan pengeringan di udara dengan posisi peletakan secara vertikal. Preparat kemudian diamati dengan mikroskop menggunakan perbesaran 10 × 10 dan dilakukan penetapan aktivitas fagositosis sel makrofag pada setiap suspensi pengujian.

$$\text{Aktivitas fagositosis (\%)} = \frac{\text{jumlah sel makrofag aktif}}{\text{jumlah sel makrofag total}} \times 100\%$$

Evaluasi Sediaan Granul

Evaluasi sediaan granul meliputi sifat alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, waktu larut dan kandungan lembab. Selain itu, dilakukan juga uji organoleptik dengan melihat warna, bentuk, bau dan rasa sediaan granul (Husni *et al.*, 2020)

Analisis Data

Dari data hasil uji fagositosis yang telah didapatkan, dilakukan perhitungan berdasarkan penilaian aktivitas fagositosis sel makrofag. Selanjutnya, data hasil perhitungan dilakukan analisis lanjut menggunakan metode analisis *One-Way ANOVA (Analysis of Variance)*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan riset yang telah dilakukan selama 3 bulan, daging buah pala dilakukan proses pembuatan simplisia hingga ekstraksi. Selanjutnya dilakukan uji fagositosis untuk melihat aktivitas fagositosis makrofag. Kemudian dilakukan formulasi sediaan granul ekstrak daging buah pala dengan konsentrasi 10%, 15% dan 20%. Setelah itu, dilakukan uji fagositosis menggunakan makrofag yang diambil dari abdomen peritoneal hewan uji. Setelah ditemukan sediaan dengan aktivitas fagositosis terbaik, dilakukan evaluasi sediaan granul yang meliputi uji organoleptik, sifat alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, waktu larut, dan kandungan lembab granul.

Ekstrak Daging Buah Pala

Sebanyak 4,3 kg daging buah pala yang telah dilakukan proses sortasi basah dilanjutkan dengan pengeringan dan penghalusan sehingga memperoleh 466 gram simplisia. Selanjutnya dilakukan proses ekstraksi dengan metode maserasi hingga memperoleh ekstrak kental sebanyak 16 gram.

Formulasi Sediaan Granul

Tabel 1. Formula Granul

Bahan	Formula (%)		
	F1	F2	F3
Ekstrak daging buah pala	10	15	20
Polivinil Pirolidon	3	3	3
Manitol	2	2	2
Aspartam	1,5	1,5	1,5
Natrium Benzoat	0,5	0,5	0,5
Laktosa	65	60	45
Etanol 95%	q.s	q.s	q.s

Granul ekstrak daging buah pala diformulasikan menjadi tiga variasi konsentrasi ekstrak yang berbeda. Hal ini dilakukan agar dapat diketahui konsentrasi ekstrak dengan kemampuan imunomodulator yang paling baik.

Uji Fagositosis

Sebelum dilakukan uji fagositosis, terlebih dahulu dilakukan uji viabilitas sel. Viabilitas dinyatakan dengan persentasi jumlah sel makrofag yang hidup terhadap jumlah sel makrofag total. Perhitungan viabilitas menggunakan hemasitometer. Makrofag hasil isolasi dari peritoneal yang digunakan harus menunjukkan angka viabilitas >70% (Sugiartanti and Salasia, 2017). Hasil viabilitas yang diperoleh yaitu 92,308% yang artinya sesuai dengan syarat viabilitas makrofag. Sehingga dapat dilanjutkan uji fagositosis.

Uji fagositosis dilakukan untuk melihat aktivitas fagositosis. Uji fagositosis dilakukan dengan menggunakan tiga variasi konsentrasi larutan uji dan Imboost Force sebagai kontrol positif, serta PBS sebagai kontrol negatif dan dilakukan dalam tiga kali pengulangan. Berdasarkan pengamatan dengan menggunakan mikroskop maka hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 2 dan 3.

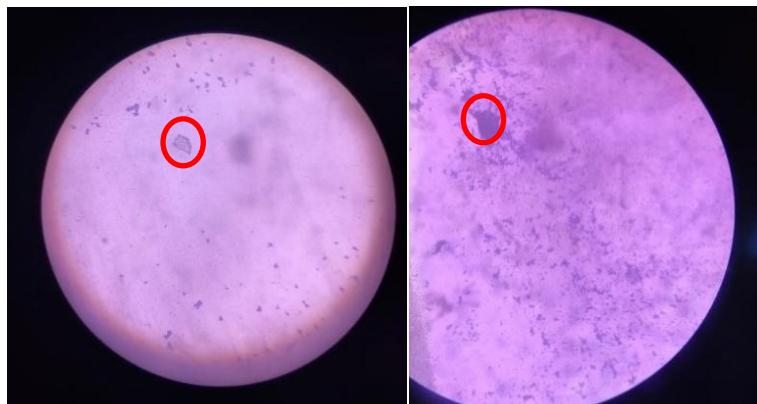
Tabel 2. Aktivitas Fagositosis Larutan Uji

Pengulangan	F1	F2	F3
1	17,85714286	44,44444444	61,25
2	25	42,85714286	65,78947368
3	33,33333333	28,57142857	80
Rata-rata ± SD	25,3968254 ± 7,7457	38,62433862 ± 8,7422	69,01315789 ± 9,7819

Berdasarkan data yang telah diperoleh, seiring dengan peningkatan konsentrasi larutan uji memperlihatkan adanya peningkatan nilai aktivitas fagositosis. Larutan uji dengan konsentrasi 20% menunjukkan nilai fagositosis yang tinggi yaitu 69,01%.

Tabel 3. Rata-rata Aktivitas Fagositosis Kontrol Positif, Kontrol Negatif dan Larutan Uji

Konsentrasi	K(-)	K(+)	Ekstrak
0	8,52	-	-
10	-	41,98	25,39
15	-	38,84	38,62
20	-	52,77	69,01



(A) Sel makrofag hidup (B) Sel makrofag mati
Gambar 1. Observasi sel makrofag yang hidup dan telah terfagositosis

Berdasarkan hasil yang diperoleh, diketahui bahwa ekstrak daging buah pala memiliki efek imunomodulator sebagai imunostimulan. Terdapat tiga variasi pemberian konsentrasi yaitu 10%, 15% dan 20%. Dengan hasilnya terjadi peningkatan aktivitas fagositosis pada tiap konsentrasi. Hal ini menunjukkan semakin besar konsentrasi maka semakin tinggi aktivitas fagositosis yang diperoleh. Peningkatan konsentrasi ekstrak memperlihatkan peningkatan nilai aktivitas fagositosis, hal ini menunjukkan efek imunomodulator yang ditimbulkan oleh ekstrak bersifat menstimulasi kerja sel makrofag untuk menelan sel bakteri uji.

Evaluasi Sediaan Granul

Evaluasi sediaan granul bertujuan untuk memperoleh karakteristik granul yang baik dan memenuhi persyaratan. Evaluasi sediaan granul yang dilakukan meliputi uji organoleptik, sifat alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, waktu larut dan kandungan lembab.

Uji Organoleptik

Tabel 4. Hasil Uji Organoleptik

Parameter	Hasil Evaluasi
Bentuk	Bulat granul
Warna	Cokelat muda
Bau	Khas pala
Rasa	Manis

Berdasarkan data yang diperoleh menunjukkan bahwa ekstrak pala berpengaruh nyata terhadap karakteristik organoleptik warna dan rasa. Dimana warna granul yang diperoleh mengikuti warna yang berasal dari ekstrak. Rasa granul juga memiliki ciri khas rasa daging pala yang sepat. Penambahan eksipien memberikan rasa manis tetapi ciri khas dari daging pala masih terasa. Uji organoleptik memberikan petunjuk untuk menyiapkan dan menyajikan sampel dibawah kondisi terkontrol sehingga faktor bias dapat diminimalisir (Utami *et al.*, 2018).

Sifat Alir

Berdasarkan percobaan yang telah dilakukan, sifat alir yang didapatkan adalah 3,86 detik. Sifat alir granul menunjukkan sifat alir yang baik sesuai persyaratan yaitu waktu alir ≤ 10 detik (Aulton and Taylor, 2018). Sifat alir dipengaruhi oleh bentuk partikel, ukuran partikel dan kohesivitas antarpartikel. Granul yang baik yaitu granul yang dapat mengalir dengan mudah sehingga dapat dikemana menjadi sediaan padat (Elisabeth *et al.*, 2018).

Sudut Diam

Pada uji sudut diam, granul akan membentuk sebuah sudut dimana semakin kecil sudut yang terbentuk menunjukkan sifat alir yang semakin baik. Sudut diam didapatkan dengan perhitungan *antitangen* dari tinggi dibagi dengan jari-jari. Hasil yang didapatkan berdasarkan pengamatan dan perhitungan adalah $27,02^\circ$. Berdasarkan *United States Pharmacopeia* (2012), sudut diam yang baik adalah antara 25° - 40° . Hasil ini menunjukkan bahwa sudut diam yang dihasilkan baik. Sehingga dinyatakan granul dapat mengalir dengan bebas.

Indeks Kompresibilitas

Uji kompresibilitas bertujuan untuk menentukan apakah sifat bahan dapat membentuk massa yang stabil dan kompak bila diberikan tekanan. Pada percobaan yang telah dilakukan menunjukkan indeks kompresibilitas sebesar 11,98%. Data ini menunjukkan bahwa granul telah memiliki kompresibilitas yang baik karena persen kompresibilitas memenuhi syarat yaitu $< 20\%$ (Akbar and Febriani, 2019).

Kandungan Lembab

Tabel 5. Persentase Kandungan Lembab

Percobaan	Kandungan Lembab
Percobaan 1	5,8%
Percobaan 2	0,42%
Rata-rata \pm SD	3,11% \pm 3,8042

Evaluasi kandungan lembab granul dilakukan dengan 2 kali pengulangan pada granul yang sama. Pada percobaan pertama diperoleh kandungan lembab 5,8% dan pada percobaan kedua sebesar 0,42%, sehingga didapatkan rata-rata kandungan lembab 3,11%. Kandungan lembab granul memenuhi syarat jika kadar lembabnya adalah 3-5% (Patimah *et al.*, 2018).

Waktu larut

Waktu larut dilakukan untuk melihat cepat atau lambatnya granul larut dalam air. Berdasarkan percobaan yang telah dilakukan, granul memiliki waktu terdispersi 2 menit 5 detik. Syarat waktu larut yang baik adalah jika granul dapat terdispersi selama < 5 menit (Miranti *et al.*, 2016). Hal ini menunjukkan bahwa granul memiliki waktu larut yang baik dan sesuai dengan syarat. Waktu larut yang baik menunjukkan sediaan dapat terdispersi sempurna dalam air dengan cepat (Faidah and Na'imah, 2024).

Analisis data

Data aktivitas fagositosis yang diperoleh dianalisis normalitas dan homogenitasnya. Pada pengujian normalitas didapatkan nilai signifikansi kelompok larutan uji, kontrol positif dan kontrol negatif $p > 0,05$, maka data dinyatakan berdistribusi normal. Analisis data dilanjutkan dengan pengujian homogenitas, dimana didapatkan hasil bahwa formula memiliki karakteristik yang sama atau homogen dengan nilai $p = 0,81 < 0,05$. Sehingga, data aktivitas fagositosis tersebut dapat dilanjutkan ke uji berikut yaitu uji *One-Way ANOVA*.

Tabel 6. Hasil Uji ANOVA Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2580.945	2	1290.472	6.674	0.30
Within Groups	1160.146	6	193.358		
Total	3741.091	8			

Berdasarkan hasil analisis menggunakan *One-Way ANOVA*, didapatkan nilai $p = 0,30 > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok uji. Pada uji lanjutan *Post Hoc Tukey* didapatkan nilai signifikan antar kelompok uji, dimana pada hasil menunjukkan perbedaan signifikan aktivitas fagositosis sel makrofag granul ekstrak daging buah pala dibandingkan dengan kontrol negatif ($p = 0,045 < 0,05$). Nilai signifikan antara kelompok larutan uji dan kelompok kontrol positif yaitu $p = 1 > 0,05$, yang artinya aktivitas fagositosis antar kedua kelompok uji ini tidak berbeda signifikan atau aktivitas fagositosismu sama (Herawati *et al.*, 2015).

KESIMPULAN

Daging buah pala dilakukan proses ekstraksi dan diformulasikan menjadi suplemen kesehatan dalam bentuk sediaan granul. Dibuat dalam bentuk sediaan granul karena bentuk sediaan granul lebih stabil dibandingkan sediaan serbuk. Sediaan granul diformulasikan dalam 3 konsentrasi ekstrak yang berbeda yaitu dalam konsentrasi 10%, 15% dan 20%. Hasilnya larutan uji dengan konsentrasi 20% menunjukkan nilai fagositosis yang tinggi yaitu 69,01%. Selanjutnya dilakukan uji evaluasi sediaan yang meliputi uji organoleptik, uji sifat alir, uji kompresibilitas, sudut diam, kandungan lembab dan waktu larut

UCAPAN TERIMA KASIH

1. Kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi yang telah memberikan kesempatan untuk didanai dalam Program Kreativitas Mahasiswa
2. Kepada Universitas Sam Ratulangi yang telah menyediakan berbagai fasilitas dalam mendukung pelaksanaan kegiatan PKM
3. Kepada Dosen Pembimbing yang telah memberikan masukan, saran dan ilmu dalam seluruh rangkaian riset PKM

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, A.K and Febriani, A.K. 2019. Uji Kompresibilitas Granul Pati Singkong dengan Metode Granulasi Basah. *Jurnal Ilmiah JOPHUS: Journal of Pharmacy UMUS* 1(01), pp. 7–11.
- Aulton, M.E and Taylor, K.M.G. 2018. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines Fifth Edition*. New York: Elsevier.
- Ditjen Perkebunan. 2019. *Statistik Perkebunan Indonesia 2018-2020*. Jakarta: Direktorat Jenderal Perkebunan.
- Elisabeth, V., Yamlean, V.Y and Supriati, H.S. 2018. Formulasi Sediaan Granul dengan Bahan Pengikat Pati Kulit Pisang Goroho (*Musa acuminata* L.) dan Pengaruhnya pada Sifat Fisik Granul. *Pharmacon: Jurnal Ilmiah Farmasi* 7(4), pp. 1-11.
- Faidah, A and Na'imah, J. 2024. Pembuatan dan Evaluasi Granul *Effervescent Vitamin C*. *Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda* 7(2), pp. 132-139.
- Fitri, W.E and Putra, A. 2021. Peranan Senyawa Flavonoid Dalam Meningkatkan Sistem Imun di Masa Pandemi Covid-19. In: *Prosiding Seminar Nasional Stikes Syedza Saintika*. pp. 61–72.
- Fuadi, T.M and Irdalisa. 2020. Covid 19: Antara Angka Kematian dan Angka Kelahiran. *Jurnal Sosiologi Agama Indonesia (JSAI)* 1(3), pp. 199–211.

- Hartati, F.K. 2018. Evaluasi Fitokimia, Aktivitas Antioksidan dan Imunomodulator Beras Hitam (*Oryza sativa L. indica*).
- Herawati, I., Husin, U.A and Sudigdoadi, S. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Propolis Terhadap Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Pada Kultur Makrofag yang Diinfeksi *Enteropathogenic Escherichia coli* (EPEC). *Majalah Kedokteran Bandung* 47(2), pp. 102–108.
- Husni, P., Fadhiilah, M.L and Hasanah, U. 2020. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Granul Instan Serbuk Kering Tangkai Genjer (*Limnocharis flava* (L.) Buchenau.) sebagai Suplemen Penambah Serat. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa* 3(1), pp. 1–8.
- Martini, E and Obar. 2022. Dukungan Keluarga Terhadap Anak Dengan Infeksi Covid-19 Pada Saat Isolasi Mandiri Di Rumah. *Jurnal Ilmu Kesehatan MAKIA* 12(1), pp. 32–38.
- Marusin, S and Chairul, C. 2012. Efek Ekstrak Air Dan Alkohol Pada Siwak (*Salvadora Persica L.*) Terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan* 22(1), pp. 38–44.
- Miranti, M., Andini, S and Lohitasari, B. 2016. Formulasi Suplemen Kesehatan Granul Instan Berbahan Baku Terong Belanda. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi* 6(2), pp. 88–94.
- Patimah, Suriawati, J and Rahmawati, S.R. 2018. Development Of Caulis Extract (*Tinospora Crispula* (L.) Hook. f. & Thomson As Plasmodium In Preparations Tablets. *SANITAS: Jurnal Teknologi dan Seni Kesehatan* 9(1), pp. 6–15.
- Selonni, F. 2021. The Effect of Drying Method on The Antioxidant Activity of The Flesh of Nutmeg. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Research* 1(1), pp. 1–6.
- Sirait, S.M and Enriyani, R. 2021. Skrining Fitokimia dan Pengaruh Cara Pengeringan Terhadap Kualitas Ekstrak Etanol Daging Buah Pala (*Myristica fragrans* houtt). *Warta Akab* 45(2), pp. 17–23.
- Sugiartanti, D.D and Salasia, S.I.O. 2017. Kemampuan Fagositosis Sel Makrofag Terhadap *Staphylococcus aureus* Isolat Asal Ayam dengan Opsonisasi Secara In Vitro. In: *Prosiding Seminar Nasional Hayati*. pp. 101–109.
- United States Pharmacopeia. 2012. *General Information – Powder Flow*. The United States Pharmacopeial Convention.
- Utami, N., Tamrin, T and Asyik, N. 2018. Pengaruh Metode Granulasi Kering Dalam Pembuatan Granul Effervescent Bubuk Kopi Toraja (*Coffea arabica*) Terhadap Sifat Fisikokimia dan Uji Organoleptik. *Jurnal Sains dan Teknologi Pangan* 3(1), pp. 1119–1128.
- Yani, K.T.P.A., Kurnianta, P.D.M., Duwi, K., Cahyadi., Esati, N.K., Sawiji, R.T., Darmawan, G.A., Pranama, G.K.A., Sujayanti, L.G.T., Putra, K.R.D., Purnamasari, I.G.A.P.P. 2021. Manfaat Suplemen Dalam Meningkatkan Daya Tahan Tubuh Sebagai Upaya Pencegahan Covid-19. *Acta Holistica Pharmaciana* 3(1), pp. 9–21.