

menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) berupa kenaikan jumlah total leukosit ($10,37 \pm 1,09 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$), neutrofil ($4,98 \pm 0,30 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$), limfosit ($8,76 \pm 0,04 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$) dan monosit ($0,74 \pm 0,02 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$) setelah pemberian ekstrak bawang merah 40% dan jumlah total leukosit ($10,40 \pm 0,43 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$), limfosit ($7,67 \pm 0,19 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$), dan monosit ($0,64 \pm 0,01 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$) setelah pemberian ekstrak bawang merah 80%. Disimpulkan bahwa pemberian ekstrak bawang merah mampu meningkatkan sistem pertahanan tubuh.

Kata kunci: ekstrak bawang merah; imunomodulator; leukosit; *Staphylococcus aureus*; tikus.

Pendahuluan

Luka merupakan cedera fisik yang dapat terjadi akibat gangguan pada jaringan akibat fisik, kimiawi, panas, mikrobial maupun imun yang mengakibatkan pembukaan atau kerusakan pada kulit (Saenthaweesuk dan Jitvaropas, 2015) (Velmar dkk., 2009).

Infeksi pada luka di beberapa negara berkembang, sangat sering disebabkan oleh kondisi kebersihan yang buruk. Infeksi tersebut biasanya disebabkan oleh bakteri-bakteri seperti *Streptococcus pyogenes*, *Eschericia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumonia*, *Klebsiella pneumonia* atau *Staphylococcus aureus* (Quinn dkk., 2011).

Bawang merah (*Allium cepa* L.) merupakan salah satu tanaman obat tradisional dari famili Liliaceae yang telah digunakan sebagai rempah-rempah sejak dulu. Selain sebagai bahan masakan, bawang merah diketahui memiliki beberapa keuntungan antara lain sifat antibakteri, antijamur, serta kaya akan antioksidan (Mohammadi-Motlagh dkk., 2010) (Masitha, 2011). Selain itu bawang merah dilaporkan mengandung beberapa senyawa seperti alisin, aliin, asam fenolat, asam fumarat, asam kafilat, fosfor, kuersetin, pektin, saponin, flavonoid dan lain sebagainya (Jaelani, 2007). Flavonoid yang terkandung di dalamnya merupakan salah satu senyawa yang berperan dalam proses penyembuhan luka karena bermanfaat sebagai anti-inflamasi, antimikroba dan dapat mempercepat pembekuan darah diluar tubuh (Matsjeh, 2004). Bawang merah juga mengandung prostaglandin yang secara alami bekerja sebagai anti inflamasi (Kumarasamyraja dkk., 2012). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bawang merah terhadap gambaran leukosit dan diferensial leukosit pada tikus Wistar yang dibuat luka dan diinfeksi dengan *Staphylococcus aureus*.

Materi dan Metode

Tikus yang digunakan adalah tikus *Wistar* sebanyak 12 ekor jantan, umur sekitar 2 bulan, dengan berat badan 180-250 gram. Tikus diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Semua perlakuan dengan hewan coba pada penelitian ini telah mendapatkan Keterangan Kelaikan Etik (*ethical clearance*) dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM dengan nomor 204/KEC-LPPT/XII/2015.

Penelitian ini menggunakan umbi bawang merah dari daerah Brebes, Jawa Tengah. Bawang merah tersebut dilakukan uji determinasi di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada guna mendapatkan informasi mengenai spesies serbuk umbi tanaman Sarang Semut yang digunakan dalam penelitian ini.

2.2 Metode

Ekstraksi umbi bawang merah

Bawang merah terlebih dahulu dibuat simplisia melalui pengeringan dengan cara diangin-anginkan dan dengan menggunakan mesin penggiling. Sebanyak 40 gram serbuk simplisia umbi bawang merah yang telah diayak dengan ayakan mesh 40 dimaserasi dengan pelarut etanol 95% sebanyak 400 mL, kemudian direndam selama 24 jam sambil diaduk sesekali. Setelah itu didiamkan lalu disaring dengan menggunakan corong yang dilapisi dengan kertas saring sehingga didapat filtrat. Ampas yang didapat diremaserasi sebanyak empat kali sampai larutan mendekati tidak berwarna. Maserasi sampel dilakukan menggunakan pelarut etanol 95% karena sifatnya yang mampu melarutkan hampir semua zat, baik yang bersifat polar, semi polar, dan non polar (Arifin dkk., 2006). Filtrat yang telah dihasilkan kemudian dikentalkan menggunakan

rotary evaporator pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstraksi dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.

Preparasi suspensi *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus ditanam pada *plat agar darah* (PAD) (Oxoid, Jerman) yang mengandung darah domba defibrinasi dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Bakteri kemudian ditanam dalam *Todd Hewitt Broth* (THB, Pronadisa, Spanyol) dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Kemudian divorteks dan setelah itu disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Supernatan dibuang, pelet dicuci dengan 10 mL PBS, diresuspensi kemudian disentrifus dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit. Supernatan dibuang dan pelet ditambah dengan 2 mL PBS dan ditentukan *optical density* (OD)-nya menggunakan spektrofotometer (Bausch & Lomb, USA) dengan 10% absorbansi pada λ 620 nm sehingga diperoleh larutan sebanyak 10^9 sel bakteri. Suspensi yang digunakan untuk menginfeksi tikus adalah dari pengenceran larutan tersebut menjadi 10^8 sel bakteri dalam *Phosphate Buffered Saline* (PBS) (Utomo dkk., 2006).

Uji ekstrak umbi bawang merah *in-vivo*

Tikus dibagi 4 kelompok secara acak, masing-masing 3 ekor setiap kandang. Semua tikus percobaan diadaptasikan selama 1 minggu dalam kandang sebelum dilakukan perlakuan dengan panjang masa gelap dan terang masing-masing 12 jam. Semua kelompok tikus dibuat luka insisi pada bagian *dorsal* (punggung) tikus yang sebelumnya dicukur bulunya lalu bagian kulit dibersihkan dengan alkohol 70% dan dibuat luka insisi sepanjang 1 cm dengan kedalaman \pm 2 mm. Luka insisi tersebut kemudian diinfeksi *S. aureus* 1×10^8 bakteri/mL secara intrakutan (diteteskan diatas luka). Tikus Kelompok I diberi perlakuan ekstrak umbi bawang merah 40% secara topical setiap hari pada siang hari hingga akhir penelitian. Tikus Kelompok II diberi perlakuan ekstrak umbi bawang merah 80% secara topical setiap hari pada siang hari hingga akhir penelitian. Tikus Kelompok III diberi perlakuan *povidon iodine* 10% (*betadine antiseptic solution*) setiap hari pada siang hari

hingga akhir penelitian. Tikus Kelompok IV tidak diberi bahan apapun atau sebagai kontrol positif.

Teknik pengambilan darah

Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-21 melalui *Plexus orbitalis* (Imron, 2015). Sampel darah kemudian dilakukan penghitungan total leukosit dan differensial leukosit meliputi neutrofil, limfosit dan monosit di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada.

Analisis hasil

Hasil penelitian terdiri dari data kuantitatif yang berupa jumlah total leukosit dan diferensial leukosit dari neutrofil, limfosit dan monosit. Data tersebut dianalisis dengan cara membandingkan nilai masing-masing komponen leukosit terhadap data literatur standar nilai normal leukosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) menggunakan uji *one-way ANOVA* dengan aplikasi SPSS 16.0 *for Windows*. Apabila $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan signifikan pada pemberian ekstrak umbi bawang merah terhadap stimulasi sistem imun (Sahai dan Agree, 2000).

Hasil dan Pembahasan

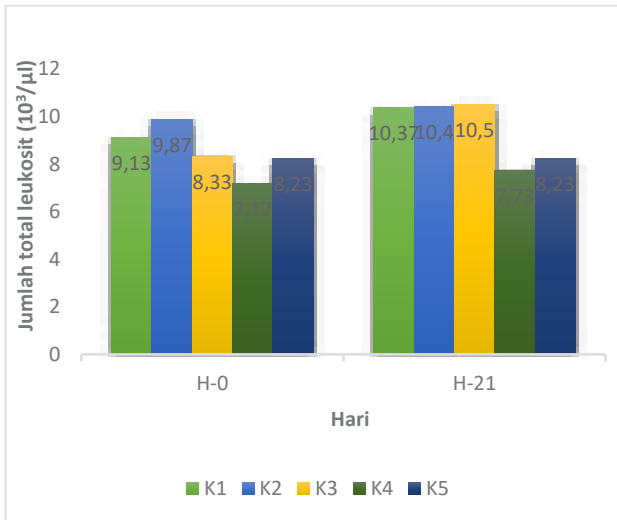
Uji Determinasi Bawang Merah

Penelitian ini bertujuan untuk melihat profil darah dan gambaran makroskopis luka tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) infeksi *Staphylococcus aureus* yang diberi ekstrak bawang merah. Determinasi bawang merah dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada dan diketahui spesies bawang merah yang digunakan adalah *Allium cepa* L.

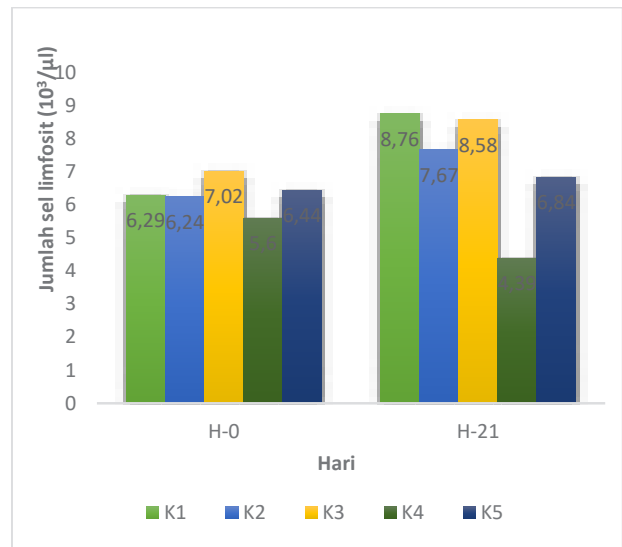
Penghitungan Leukosit

Hasil pemeriksaan jumlah total leukosit tikus Wistar K1, K2, K3, K4 dan K5 pada hari ke-0 dan 21 terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok tikus.

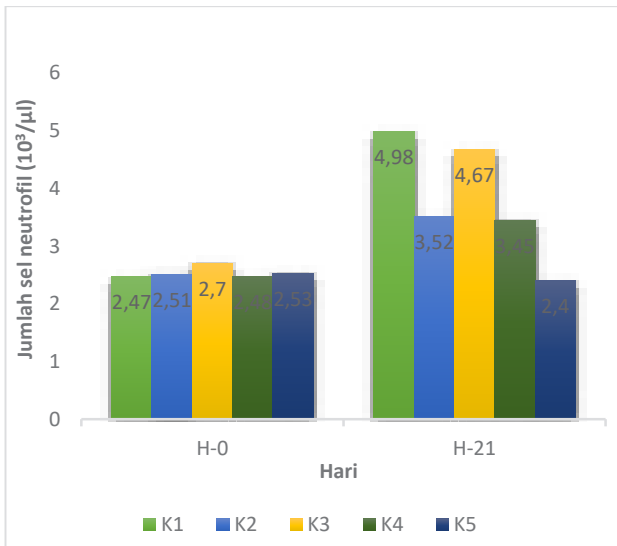
Hasil pemeriksaan jumlah sel neutrofil tikus Wistar K1, K2, K3, K4 dan K5 pada hari ke-0 tidak terdapat perbedaan signifikan ($p > 0,05$) antar kelompok tikus sedangkan pada hari ke-21 terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$).



Gambar 1. Bagan jumlah total leukosit tikus ($10^3/\mu\text{l}$) yang diinfeksi *Staph. aureus* pada hari ke-0 dan 21. Keterangan: K1= ekstrak bawang merah 40%, K2= ekstrak bawang merah 80%, K3= *povidone iodine* 10%, K4= kontrol positif, K5: kontrol negatif



Gambar 3. Bagan limfosit tikus ($10^3/\mu\text{l}$) yang diinfeksi *Staph. aureus* pada hari ke-0 dan 21. Keterangan: K1= pemberian ekstrak bawang merah 40%, K2= pemberian ekstrak bawang merah 80%, K3= pemberian *povidone iodine* 10%, K4= kontrol positif, K5= kontrol negatif.



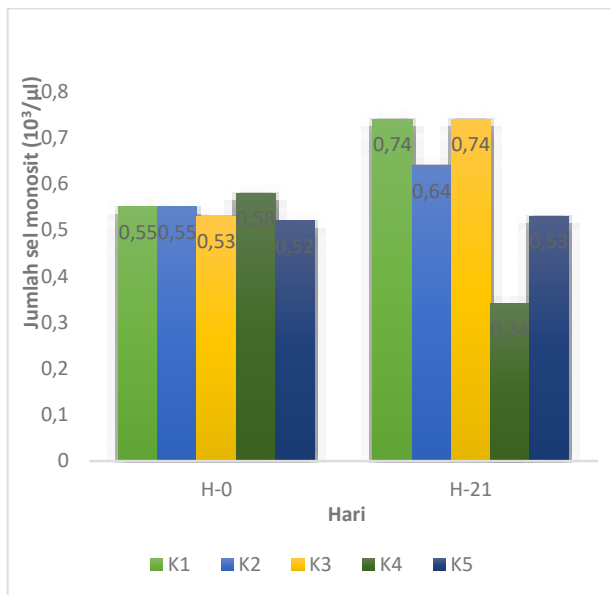
Gambar 2. Bagan sel neutrofil tikus ($10^3/\mu\text{l}$) yang diinfeksi *Staph. aureus* pada hari ke-0 dan 21. Keterangan: K1= pemberian ekstrak bawang merah 40%, K2= pemberian ekstrak bawang merah 80%, K3= pemberian *povidone iodine* 10%, K4= kontrol positif, K5= kontrol negatif.

Hasil pemeriksaan jumlah limfosit tikus Wistar K1, K2, K3, K4 dan K5 menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan ($p>0,05$) antar kelompok tikus pada hari ke-0, sedangkan pada hari ke-21 terdapat perbedaan signifikan ($p<0,05$) antar kelompok tikus.

Hasil pemeriksaan jumlah monosit tikus Wistar K1, K2, K3, K4 dan K5 menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan ($p>0,05$) antar kelompok tikus pada hari ke-0, sedangkan pada hari ke-21 terdapat perbedaan signifikan ($p<0,05$) antar kelompok tikus.

Pada hari ke-21, nilai total leukosit, limfosit dan monosit tikus pada penelitian ini masih dalam kisaran normal, tetapi pada kelompok yang diberi pengobatan ekstrak bawang merah belum kembali ke nilai awal. Hal ini mungkin disebabkan akibat proses kesembuhan luka yang masih berlangsung. Menurut Gillitzer dan Goebeler (2001) pada proses kesembuhan luka fungsi dari sel-sel leukosit dan diferensialnya selain untuk membersihkan area luka dari agen infeksi dan debris jaringan, juga merupakan sumber dari sitokin dan kemokin yang berfungsi dalam mengatur pembentukan epitel, *remodelling* jaringan, dan angiogenesis.

Sebaliknya pada tikus K4, jumlah total leukosit terlihat relatif tidak berubah dari nilai awal. Menurut Oliveira dkk. (2016) pada saat terjadi infeksi sel-sel radang yang berada dalam sirkulasi akan bermigrasi ke daerah infeksi, sehingga jumlah sel-sel radang di dalam sirkulasi akan menurun. Jumlah sel radang dalam sirkulasi kemudian akan meningkat kembali akibat kebutuhan sel radang sebagai respon inflamasi. Peningkatan dan penurunan jumlah sel radang di dalam sirkulasi berlangsung sampai infeksi dan kerusakan jaringan berhasil ditangani dan selanjutnya berangsur-angsur menjadi normal kembali seperti keadaan awal. Sesuai dengan penelitian Visa (2017) gambaran histopatologi



Gambar 4. Bagan monosit tikus ($10^3/\mu\text{l}$) yang diinfeksi *Staph. aureus* pada hari ke-0 dan 21. Keterangan: K1= pemberian ekstrak bawang merah 40%, K2= pemberian ekstrak bawang merah 80%, K3= pemberian *povidone iodine* 10%, K4= kontrol positif, K5= kontrol negatif.

pada hari ke-21 terlihat fase reepitelisasi masih berlangsung dan terdapat infiltrasi sel radang dengan dominasi berupa limfosit.

Hasil perhitungan jumlah sel neutrofil pada K1, K2, K3, K4 dan K5 terlihat adanya neutrofilia. Neutrofil merupakan sistem pertahanan pertama pada sistem imun bawaan dan berperan penting dalam pertahanan terhadap berbagai macam patogen. Menurut Thamavongsa dkk. (2015) dan Oliveira dkk. (2016) neutrofil memiliki peranan utama dalam melindungi hospes dari infeksi *Staph. aureus* dalam sistem imun dan dapat mengakibatkan *neutrophil swarms*. Ketika terjadi infeksi, neutrofil akan bergerak menuju area infeksi akibat adanya kemokin dan sitokin. Setelah berada di area infeksi, neutrofil akan mengeluarkan protein antimikroba, peptida dan oksigen reaktif untuk membunuh agen infeksi. Neutrofil kemudian akan mengeluarkan lebih banyak sitokin dan kemokin lagi untuk memberi sinyal kepada neutrofil lainnya untuk menuju daerah infeksi. Akibatnya kebutuhan neutrofil akan meningkat sehingga terjadilah neutrofilia (Guerra dkk., 2017). Neutrofilia persisten juga kadang-kadang terjadi karena respon sumsum tulang yang belum menurun sedangkan kebutuhan jaringan akan sel neutrofil sudah tidak ada (Salasia dan Hariono, 2010).

Uji statistik dengan metode *one-way* ANOVA pada hari ke-0 menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan ($p>0,05$) jumlah sel neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil dan basofil antar kelompok perlakuan yang diberi ekstrak bawang merah dengan kelompok kontrol. Hal ini dimungkinkan karena pada hari ke-0 tikus baru mendapatkan perlakuan insisi, infeksi *Staph. aureus* dan pemberian ekstrak bawang merah sehingga belum tampak ada respon imun melalui perubahan gambaran diferensial leukositnya. Akan tetapi jumlah total leukosit terjadi perbedaan signifikan antar tikus kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol namun masih pada kisaran normal. Perbedaan ini mungkin dikarenakan faktor imunitas seluler pada individu yang berbeda-beda yang termanifestasi pada jumlah total sel leukosit. Pada hari ke-21, terlihat adanya perbedaan signifikan ($p<0,05$) berupa kenaikan pada jumlah total leukosit, neutrofil, limfosit dan monosit antara kelompok perlakuan yang diberi ekstrak bawang merah dengan kelompok kontrol positif. Hal ini kemungkinan karena kandungan flavonoid dan saponin di dalam bawang merah mampu meningkatkan sistem pertahanan sel-sel leukosit tersebut.

Flavonoid yang terkandung dalam bawang merah dikenal sebagai senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Menurut Cantoni dkk. (2008), aktivitas antioksidan pada flavonoid dapat meningkatkan sistem imun dengan cara menekan kerusakan pada sel-sel imun akibat radikal bebas sehingga produksi imun dapat meningkat. Terdapat berbagai macam flavonoid dalam bawang merah, salah satunya adalah *quercetin*. *Quercetin* dikategorikan dalam flavonol yaitu satu dari enam subkelas flavonoid dan merupakan jenis flavonoid yang dominan di dalam umbi bawang merah. *Quercetin* memiliki kemampuan dalam meningkatkan kesehatan dan daya tahan tubuh terhadap penyakit dengan menginduksi aktivitas antikarsinogenik, antiinflamasi, antiviral, antioksidan, dan psikostimulan serta memiliki aktivitas dalam menghambat peroksidasi lipid, agregasi platelet dan permeabilitas kapiler (Li dkk. 2016). Pada tahun 2012, Jung dkk. dalam penelitiannya "*Effect of quercetin on impaired immune function in mice exposed to irradiation*"

menganalisis efek pemberian *quercetin* jangka panjang terhadap proliferasi sel lien pada mencit yang menurun akibat paparan radiasi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian *quercetin* dapat meningkatkan kembali fungsi lien dalam memproduksi limfosit (limfosit B dan limfosit T) setelah pemberian selama 30 hari. Melalui penelitian tersebut dapat dibuktikan bahwa kandungan *quercetin* yang terdapat di dalam bawang merah mampu mempengaruhi sistem imun dalam produksi limfosit dalam tubuh.

Kandungan dalam ekstrak bawang merah juga diketahui dapat meningkatkan respon imun nonspesifik maupun respon imun spesifik. Hasil penelitian Yuswanita dkk. (2013) yang berjudul “Aktivitas Imunomodulator Perasan Umbi Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) terhadap Respon Imun Nonspesifik pada Mencit Jantan Galur BALB/C” menunjukkan bahwa pemberian perasan umbi bawang merah dengan berbagai konsentrasi yang diberikan pada mencit secara Intravena (IV) mempunyai aktivitas imunomodulator terhadap respon imun nonspesifik yang ditandai dengan indeks fagositosis pada tikus yang diberi perasan umbi bawang merah lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak.

Bawang merah juga mengandung senyawa saponin, yaitu suatu steroid atau triterpenoid glikosida yang ditemukan pada banyak tanaman seperti kedelai, kacang-kacangan, teh, bayam, ginseng dan juga bawang. Dalam penelitian Iqbal dkk. (2007) “*Adjuvant Effect of Saponins on Animal Immune Responses*”, diketahui bahwa saponin dapat menghasilkan efek yang kuat sebagai adjuvan pada antigen T-dependen dan T-independen. Saponin juga menginduksi respon kuat pada limfosit sitotoksik CD8⁺ dan memperkuat responnya terhadap antigen di daerah mukosa. Selain mempunyai efek stimulasi pada komponen imunitas spesifik, saponin juga berpengaruh terhadap reaksi imun non-spesifik seperti inflamasi. Walaupun belum diketahui secara jelas, melalui penelitian tersebut diketahui bahwa saponin dapat menginduksi pembentukan sitokin seperti interleukin dan interferon serta mendukung pembentukan sitotoksik T-limfosit (CTL).

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat disimpulkan bahwa bawang merah mengandung berbagai senyawa yang dapat mempengaruhi aktivitas sel-sel imun. Hal tersebut dapat dilihat pada hasil penelitian ini dimana tikus yang diberikan ekstrak bawang merah memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) pada kenaikan jumlah total leukosit, sel neutrofil, limfosit, dan monosit terhadap tikus yang tidak diberi ekstrak bawang merah

Daftar Pustaka

- Diyati, P. N. 2011. *Ragam Jenis Ektoparasit pada Hewan Coba Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley*. Skripsi, Institut Pertanian Bogor, Bogor. 12.
- Anonim, 2015. *Petunjuk Teknis Praktikum Patologi Klinik S1*. Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 8-11.
- Astawan, M., Wresdiyanti, T., Suliantri dan Nababan, Y.M.S. 2012. Yoghurt Sinbiotik Berbasis Probiotik Lokal Dapat Mencegah Diare dan Mengubah Status Hematologi Tikus. *Jurnal Veteriner*. 13 (2): 145-153.
- Baratawidjaja, K.G. dan Iris, R. 2012. *Imunologi Dasar*. Edisi ke -10. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. 23-30.
- Bhide, B., Ashok, B.K., Acharya, R.N., Ravishankar, B. Anti-microbial and Wound Healing Activities of *Cordia macleodii* Leaves. 2011. *Indian J. Nat. Prod. Resour*. 1(2): 198-203.
- Catoni, C., Schaefer, H.M., dan Peters, A. 2008. Fruit For Health: The Effect of Flavonoids on Humoral Immune Response and Food Selection in a Frugivorous Bird. *Functional Ecology*. 22: 649-654.
- Cornelissen, C. N., Fisher, B. D., & Harvey, R. A. 2013. *Microbiology*. Lippincott Williams & Wilkins Health, a Wolters Kluwer Company, Philadelphia. 278-280.
- Frandsen, R., Lee, W., dan Anna, D. 2009. *Anatomy and Physiology of Farm Animals*. Edisi ke-7. Blackwell, USA. 272-282.

- Gillitzer, R., Goebeler, M. 2001. Chemokines in Cutaneous Wound Healing. *J. Leuko. Bio.* 69.
- Guerra, F.E., Borgogna, T.R., Patel, D.M., Sward, E.W., dan Voyich, J.M. 2017. Epic Immune Battles of History: Neutrophils vs. *Staphylococcus aureus*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*
- Guo, S., dan Dipietro, L.A. 2010. Factors Affecting Wound Healing. *J. Dent. Res.* 89(3): 219-29.
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E. 2006. *Textbook of Medical Physiology*. Edisi ke-11. Elsevier Saunders, Philadelphia. 429-436.
- Harris, L.G., Foster, S.J., dan Richards, R.G. 2002. An Introduction to *Staphylococcus aureus* and Techniques for Identifying and Quantifying *S. aureus* Adhesins in Relation to Adhesion to Biomaterials : Review. *European Cells and Material.* 4: 39-60.
- Hrapkiewicz, K., dan Medina, L. 2007. *Clinical Laboratory Animal Medicine Third Edition : An Introduction*. Blackwell Publishing, Iowa. 278-286.
- Iqbal, R.Z., Song-hua, H., Chen-wen, X., dan Abdullah, A.G. 2007. Adjuvant Effect of Saponins on Animal Immune Responses. *J. Zheijang Univ. Sci. B.* 2007B(3): 153-161
- Jaelani. 2007. *Khasiat Bawang Merah*. Kanisius, Yogyakarta. 19-23.
- Jung, J., Kang, J., Kim, H. 2012. Effect of Quercetin on Impaired Immune Function in Mice Exposed to Irradiation. *Nutr. Res. Pract.* 6(4): 301-307.
- Koolhas, J.M. 2010. *The Laboratory Rat*. University of Groningen, Netherlands. 11-12.
- Kumar, S. dan Pandey, A.K. 2013. Chemistry and Biological activities of Flavonoid: An Overview. *Sci. World J.* 2013(2013), 162750
- Kumarasamyraja, D., Jaganathan, N.S., dan Manavala, R. 2012. A Review of Medicinal Plants with Potential Wound Healing Activity. *International Journal of Pharma Science.* 2(4): 105-111.
- Leboffe, M. J., dan Pierce, B. E. 2011. *A Photographic Atlas for the Microbiology Laboratory: 4th Edition*. Morton Publishing Company, USA. 265-266.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaundry, M.T., Wang, S., Liu, H., dan Yin, Y. 2016. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients.* 8(3): 167.
- Masitha, M. 2011. *Skrinning Aktivitas Penghambatan Enzim α -Glukosidase dan Penapisan Fitkokimia dan Beberapa Tanaman Obat yang Digunakan Sebagai Antidiabetes di Indonesia*. Skripsi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Matsjeh, S. 2004. *Sintesis Flavonoid : Potensi Metabolik Sekunder Aromatik dari Sumber Daya Alam Nabati Indonesia*. Disertasi. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 36-41.
- Mohammadi-Motlagh, H., Mostafaie, A., dan Mansouri, K. 2011. Anticancer and Anti-inflammatory Activities of Shallot (*Allium ascalonicum*) Extract. *Arch. Med. Sci.* 7(1): 38–44.
- Molne, L., Tarkowski, A. 2000. An Experimental Model of Cutaneus Infection Induced by Superantigen-Producing *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Investigate Dermatology.* 114(6).
- Mukherjee, P.K., Nema, K.N., Bhadra, S., Mukherjee, D., Braga, F.C., dan Matsabisa, M.G. 2014. Immunomodulatory Leads from Medical Plants. *Indian Journal of Traditional Knowledge.* 13(2): 235-256
- Negi, J.S., Negi, P.S., Pant, G.J., Rawat, M.S.M., dan Negi, S.K. 2013. Naturally Occuring Saponins : Chemistry and Biology. *Journal of Poisonous and Medicinal Plant Research.* 1(1): 001-006.
- Oliveira, S., Rosowski, E.E., Huttenlocher, A. 2016. Neutrophil Migration in Infection and Wound Repair: Going Forward in Reverse. *Nat. Rev. Immunol.* 16(6): 378-391.
- Perez-Cano, F.J., dan Castell, M. 2016. Flavonoids, Inflammation and Immune System. *Nutrients.* 8(10): 659.