



Aktivitas Imunomodulator Kulit Buah Durian (*Durio zibethinus* Murr) Varietas Rajagaluh Terhadap Fagositosis Sel Makrofag Pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25913 di Mencit Balb/C (*Mus musculus*)

Fahrisha Viratika Rusmanda^{1*}, Amanah², Dadan Ramadhan A³

¹⁻³Program Studi Kedokteran, Universitas Swadaya Gunung Jati Cirebon, Indonesia

Email: fahrisha.rusmanda17@gmail.com^{1*}, Ama.darmawikarta@gmail.com²,

dadanramadhanapriyanto95@gmail.com³

*Penulis Korespondensi: fahrisha.rusmanda17@gmail.com

Abstract. *Staphylococcus aureus* is a major cause of nosocomial infections. Natural imunomodulatory agents are needed to strengthen immune responses. The Rajagaluh variety of durian peel contains flavonoids, saponins, tannins, triterpenoids, and alkaloids, which are potential imunomodulators. To analyze the imunomodulatory activity of durian peel extract on macrophage phagocytosis in *S. aureus*-infected Balb/C mice and determine the most effective dose. This experimental study used a post-test only control group design involving 30 male Balb/C mice divided into six groups (negative control, positive control, normal control, and three treatment groups receiving 200, 400, and 800 mg/kgBW of extract). The extract was administered orally, followed by *S. aureus* induction. Peritoneal fluid was collected to assess macrophage phagocytic activity. A significant increase in macrophage phagocytosis was observed in the 800 mg/kgBW treatment group, comparable to the standard immunostimulant *Phyllanthus*. Rajagaluh durian fruit leather has flavonoids, saponins, and tannins that play an active role. Durian fruit peel extract of the Rajagaluh variety demonstrates imunomodulatory activity by enhancing macrophage phagocytosis against *Staphylococcus aureus*. The most effective dose was 800 mg/kg BB.

Keywords: *durio zibethinus*; imunomodulator; macrophage; phagocytosis; *staphylococcus aureus*

Abstrak. : Infeksi oleh *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu penyebab utama infeksi nosokomial. Diperlukan agen imunomodulator alami sebagai alternatif pencegahan infeksi. Kulit buah durian varietas Rajagaluh diketahui mengandung flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, dan alkaloid yang memiliki potensi sebagai imunomodulator. Menganalisis aktivitas imunomodulator ekstrak kulit buah durian terhadap fagositosis sel makrofag pada infeksi *Staphylococcus aureus* pada mencit Balb/C serta menentukan dosis efektifnya. Penelitian eksperimental dengan rancangan *post-test only control group* menggunakan 30 ekor mencit jantan Balb/C yang dibagi dalam enam kelompok (kontrol negatif, kontrol positif, kontrol normal, dan tiga kelompok perlakuan dengan dosis 200, 400, dan 800 mg/kgBB). Ekstrak diberikan secara oral, kemudian mencit diinduksi dengan *Staphylococcus aureus* dan cairan peritoneum diperiksa untuk menghitung aktivitas fagositosis makrofag. Peningkatan signifikan aktivitas fagositosis sel makrofag ditunjukkan pada kelompok perlakuan dosis 800 mg/kgBB, yang mendekati efek imunostimulan standar *Phyllanthus*. Kulit buah durian varietas Rajagaluh memiliki kandungan flavonoid, saponin, dan tanin yang berperan aktif. Ekstrak kulit buah durian varietas Rajagaluh memiliki aktivitas sebagai imunomodulator dengan meningkatkan fagositosis sel makrofag terhadap *Staphylococcus aureus*. Dosis efektif tertinggi adalah 800 mg/kgBB.

Kata Kunci: *durio zibethinus*; fagositosis; imunomodulator; makrofag; *staphylococcus aureus*

1. LATAR BELAKANG

Tubuh manusia memiliki sistem imun yang berfungsi melawan patogen asing masuk ke dalam tubuh, sehingga tubuh kebal terhadap penyakit. Sistem imun pada tubuh manusia berfungsi untuk melindungi tubuh dari patogen juga dapat menghentikan infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri, jamur, ataupun memperbaiki DNA manusia (Sherwood, 2014). Mahluk hidup memiliki 2 jenis sistem imunitas dalam tubuhnya yaitu imunitas bawaan/non-spesifik (*innate*) dan spesifik (*adaptive*) (Aripin, 2019; Assa et al., 2021). Menurut penelitian

Wang et al. (2024), sistem imun bawaan terdiri dari sel-sel monosit, *Dendritic cell* (DC), dan sel *Natural killer* (NK); sedangkan sistem imun spesifik terdiri dari limfosit T dan limfosit B (Biology C, 2006). Kedua sistem imun dari sistem imun bawaan ataupun sistem imun spesifik harus saling bekerja sama untuk melindungi tubuh.

Indonesia memiliki beberapa obat berbahan alami dan menurut Badan POM obat herbal dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu jamu, obat herbal standar, dan fitofarmaka (Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2004). Salah satu yang memodulasi aktivitas serta memiliki fungsi sistem imun untuk tubuh adalah imunomodulator. Imunomodulator memiliki sifat meningkatkan kerja dalam sistem imun tubuh manusia, sehingga tubuh manusia tidak mudah terserang penyakit infeksi. Kelompok imunomodulator dibagi menjadi sintesis atau kimiawi (Martinus et al., 2019). Menurut World Health Organization (WHO), 80% warga negara berkembang dan 65% warga negara maju sering memakai tanaman herbal daun salam, daun seledri, dan daun sirsak digunakan sebagai obat antihipertensi (World Health Organization, 2019; Mariana & Siska, 2022).

Selain kulit buah alpukat dan buah naga, kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) varietas Rajagalah mengandung senyawa saponin, tanin, flavonoid, triterpenoid, dan alkaloid serta pada penelitian sebelumnya menunjukkan hasil aktivitas antimikroba kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) di konsentrasi 1% merupakan fraksi paling aktif dalam menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* serta jamur *Candida albicans* serta dapat dimanfaatkan sebagai sumber utama pengembangan obat tradisional imunomodulator (Muawanah et al., 2019; Juariah & Wahyuni, 2017). Pada kandungan flavonoid akan memiliki efektivitas ketika sistem imun berkurang, sehingga flavonoid akan memberikan sinyal intraseluler pada reseptor sel untuk meningkatkan aktivitasnya. Sebaliknya juga ketika sistem imun bekerja dengan pesat, flavonoid akan mengurangi dari sistem imun tersebut. Flavonoid memiliki fungsi sebagai pengontrol sistem imun tubuh (Perdana, 2021).

Imunomodulator juga dapat mencegah terjadinya bakteri yang akan menginfeksi tubuh manusia ketika sistem imun didalam tubuh menurun. Menurut penelitian terdahulu di India menunjukkan prevalensi (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*) ESBL hingga 81,8% karena bakteri *E. coli* dan *K. pneumoniae*, sedangkan di Indonesia prevalensi *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) kisaran 42,7%-84,4% yang disebabkan sebagian besar karena *E. coli* dan *K. pneumoniae* (Kuntaman et al., 2011; Saroj Kumar & Hemalatha, 2015). Bakteri *K. pneumoniae* suatu bakteri penyebab dari infeksi nosokomial, infeksi saluran kemih, pneumonia, septicemia, dan infeksi jaringan lunak, serta infeksi sistem saraf pusat dan diare.

Bakteri *K. pneumoniae* menyebar dengan cepat di lingkungan rumah sakit, sehingga mudah menyebabkan infeksi nosokomial (Snitkin et al., 2012).

Staphylococcus aureus bakteri penyebab infeksi nosokomial nomor satu dengan prevalensi 70% di Asia terutama di Indonesia yaitu mencapai hingga 28% dan akan menjadi *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Oktavian et al., 2020). *Staphylococcus aureus* salah satu bakteri yang umumnya ditemukan di kulit dan hidung sekitar 30% pada orang. Bakteri *Staphylococcus aureus* tidak menyebabkan bahaya yang signifikan, namun bakteri *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan suatu infeksi yang memiliki dampak serius (CDC, 2017).

Latar belakang diatas, diketahui terdapat penelitian ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus* Murr) dalam metode *in-vitro*. Sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus* Murr) varietas Rajagaluh terhadap fagositosis sel makrofag pada infeksi *Staphylococcus aureus* di mencit Balb/C (*Mus musculus*) jantan terutama dengan metode *in-vivo*.

2. KAJIAN TEORITIS

Kulit Buah Durian (*Durio zibethinus* Murr)

Buah durian (*Durio zibethinus* Murr) adalah salah satu buah yang sangat digemari di Indonesia atau biasanya dikenal dengan *king of fruit*. Oleh karena itu, buah durian (*Durio zibethinus* Murr) salah satu buah khas di Indonesia. Pada kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) varietas Rajagaluh dalam penelitian sebelumnya memiliki kandungan metabolit sekunder yaitu saponin, flavonoid, tanin, kuinon, triterpenoid, dan alkaloid sehingga bila senyawa metabolit sekunder tersebut bekerja sama akan memiliki efek kepada tubuh seperti antioksidan, dan antibakteri (Putri et al., 2022). Terdapat bahan kimia yang terkandung pada buah durian (*Durio zibethinus* Murr) varietas Rajagaluh, polifenol yang terdiri dari saponin, flavonoid, tanin, triterpenoid, dan alkaloid.

Imunomodulator

Imunomodulator adalah obat yang memodulasi aktivitas dan fungsi dari sistem imun yang berasal dari bahan alami. Imunomodulator memiliki manfaat sebagai modifikasi respon imun dengan mekanisme pertahanan alami serta adaptifnya yang memiliki fungsi sebagai imunostimulan maupun immunosupresan. Imunosupresan memiliki fungsi untuk menekan atau mengurangi aktivitas sistem kekebalan tubuh, sedangkan imunostimulan suatu nutrisi yang memiliki fungsi meningkatkan kemampuan sistem imun tubuh untuk melawan infeksi serta penyakit (Spelman et al., 2006; Puspitaningrum et al., 2018; Lestari, 2021). Salah satu bahan

alami yang dikenal sebagai imunomodulator adalah *Phyllanthus niruri* atau meniran, meniran ini dapat mengaktifkan sistem imun tubuh. Selain itu pada kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) varietas Rajagaluh terdapat senyawa seperti polifenol yang berfungsi sebagai imunomodulator (Budi & Sari, 2014; Subhan, 2019).

Sel Makrofag

Sel makrofag adalah sel darah putih yang memiliki peran dalam tubuh untuk menjaga tubuh dari infeksi ataupun cedera. Makrofag secara umum tersebar di berbagai jaringan tubuh seperti paru-paru, hati, ruang sendi, sistem saraf pusat, dan ruang serosa. Populasi makrofag juga bisa berasal dari pembelahan makrofag yang belum dewasa. Ketika terdapat luka yang berlebih akan mengakibatkan penyembuhan luka akan tertunda. Sehingga, ketika terjadi luka, sel monosit akan keluar dari sirkulasi darah dan akan masuk ke daerah luka.

Mencit (*Mus musculus*)

Mencit memiliki umur mencapai 1–3 tahun. Mencit memiliki ukuran paling kecil di antara jenisnya dan memiliki galur mencit yang berwarna putih. Mencit termasuk dalam hewan pengerat (*rodentia*) yang cepat berkembang biaknya (Yusuf et al., 2022). Mencit banyak dimanfaatkan sebagai hewan laboratorium karena memiliki kelebihan dari siklus hidup pendek, jumlah anak mencit yang banyak, mudah dilakukan, serta memiliki karakteristik reproduksi yang mirip dengan hewan mamalia lainnya, hingga struktur anatomi, fisiologi, dan genetik yang mirip dengan manusia (Herrmann et al., 2019).

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design* yang dilaksanakan di Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati (UGJ) Kota Cirebon pada 23 Oktober 2024–Juni 2025, menggunakan mencit Balb/C (*Mus musculus*) jantan sebagai hewan uji. Sampel terdiri atas 30 ekor mencit yang dibagi secara *simple random sampling* ke dalam enam kelompok, yaitu tiga kelompok perlakuan dengan ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr.) varietas Rajagaluh dosis 200, 400, dan 800 mg/kgBB, kontrol normal, kontrol negatif, dan kontrol positif dengan *Phyllanthus* (Stimuno) dosis 150 mg/kgBB. Ekstrak dibuat dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%, sedangkan data aktivitas fagositosis sel makrofag diperoleh melalui pengambilan cairan peritoneum, pembuatan preparat apusan, pewarnaan Giemsa, dan pengamatan menggunakan mikroskop binokuler CX23. Instrumen penelitian meliputi kandang hewan coba, timbangan, sonde, alat bedah, mikroskop, dan peralatan laboratorium lainnya. Data dianalisis menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk normalitas dan

dilanjutkan dengan *One Way ANOVA* serta *post hoc test* dengan $\alpha=0,05$. Penelitian telah memperoleh *Ethical Clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UGJ dengan No. 34/EC/FKUGJ/III/2025.

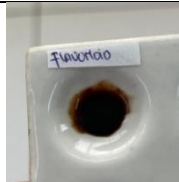
4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Hasil Uji Fitokimia

Ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus Murr*) akan dilakukan uji fitokimia gunanya untuk mengetahui kandungan senyawa bioaktif dalam sampel yang diteliti seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin yang disajikan dalam data kualitatif (**Tabel 1**).

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus Murr*)

Uji Kimia	Pereaksi	Penanda Positif	Kesimpulan
Flavonoid	Mg + HCl	Terdapat perubahan pada lapisan amil alkohol menjadi warna merah tua atau kuning	
Alkaloid	Dragendrof	Terdapat endapan jingga/coklat	
Tanin	FeCl ₃	Terbentuk warna coklat kehijauan atau biru kehitaman	

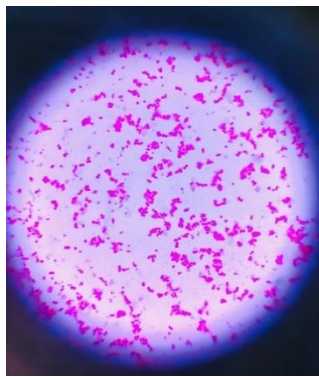
Hasil Isolasi dan Identifikasi Bakteri Uji (*Staphylococcus aureus*)

Bakteri pada penelitian ini menggunakan *Staphylococcus aureus* ATCC 25913 diperoleh dari Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati Cirebon. Bakteri *Staphylococcus aureus* diambil dari ampul dikultur pada media SSA (*Salmonella-Shigella-Agar*) selama 24 jam pada suhu 37°C. Selanjutnya dilakukan identifikasi terhadap bakteri uji *Staphylococcus aureus* secara makroskopis dan mikroskopis.



Gambar 1. Hasil makroskopis bakteri *Staphylococcus aureus*

Gambar 9 menunjukkan pada media SSA (*Salmonella-Shigella-Agar*) berkoloni warna putih kekuningan dengan bentuk bulat dan bergerombol pada media *pour plate*.

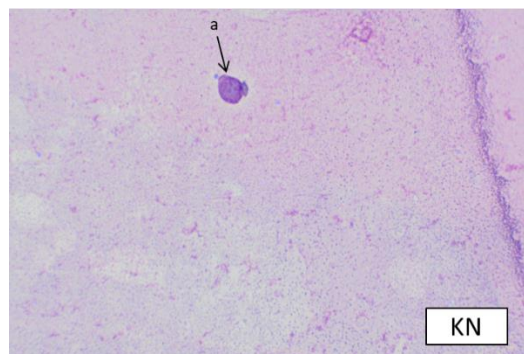


Gambar 2. Hasil mikroskopis bakteri *Staphylococcus aureus*

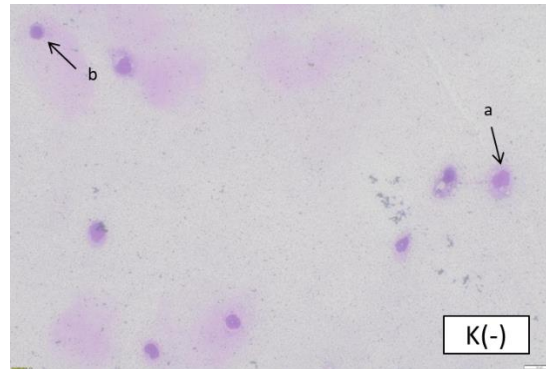
Gambar 2 menunjukkan bakteri diambil setiap 1 ose kemudian dipulas pada kaca objek dan dipulas pengecatan gram menggunakan kristal violet. Hasil didapatkan bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki ciri bentuk kokus atau bulat, berkoloni, tidak memiliki spora, serta memiliki kapsul yang tipis serta memiliki warna biru keunguan.

Hasil Persentase Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag

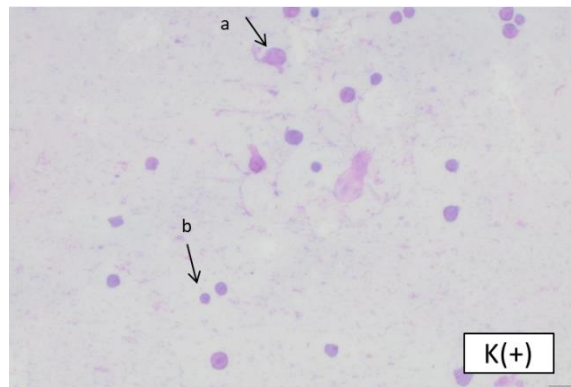
Pengamatan apusan cairan peritoneal hewan uji yang dilihat dibawah mikroskop didapatkan hasil seperti gambar dibawah ini.



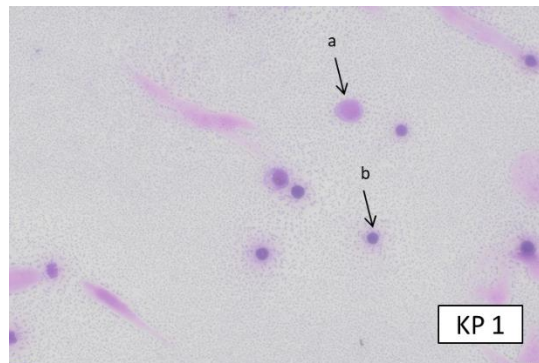
Gambar 3. Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag pada KN perbesaran 1000x
(a) Makrofag Aktif, (b) Makrofag Tidak Aktif



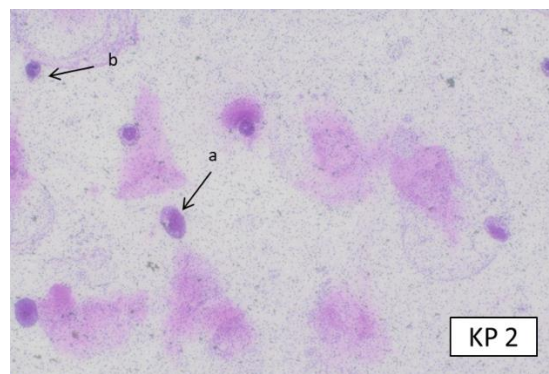
Gambar 4. Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag pada K(-) perbesaran 1000x
(a) Makrofag Aktif, (b) Makrofag Tidak Aktif



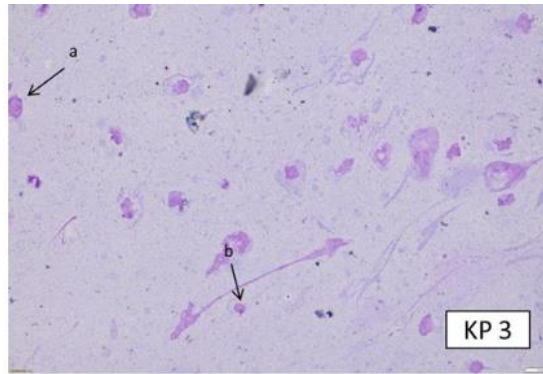
Gambar 5. Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag pada K(+) perbesaran 1000x
(a) Makrofag Aktif, (b) Makrofag Tidak Aktif



Gambar 6. Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag pada KP 1 perbesaran 1000x
(a) Makrofag Aktif, (b) Makrofag Tidak Aktif



Gambar 7. Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag pada KP 2 perbesaran 1000x
(a) Makrofag Aktif, (b) Makrofag Tidak Aktif



Gambar 8. Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag pada KP 3 perbesaran 1000x
(a) Makrofag Aktif, (b) Makrofag Tidak Aktif

Hasil identifikasi mikroskopis sel makrofag kemudian dilakukan perhitungan total aktivitas fagositosis sel makrofag dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

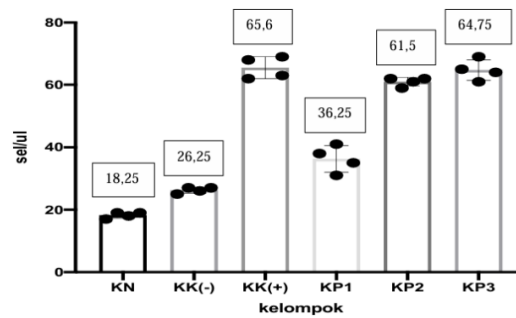
$$\% \text{ Aktivitas fagositosis} = \frac{\text{Jumlah sel makrofag aktif}}{\text{jumlah sel makrofag teramati}} \times 100\%$$

Tabel 2. Hasil Persentase Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag

Perlakuan	Aktivitas Fagositosis (%)				Rata-Rata Aktivitas Fagositosis (%)
	I	II	III	IV	
Kontrol (N)	18	17	19	19	18.25
Kontrol (-)	26	25	27	27	26.25
Kontrol (+)	62	68	69	63	65.6
Dosis 200 mg/kg BB	35	38	31	41	36.25
Dosis 400 mg/kg BB	59	62	64	61	61.5
Dosis 800 mg/kg BB	61	64	69	65	64,75

Berdasarkan **Tabel 2** terlihat bahwa ekstrak kulit durian (*Durio Zibethius* Murr) yang diberikan pada seluruh kelompok dapat diketahui meningkatkan aktivitas fagositosis pada hewan uji. Pada KN memiliki nilai rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 18,25 % , KK (-) memiliki nilai rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 26,25 % , KK (+) memiliki nilai rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 65,6 % , KP 1 dosis 200 mg/kg BB memiliki nilai rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 36,25 % , KP 2 dosis 400 mg/kg BB memiliki nilai rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 61,5 % , dan KP 3 dosis 800 mg/kg BB memiliki nilai rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 64,75 % . Sehingga, rata-rata aktivitas fagositosis tertinggi pada KP 3 (64,75%) dan rata-rata aktivitas terendah pada KN (18,25%).

Gambar 8 adalah terjadinya peningkatan aktivitas fagositosis seiring pertambahan dosis. Sejalan dengan penelitian sebelumnya, dosis tinggi efektif untuk meningkatkan fagositosis terhadap *Staphylococcus aureus*.



Gambar 9. Grafik Peningkatan Aktivitas Fagositosis sel Makrofag dalam bentuk persentase

Hasil Analisis Data

Uji Normalitas

Tujuan dilakukan uji normalitas untuk menentukan distribusi data dalam suatu kelompok data atau variabel yang terdistribusi normal atau tidak terdistribusi normal.

Hasil uji normalitas pada K(N), K(+), K(-), KP 1, KP 2, dan KP 3 pada penelitian ini menunjukkan (*p-value*) >0,05 pada setiap kelompok perlakuan, sehingga data tersebut terdistribusi normal.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas *Shapiro-Wilk*

Kelompok Subjek	N	Sig.	Keterangan
KN	4	0,2725	Normal
KK (-)	4	0,2725	Normal
KK (+)	4	0,2620	Normal
KP 1	4	0,9701	Normal
KP 2	4	0,1612	Normal
KP 3	4	0,9004	Normal

Analisis Bivariat dengan Metode Uji *One Way ANOVA*

Uji normalitas pada penelitian ini diketahui pada mayoritas kelompok memiliki distribusi yang normal, sehingga selanjutnya akan dilakukan uji *One Way ANOVA*. Hasil uji *One Way ANOVA* sebagai berikut.

Tabel 4. Hasil Uji *One Way ANOVA*

Kelompok Subjek	Beda Rerata	Nilai <i>p-value</i>
KN	18,25	P<0,001
KK (-)	26,25	
KK (+)	65,50	
KP 1	36,25	
KP 2	61,00	
KP 3	64,75	

Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara rerata aktivitas fagositosis sel makrofag antar kelompok perlakuan ($p\text{-value} < 0,001$).

Analisis Post Hoc

Penelitian ini menggunakan analisis *post-hoc* untuk melakukan perbandingan antar kelompok terhadap aktivitas fagositosis makrofag. Berikut ini adalah hasil uji *post-hoc*.

Tabel 5. Hasil Analisis *Post-Hoc*

Variabel Kelompok	KN	KK (-)	KK (+)	KP 1	KP 2	KP 3
KN		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KK (-)	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KK (+)	<0,001	<0,001		<0,001	0,060	0,711
KP 1	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
KP 2	<0,001	<0,001	0,060	<0,001		0,120
KP 3	<0,001	<0,001	0,711	<0,001	0,120	

Diketahui pada **Tabel 5** didapatkan hasil uji statistik yang berbeda sangat signifikan ($p\text{-value} < 0,001$) antara kelompok kontrol (KN dan KK(-)) dengan kelompok perlakuan (KP1, KP2, dan KP 3) dengan dosis 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB, dan 800 mg/kg BB serta kelompok kontrol positif (KK(+)) dengan ekstrak stimuno, mengindikasikan adanya efek nyata dari perlakuan terhadap aktivitas fagositosis.

Kelompok perlakuan 3 (KP 3) dengan intervensi ekstrak kulit durian dosis 800 mg/kg BB memiliki rerata meningkatkan *imunomodulator* lebih tinggi daripada kontrol normal (KN) dan kontrol negatif (K-) karena pada **Tabel 5** dapat disimpulkan tidak memiliki peningkatan yang signifikan dengan hasil statistik ($p\text{-value} < 0,001$). Sehingga ekstrak kulit durian dosis 800 mg/kg BB efektif dalam meningkatkan *imunomodulator*. Akan tetapi, kelompok kontrol positif (+) yang diintervensi ekstrak *phyllanthus niruri* jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 3 (KP 3) dengan dosis 800 mg/kg BB memiliki rerata lebih tinggi untuk meningkatkan *imunomodulator* adalah (K+). Sejalan dengan selisih yang tidak signifikan secara analistik ($p\text{-value} = 0,711$). Sehingga disimpulkan bahwasanya estrak kulit durian dosis 800 mg/kg BB sama baiknya dengan ekstrak stimuno dalam meningkatkan *imunomodulator*.

Hasil ini menyimpulkan bahwa KP 2 dosis 400 mg/kg BB dan KP 3 dosis 800 mg/kg BB memiliki potensi *imunomodulator* yang signifikan, mendekati efektivitas kontrol positif, dan dapat dipertimbangkan untuk pengembangan terapi lebih lanjut.

Pembahasan

Bakteri *Staphylococcus aureus* yang sudah dikultur kemudian dilakukan pewarnaan. Pewarnaan yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan teknik sederhana dengan

menggunakan metode pewarnaan yang umum digunakan, sehingga penelitian ini menggunakan pewarnaan *crystal violet* karena bakteri termasuk gram positif (Nugroho, 2019; Wise, 2023). Kegunaan dari pewarnaan untuk membedakan bakteri antara gram positif dan gram negatif berdasarkan sifat fisik dari dinding selnya. Sehingga bakteri ini memiliki warna biru keunguan dikarenakan bakteri gram positif mengandung protein dan memiliki lapisan peptidoglikan tebal tidak mudah tercuci oleh alkohol dan mengikat warna *crystal violet* (Amin et al., 2023; Erna & Azizah, 2025).

Uji fitokimia pada ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) memiliki kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin. Senyawa metabolit kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) pada penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya selain dari senyawa tersebut terdapat senyawa metabolit sekunder lainnya yaitu fenolik, dan saponin (Fajaryantie et al., 2021). Salah satu kandungan flavonoid pada kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) mekanisme kerjanya yaitu akan meningkatkan aktivitas makrofag pada sel imun spesifik maupun non-spesifik kemudian akan mengenali patogen asing sehingga akan meningkatkan terjadinya fagositosis dan terjadi peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6 yang akan memperkuat imun dan akan menurunkan antiinflamasi berlebih yang akan menghambat makrofag sehingga bisa melakukan fagositosis dan akan melepaskan mediator inflamasi. Flavonoid spesifik di kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) yaitu myricetin kelas flavonoid senyawa polifenol. Myricetin ini memiliki kemampuan sebagai pelindung saraf, antiinflamasi, serta dapat meningkatkan aktivitas imunomodulator. Myricetin akan mencegah stimulasi dari limfosit T pada hewan uji seperti tikus dengan mengikat antibodi anti-CD3 dan anti-CD28 (Wahyuni et al., 2019).

Tanin memiliki mekanisme kerja mengganggu permeabilitas pada membran sel sehingga dapat mengganggu pertumbuhan bahkan sel itu dapat mati, sedangkan alkaloid memiliki peran dalam mengaktifkan makrofag untuk melakukan fagositosis benda asing yang masuk dalam tubuh. Selain itu, alkaloid memiliki mekanisme kerja dengan mengaktifasi makrofag untuk merangsang sel fagositosis terhadap patogen asing, sehingga akan mendorong makrofag dalam menghasilkan ROS dan NO untuk membunuh patogen asing sehingga akan terjadi peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi untuk memperkuat fagositosis sel makrofag sehingga MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) yang memicu fagositosis aktif sehingga dapat menghancurkan suatu mikroorganisme (Priyani, 2020; Y et al., 2023).

Induksi bakteri *Staphylococcus aureus* dilakukan agar sel makrofag dalam hewan uji aktif dan bergerak menuju sumber infeksi. Makrofag yang sudah teraktivasi memiliki kemampuan untuk menelan benda asing melalui fagositosis. Sehingga sel makrofag yang bisa

menghancurkan benda asing seperti kuman, bakteri, sel rusak, ataupun benda asing lainnya. Sinyal inflamasi memicu makrofag bergerak menuju tempat infeksi untuk memakan benda asing yang menjadi penyebab infeksi. Kemudian sel dendritik memakan dan memproses komponen mikroba sehingga dapat mempresentasikan antigen ke sel T. Sel T yang aktif kemudian bergerak ke sumber infeksi dan membantu sel NK (*Natural Killer*) dan makrofag. Sitokin yang diproduksi pada sistem imun non-spesifik akan mengarahkan respon imun spesifik ke tempat infeksi. Kemudian LPS (lipopolisakarida), sel NK, dan sel T akan memacu transkripsi dari gen APC (*Antigen Presenting Cell*) untuk produksi IL-12 yang merubah CD4⁺ menjadi sel efektor Th1 yang memproduksi IFN- γ . Sehingga, meningkatkan terjadinya fagositosis makrofag untuk memakan benda asing dan merangsang sel B untuk produksi dalam fagositosis.

Setelah dilakukan apus cairan intraperitoneal pada hewan uji yang dilakukan mikroskop (gambar 3) sampai (gambar 8) menunjukkan sel makrofag yang aktif dimana memiliki pseudopodia bervariasi, fagosomnya berliku-liku, memiliki bentuk amoeboid (tidak beraturan), intinya lebih besar, retikulum endoplasma kasarnya lebih besar, dan lisosomnya lebih banyak. Sedangkan pada (gambar 3 sampai 8) sel makrofag tidak aktif relatif memiliki inti sel lebih kecil dan bentuknya lebih bulat.

Setelah dilakukan pengamatan sel makrofag dengan mikroskop kemudian dilakukan perhitungan aktivitas fagositosis sel makrofag dengan menggunakan rumus. Didapatkan pada kelompok kontrol normal (KN) pada mencit yang diberi pakan standar dan aquadest memiliki kemampuan sebagai fagositosis sel makrofag dari 4 kali pengulangan dengan nilai persentase rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 18,25%.

Penelitian pada kelompok kontrol negatif (K-) dengan pemberian pakan standar dan aquadest pada mencit yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki kemampuan sebagai fagositosis sel makrofag dari 4 kali pengulangan dengan nilai persentase rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 26,25%. Kelompok kontrol positif (K+) dengan pemberian ekstrak stimulo 0,39 mg/kg BB pada mencit yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki kemampuan sebagai fagositosis sel makrofag dari 4 kali pengulangan dengan nilai persentase rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 65,6%. Kelompok kontrol ini dapat mempengaruhi peningkatan aktivitas fagositosis sel makrofag. Pada kelompok kontrol nilai aktivitas fagositosis tertinggi didapatkan pada kontrol positif yaitu dengan pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* (Meniran). Perbandingan aktivitas fagositosis sel makrofag antar kelompok perlakuan didapatkan hasil yang signifikan dengan nilai (p -value < 0,001).

Kelompok perlakuan 1 (KP 1) dengan pemberian ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) dosis 200 mg/kg BB pada mencit yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki kemampuan sebagai fagositosis sel makrofag dari 4 kali pengulangan dengan nilai persentase rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 36,35%.

Pada kelompok perlakuan 2 (KP 2) dengan pemberian ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) dosis 400 mg/kg BB pada mencit yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki kemampuan sebagai fagositosis sel makrofag dari 4 kali pengulangan dengan nilai persentase rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 61,5%.

Kelompok perlakuan 3 (KP 3) dengan pemberian ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) dosis 800 mg/kg BB pada mencit yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki kemampuan sebagai fagositosis sel makrofag dari 4 kali pengulangan dengan nilai persentase rata-rata aktivitas fagositosis sebesar 64,75%. Sehingga, terjadi peningkatan aktivitas fagositosis sel makrofag seiring pertambahan dosis ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus* Murr) ketika dibandingkan dari ketiga kelompok perlakuan tersebut. Kelompok perlakuan dengan dosis 200 mg/kg BB memiliki nilai aktivitas fagositosis sel makrofag terendah dari ketiga kelompok perlakuan. Perbandingan aktivitas fagositosis sel makrofag antar kelompok perlakuan didapatkan hasil terjadi peningkatan yang signifikan dengan nilai ($p < 0,001$).

Perbandingan kelompok perlakuan 3 (KP 3) dengan dosis ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) 800 mg/kg BB dibandingkan dengan kontrol positif (K+) dengan dosis stimuno 0,39 mg/kg BB setelah dilakukan analisis *post-hoc* memiliki nilai (p -value = 0,711). Disimpulkan bahwasanya ekstrak kulit durian dosis 800 mg/kg BB sama baiknya dengan ekstrak stimuno dalam meningkatkan imunomodulator. Sehingga, dosis 800 mg/kg BB merupakan dosis efektif dalam peningkatan aktivitas fagositosis makrofag pada mencit sebagai hewan coba dikarenakan kandungan metabolit sekunder terbesar pada ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) yaitu flavonoid dan alkaloid. Sejalan dengan penelitian sebelumnya, flavonoid dan alkaloid memiliki mekanisme kerja dengan memproduksi IFN- γ dan dapat mempengaruhi aktivasi SMAF (*Specific Macrophage Arming Factor*) dalam mempengaruhi produksi IFN- γ yang meningkatkan sel makrofag dalam melakukan fagositosis (Y et al., 2023). Pada dosis ini kandungan metabolit sekunder lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan dosis yang lebih rendah. Sehingga, sistem imun tubuh pada hewan coba juga dapat memacu peningkatan sekresi sitokin yang dihasilkan sehingga pada dosis 800 mg/kg BB dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag lebih tinggi daripada dosis rendah lainnya (Ilyas et al., 2021).

Setelah dilakukan identifikasi pada kelompok perlakuan 1 (KP 1) dengan dosis 200 mg/kg BB dan kelompok perlakuan 2 (KP 2) dengan dosis 400 mg/kg BB memiliki nilai persentase rata-rata aktivitas fagositosis yaitu 36,25% dan 61,5%. Efek terbatas diketahui pada kelompok perlakuan 1 dikarenakan efek biologi, imunologi, dan relevansi dapat mengakibatkan peningkatan signifikan aktivitas fagositosis pada KP 2 dan KP 3 yang mendekati KK(+) sehingga pada konsentrasi senyawa bioaktif yang optimal akan merangsang fagositosis makrofag terhadap *Staphylococcus aureus*.

Sejalan pada penelitian sebelumnya bahwasanya ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) yang memiliki dosis lebih tinggi memiliki metabolit sekunder lebih tinggi juga salah satunya flavonoid yang dapat mengaktifkan makrofag, sehingga pada dosis 800 mg/kg BB memiliki jumlah sel makrofag aktif lebih banyak karena terjadinya peningkatan aktivitas fagositosis yang aktif (Wahyuni et al., 2019).

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada jumlah fagositosis sel makrofag ditunjukkan bahwa semakin tinggi dosis, maka semakin tinggi persentase jumlah fagositosis sel makrofag dibandingkan dengan dosis yang terendah. Dalam penelitian ini dosis ekstrak kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) 800 mg/kg BB merupakan dosis efektif yang digunakan dalam meningkatkan imunomodulator terhadap fagositosis. Meskipun KP 2 menunjukkan nilai ($p\text{-value} = 0,060$) dibandingkan dengan KK (+), sehingga diperlukan studi lanjutan dengan jumlah replikasi lebih besar untuk memastikan efektivitas dengan dosis 400 mg/kg BB.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr) varietas Rajagalah menunjukkan aktivitas imunomodulator signifikan terhadap *Staphylococcus aureus* dalam fagositosis sel makrofag pada mencit BALB/C, dengan peningkatan aktivitas pada dosis 200mg/kg BB, 400mg/kg BB, dan 800 mg/kg BB (36,25 %, 61,5 %, dan 64,75 %) dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p\text{-value} < 0,001$), dengan mendekati kontrol positif (65,6 %) yang signifikan dengan nilai ($p\text{-value} = 0,711$ pada dosis 800 mg/kg BB merangsang sistem imun untuk melawan infeksi bakteri).
2. Ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus* Murr) menunjukkan dosis 400 mg/kg BB dan 800 mg/kg BB dengan aktivitas mendekati kontrol positif dengan nilai ($p\text{-value}$ 0,060 dan 0,711), sementara pada dosis 200 mg/kg BB kurang optimal.

Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya agar melakukan identifikasi yang spesifik terhadap kandungan pada buah durian dalam aktivitas imunomodulator

DAFTAR REFERENSI

- Amin, S. S., Ghozali, T. Z., & Efendi, M. R. S. (2023). Identifikasi bakteri dari telapak tangan dengan pewarnaan Gram. *Chemviro: Jurnal Kimia dan Ilmu Lingkungan*, 1(1), 30-35.
- Assa, A., Indriana, D., Amalia, A. N., Wulandari, R., Besar, B., & Hasil, I. (2021). The potential of active compounds in coffee beans as imunomodulators. *Jurnal Riset Teknologi Industri*, 15(2), 279-290. <https://doi.org/10.26578/jrti.v15i2.6602>
- Biology, C. (2006). The innate immune system, the adaptive immune system, interaction of innate and adaptive immunity. *Biology Reference*, 1-37.
- Budi, A., & Sari, T. (2014). Potensi senyawa aktif dalam biji kakao. *Jurnal Penelitian*, 31-33.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Dasar-dasar *Staphylococcus aureus*. CDC.
- Erna, Y., & Azizah, N. (2025). Uji efektivitas penggunaan udara panas buatan pada pembuatan preparat bakteri dengan pewarnaan Gram. *Jurnal Laboratorium Kesehatan*, 7(1), 49-56. <https://doi.org/10.14710/jplp.7.1.49-56>
- Fajaryantie, A. R., Erwin, & Pasaribu, S. P. (2021). Uji fitokimia dan uji toksisitas ekstrak kasar daun, batang dan kulit batang tanaman durian (*Durio zibethinus* Murray). *Prosiding Seminar Nasional Kimia 2021*, 1-5.
- Herrmann, K., Pistollato, F., & Stephens, M. L. (2019). Beyond the 3Rs: Expanding the use of human-relevant replacement methods in biomedical research. *ALTEX*, 36(3), 343-352. <https://doi.org/10.14573/altex.1907031>
- Ilyas, M., Diantini, A., Ghozali, M., Sahidin, I., & Nurfinti, W. O. (2021). Aktivitas imunostimulator ekstrak etanol buah *Etlingera rubroloba* A.D. Poulsen terhadap kadar CD8 model in vivo. *Media Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 6(2), 123-132. <https://doi.org/10.37874/ms.v6i2.284>
- Juariah, S., & Wahyuni, S. (2017). Efektifitas ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus* L.) sebagai penghambat pertumbuhan *Trichophyton mentagrophytes*. *Jurnal Analis Kesehatan*, 2-6.
- Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. (2004). Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.00.05.4.2411 tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan dan Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia. Badan POM RI.
- Kuntaman, K., Santoso, S., Wahjono, H., Mertaniasih, N. M., Lestari, E. S., Farida, H., Hapsari, M. M., & Mustakhim, M. (2011). The sensitivity pattern of extended spectrum beta lactamase producing bacteria against six antibiotics that routinely used in clinical setting. *Jurnal Indon Med Assoc*, 12.
- Lestari, I. C. (2021). Potensi herbal sebagai imunomodulator. *Jurnal Kedokteran Ibnu Nafis*, 9(2), 33-44. <https://doi.org/10.30743/jkin.v9i2.85>
- Mariana, K. P., & Siska. (2022). Kajian etnofarmasi tumbuhan obat berkhasiat sebagai antihipertensi di Desa Muara Gusik, Kutai Barat. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(2), 88-93. <https://doi.org/10.31764/lf.v3i2.8621>

- Martinus, Agustin, T., Dachlan, A. S., Effendi, E. H., & Ilmu, D. (2019). Penggunaan imunostimulan. MDVI, 46, 111-115.
- Muawanah, N., Jaudah, H., & Destania Ramadhanti, T. (2019). Pemanfaatan limbah kulit durian sebagai anti bakteri pada sabun transparan. Seminar Nasional Sains dan Teknologi FT UMJ, 1-10.
- Nugroho, R. A. (2019). Mengenal mencit sebagai hewan laboratorium (Vol. 11). Mulawarman University Press.
- Oktavian, H. I., Budayanti, N. N. S., Darwinata, A. E., & Hendrayana, M. A. (2020). Prevalensi karier Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus dan Methicillin Resistant Staphylococcus aureus mahasiswa angkatan 2016, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana. Jurnal Medika Udayana, 9(11), 37-42.
- Perdana, P. R. (2021). Review: Aktivitas imunomodulator ekstrak herba meniran (Phyllanthus niruri L.). Jurnal Farmasi Malahayati, 4(1), 44-52. <https://doi.org/10.33024/jfm.v4i1.4264>
- Priyani, R. (2020). Review: Manfaat tanaman sambiloto (Andrographis paniculata). Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan, 7, 484-490. <https://doi.org/10.33024/jikk.v7i3.2963>
- Puspitaningrum, I., Franyoto, Y. D., & Munisih, S. (2018). Aktivitas imunomodulator fraksi etil asetat daun som Jawa (Talinum paniculatum (Jacq.) Gaertn) terhadap respon imun spesifik. JIFFK: Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik, 15(2), 48. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v15i2.2566>
- Putri, C. N., Rahardhian, M. R. R., & Ramonah, D. (2022). Pengaruh metode ekstraksi terhadap kadar total fenol dan total flavonoid ekstrak etanol daun insulin (Smallanthus sonchifolius) serta aktivitas antibakteri terhadap Staphylococcus aureus. JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research, 7(1), 15. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i1.43465>
- Saroj Kumar, S., & Hemalatha, S. (2015). Extended spectrum beta lactamase (ESBL) mechanism of antibiotic resistance and epidemiology. International Journal of PharmTech Research, 7(2), 303-309.
- Sherwood, L. (2014). Introduction to human physiology (8th ed., H. O. Ong & A. A. M. DR, Eds.). EGC.
- Snitkin, E. S., Zelazny, A. M., Thomas, P. J., Stock, F., Henderson, D. K., Palmore, T. N., & Segre, J. A. (2012). Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae with whole-genome sequencing. Science Translational Medicine, 4(148), 148ra116. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004129>
- Spelman, K., Burns, J. J., Nichols, D., Winters, N., Ottersberg, S., & Tenborg, M. (2006). Modulasi ekspresi sitokin oleh obat tradisional: Tinjauan tentang imunomodulator herbal. Jurnal Immunologi Herbal, 11.
- Subhan. (2019). Mitigasi emisi gas rumah kaca dengan rimpang kunyit sekaligus pengganti insektisida sintetik. AGRITEPA, 5(2), 150-163.
- Wahyuni, W., Yusuf, M. I., Malik, F., Lubis, A. F., Indalifiany, A., & Sahidin, I. (2019). Efek imunomodulator ekstrak etanol spons Melophlus sarasinorum terhadap aktivitas fagositosis sel makrofag pada mencit jantan BALB/C. Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy), 5(2), 147-157. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2019.v5.i2.13611>

- Wise, R. I. (2023). Staphylococcus aureus infections. *Annals of Internal Medicine*, 61(4), 9. https://doi.org/10.7326/0003-4819-61-4-808_1
- World Health Organization. (2019). WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. World Health Organization.
- Yusuf, M. I., Malik, F., & Jabbar, A. (2023). Peningkatan sitokin interferon gamma tikus Wistar setelah diberikan ekstrak etanol buah Etlingera rubroloba A.D. Poulsen sebagai imunostimulator. *Media Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(2), 559-566. <https://doi.org/10.37874/ms.v8i2.738>
- Yusuf, M. M. R. A. G., Rorrong, Y. Y. A., Badaring, D. R., Aswanti, H., MZ, S. M. A., & Nurazizah. (2022). Percobaan memahami perawatan dan kesejahteraan hewan percobaan. Jurusan Biologi FMIPA Program Studi Biologi, Universitas Negeri Makassar.