

JURNAL METAMORFOSA
Journal of Biological Sciences ISSN:
2302-5697

<http://ojs.unud.ac.id/index.php/metamorfosa>

Potensi Genitri (*Elaeocarpus sphaericus* Schum.) pada Leukosit dan Struktur Jaringan Paru-Paru Tikus Wistar Induksi Virus Influenza

Potential of Genitri (*Elaeocarpus sphaericus* Schum.) on Leukocytes and Pulmonary Tissue Structure Influenza Virus Induced Wistar Rat

Cicilia Novi Primiani^{1*}, Pujiati¹, Mohammad Arfi Setiawan²

¹Prodi Pendidikan Biologi, Universitas PGRI Madiun, Jawa Timur, Indonesia

²Prodi Teknik Kimia, Universitas PGRI Madiun, Jawa Timur, Indonesia

Email: primiani@unipma.ac.id

INTISARI

Genitri (*Elaeocarpus sphaericus* Schum.) merupakan tumbuhan endemik Indonesia yang belum banyak dibudidayakan dan dimanfaatkan. Pemanfaatan genitri biasanya sebagai peneduh jalan, kayu bakar, dan bijinya untuk perhiasan. Hasil penelitian menunjukkan adanya keragaman senyawa kimia genitri yang mempunyai potensi di bidang kesehatan. Penelitian bertujuan menganalisis potensi genitri terhadap leukosit dan struktur jaringan paru-paru tikus wistar yang diinduksi virus influenza. Penelitian menggunakan pendekatan eksperimen, dengan hewan coba berupa 24 ekor tikus wistar jantan 4 kelompok perlakuan, P₀ kontrol negatif, P₁ induksi virus influenza (kontrol positif), P₂ induksi virus influenza dan diberi daun genitri, dan P₃ induksi virus influenza dan diberi biji genitri. Induksi virus hari ke-0 dan hari ke-14. Daun dan biji diberikan pada hari ke-3. Pembedahan dilakukan pada hari ke-5 dan hari ke-33. Jumlah leukosit dihitung menggunakan mikrohematokrit. Identifikasi leukosit dan struktur jaringan paru-paru dengan pewarnaan HE. Hasil penelitian menunjukkan bahwa biji genitri dapat meningkatkan jumlah sel leukosit hingga 13.000 sel/ μ L, ukuran diameter alveoli sebesar 31,48 μ m, ukuran septum alveolar 12,02 μ m.

Kata kunci: Antivirus, *Elaeocarpus Sphaericus* Schum, Genitri, Leukosit, Paru-Paru

ABSTRACT

Genitri (*Elaeocarpus sphaericus* Schum.) is an endemic plant of Indonesia that has not been widely cultivated and utilized. The use of genitri is usually as road shade, firewood, seeds for jewelry. The results showed that the diversity of chemical compounds genitri had potential for health. The aim of the study was to analyze the potential of genitri to leukocytes and lung tissue structure of wistar rats induced by influenza virus. The study used an experimental approach, with experimental animals in the form of 24 male wistar rats in 4 treatment groups, P₀ negative control, P₁ influenza virus induction (positive control), P₂ influenza virus induction and given genitri leaf, and P₃ influenza virus induction and given genitry seeds. Virus induction on day 0 and day 14. Leaves and seeds were given on the 3rd day. Surgery was performed on day 5 and day 33. The number of leukocytes were calculated using microhematocrit, and identified leukocytes and lung tissue structure staining with HE staining. The results showed that genitry seeds could increase the number of leukocytes up to 13,000 cells/ μ L, the size of the alveoli diameter was 31.48 m, the size of the alveolar septum was 12.02 m.

Keywords: Antiviral, *Elaeocarpus Sphaericus* Schum, Genitri, Leukocytes, Pulmo

PENDAHULUAN

Influenza adalah infeksi virus dengan rentang klinis penyakit mulai dari ringan sampai berat, dan termasuk komplikasi seperti *bronchitis*, *pneumonia*, dan kematian, terutama pada pasien dengan faktor resiko (Keske *et al.*, 2020). Virus influenza memiliki 2 permukaan glikoprotein utama, yaitu hemagglutinin (HA), dan neuraminidase (NA) (Chen *et al.*, 2018; Thompson *et al.*, 2020), yang berperan dalam memfasilitasi siklus hidup infeksi mulai dari mengikat hingga pelepasan virus dari reseptor pada sel *epithelial* saluran udara (Thompson *et al.*, 2020; Thompson dan Paulson, 2020). Virus influenza merupakan anggota famili Orthomyxoviridae, yang memiliki 7 genus dengan 4 jenis virus influenza, yaitu a) virus influenza A, virus influenza B, virus influenza C, virus influenza D, b) *Isavirus*, c) *Quarantavirus*, dan d) *Thogotovirus* (Asha dan Kumar, 2019; Burnham *et al.*, 2013; Lampejo, 2020; Peng *et al.*, 2017). Infeksi virus influenza A dan B bervariasi, dan memberi gejala ringan hingga infeksi pernapasan akut bahkan menyebabkan kematian (Krammer *et al.*, 2018). Beberapa kasus influenza diketahui tidak bergejala dan dapat menular tanpa terdiagnosis. Infeksi influenza terkait dengan akumulasi massif makrofag dan sel CD8⁺ T di paru-paru, kelimpahan sitokin proinflamasi, serta hemokin di paru-paru dan darah. Infeksi virus influenza juga merekrut beragam imunofenotif dari leukosit.

Penggunaan obat-obatan kimia dalam pengobatan akibat virus influenza memberikan efek samping bagi tubuh apabila dikonsumsi terlalu sering, mengingat virus influenza A dan B bersirkulasi tiap tahun. Penurunan pengobatan medis yang terjadi di masyarakat juga didukung oleh kecenderungan masyarakat untuk “*back to nature*”, yaitu dengan memanfaatkan obat-obatan herbal untuk menjaga dan meningkatkan kesehatan. Obat herbal berasal dari tanaman yang memiliki khasiat obat. Organ tumbuhan dapat digunakan sebagai obat, memiliki beragam senyawa metabolit sekunder, dapat menyembuhkan beragam penyakit, dan mudah dibudidayakan (Rijai, 2011).

Tumbuhan genitri merupakan salah satu tumbuhan lokal Indonesia yang diketahui memiliki banyak kandungan senyawa dengan manfaat baik bagi kesehatan tubuh. Kompleks senyawa yang terkandung dalam daun, buah/biji antara lain geranin, 3-4-5 trimetoksi geranin, grandisinin, *quercetin*, alkaloid, glikosida, saponin, fenolik, fitosterol, flavonoid, dan tanin (Singh *et al.*, 2015; Tripathy *et al.*, 2016). Kulit buah genitri mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, antosianin, tanin, fenol, dan saponin yang diketahui berpotensi sebagai bahan antioksidan (Hardainiyani, *et al.*, 2015; Miao *et al.*, 2016). Tumbuhan genitri dapat dilihat pada Gambar 1. Bahan alam sebagai agen antioksidan dan antimikroba alami dapat dikembangkan menjadi obat yang lebih aman daripada obat sintetik (Verma, 2017). Kandungan fitokimia tumbuhan genitri seperti pada Tabel



Gambar 1. Tumbuhan genitri. a) Daun genitri tersusun selang-seling dengan pertulangan daun menyirip dan permukaannya halus; b) Buah genitri matang berwarna biru keunguan, struktur keras. (Sumber: Dokumentasi Pribadi)

Tabel 1. Fitokimia genitri dan manfaatnya

Bagian	Kandungan	Manfaat	Rujukan
Daun	Rutin	Sebagai agen antibakteri	(Farahani dan Taghavi, 2018)
	Asam galat, hidrokuinon, urolithin M-5, 2,4-asam dihidroksi benzoat, 3,5-dihidroksi-4-asam metoksi benzoat, corilagin, <i>chebulagic acid</i> , <i>shikimic acid</i>	Melawan aktivitas virus influenza	(Dao <i>et al.</i> , 2019)
Biji	Fenol, flavonoid	Sebagai antioksidan	(Bhatt dan Dahal, 2019)
	Steroid, tanin, glikosida, alkaloid, quinon, koumarin	Sebagai antioksidan	(Dalei dan Sahoo, 2016)
	<i>Quercetin</i> , fitosterol, rudrakin, dan elaeocarpidin	Sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-hipertensi	(Dubey, 2018)
	<i>Isoquercetin</i> , <i>quercetin</i> , asam ellagik dan PGG	Dapat menghambat replikasi virus Varicella-Zoster	(Bae <i>et al.</i> , 2017)
	<i>Quercetin</i>	Menghambat fusi sel virus influenza, menghambat enzim polymerase, protease, antioksidan, anti-inflamasi, anti-hipertensi, antimikroba, antiaterogenik, dan anti-kanker	(Bachmetov <i>et al.</i> , 2012; Kim <i>et al.</i> , 2020; Wu <i>et al.</i> , 2016)
	Triterpenoid, tanin seperti geranin dan 3, 4, 5-trimetoksi geraniin, indolizilidine, grandisine, rudrakin, flavonoid, <i>quercetin</i> dan derivat asam ellagik	Sebagai fitokimia, polifenol dan antioksidan	(Jain <i>et al.</i> , 2016; Muthuswamy dan Senthamarai, 2014)
	Indolizin alkaloid	Sebagai agen kemoterapi untuk kanker, diabetes, infeksi virus, dan penurunan imunitas	(Jawla dan Rai, 2016)
	Total polifenol	Sebagai antioksidan	(Saravanan dan Parimelazhagan, 2014)

Senyawa kimia yang terdapat pada genitri menjadi dasar berbagai farmakologi dan obat-obatan kimia, seperti triterpenoid, geranin dan 3, 4, 5-trimetoksi geraniin, indolizilidine, grandisine, rudrakin, flavonoid, dan *quercetin* (Jain *et al.*, 2016), serta derivat asam ellagik yang

diketahui sebagai fitokimia, polifenol dan antioksidan (Muthuswamy dan Senthamarai, 2014). Flavonoid dan tanin merupakan komponen fenol yang menjadi kelompok utama fenolik tumbuhan, yang berfungsi sebagai

pembersih radikal dan antioksidan utama. Ekstrak genitri mengandung bahan aktif yang merupakan komposisi untuk mencegah dan mengobati infeksi virus alfa-herpes (Kang dan Park, 2019). Obat herbal tumbuhan genitri dapat menjadi komponen obat pasien dengan reaktivasi hepatitis yang kronis (Philips *et al.*, 2018).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang diperlukan antara lain daun dan biji genitri masing-masing 159 gram, 8 vaksin (*vaxigrip trivalent*) (Petrović *et al.*, 2018; Yim *et al.*, 2012), 24 ekor tikus wistar jantan umur 3-5 bulan, pelet susu A, sekam (Puspitasari, 2015), kapas (Afrianti *et al.*, 2017), formalin 10%, parafin cair, *xylene*, xilol (Santoso *et al.*, 2020), Hematoksilin-Eosin (HE) (Apriasari *et al.*, 2013), alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 96% (Sudira *et al.*, 2019).

Metode

Pembuatan serbuk genitri

Daun dan biji genitri dikeringkan dalam *microwave* dengan suhu 60 °C dan selanjutnya dihaluskan menggunakan blender. Ketentuan dosis menurut Chinese pharmacopoeia 2015 untuk tikus adalah 0,25 - 1 gram/kg berat badan. Serbuk daun dan biji untuk bahan uji 1 gram dilarutkan dalam 6 mL akuades untuk setiap ekor tikus (Hohakay *et al.*, 2019; Salim *et al.*, 2018).

Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba

Tikus wistar dipelihara dalam kandang pemeliharaan, dengan prosedur pemeliharaan standar. Pemberian pakan dan minum secara *ad libitum*. Aklimatisasi dilakukan selama 7 hari (Afrianti *et al.*, 2017) sebelum perlakuan.

Induksi virus dari vaksin (*vaxigrip trivalent*) sebanyak 0,1 mL intra muscular pada tikus perlakuan P₀ (kontrol negatif), P₁ induksi virus influenza (kontrol positif), P₂ induksi virus influenza dan diberi daun genitri, dan P₃ induksi

virus influenza dan diberi biji genitri. Induksi virus dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-14 (Carolina, 2019). Pemberian daun dan biji genitri

menggunakan metode *oral gavage* hari ke-3 setelah induksi virus. Pembedahan dilaksanakan pada hari ke-5 dan hari ke-33. Pembuatan preparat darah dan paru-paru menggunakan metode parafin dan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Struktur jaringan darah dan paru-

paru dianalisis menggunakan mikroskop optilab dengan indikator jumlah leukosit, persentase jenis leukosit, diameter paru-paru, dan ketebalan septum alveolar paru-paru.

HASIL

Struktur jaringan darah

Perhitungan jumlah leukosit pada setiap darah hewan coba dilakukan dengan mikrohematokrit. Hasil perhitungan jumlah leukosit kemudian dimasukkan ke dalam rumus berikut

$$n \times \frac{p}{v}$$

v

n : jumlah leukosit yang ditemukan

p : pengenceran yang digunakan

v : volume 4 kamar hitung yaitu masing-masing 0,1 mm³

Data hasil perhitungan jumlah leukosit tikus dapat dilihat pada Tabel 2 yang memperlihatkan bahwa jumlah leukosit tikus mengalami peningkatan dengan jumlah leukosit tertinggi pada tikus P₃. Hari ke-33 tampak jumlah leukosit tikus lebih sedikit dibandingkan hasil pengamatan di hari ke-5. Pengamatan jumlah leukosit disertai identifikasi jenis leukosit. Persentase jenis leukosit dapat dilihat pada Tabel 3 yang diketahui bahwa persentase jenis leukosit terbanyak adalah jenis neutrofil segmen. Monosit tidak ditemukan pada darah tikus yang dibedah di hari ke-5. Gambar jenis leukosit dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 2. Jumlah leukosit pada hari perlakuan Rata-Rata Leukosit

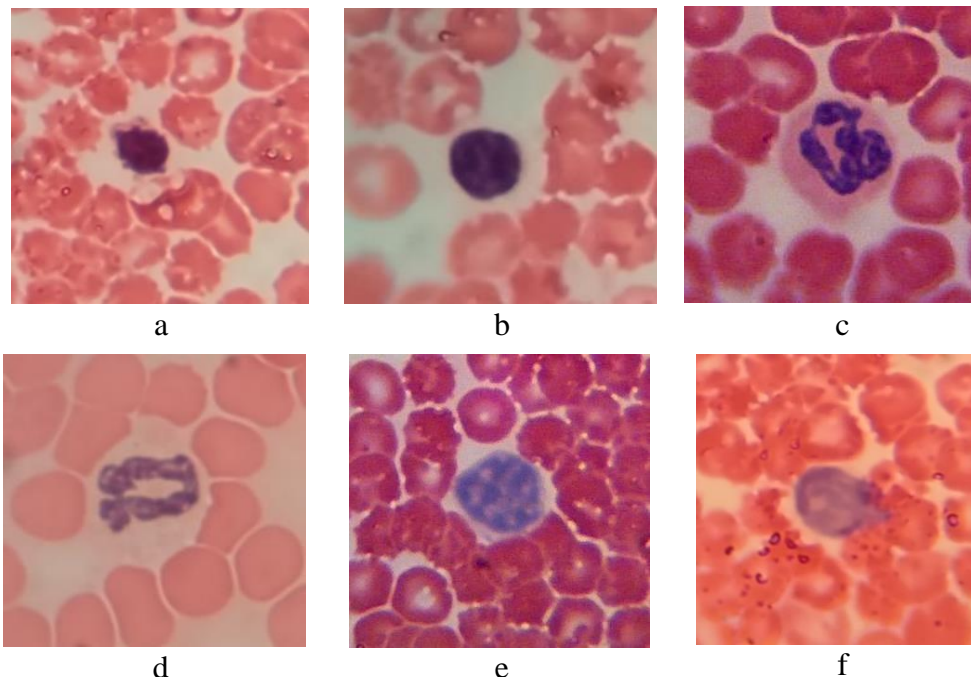
Perlakuan	(sel/μL)		Delta (sel/μL)
	Hari ke-5	Hari ke-33	
P0	4.717	2.325	2.392 (-)
P1	12.983	5.025	7.958 (-)
P2	17.192	7.892	9.300 (-)
P3	17.800	8.347	9.458 (-)

Tabel 3. Persentase jenis leukosit pada hari perlakuan

Hari ke-	Perlakuan	Jenis Leukosit (%)					
		B	E	NS	NB	L	M
5	P0	0	0	0,33	0	0,33	0
	P1	0,67	5	82,67	11,67	0	0
	P2	0,67	5,33	70	24,33	0	0
	P3	0,67	8,33	62,33	28,67	0	0
33	P0	0	0	0,67	0,33	0,33	0
	P1	1,67	0	0,67	0	0	0,33
	P2	3	6	9,67	1,33	0,33	0
	P3	3,33	0	4,67	2	1,33	3

Keterangan:

- P₀ : Perlakuan kontrol (tidak diberi perlakuan)
P₁ : Perlakuan dengan injeksi 0,1 ml virus influenza
P₂ : Perlakuan dengan injeksi 0,1 ml virus influenza dan pemberian serbuk daun genitri dosis 1 gram
P₃ : Perlakuan dengan injeksi 0,1 ml virus influenza dan pemberian serbuk biji genitri dosis 1 gram
(-) : Berkurang
B : Basofil
E : Eosinofil
NS : Neutrofil Segmen
NB : Neutrofil Batang
L : Limfosit
M : Monosit

**Gambar 2.** Jenis leukosit.

a) Basofil; b) Eosinofil; c) Neutrofil segmen; d) Neutrofil batang; e) Limfosit; f) Monosit.
(Gambar diperoleh dari preparat apusan darah yang diwarnai dengan pewarnaan HE, dan diamati menggunakan mikroskop cahaya binokuler perbesaran 1000×)

Struktur jaringan paru-paru

Pengaruh pemberian suatu bahan terhadap tubuh, dapat dilihat pada beberapa organ, salah satunya adalah paru-paru. Bagian paru-paru yang diukur adalah diameter alveoli dan tebal *septum alveolar*. Data diameter terdapat pada Tabel 4 dan ketebalan *septum alveolar* terdapat pada Tabel 5. Tabel 4, tampak bahwa diameter alveoli mengalami perubahan, pada kelompok perlakuan P₃. Pada pembedahan hari ke-5 diameter alveoli tampak menyempit, dan diameter alveoli tampak mendekati ukuran normal pada pembedahan hari ke-33. Ketebalan *septum alveolar* seperti terdapat pada Tabel 5.

Tabel 5 menunjukkan bahwa *septum alveolar* tikus yang dibedah pada hari ke-33 lebih tipis dibandingkan pada pembedahan hari ke-5. Perubahan terkecil terjadi pada kelompok perlakuan P₃. Hasil pengamatan dari kedua pembedahan memperlihatkan adanya perbedaan diameter alveoli dan ketebalan *septum alveolar*. Virus influenza menyerang saluran pernapasan, terutama pada jaringan paru-paru. Pengamatan pada paru-paru dari tikus yang dibedah pada hari ke-5 menunjukkan adanya inflamasi sel, infiltrasi leukosit, kongesti, hemoragi, yang merupakan indikator terjadinya infeksi influenza. Paru-paru tikus normal dan terinfeksi virus influenza dapat dilihat pada Gambar 3.

Tabel 4. Diameter alveoli pada hari perlakuan

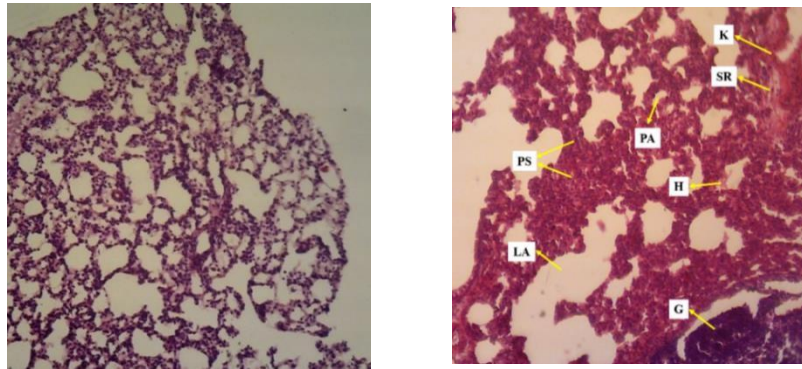
Perlakuan	Rata-rata diameter (μm)			Delta (μm)
	Hari ke-5		Hari ke-33	
P ₀	71.94	81.14	9.2 (+)	
P ₁	62.96	77.74	14.78 (+)	
P ₂	55.23	80.14	24.91 (+)	
P ₃	46.59	78.07	31.48 (+)	

Tabel 5. Ketebalan *septum alveolar* pada hari perlakuan

Perlakuan	Rata-rata ketebalan (μm)			Delta (μm)
	Hari ke-5	Hari ke-33		
P ₀	12.06	14.97	2.91 (+)	
P ₁	18.54	14.86	3.68 (-)	
P ₂	23.26	14.20	9.06 (-)	
P ₃	26.53	14.50	12.02 (-)	

Keterangan:

- P₀ : Perlakuan kontrol (tidak diberi perlakuan)
 P₁ : Perlakuan dengan injeksi 0,1 ml virus influenza
 P₂ : Perlakuan dengan injeksi 0,1 ml virus influenza dan pemberian serbuk daun genitri dosis 1 gram
 P₃ : Perlakuan dengan injeksi 0,1 ml virus influenza dan pemberian serbuk biji genitri dosis 1 gram
 (-) : Berkurang
 (+) : Bertambah



Gambar 3. Struktur paru-paru dengan pewarnaan HE perbesaran 100x. a) Paru-paru normal. b) Paru-paru tikus diinduksi virus influenza tampak adanya kongesti, hemoragi, infiltrasi sel radang, penyempitan alveoli, dan pelebaran alveoli.

(Keterangan: K = Kongesti; H = Hemoragi; G = Granulosoma; SR = Sel radang; PS = Penebalan septum alveolar; PA = Penyempitan alveoli; LA = Pelebaran alveoli.)

Berdasarkan Gambar 3, tampak bahwa paru-paru tikus yang terinfeksi virus influenza mengalami perubahan struktur, serta mengalami inflamasi sel, granulosoma, kongesti, hemoragi, dan infiltrasi leukosit. Paru-paru tikus terinfeksi virus influenza mengalami penebalan *septum alveolar*. Kantung alveoli tampak mengecil, sehingga hampir tidak terlihat adanya kantung alveoli normal. Infiltrasi leukosit juga terjadi di paru-paru sebagai salah satu bentuk perlawanan terhadap virus influenza.

PEMBAHASAN

Jumlah dan jenis leukosit

Pengamatan pada darah tikus pembedahan hari ke-5, tampak jumlah leukosit P₁, P₂, dan P₃ jauh lebih tinggi dibandingkan tikus normal. Pembedahan hari ke-33 menunjukkan jumlah total leukosit tikus pada semua perlakuan berada dalam jumlah normal, yaitu sekitar 2.000 – 10.000 sel/mm³. Hal ini menunjukkan adanya penurunan kadar leukosit dibandingkan hari ke-5. Jenis leukosit tikus yang dibedah pada hari ke-33 juga masuk ke dalam kadar yang masih normal. Penurunan kadar leukosit, terutama neutrofil pada hari ke-33 terjadi akibat pergerakan neutrofil yang menjauhi tempat terinfeksi, sedangkan pada hari ke-5 neutrofil mengalami peningkatan. (Susilawati *et al.*, 2020).

Perlakuan induksi virus ditambah dengan pemberian biji genitri memperlihatkan peningkatan jumlah leukosit. Persentase

neutrofil kelompok perlakuan P₁ hingga P₃ meningkat, sedangkan basofil, eosinofil, dan limfosit rendah. Jenis leukosit paling banyak ditemui adalah neutrofil segmen. Hasil penelitian Han *et al.*, (2020) menyatakan bahwa jumlah limfosit, eosinofil, basofil, menurun, sedangkan jumlah indeks delta neutrofil (granulosit *immature*), rasio neutrofil ke limfosit, meningkat pada penderita influenza.

Jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan yang diberi serbuk daun dan biji genitri lebih tinggi dibandingkan neutrofil pada kelompok perlakuan induksi virus influenza. Peningkatan neutrofil terbanyak terjadi pada kelompok perlakuan yang diberi serbuk biji genitri. Peningkatan jumlah neutrofil menjadi salah satu gambaran aktivitas imunitas nonspesifik dan fungsi fagositosis makrofag mononuklear yang meningkat (Sharma dan Rangari, 2016). Neutrofil menjalani rangkaian langkah secara berurutan untuk teraktivasi penuh hingga degranulasi dan mampu melaksanakan merusak oksidatif (Bardoel *et al.*, 2014).

Suatu bahan alam yang dimasukkan ke dalam tubuh akan mengaktifasi sel fagosit (Nair *et al.*, 2019). Sel fagosit berubah menjadi makrofag, yang bekerja dalam 2 hal, yaitu meningkatkan aktivitas fagositosis dan melepas mediator imunitas seperti sitokin dan interleukin. Aktivitas fagositosis akan membersihkan patogen dari tubuh. Interleukin merupakan salah satu jenis kemoatraktan neutrofil (Kirsebom *et*

al., 2019), yang menyebabkan sel neutrofil bermigrasi ke situs terinfeksi.

Bagian tubuh tumbuhan yaitu akar, batang, daun, biji, buah, dan bunga berpotensi sebagai imunomodulator berperan dalam mengatasi infeksi (Jandú *et al.*, 2017), inflamasi, dan imunodefisiensi dengan efeknya pada beragam tipe sel melalui sitokin dan interleukin. Imunomodulator merupakan bahan kimia yang dapat bekerja pada sistem. Tumbuhan genitri terindikasi mengandung unsur kimia seperti karbohidrat, protein (Joshi *et al.*, 2012), alkaloid, flavonoid, glikosida, asam lemak, tannin, triterpenoid, steroid, saponin, derivat asam ellagik, dan komponen sitotoksik. Kompleks senyawa yang terkandung dalam daun, buah/biji antara lain geranin, 3-4-5 trimetoksi geranin, grandisinin, *quercetin*, alkaloid, glikosida, saponin, fenolik, fitosterol, flavonoid, dan tanin (Singh *et al.*, 2015; Tripathy *et al.*, 2016). Kandungan senyawa steroid tumbuhan genitri dapat dijadikan antibakteri, membantu banyak aktivitas obat-obatan, *pharmaceutics*, dan agrokimia serta diketahui meningkatkan respon imun dengan baik (Patel dan Savjani, 2015).

Biji genitri mengandung asam kafein, *quercetin*, fitosterol, rudrakin, elaeocarpidin (Dubey, 2018), triterpenoid, tanin seperti geranin dan 3, 4, 5-trimetoksi geraniin, indolizilidina, grandisine, rudrakin, flavonoid, dan derivat asam ellagik, yang berfungsi sebagai antioksidan (Jain *et al.*, 2016; Muthuswamy dan Senthamarai, 2014). Daun genitri mengandung asam galat, hidrokuinon, urolithin M-5, 2,4-asam dihidroksi benzoat, 3,5-dihidroksi-4-asam methoxybenzoat, corilagin, *chebulagic acid*, *shikimic acid* (Dao *et al.*, 2019). Kandungan tersebut diduga berpotensi sebagai senyawa imunomodulator.

Senyawa saponin, tanin, alkaloid, dan flavonoid merupakan salah satu komponen yang berperan sebagai agen imunomodulator (Yusuf *et al.*, 2020). Alkaloid dapat meningkatkan jumlah granulosit (Farias *et al.*, 2011), serta meningkatkan dan memperbaiki fungsi imun (Behl *et al.*, 2021). Kandungan flavonoid mampu mengaktivasi sel *Natural Killer* (sel NK) untuk menstimulus produksi IFN- γ yang berperan dalam imunitas seluler non spesifik

sebagai sitokin utama. Produksi IFN- γ dapat meningkatkan aktivitas fagositosis oleh makrofag secara cepat dan efisien (Susilawati *et al.*, 2020; Yusuf *et al.*, 2020). Tujuan pengobatan inflamasi adalah menekan laju aktivitas sel inflamasi atau mencegah produksi mediator terjadinya inflamasi (Shu *et al.*, 2013). Biji genitri mengandung asam kafein, *quercetin*, fitosterol, rudrakin, elaeocarpidin yang berfungsi sebagai antiinflamasi (Dubey, 2018).

Struktur jaringan paru-paru

Berdasarkan Tabel 4 diameter alveoli, tampak bahwa pada hari ke-5 diameter alveoli tikus P₁, P₂, dan P₃ lebih kecil dibandingkan P₀. Hari ke-33, diameter alveoli kembali mendekati ukuran normal, hal tersebut terjadi perbaikan diameter alveoli pada seluruh kelompok dengan hasil perbaikan terbesar terjadi pada kelompok P₃.

Tabel 5 menunjukkan bahwa pada pembedahan hari ke-5, kelompok perlakuan P₁, P₂, dan P₃ mengalami penebalan septum alveolar. Penebalan terbesar terjadi pada kelompok perlakuan P₃, kemudian diikuti oleh kelompok P₂. Penebalan septum alveolar pada pembedahan hari ke-5 menurun pada hari ke-33. Penurunan ketebalan septum alveolar terbesar terjadi pada kelompok perlakuan P₃. Kelompok perlakuan P₀ menunjukkan sedikit penebalan pada hari ke-33, karena sel-sel penyusun jaringan paru-paru P₀ dapat beregenerasi secara normal. Kelompok perlakuan P₂ mengalami perbaikan setelah P₃. Pengamatan struktur jaringan paru-paru hewan coba yang dibedah hari ke-33, tampak adanya infiltrasi sel radang, kongesti dan hemoragi telah berkurang dibandingkan saat pembedahan hari ke-5. Pada hari ke-5, rata-rata septum alveolar tampak menebal. Infiltrasi sel radang pada paru-paru menyebabkan terjadinya penebalan septum alveolar dan ruang alveoli menyempit (Jung *et al.*, 2010). Kesembuhan terbaik terjadi pada P₃, yaitu kelompok perlakuan tikus yang diinduksi virus influenza dan pemberian serbuk biji genitri.

Hasil pengamatan struktur jaringan paru-paru P₁, diketahui bahwa virus influenza menyebabkan terjadinya infiltrasi leukosit ke dalam paru-paru, terutama jenis neutrofil.

Neutrofil bekerja melalui fagositosis, degranulasi, *reactive oxygen species* (ROS), dan produksi sitokin (George *et al.*, 2021). Sel fagosit berubah menjadi makrofag, yang bekerja dalam 2 hal, yaitu meningkatkan aktivitas fagositosis dan melepas mediator imunitas seperti sitokin dan interleukin. Aktivitas fagositosis akan membersihkan patogen dari tubuh. Interleukin merupakan salah satu jenis kemoatraktan neutrofil (Kirsebom *et al.*, 2019), yang menyebabkan sel neutrofil bermigrasi ke situs terinfeksi. Struktur jaringan paru-paru hewan coba terinfeksi virus influenza memperlihatkan adanya kerusakan berupa kongesti dan hemoragi.

Infiltrasi leukosit disebabkan oleh adanya pengerahan neutrofil ke paru-paru selama *syndrome distress* pernapasan akut. Keberadaan neutrofil selama infeksi virus pernapasan terjadi bahwa pengerahan dan aktivasi neutrofil dapat meningkatkan patologi jaringan dan menyebabkan penyakit (Johansson dan Kirsebom, 2021). Aktivasi dan pengumpulan neutrofil selama infeksi virus bermanfaat bagi inang, dengan berkontribusi dalam pertahanan inang atau keberadaannya menjaga efek inflamasi lokal, serta menyebabkan kerusakan dan penyakit (Galani dan Andreacos, 2015; Schönrich dan Raftery, 2016). Aktivasi neutrofil merupakan proses yang terjadi sepanjang waktu selama pengerahan (Amulic *et al.*, 2012). Adanya neutrofil di dalam paru-paru terkait dengan kerusakan selama infeksi virus. Neutrofil terdeteksi di paru-paru dan atau *bronchoalveolar* mencit, tikus dan manusia setelah terinfeksi virus saluran pernafasan (Camp dan Jonsson, 2017). Kerusakan sel-sel epitel saluran pernafasan mengerahkan sel-sel imun seperti neutrofil, monosit, dan makrofag (Klomp *et al.*, 2020).

Genitri yang mengandung komponen fenolik cenderung menunjukkan khasiat antioksidan sebagai pencegah radikal bebas (Manoharan *et al.*, 2019). Kehadiran komponen fenolik memberikan kemampuan aktivitas antioksidan yang kuat dan sangat berpotensi sebagai sumber antioksidan alami (Okselni *et al.*, 2018). Komponen fenolik cenderung menunjukkan khasiat antioksidan sebagai pembersih oksigen, dekomposer peroksida, mencegah radikal bebas, serta membantu anti-

tumor, antibakteria, antivirus, antimutagen, dan proteksi kardio (Manoharan *et al.*, 2019).

Quercetin pada genitri tergolong flavonoid makanan yang sangat melimpah, dengan efek antioksidan, anti-inflamasi, anti-hipertensi, antimikroba, antiaterogenik, dan anti-kanker (Kim *et al.*, 2020). Aktivitas antivirus dari *quercetin* dalam melawan spektrum luas strain virus influenza ditunjukkan melalui interaksinya dengan protein hemaglutinin influenza, dengan menghambat fusi sel virus (Wu *et al.*, 2016). *Quercetin* mempunyai efek antivirus dalam menghambat polimerase, protease (Bachmetov *et al.*, 2012), transkriptase balik, menekan DNA girase, dan mengikat protein kapsid virus.

Kompleks senyawa yang terkandung dalam daun, buah, biji antara lain geranin, 3-4-5 trimetoksi geranin, grandisinin, *quercetin*, alkaloid, glikosida, saponin, fenolik, fitosterol, flavonoid, dan tanin (Singh *et al.*, 2015; Tripathy *et al.*, 2016) serta rudrakin, elaeocarpidin (Dubey, 2018). Senyawa-senyawa tersebut memberikan efek anti inflamasi yang dapat mencegah terjadinya kerusakan sel.

KESIMPULAN

Serbuk biji genitri memberikan pengaruh yang paling baik terhadap struktur jaringan darah dan paru-paru tikus wistar diinduksi virus influenza. Serbuk biji genitri dapat meningkatkan jumlah sel leukosit 13.000 sel/ μ L, memperbaiki ukuran diameter alveoli sebesar 31,48 μ m dan ukuran septum alveolar sebesar 12,02 μ m.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Kemendikbudristek yang telah memberikan dukungan dana dalam pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti, R., P. Ramadheni, and P.N. Irsanti. 2017. Uji Aktivitas Estrogenik Ekstrak Etanol Jintan Hitam (*Nigella Sativa* L.) Terhadap Perkembangan Uterus Tikus Putih Betina, *sCIENTIA*, 7(1): 49–55.
- Amulic, B., C. Cazalet, G.L. Hayes, K.D. Metzler, A. Zychlinsky. 2012. Neutrophil Function: From Mechanisms to Disease,

- The Annual Review of Immunology*, 30: 459–489.
- Apriasari, M.L., A.N. Carabelly, and G.T. Andini. 2013. Ekstrak Metanol Batang Pisang Mauli (*Musa Sp.*) Dosis 125-1000 Mg/Kg BB Tidak Menimbulkan Efek Toksik Pada Hati Mencit (*Mus Musculus*), *Jurnal Dentofasial*, 12(2): 81–85.
- Asha, K., and B. Kumar. 2019. Emerging Influenza D Virus Threat: What We Know so Far!, *Journal of Clinical Medicine* 8(2): 192.
- Bachmetov, L. M. Gal-Tanamy, A. Shapira, M. Vorobeychik, T. Giterman-Galam, P. Sathiyamoorthy, A. Golan-Goldhirsh, I. Benhar, R. Tur-Kaspa, R. Zemel. 2012. Suppression of Hepatitis C Virus by the Flavonoid Quercetin Is Mediated by Inhibition of NS3 Protease Activity, *Journal of Viral Hepatitis*, 19(2): e81–88.
- Bae, S., S.Y. Kim., M.H. Do, C.H. Lee, Y-J. Song. 2017. 1,2,3,4,6-Penta-O-Galloyl- β -D-Glucose, a Bioactive Compound in *Elaeocarpus Sylvestris* Extract, Inhibits Varicella-Zoster Virus Replication. *Antiviral Research*, 144: 266–272.
- Bardoel, B.W, E.F. Kenny, G. Sollberger, and A. Zychlinsky. 2014. The Balancing Act of Neutrophils, *Cell Host and Microbe*, 15(5): 526–536.
- Behl, T. et al. 2021. Exploring The Multifocal Role Of Phytochemicals As Immunomodulators, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133(January): 110959
- Bhatt, B.D., and P. Dahal. 2019. Antioxidant and Antimicrobial Efficacy of Various Solvent Extracts of Seed of Rudrakshya (*Elaeocarpus Ganitrus*) from Ilam District of Nepal c S. *Journal of Nepal Chemical Society*, 40(December): 11–18.
- Burnham, A.J., T. Baranovich, and E.A. Govorkova. 2013. Neuraminidase Inhibitors for Influenza B Virus Infection: Efficacy and Resistance, *Antiviral Research*, 100(2): 520–534.
- Camp, J.V, and C.B. Jonsson. 2017. A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease, *Frontiers in Immunology*, 8(May): 1–17.
- Carolina, A. 2019. The Effect of Quadrivalent Influenza Vaccine on Lung Histopathological Changes of Male Wistar Rat (*Rattus Norvegicus*). *Doctoral Dissertation*.
- Chen, Y-Q., T.J. Wohlbold, N-Y. Zheng, M. Huang, Y. Huang, K.E. Neu, J. Lee, H. Wan, K. T. Rojas, E. Kirkpatrick, C. Henry, A-K.E. Palm, C.T. Stamper, L.Y-L. Lan, D.J. Topham, J. Treanor, J. Wrammert, R. Ahmed, M.C. Eichelberger, G. Georgiou, F. Krammer, P.C. Wilson. 2018. Influenza Infection in Humans Induces Broadly Article Influenza Infection in Humans Induces Broadly Cross-Reactive and Protective Neuraminidase-Reactive Antibodies, *Cell*, 173(2): 417–29.
- Dalei, J., and D. Sahoo. 2016. Evaluation of Antimicrobial Activity and Phytochemical Screening of Epicarp and Endocarp Parts of *Elaeocarpus Ganitrus*, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 7(2): 265–269.
- Dao, N.T., Y. Jang, M. Kim, H.H. Nguyen, D. Q. Pham, Q.L. Dang, M.V. Nguyen, B.S. Yun. Q.M. Pham, J.C Kim, V.D. Hoang. 2019. Chemical Constituents and Anti-Influenza Viral Activity of the Leaves of Vietnamese Plant *Elaeocarpus Tonkinensis*. *Record of Natural Product*, 13(1): 71–80.
- Dubey, G.A. 2018. Effect of Extract of Rudraksha (*Elaeocarpus Ganitrus*) on Parkinson's Disease and Depression, *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7(12): 937–947.
- Farias, I., M.d.C. Araújo, E.S. Zimmermann, S.L. Dalmora, A.L. Benedetti, M. Alvarez-Silva, Ana C.C. Asbahr, G. Bertol, J. Farias, M.R.C. Schetinger. 2011. *Uncaria Tomentosa* Stimulates the Proliferation of Myeloid Progenitor Cells, *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1): 856–863.
- Galani, I.E., and E. Andreacos. 2015. Neutrophils in Viral Infections: Current Concepts and Caveats, *Journal of Leukocyte Biology*, 98: 557–564.
- George, S.T., J. Lai, J. Ma, H.D. Stacey, M.S.

- Miller, C.E. Mullarkey. 2021. Neutrophils and Influenza: A Thin Line between Helpful and Harmful, *Vaccines*, 9(6): 597.
- Han, Q. X. Wen, L. Wang, S. Han, Y. Shen, J. Cao, Q. Peng, J. Xu, L. Zhao, J. He, H. Yuan. 2020. Role of Hematological Parameters in The Diagnosis of Influenza Virus Infection in Patients with Respiratory Tract Infection Symptoms, *J Clin Lab Anal*, 34(5): e23191.
- Hardainiyan, S., B.C. Nandy, and K. Kumar. 2015. Elaeocarpus Ganitrus (Rudraksha): A Reservoir Plant with Their Pharmacological Effects, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 34(1): 55–64.
- Hohakay, J.J., J. Pontoh, and A. Yudistira. 2019. Pengaruh Metode Pengeringan Terhadap Kadar Flavonoid Daun Sesewanua (Clerodendron Squamatum Vahl.), *Pharmacon*, 8: 748–757.
- Jain, P.K., P. Sharma, and S.C. Joshi. 2016. Effect of Elaeocarpus Ganitrus Roxb. on Hyperlipidemia and Liver Function of Rabbit, *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3(10): 326–33.
- Jandú, J.J.B., R.N.M. Neto, A. Zagnignan, E.M. de Sousa, M.C.A. Brelaz-de-Castro, M.T.D.S. Correia, L.C.N. da Silva. 2017. Targeting the Immune System with Plant Lectins to Combat Microbial Infections, *Frontiers in Pharmacology*, 8(October): 671.
- Jawla, S., and D.V. Rai. 2016. Pharmacognostic Studies on Rudraksh (Elaeocarpus Angustifolius Blume) Fruit, *Advances in Biological Research*, 10(6): 382–387.
- Johansson, C., and F.C.M. Kirsebom. 2021. Neutrophils in Respiratory Viral Infections, *Mucosal Immunology*, 14(March): 815–827.
- Joshi, S., P. Gupta, N. Kumar, N. Rai, P. Gautam, A. Thapliyal. 2012. A Comprehensive Report on Therapeutic Potential of Elaeocarpus Ganitrus, *Environment Conservation Journal*, 13(3): 147–150.
- Jung, K., C.S. Lee, B.K. Kang, B.K. Park, J.S. Oh, D.S. Song. 2010. Pathology in Dogs with Experimental Canine H3N2 Influenza Virus Infection, *Research in Veterinary Science*, 88(3): 523–527.
- Kang, S.C., and D.W. Park. 2019. Pharmaceutical Composition for Preventing and Treating Alpha Herpes Virus Infection, Containing, As Active Ingredient, Elaeocarpus Sylvestris Extract or Fraction Thereof, *Patent Application Publication*, 1: 1–12.
- Keske, S., N.T. Mutters, C. Tsioutis, Ö. Ergönül. 2020. Influenza Vaccination Among Infection Control Teams: A EUCIC Survey Prior to COVID-19 Pandemic, *Vaccine*, 38(52): 8357–8361.
- Kim, C.H., J-E. Kim, and Y-J. Song. 2020. Antiviral Activities of Quercetin and Isoquercitrin Against Human Herpesviruses, *Molecules* 25(10): 2379.
- Kirsebom, F.C.M. F. Kausar, R. Nuriev, S. Makris, C. Johansson. 2019. Neutrophil Recruitment and Activation Are Differentially Dependent on MyD88 / TRIF and MAVS Signaling during RSV Infection, *Mucosal Immunology*, 12(June): 1244–1255.
- Klomp, M., S. Ghosh, S. Mohammad, and M.N. Khan. 2020. From Virus to Inflammation, How Influenza Promotes Lung Damage, *Journal of Leukocyte Biology*, 110(1): 115–122.
- Krammer, F. G.J.D. Smith, R.A.M. Fouchier, M. Peiris, K. Kedzierska, P.C. Doherty, P. Palese, M.L. Shaw, J. Treanor, R.G. Webster, A. García-Sastre. 2018. Influenza, *Nature Reviews Disease Primers* 4(3): 1–21.
- Lampejo, T. 2020. Influenza and Antiviral Resistance: An Overview, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 39(7): 1201–8.
- Manoharan, A.L., S. Thamburaj, K. Muniyandi, G. Jagadeesan. 2019. Antioxidant and Antimicrobial Investigations of Elaeocarpus Tectorius (Lour.) Poir . Fruits against Urinary Tract Infection Pathogens, *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 20:101260
- Miao, L., Y. Zhang, X. Yang, J. Xiao, H. Zhang,

- Z. Zhang, Y. Wang, G. Jiang. 2016. Colored Light-Quality Selective Plastic Films Affect Anthocyanin Content, Enzyme Activities, and the Expression of Flavonoid Genes in Strawberry (*Fragaria* × *Ananassa*) Fruit, *Food Chemistry*, 207: 93–100.
- Muthuswamy, R, and R. Senthamarai. 2014. Pharmacognostical Studies on the Fruit of *Elaeocarpus*, *Phcog J*, 6(3): 72–78.
- Nair, A., D. Chattopadhyay, and B. Saha. 2019. *Plant-Derived Immunomodulators (Chapter 17)*.
- Okselni, T, A. Santoni, A. Dharma, and M. Efdi. 2018. Determination of Antioxidant Activity, Total Phenolic Content, and Total Flavonoid Content of Roots, Stem Bark, and Leaves of *Elaeocarpus Mastersii* King, *Rasayan J. Chem.*, 11(3): 1211–1216.
- Patel, S.S., and J.K. Savjani. 2015. Systematic Review of Plant Steroids as Potential Anti-Inflammatory Agents: Current Status and Future Perspectives, *The Journal of Phytopharmacology*, 4(2): 121–125.
- Peng, R., S. Zhang, Y. Cui, Y. Shi, G.F. Gao, J. Qi. 2017. Structures of Human-Infecting Thogotovirus Fusogens Support a Common Ancestor with Insect Baculovirus, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114(42): E8905–8912.
- Petrović, R. B. Bufan, N. Arsenović-Ranin, I. Živković, R. Minić, K. Radojević, G. Leposavić. 2018. Mouse Strain and Sex as Determinants of Immune Response to Trivalent Influenza Vaccine, *Life Sciences*, 207: 117–126.
- Philips, C.A., P. Augustine, and G. Padsalgi. 2018. Herbal Medicines and Reactivation of Chronic Hepatitis B Virus Infection, *Hepatitis Monthly*, 18(9): 1–4.
- Puspitasari, D. 2015. *Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (Sauropus Androgynus) Terhadap Histologi Dan Berat Ginjal Tikus (Rattus Norvegicus) Betina*. Skripsi: Jurusan Biologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
- Rijai, L. 2011. Penentuan Kriteria Ilmiah Potensi Tumbuhan Obat Unggulan, *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 1(2): 128–136.
- Farahani, A.S, and S.M. Taghavi. 2018. Rutin Promoted Resistance of Tomato against *Xanthomonas Perforans*, *European Journal of Plant Pathology*, 151(2): 527–531.
- Salim, A.N., Sumardianto, and U. Amalia. 2018. Efektivitas Serbuk Simplisia Biji Pepaya Sebagai Antibakteri Pada Udang Putih (*Penaeus Merguensis*) Selama Penyimpanan Dingin, *JPHPI*, 21(2): 188–198.
- Santoso, P., E. Cahyaningsih, and G.A.P.E. Darmayanti. 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak N-Butanol Buah Dewandaru (*Eugenia Uniflora* L.) Terhadap Gambaran Histopatologi Paru-Mencit (*Mus Musculus*) Jantan Yang Terpapar Asap Rokok, *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1): 23–27.
- Saravanan, S., and T. Parimelazhagan. 2014. In Vitro Antioxidant, Antimicrobial and Anti-Diabetic Properties of Polyphenols of *Passiflora Ligularis* Juss. Fruit Pulp, *Food Science and Human Wellness*, 3(2): 56–64.
- Schönrich, G., and M.J. Raftery. 2016. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral, *Front Immunol*, 7(September): 366.
- Sharma, A., and V. Rangari. 2016. Immunomodulatory Activity of Methanol Extract of *Adansonia Digitata* L, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(September): 1923–1927.
- Shu, M-H, D. Appleton, K. Zandi, and S. Abubakar. 2013. Anti-Inflammatory, Gastroprotective and Anti-Ulcerogenic Effects of Red Algae *Gracilaria Changii* (*Gracilariales*, *Rhodophyta*) Extract, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 61: 1–13.
- Singh, B., M.P.S. Ishar, A. Sharma, R. Arora, S. Arora. 2015. Phytochemical and Biological Aspects of Rudraksha, the Stony Endocarp of *Elaeocarpus Ganitrus* (Roxb.): A Review. *Israel Journal of Plant Sciences*, 6(2): 265–276.
- Sudira, W., M. Merdana, I.B.O. Winaya, and I.K.

- Parnayasa. 2019. Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih Yang Diberikan Ekstrak Sarang Semut Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik, *Buletin Veteriner Udayana*, 11(2): 136–46.
- Susilawati, Y., M. Moektiwardoyo, E. Halimah, I.A. Wiaksono, Z.M. Ramadhania, S.A. Prastiwi. 2020. Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Dengan Metode Induksi Bakteri Dan CBC-Diff, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(4): 303–310.
- Thompson, A.J., L. Cao, Y. Ma, X. Wang, J.K. Diedrich, C. Kikuchi, S. Willis, C. Worth, R. McBride, J.R. Yates 3rd, J.C Paulson. 2020. Human Influenza Virus Hemagglutinins Contain Conserved Oligomannose N-Linked Glycans Allowing Potent Neutralization by Lectins, *Cell Host Microbe*, 27(5): 725–735.
- Thompson, A.J., and J.C. Paulson. 2020. Adaptation of Influenza Viruses to Human Airway Receptors, *J. Biol. Chem.* 296: 1–17.
- Tripathy, S., A. Mida, and S.R. Swain. 2016. Phytochemical Screening and Thin Layer Chromatographic Studies of *Elaeocarpus Ganitrus* Seed the Magical Electromagnetic Bead (Rudraksha), *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 6(3): 16–24.
- Verma, M. 2017. Antimicrobial Activity of Crude Extracts of Some Folk Medicinal Plants Against Bacteria Causing Gastro-Intestinal Infections, *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 8(1): 57–61.
- Wu, W., R. Li, X. Li, J. He, S. Jiang, S. Liu, J. Yang. 2016. Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry, *Viruses*, 8(1): 6.
- Yim, K., B. Miles, R. Zinsou, G. Prince, M. Boukhvalova. 2012. Efficacy of Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in the Cotton Rat *Sigmodon Hispidus* Model, *Vaccine*, 30(7): 1291–1296.
- Yusuf, M.I., A. Jabbar, M. Bafadal, M.H. Malaka, F. Firdayanti, I. Sahidin. 2020. Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Spons *Callyspongia Sp.* Terhadap Fagositosis Makrofag Pada Mencit Jantan, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 5(1): 44–55.