

**EFEK EKSTRAK *Phyllanthus niruri* DALAM  
SEDIAAN FITOFARMAKA TERHADAP  
REPRODUKSI DAN MASA HIDUP *Drosophila  
melanogaster***

**EFFECT OF *Phyllanthus niruri* EXTRACT IN  
PHYTOPHARMACA ON REPRODUCTION AND LIFE  
SPAN of *Drosophila melanogaster***

**PUTU GRIASTA ASRAMA  
N111 15 066**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**EFEK EKSTRAK *Phyllanthus niruri* DALAM SEDIAAN FITOFARMAKA  
TERHADAP REPRODUKSI DAN MASA HIDUP *Drosophila  
melanogaster***

**EFFECT OF *Phyllanthus niruri* EXTRACT IN PHYTOPHARMACA ON  
REPRODUCTION AND LIFE SPAN of *Drosophila melanogaster***

SKRIPSI

Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-  
syarat untuk mencapai gelar sarjana



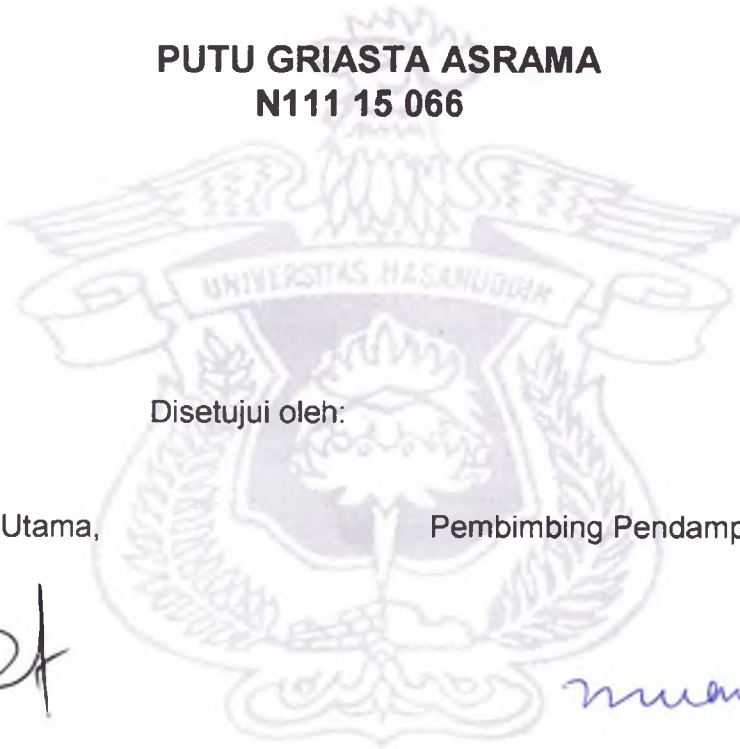
**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**EFEK EKSTRAK *Phyllanthus niruri* DALAM SEDIAAN  
FITOFARMAKA TERHADAP REPRODUKSI DAN MASA  
HIDUP *Drosophila melanogaster***

**PUTU GRIASTA ASRAMA  
N111 15 066**



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed., Ph.D., Apt.  
NIP: 19820610 200801 1 012

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.  
NIP: 19670319 199203 2 002

Pada Tanggal : 11 Agustus 2020



**SKRIPSI**  
**EFEK EKSTRAK *Phyllanthus niruri* DALAM SEDIAAN FITOFARMAKA**  
**TERHADAP REPRODUKSI DAN MASA HIDUP *Drosophila***  
***melanogaster***

**EFFECT OF *Phyllanthus niruri* EXTRACT IN PHYTOPHARMACA ON**  
**REPRODUCTION AND LIFE SPAN of *Drosophila melanogaster***

Disusun dan diajukan oleh:

**PUTU GRIASTA ASRAMA**  
**N111 15 066**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
Pada Tanggal 11 Agustus 2020  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi :

1. Ketua : Prof.Dr.rer-nat.Marianti A. Manggau, Apt.
2. Sekretaris : Firzan Nainu, S.Si.,M.Biomed.,Ph.D.,Apt.
3. Ex. Officio : Prof.Dr.Elly Wahyudin, DEA., Apt.
4. Ex. Officio : Drs. H. Hasyim Bariun, M.Si, Apt.

*muar*  
.....  
*[Signature]*  
.....  
*[Signature]*  
.....

Mengetahui,  
Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si.,M.Biomed.,Ph.D.,Apt.  
NIP. 19820610 200801 1 012



## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar, 11 Agustus 2020

Yang menyatakan,



Putu Griasta Asrama  
N111 15 066



## UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala berkat dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Efek Ekstrak *Phyllanthus Niruri* Dalam Sediaan Fitofarmaka Terhadap Reproduksi dan Masa Hidup *Drosophila Melanogaster*” ini sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi program S1 pada program studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini ada banyak pihak yang terlibat memberikan doa dan dukungan, bantuan bahkan nasehat yang tiada hentinya. Pada kesempatan yang indah ini, izinkan penulis mengucapkan terimakasih khususnya kepada :

Kedua orang tua penulis, Ayah I Gede Sumarjaya dan Ibu Ni Luh Kartini yang senantiasa mendukung penulis, selalu ada dalam setiap kondisi baik suka maupun duka, mendukung dalam pemenuhan biaya. Terimakasih untuk cintanya yang tak terhingga kepada penulis..

Penulis juga mengucapkan dengan tulus rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dosen Pembimbing penulis, Bapak Firzan Nainu Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt. sebagai Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktu,

tenaga, pikiran dan ilmunya kepada penulis menyelesaikan skripsi ini.





2. Tim Penguji, Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan bapak Drs. H. Hasyim Bariun, M.Si.,Apt. yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
3. Dekan, Wakil Dekan I, Wakil Dekan II dan Wakil Dekan III Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Penasehat Akademik yang terhormat Ibu Yulia yusrini djabir yang penulis anggap sebagai orang tua dikampus yang senantiasa memberikan bimbingan dan nasehat dari awal perkuliahan hingga penyelesaian tugas akhir.
5. Bapak/Ibu Dosen Fakultas Farmasi yang telah memberikan ilmu, nasehat, dan pengalaman selama penulis menjalani perkuliahan, juga kepada pegawai staf yang telah membantu penulis.
6. Laboran Kak Dewi dan Kak Desi yang telah membantu penulis dalam proses penelitian.
7. Sahabat christian pakadang, lucky kurniawan dan atika nadya.
8. Teman Kelapa yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu
9. Teman-teman angkatan 2015 "PO15ON" yang telah bersama-sama dengan penulis berjuang untuk meraih mimpi di Fakultas Farmasi.
10. Kawan-kawan UFRG selalu menyediakan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk sama-sama berjuang dalam proses penelitian.



Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga perlu saran dan kritik dari semua pihak. Kiranya skripsi ini dapat memberi manfaat untuk kita semua.

Makassar, 11 Agustus 2020

Putu Griasta Asrama





## ABSTRAK

**PUTU GRIASTA ASRAMA.** Efek Ekstrak *Phyllanthus niruri* Dalam Sediaan Fitofarmaka Terhadap Reproduksi dan Masa hidup *Drosophila Melanogaster* (dibimbing oleh Firzan Nainu dan Marianti A. Manggau)

Imunostimulan adalah bahan yang dapat meningkatkan kerja komponen-komponen sistem imun. Modulasi sistem imun melalui aktivitas imunostimulan membutuhkan energi yang cukup besar. Untuk memenuhi kebutuhan energi tersebut, tubuh akan menggunakan pasokan energi yang dibutuhkan oleh aktivitas lainnya seperti reproduksi, ketidak seimbangan ini dapat pula mempengaruhi masa hidup. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Phyllanthus niruri* yang telah diketahui memiliki efek imunostimulan terhadap reproduksi dan masa hidup *Drosophila melanogaster* sebagai organisme model. Pada penelitian ini kelompok perlakuan dibagi menjadi empat yaitu perlakuan pakan normal, perlakuan Ekstrak *Phyllanthus niruri* 0,1%; 1% dan 5%. Dari hasil penelitian terlihat bahwa ekstrak *Phyllanthus niruri* tidak memberikan pengaruh terhadap lokomotor *Drosophila* jantan. Pada pengujian survival diperoleh hasil bahwa pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* menurunkan masa hidup *Drosophila melanogaster* dan hal ini tergantung pada konsentrasi ekstrak yang digunakan. Pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* pada pengujian reproduksi tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap jumlah pupa yang dihasilkan *Drosophila melanogaster*

Kata kunci: Imunostimulan, *Drosophila melanogaster*, *Phyllanthus niruri*, Reproduksi dan Masa hidup.



## ABSTRACT

**PUTU GRIASTA ASRAMA.** Effects of Phyllanthus niruri Extract in Phytopharmaca Preparation on Reproduction and Life Span of *Drosophila Melanogaster* (supervised by Firzan Nainu and Marianti A. Manggau)

Immunostimulants are active compound that can increase the workings of the components of the immune system. Modulation of the immune system through immunostimulatory activity requires considerable energy. To meet these energy needs, the body will use the energy supply needed by other activities such as reproduction, this imbalance can also affect the life span. This research was conducted with the aim to determine the effect of Phyllanthus niruri extract which has been known to have immunostimulatory effects on reproduction and the life span of *Drosophila melanogaster* as a model organism In this study the treatment group was divided into four namely normal feed treatment, Phyllanthus niruri Extract 0.1% treatment; 1% and 5%. From the results of the study it was seen that the extract of Phyllanthus niruri did not influence the male locomotor *Drosophila*. In survival testing it was obtained that the administration of Phyllanthus niruri extract decreased the life span of *Drosophila melanogaster*, this depends on the concentration of the extract used. The administration of Phyllanthus niruri extract in reproductive testing did not have a significant effect on the number of pupae produced by *Drosophila melanogaster*.

Keywords: Immunostimulant, *Drosophila melanogaster*, Phyllanthus niruri, Reproduction and Life span.



# DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMAKASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Sistem imun	4
II.1.2 Sistem Imun Alamiah ( <i>Innate Immunity</i> )	4
II.1.3 Sistem Imun Adaptif ( <i>Adaptive Immunity</i> )	6
II.2 Sistem Imun <i>Drosophila melanogaster</i>	7
II.3 Klasifikasi <i>Drosophila melanogaster</i>	10
II.4 Deskripsi <i>Drosophila melanogaster</i>	11
II.5 <i>Drosophila melanogaster</i> Sebagai Hewan Model	11
II.5.1 Siklus Hidup <i>Drosophila melanogaster</i>	12
II.5.2 Uji Perilaku ( <i>Behavioral Assay</i> )	13



II.8.1 Pengujian Lokomotor	14
II.8.2 Pengujian Reproduksi	14
II.8.3 Pengujian <i>Survival Assay</i>	16
BAB III METODE KERJA	
III.1 Alat dan Bahan yang digunakan	17
III.2 Metode Uji	17
III.2.1 Penyiapan Sampel dan Hewan Uji	17
III.2.2 Pembuatan Pakan <i>Drosophila melanogaster</i>	18
III.2.3 Uji Reproduksi	18
III.2.4 Uji Survival	19
BAB IV HASIL PENELITIAN	
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
V.1 Kesimpulan	25
V.2 Saran	25
DAFTAR PUSTAKA	26
LAMPIRAN	29



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Jalur Sinyal Sistem Imun <i>Drosophila melanogaster</i> <i>Imd Pathway</i> dan <i>Toll Pathway</i> .	8
2. Siklus Hidup <i>Drosophila melanogaster</i>	18
3. Hasil Uji <i>Survival Assay</i>	20
4. Hasil Uji Lokomotor	22
5. Hasil Uji Reproduksi	23



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Skema Kerja <i>Survival Assay</i>	29
2. Skema Kerja Reproduksi	30
3. Skema Kerja Lokomotor	31
4. Skema Kerja Pembuatan Pakan <i>Drosophila melanogaster</i>	32
5. Penimbangan Kapsul Ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> Fitofarmaka	33
6. Pembuatan Pakan Yang Mengandung Ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> 0,1%; 1%; dan 5%.	34
7. Komposisi Pakan	35
8. Gambar Alat-Alat Penelitian	36
9. Hasil <i>One-Way ANOVA</i> Test	37



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Sistem imun merupakan suatu sistem dalam tubuh yang dapat melindungi tubuh dari unsur-unsur patogen, misalnya virus, bakteri, protozoa dan parasit yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia. Respon imun terhadap patogen tergantung dari kemampuan sistem imun mengenal dan melakukan reaksi yang tepat untuk menyingkirkan patogen tersebut (Kresno, 2001). Sistem imun terdiri atas imunitas nonspesifik dan spesifik. Kedua sistem imun bekerja sama dalam keseimbangan pertahanan tubuh. Disebut imunitas nonspesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroba tertentu, telah ada dan siap berfungsi sejak lahir dan mekanismenya tidak menunjukkan spesifisitas terhadap benda asing dan mampu melindungi tubuh terhadap banyak patogen potensial (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

Pada *Drosophila melanogaster* hanya terdapat sistem imunitas alamiah. Dimana sistem pertahanan tubuh alamiah (*innate immunity*). *D. melanogaster* memiliki kemiripan yang sangat besar dengan manusia. Oleh karena itu, organisme model ini telah banyak digunakan untuk menyelidiki mekanisme pengaturan sistem imun manusia pada tingkat seluler maupun molekuler. Kelebihan menggunakan *D. melanogaster*

lain biaya pemeliharaan yang relatif lebih murah siklus hidup pada *D. melanogaster* juga sangat singkat (sekitar 2-3 bulan) yang sangat





cocok untuk digunakan dalam mempelajari mekanisme penuaan atau masa hidup (Nainu, 2108). Pada *D. melanogaster* penuaan dapat dipengaruhi melalui aktivitas reproduksi. Meningkatnya aktivitas reproduksi individu jantan dalam menyuplai lalat betina dapat menurunkan kualitas hidup pada lalat jantan (Austad & Fischer, 2016).

Imunostimulan adalah bahan yang dapat meningkatkan kerja komponen-komponen sistem imun (Baratawidjaja & Rengganis, 2010). Bahan tersebut mampu memodulasi sistem imunitas manusia dengan berperan memperbaiki ketidak seimbangan sistem imun (Ediati, 2012). Pada keadaan tertentu dengan tujuan preventif maupun kuratif, manusia memerlukan imunostimulan untuk meningkatkan kualitas imun tubuh dalam menghadapi beberapa penyakit infeksi. Salah satu produk herbal yang dapat berperan sebagai imunostimulan yaitu Stimuno® (Kardinan & Kusuma, 2004). Penggunaan imunomodulator harus sesuai dengan kebutuhan, karena penggunaan yang berlebih justru akan berefek merugikan bagi sistem imun tubuh kita. Tubuhpun akan menjadi lebih sensitif dan dapat menimbulkan reaksi alergi (Ediati, 2012).

Proses reproduksi dapat mempengaruhi sistem imun ketika reproduksi meningkat maka respon imun tubuh menjadi menurun (Richner *et al.* 1995; Deerenderg *et al.* 1997; Nordling *et al.* 1998). Penurunan kerja sistem imun juga disebabkan oleh penuaan, seiring bertambahnya usia

uan imunitas tubuh melawan infeksi menurun, baik imunitas maupun imunitas seluler (Fatmah, 2006). Pertanyaan menarik



selanjutnya adalah apakah terdapat hubungan timbal balik antara sistem imun dan reproduksi maupun penuaan. Untuk menjawab pertanyaan tersebut maka penelitian ini dilakukan dengan menggunakan hewan uji lalat buah *D. melanogaster*, karena selain memiliki masa hidup yang lebih singkat, sistem imunitas alamiah *D. melanogaster* juga memiliki kemiripan yang sangat besar dengan manusia. Oleh karena itu, organisme model ini sangat cocok digunakan dalam penelitian ini.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Apakah dengan pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* dapat mempengaruhi reproduksi dan masa hidup pada *D. Melanogaster*

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* terhadap reproduksi dan masa hidup pada *D. melanogaster*.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Sistem Imun

Sistem imun merupakan suatu sistem dalam tubuh yang dapat melindungi tubuh dari unsur-unsur patogen, misalnya virus, bakteri, protozoa dan parasit yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia. Respon imun terhadap patogen tergantung dari kemampuan sistem imun mengenal dan melakukan reaksi yang tepat untuk menyingkirkan patogen tersebut (Kresno, 2001). Respon imun timbul karena adanya reaksi yang dikoordinasi sel – sel, molekul – molekul terhadap mikroba dan bahan lainnya. Sistem imun terdiri atas sistem imun alamiah dan sistem imun adaptif, kedua sistem imun ini memiliki fungsi yang sama yaitu bekerja sama dalam mempertahankan keseimbangan tubuh (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

##### II.1.1 Sistem Imun Alamiah (*Innate Immunity*)

Sistem imun alamiah sering kali disebut sistem imun nonspesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroba tertentu. Sistem imun alamiah telah tersedia dalam tubuh makhluk hidup sejak lahir dan siap berfungsi ketika ada patogen yang menyerang. Sistem imun alamiah merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroba dan dapat memberikan respon langsung. Mekanisme fisiologi sistem imun yaitu berupa komponen normal tubuh yang selalu ditemukan pada sehat



dan siap mencegah mikroba masuk ke tubuh dan dengan cepat menyingkirkan mikroba tersebut (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

Pertahanan pertama pada sistem imun alamiah yaitu pertahanan fisik atau mekanik yang meliputi kulit, selaput lendir, silia saluran nafas, batuk dan bersin. Apabila mikroba patogen dapat menembus pertahanan fisik ini, maka akan berhadapan dengan sistem pertahanan biokimia. Sekresi sebaceous, pH asam keringat, berbagai asam lemak yang dilepas kulit mempunyai efek denaturasi protein membran sel sehingga dapat mencegah infeksi yang terjadi melalui kulit. Lisozim dalam keringat, ludah dan air mata melindungi tubuh terhadap bakteri (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

Jika pertahanan mekanik dan biokimia dapat ditembus oleh mikroba maka patogen harus menghadapi garis pertahanan sistem imun alami kedua, yaitu mekanisme yang saling berinteraksi dan meliputi fagositosis, respon peradangan dan protein antimikroba (Campbell *et al.*, 2004). Komponen yang berperan dalam sistem imun non spesifik yaitu netrofil, makrofag, dan sel dendritik. Sel netrofil ini telah terdeteksi pada awal infeksi, serta beberapa hari setelah infeksi dan dianggap memiliki peran penting dalam pengendalian pertumbuhan mikobakteri. Sedangkan makrofag memiliki peran penting dalam mengeliminasi bakteri atau partikel yang masuk melalui udara (Dannenberg, 1991, Dannenberg



### II.1.2 Sistem Imun Adaptif (*Adaptive Immunity*)

Berbeda dengan kemampuan yang dimiliki oleh sistem imun alamiah, sistem imun adaptif mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama kali akan segera dikenali oleh sistem imun adaptif sehingga terjadi sensitasi sel-sel sistem imun tersebut. Benda asing yang sama, bila terbaca ulang akan dikenal lebih cepat, kemudian dihancurkan. Oleh karena sistem tersebut hanya dapat menyingkirkan benda asing yang sudah dikenal sebelumnya, maka sistem itu disebut spesifik. Untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya bagi tubuh, sistem imun adaptif dapat bekerja tanpa bantuan sistem imun alamiah. Pada umumnya terjalin kerja sama yang baik antara antibodi, komplemen, fagosit dan antara sel T-makrofag. (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

Pada imunitas humoral, sel B akan melepaskan antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraselular. Sel B atau limfosit B memiliki peran utama dalam sistem imun adaptif humoral yang berasal dari sel multipoten di sumsum tulang. Bila sel B dirangsang oleh benda asing maka akan berproliferasi kemudian berdiferensiasi dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Antibodi yang dilepas dapat ditemukan dalam serum. Fungsi utama antibodi ini ialah pertahanan

o infeksi ekstraselular, virus dan bakteri serta menetralsiasi  
a (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).



Pada imunitas selular, sel T akan mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba atau mengaktifkan sel Tc untuk memusnahkan selterinfeksi. Sel T berasal dari sel asal yang sama seperti sel B. Pada orang dewasa, sel T dibentuk di dalam sumsum tulang tetapi proliferasi dan diferensiasinya terjadi di dalam kelenjar timus. Namun 90 – 95% dari semua sel T dalam timus tersebut mati dan hanya 5 – 10% menjadi matang dan meninggalkan timus untuk masuk ke dalam sirkulasi (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

## II.2 Sistem Imun *Drosophila melanogaster*

Pada *D. melanogaster* hanya terdapat sistem imunitas alamiah. Dimana sistem pertahanan tubuh alamiah (*innate immunity*). *D. melanogaster* memiliki kemiripan yang sangat besar dengan manusia (Nainu, 2108). Pada level seluler, *Drosophila* dilindungi oleh hemosit yang dapat berupa plasmatosit, lamellosit, maupun sel-sel kristal (Lemaitre & Hoffmann, 2007; Parsons & Foley, 2016). Sistem imun humoral *D. melanogaster* yang homolog dengan manusia yaitu *Imd* dan *Toll pathway*.

*Imd pathway* adalah salah satu jalur imunitas pada *D. melanogaster* yang memiliki peranan yang sangat penting untuk melawan bakteri. *Imd pathway* memiliki fungsi untuk melawan bakteri Gram negatif. Jalur *Imd* akan diaktivasi oleh tipe peptidoglikan DAP (*meso-diaminopimelic acid*) yang umumnya terdapat pada dinding sel bakteri

negatif.

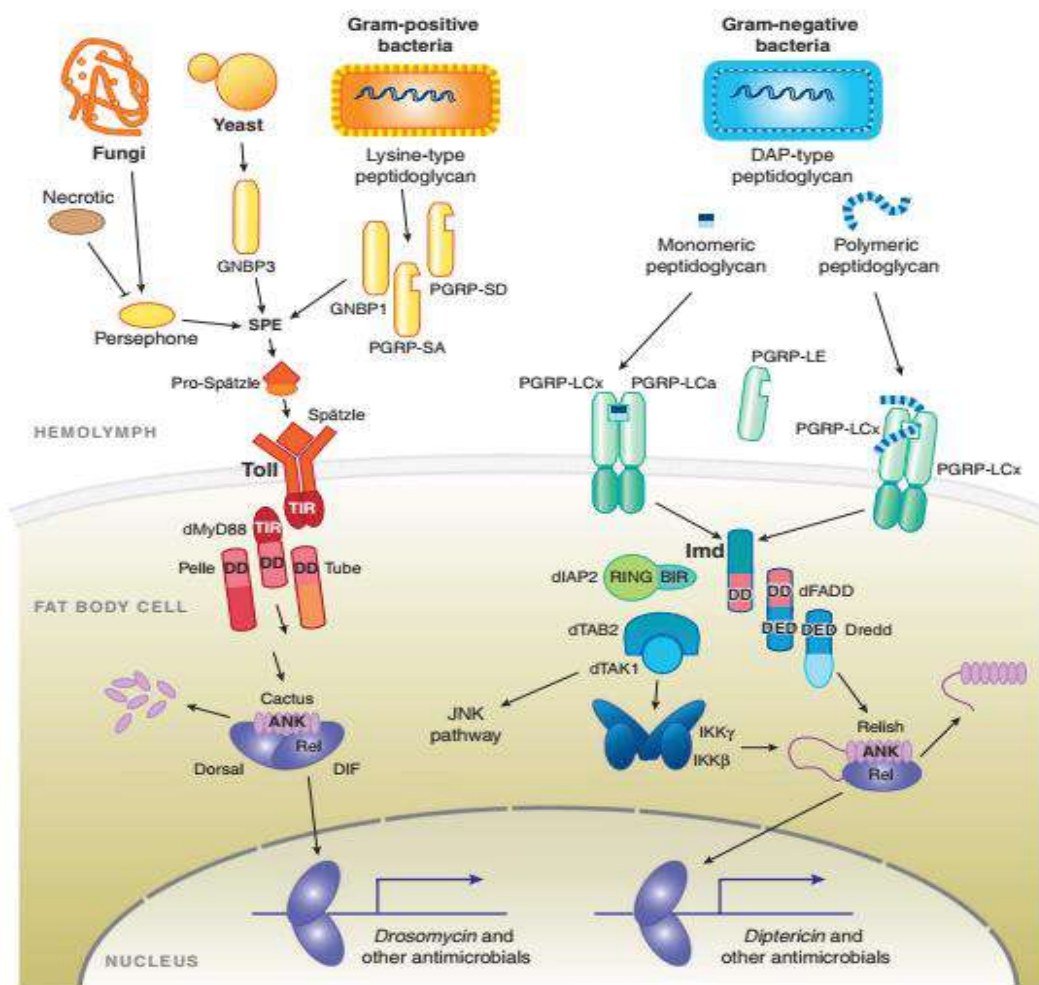




Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)



Terdapat penting yang berperan pada jalur *Imd*, PGRP-LC pada membrane plasma dan PGRP-LE terdapat pada bagian intraseluler. Ketika peptidoglikan DAP terikat pada reseptor maka jalur NF- $\kappa$ B akan diinisiasi dan menginduksi sekresi peptide antimikroba (Kleino, 2015).



**Gambar 1.** Jalur sinyal sistem imun *Drosophila melanogaster* *Imd* pathway dan *Toll* pathway (Valenne, 2011).

Pada *D. melanogaster* reseptor *Toll* merupakan reseptor yang dalam proses perkembangan embrionik dan imunitas lalat buah. t 9 reseptor *Toll* yang dikode oleh genom *D. melanogaster*



termasuk reseptor *Toll* pada *Toll pathway*. Induksi pada *Toll pathway* oleh bakteri Gram positif atau fungi akan mengakibatkan aktivasi imunitas seluler serta produksi beberapa peptida antimikroba seperti *Drosomycin*. Reseptor *Toll* akan diaktivasi ketika ligan *Spaetzle* terikat pada reseptornya dan mengaktifkan faktor NF- $\kappa$ B *Dorsal-related immunity factor* (Valenne, 2011). *Drosomycin* merupakan target utama dari respon humoral *Toll*. *Toll pathway* juga memiliki peran dalam respon imun seluler termasuk pada proses fagositosis mikroba serta enkapsulasi dan membunuh parasit. Aktivasi *Toll pathway* dimulai dari pengenalan ekstraseluler yang kemudian menginisiasi kaskade protease yang mengarah keaktivasi reseptor *Toll*. Dalam kondisi non-signaling, prodomain dari Spz menutupi daerah C-terminal Spz yang sebagian besar bersifat hidrofobik. Aktivasi akan menginduksi proteolisis yang mengakibatkan perubahan konformasi *Spaetzle*. Menariknya, prodomain tetap terkait dengan terminal C dan hanya dilepaskan ketika domain ekstraseluler *Toll* berikatan dengan kompleks. Ada dua model molekul *Spaetzle* terikat dengan reseptornya, yang pertama adalah satu dimer *Spaetzle* berikatan dengan dua reseptor *Toll*. Yang kedua adalah setiap molekul dimer *Spaetzle* akan terikat pada satu dari dua reseptor *Toll*, sehingga akan memicu perubahan konformasi dan mengaktifasi pensinyalan intraseluler (Valenne, 2011).

Setelah molekul *Spaetzle* terikat pada reseptor *Toll*, reseptor *Toll* berikatan ke protein adaptor MyD88 secara intraseluler pada domain



TIR. Selama proses ini berlangsung *MyD88*, *Tube*, kinase *Pelle*, dan sebuah protein adaptor akan bergabung dan membentuk kompleks heterotrimerik *MyD88-Tube-Pelle* melalui interaksi *death domain (DD)-mediated*. Dari kompleks oligomeric *MyD88-Tube-Pelle*, sinyal berlanjut ke fosforilasi dan degradasi factor I $\kappa$ B Cactus *Drosophila*. Pada kondisi normal, *Cactus* akan terikat pada factor transkripsi NF- $\kappa$ B *Dorsal* atau *Dif* kemudian menghambat aktivitasnya sehingga *nuclear translocation Dorsal* dan *Dif* membutuhkan degradasi molekul *Cactus*. Untuk dapat dapat terdegradasi, molekul *Cactus* harus difosforilasi. Setelah proses fosforilasi, *nuclear translocation Dorsal/Dif* akan mengaktifasi proses transkripsi beberapa target gen (Valenne, 2011).

### II.3 Klasifikasi *Drosophila melanogaster*

Klasifikasi *D melanogaster* yaitu sebagai berikut : (Lilies, 2014)

Kingdom : Animalia  
Filum : Arthropoda  
Kelas : Insecta  
Ordo : Diptera  
Famili : Drosophildae  
Genus : *Drosophila*  
Spesies : *Drosophila melanogaster*



## II.4 Deskripsi *Drosophila melanogaster*

*Drosophila* adalah genus lalat kecil, yang termasuk dalam keluarga *Drosophilidae* yang disebut "Lalat buah". Diseluruh dunia genus ini ada sekitar 1.500 spesies yang sangat beragam dalam penampilan, perilaku, dan habitat dalam berkembang biak. Salah satu spesies *Drosophila* khususnya *D. melanogaster*, telah banyak digunakan dalam penelitian genetika dan merupakan organisme model umum dalam perkembangan biologi. *D. melanogaster* merupakan serangga kecil yang memiliki ukuran sekitar 3 mm. Pada umumnya siklus hidup *Drosophila* sangat pendek yaitu sekitar 3 minggu, kultur *Drosophila* harus disimpan dalam suhu kamar yang berkisar pada suhu 20°C – 25°C. Umumnya ukuran *Drosophila* betina lebih besar dibandingkan dengan *Drosophila* jantan. *Drosophila* jantan dan betina dapat dibedakan melalui abdomennya, pada *Drosophila* betina terdapat garis gelap dan terang sedangkan pada *Drosophila* jantan berwarna gelap penuh (Partavi, 2009).

## II.5 *Drosophila melanogaster* Sebagai Hewan Model

*D. melanogaster* merupakan spesies serangga dalam ordo Diptera dan famili Drosophilidae. Secara genetik *D. melanogaster* memiliki kemiripan sebesar 75% dengan manusia (Nainu, 2018). Selain itu, *Drosophila* juga telah digunakan secara luas untuk menjelaskan berbagai fenomena biologis yang terdapat pada manusia, dimulai dari peran s, fagositosis dan imunitas. Secara eksperimen, *Drosophila* beberapa keuntungan yaitu sangat mudah dipelihara dan biaya



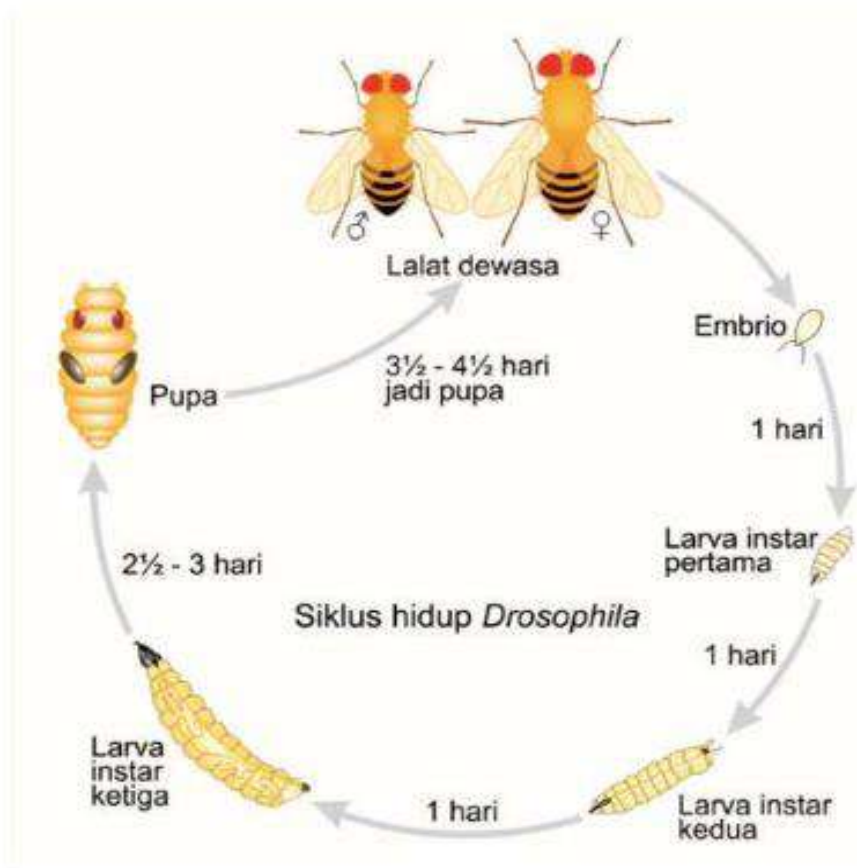
pemeliharaan yang relatif murah jika dibandingkan dengan hewan model seperti tikus dan mencit (Giacomotto & Ségalat, 2010; Pandey & Nichols, 2011; Strange, 2016). *Drosophila* memiliki masa hidup yang sangat singkat yaitu (sekitar 2-3 bulan) sehingga sangat cocok digunakan untuk mempelajari mekanisme penuaan (*aging*). Selain itu, *Drosophila* betina dapat menghasilkan 30-50 telur perhari, dalam waktu sekitar 10 hari dapat berkembang menjadi lalat dewasa, dengan demikian *Drosophila* dapat memudahkan peneliti dalam memperoleh hasil eksperimen dengan populasi pengujian yang sangat besar (Nainu, 2018).

## II.6 Siklus Hidup *Drosophila melanogaster*

*Drosophila* memiliki masa hidup sekitar 2-3 bulan, dimana usia tersebut relatif sangat singkat dibandingkan dengan tikus, mencit, kelinci ataupun manusia. Walaupun demikian *Drosophila* juga memiliki fase kehidupan seperti pada hewan model lainya seperti fase embrio, fase remaja (larva), dan fase dewasa melalui sebuah proses yang disebut sebagai metamorfosis. Pada fase embrio *Drosophila* dapat berkembang menjadi larva instar pertama dalam waktu satu hari kemudian berkembang menjadi larva instar kedua dan larva instar ketiga berturut – turut dalam waktu satu dan dua hari. Kemudian larva instar ketiga berubah menjadi pupa setelah kurang lebih lima hari, lalat akan keluar dari cangkang pupa yang selanjutnya disebut lalat dewasa (Nainu, 2018). Siklus hidup *D.*

*melanogaster* dapat dilihat pada gambar 2.





Gambar 2. Siklus hidup *D. melanogaster*  
(Nainu, 2018).

## II. 8 Pengujian Perilaku (*Behavioral assay*)

Pengujian perilaku dilakukan untuk mengetahui perubahan yang terjadi setelah diinduksi obat dalam tubuh *Drosophila*. Perilaku dalam salah satu fenotip dapat dilakukan untuk mengetahui tindakan *D. melanogaster* terhadap lingkungan internal maupun eksternal. *Phyllanthus niruri* yang diberikan pada *Drosophila* efek perilakunya belum diketahui pada saat ini. Oleh karena itu, dilakukan pengujian perilaku yaitu pengujian

dup dan reproduksi pada *D. melanogaster* (Sokolowski, 2001).



### II.8.1 Pengujian Lokomotor

*Negatif geotaxis* adalah ukuran seberapa cepat seekor lalat dapat menaiki vertikal setelah vial dihentakkan ke bawah hingga *Drosophila* berada di dasar vial. *Negatif geotaxis* diukur dengan jarak yang bisa ditempuh seekor hewan dalam waktu yang ditentukan atau lamanya waktu yang dibutuhkan seekor *Drosophila* untuk mendaki jarak yang ditentukan. Pengujian ini untuk mengetahui apakah *Drosophila* dapat mengalami perubahan kecepatan lokomotor setelah diinduksi suatu obat (Linderman, 2012)

### II.8.2 Pengujian Reproduksi

Menurut Shorrock (1972), selama aktivitas perkawinan *D. melanogaster* akan melakukan urutan kegiatan yang biasanya disebut tahap pacaran. Tahapan ini terdiri dari yaitu :

#### a. Tahap Orientating

Pada tahap ini *Drosophila* jantan dan betina berhadapan kemudian *Drosophila* jantan akan mengikuti *Drosophila* betina dengan cara bergerak berputar.

#### b. Tahap Tapping

Pada tahap ini *Drosophila* jantan akan menepuk tubuh *Drosophila* betina dengan menggunakan kaki bagian depannya.





c. Tahap Singing

Selanjutnya pada tahapan ini *Drosophila* jantan akan mengangkat sayapnya yang akan menghasilkan suara yang khas yang dapat menarik perhatian *Drosophila* betina.

d. Tahap Licking

Pada tahap ini *Drosophila* jantan akan menjilati kelamin *Drosophila* betina dengan menggunakan belalainya, kemudian mengatur tubuhnya dan akan melakukan kopulasi.

e. Tahap Copulation

Tahap merupakan tahap akhir dari proses pacaran *Drosophila* jantan dan *Drosophila* betina, dimana *Drosophila* jantan akan memasukkan alat kelaminya ke dalam alat kelamin *Drosophila* betina.

Pada umumnya pria akan melakukan ejakulasi pada wanita untuk memperoleh keturunan. *Drosophila melanogaster* dapat menghasilkan keturunan lebih banyak dari manusia. Pada pengujian reproduksi dalam penelitian ini, *Drosophila* diberikan perlakuan dengan pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* yang kemudian jantan akan dikawinkan dengan betina virgin selama 3 hari. Salah satu parameter dalam penelitian ini ingin mengetahui perubahan jumlah pupa dan lalat dewasa yang diproduksi oleh *Drosophila* betina yang dikawinkan dengan jantan yang telah sumsi ekstrak *Phyllanthus niruri* dan lalat jantan yang dikawinkan



dengan betina yang telah mengonsumsi ekstrak *Phyllanthus niruri* (Boorman & Parker, 1976).

### II.8.3 Pengujian Survival Assay

Siklus hidup *D. melanogaster* dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu : suhu lingkungan, ketersediaan makanan, tingkat kepadatan botol pemeliharaan, dan intensitas cahaya. Menurut Demerec dan Kaufman (1961) menyatakan bahwa lalat *D. melanogaster* sebaiknya disimpan pada suhu ruangan yang tidak kurang dari 20<sup>o</sup> sampai dengan 25<sup>o</sup> C. *D. melanogaster* juga memiliki siklus hidup yang lebih panjang pada lingkungan dengan suhu yang rendah. Menurut Dillion *et. al*, (2007) menyatakan bahwa sebaiknya menghindari penyimpanan *D. melanogaster* pada suhu 30<sup>o</sup> hal ini dikarenakan dapat menyebabkan kematian pada *D. melanogaster*.

Metode ini banyak digunakan untuk mengetahui respon imun pada *D. menalogaster* setelah diberi perlakuan pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* dengan mempertahankan hidupnya dari kematian. Pada metode ini lalat jantan lebih sering digunakan dibandingkan dengan lalat betina hal ini dikarenakan lalat betina dapat mengakibatkan adanya larva baru yang akan menetas pada pupa betina didalam kelompok perlakuan sehingga dapat mengganggu proses pengamatan (Neyen *et al*, 2014).

