

# Studi Literatur Beberapa Ekstrak Tanaman yang Memiliki Aktivitas Immunostimulan

Putri Aida Rahmadani, Fetri Lestari & Suwendar

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia*

*email: aidakhan143@gmail.com, fetrilestari@gmail.com, suwendarsuwendar48@gmail.com*

**ABSTRACT:** Infectious disease is one disease category with a high prevalence nowadays. Some plants are having potential to stimulate the immune system against pathogens that cause the diseases. Extracts of *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Phyllanthus niruri*, *Andrographis paniculata* and *Centella asiatica* have potential as immunostimulant agents. This literature study aims to find out the activity of *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri* and *Centella asiatica* plants as immunostimulants and its mechanism in stimulating the immune system to prevent and against infectious diseases. This literature study was conducted on twelve articles from national dan international journals, three journal are national journals and nine journals are international journals. Four studies provided measurement cytokine levels, three studies provided measurement immune cell proliferation, two studies provided measurement antibody elevation, one study measured the phagocytosis index and another measured the  $\Delta G$  value. In addition, the test method and concentration of the extract were also explained. Result from this study showed that administration of extracts of *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri* and *Centella asiatica* increased cytokine secretion, T lymphocyte proliferation, antibodies, macrophage activity in phagocytosis and elimination of cells infected by pathogens.

**Keywords:** Immunostimulant, immune system, *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri*, *Centella asiatica*.

**ABSTRAK:** Penyakit infeksi merupakan salah satu penyakit dengan prevalensi yang tinggi pada masa sekarang ini. Beberapa tanaman memiliki potensi untuk menstimulasi sistem imun dalam melawan pathogen penyebab penyakit. Ekstrak *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Phyllanthus niruri*, *Andrographis paniculata* dan *Centella asiatica* berpotensi sebagai agen immunostimulan. Studi literatur ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas tanaman *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri* dan *Centella asiatica* sebagai immunostimulan dan mekanismenya dalam menstimulasi sistem imun untuk mencegah dan melawan penyakit infeksi. Studi literatur dilakukan dari tiga jurnal nasional dan sembilan jurnal internasional. Empat penelitian mengukur kadar sitokin, tiga penelitian mengukur proliferasi sel imun, dua penelitian mengukur peningkatan antibodi, satu penelitian mengukur indeks fagositosis dan satu penelitian lain mengukur nilai  $\Delta G$ . Selain itu dijelaskan juga metode uji dan konsentrasi ekstrak. Hasil dari studi ini menunjukkan ekstrak *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri* dan *Centella asiatica* meningkatkan sekresi sitoki, proliferasi limfosit T, antibodi, aktivitas makrofag dalam memfagositosis dan pengeliminasian sel yang terinfeksi oleh patogen.

**Kata kunci:** Immunostimulan, sistem imun, *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri*, *Centella asiatica*.

## 1 PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia dengan prevalensi yang cukup tinggi. Penyakit infeksi adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur dan parasit. Penyakit infeksi umumnya merupakan “*self-limiting disease*” yaitu tergantung pada kekuatan sistem imunitas tubuh. Meningkatkan daya tahan tubuh merupakan salah satu upaya untuk mencegah tertularnya penyakit infeksi (Abbas, 2018). Salah satu agen immunostimulan adalah immunostimulan dari bahan alam. Immunostimulan dari bahan alam memiliki kelebihan yaitu aman dikonsumsi berulang dalam jangka

panjang dan harga yang lebih terjangkau (Petrunov dkk, 2017). Diputuskan tanaman yang akan di review aktivitasnya sebagai immunostimulan adalah *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri* dan *Centella asiatica*.

Berdasarkan dari latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan suatu rumusan masalah yaitu bagaimana aktivitas tanaman *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculate*, *Phyllanthus niruri* dan *Centella asiatica* sebagai immunostimulan dan mekanismenya dalam menstimulasi sistem imun untuk mencegah dan melawan penyakit infeksi menurut studi literatur.

Tujuan dari Review literatur ini adalah untuk mengetahui aktivitas tanaman *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri* dan *Centella asiatica* sebagai imunostimulan dan mekanismenya dalam menstimulasi sistem imun untuk mencegah dan melawan penyakit infeksi.

Review literatur diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai berbagai tanaman yang memiliki aktivitas sebagai imunostimulan dan mekanismenya dalam menstimulasi sistem imun untuk mencegah dan melawan penyakit infeksi serta meningkatkan penggunaan tanaman herbal dalam bidang farmasi.

## 2 METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian dilakukan menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) dengan menelaah pustaka nasional dan internasional yang telah dipublikasikan menggunakan web browser. Jurnal ilmiah diperoleh dari sumber yang terpercaya, yaitu Google scholar, Hindawi, Tandfonline dan PubMed. Jurnal yang diperoleh selanjutnya disortasi berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi.

## 3 PEMBAHASAN

### *Echinacea purpurea*

Penelitian ini dilakukan oleh (Joseph dkk., 2010) mengenai aktivitas imunostimulan ekstrak *Echinacea purpurea* terhadap makrofag hewan uji tikus. Tujuan dari penelitian ini adalah menginvestigasi peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan nitrit oksida pada makrofag tikus. Hasil dari pengujian yang dilakukan yaitu pada semua konsentrasi uji dapat menstimulasi peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan adanya hubungan antara konsentrasi ekstrak dan respon peningkatan kadar TNF- $\alpha$ , yaitu semakin tinggi konsentrasi uji maka respon aktivitas sistem imun juga semakin meningkat. Hasil pengujian respon produksi NO sama seperti pada pengujian sebelumnya, yaitu semakin tinggi konsentrasi uji maka produksi NO juga meningkat.

Ekstrak akar *Echinacea purpurea* meningkatkan produksi TNF- $\alpha$  dan NO dengan signifikan pada konsentrasi  $>20$   $\mu\text{g/mL}$ . Peningkatan tertinggi dicapai oleh ekstrak dengan konsentrasi 320  $\mu\text{g/mL}$ . Mekanisme peningkatan respon imun oleh ekstrak *Echinacea* adalah dengan meningkatkan produksi sitokin Th1 dan Th2 yaitu interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, *Tumor Necrosis*

*Factor* (TNF), Interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) dan NO.

### *Morinda citrifolia*

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Smita dkk., 2010) penulis melakukan uji aktivitas imunostimulan buah noni (*Morinda citrifolia*) pada limfosit T dan B. Tujuan penelitian ini adalah untuk menginvestigasi efek dari ekstrak dan fraksi *Morinda citrifolia* terhadap sistem imun dengan melihat parameter aktivitas sel limfosit T dan B.

Dari pengujian yang dilakukan didapatkan hasil yaitu ekstrak aqueous dan hidroalkohol pada konsentrasi 0.25 mg/kg tidak memberikan efek proliferasi yang bermakna. Ekstrak aqueous pada konsentrasi yang lebih tinggi yaitu 0.5 dan 1.0 mg/mL memberikan hasil proliferasi splenosit yang bermakna ( $p < 0.05$ ) yaitu 32.7 dan 36.4%. Untuk ekstrak hidroalkohol dengan konsentrasi 0.5 dan 1.0 mg/mL meningkatkan proliferasi splenosit 43.6 dan 54.5%.

Pengujian aktivitas limfosit T secara *in vivo* menggunakan metode volume edema kaki tikus. Dari semua konsentrasi ekstrak dan fraksi uji, hanya ekstrak hidroalkohol dengan konsentrasi 200 mg/kg yang memberikan hasil yang bermakna ( $p < 0.05$ ) yaitu 33.52%. Untuk pengujian terhadap sel B/imunitas humoral dilakukan dengan metode hemaglutinasi menggunakan *Sheep Blood Red Cell* (SRBC). Dari pengujian yang dilakukan menggunakan metode hemaglutinasi didapatkan hasil peningkatan antibodi anti-SRBC sebesar 33.33% pada ekstrak hidroalkohol dengan konsentrasi 200 mg/kg dan 35.12% pada fraksi 1 dengan konsentrasi 40 mg/kg. Ekstrak lebih memberikan aktivitas imunostimulan dibandingkan fraksi karena adanya senyawa yang lebih beragam yang terekstrak atau dapat juga dipengaruhi oleh proses fraksinasi yang kurang sesuai. Mekanisme molekular buah noni dalam meningkatkan sistem imun adalah dengan mengaktifasi reseptor *Cannabinoid 2* (CB2). Teraktivasinya reseptor CB2 meningkatkan produksi sitokin IFN- $\gamma$  dan mensupresi IL-4 (Afa, 2018).

### *Phyllanthus niruri*

Penelitian yang selanjutnya, yaitu mengenai efek meniran sebagai imuno regulator untuk melawan COVID-19 menggunakan metode *in silico* dengan studi molekular *docking* oleh (Mohammad dkk., 2020). Pengujian dilakukan dengan mengidentifikasi kekuatan ikatan antara zat aktif utama meniran yaitu katekin dan kuersetin

dengan protein target yaitu TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan iNOS.

Hasil yang didapatkan dari penelitian ini adalah nilai energi bebas katekin dan kuersetin yang berikatan dengan TNF- $\alpha$  adalah -8.3 Kcal/mol. Nilai tersebut menunjukkan inhibisi ekspresi TNF- $\alpha$  yang menyebabkan apoptosis sel yang berlebihan. TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan apoptosis sel yang berlebihan karena TNF- $\alpha$  akan berikatan dengan TNFR1 atau TNFR2 yang akan merangsang pembentukan enzim caspase yang berperan dalam stimulasi apoptosis sel. Nilai energi bebas katekin dan kuersetin yang berikatan dengan IL-1 adalah -7.3 Kcal/mol dan -7.1 Kcal/mol. Kedua zat aktif tersebut menghambat IL-1 sebagai sitokin proinflamasi yang berperan dalam inflamasi akut dan kronis juga mengaktifasi neutrofil pada sistem imun non spesifik. Dengan terinhibisinya IL-1, maka meniran berefek sebagai antiinflamasi.

Nilai energi bebas katekin dan kuersetin terhadap IL-6 adalah -8.6 Kcal/mol dan -8.1 Kcal/mol serta memberikan efek sebagai antiinflamasi karena IL-6 mengaktifasi reaksi inflamasi dan autoimun pada penyakit arthritis media. Nilai energi bebas katekin dan kuersetin dalam berikatan dengan *Nitric Oxide Synthase* (iNOS) adalah -10 Kcal/mol dan -8.3 Kcal/mol yang menunjukkan meniran dapat mencegah inflamasi berlebihan dan menghambat *Nitric Oxide* (NO). iNOS adalah enzim yang mengkatalisis pembentuk NO, maka dengan diinhibisinya iNOS, produksi NO juga terinhibisi.

Penelitian selanjutnya yaitu penelitian yang dilakukan oleh (Desine dkk, 2017) mengenai aktivitas imunostimulan ekstrak aqueos daun meniran bagi pasien yang terinfeksi Tuberculosis (TB) paru aktif. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan dan menemukan terapi tambahan bagi pasien TB.

Konsentrasi ekstrak yang diujikan untuk uji proliferasi ini adalah 25, 50, 100, 200 dan 400  $\mu\text{g}$ . Hasil uji yang didapat adalah adanya peningkatan proliferasi yang signifikan yaitu 1.03-2.1 kali lipat ( $p= 0.006$ ) dibandingkan dengan kontrol. Menunjukkan bahwa ekstrak aqueous meniran berpotensi memodulasi sistem imun pada pasien TB.

Uji selanjutnya adalah uji fagositosis makrofag. Konsentrasi ekstrak yang diujikan adalah 50, 100, 200 dan 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Hasil dari uji tersebut adalah konsentrasi ekstrak 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  meningkatkan indeks

fagositosis 176.4%, 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (454.575%), 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (709.14%) dan 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (958.9%).

Uji yang ke-3, yaitu uji kadar NO. Hasil penelitian menunjukkan konsentrasi ekstrak uji 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dapat meningkatkan kadar NO sebesar 124  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (177.8  $\mu\text{M}$ ), 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (222  $\mu\text{M}$ ) dan 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (330.9  $\mu\text{M}$ ). Peningkatan proliferasi limfosit dan monosit, aktivitas makrofag, termasuk peningkatan fagositosis dan kadar NO mengindikasikan meniran memberikan efek imunostimulan pada pasien TB paru aktif.

Mekanisme meniran dalam meningkatkan sistem imun bagi pasien TB adalah metabolit utama yaitu corilagin, geraniin dan asam galat menstimulasi limfosit T dalam mensekresikan berbagai sitokin, khususnya IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ . IFN- $\gamma$  merupakan sitokin yang bertanggung jawab terhadap peningkatan aktivitas mikrobisidal bakteri dalam mengontrol infeksi yang disebabkan oleh mikobakteri.

#### ***Andrographis paniculata***

Penelitian ini dilakukan oleh (Churiyah dkk., 2014) untuk mengetahui efek antivirus dan aktivitas imunostimulan ekstrak etanol *Andrographis paniculate*. Konsentrasi ekstrak yang diujikan adalah 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dan 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Hasil dari pengujian tersebut adalah seluruh konsentrasi ekstrak etanol *Andrographis paniculata* meningkatkan proliferasi sebesar 27-38%.

Ekstrak *Andrographis paniculata* pada dosis 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  memberikan efek antivirus pada sel A549 yang terinfeksi Simian Retro Virus. Walaupun jenis virusnya berbeda dengan SARS-CoV2, namun penelitian ini dapat menjadi permulaan untuk meneliti lebih lanjut mengenai efek *Andrographis paniculate* sebagai antivirus penyakit COVID-19. Tanaman *Andrographis paniculata* juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan aktivitas T limfosit sitotoksik, produksi IL-2 dan IFN- $\gamma$  serta berkhasiat sebagai anti tumor.

#### ***Centella asiatica***

Penelitian yang dilakukan oleh (Nengah dkk., 2011) meneliti mengenai efek imunostimulan *Centella asiatica* pada hewan uji yang diinduksi bakteri *Salmonella typhi*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meneliti kemampuan *Centella asiatica* untuk menginduksi IL-6 yang berkaitan dengan penyakit infeksi.

Dosis ekstrak yang diujikan adalah 125 mg/kg, 250 mg/kg dan 500 mg/kg. Hasil uji menunjukkan

ekstrak dengan dosis 500 mg/kg BB meningkatkan kadar IL-6 hingga 533.463 pg ( $p < 0.05$ ) adanya peningkatan yang bermakna bila dibandingkan dengan konsentrasi senyawa uji 250 mg/kg BB 145.266 pg. Namun peningkatannya kadar IL-6 dengan konsentrasi 125 mg/kg BB tidak memberikan hasil yang signifikan. Peningkatan produksi IL-6 merupakan hasil dari peningkatan aktivitas makrofag dalam merespon antigen yang masuk ke dalam tubuh.

Mekanisme aktivitas imunostimulan pada penelitian ini adalah invasi patogen akan menstimulasi makrofag untuk memproduksi TNF- $\alpha$  dan IL-12. Sitokin tersebut akan mensitumulasi sel *Natural Killer* (NK) dan limfosit T untuk mensekresikan IFN- $\gamma$  yang akan meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag.

#### 4 KESIMPULAN

Kesimpulan dari Review literatur ini bahwa penggunaan tanaman *Echinacea purpurea*, *Morinda citrifolia*, *Phyllanthus niruri*, *Andrographis paniculata* dan *Centella asiatica* memiliki aktivitas sebagai imunostimulan. Pemberian ekstrak tanaman tersebut meningkatkan proliferasi limfosit T, antibodi, aktivitas makrofag dalam memfagositosis, menstimulasi sekresi sitokin dan pengeliminasian sel yang terinfeksi oleh patogen.

#### DAFTAR PUSTAKA

- A, A. (2018). Cellular and molecular immunology 9th Edition. California: Saunders Elsevier.
- Achiro, Y. (2010). Uji Aktivitas Imunostimulan Sediaan Teh Kombinasi Simplisia Kaliks Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) dan Teh Pegagan (*Centella asiatica*) Dengan Metode Bersihan Karbon Pada Mencit [Skripsi]. Depok: Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.
- Afa, K. (2018). The Effects of *Morinda citrifolia* L. (noni) on the Immune System: its Molecular Mechanisms of Action. PubMed, Vol. 16 No.23.
- Alberts B, J. A. (2012). Molecular Biology of the Cell 6th edition. New York: Garland Science.
- Annisa, R. (2011). Uji Aktivitas Imunostimulan Ekstrak Etanol Umbi Sarang Semut Pada Tikus Putih Jantan [Tesis]. Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok.
- Azadeh, M. V. (2015). *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. PMC, 63-72.
- Baratawidjaja. (2012). Immunologi Dasar Edisi ke IX. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Charles A Janeway, J. P. (2012). Immunobiology 8th Edition. New York: Garland Science.
- Churiyah. (2014). Antiviral and Immunostimulant Activities of *Andrographis paniculata*. Hayati Journal of Biosciences, Vol. 22.
- Denise, U. (2017). Immune Modulation Properties of Herbal Plant leaves: *Phyllanthus niruri* Aqueous Extract on Immune Cells of Tuberculosis Patient-in Vitro Study. Natural product Research, Vol. 32 No.4.
- Elgranderie. (2010). Comparison of Immune Responses of Mice Immunized with Five Different Mycobacterium BCG Vaccines. Frontiers in Pharmacology, Vol. 01.
- Fernando, C. (2017). Effect of *Echinacea purpurea* (Asteraceae) Aqueous Extract on Antibody Response to Bothrops asper Venom and Immune Cell Response. PubMed, Vol. 55, No.1.
- Gunawan, J. R. (2013). Pengaruh Pemberian Gabungan Ekstrak Phaleria dan *Phyllanthus niruri* Terhadap Presetasi Limfoblas Limpa Pada Mencit Balb/C. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 1-14.
- Gutierrez, J. (2015). Production of Monovalent Anti-*Bothrops asper* Antivenom: Development of Immune Response in Horse and Neutralizing Ability. Scielo, 22-25.
- Houglum. (2013). Interferon: Mechanism of Action and Clinical Value. PubMed.
- Ibrahim, J. (2019). An Insight Into the Modulatory Effects and Mechanisms of Action of *Phyllanthus* Species and Their Bioactive Metabolites on the Immune System. Frontiers in Pharmacology, Vol. 10.
- Indrata, F. (2010). Upaya Pembuatan Teh dari Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) dan Pegagan (*Centella asiatica*) Sebagai Sediaan Antioksidan [Skripsi]. Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia,

- Depok.
- James, J. &. (2011). Identification and Quantification of Triterpenoid Centelloids in *Centella asiatica* (L.) Urban by Densitometric TLC. JPC - Journal of Planar Chromatography - Modern TLC -, Vol. 1, No. 1.
- Lebien TW, T. T. (2010). B lymphocytes: How They Develop and Function Blood. American Society of Hematology, September, Vol. 112, No.5.
- Li, S. W. (2020). The Impact of Covid-19 Epidemic Declaration on Psychological Consequences: A study on Active Weibo Users. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19 Maret.
- Marbun, R. A. (2017). Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Herba Binara (*Artemisia Vulgaris* L.). Universitas Sumatera Utara, 27.
- Mareta, C. A. (2020). Efektifitas Pegagan Sebagai Antioksidan. Jurnal Medika Utama, 1-5.
- Michelle, C. E. (2018). Immunomodulatory Inspired by Nature: a Review on Curcumin and Echinaceae. Molecules, 26 Oktober, Vol. 23, No. 11.
- Mohammed, A. (2016). Health Benefits of *Morinda Citrifolia* (Noni). Pharmacogn, Vol 8, No4.
- Mukti, R. (2015). Karakterisasi Morfologi dan Anatomi Pegagan (*Centella asiatica*) di Kabupaten Batang Sebagai Sumber Belajar Pada Mata Kuliah Praktikum Morfologi dan Anatomi Tumbuhan [Skripsi]. Program Studi Ilmu Pendidikan Biologi, Fakultas Tarbiyah dan Keguruan, Universitas Negeri Walisongo.
- Nengah, K. (2011). *Centella asiatica* Extract Increased on the Level of Interlukin 6 (IL-6) in Mice. Frontiers in Pharmacology.
- Neni, M., Slamet, S., & Sandra, A. (2017). Respon Tanaman Pegagan Terhadap Pemberian Pupuk Alami di Bawah Naungan [Tesis]. Jurusan Pertanian, Insitut Pertanian Bogor.
- Petrunov, B. N. (2017). The Role Of Immunostimulants In Immunotherapy And Immunoprophylaxis. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 15 April, Vol. 4, No. 21.
- Roit, Delver, P. J., Martin, S. J., & Burton, D. R. (2011). Roitt's Essential Immunology 6th Edition. London: Wiley-Blackwell.
- Singh D, S. P. (2012). Qualitative Estimation of the Presence of Bioactive Compound in *Centella Asiatica* : An Important Medicine Plant. International Journal of Life Science and Medical Science, Maret, Vol. 2, No.1.
- Smita, N. (2010). Immunostimulant activity of noni (*Morinda citrifolia*) on T and B Lymphocyte. Pharmaceutical Biology.
- Sourav Paul, G. L. (2017). The Molecular Mechanism of Natural Killer Cell Function and Its Important in Cancer Immunotherapy. Frontiers in Immunology, 4-17.
- Surya, C. (2012). Effect of Pegagan Leave (*Centella asiatica*) Ethanol Extract on IFN-Gamma Secretion on the Spleen of Balb/C mice taht Infected with *Listeria Monocytogenes*. TCAM, 96-100.
- Sutardi. (2016). Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan Dan Khasiatnya Untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh. Jurnal Litbang Pertanian. Jurnal Litbang Pertanian, Februari, Vol. 5, No. 35.
- Tjandrawinata. (2011). Clinical Trials Involving *Phyllanthus* species. CBC .
- Ukhrowi, U. (2011). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa*) Terhadap Fagositosis Makrofag dan Produksi Nitrit Oksida Pada Mencit Balb/c yang Diinfeksi *Salmonella thyphimurium*. Universitas Diponegoro, 21.
- Vaibhav, A. D. (2010). Pharmacological Study of *Tinospora Cardifolia* As An Immunomodulator. International Journal Of Current Pharmaceutical Research, 8 Juli, Vol.2, No.4.
- Wen, W. (2010). Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (*Chuanxinlian*). Biomedcentral, Vol. 5 .
- Yufri Aldi, N. D. (2016). Uji Imunomodulator dan Jumlah Sel Leukosit Dari Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.). Fakultas Farmasi Andalas Padang , 2-8.
- Nuraeni Anisa Dwi, Lukmayani Yani, Kodir Reza Abdul. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri *Propionibacterium acnes* Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Karuk (*Piper sarmetosum Roxb. Ex. Hunter*) serta Analisis KLT Bioautografi. Jurnal Riset Farmasi, 1(1), 9-15.