

Review Article: Plant Immunomodulator Activities From Asteraceae Family

Kaila K. Mei*, Yoppi Iskandar

Department of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, Padjadjaran University, West Java, Indonesia

Submitted 02 February 2022; Revised 05 March 2022; Accepted 08 March 2022; Published 15 April 2022

*Corresponding author: kaila.keyshia@yahoo.com

Abstract

Immunity is the body's defense reaction, there is a condition which the immune system uncontrolled cause various diseases that can be treated with synthetic drugs, but there is a lot of side effects, so herbal alternative medicine is needed. The purpose of this article was to provide scientific information from Asteraceae that have immunomodulatory activity. The method that used in writing this article is by searching with Google Chrome application on Google Scholar, PubMed, and ResearchGate. There are several plants from Asteraceae that showed immunostimulant activity, such as *Artemisia annua* L.; *Baccharis dracunculifolia* DC.; *Cichorium intybus* L.; *Echinacea purpurea* (L.) Moench; *Erigeron floribundus* (Kunth) Sch.Bip.; *Psacalium peltatum* (Kunth) Cass.; *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. Meanwhile, plants with immunosuppressant activity were *Ageratum Conyzoides* (L.); *Artemisia argyi* H. Lev. & Vaniot; *Cynara scolymus* L.; *Echinacea purpurea* (L.) Moench. This plant contains various active compounds that have the potential to be developed into alternative therapies in maintaining the body's immune system.

Keywords: Asteraceae, Immune system, Immunomodulator

Artikel Review: Aktivitas Immunomodulator Tanaman dari Suku Asteraceae

Abstrak

Imunitas merupakan suatu reaksi pertahanan tubuh terhadap bahan asing, terdapat suatu kondisi dimana sistem imun dapat terganggu sehingga menyebabkan penyakit seperti autoimun, alergi, dan imunodefisiensi. Saat ini terdapat obat sintetik yang dapat mengobati kelainan imun, tetapi obat sintesis memiliki efek samping. Sehingga diperlukan pengobatan alternatif yang penggunaannya dinilai lebih aman. Asteraceae merupakan suku tumbuhan terbesar kedua dalam kingdom Plantae yang tersebar luas di seluruh dunia. Penulisan artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah beberapa tanaman dari suku Asteraceae yang memiliki aktivitas immunomodulator. Metode yang digunakan dengan cara pencarian pada aplikasi Google Chrome secara daring yang berasal dari Google Scholar, PubMed, ResearchGate, situs jurnal lain. Terdapat beberapa tanaman suku Asteraceae yang memiliki aktivitas immunostimulan yaitu *Artemisia annua* L.; *Baccharis dracunculifolia* DC.; *Cichorium intybus* L.; *Echinacea purpurea* (L.) Moench; *Erigeron floribundus* (Kunth) Sch.Bip.; *Psacalium peltatum* (Kunth) Cass.; *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip. Sedangkan, tanaman dengan aktivitas immunosupresan yaitu *Ageratum Conyzoides* (L.); *Artemisia argyi* H. Lev. & Vaniot; *Cynara scolymus* L.; *Echinacea purpurea* (L.) Moench. Tanaman ini memiliki berbagai kandungan senyawa aktif yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi terapi alternatif dalam menjaga sistem imunitas tubuh.

Kata Kunci: Asteraceae, Immunomodulator, Sistem imun

1. Pendahuluan

Imunitas merupakan suatu reaksi pertahanan tubuh terhadap antigen dan bahan infeksius. Sistem imun dikategorikan menjadi dua yaitu *innate immunity* dan *adaptive immunity*. *Innate immunity* (non spesifik) merupakan sistem pertahanan pertama tubuh yang dapat membunuh lebih dari satu macam patogen, sedangkan *adaptive immunity* (spesifik) merupakan sistem imun yang akan bekerja apabila *innate immunity* tidak dapat mengeliminasi agen penyakit.¹ Terdapat suatu kondisi dimana sistem imun tidak terkontrol yang menyebabkan suatu penyakit seperti autoimun, alergi, dan imunodefisiensi.² Saat ini terdapat berbagai obat sintetik untuk mengobati kelainan imun, tetapi obat tersebut memiliki efek samping seperti gangguan usus besar, paru-paru, hati, organ endokrin (seperti kelenjar pituitari atau kelenjar tiroid) dan memengaruhi kulit. Terdapat berbagai tanaman herbal yang dinilai aman, murah, mudah didapat, memiliki toleransi lebih baik serta toksisitas lebih rendah pada penggunaan jangka panjang dibandingkan obat sintetik. Berbagai suku tumbuhan telah dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit.³ Kandungan senyawa bioaktif pada tumbuhan yang sudah diketahui memiliki aktivitas imunomodulator yaitu fenolik, flavonoid, saponin, alkaloid, serta terpenoid dengan salah satu mekanismenya dapat meningkatkan sel darah putih dalam menekan antigen sebagai sistem pertahanan tubuh.⁴

Asteraceae merupakan suku tumbuhan terbesar kedua dalam kingdom Plantae yang tersebar luas di seluruh dunia, terdiri atas 1.625 marga dan lebih dari 23.000 spesies.⁵ Asteraceae diketahui memiliki aktivitas sebagai antibakteri dan antijamur,⁶ antihelminthik dan antitusif,⁷ antidiabetik, imunostimulan⁸ dan immunosupresif.⁹ Imunomodulator merupakan aktivitas yang mengembalikan dan memperbaiki sistem imun sehingga mengoptimalkan sistem pertahanan tubuh dengan cara mensupresi dan menstimulasi sistem imun. Aktivitas imunomodulator dengan cara menstimulasi (imunostimulan) bertindak sebagai profilaksis dan promotor yang menstimulasi peningkatan respon imun,

sedangkan aktivitas imunomodulator dengan cara mensupresi (Imunosupresan) bekerja dengan menekan respon imun, biasanya digunakan pada pengobatan autoimun.¹⁰ Tanaman dengan kandungan senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas imunomodulator dapat membantu meningkatkan fungsi sistem imun didalam tubuh, sehingga dapat memelihara kesehatan tubuh manusia.¹¹ Berdasarkan data yang sudah disebutkan, eksplorasi bahan alam terutama tumbuhan menjadi penting untuk dapat menemukan terapi alternatif dengan aktivitas imunomodulator.¹² Tujuan dari penulisan review artikel ini untuk memberikan informasi ilmiah beberapa tanaman suku Asteraceae yang memiliki aktivitas imunomodulator yang dapat dikembangkan sebagai terapi alternatif dalam menjaga sistem imunitas tubuh.

2. Metode

Metode yang digunakan dalam menulis review artikel ini dengan pencarian pada aplikasi Google Chrome yang berasal dari Google Scholar, Pubmed, ResearchGate, dan situs jurnal lain dengan kata kunci pencarian "Aktivitas imunomodulator Asteraceae", "Imunomodulator Asteraceae", "Immunostimulants Asteraceae", dan "Immunosuppressant Asteraceae". Sumber yang didapat merupakan jurnal nasional dan internasional. Kriteria inklusi yang digunakan dalam memilih jurnal yaitu dipublikasi 10 tahun terakhir, sementara untuk kriteria eksklusi yaitu jenis *review article*. Didapat 17 jurnal yang membahas pengujian aktivitas imunomodulator secara *in vivo*, *in vitro* dan uji klinis.

3. Hasil

Dari hasil pencarian, 17 tanaman dengan aktivitas immunosupresan, imunostimulan, dan imunomodulator beserta senyawa aktifnya dapat dilihat pada Tabel 1:

4. Pembahasan

4.1. *Ageratum Conyzoides* (L.)

Ageratum conyzoides (L.) (tanaman babadotan) berasal dari genus *Ageratum* L.³⁰ Pengujian dilakukan dengan reaksi anafilaksis

Tabel 1. Beberapa Tanaman Suku Asteraceae dengan aktivitas imunomodulator

No.	Nama Tumbuhan	Aktivitas	Senyawa Aktif	Sumber
1.	<i>Ageratum Conyzoides</i> (L.)	Imunosupresan	Flavonoid (kuersetin dan kaempferol)	(13)
2.	<i>Artemisia annua</i> L.	Imunostimulan	Flavonoid	(14)
3.	<i>Artemisia argyi</i> H. Lev. & Vaniot	Imunosupresan	Lakton seskuitepen	(15)
4.	<i>Baccharis dracunculifolia</i> DC.	Imunostimulan	Asam kafeat	(16)
5.	<i>Chromolaena odorata</i> (Lf.) King & Robinson	Imunomodulator	Tidak disebutkan	(17)
6.	<i>Cichorium intybus</i> L.	Imunostimulan	Oksikomarin, asam hidroksinamatik, dan flavonoid	(18)
7.	<i>Cynara scolymus</i> L.	Imunosupresan	Cynarin	(19)
8.	<i>Echinacea laevigata</i> (C. L. Boynt. & Beadle) S.F. Blake	Imunomodulator	Echinacosida dan turunan Asam kafeat	(20)
9.	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Imunomodulator	Polisakarida, fenilpropanoid (sinarin, cichoric, dan kaftarik)	(21)
10.	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Imunostimulan	Alkylamides dan polisakarida (b-1,2-D-fruktofuranosida)	(22)
11.	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Imunostimulan	Polisakarida tetraploid dan diploid	(23)
12.	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Imunostimulan	Polisakarida dan flavonoid	(24)
13.	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Imunostimulan	Lektin LysM	(25)
14.	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Imunosupresan	Asam kafeat, asam klorogenat, alkilamida, polisakarida, lipopolisakarida	(25)
15.	<i>Erigeron floribundus</i> (Kunth) Sch.Bip.	Imunostimulan	Tidak disebutkan	(26)
16.	<i>Psacalium peltatum</i> (Kunth) Cass.	Imunostimulan	Maturin asetat	(27)
17.	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.	Imunostimulan	Flavonoid	(28)
18.	<i>Tridax procumbens</i> L.	Imunomodulator	Kaempferol 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(3 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside, lupeol dan 18- α -oleanolic acid	(29)

kutan aktif pada mencit jantan swiss webster. Aktivitas anti anafilaksis yaitu terjadi antihistaminik. Aktivitas antihistaminik ini terjadi saat pengeluaran histamin oleh antigen akan berikatan dengan igE yang sudah terikat dengan basofit dan sel mast. Histamin yang dikeluarkan tersebut terjadi antagonisasi dengan zat antagonis H1 reseptor (stabilisasi sel mast). Senyawa aktif flavonoid (kuersetin dan kaempferol) menghambat influks kalsium yang menstabilkan sel mast dan menghambat

reseptor H1. Dosis 250 mg/kgBB menghambat kerja histamin dengan aktivitas anti anafilaksis terbaik sebagai imunosupresan.¹³

4.2. *Artemisia annua* L.

Artemisia annua L. berasal dari genus *Artemisia* L.³¹ Pengujian *in vivo* dilakukan pada tikus betina, didapat bahwa pemberian fraksi n-heksana dari daun dan biji *Artemisia annua* L. menurunkan beban parasit hati dan limpa, peningkatan produksi sitokin Th1 (IFN- γ) dan

penurunan sitokin Th2 (IL-4 dan IL-10). Aktivitas imunostimulan dibuktikan dengan peningkatan regulasi molekul ko-stimulasi (CD80 dan CD86) pada *antigen presenting cells*, jumlah sel T CD4⁺ dan CD8⁺, limfoproliferasi, dan pembentukan oksida nitrat. Senyawa aktif flavonoid yang memberikan aktivitas imunostimulan pada tanaman ini.¹⁴

4.3. *Artemisia argyi* H. Lev. & Vaniot

Artemisia argyi H. Lev. & Vaniot berasal dari genus *Artemisia* L.³² Tanaman ini menurunkan ekspresi CD25, CD69, produksi IL-2 dan sekresi IFN- γ yang menyebabkan penghambatan proliferasi limfosit T, terjadi penekanan aktivitas NFAT dan NF-K β , tetapi tidak terjadi penekanan pada AP1. Senyawa aktif lakton seskuiterpen menghambat ikatan NFAT dan NF-k β ke DNA yang menunjukkan aktivitas immunosupresifnya.¹⁵

4.4. *Baccharis dracunculifolia* DC.

Baccharis dracunculifolia DC. berasal dari genus *Baccharis* L.¹³ *Baccharis dracunculifolia* (Bd) mengandung senyawa aktif asam kafeat (Ca) secara *in vitro* menunjukan potensi immunomodulator. Pada Bd 5, 10, dan 25 μ g/mL dan Ca 5 dan 10 μ g/mL dapat merangsang pembentukan IL-6, sedangkan menghambat produksi IL-6 terdapat pada Bd 50 dan 100 μ g/mL dan Ca 25, 50 dan 100 μ g/mL. Efek perlindungan Bd dengan mencegah respon inflamasi berlebihan. Asam kafeat mengganggu aktivasi faktor inti transkripsi-k β (NF-k β), Sp-1 dan ekspresi sitokin, serta penghambatan faktor transkripsi NF-k β .¹⁶

4.5. *Chromolaena odorata* (Lf.) King & Robinson

Chromolaena odorata (Lf.) King & Robinson berasal dari genus *Chromolaena* DC.³⁴ Penelitian dilakukan secara *in vivo* menggunakan tikus Balb/C. Didapat ekstrak *C. odorata* meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag menjadi 21,42% secara signifikan pada hewan yang mengalami immunosupresi. Selain itu meningkatkan proliferasi sel dan menurunkan aktivitas produksi spesies oksigen reaktif jika dibandingkan dengan pemberian siklofosamid.¹⁷

4.6. *Cichorium intybus* L.

Cichorium intybus L. atau tumbuhan sawi putih berasal dari genus *Cichorium* L.³⁵ Penelitian dilakukan pada hewan yang diberikan azathioprine sebagai agen immunosupresi, dengan dosis 30 mg/kg mengembalikan respon imun humoral, respon fagositosis dengan makrofag, respon antibodi, dan peningkatan sel pembentuk antibodi. Selain itu terjadi peningkatan reaksi *delayed hypersensitivity* sebanyak 1,5 kali lipat dengan hewan yang diberikan azathioprine. Aktivitas immunomodulator terjadi pada saat kondisi kerusakan sistem imun, efisiensinya sebanding dengan obat referensi. Senyawa aktif yang memiliki efek imunostimulan yaitu oksikoumarin, asam hidroksinamatik, dan flavonoid.¹⁸

4.7. *Cynara scolymus* L.

Cynara scolymus L. berasal dari genus *Cynara* L.³⁶ Aktivitas immunosupresan terdapat pada senyawa cynarin. Penelitian dilakukan secara *in vivo*, dengan dosis ekstrak 2,0 g/kg dan 4,0 g/kg dapat meningkatkan produksi sel T helper pada tikus dan peningkatan ROS basal pada tikus, tetapi tidak menunjukan perubahan pada fagositik makrofag. Selain itu tikus mengalami perkembangan tumor lebih rendah dengan dosis 4,0 g/kg.¹⁹

4.8. *Echinacea laevigata* (C. L. Boynt. & Beadle) S.F. Blake

Echinacea laevigata (C. L. Boynt. & Beadle) S.F. Blake berasal dari genus *Echinacea* Moench.³⁷ Penelitian ini dilakukan pada sembilan laki-laki dan tujuh perempuan, didapat ekstrak *E. laevigata* meningkatkan proliferasi sel mononuklear dan produksi IL-10 dengan senyawa aktif echinacosida dan turunan asam kafeat, echinacosida secara signifikan berkorelasi dengan pembentukan TNF, produksi IL-10 dan proliferasi sel mononuclear yang berkorelasi dengan kekebalan tubuh.²⁰

4.9. *Echinacea purpurea* (L.) Moench

Echinacea purpurea (L.) Moench berasal dari genus *Echinacea* Moench.³⁸ Aktivitas immunomodulator dengan senyawa aktif

polisakarida dan fenilpropanoid (sinarin, cichoric, dan kaftarik). Ekstrak air *Echinacea purpurea* (L.) menekan respon IFN γ dan mengurangi persentase sel TCD25⁺.²¹ Penelitian lain membuktikan tanaman ini memiliki aktivitas imunostimulan dengan senyawa aktif yaitu alkylamides dan polisakarida (b-1,2-D-fruktofuranosida) dilakukan pada mencit BALB/c diinduksi stress. Dosis 30 dan 100 mg/kg terjadi peningkatan proliferasi splenosit, peningkatan aktivitas imunitas bawaan dengan peningkatan sitotoksitas sel NK di limpa, limfosit T serta tingkat serum OPG (osteoprotegerin) dan menurunkan kadar sitokin IL-6, IL-17, dan IL-10 yang mengurangi peradangan dan penyakit autoimun.²²

Aktivitas imunostimulan juga terdapat pada senyawa aktif polisakarida tetraploid (PE4) dan diploid (PE2) yang dilakukan secara in vitro, didapat PE4 konsentrasi 0,0312 mg/mL dan PE2 konsentrasi 0,125 secara maksimal merangsang proliferasi limfosit dan sekresi sitokin. Polisakarida tetraploid memiliki lebih banyak TNF- α , IFN- β , dan IL-2 jika dibandingkan dengan kelompok mencit pemberian polisakarida diploid. Sehingga kedua senyawa aktif memiliki efek imunostimulan.²³

Senyawa aktif polisakarida dan flavonoid juga menunjukkan aktivitas imunostimulan. Penelitian dilakukan secara in vivo pada dosis 150 mg/kg, terjadi peningkatan jumlah leukosit, limfosit dan penurunan neutrofil. Pemberian ekstrak *E. purpurea* bersamaan dengan cisplastin memperbaiki histopatologi dan histokimia limpa tikus, *pretreatment* menggunakan tanaman ini memberikan perlindungan dari imunotoksitas.²⁴

Penelitian lain dilakukan pada hewan yang diberikan larutan akar tanaman sebanyak 50 μ L. Senyawa aktif glikoprotein domain LysM memiliki aktivitas imunostimulan dengan menginduksi respon imun, penurunan neutrofil dan monosit dan peningkatan limfosit T pada limpa. Sedangkan imunosupresan pada senyawa caffeic, asam klorogenat, alkilamida, polisakarida dan lipopolisakarida dengan menurunkan limfosit T.²⁵

4.10. *Erigeron floribundus* (Kunth) Sch.Bip.

Erigeron floribundus (Kunth) Sch.Bip berasal dari genus *Erigeron* L.³⁹ Penelitian dilakukan dengan kelinci yang diberikan dosis sebanyak 50, 75 dan 100 mg/kg dapat menginduksi limfosit total, sel T CD4⁺ dan peningkatan neutrofil secara signifikan. Dengan dosis tersebut, dapat mengembalikan sistem imun pada tingkat yang sama dengan isoprinosin, sehingga ekstrak *E. floribundus* bermanfaat untuk pengembangan terapi defisiensi imun.²⁶

4.11. *Psacalium peltatum* (Kunth) Cass.

Psacalium peltatum (Kunth) Cass. berasal dari genus *Psacalium* Cass.⁴⁰ Senyawa aktif maturin asetat menstimulasi kelangsungan hidup makrofag murin dan splenosit serta sel mononuklear darah perifer manusia. Maturin asetat menghambat pelepasan sitokin IL-2, IL-15 dan IFN- γ jika dibandingkan dengan tikus yang diberikan siklofosamid, sehingga dapat dijadikan sebagai pemulihan sistem imun pada penyakit yang disebabkan imunosupresi.²⁷

4.12. *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip.

Tanacetum parthenium (L.) Sch.Bip. berasal dari genus *Tanacetum* L.⁴¹ Senyawa flavonoid tanaman ini memiliki aktivitas imunostimulan. Penelitian dilakukan pada mencit dengan dosis 1, 5, 10, 20, 30, 50, 70 dan 100 mg/Kg dapat meningkatkan respon imun limfosit dan efek stimulasi perluasan splenosit. Pada pengujian *delayed type hypersensitivity* (DTH) dengan dosis 50 dan 70 mg/Kg, serta pengujian proliferasi limfosit dosis 30mg/Kg memiliki aktivitas terbaik dari ekstrak tanaman ini.²⁸

4.13. *Tridax procumbens* L.

Tridax procumbens L. berasal dari genus *Tridax* L.(42). Penelitian dilakukan secara in vivo dengan senyawa aktif kaempferol 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(3 $\rightarrow$ 6)- β -D-glukopiranosida, lupeol, dan asam 18- α -oleanolic dapat meningkatkan adhesi neutrofil yang menunjukkan efek imunostimulan pada dosis 4 mg/kg/hari. Pada dosis 2 dan 4 mg/kg/hari terjadi peningkatan

respon *delayed-type hypersensitivity*, sehingga menjadi terapi potensial pada pasien yang mengalami imunosupresi.²⁹

5. Kesimpulan

Asteraceae merupakan suku tumbuhan yang tersebar di seluruh dunia. Tanaman ini diketahui memiliki aktivitas imunomodulator yang telah dibuktikan secara *in vivo*, *in vitro* dan uji klinis. Tumbuhan dari Famili Asteraceae yang memiliki aktivitas sebagai imunostimulan yaitu *Artemisia annua* L.; *Baccharis dracunculifolia* DC.; *Cichorium intybus* L.; *Echinacea purpurea* (L.) Moench; *Erigeron floribundus* (Kunth) Sch.Bip.; *Psacalium peltatum* (Kunth) Cass.; *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip. dengan kandungan senyawa aktif yaitu flavonoid, asam kafeat, oksikomarin, asam hidroksinamatik, alkilamida, dan lektin LysM. Sedangkan, tanaman dengan aktivitas imunosupresan yaitu *Ageratum Conyzoides* (L.); *Artemisia argyi* H. Lev. & Vaniot; *Cynara scolymus* L.; *Echinacea purpurea* (L.) Moench dengan kandungan senyawa aktif yaitu kuersetin, kaempferol, seskuiterpen, echinacosida, sinarin, cichoric, kaftarik, dan asam kafeat. Tanaman tersebut memiliki aktivitas imunomodulator dengan berbagai kandungan senyawa aktif sehingga berpotensi untuk dikembangkan menjadi terapi alternatif dalam menjaga sistem imunitas tubuh.

6. Ucapan terimakasih

Dalam penulisan artikel ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada apt, Rizky Abdulah PhD. selaku dosen mata kuliah metodologi riset dan biostatistik, serta kepada pihak lain yang membantu dalam penyelesaian artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Sudiono J. Sistem Kekebalan Tubuh. Penerbit Buku Kedokt EGC [Internet]. 2014;(June):1–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/810049>%0Ahttp://doi.wiley.com/10.1002/anie.197505391%0Ahttp://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780857090409500205%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918515%0Ahttp://www.cabi.org/cabbooks/ebook/20083217094
2. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013;131(4):959–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.046>
3. ESMO. What are Immunotherapy Side Effects? Switzerland: European Society for Medical Oncology (ESMO); 2017.
4. Alkandahri MY, Subarnas A, Berbudi A, Farmasi F, Padjadjaran U, Kedokteran F, et al. Aktivitas Immunomodulator Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees). *Farmaka*. 2016;16(3):173–84.
5. Tamokou J, Mbaveng A K V. Antimicrobial activities of African medicinal spices and vegetables. *Med Spices Veg Af*. 2017;207–37.
6. Vajs V, Trifunovi S, Janakovi PT, Sokovi M, Milosavljevi S. Antifungal activity of davanone-type sesquiterpenes from *Artemisia lobelli* var. *conescens*. *J Serbian Chem*. 2004;69:969–72.
7. Pieroni, A., Giusti, A., Münz H. et al. Ethnobotanical knowledge of the Istro-Romanians of Žejane in Croatia. *Fitoterapia*. 2003;75:710-719.
8. Medina, E., Lora, A., Paco, L., Algarra, I., Collado, A., Garrido F. A new extract of the plant *Calendula officinalis* produces a dual in vitro effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation. *BMC Cancer*. 2006;6:199.
9. Rezaeiipoor R, Saeidnia S KM. Immunosuppressive activity of *Achillea talagonica* on humoral immune responses in experimental animals. *J Ethnopharmacol*. 1999;65.
10. Saroj, P., Verma, M., Jha, K.K. and Pal M. An overview on immunomodulation. *J Adv Sci Res*. 2012;3(1):7–12.
11. Sulistiawati F, Radji M. Potensi Pemanfaatan *Nigella sativa* L. sebagai Imunomodulator dan Antiinflamasi. *Pharm Sci Res*. 2014;1:65–77.
12. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson S, Haywood P, Brown C, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy

- side effects in routine care: A prospective cohort stud. *PLoS One*. 2017;1–12.
13. Suhendy H. Aktivitas Immunomodulator Ekstrak Etanol Daun Babadotan [*Ageratum Conyzoides* (L.)] Terhadap Mencit Jantan Galur Swiss Webster. *J Pharmacopolium*. 2019;2(1).
 14. Islamuddin M, Chouhan G, Farooque A, Dwarakanath BS, Sahal D, Afrin F. Th1-Biased Immunomodulation and Therapeutic Potential of *Artemisia annua* in Murine Visceral Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(1).
 15. Zimmermann-Klemd AM, Reinhardt JK, Morath A, Schamel WW, Steinberger P, Leitner J, et al. Immunosuppressive Activity of *Artemisia argyi* Extract and Isolated Compounds. *Front Pharmacol*. 2020;11.
 16. Bachiega TF, De Sousa JPB, Bastos JK, Sforcin JM. Immunomodulatory/anti-inflammatory effects of *Baccharis dracunculifolia* leaves. *Nat Prod Res*. 2013;27(18):1646–50.
 17. Nudo LP, Catap ES. Anti-immunosuppressive effects of *chromolaena odorata* (Lf.) king & robinson (asteraceae) leaf extract in cyclophosphamide-injected Balb/C mice. *Philipp J Sci*. 2012;141(1):35–43.
 18. Saybel OL, Rendyuk TD, Dargaeva TD, Nikolaev SM, Khobrakova VB. Phenolic compounds and immunomodulating activity of chicory (*Cichorium intybus* L.) extract. *Pharmacogn J*. 2020;12(5):1104–7.
 19. Hueza IM, Gotardo AT, da Silva Mattos MI, Górniak SL. Immunomodulatory effect of *Cynara scolymus* (artichoke) in rats. *Phyther Res*. 2019;33(1):167–73.
 20. Senchina DS, Strauch JH, Hoffmann GB, Shah NB, Lafen BK, Dumke BL, et al. Phytochemical and immunomodulatory properties of an *echinacea laevigata* (asteraceae) tincture. *J Altern Complement Med*. 2011;17(4):375–7.
 21. Fonseca FN, Papanicolaou G, Lin H, Lau CBS, Kennelly EJ, Cassileth BR, et al. *Echinacea purpurea* (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2014;19(1):94–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2013.12.019>
 22. Park S, Lee MS, Jung S, Lee S, Kwon O, Kreuter MH, et al. *Echinacea purpurea* Protects Against Restraint Stress-Induced Immunosuppression in BALB/c Mice. *J Med Food*. 2018;21(3):261–8.
 23. Yang G, Li K, Liu C, Peng P, Bai M, Sun J, et al. A Comparison of the Immunostimulatory Effects of Polysaccharides from Tetraploid and Diploid *Echinacea purpurea*. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
 24. Khalaf AA, Hussein S, Tohamy AF, Marouf S, Yassa HD, Zaki AR, et al. Protective effect of *Echinacea purpurea* (Immulant) against cisplatin-induced immunotoxicity in rats. *DARU, J Pharm Sci*. 2019;27(1):233–41.
 25. Balčiūnaitė-murzienė G, Miknienė Z, Ragaižinskienė O, Juodžiukynienė N. *Echinacea purpurea* L. (Moench) Hemagglutinin Effect on Immune Response In Vivo. 2021;1–11.
 26. Yapo FA, Yapi FH, Ahiboh H, Hauhouot-Attounbre ML, Guédé NZ, Djaman JA, et al. Immunomodulatory effect of the aqueous extract of *erigeron floribundus* (Kunth) sch beep (Asteraceae) leaf in rabbits. *Trop J Pharm Res*. 2011;10(2):187–93.
 27. Juárez-Vázquez M del C, Alonso-Castro AJ, Rojano-Vilchis N, Jiménez-Estrada M, García-Carrancá A. Maturin acetate from *Psacalium peltatum* (Kunth) Cass. (Asteraceae) induces immunostimulatory effects in vitro and in vivo. *Toxicol Vitro*. 2013;27(3):1001–6.
 28. Jannesar M, Majd A, Shoushtari MS, Oraei M. Effect of Total flavonoid extract of *Tanacetum parthenium* L. (Feverfew) pollen grains on immune system responses in Balb/C mice. *Int J Biosci*. 2014;5(12):72–8.
 29. Agrawal SS, Talele GS. Bioactivity guided isolation and characterization of the phytoconstituents from the *Tridax procumbens*. *Rev Bras Farmacogn*. 2011;21(1):58–62.
 30. GBIF. *Ageratum conyzoides* L [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3138550>
 31. GBIF. *Artemisia annua* L. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from:

- <https://www.gbif.org/species/8373355>
32. GBIF. *Artemisia argyi* H. Lev. & Vaniot [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3120648>
 33. GBIF. *Baccharis dracunculifolia* DC. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3129176>
 34. GBIF. *Chromolaena odorata* (Lf.) King & Robinson [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3087725>
 35. GBIF. *Cichorium intybus* L. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/5392252>
 36. GBIF. *Cynara* L. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3112361>
 37. GBIF. *Echinacea laevigata* (C. L. Boynt. & Beadle) S.F. Blake [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3150927>
 38. GBIF. *Echinacea purpurea* (L.) Moench [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3150935>
 39. GBIF. *Erigeron floribundus* (Kunth) Sch.Bip [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3147018>
 40. GBIF. *Psacalium peltatum* (Kunth) Cass [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3097618>
 41. GBIF. *Tanacetum parthenium* L [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3118430>
 42. GBIF. *Tridax procumbens* L [Internet]. 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3149462>