

Review: Aktivitas Immunostimulan dari Famili *Malvaceae*

Review: Immunostimulant Activity from *Malvaceae* Family

Syifa Rizkia Khoerunisa*, Atun Qowiyyah, Sitti Fatimah Putri Hasyul

Prodi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
Universitas Garut, Tarogong, Garut, Jawa Barat, Indonesia, 44151

*Email Korespondensi: iparizkia@gmail.com

Abstrak

Pandemi COVID-19 hingga saat ini masih mewabah di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Kasus positif COVID-19 per-tanggal 22 Juli 2021, di Indonesia sebanyak 3.033.339 jiwa dengan angka kematian 79.032 jiwa. Immunostimulan merupakan zat yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, termasuk untuk menangkalkan infeksi virus corona. Immunostimulan dapat berasal dari bahan sintetis atau bahan alam. Tanaman famili *Malvaceae* sering digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati diare, batuk, dan menjaga daya tahan tubuh. *Review* artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai famili *Malvaceae* yang memiliki aktivitas immunostimulan. Metode yang digunakan dalam *review* artikel yaitu studi literatur secara *online* melalui berbagai *database* seperti *Google Scholar*, *PubMed*, dan *ScienceDirect*. Hasil *review* menunjukkan tanaman *Abelmoschus esculentus*, *Abelmoschus manihot* L., *Hibiscus sabdarifa* L., *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Sterculia villosa* Roxb., *Luehea divaricata* Mart. & Zucc., dan *Sida cordifolia*, menunjukkan aktivitas immunostimulan. Spesies paling berpotensi sebagai agen immunostimulan, yaitu *Sterculia villosa* Roxb., karena mampu meningkatkan berbagai mediator dan sitokin pada sistem imun, serta telah dilakukan pengujian secara *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico* terhadap senyawa lupeol dari *Sterculia villosa* Roxb., yang mampu meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi.

Kata Kunci: Aktivitas immunostimulan, Immunostimulan, *Malvaceae*, Respon imun, Sistem imun

Abstract

The COVID-19 pandemic is still endemic throughout the world, including Indonesia. Positive cases of COVID-19 as of July 22th 2021, in Indonesia were 3,033,339 people with a death rate of 79,032. Immunostimulants are substances that can increase the body's resistance to infection, including to ward off infection with the coronavirus. Immunostimulants can be derived from synthetic or natural

materials. Plants of the *Malvaceae* family are often used as traditional medicines to treat diarrhea, coughs, and maintain the immune system. This review article aims to provide information about the *Malvaceae* family which has immunostimulant activity. The method in the review used literature studies online through various databases such as Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect. The results of the reviews showing plants *Abelmoschus esculentus*, *Abelmoschus manihot* L., *Hibiscus sabdarifa* L., *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Sterculia villosa* Roxb., *Luehea divaricata* Mart. & Zucc., and *Sida cordifolia*, showed immunostimulant activity. The species with the most potential as an immunostimulant agent is *Sterculia villosa* Roxb., because it is able to increase various mediators and cytokines in the immune system, and in vitro, in vivo, and in silico tests have been conducted on the lupeol compound from *Sterculia villosa* Roxb. the body's resistance to infection.

Keywords: Immunostimulant activity, Immunostimulant, *Malvaceae*, Immune response, Immune system

Submitted: 30 July 2021

Revision: 30 August 2022

Accepted: 31 August 2022

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.754>

1 Pendahuluan

Sistem imun merupakan kumpulan dari berbagai mekanisme pertahanan tubuh, bekerja merespon serangan benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Sistem imun dapat mengidentifikasi dan melawan antigen yang menimbulkan bahaya terhadap tubuh serta menstimulasi respon imun [1]. Terdapat dua jenis respon imun dalam tubuh, yaitu respon imun tidak spesifik (*innate immunity*) dan respon imun spesifik (*adaptive immunity*). Respon imun tidak spesifik atau imunitas natural merupakan respon tubuh terhadap antigen yang sebelumnya belum pernah terpapar, sedangkan respon imun spesifik merupakan respon tubuh terhadap antigen yang sebelumnya sudah terpapar [2]. Sel darah putih akan mengidentifikasi kemudian berinteraksi dengan benda asing, memfagositosis, dan mengeliminasi benda asing [3].

Individu yang memiliki imunitas rendah lebih mudah terinfeksi bakteri, parasit, jamur, dan virus, salah satunya infeksi virus yaitu SAR-CoV-2 yang menyebabkan COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) yang sedang mewabah di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Wabah virus corona pertama kali dilaporkan di China, data hasil epidemiologi menunjukkan

sebesar 66% pasien terpapar dari salah satu pasar *seafood* di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok [4]. *World Health Organization* (WHO) memberi nama virus tersebut *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dengan nama penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Berdasarkan data di *website* WHO pada tanggal 22 Juli 2021, sebanyak 201 negara mengkonfirmasi terdapat kasus COVID-19. Tercatat angka positif COVID-19 dari 201 negara sebanyak 179.257.412 jiwa dengan angka kematian akibat COVID-19 3.881.928 jiwa. Kasus positif COVID-19 di Indonesia, berdasarkan data dari *website* covid.go.id sebanyak 3.033.339 jiwa dengan angka kematian 79.032 jiwa [5], [6]. Semua orang berisiko terinfeksi, namun resiko meningkat pada orang dengan sistem imun lemah seperti orang tua dan wanita hamil [7].

Salah satu panduan terapi COVID-19 menggunakan imunostimulan, baik dari bahan sintetis maupun yang berasal dari bahan alam. Imunostimulan dapat meningkatkan daya tahan tubuh untuk menangkal infeksi virus corona. Obat dari bahan sintetis untuk meningkatkan sistem imun, diantaranya Vitamin C, Zinc, dan Selenium. Sedangkan, dari bahan alam yang dapat meningkatkan sistem imun, seperti

meniran (*Phyllanthus niruri*) dan *Echinacea purpurea* [8].

Saat ini penggunaan obat dari bahan alam menjadi semakin populer dan penggunaannya meningkat di masyarakat, hal ini sebagai dampak dari konsep hidup kembali ke alam (*back to nature*). Faktor yang mendorong masyarakat menggunakan bahan alam sebagai obat, disebabkan oleh faktor promosi melalui media masa mengenai penggunaan bahan alam sebagai alternatif pengobatan, dan dari segi ekonomis lebih terjangkau [9].

Famili *Malvaceae* adalah suku kapas-kapasan dan merupakan kelompok tanaman dikotil [10]. Hartono [11] mengatakan bahwa sebanyak 14,8% masyarakat Ternate menggunakan tumbuhan dari famili *Malvaceae* sebagai obat tradisional. Tanaman famili *Malvaceae* dimanfaatkan sebagai pengobatan penyakit ginjal, sakit perut, batuk, bisul, dan kolesterol. Tanaman famili *Malvaceae* berpotensi sebagai sumber imunostimulan. Salah satu spesies famili *Malvaceae* yaitu *Abelmoschus esculentus* L., memiliki aktivitas farmakologi seperti antidepresan, antiinflamasi, antidiabetes, dan imunostimulan [12],[13],[14].

Berdasarkan latar belakang di atas, *review* artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai spesies dari famili *Malvaceae* yang memiliki aktivitas imunostimulan. Manfaat dari penelitian ini yaitu, untuk pemberian terapi alternatif dari bahan alam yang berasal dari famili *Malvaceae* serta sebagai sumber informasi untuk penelitian selanjutnya.

2 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam pembuatan artikel *review* ini adalah studi literatur. Pustaka yang digunakan merupakan artikel yang dimuat dalam jurnal nasional yang terakreditasi SINTA dan jurnal internasional bereputasi yang diterbitkan 10 tahun terakhir, dengan tema aktivitas imunostimulan famili *Malvaceae*. Pencarian pustaka dilakukan melalui *database* seperti *Google Scholar*, *PubMed*, *ScienceDirect* dan *database* lainnya, dengan menggunakan kata kunci "*Immunomodulator Activity of Malvaceae Family*", "*Immunostimulant Activity of Malvaceae Family*", "Aktivitas Imunostimulan *Malvaceae*" dan "Aktivitas Imunomodulator

Malvaceae". Tahapan penyusunan terdiri dari penentuan tema artikel, kemudian penentuan judul artikel, selanjutnya dilakukan pencarian pustaka yang berkaitan dengan judul, artikel yang didapat kemudian dikelompokkan menjadi pustaka utama dan pustaka pendukung sesuai kriteria, setelah dilakukan pemisahan pada pustaka kemudian dilakukan *screening* terlebih dahulu dimulai dari abstrak sampai kesimpulan. Poin-poin yang ditelaah dan digunakan datanya meliputi, metode yang digunakan dalam uji aktivitas imunostimulan, tanaman famili *Malvaceae* yang berpotensi sebagai agen imunostimulan, bagian-bagian pada tanaman yang digunakan, kandungan senyawa, pelarut yang digunakan dalam pengujian, khasiat empiris, dosis yang dipakai dan dosis efektif, dan hasil pengujian pada pengujian aktivitas imunostimulan. Hasil kajian dari artikel kemudian disusun sesuai dengan *template* jurnal yang dituju, dan isi dari *review* artikel meliputi abstrak, pendahuluan, metode penelitian, hasil dan pembahasan, kesimpulan.

3 Hasil dan Pembahasan

Hasil studi literatur menunjukkan terdapat 7 tanaman famili *Malvaceae* yang memiliki aktivitas imunostimulan, yaitu *Abelmoschus esculentus*, *Abelmoschus manihot* L, *Hibiscus sabdarifa* L, *Hibiscus rosa-sinensis* L, *Sterculia villosa* Roxb, *Luehea divaricata* Mart. & Zucc, dan *Sida cordifolia*.

3.1 *Abelmoschus esculentus*

Abelmoschus esculentus merupakan tanaman yang secara empiris digunakan untuk mengobati penyakit gonorea, diare, bisul, luka, mengontrol kadar gula darah dan menurunkan kolesterol [21]. Tanaman *Abelmoschus esculentus* mengandung senyawa alkaloid, karbohidrat, flavonoids, fenol, terpenoid, tanin, sterol, dan saponin [14], [22].

Penelitian mengenai aktivitas imunostimulan dari ekstrak buah *Abelmoschus esculentus*, dilakukan secara *in vitro* menggunakan kultur sel dari sumsum tulang tikus. Ekstrak *Abelmoschus esculentus* terhidrolisis mengandung polisakarida 0,6% (b-1, 3-D-glukan), yang mampu mempengaruhi pematangan dan fungsi sel dendritik (DCs) dari sumsum tulang tikus. Dosis yang digunakan pada pengujian ekstrak polisakarida dari

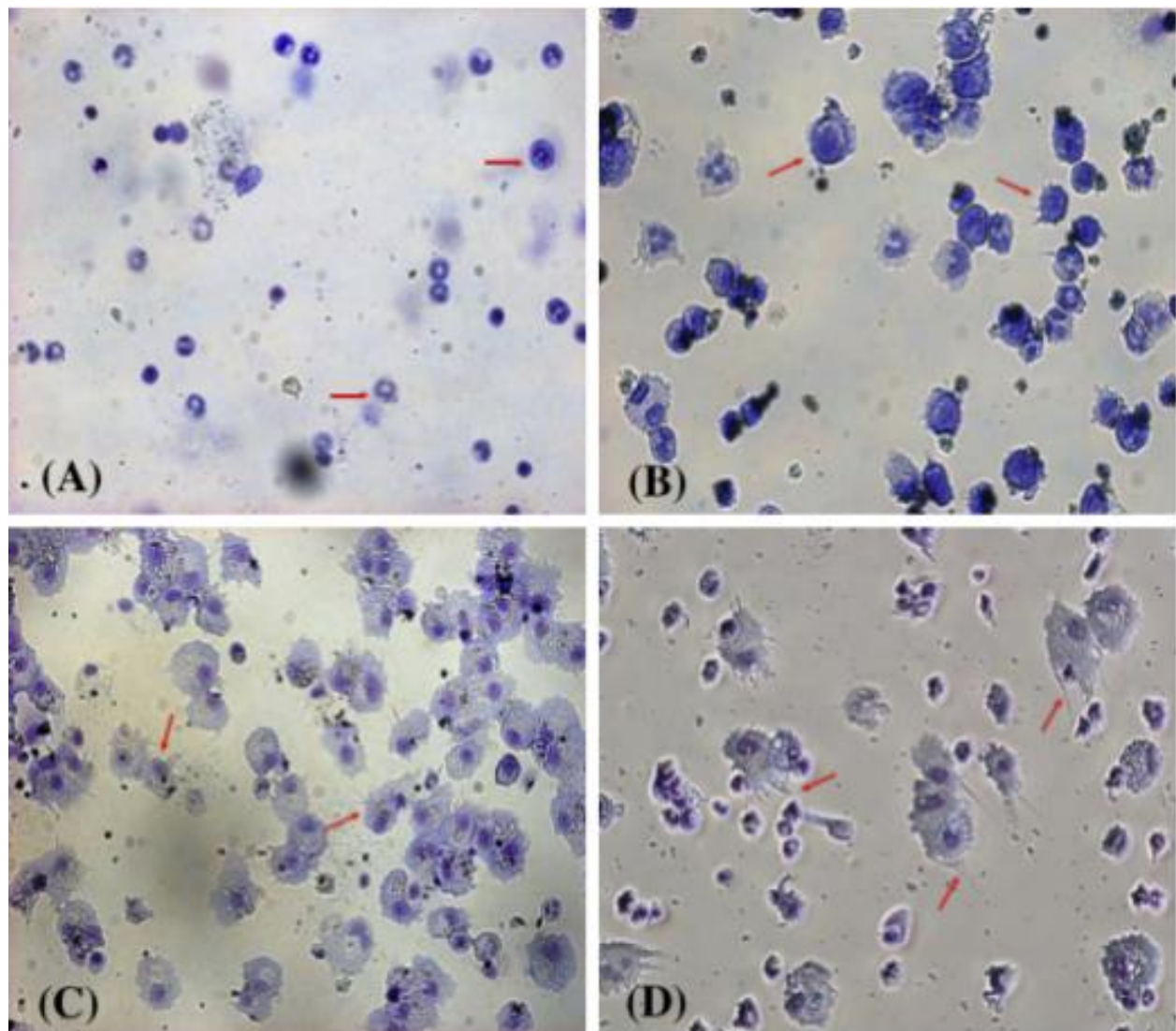
Abelmoschus esculentus (AE-PS) yaitu 25, 50, 100, 200, 400, 800 µg/ml, dan dosis efektif 100 µg/ml. Hasil pengujian menunjukkan aktivitas imunostimulan, dimana kultur sel menjadi membesar (Gambar 1D), nukleus menjadi lebih

polimorfik, kemudian tonjolan dendritik pada permukaan sel lebih jelas dan memanjang. Hal ini, menunjukkan bahwa AE-PS mampu meningkatkan pematangan sel dendritik [14].

Tabel 1. Aktivitas Imunostimulan dari Tanaman Famili *Malvaceae*

Tanaman	Bagian tanaman	Dosis efektif	Metode uji	Parameter uji	Pelarut pengekstraksi	Hasil penelitian	Referensi
<i>Abelmoschus esculentus</i>	Buah.	100 µg/ml.	<i>In vitro</i> (Kultur sel).	Eksresi MHC kelas II, CD80/86, Sekresi IL-2, IFN- γ , dan produksi IL-10.	Etanol 90%	Peningkatan ekspresi MHC II 41%, peningkatan CD 80/86 42%, peningkatan INF- γ & IL-12 120% dan 75%, penurunan IL-10 sebanyak 66%.	[14]
<i>Abelmoschus manihot</i> L.	Batang dan daun.	100 µg/ml.	<i>In vitro</i> (MTT).	Peningkatan proliferasi limfosit, NO, TNF- α , dan IL-6.	Air panas 100 °C.	Peningkatan laju proliferasi limfosit 1, 47%, peningkatan NO menjadi 9, 17 µmol/L, peningkatan TNF- α , peningkatan IL-6.	[15]
<i>Hibiscus sabdarifa</i> L.	Bunga	Konsentrasi efektif pengujian NO (250 mg/ml), IL-6 (500 µg/ml), TNF- α (62,5 µg/ml), Ekspresi gen (125 µg/ml).	<i>In vitro</i> (MTT, tes sitotoksitas, uji NO dan sitokin, analisis ELISA, RT-PCR dan <i>western blot</i>).	Peningkatan proliferasi limfosit, sekresi TNF- α , NO, IL-6, ekspresi mRNA iNOS, IL-1b.	Etanol-air 95%	Peningkatan secara signifikan pada proliferasi limfosit, TNF- α , NO, IL-6, ekspresi mRNA iNOS, IL-1b.	[16]
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i> L.	Bunga.	500 mg/kgBB.	<i>In vivo</i> (indeks fagositik).	Peningkatan indeks fagositik, peningkatan titer antibodi, respon DTH, peningkatan IL-1a, penurunan IL-2, peningkatan DTH.	Metanol	Peningkatan indeks fagositik 76,76 $\pm$ 1,40, peningkatan titer antibodi sebesar 38,159%, peningkatan IL-1a (14,27%), penurunan IL-2 sebesar 32,70%, peningkatan DTH 52%.	[17]
<i>Sterculia villosa</i> Roxb.	Kulit batang.	Dosis efektif <i>in vivo</i> (100 mg/kg/hari).	<i>In vivo</i> (pewarnaan giemsa).	Mengurangi beban parasit hati dan limpa.	Metanol	Mengurangi beban parasit hati dan limpa sebesar 71, 26% dan 81, 24%.	[18]
		Konsentrasi efektif <i>in vitro</i> (65 µg/ml)	<i>In vitro</i> (Kultur sel dari makrofag peritoneal).	Menghambat pertumbuhan bakteri.		Menghambat pertumbuhan bakteri 50%.	
				Hasil profil sitokin Th1 (IL-12, TNF- α), Th2 (IL-10) dan NO.		Meningkat pelepasan sitokin Th1 seperti IL-12 (4,6 kali lipat), peningkatan TNF- α (4, 7 kali lipat), peningkatan Th2 yaitu IL-10 (7,4 kali lipat) dan peningkatan NO (3,4 kali lipat).	
<i>Luehea divaricata</i> Mart. & Zucc.	Kulit kayu	200 mg/kgBB.	<i>In vivo</i> (Kapasitas fagositik).	Kapasitas fagositosis makrofag, serapan netral, dan produksi ROS.	Etanol 80%	Peningkatan kapasitas fagositosis makrofag (3 kali lipat, $p < 0,05$), peningkatan serapan merah netral (50% $p < 0,001$), dan peningkatan produksi ROS (90% $p < 0,001$).	[19]
<i>Sida cordifolia</i>	Batang dan daun.	50 mg/kgBB.	<i>In vivo</i> (Analisis hematologi dan serologi).	Total sel darah putih (TWBC), limfosit total, CD8 dan CD4.	Aseton 80%	Peningkatan TWBC sekitar 10%, peningkatan CD8 (sekitar 10%), peningkatan CD4 (sekitar 40%), peningkatan limfosit total (sekitar 60%).	[20]

Keterangan: MHC (*Major Histocompatibility Complex*), CD80, 86, 4, atau 8 (*Cluster of Differentiation* 80, 86, 4, atau 8), IL-2,6 atau 10 (*Interleukin*-2, 6 atau 10), IFN- γ (*Interferon Cytokine*), NO (*Nitric Oxide*), TNF- α (*Tumor Necrosis Factor Alpha*), MTT (*Microtetrazolium*), ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), RT-PCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*), mRNA (*Messenger Ribonucleic Acid*), iNOS (*Inducible Nitric Oxide Synthase*), DTH (*Delayed Type Hypersensitivity*), Th1 atau 2 (*T helper* 1 atau 2), ROS (*Reactive Oxygen Species*), TWBC (*Total White Blood Cells*).



Gambar 1 Morfologi sel dendritik dengan berbagai perlakuan. Tanda panah berwarna merah pada tiap gambar menunjukkan perubahan bentuk sel hematopoietik sumsum tulang (BMHC) yang mengalami perubahan sebelum dan sesudah perlakuan dengan sampel uji. Tanda panah pada gambar (A) menunjukkan Morfologi sel hematopoietik sumsum tulang (BMHC) yang diisolasi dari tikus (umur 5-8 minggu) pada perbesaran 200. Tanda panah pada gambar (B) BMHC *immature dendritic cells* (BMHC-imDCs) setelah dilakukan kultur selama 7 hari. Tanda panah pada gambar (C) menunjukkan BMHC-imDCs setelah stimulasi dengan 1 µg/ml LPS selama 48 jam. Tanda panah pada gambar (D) menunjukkan BMHC-imDCs setelah stimulasi dengan 100 µg/ml AE-PS selama 48 jam [14].

Pemberian AE-PS dosis 100 µg/ml dapat meningkatkan ekspresi MHC kelas II dan CD80/86 masing-masing sebesar 41% dan 42%, meningkatkan sekresi IL-12 dan IFN- γ secara signifikan dengan nilai 120% dan 75%. MHC kelas II dan CD80/86 adalah indikator aktivitas sel dendritik dan berperan dalam aktivitas sel T [14].

Polisakarida dari buah *Abelmoschus esculentus* (AE-PS) terbukti mampu memberikan efek stimulasi, terhadap DC untuk menghasilkan IL-12 dan IFN- γ yang mengarah

ke respon sel Th1, sehingga membantu melindungi sistem imun tubuh [14]. Senyawa polisakarida mampu memberikan efek stimulasi terhadap sel dendritik tikus. Efek yang sama ditunjukkan pada hewan uji yang diberi fraksi polisakarida dari *Ganoderma formosanum*, mampu merangsang makrofag dengan mengaktifkan reseptor *Pattern-Recognition Receptor* (PRR). Secara *in vitro*, fraksi polisakarida *Ganoderma formosanum* atau PS-F2 dapat merangsang pematangan *Bone marrow* (BM)-*derived* DCs (BMDCs) dan aktivasi

sel T yang berperan dalam produksi IFN. Polisakarida dari spesies jamur *Ganoderma formosanum*, telah terbukti dapat merangsang pematangan sel DC [23].

3.2 *Abelmoschus manihot* L.

Abelmoschus manihot L. atau gedi merupakan tanaman yang memiliki khasiat secara empiris untuk melancarkan buang air besar, mengobati sakit ginjal, menurunkan kolesterol, dan mengatasi maag [24]. *Abelmoschus manihot* L. mengandung senyawa flavonoid, meliputi rutin, isokuersetin, mirisetin, dan kuersetin. Bagian batang dan daun *Abelmoschus manihot* L. mengandung polisakarida netral campuran (SLAMP-a), polisakarida yang mengalami sulfatasi (S-SLAMP-a3), dan dua polisakarida asam (SLAMP-c dan SLAMP-d) [15], [25], [26].

Penelitian aktivitas imunostimulan dari batang dan daun tanaman *Abelmoschus manihot* L. menggunakan metode *in vitro* dengan uji *microtetrazolium* (MTT), dimana pengujian ini untuk melihat aktivitas proliferasi limfosit limpa dan pengujian sitokin menggunakan *macrophage cell line* (RAW 264,7 cells). Konsentrasi yang digunakan dalam pengujian aktivitas imunostimulan dari *Abelmoschus manihot* L., yaitu 50, 100, 200 µg/ml, dan konsentrasi efektif pada pengujian yaitu 100 µg /ml. Polisakarida dari *Abelmoschus manihot* L., yaitu SLAMP-a3, SLAMP-c dan SLAMP-d secara signifikan mampu meningkatkan proliferasi limfosit dibandingkan dengan kontrol, sedangkan untuk S-SLAMP-a menunjukkan efek proliferasi yang sedikit. Pada konsentrasi 100 µg /ml, S-SLAMP-a3 menunjukkan efek paling kuat dengan laju proliferasi 1,47%. Polisakarida yang mengalami sulfatasi (S-SLAMP-a3) mampu meningkatkan aktivitas proliferasi secara signifikan, dibandingkan dengan polisakarida yang tidak mengalami sulfatasi seperti SLAMP-a [15].

Uji sitokin pada sel RAW 264,7 yang diinduksi polisakarida *Abelmoschus manihot* L. dengan konsentrasi 100 µg/ml, menunjukkan peningkatan NO menjadi 9,17 µmol/L, peningkatan TNF-α, dan peningkatan IL-6. Peningkatan terhadap berbagai mediator dan sitokin ini menunjukkan bahwa makrofag berperan penting dalam pertahanan tubuh inang [27], [28], [29].

Pengujian ini menunjukkan bahwa polisakarida SLAMP-a3, SLAMP-c, dan SLAMP-d menunjukkan aktivitas imunomodulator yang signifikan, sedangkan SLAMP-a memberikan efek imunomodulator yang minimal. Pada SLAMP-c dan SLAMP-d dengan struktur tripel heliks, memiliki komposisi kimia serta monosakarida yang sama sehingga menunjukkan aktivitas imunomodulator yang signifikan [15].

3.3 *Hibiscus sabdarifa* L.

Hibiscus sabdarifa L. secara empiris digunakan untuk hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes tipe 2 [16]. Tanaman rosela (*Hibiscus sabdarifa* L.) mengandung senyawa, seperti saponin, alkaloid, tanin, terpenoid, steroid, flavonoid yang meliputi kuersetin dan luteolin [30]. Hasil isolasi dari bagian bunga *Hibiscus sabdarifa* L. mengandung heteropolisakarida yaitu, HSP-I, HSP-II, HSP-III, HSP-IV [16].

Penelitian aktivitas imunostimulan dari *Hibiscus sabdarifa* L. menggunakan metode *in vitro* dengan uji *microtetrazolium* (MTT), dan dilakukan analisis aktivitas peningkatan kekebalan terhadap *macrophage cell line* (sel RAW 264,7). Pengujian pada sel RAW 264,7 diinduksi Con A dan LPS, analisis dilakukan dengan tes sitotoksitas, uji NO & sitokin, analisis ELISA, RT-PCR, dan *western blot* [16].

Konsentrasi yang digunakan pada pengujian proliferasi splenosit yang meliputi uji NO, IL-6, dan TNF-α. Konsentrasi pengujian NO yaitu, 31,25, 62,5, 125, 250, 400, 500 mg/ml, konsentrasi pengujian IL-6 dan TNF-α yaitu 31,25, 62,5 125, 250, 500 µg/ml. Konsentrasi pada pengujian ekspresi gen (mRNA iNOS, IL-6 mRNA, IL-1b mRNA) yaitu 62,5, 125, 250 500 µg/ml, dan konsentrasi pada *phosphorylation of mitogen-activated protein kinases* (MAPKs) dan *nuclear factor-kappa B* (NF-κB) activation (p-ERK & p-JNK, p-P38, p-P65), yaitu 125, 250, 500 µg/ml. Dengan konsentrasi efektif pengujian NO (250 mg/ml), IL-6 (500 µg/ml), TNF-α (62, 5 µg/ml), ekspresi gen (125 µg/ml), dan NF-Kb dan MAPKs (125 µg/ml) [16]. Dilaporkan, bahwa MAPK dan NF-Kb berperan dalam stimulasi ekspresi gen (iNOS, IL-6 dan IL-1b mRNA) dan sekresi sitokin (IL-6 dan TNF-α) [31], [32], [33], [34].

Semua polisakarida mampu meningkatkan proliferasi sel limpa, yang diinduksi oleh Con A (proliferasi limfosit T) dan LPS (Proliferasi sel

B). HSP-II secara signifikan merangsang ekspresi gen (iNOS, IL-6 dan IL-1b mRNA), sekresi sitokin (IL-6 dan TNF- α), melalui aktivitas jalur pensinyalan NF-Kb dan MAPKs. HPS-II berpotensi untuk meningkatkan kekebalan yang lebih besar dari fraksi lain, dilihat berdasarkan produksi NO dari sel RAW 264,7. Selain itu, HPS-II mampu meningkatkan sekresi TNF- α , IL-6, ekspresi mRNA iNOS, IL-1b, dan IL-6 melalui aktivitas fosforilasi ERK, JNK, p38 dan p65. Ekspresi gen dalam sel RAW 264,7 terutama iNOS sangat berperan sebagai mediator imunitas endogen, terutama pada imunitas humoral serta berperan dalam aktivasi makrofag dan pertahanan tubuh terhadap patogen intra seluler. HSP-II merupakan polisakarida yang berpotensi sebagai agen imunomodulator baru, karena mampu mengaktifkan makrofag melalui jalur pensinyalan MAPKs dan NF-kB [16].

3.4 *Hibiscus rosa-sinensis* L.

Hibiscus rosa-sinensis L. atau bunga sepatu merupakan tanaman yang memiliki khasiat empiris, sebagai obat keputihan, dan diuretik alami. *Hibiscus rosa-sinensis* L. mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, dan asam amino [17],[35],[36].

Penelitian aktivitas immunostimulan dari ekstrak metanol *Hibiscus rosa-sinensis* L. (AEHrs) dengan menggunakan metode pengujian secara *in vivo*. Penelitian dilakukan untuk menganalisis pengaruh AEHrs terhadap respon imun. Dilakukan pengujian terhadap indeks fagositik, aktivitas DTH, dan menghitung sel pembentuk plank untuk melihat pengaruhnya terhadap titer antibodi dan sitokin (IL-2 dan IL-1a). Dosis AEHrs yang digunakan yaitu 500 mg/kgBB. Pengujian dilakukan selama 15 hari dengan interval pengujian 5 hari, 10 hari, dan 15 hari [17].

Dosis AEHrs 500 mg/kgBB dengan pengujian selama 15 hari, mampu meningkatkan titer antibodi sebesar 2,39 $\mu\text{g/ml}^1$ atau sekitar 38,159%. Kemudian peningkatan jumlah sel pembentuk plak sebesar 0,6% dan peningkatan respon *delayed type hypersensitivity* (DTH) sebesar 52%. Peningkatan DTH menunjukkan bahwa suatu tanaman mampu memberikan efek stimulasi terhadap limfosit [17].

AEHrs mampu meningkatkan kadar sitokin IL-1a, sedangkan IL-2 mengalami

penurunan setelah pengobatan. IL-1a merupakan sitokin yang memiliki aktivitas hematopoietik yang luas dan berperan utama dalam respon imun, sedangkan IL-2 bertanggung jawab terhadap respon imun yang dimediasi sel. Dengan dosis yang sama pada pengujian, menyebabkan serum IL-1a meningkat secara signifikan sebesar 14,27%, sedangkan terjadi penurunan pada konsentrasi IL-2 sebesar (32,70%). Pada pengujian indeks fagositik, AEHrs mampu menstimulasi makrofag dengan nilai indeks fagositik kontrol $72,85 \pm 1,07$. Sedangkan pada tikus yang diberi perlakuan dengan AEHrs selama 15 hari, meningkat secara signifikan sebesar $7,76 \pm 1,40$ (Tabel 2.) [17].

Tabel 2. Efek dari Ekstrak Air *Hibiscus Rosa-Sinensis/B.Spectabilis* pada Hasil Makrofag, Viabilitas Makrofag dan Indeks Fagositik [17].

Perlakuan	Hari setelah perlakuan		
	5 hari	10 hari	15 hari
Hasil makrofag ($\times 10$ sel mL^{-1})			
Kontrol	8,23 $\pm$ 0,20	8,19 $\pm$ 0,23	8,21 $\pm$ 0,27
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	8,51 $\pm$ 0,14	8,61 $\pm$ 0,21	8,77 $\pm$ 0,22
<i>Bougainvillea spectabilis</i>	9,08 $\pm$ 0,15	9,25 $\pm$ 0,11	9,33 $\pm$ 0,14*
Viabilitas makrofag (%)			
Kontrol	68,47 $\pm$ 0,33	68,62 $\pm$ 0,45	68,15 $\pm$ 0,28
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	68,75 $\pm$ 0,45	68,73 $\pm$ 0,48	69,38 $\pm$ 0,64
<i>Bougainvillea spectabilis</i>	68,94 $\pm$ 0,60	69,50 $\pm$ 1,36	70,51 $\pm$ 1,81
Indeks fagositik			
Kontrol	73,21 $\pm$ 0,65	72,36 $\pm$ 0,46	72,85 $\pm$ 1,07
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	74,58 $\pm$ 0,52	74,81 $\pm$ 0,68	76,76 $\pm$ 1,40*
<i>Bougainvillea spectabilis</i>	75,81 $\pm$ 0,62	77,83 $\pm$ 0,99*	78,19 $\pm$ 0,77*

Keterangan: Data signifikan pada $p < 0,05$ jika dibandingkan dengan kontrol ($\mu\text{g/ml}^1$)

Data tersebut menunjukkan bahwa, ekstrak *Hibiscus rosa-sinensis* L. berpengaruh signifikan pada sitokin dalam respon imun humoral. Senyawa yang berperan dalam respon imun terhadap hewan uji yaitu flavonoid. Flavonoid mampu meningkatkan titer antibodi secara signifikan serta meningkatkan respon humoral, dengan cara merangsang subset makrofag dan B-limfosit yang berperan dalam sintesis antibodi [17].

3.5 *Sterculia villosa* Roxb.

Sterculia villosa Roxb. secara empiris digunakan sebagai tanaman obat untuk diuretik dan antiinflamasi. Kandungan senyawa dari kulit batang *Sterculia villosa* Roxb., yaitu triterpenoid (lupeol), flavonoid, alkaloid, tannin, sterol, dan fenol [18], [37].

Penelitian terhadap aktivitas imunostimulan *Sterculia villosa* Roxb. dilakukan dengan menggunakan metode pengujian, secara *in vitro* dan *in vivo*. Pengujian *in vitro* dengan menggunakan makrofag peritoneal hewan uji yang telah diinfeksi *Leishmania donovani*, kemudian dilakukan kultur untuk pengujian. Untuk pengujian secara *in vivo*, hewan uji yang telah diinfeksi *Leishmania donovani* kemudian dilakukan analisis dengan pewarnaan giemsa, untuk melihat aktivitas dan kapasitas fagositosis makrofag peritoneum. Konsentrasi yang digunakan untuk pengujian secara *in vitro*, yaitu 20, 40 dan 65 µg/ml dan konsentrasi efektif 65 µg/ml (IC50). Dosis yang digunakan pada pengujian secara *in vivo*, yaitu 5, 25, 50, 75, 100 mg/kg/hari dan dosis efektif 100 mg/kg/hari. Hasil pengujian *in vitro* menunjukkan bahwa secara signifikan lupeol dari *Sterculia villosa* Roxb., mampu mengurangi beban parasit hati dan limpa sebesar 71,26% dan 81,24%. Untuk pengujian *in vitro* sebesar 50% mampu menghambat pertumbuhan infeksi *Leishmania donovani* [18].

Senyawa lupeol secara signifikan mampu meningkatkan pelepasan sitokin Th1 seperti IL-12, TNF- α , dan penurunan sitokin Th2 yaitu IL-10 dan TGF- β . Senyawa lupeol mampu meningkatkan pembentukan NO dalam splenosit hewan uji yang terinfeksi. Serta pada studi ekspresi mRNA, menunjukkan peningkatan ekspresi iNOS pada hewan uji yang terinfeksi dan kemudian diobati dengan lupeol [18].

Pada studi *docking* senyawa lupeol memiliki afinitas pada dua protein permukaan yaitu *Lipophosphoglycan Biosynthetic Protein* (LPG) dan *Glycoprotein* (GP63). Protein tersebut bekerja dalam modulasi pensinyalan pada sel inang. LPG bekerja dalam gangguan pematangan dan pensinyalan. GP63 bekerja dalam pembelahan dan degradasi berbagai inang kinase serta faktor transkripsi. GP63 juga berperan dalam aktivasi *Protein-Tyrosine 327 Phosphatases* (PTPs). Apabila PTPs teraktivasi, maka PTPs mampu mengatur pensinyalan interferon- γ dan mencegah ekspresi efektif TNF- α dan NO oleh makrofag yang terinfeksi. Dengan target molekul tersebut, maka lupeol mampu mengubah respon kekebalan tubuh terhadap parasit, sehingga mampu mengurangi sifat virulensi parasit [18].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa lupeol dari *Sterculia villosa* Roxb

memiliki aktivitas imunomodulator terhadap infeksi, baik dengan pengujian secara *in vitro* maupun *in vivo*. Senyawa lupeol dari *Sterculia villosa* Roxb mampu memberikan respon efektor makrofag terhadap NO dan sitokin proinflamasi. Maka dari itu, lupeol dapat bertindak sebagai agen imunomodulator yang efektif, dalam pengembangan terapeutik melawan infeksi *Leishmania donovani* [18].

3.6 *Luehea divaricata* Mart. & Zucc.

Secara empiris, kulit kayu dari tanaman *Luehea divaricata* Mart. & Zucc. di Brazil digunakan sebagai obat untuk infeksi saluran pernapasan, saluran cerna, arthritis, rematik, dan sebagai obat penurun panas. Kandungan senyawa dari *Luehea divaricata* Mart. & Zucc., yaitu epikatekin, stigmasterol, lupeol, α and β -amirin [19].

Penelitian aktivitas imunostimulan dari kulit kayu *Luehea divaricata* Mart. & Zucc. yang dibuat menjadi ekstrak kasar hidroalkohol *Luehea divaricata* Mart. & Zucc. (CLD). Pengujian dilakukan dengan metode secara *in vivo*, dilakukan evaluasi dengan adhesi dan kapasitas fagositik, volume lisosom, dan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Dosis yang digunakan dalam pengujian aktivitas imunostimulan, yaitu 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Dosis efektif CLD yang diberikan dalam pengujian aktivitas imunostimulan yaitu 200 mg/kgBB. Hasil menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kapasitas fagositosis makrofag (3 kali lipat, $p < 0,05$), peningkatan produksi ROS (90%, $P < 0,001$), dan peningkatan serapan merah netral (50%, $p < 0,001$). Serapan merah netral adalah parameter yang menunjukkan bahwa sel mampu memfagositosis pewarna kationik merah netral dan memprosesnya. Data ini menunjukkan bahwa CLD memiliki aktivitas imunostimulan [19].

Senyawa yang berperan dalam aktivitas imunostimulan yaitu flavonoid dan triterpenoid. Senyawa flavonoid mampu meningkatkan IL-2, dimana IL-2 berperan dalam aktivitas fagositosis dan proliferasi sel T. Aktivitas Proliferasi limfosit akan menstimulasi CD4 untuk mengaktivasi sel Th1. Sel Th1 yang teraktivasi akan mempengaruhi *Interferon- γ* (IFN- γ). IFN- γ adalah mediator yang berperan dalam regulator sel Th. IFN- γ kemudian akan bekerja untuk mengaktifkan makrofag dan

mempengaruhi peningkatan aktivitas fagositosis [38].

Flavonoid juga mampu mengaktivasi sel NK untuk merangsang IFN- γ . Produksi IFN- γ yang meningkat akan mempengaruhi aktivitas dari sel NK, dimana sel NK berperan dalam pertahanan tubuh lini terdepan, terutama dalam mengaktifkan makrofag serta mempengaruhi peningkatan aktivitas fagositosis [38].

3.7 *Sida cordifolia*

Sida cordifolia secara empiris digunakan untuk penyakit parkinson, diuretik, rematik, asma, disentri kronik, dan gonorea [39],[40]. Kandungan senyawa dari *Sida cordifolia*, yaitu alkaloid, karbohidrat, flavonoid, protein, saponin, triterpenoid, dan tanin [41].

Penelitian mengenai aktivitas imunostimulan dari tanaman *Sida cordifolia* dengan menggunakan metode pengujian secara *in vivo*, dengan melakukan uji toksisitas, analisis hematologi, dan serologi pada darah hewan uji. Parameter yang digunakan dilihat dari, total sel darah putih (TWBC), limfosit total, CD8 dan CD4, dengan dosis yang digunakan yaitu 50, 100, 200 mg/kg. Dosis efektif fraksi alkaloid total *Sida cordifolia* 200 mg/kgBB memberikan efek imunostimulan yang rendah. Pada parameter hematologi dan serologi, terjadi peningkatan meskipun hanya minimum [20].

Analisis fitokimia dari ekstrak *Sida cordifolia* mengandung beberapa senyawa polifenol, seperti flavonoid dan alkaloid. Senyawa polifenol mampu meningkatkan produksi IL-12 dan IFN- γ yang kemudian terjadi peningkatan aktivitas fagositosis [20]. Pada penelitian hewan uji yang diberi ekstrak polifenol dari pohon kurma (*Phoenix dactylifera* L.), mampu meningkatkan aktivitas dari sel T, sel NK, makrofag, dan sel dendritik (DC) [42]. Efek yang sama ditunjukkan pada hewan uji yang diberikan polifenol dari *Cassia auriculata*, dapat meningkatkan sel T dan sel B [43].

Senyawa polifenol dari *Sida cordifolia* mampu memberikan efek imunostimulan, namun karena kandungan senyawa polifenol rendah dalam senyawa alkaloid, maka mempengaruhi terhadap efek imunostimulan *Sida cordifolia* menjadi minimum. Uji toksisitas akut dari *Sida cordifolia*, dengan nilai LD₅₀ = 3,4 g/kg. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak *Sida cordifolia* memiliki toksisitas rendah [20].

4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil telaah dari beberapa artikel penelitian maka dapat disimpulkan bahwa terdapat 7 tanaman famili *Malvaceae* yang memiliki aktivitas imunostimulan, yaitu *Abelmoschus esculentus*, *Abelmoschus manihot* L., *Hibiscus sabdarifa* L., *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Sterculia villosa* Roxb., *Luehea divaricata* Mart. & Zucc., dan *Sida cordifolia*. Spesies paling berpotensi sebagai agen imunostimulan, yaitu *Sterculia villosa* Roxb., karena mampu meningkatkan berbagai mediator dan sitokin pada sistem imun, serta telah dilakukan pengujian secara *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico* terhadap senyawa lupeol dari *Sterculia villosa* Roxb., yang mampu meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi.

5 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

6 Daftar Pustaka

- [1] H. Kumar, T. Kawai, and S. Akira, "Pathogen recognition by the innate immune system," *Int. Rev. Immunol.*, vol. 30, no. 1, pp. 16–34, 2011.
- [2] N. Nurrahman and M. Mariyam, "Status Hematologi , Kadar IgG dan IgA Tikus yang Mengonsumsi berbagai Variasi Jumlah Tempe Kedelai Hitam," *Agritech*, vol. 39, no. 3, pp. 215–221, 2019.
- [3] C. Rosales, N. Demareux, C. A. Lowell, and E. Uribe-Querol, "Neutrophils: Their Role in Innate and Adaptive Immunity," *J. Immunol. Res.*, vol. 2016, pp. 2–4, 2016.
- [4] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *The Lancet*, vol. 395, pp. 497–506, 2020.
- [5] WHO, "WHO COVID-19 global table data July 22nd 2021," *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*, 2021. <https://covid19.who.int/>.
- [6] S. COVID19, "Data Sebaran COVID19," *covid19*, 2021. <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
- [7] Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, *Peumonia COVID-19*. Jakarta: PDPI, 2020.
- [8] N. F. E. Pariang *et al.*, *Panduan Praktis Untuk Apoteker Menghadapi Pandemi COVID-19*, 1st ed. Jakarta, 2020.
- [9] E. Elisma, H. Rahman, and U. Lestari, "PPM Pemberdayaan Masyarakat Dalam Pengolahan Tanaman Obat Sebagai Obat Tradisional Di Desa Mendalo Indah Jambi Luar Kota," *SELAPARANG J. Pengabd. Masy. Berkemajuan*, vol. 4, no. 1, p. 274, 2020.

- [10] Masadi, "Keanekaragaman Family Malvaceae Di Hutan Taman Eden 100 Sebagai Bahan Perangkat Pembelajaran Biologi," *Best J.*, vol. 2, no. 2, pp. 32–41, 2019.
- [11] H. Pitra, A. Haerullah, and N. Papuangan, "Studi pengetahuan lokal masyarakat moya tentang pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional," *J. Saintifika*, vol. 1, no. 1, pp. 45–49, 2017.
- [12] V. Sabitha, S. Ramachandran, K. R. Naveen, and K. Panneerselvam, "Antidiabetic and antihyperlipidemic potential of *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench. in streptozotocin-induced diabetic rats," *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 3, no. 3, pp. 397–402, 2011.
- [13] T. Yan *et al.*, "Antidepressant effects of a polysaccharide from okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) by anti-inflammation and rebalancing the gut microbiota," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 144, no. L, pp. 427–440, 2020.
- [14] S. C. Sheu and M. H. Lai, "Composition analysis and immuno-modulatory effect of okra (*Abelmoschus esculentus* L.) extract," *Food Chem.*, vol. 134, no. 4, pp. 1906–1911, 2012.
- [15] X. Pan, J. Tao, S. Jiang, Y. Zhu, D. Qian, and J. Duan, "Characterization and immunomodulatory activity of polysaccharides from the stems and leaves of *Abelmoschus manihot* and a sulfated derivative," *Int. J. Biol. Macromol.*, pp. 1–31, 2017.
- [16] C. Shen, W. Zhang, and J. Jiang, "Immune-enhancing activity of polysaccharides from *Hibiscus sabdariffa* Linn . via MAPK and NF- κ B signaling pathways in RAW264 . 7 cells," *J. Funct. Foods*, vol. 34, pp. 118–129, 2017.
- [17] N. Mishra, V. L. Tandon, and R. Gupta, "Immunomodulation by *Hibiscus rosa-sinensis*: Effect on the Humoral and Cellular Immune Response of *Mus Musculus*," *Pakistan J. Biol. Sci.*, vol. 15, no. 6, pp. 277–283, 2012.
- [18] A. Das *et al.*, "Antileishmanial and immunomodulatory activity of lupeol a triterpene compound isolated from *Sterculia villosa*," *Int. J. Antimicrob. Agents*, pp. 1–22, 2017.
- [19] R. L. da Rosa *et al.*, "Anti-inflammatory , analgesic , and immunostimulatory effects of *Luehea divaricata* Mart. & Zucc. (Malvaceae) bark," *Brazilian J. Pharm. Sci.*, vol. 50, no. 3, pp. 600–610, 2014.
- [20] M. Ouedraogo, K. Konaté, A. N. Lepengué, A. Souza, B. M'Batchi, and L. L. Sawadogo, "Free radical scavenging capacity , anticandidal effect of bioactive compounds from *Sida Cordifolia* L ., in combination with nystatin and clotrimazole and their effect on specific immune response in rats," *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 11, no. 33, pp. 1–10, 2012.
- [21] A. N. M. Ansori, "A mini-review of the medicinal properties of Okra (*Abelmoschus esculentus* L.) and potential benefit against SARS-CoV-2," *Indian J. Forensic Med. Toxicol.*, vol. 15, no. 1, pp. 852–856, 2021.
- [22] S. K. Doreddula *et al.*, "Nootropic Activities of Aqueous and Methanolic Seed Extracts of Ladies Finger (*Abelmoschus esculentus* L.) in Mice," *Sci. World J.*, vol. 2014, pp. 1–14, 2014.
- [23] C. C. Pi *et al.*, "Polysaccharides from *Ganoderma formosanum* function as a Th1 adjuvant and stimulate cytotoxic T cell response in vivo," *Vaccine*, vol. 32, no. 3, pp. 401–408, 2014.
- [24] A. N. Ilyas, R. Rahmawati, and H. Widiastuti, "Uji Aktivitas Antikolesterol Ekstrak Etanol Daun Gedi (*Abelmoschus Manihot* L. Medik) Secara In Vitro," *Wind. Heal. J. Kesehat.*, vol. 3, no. 1, pp. 57–64, 2020.
- [25] J. M. Guo *et al.*, "Metabolite identification strategy of non-targeted metabolomics and its application for the identification of components in Chinese multicomponent medicine *Abelmoschus manihot* L.," *Phytomedicine*, vol. 22, no. 5, pp. 579–587, 2015.
- [26] G. Ai, Q. Liu, W. Hua, Z. Huang, and D. Wang, "Hepatoprotective evaluation of the total flavonoids extracted from flowers of *Abelmoschus manihot* (L.) Medic: In vitro and in vivo studies," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 146, no. 3, pp. 794–802, 2013.
- [27] S. J. Lee *et al.*, "Immunostimulatory activity of polysaccharides from Cheonggukjang," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 59, pp. 476–484, 2013.
- [28] J. E. Li, S. P. Nie, M. Y. Xie, and C. Li, "Isolation and partial characterization of a neutral polysaccharide from *Mosla chinensis* Maxim. cv. Jiangxiangru and its antioxidant and immunomodulatory activities," *J. Funct. Foods*, vol. 6, no. 1, pp. 410–418, 2014.
- [29] P. A. Hwang *et al.*, "Inhibition of lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses by sargassum hemiphylum sulfated polysaccharide extract in RAW 264.7 Macrophage Cells," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 59, no. 5, pp. 2062–2068, 2011.
- [30] A. I. Cholidah, D. Danu, and I. H. Nurrosyidah, "Pengaruh Lama Waktu Fermentasi Kombucha Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) Terhadap Aktivitas Antibakteri *Escherichia coli*," *J. Ris. Kefarmasian Indones.*, vol. 2, no. 3, pp. 186–210, 2020.
- [31] S. E. Byeon *et al.*, "Molecular mechanism of macrophage activation by red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng," *Mediators Inflamm.*, vol. 2012, pp. 7–9, 2012.

- [32] J. Y. Seo, C. W. Lee, D. J. Choi, J. Lee, J. Y. Lee, and Y. Il Park, "Ginseng marc-derived low-molecular weight oligosaccharide inhibits the growth of skin melanoma cells via activation of RAW264.7 cells," *Int. Immunopharmacol.*, vol. 29, no. 2, pp. 344–353, 2015.
- [33] C. Y. Shen, J. G. Jiang, L. Yang, D. W. Wang, and W. Zhu, "Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: pharmacological mechanisms and implications for drug discovery," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 174, no. 11, pp. 1395–1425, 2017.
- [34] W. Wei *et al.*, "TLR-4 may mediate signaling pathways of Astragalus polysaccharide RAP induced cytokine expression of RAW264.7 cells," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 179, pp. 243–252, 2016.
- [35] Idris, N. Ibrahim, and A. W. Nugrahaani, "Studi Tanaman Berkhasiat Obat Suku Mori Kecamatan Petasia, Petasia Barat, Dan Petasia Timur Kabupaten Morowali Utara Sulawesi Tengah," *Biocelbes*, vol. 12, no. 1, pp. 23–31, 2018.
- [36] H. Y. Chai, S. M. Lam, and J. C. Sin, "Green synthesis of magnetic Fe-doped ZnO nanoparticles via Hibiscus rosa-sinensis leaf extracts for boosted photocatalytic, antibacterial and antifungal activities," *Mater. Lett.*, vol. 242, pp. 103–106, 2019.
- [37] A. Das, M. C. Das, N. Das, and S. Bhattacharjee, "Evaluation of the antileishmanial potency, toxicity and phytochemical constituents of methanol bark extract of Sterculia villosa," *Pharm. Biol.*, vol. 55, no. 1, pp. 998–1009, 2017.
- [38] L. K. Dewi, S. Widyarti, and M. Rifa'i, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap Peningkatan," *J. Trop. Biol.*, vol. 1, no. 1, pp. 24–26, 2013.
- [39] P. N. V. K. Pallela, S. Ummey, L. K. Ruddaraju, S. V. N. Pammi, and S. G. Yoon, "Ultra Small, mono dispersed green synthesized silver nanoparticles using aqueous extract of *Sida cordifolia* plant and investigation of antibacterial activity," *Microb. Pathog.*, vol. 124, pp. 63–69, 2018.
- [40] B. Srinithya, V. V. Kumar, V. Vadivel, B. Pemaiah, S. P. Anthony, and M. S. Muthuraman, "Synthesis of biofunctionalized AgNPs using medicinally important *Sida cordifolia* leaf extract for enhanced antioxidant and anticancer activities," *Mater. Lett.*, vol. 170, pp. 101–104, 2016.
- [41] S. Kumar, P. K. Lakshmi, C. Sahi, and R. S. Pawar, "*Sida cordifolia* accelerates wound healing process delayed by dexamethasone in rats: Effect on ROS and probable mechanism of action," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 235, pp. 279–292, 2019.
- [42] K. Karasawa and H. Otani, "Anti-allergic properties of a matured fruit extract of the date palm tree (*Phoenix dactylifera* L.) in mite-sensitized mice," *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, vol. 58, no. 4, pp. 272–277, 2012.
- [43] C. M. John, P. Sandrasaigaran, C. K. Tong, A. Adam, and R. Ramasamy, "Immunomodulatory activity of polyphenols derived from *Cassia auriculata* flowers in aged rats," *Cell. Immunol.*, vol. 271, no. 2, pp. 474–479, 2011.