

Literature Review: Efek Imunomodulator dari Elderberry (*Sambucus nigra*)

Laili Dyah Kusuma^{1*}

¹Program Studi Gizi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Korespondensi: laili.dyah.kusuma-2021@fkm.unair.ac.id

Abstrak

Elderberry (*Sambucus nigra*) merupakan tumbuhan yang tersebar di Benua Eropa dan terkenal digunakan untuk pengobatan tradisional. Bagian buah, bunga, dan daun elderberry juga seringkali dimanfaatkan dalam industri makanan dan minuman. Elderberry mengandung flavonoid, antosianin, asam fenolik, vitamin, dan polisakarida. Ditemukan elderberry memiliki fungsi sebagai antiviral dan mempengaruhi sistem dan respon imun. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak maupun produk dengan kandungan elderberry terhadap segala respon imun tubuh dengan meninjau tujuh penelitian eksperimental yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dari sepuluh tahun terakhir (2015-2025) yang bersumber dari PubMed dan ScienceDirect. Ditemukan pemberian ekstrak elderberry secara *in vitro* maupun *ex vivo* mempengaruhi kadar sitokin, menurunkan kadar *reactive oxygen species* (ROS), merangsang sel T, berperan dalam maturasi sel dendrit yang meningkatkan antibodi, dan mencegah infeksi. Dapat disimpulkan bahwa elderberry dapat digunakan untuk mencegah infeksi dan menstimulasi aktivitas sistem imun. Namun, diperlukan studi lebih lanjut mengenai mekanisme kerjanya dan dosis yang efektif.

Kata Kunci: elderberry, *Sambucus nigra*, respon imun, sistem imun, imunomodulator

Abstract

Elderberry (*Sambucus nigra*) is a perennial herbaceous plant native to continental Europe. Its fruit, flowers, and leaves are frequently used in the food and beverage industry. Elderberry is rich in flavonoids, anthocyanins, phenolic acids, vitamins, and polysaccharides. Studies have shown that elderberry has antiviral properties and influences the immune system. This study aims to analyze the effects of elderberry extracts and products on immune responses by reviewing seven experimental studies published in English over the past ten years (2015–2025) from PubMed and ScienceDirect. *In vitro* or *ex vivo* administration of elderberry extracts has been found to affect cytokine levels, reduce reactive oxygen species (ROS) levels, stimulate T cells, aid in the maturation of dendritic cells that increase antibodies, and inhibit infections. In conclusion, elderberries can be used to prevent infections and stimulate the immune system. However, further research is needed to understand the mechanisms and determine effective doses.

Keywords: elderberry, *Sambucus nigra*, immune responses, immune systems, immunomodulatory

I. PENDAHULUAN

Sambucus nigra atau yang biasa disebut elderberry hitam adalah tumbuhan yang termasuk dalam famili *Adoxaceae*. Tumbuhan ini tersebar di Eropa, Afrika Utara, Asia, dan Amerika dan dapat tumbuh dengan baik di tanah dengan kadar nitrogen, fosfat, dan kalium yang tinggi¹. *S. nigra* memiliki buah beri berbentuk bulat dengan warna ungu kehitaman berukuran 6-8 mm². Ditemukan elderberry kaya akan flavonoid (rutin dan quercetin) serta phenolic acids (gallic acid dan gentisic acid)³. Namun, elderberry juga

mengandung senyawa bioaktif berupa flavon, isoflavon, proantosianidin atau flavonol, antosianin, lektin, dan vitamin lainnya⁴.

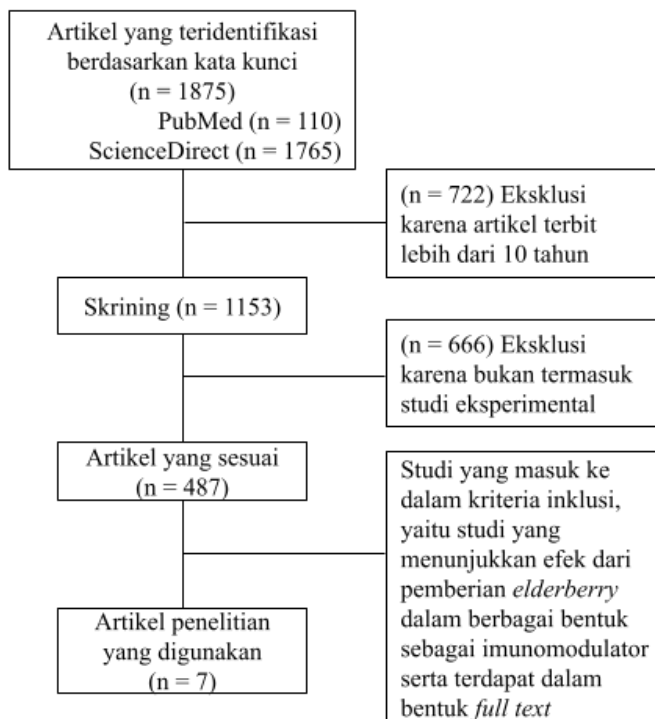
Kandungan bioaktif inilah yang membuat elderberry menjadi salah satu tumbuhan populer dalam pengobatan tradisional sejak zaman mesir kuno. Penduduk Asli Amerika telah menggunakan tumbuhan elderberry untuk mengobati infeksi, batuk, dan masalah pada kulit⁵. Hingga kini telah dibuktikan oleh berbagai studi bahwa elderberry memiliki fungsi sebagai antiviral, antibakteri, antidiabetes, antitumor, antidepresan, meningkatkan sistem imun, dan memiliki peran dalam memperbaiki kondisi disfungsi metabolik¹.

Elderberry digunakan untuk melawan infeksi dikarenakan kandungannya yang dapat menstimulasi sistem imun, maka elderberry dapat disebut memiliki fungsi sebagai imunomodulator⁶. Agen yang dapat mempengaruhi respon imun disebut sebagai imunomodulator dan dikelompokkan menjadi imunostimulan, immunosupresan, dan immunoadjuvan. Immunostimulan berfungsi meningkatkan dan immunosupresan berfungsi menurunkan atau menekan respon imun, sedangkan immunoadjuvant berfungsi untuk meningkatkan efektivitas vaksin dan sebagai stimulan imun spesifik^{7,8}.

Terdapat berbagai mekanisme sistem imun dalam melawan infeksi, salah satunya adalah mengaktivasi reseptor, antibodi, sel T, sitokin, dan sel imun lainnya⁹. Diketahui elderberry dapat mempengaruhi sistem imun atau respon imun tubuh. Oleh karena itu, *paper* ini memiliki tujuan untuk meringkas serta meninjau beberapa penelitian yang memiliki keterkaitan serta membahas fungsi elderberry sebagai imunomodulator.

II. METODE

Studi ini menggunakan desain *literature review* dengan mencari artikel yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir (2015-2025). Gambar 1. merupakan protokol dalam melakukan pencarian literatur. Pencarian literatur berbahasa inggris dilakukan menggunakan database Pubmed dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan berupa “*elderberry*”, “*Sambucus nigra*”, “*immunomodulatory*”, dan “*immune*”



Gambar 1. Prosedur Seleksi Inklusi dan Eksklusi Artikel Penelitian

Artikel yang sudah teridentifikasi akan dipilih menurut kriteria inklusi berupa menunjukkan manfaat maupun efek dari konsumsi atau suplementasi elderberry sebagai imunomodulator. Kriteria eksklusi dalam pencarian artikel meliputi artikel dengan desain *literature review*, *systematic review*, dan meta-analisis. Artikel memenuhi syarat dan kriteria yang telah disebutkan akan dibaca dan dianalisis.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil *literature review* dari 7 artikel dengan rincian 7 dengan model penelitian *in vitro* dan terdapat salah satu studi yang sekaligus melakukan eksperimen *ex vivo* yang disajikan dalam **Tabel 1**. Elderberry dapat berperan sebagai imunomodulator melalui beberapa mekanisme. Mekanisme tersebut adalah mempengaruhi sistem dan respon imun melalui modulasi sitokin, *reactive oxygen species* (ROS), dan merangsang sel T. Selain itu, diketahui bahwa elderberry dapat melawan infeksi dengan mencegah virus menginfeksi sel inang.

Sambucus nigra yang biasa disebut elderberry merupakan tanaman yang biasa digunakan sebagai obat tradisional. Bagian yang digunakan pada umumnya adalah bunga dan buah dari elderberry, tetapi Skowronska *et al.*¹⁰ menggunakan daun elderberry. Elderberry digunakan sebagai terapi atau pengobatan infeksi sistem pernapasan, seperti flu. Selain itu, penggunaan elderberry dapat memperpendek durasi dan mengurangi keparahan dari flu¹¹.

Bunga elderberry kaya akan asam fenolik, dan turunan kaemferol, kuersetin, dan isorhamnetin, serta katekin, epikatekin, dan naringenin. Bunga dan buah dari elderberry yang biasa diolah menjadi minuman dan pewarna alami. Buah elderberry memiliki kandungan antosianin, seperti *cyanidin-3-sambubioside-5-glucoside* dan *cyanidin-3,5-diglucoside*. Selain itu, buahnya juga mengandung asam klorogenat dan turunan kuersetin^{12,13}.

Tabel 1. Efek Pemberian *Sambucus nigra* pada Studi Eksperimental *In Vitro* dan *Ex Vivo*

Penulis	Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil
Skowronska <i>et al.</i> , 2022 ¹⁰	Studi eksperimental <i>in vitro</i> menggunakan neutrofil manusia	Neutrofil yang telah diisolasi diberi ekstrak daun elderberry E1, E2, E3, dan E4 yang diekstrak menggunakan metode berbeda-beda untuk melihat pengaruhnya pada sekresi sitokin dan ROS	Tiap tipe ekstrak diberikan pada sel sebanyak 5 0 μ L dengan konsentrasi yang bervariasi (5, 50 dan 100 μ g $\times$ mL ⁻¹)	24 jam	Ekstrak daun elderberry ditemukan dapat mempengaruhi respon inflamasi dari neutrofil dengan menghambat sekresi dari TNF- α dan ROS. Dengan konsentrasi 50 μ g $\times$ mL ⁻¹ dapat mengurangi sekresi TNF- α hingga 40% dan 10%. Sekresi ROS berkurang hingga 50% saat konsentrasi 5 μ g $\times$ mL ⁻¹ . Selain itu, ditemukan adanya efek sitotoksik pada sel.

Penulis	Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil
Stich <i>et al.</i> , 2022 ¹⁴	Studi eksperimental <i>in vitro</i> menggunakan sel dendrit (DC)	Sel dendrit diberi ekstrak air elderberry (EC15) dan fraksi yang diperkaya polisakarida (CPS, BOUND, dan UNBOUND) dibandingkan dengan ekstrak alkohol konvensional (EE25) lalu dilihat pengaruhnya pada fenotipe imun, sel T, dan sekresi sitokin	10 µg/mL tiap perlakuan	3 hari	EC15 secara poten menginduksi maturasi DC dan menstimulasi sel T. Selain itu, ditemukan sitokin inflamatori berupa IL-6, TNF-α, dan IFN-γ meningkat signifikan dalam kehadiran ekstrak air elderberry EC15, dan fraksi terkaya polisakarida CPS, BOUND, dan UNBOUND, namun tidak oleh EE25. Semua fraksi elderberry kecuali EE25 menyebabkan pematangan DC fenotipik, merangsang stimulasi sel T yang signifikan, dan meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi yang tinggi, yang akan merangsang respons kekebalan yang kuat.
Boroduske <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵	Uji eksperimental <i>in vitro</i> menggunakan alat uji CoV-SACE2 ⁻¹ untuk melihat efek inhibitor dari ekstrak <i>S. nigra</i> pada SARS-CoV2 RBD dan hACE2	Sampel diberi ekstrak buah dan bunga elderberry dengan konsentrasi yang berbeda lalu dianalisis menggunakan ELISA	Ekstrak yang digunakan memiliki konsentrasi dengan rentang 0.8 mg ml ⁻¹ hingga 13.2 mg ml ⁻¹ untuk ekstrak buah beri dan 0.2 mg ml ⁻¹ hingga	24 jam	Ditemukan ekstrak buah dan bunga elderberry dapat menghambat ikatan ACE2-SARS-CoV2 S-protein RBD bergantung pada konsentrasi yang diberikan. Pada penelitian tersebut minimal konsentrasi untuk menghambat terjadinya ikatan, yaitu 1.66 mg/ml-1 ekstrak buah dan

Penulis	Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil
			3.6 mg ml ⁻¹ untuk ekstrak bunga		0.532 mg/ml ⁻¹ ekstrak bunga.
Filip <i>et al.</i> , 2021 ¹⁶	Studi eksperimental <i>in vitro</i> menggunakan sel-sel keratin oral displastik (DOK) dan fibroblas gingiva manusia (HGF) dalam hal viabilitas sel dan apoptosis.	Sel DOK dan HGF diberi ekstrak buah elderberry (SN) dan SN yang difotosintesis dengan nanopartikel perunggu (AgSN) lalu dilihat viabilitas & apoptosis sel, respon inflamasi dan oksidatif stress, mekanisme kematian sel, dan evaluasi transmisi elektron mikroskopi	Sel diberi AgSN dengan konsentrasi 0-100 µg/ml dan SN 0.1- 100 µg polifenol (GAE)/ml	24 jam	AgSN menstimulasi proliferasi HGF dan mengurangi viabilitas DOK pada konsentrasi > 20 µg/ml mengindikasikan efek sitotoksik selektif pada sel displastik sembari memicu tumbuhnya sel normal. AgSN menginduksi apoptosis sel melalui nekrosis, autofagi, kerusakan DNA, dan mengaktivasi NFκB. AgSN juga mengurangi stres oksidatif dan inflamasi pada sel melalui kadar MDA, sitokin inflamatori, & TRAIL
Schön <i>et al.</i> , 2021 ¹⁷	Studi eksperimental <i>in vitro</i> dan <i>ex vivo</i> menggunakan darah manusia dan vaccinia virus Ankara yang telah dimodifikasi	Eksperimen <i>ex vivo</i> menggunakan darah diberi ekstrak elderberry dengan beberapa konsentrasi yang berbeda., sedangkan eksperimen <i>in vitro</i> menggunakan MVA untuk diamati aktivitas virus	72, 36, 18, dan 9 µg/mL	Uji inhibitor TNF-α 4 jam, uji aktivasi sel T dan profil sitokin 24 jam, dan uji aktivitas virus hingga 10 menit	Ekstrak elderberry dapat menginduksi kadar TNF-α yang rendah, mengurangi rasio IFN-γ/IL-4 dan IFN-γ/IL-10 secara signifikan dengan konsentrasi 72 µg/ mL sehingga mempengaruhi respon imun Th2, serta ekstrak elderberry 1,2% dapat reduksi infeksi sebesar 95% dengan waktu kontak virus 10 menit.

Penulis	Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil
Aguzzi <i>et al.</i> , 2020 ¹⁸	Studi eksperimental <i>in vitro</i> menggunakan monosit manusia yang telah dipurifikasi dari darah perifer lalu diferensiasi menjadi makrofag	Makrofag diberi Stimunex dan Stimunex D3 yang salah satu kandungannya adalah S. nigra untuk dianalisis fungsi anti-inflamatori dan regulasi imun	Stimunex diberi hingga 0.6 µl/mL dan Stimunex D3 diberi dosis 0.3 µl/mL	48 jam	Pemberian kedua sirup secara efektif dapat mengurangi sitokin inflamatori, ROS, dan aktivasi STAT3 pada makrofag. Pemberian sirup diketahui memiliki efek anti-inflamasi dan sitotoksik.
Torabian <i>et al.</i> , 2019 ¹⁹	Studi eksperimental <i>in vitro</i> menggunakan sel sel karsinoma alveolar manusia A549 dan sel ginjal MDCK	Aktivitas imunomodulator dari elderberry dievaluasi menggunakan sitometri bead array (CBA)	Ekstrak buah elderberry dengan perbandingan 1:15	20 jam	Elderberry secara signifikan meningkatkan produksi dari IL-6, IL-8, dan TNF

Pada penelitian yang dilakukan oleh Skowronska *et al.*, Stich *et al.*, Filip *et al.*, Schön *et al.*, Aguzzi *et al.*, dan Torabian *et al.* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak elderberry dapat mempengaruhi kadar sitokin seperti TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, dan IFN- γ ^{10,14,16-19}. Skowronska *et al.*¹⁰ menyatakan ekstrak elderberry menurunkan produksi TNF- α dan menstimulasi produksi IL-8 dan IL-1 β . TNF- α memicu terjadinya NF- κ B pathway yang memegang peran penting dalam respon imun dan inflamasi. Selain itu, TNF- α dapat menghambat proliferasi dan migrasi sel endotel²⁰. Peningkatan IL-8 dan IL-1 β disebabkan oleh terjadinya kerusakan sel sehingga molekul DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) yang dapat mempengaruhi respon imun²¹.

Stich *et al.*¹⁴ dan Torabian *et al.*¹⁹ menyatakan terjadi peningkatan IL-6, IL-8, TNF- α , dan IFN- γ . Sitokin tersebut sangatlah penting untuk induksi respons imun yang kuat oleh sel T. IL-6 memicu diferensiasi limfosit B, makrofag, megakariosit, dan proliferasi sel T²². IFN- γ dapat mengaktifasi makrofag sehingga meningkatkan kemampuan fagositosis, mempengaruhi produksi sitokin IL-12 yang meningkatkan respon sel Th1 yang krusial untuk imunitas yang dimediasi sel, dan meningkatkan aktivitas sitotoksik melawan sel yang terinfeksi²³.

Penurunan produksi sitokin proinflamasi TNF- α dan IFN- γ serta peningkatan IL-4 dan IL-10 terjadi pada penelitian yang dilakukan oleh Schön *et al.*¹⁷ dan Aguzzi *et al.*¹⁸. IL-4 merupakan sitokin yang menandai sel Th2 yang menstimulasi sel B untuk sintesis antibodi sehingga menghubungkan sistem imun bawaan atau *innate* dengan sistem imun adaptif²⁴. IL-10 juga merupakan sitokin imunomodulator yang diproduksi oleh sel Th2, sel B, monosit, dan makrofag yang mengontrol proses inflamasi yang berlebihan serta mengurangi kemungkinan produksi sitokin berlebihan setelah infeksi^{25,26}.

Penurunan produksi ROS ditemukan di beberapa penelitian di atas. Konsentrasi ROS tinggi yang dihasilkan oleh sel imun bertujuan untuk membunuh patogen. Namun, kadar ROS yang terlalu berlebihan

dapat merusak komponen seluler seperti protein, lemak, dan asam nukleat. Oleh karena itu, reduksi ROS dapat menyeimbangkan respon inflamasi dan mempertahankan integritas dan fungsi dari sel imun²⁷.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Stich *et al.*, ditemukan pemberian ekstrak elderberry memiliki efek yang kuat dan signifikan dalam menginduksi respon imun yang spesifik menarget sel T¹⁴. Selain itu, hasil menunjukkan adanya maturasi fenotipik dari sel dendrit, yang merupakan prasyarat mutlak untuk secara kuat menginduksi sel T spesifik antigen. Sel dendrit sangat dibutuhkan untuk aktivasi sel B yang dapat memproduksi antibodi²⁸.

Elderberry juga ditunjukkan memiliki fungsi sebagai antiviral. Hal ini ditunjukkan dengan studi yang dilakukan Boroduske *et al.* dimana ekstrak elderberry menghambat terjadinya ikatan antara ACE2 dan SARS-CoV2 RBD¹⁵. ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) merupakan reseptor utama untuk virus SARS-Cov2 masuk ke dalam sel inang atau manusia²⁹. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Asgary & Pouramini³⁰ yang menunjukkan elderberry dapat digunakan untuk mencegah infeksi virus, seperti influenza A, influenza B, dan virus H1N1.

Studi *literature review* ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu hanya mencantumkan satu studi yang menggunakan metode *ex vivo*. Selain itu, studi ini tidak memberikan informasi mengenai suplementasi atau anjuran asupan dikarenakan seluruh penelitian menggunakan dosis atau konsentrasi yang berbeda-beda serta tidak menggunakan model manusia sehingga tidak bisa mewakili anjuran asupan dosis maupun jumlah ekstrak elderberry yang harus dikonsumsi untuk manusia.

IV. KESIMPULAN

Penelitian *in vitro* dan *ex vivo* mengkonfirmasi bahwa elderberry memiliki potensi sebagai imunomodulator, antiinflamasi, dan antivirus karena kandungan antosianin, asam fenolik, dan polisakarida. Kandungan tersebut memiliki efek imunomodulasi pada sistem komplemen dan makrofag, menahan virus memasuki sel inang, dan memiliki fungsi sebagai antibiotik, antioksidan, dan antiinflamasi. Mekanisme kerjanya meliputi meningkatkan sitokin untuk stimulasi sistem imun, aktivasi sel imun, peningkatan antibodi, serta menyeimbangkan kadar ROS. Akan tetapi, diperlukan studi lebih lanjut untuk meneliti pengaruh ekstrak elderberry terhadap kadar sitokin mengingat adanya hasil yang berbeda dalam berbagai studi, yakni terjadi penurunan kadar sitokin dan peningkatan kadar sitokin.

V. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih pada dosen pengampu mata kuliah pangan fungsional serta para peneliti sebelumnya yang temuan-temuannya menjadi dasar analisis dalam *literature review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mocanu ML, Amariei S. Elderberries—A Source of Bioactive Compounds with Antiviral Action. *Plants*. 2022 Mar 10;11(6):740.
2. Costica N, Stratu A, Boz I, Gille E. Characteristics of elderberry (*Sambucus nigra* L.) fruit. *Agriculturae Conspectus Scientificus*. 2019 Mar 18;84(1):115–22.
3. Domínguez R, Zhang L, Rocchetti G, Lucini L, Pateiro M, Munekata PES, et al. Elderberry (*Sambucus nigra* L.) as potential source of antioxidants. Characterization, optimization of extraction parameters and bioactive properties. *Food Chemistry*. 2020 Nov;330:127266.
4. Porter RS, Bode RF. A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (*Sambucus nigra* L.) Products: Antiviral Properties of Black Elder (*Sambucus nigra* L.). *Phytother Res*. 2017 Apr;31(4):533–54.
5. Ulbricht C, Basch E, Cheung L, Goldberg H, Hammerness P, Isaac R, et al. An Evidence-Based Systematic Review of Elderberry and Elderflower (*Sambucus nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*. 2014 Mar;11(1):80–120.

6. Kinoshita E, Hayashi K, Katayama H, Hayashi T, Obata A. Anti-Influenza Virus Effects of Elderberry Juice and Its Fractions. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2012 Sep 23;76(9):1633–8.
7. Shukla MK, Singh SK, Pandey S, Gupta PK, Choudhary A, Jindal DK, et al. Potential Immunomodulatory Activities of Plant Products. *South African Journal of Botany*. 2022 Sep;149:937–43.
8. Sethi J, Singh J. Role of Medicinal Plants as Immunostimulants in Health and Disease. *Ann Med Chem Res*. 2015;1(2).
9. Khatun S, Putta CL, Hak A, Rengan AK. Immunomodulatory nanosystems: An emerging strategy to combat viral infections. *Biomaterials and Biosystems*. 2023 Mar;9:100073.
10. Skowrońska W, Granica S, Czerwińska ME, Osińska E, Bazyłko A. *Sambucus nigra* L. leaves inhibit TNF- α secretion by LPS-stimulated human neutrophils and strongly scavenge reactive oxygen species. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022 May;290:115116.
11. Mahboubi M. *Sambucus nigra* (black elder) as alternative treatment for cold and flu. *ADV TRADIT MED (ADTM)*. 2021 Sep;21(3):405–14.
12. Młynarczyk K, Walkowiak-Tomczak D, Staniek H, Kidoń M, Łysiak GP. The Content of Selected Minerals, Bioactive Compounds, and the Antioxidant Properties of the Flowers and Fruit of Selected Cultivars and Wildly Growing Plants of *Sambucus nigra* L. *Molecules*. 2020 Feb 17;25(4):876.
13. Młynarczyk K, Walkowiak-Tomczak D, Łysiak GP. Bioactive properties of *Sambucus nigra* L. as a functional ingredient for food and pharmaceutical industry. *Journal of Functional Foods*. 2018 Jan;40:377–90.
14. Stich L, Plattner S, McDougall G, Austin C, Steinkasserer A. Polysaccharides from European Black Elderberry Extract Enhance Dendritic Cell Mediated T Cell Immune Responses. *IJMS*. 2022 Apr 1;23(7):3949.
15. Boroduske A, Jekabsons K, Riekstina U, Muceniece R, Rostoks N, Nakurte I. Wild *Sambucus nigra* L. from north-east edge of the species range: A valuable germplasm with inhibitory capacity against SARS-CoV2 S-protein RBD and hACE2 binding in vitro. *Industrial Crops and Products*. 2021 Jul;165:113438.
16. Filip GA, Florea A, Olteanu D, Clichici S, David L, Moldovan B, et al. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Sambucus nigra* L. fruit extract for targeting cell death in oral dysplastic cells. *Materials Science and Engineering: C*. 2021 Apr;123:111974.
17. Schön C, Mödinger Y, Krüger F, Doebeis C, Pischel I, Bonnländer B. A new high-quality elderberry plant extract exerts antiviral and immunomodulatory effects *in vitro* and *ex vivo*. *Food and Agricultural Immunology*. 2021 Jan;32(1):650–62.
18. Aguzzi C, Marinelli O, Zeppa L, Santoni G, Maggi F, Nabissi M. Evaluation of anti-inflammatory and immunoregulatory activities of Stimunex® and Stimunex D3® in human monocytes/macrophages stimulated with LPS or IL-4/IL-13. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Dec;132:110845.
19. Torabian G, Valtchev P, Adil Q, Dehghani F. Anti-influenza activity of elderberry (*Sambucus nigra*). *Journal of Functional Foods*. 2019 Mar;54:353–60.
20. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Sig Transduct Target Ther*. 2017 Jul 14;2(1):17023.
21. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018;18(4):e27.
22. Blanco P, Palucka A, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2008 Feb;19(1):41–52.
23. Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019 Mar;11(3):a028480.
24. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. Interleukin-4: A Cytokine to Remember. *J Immunol*. 2012 Nov 1;189(9):4213–9.
25. Branchett WJ, Saraiva M, O'Garra A. Regulation of inflammation by Interleukin-10 in the intestinal and respiratory mucosa. *Current Opinion in Immunology*. 2024 Dec 1;91:102495.

26. Stoner L, Lucero AA, Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*. 2013 Oct;46(15):1353–71.
27. Tavassolifar MJ, Vodjgani M, Salehi Z, Izad M. The Influence of Reactive Oxygen Species in the Immune System and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Autoimmune Diseases*. 2020 Jun 25;2020:1–14.
28. Steiner TM, Heath WR, Caminschi I. The unexpected contribution of conventional type 1 dendritic cells in driving antibody responses. *Eur J Immunol*. 2022 Feb;52(2):189–96.
29. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
30. Asgary S, Pouramini A. The Pros and Cons of Using Elderberry (*Sambucus nigra*) for Prevention and Treatment of COVID-19. *Advanced Biomedical Research*. 2022 Jan;11(1):96.