JBP
Indonesian Journal of Biological Pharmacy
Journal homepage: https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp
Volume 1 No. 2
December 2021
Pages 47- 77

The Potential of Phyllanthus Genus Plants as Immunomodulatory and Anti Inflammatory

Dewi R. Oktarina[1]*, Yasmiwar Susilawati[1], Eli Halimah[2]

[1]Department of Biological Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Indonesia

[2]Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Submitted 08 December 2021; Revised 28 December 2021; Accepted 29 December 2021 ; Published 31 December 2021

*Corresponding author: dewi17009@mail.unpad.ac.id

Abstract

The immune system is the body's defense system, which aims to recognize and respond to various pathogens or injuries to protect the body. The immune system could experience an imbalance that results in uncontrolled inflammation and causes various diseases. To handle it, immunomodulators and anti-inflammatory drugs are needed. One of the well known plant that have immunomodulatory and anti-inflammatory effects is meniran plants (*Phyllanthus niruri*). It is known that plants that are still in the same genus possibly have similar chemical content. The similarity in chemical content of each plant of the Phyllanthus genus may have the same effect and potential activity. Therefore, it is necessary to write an article that aimed to explore the potential for immunomodulatory and anti-inflammatory activities of plants in the Phyllanthus genus. Literature search were conducted in the PubMed website. Based on the search results, 43 articles that met the inclusion criteria were obtained. Compounds contained in Phyllanthus genus plants, such as phyltetralin, phyllanthin, ethyl 8-hydroxy-8-methyl-tridecanoate, 1,7,8-trihydroxy-2-naphtaldehyde, corilagin, geraniin, tannins, quercetin, rutin, and gallic acid, showed immunomodulatory potential by regulating humoral immune responses and cellular immune responses. Other compounds contained in Phyllanthus genus plants, such as gallic acid, phyllanthin, hypophylanthin, fisetin, catechin, corilagin, geraniin, urolitin A, and englerin A, showed anti-inflammatory potential by regulating the regulation of cytokines, enzymes, and inflammatory proteins, as well as targeting inflammatory signaling pathways.

Keywords: Antiinflammatory, immunomodulatory, Phyllanthus

Potensi Tumbuhan Genus Phyllanthus sebagai Imunomodulator dan Antiinflamasi

Abstrak

Sistem kekebalan adalah sistem pertahanan tubuh, yang bertujuan untuk mengenali dan merespons dari berbagai macam patogen atau cedera untuk melindungi tubuh. Sistem imun dapat mengalami ketidakseimbangan yang berdampak pada inflamasi yang tidak terkontrol dan menyebabkan berbagai penyakit. Dalam mengatasinya diperlukan imunomodulator dan antiinflamasi. Tumbuhan yang memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi yaitu tumbuhan meniran (genus Phyllanthus). Diketahui tumbuhan yang masih satu genus dengan meniran yang memiliki kemiripan kandungan kimia. Kesamaan kandungan kimia dari masing-masing tumbuhan genus Phyllanthus berkemungkinan memiliki efek dan potensi aktivitas yang sama. Tujuan dari artikel review ini adalah untuk menelusuri potensi aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi tumbuhan genus Phyllanthus. Pencarian sumber dilakukan secara elektronik melalui situs PubMed. Berdasarkan hasil penelusuran didapatkan 43 artikel yang memenuhi kriteria penulisan. Senyawa tumbuhan genus Phyllanthus seperti: filtetralin, filantin, etil 8-hidroksi-8-metil-tridekanoat, 1,7,8-trihidroksi-2-naftaldehida, corilagin, geranin, tanin, kuersetin, rutin, dan asam galat berpotensi sebagai imunomodulator dengan cara mengatur respon imun humoral dan respon imun seluler. Senyawa tumbuhan genus Phyllanthus seperti: asam galat, filantin, hipofilantin, fisetin, katekin, corilagin, geranin, urolitin A, dan englerin A, telah terbukti berpotensi sebagai antiinflamasi dengan cara mengatur regulasi sitokin, enzim, dan protein inflamasi, serta menargetkan jalur persinyalan inflamasi.

Kata Kunci: Antiinflamasi, imunomodulator, Phyllanthus

1. Pendahuluan

Sistem imun adalah sistem pertahanan diri yang ada dalam tubuh, yang tujuannya untuk mengenali dan merespons berbagai macam patogen atau cedera. Sistem imun dibagi menjadi sistem imun bawaan/non-spesifik dan sistem adaptif/spesifik. Sistem imun bawaan terdiri atas pertahanan lini pertama (eksternal) seperti kulit dan selaput lendir, epitel lapisan dalam, rambut dan silia, lisozim, pH lambung dan lain-lainnya; dan pertahanan lini kedua (internal) berupa respons inflamasi dan fagositosis yang dimediasi oleh sel-sel (neutrofil, monosit dan sel natural killer) dan protein (komplemen, protein fase akut dan interferon); sedangkan sistem imun adaptif berupa pertahanan lini ketiga berupa respon humoral yang dimediasi sel B dan mengaktivasi sel T untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma (sekresikan antibodi imunoglobulin) dan sel memori (merespons cepat pada paparan ulang yang terjadi).[1–3]

Pertahanan lini kedua (internal) dari sistem imun bawaan berupa fagositosis dan inflamasi. Inflamasi adalah bentuk respon imun terhadap rangsangan, yang melibatkan kaskade reaksi dan sinyal yang mengarah pada aktivasi sel imun bawaan (neutrofil dan makrofag) dan respon imun adaptif (limfosit) yang dipicu oleh patogen, sel yang rusak dan senyawa beracun. Sebagian besar penyakit terkait kekebalan dikaitkan dengan inflamasi. Inflamasi merupakan mekanisme pertahanan yang penting bagi kesehatan. Selama respons inflamasi akut, interaksi seluler dan molekuler secara efisien meminimalkan cedera atau infeksi. Proses mitigasi ini berkontribusi pada pemulihan homeostasis jaringan dan inflamasi akut. Namun, inflamasi akut yang tidak terkontrol dapat menjadi kronis, berkontribusi pada berbagai penyakit inflamasi kronis.[4,5]

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan sistem imun tubuh menurun, yaitu: usia, stres, pola tidur yang tidak teratur, malnutrisi, kurang berolahraga, merokok, polusi, konsumsi alkohol.[6] Ketidakseimbangan sistem imun dapat menyebabkan beberapa gangguan, seperti imunosupresi, autoimun, alergi, dan AIDS.[7] Dalam mengatasi ketidakseimbangan sistem imun, diperlukan imunomodulator yang merupakan molekul sintetik, biologis atau alami yang memiliki kemampuan untuk memodulasi (meningkatkan dan menurunkan) respon imun baik sistem imun bawaan maupun adaptif pada penyakit yang berhubungan dengan sistem imun.[8] Selain itu, di perlukan zat antiinflamasi untuk mengatasi inflamasi yang tak terkontrol yang terlibat dalam perkembangan berbagai gangguan ketidakseimbangan sistem imun melalui berbagai macam mekanisme dan pensinyalan.[9] Namun, banyak imunomodulator sintetik yang secara klinis gagal memberikan efek terapeutik yang menguntungkan karena memiliki masalah dalam bioavailabilitas dan stabilitasnya serta efek samping yang serius. Dengan demikian, dilakukan penelusuran potensi tumbuhan genus Phyllanthus sebagai imunomodulator dan antiinflamasi dengan efek samping yang lebih sedikit. Tumbuhan dan metabolit aktifnya memainkan peran penting dalam pengelolaan penyakit imunologis dengan memodulasi respons imun. Akhir-akhir ini, pemanfaatan bahan alam atau fitokimia telah menarik minat yang besar sebagai suatu alternatif karena aktivitas multifarmakologisnya, seperti aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi.[10,11]

Beberapa komponen kimia dalam tumbuhan diketahui memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi. Salah satu tumbuhan yang terbukti ekstrak dan senyawanya memiliki aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi yaitu tumbuhan meniran. Tumbuhan meniran merupakan tumbuhan genus Phyllanthus.[12] Berdasarkan kemotaksonominya tumbuhan yang masih satu genus kemungkinan memiliki kesamaan kandungan kimia.[13,14] Diketahui tumbuhan genus Phyllanthus memiliki kandungan senyawa corilagin, geranin, asam galat, filantin, hipofilantin, asam elagat, filtetralin, nirantin, katekin, kuersetin, astragalin, asam cebulagat dan lain-lain.[15] Berdasarkan hubungan struktur-aktivitasnya tumbuhan-tumbuhan yang memiliki kandungan kimia yang sama kemungkinan memiliki potensi aktivitas yang sama.[14] Oleh karena itu, dilakukan tinjauan untuk menelusuri tumbuhan-tumbuhan yang berasal dari genus Phyllanthus yang memiliki potensi aktivitas

imunomodulator dan antiinflamasi melalui berbagai mekanisme dan jalur pensinyalan dalam mengatasi ketidakseimbangan sistem imun dan inflamasi yang tidak terkontrol.

2. Metode

Sumber Pustaka yang digunakan pada penelitian ini menelusuri basis data PubMed dengan kata kunci "Phyllanthus", "*antiinflammatory*", "*Immunomodulatory*", "*Immunostimulant*", "*Immunomodulation*", dan "*Immunosuppressive*". Kombinasi kata kunci yang digunakan adalah ((Phyllanthus) *AND* ((*immunomodulatory*) *OR* (*Immunosuppressive*) *OR* (Immunostimulant) *OR* (Immunomodulation) *OR* (*antiinflammatory*))) *NOT* (*review*). Penelusuran Pustaka dilakukan pada bulan Juni 2021. Gambaran secara rinci mengenai penggunaan sumber literatur terdapat dalam Gambar 1.

Kriteria inklusi bahan kajian Pustaka yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

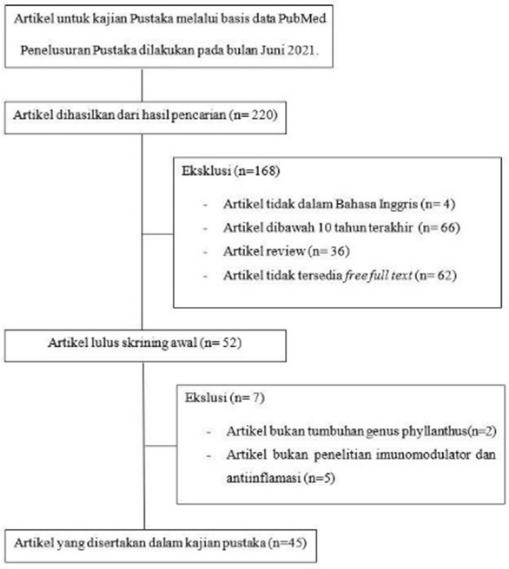
1. Artikel yang mengandung kata kunci dari topik penelitian
2. Artikel penelitian terbit pada rentang tahun 2011-2021
3. Artikel penelitian terbit dalam Bahasa Inggris

Kriteria ekslusi bahan kajian Pustaka yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

1. Artikel review
2. Artikel yang tidak tersedia free full text
3. Artikel penelitian bukan tumbuhan genus Phyllanthus
4. Artikel penelitian bukan aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi

3. Hasil

Proses pengumpulan untuk bahan kajian pustaka dilakukan melalui penelusuran pada basis data PubMed menggunakan fitur advanced search dengan mengombinasikan berbagai kata kunci dengan kata *AND, OR,* dan *NOT* untuk membatasi pencarian agar sesuai dengan topik penelitian. Selanjutnya artikel dipilah berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, sehingga didapatkan total 45 artikel yang akan digunakan sebagai bahan kajian pustaka. Sebanyak 45 artikel penelitian yang terdiri dari 13 artikel aktivitas imunomodulator, 28 artikel aktivitas anti-inflamasi dan 4 artikel aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi dari tumbuhan genus Phyllanthus. Hasil kajian pustaka dirangkum pada Tabel 1 dan 2. Pada Tabel 1, diperoleh berbagai tumbuhan genus Phyllanthus yang memiliki aktivitas imunomodulator, terdiri dari *Phyllanthus amarus*, *Phyllanthus emblica*, *Phyllanthus niruri*, *Phyllanthus urinaria*, dan *Phyllanthus songboiensis* dengan metode pengujian, senyawa dan ekstrak yang di uji dan hasil pengujiannya. Pada Tabel 2, diperoleh berbagai tumbuhan genus Phyllanthus yang memiliki aktivitas antiinflamasi, terdiri dari *Phyllanthus amarus*, *Phyllanthus emblica*, *Phyllanthus niruri*, *Phyllanthus urinaria*, *Phyllanthus brasiliensis*, *Phyllanthus nivosus*,



Gambar 1. Bagan Alir Kajian Pustaka.

Phyllanthus orbicularis, Phyllanthus muellerianus, dan *Phyllanthus engleri* dengan metode pengujian, senyawa dan ekstrak yang di uji dan hasil pengujiannya.

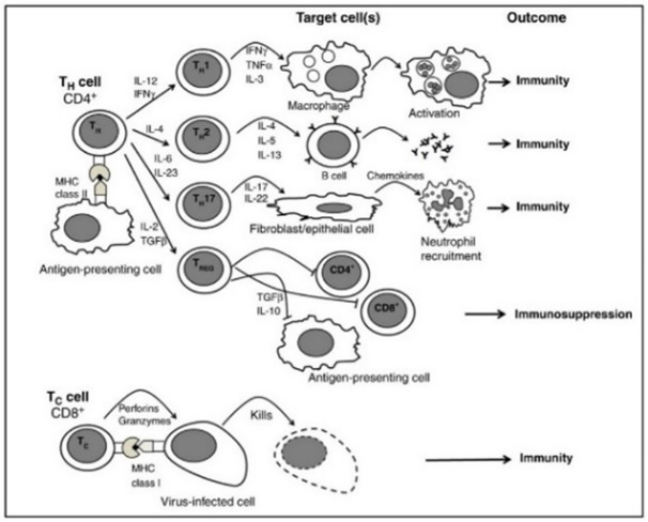
Tumbuhan genus Phyllanthus merupakan tumbuhan yang tumbuh di tempat beriklim tropis dan subtropis, yang memiliki sekitar 1270 spesies. Spesies tumbuhan genus Phyllanthus memiliki berbagai kandungan kimia yang sama dari golongan senyawa lignan (filantin, hipofilantin, nirantin, filtetralin), flavonoid (rutin, astragalin, asam cebulagat, kuersetin), dan tanin (corilagin, geranin, asam galat, asam elagat) menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi seperti imunomodulator dan antiinflamasi.[15]

3.1. Immunomodulator

Kemampuan imunomodulator tumbuhan genus Phyllanthus berasal dari interaksi komponen seluler (sel dendritik, makrofag, limfosit T dan B), humoral (sitokin) dan juga komponen molekuler (faktor transkripsi dengan berbagai jalur pensinyalan). Fitokimia dari tumbuhan genus Phyllanthus memiliki kemampuan dalam memodulasi (meningkatkan atau menurunkan) respon imun. Imunomodulator diklasifikasikan menjadi 3 kategori utama yaitu imunostimulan (mengaktifkan sistem imun bawaan maupun sistem imun adaptif terhadap penyakit), imunosupresan (menekan respon imun patologis pada penyakit) dan imunoadjuvan (meningkatkan ukuran, durasi dan induksi respon imun terhadap antigen, sementara imunoadjuvan tidak mengandung aktivitas antigenik khusus).[11]

Sistem imun dibagi menjadi sistem imun bawaan dan adaptif. Respon imun bawaan berfungsi sebagai garis pertahanan pertama dalam melawan infeksi, terdiri dari faktor humoral, seperti protein komplemen, dan beragam komponen seluler termasuk granulosit (basofil, eosinofil, dan neutrofil), sel mast, makrofag, sel dendritik, dan sel natural killer. Respon imun adaptif lebih lambat berkembang, tetapi bermanifestasi sebagai peningkatan spesifisitas antigen dan memori, terdiri dari antibodi, sel B, dan limfosit T CD4+ dan CD8+. Sel T Natural killer dan sel T gamma delta adalah limfosit sitotoksik yang menghubungkan antarmuka imunitas bawaan dan adaptif.[16]

Sistem imun pada pertahanan lini pertama/eksternal (sekresi kulit, pH lambung dan epitel mukosa) berfungsi untuk menangani sejumlah besar patogen. Jika pertahanan ini gagal maka pertahanan lini kedua/internal yang akan mengintervensi. Sel/jaringan yang cedera akan melepaskan mediator inflamasi yang berasal dari asam arakidonat. Komplemen diaktifkan dengan cara mengenali molekul besar pada patogen yang disebut *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Reseptor pada sel yang berfungsi mengenali patogen disebut *Toll-like receptors* (TLR). Aktivasi komplemen menghasilkan respon inflamasi yang bertindak melokalisasi sel dan faktor humoral ke lokasi cedera atau patogen. Neutrofil akan memediasi fagositosis patogen, menggunakan radikal oksigen



Gambar 2. Presentasi antigen ke sel T helper (TH) dan sel T sitotoksik (TC).[17]

reaktif atau enzim. Sel natural killer akan melisis sel. Monosit bermigrasi ke jaringan dan menjadi makrofag yang juga melakukan fagositosis.[3]

Pertahanan lini ketiga/respon imun spesifik akan diaktifkan ketika pertahanan lini kedua gagal. Getah bening membawa sel dan mediator ke kelenjar getah bening lokal. Antigen difagositosis oleh APC (*antigen presenting cell*), seperti sel dendritik. APC menyajikan antigen ke sel TH (T *helper*) pada MHC (*major histocompatibility complex*) kelas II, sedangkan sel nukleus menyajikan antigen ke sel TC (T *cytotoxic*) pada MHC kelas I, untuk lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 2. Sel TH dapat berdiferensiasi menjadi subkelas sel TH lainnya: sel TH1 mengeluarkan sitokin yang mengaktifkan makrofag; Sel TH2 mengeluarkan sitokin yang mengaktifkan sel B untuk memproduksi antibodi; Sel TH17 mengeluarkan sitokin yang merangsang fibroblas atau sel epitel untuk menghasilkan kemokin yang merekrut neutrofil. Aktivasi ketiga subkelas ini menyebabkan kekebalan. Di sisi lain, Sel TREG (T regulatory), mengeluarkan sitokin yang menekan aktivitas sel B, sel T, dan APC yang menyebabkan penekanan kekebalan. Sel TC melepaskan molekul yang akan langsung membunuh atau merusak membran sel intraseluler yang telah terinfeksi, seperti virus.[3,17]

3.2. Antiinflamasi

Aktivitas antiinflamasi tumbuhan genus Phyllanthus berasal dari interaksi komponen molekuler. Interaksi molekuler seperti reseptor pada permukaan sel yang mengenali rangsangan merugikan, jalur pensinyalan inflamasi, penanda inflamasi (sitokin, protein dan enzim inflamasi) dan sel-sel inflamasi.

Struktur mikroba yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dapat memicu respons inflamasi melalui aktivasi reseptor pada permukaan sel yang mengenali rangsangan merugikan yaitu pensinyalan *Toll-like receptors* (TLR) yang bergantung pada *myeloid differentiation factor*-88 (MyD88). MyD88 adalah protein adaptor yang berfungsi untuk mengaktifkan NF-κB. Pensinyalan melalui TLR mengaktifkan kaskade pensinyalan intraseluler yang mengarah pada translokasi *nucleus activator protein*-1 (AP-1) dan NF-κB atau *interferon regulatory factor* 3 (IRF3) dalam mengatur respons inflamasi.[4]

Jalur pensinyalan sel yang terlibat dalam inflamasi, diantaranya: *nuclear factor kappa*-B (NF-κB), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *janus kinase* (JAK)- *signal transducer and activator of transcription proteins* (STAT), phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/ alpha kinase threonin (Akt), dan asam arakidonat. Jalur NF-κB dipicu oleh TLR dan sitokin inflamasi, seperti TNF dan IL-1, yang menyebabkan aktivasi kompleks RelA/p50 yang mengatur ekspresi sitokin inflamasi. Pensinyalan NF-κB membutuhkan subunit inhibitor NF-κB kinase (IKK) yang mengatur aktivasi jalur pensinyalan melalui fosforilasi inhibitor of NF-κB (IκB) . Jalur ini mengatur produksi sitokin pro-inflamasi dan sel inflamasi, yang berkontribusi pada respon inflamasi. MAPK adalah keluarga protein kinase serin/ treonin yang mencakup *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), c-Jun N-terminal kinase (JNK), and p38. Aktivasi MAPK, termasuk Erk1/2, JNK, menyebabkan fosforilasi dan aktivasi faktor transkripsi p38 berada dalam sitoplasma atau nukleus, yang menyebabkan respons inflamasi. Pada jalur (JAK (STAT), terjadi pengikatan mediator pada reseptor sitokin menyebabkan interaksi reseptor sitokin pada domain sitoplasma, yang menyebabkan fosforilasi JAK dan STAT. Protein STAT yang ditranslokasi ke dalam nukleus mengikat daerah promotor gen target untuk mengatur transkripsi gen inflamasi. Jalur PI3K/Akt adalah jalur lain yang berperan dalam gangguan patogenesis yang dimediasi imun. Aktivasi phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) kemudian mengaktifkan Akt yang berperan dalam inflamasi dengan cara mengaktifkan faktor transkripsi, NF-κB. Aktivasi fosfolipase A2 (PLA2) menyebabkan membran fosfolipid melepaskan asam arakidonat. Serangkaian reaksi enzim siklooksigenase (COX) menghasilkan transformasi asam arakidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan. Demikian pula, aktivitas enzim 5-lipoxygenase (5-LOX) menghasilkan transformasi asam

Tabel 1. Tumbuhan Phyllanthus sebagai Imunomodulator

No.	Spesies	Bagian Tumbuhan	Metode pengujian	Ekstrak/ Isolat	Dosis	Hasil	Negara	Referensi
1	*Phyllanthus amarus* Schum & Thonn.	Daun dan ranting	*In vivo*: Ikan patin (pangasianodon hypophthalmus) di induksi bakteri *Edwardsiella ictaluri*	etanol 96%	8-50 g dalam pakan	Respon imun seluler (peningkatan *respiratory burst activity* (RBA) dan penurunan *nitric oxide synthase* (NOS))	Vietnam	Nhu et al., 2020[24]
		Seluruh tanaman	*Ex vivo*: Neutrofil tikus Wistar-Kyoto yang diinduksi N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP)	etanol 80%	100-400 mg/kg/ BB	Penghambatan migrasi neutrofil sebanding dengan obat kontrol imunosupresif (siklofosfamid)	Malaysia	Ilangkovan et al., 2015[23]
			Ex vivo: Neutrofil dari tikus Wistar-Kyoto yang diinduksi di induksi bakteri *E. coli*			- Penghambatan ekspresi Mac-1 : CD18 (20,17%-30,19%) dan CD11b (15,51%-20,14%) - Penghambatan fagositosis (59,69%-64,36%)		
			In vitro: Tumor lysate (TLY) hasil stimulasi apoptosis ekstrak etanol pada sel kanker MCF-7 dan sel HCT 116 menginduksi respon imun anti-tumor sel dendritik	etanol 80%	1000 µg/ml	- Peningkatan ekspresi MHC I, CD11c, CD83 (45,05 %) dan CD 86 (88,35%) di sel dendritik - Peningkatan IL-12 (518,2 pg/mL) dan IL-6 (1493 pg/mL) dan penekanan IL-10 - Peningkatan aktivitas migrasi sel dendritik 3-4 kali dan proliferasi sel T - Penurunan kapasitas fagositas	Malaysia	Mohamed et al., 2018[25]
			In vitro: Sel PMBC yang diinduksi phytohemagglutinin (PHA)	Filtetralin dan filantin	2,5-25 µg/mL	Penghambatan proliferasi limfosit masing-masing 1088,89% dan 1922,22%		
			In vitro: Sel RAW 264,7 yang di induksi lipopolisakarida (LPS)	Etil 8-hidroksi-8-metil-tridekanoat	2,5-50 µg/mL	Penghambatan produksi NO 160%	Malaysia dan Indonesia	Yuandani et al., 2016[26]
				1,7,8-trihidroksi-2naftaldehida		Penghambatan produksi NO 205,71%		Nhu et al., 2020[24]
				Corilagin dan geranin		Penghambatan pelepasan TNF-α sebesar 277,04% dan 341,83%		
				Geranin		Penghambatan pelepasan IL-1β 2349,25%		

			Uji klinis: laki-laki dan perempuan dengan stres oksidatif, kerusakan hati, pemabuk	Ekstrak etanol (PHYLLPRO™) (0,1% hipofilantin dan 0,4% filantin dan 100 mg fenolik total)	1 gram	Peningkatan regulasi sitokin IL-8, IL-10 dan IL-12p70	Malaysia dan USA	George et al., 2019[28]
2	*Phyllanthus emblica* Linn.	Buah	*In vitro*: sel RAW 264,7 di induksi Lipopolisakarida (LPS)	Ekstrak air	0,25–2 mg/mL	Penurunan produksi reactive oxygen species (ROS) intraseluler 69.8%	China, Taiwan dan Vietnam	Wang et al., 2019[33]
			In vitro: Sel Hep2 (sel karsinoma laring)	ekstrak air, nanopartikel P. emblica AgNPs	30 µg/mL	- Penurunan kadar ROS (40%) - Peningkatan kadar TBARS	India	Rosarin et al., 2013[35]
		Jaringan pulpa	*In vivo:* Splenosit mencit Kunming di induksi serum tikus	Polisakarida PEPW80-1	25-400 µg/mL	Peningkatan proliferasi splenosit dan limfosit tikus	China	Zeng et al., 2017[36]
		Buah	*In vivo:* Mencit jantan Balb/c di induksi natrium arsenit	Ekstrak etanol 95% dan Fraksi etil asetat	500 mg/kg BB	- Penurunan produksi ROS (52%), peroksidase lipid (MDA) (36%), caspase-3 (0,3 kali lipat), dan jumlah sel nekrotik (2,03%) di timus mencit - Peningkatan aktivitas sitokrom c oksidase (62%), katalase (32%), aktivitas SOD (36%) dan kadar GSH (49%) di timus	India	Singh et al., 2013[34]
			In vivo: Ayam broiler yang di induksi Sheep red blood cells (SRBC)	Tanin	0,5-1 g/kg	Peningkatan titer antibodi yang tinggi Igs (31,93-163,91%) , IgG (32,02-192,80%), dan IgM (5,07-163,95%)	Pakistan	Kaleem et al., 2014[37]
3	*Phyllanthus niruri* L.	Daun	*In vivo:* Ikan *Oreochromis mossambicus* yang di induksi Sheep red blood cells (SRBC)	ekstrak air	0,002-20 mg/kg	Peningkatan respon titer antibodi primer dan sekunder (Imunoglobulin total)	India	Muthulakshmi et al., 2016[53]
			In vivo: Ikan *Oreochromis mossambicus* yang di induksi Heat aggregated-bovine serum albumin (HA-BSA)			Peningkatan aktivitas neutrofil		
			In vivo: Tikus swiss jantan diinduksi siklofosfamid hemoragik sistitis	Ekstrak hidroalkohol, kuersetin, rutin, asam galat	10-50 mg/kg	Penurunan kadar MDA sebesar 25 %-47 %	Brazil	Boeira et al., 2011[54]

		Herba	*In vitro*: Sel Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) dan makrofag pasien TB	Ekstrak Air	25-400 µg/mL	Peningkatan proliferasi sel mononuklear (1,03-2,1 kali), aktivitas fagositosis makrofag dan pelepasan oksida nitrat (NO) (355,97-1113,86%)	Indonesia	Putri et al., 2018[50]
4	*Phyllanthus urinaria L.*	Seluruh tumbuhan	*In vivo:* Tikus jantan Sprague–Dawley cedera hati di induksi syok hemoragik	Corilagin	1-10 mg/kg, intravena	- Penurunan konsentrasi sitokin IL-6 dan TNF-ά - Penurunan aktivitas MPO hati - Penurunan ekspresi molekul adhesi CINC- 1, CINC-3 dan ICAM-1 - Pengaktifan Akt di hati tikus	Taiwan dan USA	Wang et al., 2019[33]
			In vitro: Sel Huh-7,5 di induksi dengan vesicular stomatitis virus (VSV)	*(4R,6S)-2-Dihydro menisdaurilide*	50 M	Penurunan kadar IFN-ά virus	Taiwan dan China	Chung et al., 2016[83]
5	*Phyllanthus songboiensis*	Herba	*In vitro*: sel kanker usus besar manusia HT-29	Fitosterol: *β-sitosterol-3-O -β-D-(6-O-palmitoyl) glucopyrano side*	10 M	Merangsang sel natural killer (NK) menghasilkan lebih banyak IFN-γ untuk melawan virus dengan adanya IL-12.	USA dan Vietnam	Ren et al., 2015[79]

Tabel 2. Tumbuhan Phyllanthus sebagai Antiinflamasi

No.	Spesies	Bagian Tumbuhan	Metode pengujian	Ekstrak/ Isolat	Dosis	Hasil	Negara	Referensi
1	*Phyllanthus amarus* Schum & Thonn.	Seluruh tumbuhan	*In vivo:* Tikus wistar jantan di induksi neuropati perifer diabetes dengan streptozotocin	Hidro-etanol	400 mg/ kg bb/ ml/hari po	- Penurunan kadar Myeloperoxidase (MPO) sebesar 231.42% pada jaringan saraf skiatik tikus diabetes - Penurunan kadar NO sebesar 37,18%	India	Srilatha and Reddy, 2019[84]
			In vivo: Tikus Wistar jantan yang di induksi neuroinflamasi dengan LPS	etanol 80%	100-400 mg/kg	- Penghambatan TNF-ά dan IL-1β - Penurunan produksi NO - Peningkatan imunoreaktivitas sinaptofisin - Penurunan ekspresi protein iNOS dan integrin CD11b/c	Malaysia	Alagan et al., 2019b [30]

			In vivo dan *Ex vivo:* Mencit ICR jantan di induksi neuroinflamasi dengan Lipopolisakarida (LPS)			- Penekanan mediator inflamasi seperti TNF-ά, IL-1β, iNOS, NO, CD11b/c - Peningkatan penanda synaptophysin melalui penghambatan ekspresi TLR4	Malaysia	Alagan et al., 2019a [22]
			In vitro: sel makrofag manusia U937 di induksi LPS		15-60 µg/mL	- Penekanan jalur pensinyalan NF-κB (p65, IκBβ, dan IKKά/β), MAPKs (JNK, ERK, dan p38), dan PI3K-Akt - Penurunan regulasi ekspresi protein MyD88 dan TLR4 - Penghambatan signifikan pada TNF-ά (27-35 kali lipat), IL-1β (12-35 kali lipat), PGE2 (137 dan 259 kali lipat), dan ekspresi protein COX-2	Malaysia	Harikrishnan et al., 2018b [29]
			In vitro: sel makrofag manusia U937 di induksi LPS	Hipofilantin dan nirantin	15-60 µg/mL	- Penghambatan pada tingkat protein dan gen COX-2 serta produk pensinyalan hilir PGE2, TNF-ά, dan IL-1β - Penekanan inhibitors of kappa B (IκB), IκB kinases (Ikkά/β), fosforilasi NF-κB, and degradasi IκB - Penekanan fosforilasi JNK, ERK, dan p38 - niranthin hanya menekan JNK dan ERK dan tidak berpengaruh pada p38	Malaysia	Harikrishnan et al., 2018a[31]
			Uji klinis: laki-laki dan perempuan dengan stres oksidatif, kerusakan hati , pemabuk	Ekstrak etanol (PHYLLPRO™) (0,1% hipofilantin dan 0,4% filantin dan 100 mg fenolik total)	1 gram	Peningkatan regulasi sitokin IL-8 dan IL-10	Malaysia dan USA	George et al., 2019[28]
2	*Phyllanthus emblica* Linn.	Buah	*In vitro*: sel RAW 264,7 di induksi Lipopolisakarida (LPS)	Ekstrak air	0,25–2 mg/mL	- Penurunan produksi reactive oxygen species (ROS) intraseluler menjadi 30,2% - Penurunan kadar dan penghambatan NF-κB, COX-2 dan iNOS berkurang menjadi 14,8%, 25,6%, dan 44,1%	China dan Taiwan	Wang et al., 2019[33]

In vitro: sel RAW 264,7 di induksi Lipopolisakarida (LPS)		0,01–10 µg/mL	Penghambatan ekspresi mRNA COX-2, TGF-β, iNOS dan TNF-ά	Thailand dan Jepang	Sato et al., 2018[46]
In vitro: sel mikroglial BV-2 murine di induksi LPS		10 µg/mL	Penurunan kadar NOS 19%	USA	Liu et al., 2016[47]
In vivo: Tikus albino ICR jantan dan tikus jantan Sprague Dawley di induksi karagenan dan etil fenilpropiolat		300-1200 mg/kg	- Pengurangan edema kaki akibat karagenan sebanding dengan kontrol positif (aspirin) - Penghambatan pembentukan edema telinga akibat etil fenilpropiolat sebanding dengan kontrol positif (fenilbutazon)	Thailand	Sireerata wong et al., 2013[38]
In vivo: Mencit A/J jantan di induksi benzoapyrene		5 dan 10 g/kg/hari	- Penurunan kadar sitokin pro inflamasi MIP-2, TNF-ά, IL-6, dan IL-1β - Penurunan ekspresi protein COX-2 dan HIF-ά dibandingkan kontrol negatif (benzoapyrene)	China	Wang et al., 2017[42]
In vivo: Mencit Swiss Albino betina di induksi inflamasi di ginjal oleh *Escherichia coli*		500 mg/kg BB	- Pengurangan penanda inflamasi TNF-ά, NF-κB - Peningkatan kadar SOD	India	Christa et al., 2013[85]
In vivo: Tikus yang diinduksi fibrosis hati dengan karbon tetraklorida	Ekstrak etanol	25 mg/mL	- Penurunan kadar MDA, NO, TNF-ά, IL-6, dan IL-1β - Peningkatan kadar GSH, SOD, dan katalase - Penurunan regulasi ekspresi TGF-β1	China	Yin et al., 2021[40]
In vitro: Sel makrofag tikus RAW264.7 di induksi LPS	Fraksi c1 (asam galat dan fisetin) dan c2	6-400 µg/ml	Penurunan dan penghambatan sekresi TNF-ά 60,52%-78% dan NO 53,72%-91,11%	China dan USA	Li et al., 2020[44]
	Fraksi ekstrak etanol (a-h)		Penurunan kadar dan penghambatan sekresi TNF-ά 22.25%-46.77%, NO 54,57%-77,63%, IL-1 56.05%-58.17%, dan IL-6 82.86%-83.34%.		
In vitro: Sel makrofag RAW264.7 di induksi LPS	Etanol 50% dan metanol	6,25-25 µg/ml	Penghambatan ekspresi gen proinflamasi COX-2, iNOS, TNF-ά, IL-1β dan IL-6	Thailand	Sripanidkulchai and Junlatat, 2014[39]

			In vivo: Tikus Sprague-Dawley yang di induksi karagenan		10-100 mg/kg BB	Penekanan edema pada kaki tikus		
			In vivo: Tikus endotoksemia diinduksi LPS	Ekstrak air	50 mg/ kg BB	Penurunan konsentrasi sitokin proinflamasi TNF-ά dan IL-6 dalam serum	Jepang	Rao et al., 2013[45]
			In vivo: Tikus Wistar jantan diinduksi status epileptikus dengan asam kainat	Ekstrak hidroalkohol	300-700 mg/kg	- Peningkatan kadar *thiobarbituric acid-reactive substances* (TBARS) dan glutathione (GSH) - Penurunan kadar TNF-ά di otak	India	Golechha et al., 2011[41]
			In vivo: Tikus Sprague-Dawley diinduksi karagenan	Fraksi senyawa fenolik bebas dan fraksi senyawa fenolik terikat	20-40 mg/kg	Penurunan volume edema kaki sebanding dengan natrium diklofenak	India	Muthuraman et al., 2011[43]
			In vivo: Tikus Sprague-Dawley di induksi cotton pellet			- Penghambatan massa jaringan granulomatosa masing-masing (23.49-69.99%) dan (17.88-64.61%) - Penurunan aktivitas Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) (4,6-40,2%) dan MPO (13,2-70,3%) - Peningkatan kadar GSH (7,3-51,2%)		
3	*Phyllanthus niruri* L.	Seluruh tumbuhan	*Ex vivo*: sel prostat tikus Sprague Dawley di induksi lipopolisakarida (LPS) E. Coli	Ekstrak air	150 µg/ mL	Penurunan kadar PGE 2 dan 8-iso-PGF 2ά berkurang dibandingkan dengan kontrol negatif (LPS)		
			In silico: Analisis bioinformatika	Katekin	-	- Interaksi katekin dan COX-2 dengan Energi bebas ikatan (ΔG) dan afinitas (Ki) adalah 9.5 kkal/mol dan 0,1 M - Interaksi katekin dan iNOS dengan ΔG dan Ki adalah 7,5 kkal/mol dan 3,2 M.	Italia dan Turki	Ferrante et al., 2020[48]
				Rutin	-	Interaksi dan nitric oxide synthase (NOS) dengan ΔG dan Ki adalah 8,9 kkal/mol dan 0,3 M.		

	In vivo: Tikus Wistar betina diinduksi kolitis	Ekstrak air	100 dan 200 mg/kg	- Penurunan aktivitas MPO sekitar 50% - Penurunan kadar MDA ke tingkat yang sama dengan kelompok obat standar (sulphasalazine) - Peningkatan kadar glutathione total 60% - Penurunan kadar TNF-ά, INF-γ dan p53.	Brazil	de Melo et al., 2015[55]
Herba	*In vitro*: sel kanker ovarium SKOv3ip, Hey dan HO8910PM	Corilagin	20-80 μM	- Penghambat sekresi TGF-β - Pemblokiran protein persinyalan terkait TGF-β pSmads, pAKT, dan pERK	China dan USA	Jia et al., 2013[57]
Daun	*In vivo*: Tikus albino Swiss betina di induksi karagenan	ekstrak metanol	100-400 mg/kg	Penurunan edema sebesar 46,80-69,14%	Bangla desh dan India	Mostofa et al., 2017[49]
	In vivo: Tikus swiss jantan diinduksi siklofosfamid hemoragik sistitis	Ekstrak hidroalkohol	30 dan 50 mg/kg	- Penurunan kadar MDA sebesar 28% dan 31 % - Penghambatan edema 49% dan 62% - Penurunan pendarahan 45% dan 58%	Brazil	Boeira et al., 2011[54]
		kuersetin	10 dan 20 mg/kg	- Penurunan kadar MDA sebesar 32% dan 25% - Penghambatan edema 55% dan 62% - Penurunan pendarahan 54% dan 48%		
		rutin		- Penurunan kadar MDA 34% (20 mg/kg) - Penghambatan edema 62% dan 62% - Penurunan pendarahan 55% (20 mg/kg)		
		asam galat		- Penurunan kadar MDA sebesar 43% dan 47% - Penghambatan edema 48% dan 99%		
	In vivo dan *Ex vivo* :Mencit albino jantan galur Swiss di induksi stres oksidatif hati dan limpa oleh aspirin	protein from Phyllanthus niruri (PNP)	10 mg/kg bb	- Penghambatan pembentukan ROS dan MDA 54,77% dan 57,53% - Meningkatkan aktivitas SOD 54,18%, katalase 35,93%, glutathione reduktase (GR) 18,11%, GPX 31,05%, GST 32,02% dan mempertahankan rasio GSH/GSSG - Memperbaiki penghambatan NF-kB - Penghambatan aktivasi MAPKs - Pengaktifan jalur persinyalan Akt/PI3k.	India dan Italia	Bhattac haryya et al., 2014[56]

4	*Phyllanthus urinaria* L	Seluruh tumbuhan	*In vivo* dan *Ex vivo*: Mencit C57BL/6 (B6) diinduksi overdosis asetaminofen di hati	Corilagin	1-20 mg/kg	- Penurunan aktivitas hepatic myeloperoxidase (MPO) dengan penurunan akumulasi neutrofil dan inflamasi - Penurunan kadar sitokin (TNF-ά, IL-1β, dan IL-6) - Penurunan produksi MDA - Penurunan ekspresi protein MAPK, ERK, JNKs dan NF-κB dibandingkan dengan kontrol negatif (asetaminofen).	Taiwan	Liu et al., 2020[61]
			In vivo: Tikus jantan Sprague–Dawley diinduksi syok hemoragik di hati		1-10 mg/kg (intravena)	- Penghambatan ekspresi sitokin inflamasi IL-6 dan TNF-ά aktivitas MPO hati - Penghambatan ekspresi molekul adhesi CINC-1, CINC-3 dan ICAM-1	Taiwan dan Alabama	Liu et al., 2017[59]
		daun	*In vitro*: sel karsinoma paru A549 dan Lewis	Etanol 50%	10-100 µg/mL	Penghambatan aktivitas Akt, translokasi nukleus NF-κB dan AP-1 (c-Jun, dan c-Fos)	Taiwan	Tseng et al., 2012[60]
5	*Phyllanthus brasiliensis*	daun	*In vivo*: Tikus Wistar Jantan dan betina yang diinduksi karagenan	Etanol 70%	200 dan 400 mg/kg	- Penurunan volume edema kaki - Penghambatan sitokin inflamasi (TNF-ά dan IL-12)	Brazil	Borges et al., 2018[64]
			In vivo: Tikus Wistar Jantan dan betina yang diinduksi dextran.			tidak menunjukkan aktivitas dalam model edema diinduksi dekstran		
6	*Phyllanthus nivosus*	daun	*In vivo*: Tikus Wistar Albino di induksi kolitis ulserativa dengan asam asetat	Ekstrak metanol 70%; fraksi heksana, etil asetat dan butanol	100 mg/kg	- Penurunan kadar serum TNF-ά, IL-6, NO, MDA - Peningkatan aktivitas GSH, SOD dan katalase.		
			In silico: Analisis bioinformatika	*Cholest-22-ene-21-ol, 3,5-dehydro-6-methoxy-, pivalate*	-	- Interaksi pada ADRB2 (-8,2 Kkal/mol) dengan ligan standar alprenolol (-6,2 Kkal/mol) - Interaksi pada TNF-ά (-6,3 Kkal/mol) dengan ligan standar talidomid (-6,6 Kkal/mol)	Nigeria	Johnson et al., 2020[69]
				Alpha cadinol		Interaksi pada COX-2 (-7,9 Kkal/mol) dengan ligan standar rofecoxib (-7,3 Kkal/mol)		
				Etil iso-allokolat		Interaksi pada caspase-1 (-6,5Kkal/mol) dengan ligan standar pralnacasan (-9 Kkal/mol)		

7	*Phyllanthus orbicularis* Kunth,	Herba	*In vitro*: Monosit PBMCs (peripheral blood mononuclear cells) di induksi poliinosinat.	- Ekstrak air, Fraksi air, - Fideloside	- 3 µg/mL - 1 µM	- Penurunan sitokin pro inflamasi IL-1β, IL-6 - Peningkatan IL-10 lebih tinggi dari kontrol negatif (poliinosinat)	Jerman, Italia dan Kuba	Francioso et al., 2019[70]
8	*Phyllanthus muellerianus* (Kuntze) Exell.	Daun	*In vivo*: Tikus diinduksi karagenan	Ekstrak Air, Geranin	100 dan 300mg/kg;10 dan 30 mg/kg	Penurunan edema pada jam ke-4 masing-masing 46,75% dan 61,65%	Ghana	Boakye et al., 2016[76]
			In vivo: Tikus arthritis di induksi Complete Freund's Adjuvant (CFA)	Ekstrak Air, Geranin	100 dan 300mg/kg;10 dan 30 mg/kg	- Peningkatan WBC dan ESR - Penurunan RBC, HCT, dan Hgb - Penurunan edema sebesar 117.27% dan 163.907%.		
			In vitro: Sel makrofag murine J774.1 yang di induksi LPS	Geranin dan urolitin A	10 - 50 M	- Peningkatan peNrf2 - Peningkatan fluks autofagik 50% - Penekanan jalur inflamasi Akt/mTOR - Penurunan translokasi nukleus p65 (NF-kB) - Penghambatan ekspresi iNOS, COX2, pro-IL-1β - Penurunan pelepasan NO dan ROS	Austria dan Ghana	Boakye et al., 2018[74]
9	Phyllanthus engleri	Akar dan kulit	*In vivo*: mencit CD1 jantan, mencit S1/Svlm wild type (WT) dan mencit jantan TRPC5 *knock out* (KO) di induksi karagenan	Englerin A	2 dan 4 mg/kg intraperitonial	- Penghambatan hiperalgesia termal dan allodynia - Penurunan volume edema kaki, - Penurunan akumulasi neutrofil sebesar 2% - Penurunan kadar MPO pada kaki tikus - Pengaktifan neuron dorsal root ganglion (DRG) untuk menginduksi efek anti-inflamasi pada *Transient Receptor Potential Canonical* (TRPC4/5)	London dan Saudi Arabia	de Sousa Valente et al., 2021[82]

arakidonat menjadi leukotrien. Prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien merupakan mediator yang menginduksi inflamasi.[18]

Penanda inflamasi digunakan untuk menunjukkan proses biologis normal terhadap patogen. Stimulus mengaktifkan sel inflamasi, seperti makrofag dan adiposit, dan menginduksi produksi sitokin inflamasi, seperti IL-1β, IL-6, TNF-ά, dan protein inflamasi dan enzim. Molekul-molekul ini berpotensi berfungsi sebagai biomarker inflamasi. Jenis-jenis sel yang terlibat dalam respon inflamasi, diantaranya makrofag, monosit, dan sel lain yang memediasi respon lokal terhadap kerusakan jaringan dan infeksi. Di lokasi cedera jaringan, sel epitel dan endotel yang rusak melepaskan faktor transkripsi, kemokin dan grows factor yang memicu kaskade inflamasi, yang membawa neutrofil dan monosit. Neutrofil merupakan sel yang pertama kali dilepaskan pada saat cedera, diikuti oleh monosit, limfosit, sel natural killer (NK), dan sel mast.[19]

Sitokin inflamasi sebagian besar dilepaskan dari sel imun, termasuk monosit, makrofag dan limfosit. Sitokin inflamasi diklasifikasikan sebagai interleukin (IL), *colony stimulating factor* (CSF), interferon (IFN), *tumor necrosis factor* (TNF), *tumor grow factor* (TGF), dan kemokin yang diproduksi sel untuk merekrut leukosit ke tempat infeksi atau cedera. Protein dan enzim yang memainkan peran dalam inflamasi diantaranya superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), reduced glutathione (GSH), glutathione reduktase (GR), glutathione-S-transferase (GST), NADPH oxidase (NOX), inducible nitric oxide synthase (iNOS) dan cyclooxygenase (COX). Penanda inflamasi lain berupa peningkatan stres oksidatif yang dapat menginduksi produksi reactive oxygen species (ROS) dan malondialdehid (MDA) yang dapat mengaktifkan berbagai faktor transkripsi, termasuk NF-κB, STAT1/STAT3, activator protein (AP-1), nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2), hypoxia inducible factors (HIF), dan p53. Kaskade ini dapat meningkatkan ekspresi gen yang mengkode faktor pertumbuhan, sitokin inflamasi, dan kemokin.[20]

3.3. *Phyllanthus amarus* Schumach. and Thonn.

Phyllanthus amarus Schum. & Thon. (Famili: Phyllanthaceae) adalah tumbuhan herba, yang tersebar di wilayah beriklim tropis dan subtropis mulai dari Afrika hingga Asia, Amerika Selatan, dan Hindia Barat. P. amarus secara tradisional telah digunakan untuk demam, diare, kolik, diuresis dan penyakit ginjal. Beberapa penelitian melaporkan adanya berbagai senyawa dalam tanaman seperti alkaloid (phyllanthine, securinine, securinol, allo-secutine, nor-securinine, isobubbialine), flavonoid (rutin), lignan (phyllanthin, hypophyllanthin, lintetralin, niranthin, nirtetralin, isolintetralin, isonirtetralin, phyltetralin, hinokinin), triterpen (lupeol, phyllanthenol, phyllanthenone, phyllantheol), tanin (gallic acid, ellagic acid, gallotannin, geraniin, corilagin, isocorilagin, amariin), sterol dan minyak atsiri.[21,22]

Imunomodulator, Ekstrak etanol dan beberapa senyawa *P. amarus*, sebagian besar berefek imunomodulator sebagai imunosupresif dan sedikit yang berefek imunostimulan. Aktivitas imunosupresif ekstrak dan senyawanya memiliki berbagai mekanisme. Menurut penelitian Ilangkovan et al., (2015), ekstrak etanol *P. amarus* bertindak sebagai imunosupresif dengan penghambatan kemotaksis, ekspresi Mac-1 dan fagositosis dari neutrofil; serta menghambat aktivitas proliferasi sel T dan sel B, dan ekspresi sel TH dan sel TC; dan menghambat serum sitokin. Pengaruh ekstrak *P. amarus* pada ekspresi Mac-1 yang mempengaruhi migrasi neutrofil, terbukti diatur oleh CD18 (β2 integrin). Ekspresi berlebihan dari β2 integrin CD11b/CD18 (Mac-1), suatu glikoprotein pada permukaan neutrofil yang terlibat dalam perkembangan respons inflamasi sistemik yang dapat merusak organ. Sel T CD4+ dan CD8+ mampu memodulasi respon imun melalui regulasi sitokin untuk memediasi migrasi, aktivasi, dan proliferasi sel imun. Sel Th adalah jenis limfosit T yang membantu meningkatkan aktivitas sel imun lainnya, dengan melepaskan sitokin sel T. Sel Th akan berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan Th2. Pelepasan berlebihan sitokin Th1 dapat menyebabkan penyakit inflamasi

kronis, sedangkan pelepasan abnormal dari Th2 berkaitan dengan berbagai reaksi alergi. Ekstrak P. amarus kemungkinan menghambat produksi IL-2, IFN-γ, dan IL-4. Penghambatan sitokin yang diproduksi oleh sel Th1 dan Th2 mungkin menjadi salah satu mekanisme dari penurunan regulasi limfosit T dan B, yang membuktikan potensi penghambatan P. amarus pada inflamasi yang diperantarai sel T.[23]

Selain itu, pada penelitian yang dilakukan Nhu et al., (2020), ekstrak *P. amarus* juga dapat bekerja sebagai imunostimulan melalui regulasi respon seluler dan respon imun humoral karena adanya senyawa filantin yang berperan dalam regulasi CD4+ dan CD8+ dalam memodulasi respon imun dalam regulasi sitokin. Hal tersebut menyebabkan terjadinya modulasi protein dalam presentasi antigen, migrasi transendotel leukosit, sitotoksisitas yang dimediasi sel natural killer, dan jalur pensinyalan reseptor NOD pada ikan patin yang diinduksi bakteri Edwardsiella ictaluri.[24]

Penelitian yang dilakukan Mohamed et al., (2018) terkait ekstrak *P. amarus* digunakan untuk menghasilkan tumor lysate (TLY) yang berasal dari sel kanker HCT 116 dan MCF-7 melalui induksi apoptosis. TLY tersebut berpengaruh pada mekanisme efektor imun sel dendritik untuk menginduksi respon imun anti-tumor secara in vitro terhadap antigen tumor yang dikenali. TLY secara signifikan mampu meningkatkan pematangan sel dendritik dengan mengatur tingkat ekspresi MHC I, CD11c, CD 83 dan 86. TLY dapat menginduksi pelepasan sitokin IL-12 dan IL-6 dan menekan produksi IL-10. TLY juga mampu meningkatkan aktivitas migrasi sel dendritik 3-4 kali dan proliferasi sel T, tetapi kapasitas fagositnya menurun. Berdasarkan hasil tersebut didapatkan model vaksin berbasis sel dendritik untuk melawan kanker usus dan kanker payudara menggunakan imunomodulator alami, sel tumor yang dihasilkan oleh ekstrak *P. amarus* melalui induski apoptosis.[25]

Ada beberapa senyawa dari *P. amarus* yang terbukti memiliki efek imunosupresif diantaranya: Etil 8-hidroksi-8-metil-tridekanoat; 1,7,8-trihidroksi-2-naftaldehida; geranin, corilagin; filtetralin; filantin dan hipofilantin. Penelitian Yuandani et al., (2016) terkait senyawa corilagin dan geranin yang dapat memberikan efek penghambatan aktivitas fagositosis pada respon imun bawaan dan mengurangi translokasi NF-κB, sehingga menurunkan tingkat sitokin dan mediator proinflamasi.[26] Senyawa filantin dan hipofilantin bekerja dalam memperbaiki respon imun-inflamasi pada tikus asma yang diinduksi ovalbumin, dengan mengurangi respon Th2 pada hiperresponsivitas jalan napas melalui perbaikan stres oksidonitrosatif (Nrf2 dan iNOs), menurunkan MDA dan NO, menurunkan respon imun-inflamasi (heme oxygenase-1 (HO-1), TNF-ά, IL-1β, dan TGF-β1), sitokin Th2 (IL-4 dan IL-6), dan kadar IgE.[27]

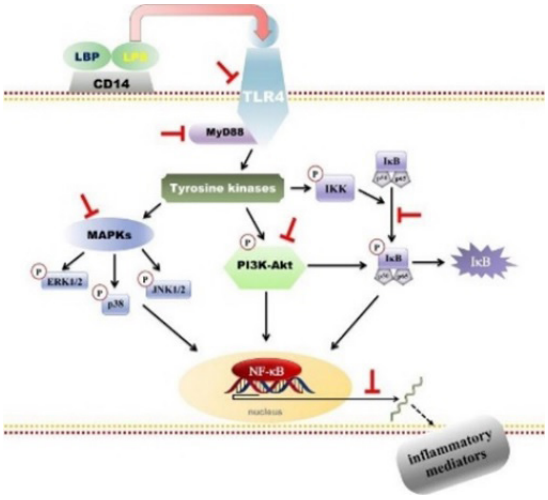
Pada uji klinis yang dilakukan George et al., (2019), ekstrak etanol *P. amarus* standar (PHYLLPRO™) bekerja meningkatkan kadar IL-12p70 pada cedera hati. Keluarga sitokin IL-12 adalah berperan dalam regulasi respons sel T terhadap infeksi dan bertanggung jawab atas respon imun. Secara fungsional, IL-12 adalah sitokin heterodimer dimana IL-12p70 adalah heterodimer aktif dengan sifat pro dan anti inflamasi. Peningkatan kadar IL-12 disertai dengan peningkatan CD4+ yang menunjukkan adanya respons imunomodulator.[28]

Antiinflamasi, Menurut penelitian Harikrishnan et al., (2018), ekstrak etanol *P. amarus* memiliki aktivitas antiinflamasi dengan berbagai menonaktifkan jalur sinyal intraseluler dan ekstraseluler yang kemudian mengaktifkan produksi mediator inflamasi. Ekstrak *P. amarus* berpotensi sebagai antiinflamasi melalui penghambatan ekspresi TLR4 dan MyD88 yang menghambat respon inflamasi dengan menonaktifkan jalur pensinyalan IKK/IκB/NF-κB, MAPKs (JNK, ERK, dan p38), dan PI3K-Akt yang menekan produksi sitokin dan mediator inflamasi (TNF-ά, COX-2, IL-1β, IL-6, TNF-ά, PGE2 dan NO).[29] Pada penelitian Srilatha and Reddy, (2019), ekstrak etanol *P. amarus* dapat menurunkan Myeloperoxidase (MPO) dan NO pada tikus yang diinduksi neuropati perifer diabetes.[84]

Berdasarkan penelitian Alagan et al., (2019), ekstrak etanol *P. amarus* yang diketahui mengandung senyawa asam galat, asam elagat, corilagin, geranin, nirantin, filantin, hipofilantin, filtetralin, dan isonirtetralin bekerja sebagai antiinflamasi dengan menghambat pensinyalan TLR 4 sehingga menghambat sel mikroglial melepaskan mediator inflamasi TNF-ά, IL-1β, IL-6, iNOS, NO, reactive nitrogen species (RNS), dan ROS yang memediasi stres oksidatif di jaringan otak. Penurunan kadar NO, ekspresi integrin CD11b/c, dan imunoreaktivitas sinaptofisin sebagai penanda pemulihan dari inflamasi saraf sebagai respon imun bawaan dalam sel mikroglial.[30]

Penelitian lain yang dilakukan Harikrishnan et al., (2018) terkait senyawa hipofilantin dan nirantin bekerja sebagai antiinflamasi menurunkan regulasi ekspresi gen COX-2, TNF-ά, dan IL-1β dalam makrofag U937 dengan mengganggu aktivasi NF-κB, MAPKs, dan Akt. Senyawa hipofilantin dan nirantin dapat menekan ekspresi TLR4 melalui MyD88 sehingga menonaktifkan jalur pensinyalan intraseluler (NF-κB, MAPKs, dan jalur pensinyalan Akt) untuk menekan mediator inflamasi. Senyawa hipofilantin dan nirantin bekerja dengan menekan persinyalan NF-κB dengan cara menekan fosforilasi IκB, IKKά/β, dan p65NF-κB dan degradasi IκBά. Senyawa hipofilantin menekan sekresi sitokin melalui tiga jalur sinyal intraseluler yaitu MAPK: jalur ERK, JNK, p38, dan IKK-NF-κB sedangkan nirantin tidak mempengaruhi fosforilasi p38. Pada jalur lain senyawa hipofilantin dan nirantin menekan jalur persinyalan PI3-K/Akt melalui penekanan degradasi IκBά dan menonaktifkan NF-κB dalam sel untuk menghambat pelepasan ekspresi mediator inflamasi dalam sel makrofag U937. Senyawa filantin dan nirantin dapat menghambat produksi PGE2 dan menghambat ekspresi COX-2 pada tingkat gen dan protein. Penekanan ekspresi COX-2 bertanggungjawab dalam menghambat produksi PGE2 sehingga berefek antiinflamasi.[31]

Penelitian lainnya yang dilakukan Harikrishnan et al., (2018) mengenai penghambatan respon inflamasi yang dimediasi filantin melalui berbagai jalur pensinyalan dapat dilihat pada Gambar 3. Filantin dapat memberikan efek supresifnya pada proses inflamasi dengan memediasi pelepasan molekul sinyal inflamasi melalui jalur transduksi sinyal NF-κB, MAPKs, dan PI3K-Akt. Senyawa filantin dapat menekan kelebihan produksi prostaglandin yang dirangsang lipopolisakarida melalui mekanisme yang terkait dengan efek modulasi protein dan ekspresi gen COX 2. Filantin secara signifikan menghambat pelepasan dan ekspresi mRNA dari sitokin proinflamasi (IL-1β dan TNF-ά). Filantin juga secara signifikan menurunkan regulasi fosforilasi IκBβ, NF-κB (p65), dan IKKά/β dan menekan aktivasi JNK, ERK, p38 MAPK, dan Akt. Selain itu, Filantin dapat menurunkan regulasi ekspresi molekul pensinyalan awal MyD88 dan reseptor TLR-4 yang penting untuk aktivasi jalur transduksi



Gambar 3. Penghambatan respon inflamasi oleh senyawa filantin.[15]

sinyal NF-κB, MAPK, dan PI3K-Akt.[32]

Pada uji klinis yang dilakukan George et al., (2019), ekstrak etanol *P. amarus* standar (PHYLLPRO™) bekerja meningkatkan kadar IL-8, IL-10 yang menunjukkan efek anti-inflamasi pada cedera hati. Sitokin IL-10, agen anti-inflamasi yang kuat, memainkan peran sentral dalam mencegah kerusakan dan mempertahankan homeostasis jaringan normal. Sedangkan IL-8, suatu kemokin yang disekresikan oleh banyak jenis sel, termasuk monosit, neutrofil, sel epitel, fibroblas, sel endotel, sel mesotel dan sel tumor sebagai respons terhadap inflamasi, bertindak sebagai agen kemotaksis dalam memobilisasi T sel serta sel inflamasi non-spesifik lainnya ke tempat peradangan. Dalam studi ini, potensi cedera hati selama keracunan alkohol mungkin telah meningkatkan pelepasan IL-8 ke tempat peradangan hati menunjukkan bahwa aktivasi jalur respons Nrf2 atau antioksidan yang menginduksi ekspresi IL-8 untuk melemahkan cedera jaringan, menunjukkan bahwa IL-8 merespons dengan cara anti-inflamasi untuk mengatasi cedera jaringan.[28]

.

3.4. Phyllanthus emblica Linn

P. emblica termasuk dalam famili Phyllanthaceae dan biasa disebut amla. *P. emblica* banyak terdapat di hampir semua negara Asia. Semua bagian tanaman ini, terutama buahnya, banyak digunakan dalam pengobatan herbal Ayurveda dan Cina. Buah dan jaringan pulpa P. emblica merupakan sumber yang kaya akan molekul bioaktif termasuk alkaloid, karbohidrat, polifenol, asam amino esensial, dan vitamin terutama vitamin C. *P. emblica* juga mengandung asam tanat, ellagitannin, asam galat, fisetin, emblicanin A, emblicanin B, asam elagat, polisakarida PEPW80-1, flavonoid dan kaempferol.33

Imunomodulator, Menurut penelitian Wang et al., (2019), Rosarin et al., (2013) dan Singh et al., (2013), ekstrak dan beberapa senyawa yang terkandung dalam tumbuhan *P. emblica* terbukti memiliki aktivitas imunomodulator. Ekstrak air, ekstrak etanol dan fraksi etil asetat *P. emblica* dapat menurunkan produksi ROS, peroksida lipid (MDA), capase-3,dan jumlah sel nekrotik. Selain itu, ekstrak etanol 95% dan fraksi etil asetat *P. emblica* menunjukkan efek imunomodulator melalui aktivitas antioksidan, karena dapat meningkatkan kadar enzim atau protein antioksidan yang berperan penting dalam imunoprotektif tubuh.33–35 Pada penelitian (Zeng et al., 2017), senyawa polisakarida PEPW80-1 dari *P. emblica* terbukti dapat meningkatkan proliferasi splenosit dan proliferasi limfosit tikus.[36] Pada penelitian yang dilakukan oleh Kaleem et al., (2014), senyawa tanin dari tumbuhan *P. emblica* memberikan efek imunostimulan pada respons imun humoral dengan meningkatkan titer antibodi Igs, IgG dan IgM.[37]

Antiinflamasi, Beberapa penelitian menunjukkan ekstrak etanol *P. emblica* memiliki aktivitas antiinflamasi dengan cara menurunkan stres oksidatif dan menghambat gen, protein maupun enzim proinflamasi. Pada penelitian yang dilakukan Sireeratawong et al., (2013) dan Sripanidkulchai & Junlatat, (2014) terhadap model tikus yang di induksi karagenan, *cotton pellet*, etil fenilpropiolat, asam arakidonat. Ekstrak air buah *P. emblica* dapat mengurangi edema kaki pada model tikus yang diinduksi karagenan karena menghambat inflamasi melalui dua fase pelepasan mediator. Fase pertama (0-2 jam setelah injeksi karagenan) terjadi pelepasan histamin, serotonin, dan bradikinin. Fase akhir terjadi pelepasan prostaglandin yang bergantung pada mobilisasi neutrofil. Ekstrak air buah *P. emblica* dapat menghambat pembentukan edema telinga pada model tikus yang di induksi etil fenilpropiolat, karena dapat menghambat mediator inflamasi (histamin, serotonin, bradikinin dan prostaglandin) untuk melakukan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga menghambat pembentukan edema. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air buah *P. emblica* bekerja sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat COX dalam menyintesis prostaglandin. Ekstrak airnya tidak memiliki efek antiinflamasi pada pembentukan granuloma yang di induksi cotton pellet dan edema telinga yang diinduksi asam arakidonat.[38,39] Selain itu ekstrak etanol

juga dapat menurunkan peroksida lipid (MDA), sitokin inflamasi (NO, TGF-β1,TNF-ά, IL-6, dan IL-1β) dan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan (thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), SOD, katalase dan GSH) pada penelitian Yin et al., (2021) dan Golechha et al., (2011) terhadap tikus yang diinduksi fibrosis hati dengan karbon tetraklorida dan tikus yang diinduksi status epileptikus dengan asam kainat.[40,41]

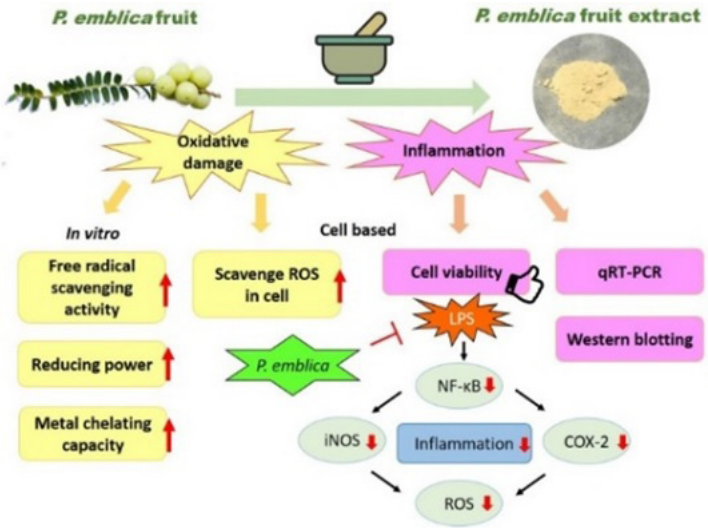
Menurut penelitian Wang et al., (2019), ekstrak air buah *P. emblica* diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan ekspresi NF-κB, iNOS, ROS dan COX-2 pada tingkat transkripsi dan ekspresi protein seperti pada Gambar 4. NF-κB adalah molekul yang sangat penting dalam reaksi inflamasi. Ketika sel menerima rangsangan dari luar sel (stres, radikal bebas, logam berat, iradiasi ultraviolet, LDL teroksidasi, dan patogen seperti antigen bakteri atau virus), terjadi penghambatan IκB yang kemudian terjadi pelepasan dan pengaktifan NF-κB di sitoplasma. NF-κB juga terlibat dalam transkripsi iNOS. Ketika iNOS diaktifkan oleh sitokin, NO akan dilepaskan, dan NO merupakan aktivator COX yang menyebabkan inflamasi.[33]

Penelitian lain yang dilakukan Wang et al., (2017) menggunakan ekstrak air buah *P. emblica* juga dapat membantu memulihkan produksi faktor anti-inflamasi dan mencegah pembentukan lesi paru prakanker, dengan cara menurunkan ekspresi protein COX-2 dan HIF-ά; menurunkan kadar sitokin pro inflamasi MIP-2 (macrophage Inflammatory protein 2), TNF-ά, IL-6, IL-1β serta menurunkan regulasi kadar IL-1β dan Lin28B yang efektif mencegah lesi paru prakanker sekaligus menurunkan inflamasi melalui pengaturan jalur sinyal IL-1β/miR-i101/Lin28B pada mencit yang di induksi benzoapyrene.[42]

Selain itu, penelitian yang dilakukan Muthuraman et al., (2011) pada fraksi-fraksi dari tumbuhan *P. emblica* mampu mengurangi inflamasi yang diinduksi oleh karagenan dan cotton pellet.[43] Selain itu juga, penelitian Rao et al., (2013) dan Li et al., (2020) pada fraksi dan ekstrak air buah *P. emblica* mampu menurunkan stres oksidatif serta mampu menghambat pelepasan beberapa sitokin proinflamasi TNF-ά, NO, IL-1β dan IL-6 pada sel makrofag yang di induksi LPS sehingga berefek antiinflamasi.[44,45] Pada penelitian yang dilakukan Christa et al., (2013), ekstrak airnya juga dapat mengurangi penanda inflamasi TNF-ά, NF-κB dan penurunan kadar SOD pada tikus yang diinduksi inflamasi dengan *E. coli*. Pada uji *in vitro* yang dilakukan Sato et al., (2018) dan Liu et al., (2016) ekstrak air dapat menghambat COX-2, TGF-β, iNOS dan TNF-ά.[46,47]

3.5. *Phyllanthus niruri* L.

Phyllanthus niruri adalah obat tradisional yang telah lama digunakan dalam berbagai gangguan inflamasi. Tumbuhan *P. niruri* dapat ditemukan di daerah tropis Asia dan Amerika. Senyawa yang pernah di isolasi dari ekstrak



Gambar 4. Penghambatan inflamasi oleh ekstrak *P. emblica*.[33]

herba *P. niruri* diantaranya asam galat, katekin, epikatekin, rutin, yang merupakan senyawa golongan fenolik.[48,49]

Imunomodulator, Menurut penelitian Putri et al., (2018), ekstrak air *P. niruri* memiliki aktivitas imunomodulator sebagai imunostimulan dengan meningkatkan respon antibodi primer dan sekunder (imunoglobulin total) serta mengaktifkan neutrofil, meningkatkan proliferasi sel, aktivitas fagositosis makrofag dan pelepasan NO. Ekstrak air, kuersetin, rutin, dan asam galat *P. niruri* dapat menurunkan aktivitas MDA. Ekstrak airnya dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag, karena adanya peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi (IFN-γ, TNF-ά dan IL-6), dan jumlah sel CD4+ dan CD8+, yang dapat meningkatkan proliferasi dan aktivasi sel imun.[50]

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nworu et al., (2010), ekstrak air *P. niruri* dapat merangsang sistem kekebalan tubuh dengan meningkatkan ekspresi MHC-II, pematangan sel dendritik (CD40), mengaktifkan sel dendritik (CD83) dan kostimulasi sel dendritik (CD86); menurunkan aktivitas pinositas dan meningkatkan produksi IL-12 dan berperan dalam meningkatkan proliferasi sel T CD8+ dan produksi IL-2. Ekstrak air *P. niruri* meningkatkan pematangan struktural dan fungsional sel dendritik dan efektif dalam mengaktifkan respons sel T spesifik melalui peningkatan presentasi antigen.[51] Pada penelitian yang sama, ekstrak air *P. niruri* dapat menstimulasi sistem kekebalan pada aktivasi limfosit murine dan makrofag. Ekstrak *P. niruri* dapat menginduksi peningkatan yang signifikan pada ekspresi *surface activation maker* (CD69) dan proliferasi limfosit T dan B. Ekstrak *P. niruri* dapat meningkatkan produksi IFN-γ dan IL-4 pada kultur splenosit. Ekstrak *P. niruri* dapat meningkatkan aktivasi dan fungsi makrofag sumsum tulang, meningkatkan fagositosis, aktivitas enzim lisosom, dan pelepasan TNF-ά. Ekstrak *P. niruri* juga terbukti memodulasi pelepasan oksida nitrat oleh makrofag.[52] penelitian lainnya yang dilakukan oleh Muthulakshmi et al., (2016), ekstrak *P. niruri* dapat meningkatkan produksi antibodi primer dan sekunder, karena ekstrak mengaktifkan neutrofil dan meningkatkan kemampuan presentasi sel dendritik pada ikan Oreochromis mossambicus yang diinduksi *Sheep red blood cells* dan *Heat aggregated-bovine* serum albumin.[53]

Penelitian lain dari ekstrak hidroalkohol *P. niruri* dan senyawa kuersetin, rutin, dan asam galat yang dilakukan oleh Boeira et al., (2011) menghasilkan penghambatan yang signifikan dari peroksidase hati oleh produk MDA. Ekstrak *P. niruri* dan senyawa terisolasinya tidak hanya mencegah kerusakan kandung kemih tetapi juga mampu mengurangi kerusakan hati akibat siklofosfamid. Kuersetin memiliki efek perlindungan pada beberapa model stres oksidatif.[54]

Antiinflamasi, Menurut penelitian Ferrante et al., (2020), ekstrak air tumbuhan *P. niruri* memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menurunkan kadar PGE 2 (prostanoid utama yang disintesis oleh COX-2 dalam kondisi inflamasi) dan 8-iso-PGF 2ά (isomer prostaglandin yang dihasilkan stres oksidatif, termasuk ROS/RNS, yang menyebabkan gangguan pada substrat seluler, seperti protein, lipid dan asam nukleat), karena penghambatan COX-2 oleh senyawa katekin dan epikatekin pada sel prostat tikus yang di induksi lipopolisakarida. Pada analisis bioinformatika senyawa katekin juga diprediksi memiliki aktivitas antiinflamasi terhadap target protein iNOS.[48] Penelitian lain yang dilakukan oleh Mostofa et al., (2017), ekstrak metanol *P. niruri* menunjukkan aktivitas anti-inflamasi dengan mengurangi edema dan infiltrasi sel-sel inflamasi pada kaki tikus yang di induksi karagenan pada jam kedua-keenam, karena terjadi penghambatan sintesis dan pelepasan prostaglandin, protease, dan enzim lisosom.[49]

Penelitian yang dilakukan oleh de Melo et al., (2015), Ekstrak *P. niruri* berefek antiinflamasi dengan cara menurunkan stres oksidatif, yang ditandai dengan penurunan MDA dan MPO serta terjadi peningkatan GSH. Ekstrak *P. niruri* dapat menurunkan TNF-ά (memicu kaskade mediator lain, menyintesis enzim yang terlibat dalam inflamasi, serta mengaktifkan dan merekrut sel-sel imun),

IFN-γ (adanya ROS yang meningkatkan IFN-γ, yang dapat mengaktifkan JAK-STAT yang berpengaruh pada inflamasi) dan p53. Hal tersebut terjadi karena adanya senyawa kuersetin yang menghambat sitokin TNF-ά dan IFN-γ. Selain itu, ekstrak dapat *P. niruri* dapat menghambat inflamasi akibat stres oksidatif (ROS) yang menyebabkan proliferasi dan mutasi sel dan aktivasi gen p53, karena adanya flavonoid dan asam galat yang menghambat p53 dan TNF-ά sehingga menurunkan inflamasi.[55]

Penelitian yang dilakukan Bhattacharyya et al., (2014) pada protein dari daun *P. niruri* memiliki aktivitas imunomodulator dengan mengurangi stres oksidatif akibat penghambatan ROS dan MDA. Protein daun *P. niruri* dapat mengaktifkan sinyal PI3k/Akt yang memediasi kelangsungan hidup sel. Protein daun *P. niruri* dapat menurunkan kadar IκBβ sehingga terjadi aktivasi translokasi nukleus subunit p65 NF-κB yang berperan untuk memperbaiki stres oksidatif dengan menurunkan peroksida lipid (MDA) dan meningkatkan pertahanan antioksidan (SOD, katalase, glutathione reduktase (GR), GPX , GST dan mempertahankan rasio GSH/GSSG) . Selain itu, Protein daun *P. niruri* dapat menghambat aktivasi MAPKs (p38 dan JNK).[56]

Penelitian Boeira et al., (2011) yang dilakukan terhadap tikus yang dinduksi Hemoragik sistitis dengan siklofosfamid berkaitan dengan aktivasi faktor transkripsi, seperti NF-κB dan AP-1, dan produksi berbagai mediator inflamasi, termasuk sitokin, radikal bebas, prostanoid, dan oksida nitrat. Aktivasi jalur tersebut meningkatkan perkembangan sinyal inflamasi yang ditandai seperti edema dan perdarahan. Pemberian oral ekstrak etanol *P. niruri* atau senyawa rutin dan asam galat dapat mencegah tanda-tanda inflamasi akibat siklofosfamid pada tikus. Asam galat oral dosis 20 mg/kg dapat menghilangkan edema. Asam 4-O-metil galat, metabolit utama asam galat, secara konsisten mengurangi produksi oksida nitrat, prostaglandin E2, dan sitokin inflamasi dan mencegah aktivasi NF-κB dalam makrofag yang distimulasi lipopolisakarida secara *in vitro*.[54]

Pada penelitian Jia et al., (2013) pada senyawa corilagin memiliki aktivitas antiinflamasi dalam berbgaia jalur persinyalan dan sekresi faktor inflamasi pada sel kanker ovarium. Corilagin juga menargetkan penghambatan molekul pensinyalan terkait TGF-β, seperti pAKT, pERK, dan pSmads yang efektif melawan pertumbuhan sel kanker.[57]

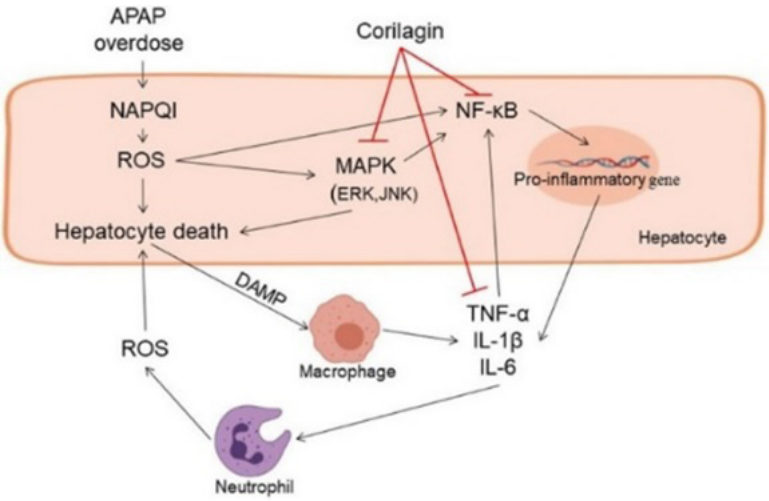
3.6. *Phyllanthus urinaria*

P. urinaria secara tradisional, seluruh tanaman, akar, buah, dan daunnya digunakan untuk pengobatan berbagai komplikasi di berbagai wilayah di dunia. *P. urinaria* terkandung beberapa senyawa filantin, hipofilantin, corilagin, geranin, brevifolin dan rutin yang banyak diteliti aktivitas farmakologinya.[58]

Imunomodulator, Menurut penelitian Liu et al., (2017), Senyawa corilagin bertindak sebagai imunomodulator yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel dan pemeliharaan fungsi jaringan melalui pengaktifan jalur persinyalan PI3K/Akt. Hal tersebut secara efektif dapat memperbaiki akumulasi neutrofil, produksi sitokin proinflamasi (IL-6 dan TNF-ά) dan ekspresi molekul adhesi (*cytokine-induced neutrofil chemoattractant*-1 (CINC- 1), CINC-3 dan Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)).[59]

Antiinflamasi, Menurut penelitian (Tseng et al., 2012), ekstrak etanol 50% daun *P. urinaria* memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan jalur aktivasi Akt, translokasi NF-κB dan AP-1 (c-Jun, dan c-Fos) pada sel karsinoma paru A549 dan Lewis. Penurunan regulasi dari faktor transkripsi NF-κB dan AP-1, serta jalur PI3K-Akt berpotensi efektif sebagai antiinflamasi.[60]

Menurut penelitian Liu et al., (2020), senyawa corilagin berpotensi sebagai antiinflamasi dengan menurunkan beberapa penanda inflamasi (sitokin inflamasi). Senyawa dapat menonaktifkan jalur inflamasi dengan menurunkan ekspresi protein MAPK (ERK, JNK) dan NF-κB pada mencit yang diinduksi asetaminofen, untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 5.[61] Hepatotoksisitas yang diinduksi asetaminofen berhubungan dengan stres oksidatif, respon inflamasi, dan



Gambar 5. Penghambatan inflamasi yang diinduksi acetaminofen oleh corilagin.[61]

apoptosis. Corilagin dapat menurunkan kadar MDA dengan mengurangi stres oksidatif. Mediator inflamasi, termasuk sitokin dan ROS dikaitkan dengan aktivasi MAPK yang mengatur jalur transduksi sinyal intraseluler pada cedera hati yang diinduksi asetaminofen. Senyawa corilagin dapat menghambat salah satu jalur MAPK yaitu, ERK yang berpartisipasi dalam regulasi inflamasi. Selain itu, penurunan stres oksidatif dapat menonaktifkan jalur sinyal seperti NF-κB yang menghambat aktivasi makrofag untuk menginduksi ekspresi gen pro-inflamasi. Senyawa corilagin dapat melemahkan akumulasi makrofag dan neutrofil sehingga menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi dan mediator inflamasi termasuk TNF-ά, IL-1β, COX-2, dan aktivitas MPO yang terlibat dalam respon inflamasi terhadap hepatotoksisitas. Hal tersebut menunjukkan penghambatan protein ERK/JNK (MAPK) oleh corilagin dapat berkontribusi pada penekanan jalur inflamasi yang dimediasi NF-κB.[61]

Menurut penelitian Liu et al., (2017), senyawa corilagin bertindak sebagai antiinflamasi melalui pengaktifan jalur persinyalan PI3K/Akt untuk menurunkan akumulasi neutrofil dan kelebihan produksi sitokin atau ekspresi molekul adhesi pada model hewan syok hemoragik. Jalur PI3K/ Akt adalah jalur pensinyalan intraseluler yang terlibat dalam pemeliharaan siklus hidup sel dan jaringan. Aktivasi jalur PI3K/ Akt dapat melindungi organ dari cedera dan mempengaruhi fungsi dan infiltrasi neutrofil pada luka. Aktivasi dan akumulasi neutrofil dapat menyebabkan pelepasan sitokin dan mediator proinflamasi secara masif. Corilagin secara signifikan dapat menurunkan konsentrasi sitokin inflamasi (IL-6 dan TNF-ά) dan ekspresi molekul adhesi untuk menekan inflamasi. Ekspresi IL-6 dan TNF-ά menandakan tingkat kerusakan jaringan yang mempengaruhi fungsi organ dan ekspresi molekul adhesi (CINC-1 dan CINC-3 adalah kemoatraktan neutrofil dan berkorelasi dengan aktivitas MPO pada jaringan yang terluka). Corilagin dapat menurunkan aktivitas MPO hati dan kadar CINC- 1 dan CINC-3. Selain itu, migrasi neutrofil membutuhkan interaksi dengan beberapa molekul adhesi. ICAM-1 adalah molekul adhesi penting dalam neutrofil untuk adhesi ke endotel vaskular akibat cedera organ. Corilagin dapat menurunkan kadar ICAM-1 hati dan menurunkan aktivitas MPO hati. Selain itu, efek hepatoprotektif corilagin dimediasi oleh jalur Akt, dengan cara menghambat PI3K yang dapat menurunkan fosforilasi Akt sehingga dapat menurunkan enzim hati (AST dan ALT) dan mediator pro-inflamasi.[59]

3.7. *Phyllanthus brasiliensis*

P. brasiliensis merupakan spesies tumbuhan yang tumbuh di Amerika Selatan bagian utara (Kolombia, Venezuela, Peru, Guyana, Guyana Prancis, dan Brasil). Di Brasil, ini lebih umum di hutan dataran rendah. Daun *P. brasiliensis* digunakan dalam pengobatan tradisional sebagai tapal pada

gigitan semut munuri (*Paraponera clavata*). Ekstrak etanol daun *P. brasiliensis* terkandung senyawa arabelline, *4-O-β-D-apiofuranosyl-(1'''→6'')-β-D-glucopyranosyldiphyllin*, *5-O-β-D-glucopyranosyljusticidin*, *cleistanthin B*, *phyllanthostatin A*, *tuberculatin* dan *justicidin B* yang merupakan senyawa golongan lignan.[62–64]

Antiinflamasi, Menurut penelitian Borges et al., (2018), ekstrak etanol *P. brasiliensis* menunjukkan aktivitas antiinflamasi pada model tikus karagenan dengan menurunkan volume edema kaki pada jam kedua-kelima. Hal tersebut terjadi karena penghambatan pada 3 fase inflamasi model karagenan: fase pertama (0-90 menit) terjadi pelepasan histamin dan serotonin, fase kedua melibatkan pelepasan sitokin, dan fase ketiga (150-360 menit) terjadi kelebihan produksi prostaglandin.[64,65] Berdasarkan hasil penelitian Rao et al., (2006), aktivitas anti-inflamasi yang diamati kemungkinan berasal dari senyawa justicidin B dan tuberculatin berefek antiinflamasi pada inflamasi akut. Senyawa justicidin B dapat menurunkan produksi NO karena penurunan iNOS, penghambatan TNF-ά dan produksi IL-12. Produksi NO yang berlebihan berperan sebagai patogen dalam inflamasi akut dan kronis, dan TNF-ά dan IL-12 merupakan sitokin pro-inflamasi utama yang dilepaskan selama fase awal proses inflamasi. Mediator pro-inflamasi lain yang dikurangi oleh justicidin B adalah faktor nuklir kappa B (NF-kB), yang berperan dalam ekspresi berlebih dari gen proinflamasi yang meningkatkan produksi sitokin dan kemokin.[66]

3.8. *Phyllanthus nivosus*

P. nivosus dikenal sebagai snow bush merupakan tanaman dalam keluarga Phyllanthaceae. Berasal dari Kaledonia Baru dan Vanuatu di Pasifik Barat, tanaman ini banyak dibudidayakan di Nigeria sebagai tanaman hias dan sebagai obat alami untuk malaria, demam, sakit kepala, sakit gigi, dan infeksi gigi.[67,68]

Antiinflamasi, Menurut penelitian Johnson et al., (2020), ekstrak metanol; fraksi heksana, fraksi etil asetat dan fraksi butanol yang dihasilkan dari daun *P. nivosus* terbukti memiliki berpotensi aktivitas antiinflamasi dengan menurunkan kadar beberapa penanda inflamasi yaitu sitokin pro inflamasi TNF-ά dan IL-6 dan stres oksidatif. Ekstrak daun *P. nivosus* dapat menurunkan stres oksidatif melalui peningkatan sistem pertahanan antioksidan (SOD, CAT, dan GSH) dan penurunan produksi peroksida lipid (MDA) yang menandakan penurunan inflamasi. Hal tersebut terjadi akibat penurunan produksi ROS dan RNS yang mengurangi inflamasi. Ekstrak dan fraksi daun *P. nivosus* secara signifikan mengurangi tingkat serum Nitrit oksida (NO) dan sitokin pro-inflamasi (TNF-ά dan IL-6), yang menunjukkan kemampuan potensialnya dalam mengatur respon inflamasi. Penurunan produksi sitokin inflamasi yang menginduksi iNOS (enzim untuk produksi NO) menandakan adanya perbaikan inflamasi.[69]

Analisis penambatan molekular yang dilakukan Johnson et al., (2020) pada beberapa senyawa di dalam bioaktif dari fraksi etil asetat daun *P. nivosus* menunjukkan adanya afinitas terhadap target protein dalam jalur inflamasi yang memodulasi dan mengatur respons inflamasi, yang penghambatannya berefek antiinflamasi. Caspase-1 (enzim pengubah IL-1) mengubah pro-interleukin (IL)-1β menjadi bentuk aktif (IL-1β). IL-1β adalah sitokin pro-inflamasi yang disekresikan sebagai respons terhadap cedera jaringan, penyakit atau infeksi dan sering merusak. ADRB2 (*beta-2 adrenergic receptor*) adalah reseptor berperan dalam imunomodulasi dan respons inflamasi. Aktivasi reseptor adrenergik dapat mengatur aktivitas proinflamasi dan anti-inflamasi. COX-2, target molekuler dari banyak obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) adalah keluarga enzim COX yang mengkatalisis sintesis mediator inflamasi (prostaglandin). TNF-ά adalah pengatur inflamasi lainnya, dan inhibitor TNF-ά efektif dalam mengobati penyakit inflamasi.[69]

3.9. *Phyllanthus orbicularis* Kunth

P. orbicularis merupakan tumbuhan cemara endemik dari Kuba yang digunakan dalam pengobatan tradisional sebagai infus sebagai antipiretik dan antivirus. Adapun

kandungan senyawa *P. orbicularis* diantaranya protocateshuic acid glucoside, p-Cumaroyl-glucaric acid, fideloside, katekin, prosianidin B2, epikatekin, prosianidin C1, rutosida, nikotiflorin.[70–72]

Antiinflamasi, Menurut penelitian Francioso et al., (2019) Ekstrak air, fraksi air dan senyawa fideloside yang dihasilkan herba *P. orbicularis* memiliki aktivitas antiinflamasi yang terbukti dapat memodulasi produksi interleukin dalam monosit. Ekstrak air, fraksi air dan fideloside dapat menurunkan sitokin proinflamasi (IL-6, IL-1β) dan meningkatkan sitokin antiinflamasi (IL-10).

3.10. Phyllanthus muellerianus

P. muellerianus dalam pengobatan tradisional Afrika digunakan untuk pengobatan disentri, luka, demam, tetanus dan gangguan inflamasi dengan memanfaatkan kulit kayu, daun dan buah-buahannya. *P. muellerianus* mengandung senyawa *bis(2-ethyloctyl)phthalate*, *bis(2-ethylicosyl) phthalate*, *3-friedelanone*, β-sitosterol dan methyl gallate, geranin, corilagin, furosin, isoquercitrin, astragalin, rutin, asam galat, metil galat, asam kafeat, asam klorogenat, asam 3,5-dikkafeoilkuinat, dan asam kafeoilmalat. Senyawa utama minyak atsiri kulit batang *P. muellerianus* adalah (E)-isoelemicin (36,40%), (E)-caryophyllene oxide (22,54%), dan -cadinol (11,23%).[73–75]

Antiinflamasi, Menurut penelitian Boakye et al., (2016) ekstrak air dan geranin dari daun *P. muellerianus* dapat meningkatkan *white blood cell* (WBC) dan *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) serta menurunkan *red blood cell* (RBC), Haematokrit (HCT), dan haemoglobin (Hgb) pada tikus arthritis yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).[76] Hal tersebut yang menunjukkan ekstrak air dan senyawa geranin dapat mengurangi inflamasi dengan penghambatan sel pro-inflamasi. Perubahan parameter darah tersebut menunjukkan adanya penurunan keparahan inflamasi kronis. Selain itu, Ekstrak air dan senyawa geranin dari daun *P. muellerianus* dapat mengurangi edema pada tikus model karagenan dan tikus arthritis, karena menghambat histamin, serotonin, dan metabolit asam arakidonat. Senyawa geranin dapat menghambat mobilisasi neutrofil dan menghambat enzim COX melakukan sintesis prostaglandin sehingga menghambat pembentukan edema dan inflamasi.[76]

Penelitian Boakye et al., (2018) menunjukkan senyawa geranin dan urolitin A dari daun *P. muellerianus* dapat bekerja sebagai anti inflamasi melalui penghambatan jalur pensinyalan inflamasi NF-κB dan Akt/mTOR pada sel makrofag. Geranin dan urolithin A menyebabkan peningkatan fluks autofagik pada makrofag M1 (LPS) dapat mengatasi translokasi nuklir yang ditekan dari p65 (NF-κB; faktor nuklir κB), penurunan ekspresi gen pro-inflamasi serta penurunan produksi NO. Peningkatan fluks autofagik berkaitan dengan gangguan pensinyalan Akt/mTOR dalam makrofag yang diobati dengan geranin dan urolithin A. Penghambatan tersebut menyebabkan penghambatan polarisasi makrofag M1 pro-inflamasi yang dihasilkan dari aktivasi reseptor seperti bakteri / Toll (LPS) dan adanya sitokin yang terkait respons inflamasi seperti Th1 (IFN-γ). Makrofag M1 menghasilkan sitokin dan mediator pro-inflamasi (IL-12, IL-6, IL-1β, TNF-ά, ROS dan spesies nitrogen reaktif yang diproduksi oleh iNOS atau eukosanoid) yang dapat dihambat oleh geranin dan urolitin A sehingga menurunkan inflamasi.[74]

3.11. Phyllanthus songboiensis NN Thin

P. songboiensis merupakan tumbuhan yang berasal dari Vietnam, yang telah terbukti memiliki aktivitas imunomodulator. *P. songboiensis* memiliki kandungan senyawa songbodichapetalin, songbosin, acutissimalignan A, syringaresinol, *β-sitosterol-3-O-β-D-(6-O-palmitoyl) glucopyranoside*.

Imunomodulator, Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh (Ren et al., 2015), senyawa *β-sitosterol-3-O-β-D-(6-O-palmitoyl) glucopyranoside* dari herba *P. Songboiensis* yang terbukti memiliki efek imunostimulan dengan cara menginduksi sel imun seperti sel NK untuk menghasilkan lebih banyak IFN-γ dengan adanya IL-12 pada sel kanker usus besar manusia HT-29. Interleukin 12 (IL-12) adalah sitokin yang diproduksi oleh APC untuk

merangsang produksi IFN-γ oleh sel NK. IFN-γ sangat penting untuk kekebalan tubuh dalam melawan transformasi virus dan penting bagi respon imun bawaan dan adaptif dalam membersihkan infeksi virus.[77–79]

3.12. Phyllanthus engleri

P. engleri ditemukan di Afrika Timur, khususnya Tanzania dan Zimbabwe. Penelitian pada ekstrak dari akar dan kulit *P. engleri* yang berasal Tanzania, dilaporkan beracun. Senyawa yang telah di isolasi dari *P. Engleri* phyllanthol triterpene, dan dua seskuiterpen guaiane (englerin A dan B).[80]

Antiinflamasi, *P. engleri* merupakan tumbuhan yang telah terbukti memiliki potensi aktivitas antiinflamasi. Menurut penelitian de Sousa Valente et al., (2021), Senyawa englerin A dalam P. engleri dapat mengurangi edema dan inflamasi pada kaki tikus yang diinduksi karagenan, karena menghambat mediator pro inflamasi seperti bradikinin, histamin, oksigen reaktif dan spesies nitrogen, karena senyawa englerin A dapat menghambat mobilisasi neutrofil dan menurunkan aktivitas MPO. Penurunan aktivitas MPO menunjukkan penurunan akumulasi neutrofil pada tempat inflamasi sehingga menghambat terjadinya edema, hiperalgesia, dan eritema.[81,82]

4. Simpulan

Simpulan dari artikel ulasan ini sebagai berikut :

1. Berdasarkan studi literatur yang dilakukan didapatkan 5 spesies tumbuhan yang memiliki potensi sebagai imunomodulator diantaranya: herba *P. amarus*, buah *P. emblica*, herba *P. niruri* , herba *P. urinaria*, dan herba *P. songboiensis* dan 9 spesies tumbuhan yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi: herba *P. amarus*, buah *P. emblica*, herba *P. niruri*, herba *P. urinaria*, daun *P. brasiliensis*, daun *P. nivosus*, herba *P. orbicularis*, daun *P. muellerianus* dan akar dan kulit *P. engleri*.

2. Senyawa tumbuhan genus Phyllanthus yang memiliki aktivitas imunomodulator diantaranya: filtetralin dan filantin dosis 2,5-25 µg/mL , 8-hidroksi-8-metil-tridekanoat dan 1,7,8-trihidroksi-2-naftaldehida 2,5–50 µg/mL; corilagin dosis 1-10 mg/kg; geranin dosis 300 mg/kg; tanin dosis 0,5-1 g/kg; dan kuersetin, rutin dan asam galat dosis 10-20 mg/kg dalam meregulasi sistem imun humoral atau seluler.

3. Senyawa tumbuhan genus Phyllanthus yang memiliki potensi aktivitas antiinflamasi diantaranya: asam galat dan fisetin dosis 6-400 µg/; filantin dan hipofilantin dosis 2.5-25 µg/mL; nirantin dosis 15-60 µg/mL; katekin, corilagin dosis 20 mg/kg; geranin dan urolitin A dosis 10-50 M dalam meregulasi inflamasi melalui jalur persinyalan NF-κB, MAPKs, JAK-STAT atau PI3K-Akt.

Daftar Pustaka

1. Baratawidjaja KG, Rengganis I. Imunologi Dasar. XI. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016.
2. Buddiga P. Immune System Anatomy [Internet]. 2013. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1948753-overview#a1
3. Cota AM, Midwinter MJ. The immune system. Anaesthesia & Intensive Care Medicine [Internet]. 2015;16(7):353–5. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472029915000892
4. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget [Internet]. 2018;9(6):7204–18. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
5. Ademokun AA, Dunn-Walters D. Immune Responses: Primary and Secondary [Internet]. eLS. 2010. (Major Reference Works). Available from: https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000947.pub2
6. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease [Internet]. 5th ed. New York: Garland Science; 2001. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/
7. Catanzaro M, Corsini E, Rosini M, Racchi M, Lanni C. Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea. Molecules (Basel, Switzerland).

2018 Oct;23(11).
8. Bascones-Martinez A, Mattila R, Gomez-Font R, Meurman JH. Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effects. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal [Internet]. 2014 Jan 1;19(1):e24–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986016
9. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. Nutrients. 2018;10(11):1–23.
10. Mohamed SIA, Jantan I, Haque MA. Naturally occurring immunomodulators with antitumor activity: An insight on their mechanisms of action. International immunopharmacology. 2017 Sep;50:291–304.
11. Behl T, Kumar K, Brisc C, Rus M, Nistor-Cseppento DC, Bustea C, et al. Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators. Biomedicine & Pharmacotherapy [Internet]. 2021;133:110959. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220311513
12. Tjandrawinata RR, Susanto LW, Nofiarny D. The use of phyllanthus niruri L. as an immunomodulator for the treatment of infectious diseases in clinical settings. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2017 Mar 1;7(3):132–40.
13. Hu Z, Lai Y, Zhang J, Wu Y, Luo Z, Yao G, et al. Phytochemical and chemotaxonomic studies on Phyllanthus urinaria. Biochemical Systematics and Ecology [Internet]. 2014;56:60–4. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305197814001410
14. Guha R. On exploring structure-activity relationships. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2013;993:81–94.
15. Jantan I, Haque MA, Ilangkovan M, Arshad L. An insight into the modulatory effects and mechanisms of action of phyllanthus species and their bioactive metabolites on the immune system. Frontiers in Pharmacology. 2019;10(JULY):1–19.
16. Medina KL. Chapter 4 - Overview of the immune system. In: Pittock SJ, Vincent ABT-H of CN, editors. Autoimmune Neurology [Internet]. Elsevier; 2016. p. 61–76. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444634320000049
17. Kellie S, Al-Mansour Z. Chapter Four - Overview of the Immune System. In: Skwarczynski M, Toth IBT-M and N in VD, editors. Micro and Nano Technologies [Internet]. William Andrew Publishing; 2017. p. 63–81. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032339981400004X
18. Tasneem S, Liu B, Li B, Choudhary MI, Wang W. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. Pharmacological Research [Internet]. 2019;139:126–40. Available from: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.001
19. Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. Seminars in immunopathology. 2016 Jul;38(4):425–48.
20. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2014 Jan;48:102–11.
21. Nisar MF, He J, Ahmed A, Yang Y, Li M, Wan C. Chemical Components and Biological Activities of the Genus Phyllanthus: A Review of the Recent Literature. Molecules (Basel, Switzerland). 2018 Oct;23(10).
22. Alagan A, Jantan I, Kumolosasi E, Azmi N. Phyllanthus amarus protects against spatial memory impairment induced by lipopolysaccharide in mice. Bioinformation. 2019;15(8):535–41.
23. Ilangkovan M, Jantan I, Mesaik MA, Bukhari SNA. Immunosuppressive effects of the standardized extract of Phyllanthus amarus on cellular immune responses in Wistar-Kyoto rats. Drug Design, Development and Therapy. 2015;9:4917–30.
24. Nhu TQ, Bich Hang BT, Cornet V, Oger

M, Bach LT, Anh Dao N Le, et al. Single or Combined Dietary Supply of Psidium guajava and Phyllanthus amarus Extracts Differentially Modulate Immune Responses and Liver Proteome in Striped Catfish (Pangasianodon hyphophthalmus). Frontiers in Immunology. 2020;11(May):1–22.

25. Mohamed SIA, Jantan I, Nafiah MA, Seyed MA, Chan KM. Dendritic cells pulsed with generated tumor cell lysate from Phyllanthus amarus Schum. & Thonn. induces anti-tumor immune response. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2018;18(1):1–14.
26. Yuandani, Jantan I, Ilangkovan M, Husain K, Chan KM. Inhibitory effects of compounds from Phyllanthus amarus on nitric oxide production, lymphocyte proliferation, and cytokine release from phagocytes. Drug Design, Development and Therapy. 2016;10:1935–45.
27. Wu W, Li Y, Jiao Z, Zhang L, Wang X, Qin R. Phyllanthin and hypophyllanthin from Phyllanthus amarus ameliorates immune-inflammatory response in ovalbumin-induced asthma: role of IgE, Nrf2, iNOs, TNF-, and IL's. Immunopharmacology and immunotoxicology. 2019 Feb;41(1):55–67.
28. George A, Udani JK, Yusof A. Effects of Phyllanthus amarus PHYLLPROTMleaves on hangover symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. Pharmaceutical Biology [Internet]. 2019;57(1):145–53. Available from: https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1585460
29. Harikrishnan H, Jantan I, Haque MA, Kumolosasi E. Anti-inflammatory effects of Phyllanthus amarus Schum. & Thonn. Through inhibition of NF-κB, MAPK, and PI3K-Akt signaling pathways in LPS-induced human macrophages. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2018;18(1):1–13.
30. Alagan A, Jantan I, Kumolosasi E, Ogawa S, Abdullah MA, Azmi N. Protective effects of phyllanthus amarus against lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in rats. Frontiers in Pharmacology. 2019;10(JUN):1–12.
31. Harikrishnan H, Jantan I, Haque MA, Kumolosasi E. Anti-Inflammatory Effects of Hypophyllanthin and Niranthin Through Downregulation of NF-κB/MAPKs/PI3K-Akt Signaling Pathways. Inflammation. 2018 Jun;41(3):984–95.
32. Harikrishnan H, Jantan I, Haque MA, Kumolosasi E. Phyllanthin from Phyllanthus amarus inhibits LPS-induced proinflammatory responses in U937 macrophages via downregulation of NF-κB/MAPK/PI3K-Akt signaling pathways. Phytotherapy research : PTR. 2018 Dec;32(12):2510–9.
33. Wang HMD, Fu L, Cheng CC, Gao R, Lin MY, Su HL, et al. Inhibition of LPS-induced oxidative damages and potential anti-inflammatory effects of Phyllanthus emblica extract via down-regulating NF-κB, COX-2, and iNOS in raw 264.7 cells. Antioxidants. 2019;8(8).
34. Singh MK, Yadav SS, Gupta V, Khattri S. Immunomodulatory role of Emblica officinalis in arsenic induced oxidative damage and apoptosis in thymocytes of mice. BMC Complementary and Alternative Medicine [Internet]. 2013;13(1):1. Available from: BMC Complementary and Alternative Medicine
35. Rosarin FS, Arulmozhi V, Nagarajan S, Mirunalini S. Antiproliferative effect of silver nanoparticles synthesized using amla on Hep2 cell line. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine [Internet]. 2013;6(1):1–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60193-X
36. Zeng Z, Lv W, Jing Y, Chen Z, Song L, Liu T, et al. Structural characterization and biological activities of a novel polysaccharide from Phyllanthus emblica. Drug discoveries & therapeutics. 2017;11(2):54–63.
37. Kaleem QM, Akhtar M, Awais MM, Saleem M, Zafar M, Iqbal Z, et al. Studies on Emblica officinalis derived tannins for their immunostimulatory and protective activities against coccidiosis in industrial

broiler chickens. The Scientific World Journal. 2014;2014:10–2.
38. Sireeratawong S, Jaijoy K, Soonthornchareonnon N. Evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activity of Triphala recipe. African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines. 2013;10(2):246–50.
39. Sripanidkulchai B, Junlatat J. Bioactivities of alcohol based extracts of Phyllanthus emblica branches: antioxidation, antimelanogenesis and anti-inflammation. Journal of natural medicines. 2014 Jul;68(3):615–22.
40. Yin K, Li X, Luo X, Sha Y, Gong P, Gu J, et al. Hepatoprotective Effect and Potential Mechanism of Aqueous Extract from Phyllanthus emblica on Carbon-Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Rats. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2021;2021:5345821.
41. Golechha M, Bhatia J, Ojha S, Arya DS. Hydroalcoholic extract of Emblica officinalis protects against kainic acid-induced status epilepticus in rats: evidence for an antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective intervention. Pharmaceutical biology. 2011 Nov;49(11):1128–36.
42. Wang CC, Yuan JR, Wang CF, Yang N, Chen J, Liu D, et al. Anti-inflammatory Effects of Phyllanthus emblica L on Benzopyrene-Induced Precancerous Lung Lesion by Regulating the IL-1β/miR-101/Lin28B Signaling Pathway. Integrative Cancer Therapies. 2017;16(4):505–15.
43. Muthuraman A, Sood S, Singla SK. The antiinflammatory potential of phenolic compounds from Emblica officinalis L. in rat. Inflammopharmacology. 2011;19(6):327–34.
44. Li W, Zhu H wei, Chen Y jiao, Xiao H, Ge Y zhong, Hu H e., et al. Bioactivity-guided isolation of anti-inflammatory components from Phyllanthus emblica. Food Science and Nutrition. 2020;8(6):2670–9.
45. Rao TP, Okamoto T, Akita N, Hayashi T, Kato-Yasuda N, Suzuki K. Amla (Emblica officinalis Gaertn.) extract inhibits lipopolysaccharide-induced procoagulant and pro-inflammatory factors in cultured vascular endothelial cells. The British journal of nutrition. 2013 Dec;110(12):2201–6.
46. Sato VH, Sungthong B, Rinthong PO, Nuamnaichati N, Mangmool S, Chewchida S, et al. Pharmacological effects of chatuphalatika in hyperuricemia of gout. Pharmaceutical Biology [Internet]. 2018;56(1):76–85. Available from: https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1421235
47. Liu W, Ma H, DaSilva NA, Rose KN, Johnson SL, Zhang L, et al. Development of a neuroprotective potential algorithm for medicinal plants. Neurochemistry international. 2016 Nov;100:164–77.
48. Ferrante C, Chiavaroli A, Angelini P, Venanzoni R, Angeles Flores G, Brunetti L, et al. Phenolic Content and Antimicrobial and Anti-Inflammatory Effects of Solidago virga-aurea, Phyllanthus niruri, Epilobium angustifolium, Peumus boldus, and Ononis spinosa Extracts. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2020 Nov;9(11).
49. Mostofa R, Ahmed S, Begum MM, Sohanur Rahman M, Begum T, Ahmed SU, et al. Evaluation of anti-inflammatory and gastric anti-ulcer activity of Phyllanthus niruri L. (Euphorbiaceae) leaves in experimental rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2017;17(1):1–10.
50. Putri DU, Rintiswati N, Soesatyo MH, Haryana SM. Immune modulation properties of herbal plant leaves: Phyllanthus niruri aqueous extract on immune cells of tuberculosis patient - in vitro study. Natural product research. 2018 Feb;32(4):463–7.
51. Nworu CS, Akah PA, Okoye FBC, Esimone CO. Aqueous extract of Phyllanthus niruri (Euphorbiaceae) enhances the phenotypic and functional maturation of bone marrow-derived dendritic cells and their antigen-presentation function. Immunopharmacology and

immunotoxicology. 2010 Sep;32(3):393–401.
52. Nworu CS, Akah PA, Okoye FBC, Proksch P, Esimone CO. The effects of Phyllanthus niruri aqueous extract on the activation of murine lymphocytes and bone marrow-derived macrophages. Immunological investigations. 2010 Jan;39(3):245–67.
53. Muthulakshmi M, Subramani PA, Michael RD. Immunostimulatory effect of the aqueous leaf extract of Phyllanthus niruri on the specific and nonspecific immune responses of Oreochromis mossambicus Peters. Iranian Journal of Veterinary Research. 2016;17(3):200–2.
54. Boeira VT, Leite CE, Santos AAJ, Edelweiss MI, Calixto JB, Campos MM, et al. Effects of the hydroalcoholic extract of Phyllanthus niruri and its isolated compounds on cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in mouse. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2011 Sep;384(3):265–75.
55. de Melo MN, Soares LAL, Porto CR da C, de Araújo AA, Almeida M das G, de Souza TP, et al. Spray-dried extract of Phyllanthus niruri L. reduces mucosal damage in rats with intestinal inflammation. The Journal of pharmacy and pharmacology. 2015 Aug;67(8):1107–18.
56. Bhattacharyya S, Ghosh S, Sil PC. Amelioration of aspirin induced oxidative impairment and apoptotic cell death by a novel antioxidant protein molecule isolated from the herb Phyllanthus niruri. PLoS ONE. 2014;9(2).
57. Jia L, Jin H, Zhou J, Chen L, Lu Y, Ming Y, et al. A potential anti-tumor herbal medicine, Corilagin, inhibits ovarian cancer cell growth through blocking the TGF-β signaling pathways. BMC Complementary and Alternative Medicine [Internet]. 2013;13(1):1. Available from: BMC Complementary and Alternative Medicine
58. Geethangili M, Ding ST. A review of the phytochemistry and pharmacology of Phyllanthus urinaria L. Frontiers in Pharmacology. 2018;9(OCT):1–20.
59. Liu FC, Chaudry IH, Yu HP. Hepatoprotective effects of corilagin following hemorrhagic shock are through Akt-dependent pathway. Shock. 2017;47(3):346–51.
60. Tseng HH, Chen PN, Kuo WH, Wang JW, Chu SC, Hsieh YS. Antimetastatic potentials of phyllanthus urinaria L on A549 and Lewis lung carcinoma cells via repression of matrix-degrading proteases. Integrative Cancer Therapies. 2012;11(3):267–78.
61. Liu FC, Yu HP, Chou AH, Lee HC, Liao CC. Corilagin reduces acetaminophen-induced hepatotoxicity through MAPK and NF-κB signaling pathway in a mouse model. American Journal of Translational Research. 2020;12(9):5597–607.
62. Unander DW, Webster GL, Blumberg BS. Usage and bioassays in Phyllanthus (Euphorbiaceae): a compilation. III. The subgenera Eriococcus, Conami, Gomphidium, Botryanthus, Xylophylla and Phyllanthodendron, and a complete list of the species cited in the three-part series. Journal of ethnopharmacology. 1992 Apr;36(2):103–12.
63. Breitbach UB, Niehues M, Lopes NP, Faria JEQ, Brandão MGL. Amazonian Brazilian medicinal plants described by C.F.P. von Martius in the 19th century. Journal of ethnopharmacology. 2013 May;147(1):180–9.
64. Borges L da C, Negrão-Neto R, Pamplona S, Fernandes L, Barros M, Fontes-Júnior E, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive studies of hydroalcoholic extract from the leaves of phyllanthus brasiliensis (Aubl.) Poir. and isolation of 5-O-β-D-Glucopyranosyljusticidin B and six other lignans. Molecules. 2018;23(4):1–15.
65. WINTER CA, RISLEY EA, NUSS GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiiflammatory drugs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY). 1962 Dec;111:544–7.
66. Rao YK, Fang S-H, Tzeng Y-M. Anti-inflammatory activities of constituents isolated from Phyllanthus polyphyllus. Journal of ethnopharmacology. 2006 Jan;103(2):181–6.

67. Ezeigbo O, Nwachukwu I, Ike-Amadi C, Suleiman J. Evaluation of the Phytochemical, Proximate and Mineral Constituents of Breynia nivosa Leaf. International Journal of Biochemistry Research & Review. 2017;20(2):1–8.
68. Johnson TO, Gurumtet I, Ugwu PU, Nkom KM, Okafor DC, Oleru D, et al. In vitro biochemical evaluation of the antiplasmodial activities of various fractions obtained from Phyllanthus nivosus leaf extract. 2017;(March 2019):1–4.
69. Johnson TO, Odoh KD, Nwonuma CO, Akinsanmi AO, Adegboyega AE. Biochemical evaluation and molecular docking assessment of the anti-inflammatory potential of Phyllanthus nivosus leaf against ulcerative colitis. Heliyon [Internet]. 2020;6(5):e03893. Available from: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03893
70. Francioso A, Franke K, Villani C, Mosca L, D'Erme M, Frischbutter S, et al. Insights into the Phytochemistry of the Cuban Endemic Medicinal Plant Phyllanthus orbicularis: Fideloside, a Novel Bioactive 8-C-glycosyl 2,3-Dihydroflavonol. Molecules. 2019;24(15).
71. Gaitén YIG, Martínez MM, Alarcón AB, Vázquez MM, Hernández JLF, Roche LD, et al. Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of a Methanolic Extract of Phyllanthus orbicularis and its Derived Flavonols. Journal of Essential Oil Research [Internet]. 2011 Sep 1;23(5):50–3. Available from: https://doi.org/10.1080/10412905.2011.9700482
72. Alvarez AL, Dalton KP, Nicieza I, Diñeiro Y, Picinelli A, Melón S, et al. Bioactivity-guided fractionation of Phyllanthus orbicularis and identification of the principal anti HSV-2 compounds. Phytotherapy research : PTR. 2012 Oct;26(10):1513–20.
73. Agyare C, Asase A, Lechtenberg M, Niehues M, Deters A, Hensel A. An ethnopharmacological survey and in vitro confirmation of ethnopharmacological use of medicinal plants used for wound healing in Bosomtwi-Atwima-Kwanwoma area, Ghana. Journal of ethnopharmacology. 2009 Sep;125(3):393–403.
74. Boakye YD, Groyer L, Heiss EH. An increased autophagic flux contributes to the anti-inflammatory potential of urolithin A in macrophages. Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects. 2018;1862(1):61–70.
75. Ogunwande IA, Avoseh ON, Igile DO, Lawal OA, Ascrizzi R, Guido F. Chemical Constituents, Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Activities of Essential Oil of Phyllanthus muellerianus. Natural Product Communications. 2019;14(5).
76. Boakye YD, Agyare C, Abotsi WKM, Ayande PG, Ossei PPS. Anti-inflammatory activity of aqueous leaf extract of Phyllanthus muellerianus (Kuntze) Exell. and its major constituent, geraniin. Journal of ethnopharmacology. 2016 Jul;187:17–27.
77. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004 Aug;21(2):137–48.
78. Masuda Y, Murata Y, Hayashi M, Nanba H. Inhibitory effect of MD-Fraction on tumor metastasis: involvement of NK cell activation and suppression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in lung vascular endothelial cells. Biological & pharmaceutical bulletin. 2008 Jun;31(6):1104–8.
79. Ren Y, Yuan C, Deng Y, Kanagasabai R, Ninh TN, Tu VT, et al. Cytotoxic and natural killer cell stimulatory constituents of Phyllanthus songboiensis. Phytochemistry. 2015 Mar;111:132–40.
80. Ratnayake R, Covell D, Ransom TT, Gustafson KR, Beutler JA. Englerin A, a selective inhibitor of renal cancer cell growth, from Phyllanthus engleri. Organic letters. 2009 Jan;11(1):57–60.
81. Morris CJ. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2003;225:115–21.
82. de Sousa Valente J, Alawi KM, Bharde S, Zarban AA, Kodji X, Thapa D, et al. (-)-Englerin-a has analgesic and anti-inflammatory effects independent of trpc4

and 5. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(12).
83. Chung CY, Liu CH, Wang GH, Jassey A, Li CL, Chen L, et al. (4R,6S)-2-Dihydromenisdaurilide is a Butenolide that Efficiently Inhibits Hepatitis C Virus Entry. Scientific Reports [Internet]. 2016;6(March):1–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/srep29969
84. Srilatha K, Reddy KP. Sciatic Nerve Structural and Functional Recovery with Extract of Phyllanthus amarus and Esculetin in STZ-Induced Hyperglycemic Rats. Annals of Neurosciences. 2019;26(3–4):17–29.
85. Christa SS, Swetha A, Christina E, Ganesh RN, Viswanathan P. Modulatory effect of chandraprabha vati on antimicrobial peptides and inflammatory markers in kidneys of mice with urinary tract infection. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2013;7(5):390–8.