

Mechanism and immunomodulator bioactive compounds of *Phyllanthus niruri* (meniran)

Mekanisme dan senyawa bioaktif imunomodulator *Phyllanthus niruri* (meniran)

Uzulul Hikmah¹, Asih Triastuti^{1,2*}

¹Prodi Magister Farmasi, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Indonesia

²Pusat Studi Obat Herbal, Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia

*Corresponding author: asih.triastuti@uui.ac.id

Abstract

Background: *Phyllanthus niruri* (meniran) is a medicinal plant with antimicrobial, antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antiplasmodial, antiviral, hepatoprotective diuretic, and immunomodulator properties.

Objective: This review examined the activity, mode of action, and active compounds of *P. niruri* as an immunomodulator in various preclinical and clinical studies, along with the bioactive compounds and their mechanism.

Results: Flavonoids, lignans, terpenoids, and alkaloids, among other phytochemicals found in *P. niruri*, play an essential part in the pharmacological activity of the plant. The immunomodulation activity of *P. niruri* has been extensively researched in preclinical (*in silico*, *in vitro*, and *in vivo*) and clinical trials. A study *in silico* revealed the potential of *P. niruri* as an immunomodulator in COVID-19 infection by inhibiting the COVID-19 target receptors spike glycoprotein (6LZG) and major protease (5R7Y and M^{pro}). In addition, *P. niruri* boosted macrophage phagocytic activity, increased antibody total, and reduced inflammation *in vitro* and *in vivo* experiments. *P. niruri* also showed immunomodulatory effects in both healthy subjects and patients.

Conclusion: *P. niruri* exhibits pharmacological potential as an immunomodulator in preclinical and clinical trials, according to the findings of various investigations.

Keywords: *Phyllanthus niruri*, immunomodulator, immunostimulant

Intisari

Latar belakang: *Phyllanthus niruri* merupakan tanaman obat yang memiliki beberapa aktivitas farmakologi seperti antimikroba, antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antiplasmodium, antivirus, diuretik, hepatoprotektif, dan sebagai imunomodulator.

Tujuan: Melakukan tinjauan analisis mengenai aktivitas, mekanisme, dan senyawa aktif *P. niruri* sebagai imunomodulator pada uji preklinis maupun uji klinis.

Hasil: Kandungan kimia *P. niruri* seperti flavonoid, lignan, terpenoid, dan alkaloid berperan penting pada aktivitas farmakologi *P. niruri* sebagai imunomodulator. Uji *in silico* menunjukkan potensi *P. niruri* sebagai imunomodulator pada infeksi COVID-19 dengan berikatan pada protein *spike* dan protease yang bertanggungjawab pada replikasi dan pematangan virus. Uji *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa *P. niruri* mampu meningkatkan aktivitas fagositosis dari makrofag, meningkatkan antibodi serum total, dan mengurangi inflamasi. Pengujian klinis membuktikan bahwa *P. niruri* memiliki aktivitas imunomodulator baik pada subjek uji sehat maupun pada pasien.

Kesimpulan: *P. niruri* memiliki aktivitas sebagai imunomodulator baik pada pengujian preklinis maupun klinis.

Kata kunci: *P. niruri*, imunomodulator, imunostimulan

1. Pendahuluan

Phyllanthus niruri (meniran) merupakan tanaman genus Phyllanthaceae dari famili Euphorbiaceae yang tumbuh tersebar di daerah tropis dan subtropik (Kaur *et al.*, 2017). *P. niruri* merupakan herba dengan tinggi sekitar 10-60 cm, memiliki banyak daun berbentuk elips dengan permukaan daun yang tipis dan ujung daun tumpul. Ukuran bunga *P. niruri* kecil dan berpasangan berwarna hijau pucat dan berubah menjadi merah. Buahnya berbentuk kapsul cekung dengan ukuran kecil (Jantan *et al.*, 2019).

P. niruri memiliki nama lokal yang berbeda-beda, seperti di India dikenal dengan *bhumyamalaki*, *chanca piedra* (Spanyol), dukong anak atau meniran (Indonesia), *enyikwonw* (Nigeria), *Quebra-Pedra* (Brazil), *Zhuzicao* (Cina) (Kaur *et al.*, 2017; Mao *et al.*, 2016; Nworu *et al.*, 2010). Di berbagai negara, *P. niruri* digunakan sebagai obat tradisional yang memiliki aktivitas farmakologi seperti penghancur batu ginjal, antimikroba, antioksidan, antikanker, antiinflamasi, anti-plasmodium, antivirus, diuretik, dan hepatoprotektif (Cealan *et al.*, 2019; Marhaeny *et al.*, 2021). Selain itu, *P. niruri* banyak diteliti karena aktivitasnya sebagai imunomodulator (Jantan *et al.*, 2019). Terlebih pada masa pandemi COVID-19, penggunaan *P. niruri* oleh masyarakat mengalami peningkatan seiring dengan meningkatnya ketertarikan peneliti akan aktivitas imunomodulator dari *P. niruri*.

Obat atau senyawa dengan efek imunomodulator mampu memodifikasi respon sistem imun dengan meningkatkan (imunostimulator) atau menurunkan (imunosupresi) produksi antibodi serum (Bascones-Martinez *et al.*, 2014). Konsep imunomodulasi berkaitan dengan aktivasi nonspesifik dari fungsi dan efisiensi makrofag, granulosit, komplemen, sel *natural killer* (NK cell) dan limfosit serta produksi berbagai molekul efektor yang dihasilkan oleh sel yang diaktifkan (Kajaria *et al.*, 2013). Penelitian terkait aktivitas imunomodulator *P. niruri* telah dilakukan dalam berbagai uji baik preklinis maupun klinis. Review ini bertujuan melakukan tinjauan aktivitas farmakologi dari *P. niruri* (meniran) sebagai imunomodulator serta kandungan senyawa yang bertanggung jawab pada mekanisme imunomodulator tersebut.

2. Kandungan kimia *P. niruri*

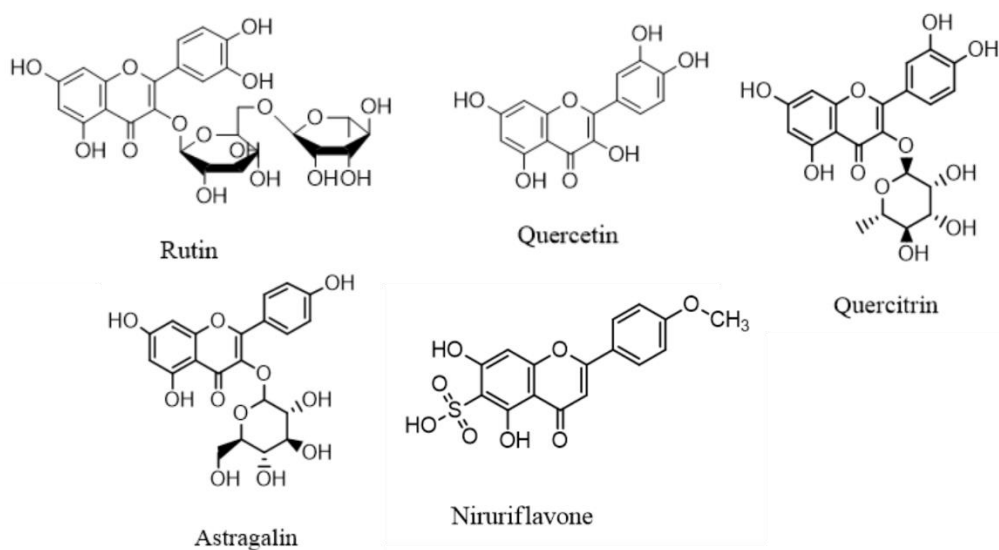
Penelitian menggunakan *P. niruri* umumnya dilakukan terhadap ekstrak menggunakan pelarut air, etanol, atau metanol. Beberapa golongan kimia berhasil dideteksi pada *P. niruri*

yang meliputi flavonoid, lignan, terpenoid, alkaloid, dan beberapa mineral serta vitamin. Berikut dijelaskan kandungan metabolit sekunder dari *P. niruri*.

2.1 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang terdapat dalam bentuk bebas maupun dalam bentuk glikosida. Flavonoid tersebar luas pada tanaman dengan berbagai aktivitas farmakologi seperti antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antibakteri, anti alergi, dll (Hosseinzade *et al.*, 2019; Shukla *et al.*, 2019). Flavonoid pada *P. niruri* meliputi **(1) Rutin**, merupakan glikosida flavonol (kuersetin dan rutinosa) yang diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Bagalkotkar *et al.*, 2006). Adanya gugus fenolik pada rutin merupakan donor hidrogen untuk menghentikan radikal bebas pada stres oksidatif. Selain itu, substitusi polihidroksilasi pada cincin A dan B, dan adanya substitusi 3-hidroksil bebas dan bagian 4-keto, memberikan sifat antiperoksidatif pada rutin (Ratty & Das, 1988). Potensi rutin sebagai senyawa antivirus COVID-19 juga telah dilaporkan. Berdasarkan studi komputasional, rutin dilaporkan memiliki aktivitas sebagai *inhibitor* ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*), pintu masuk virus SARS-CoV-2 ke dalam tubuh manusia (Mittal *et al.*, 2021). Selain itu, menggunakan metode simulasi *docking* dan dinamika molekul, rutin dapat berinteraksi dengan protein M^{pro} SARS-CoV-2 yang bertanggung jawab pada maturasi helikase dan replikasi pada proliferasi virus (Agrawal *et al.*, 2020). **(2) Quercetin**, merupakan gugus aglikon dari rutin yang telah dikenal memiliki beberapa aktivitas farmakologi seperti antioksidan, anti-tirosinase, antiinflamasi, dan antivirus (Baranowska *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2020; Zhen *et al.*, 2016). Studi *in silico* dan *in vitro* menunjukkan bahwa *quercetin* dapat mengganggu pada tahapan masuknya virus corona dan replikasinya dengan berikatan pada protein virus seperti seperti *papain like protease* (Pl^{pro}), *3-chymotrypsin-like protease* (3Cl^{pro}), dan *NTPase/helicase* (Agrawal *et al.*, 2020). *Quercetin* juga memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme penghambatan p38 MAPK dan aktivasi ERK yang berperan dalam induksi sitokin inflamasi (TNF- α , IL-1 β , and IL-6). *Quercetin* menekan produksi ROS dan juga menginduksi apoptosis dan migrasi dari neutrofil (Han *et al.*, 2022). Pada penelitian lainnya, *quercetin* mampu menekan produksi TNF- α dan nitrit oksida pada sel makrofag murin RAW 264.7 (Jantan *et al.*, 2019) yang selanjutnya dapat menurunkan reaksi inflamasi. Dalam rangka mencari senyawa adjuvan untuk vaksin, *quercetin* juga telah diuji potensinya pada mencit. *Quercetin* menunjukkan aktivitas sebagai adjuvan dengan meningkatkan respon imun sel Th2 pada mencit yang diimunisasi ovalbumin dan tidak

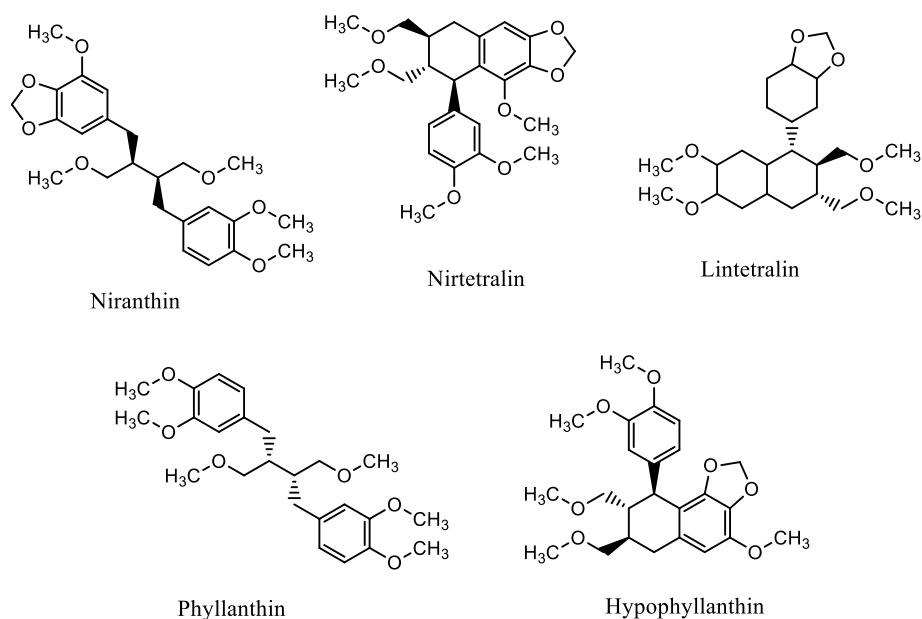
menimbulkan hemolisis pada sel darah merah manusia. **(3) Quercitrin** merupakan 3-*rhamnosylquercetin* yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan (Mao *et al.*, 2016). Beberapa penelitian melaporkan hubungan antara *quercetin* dan *quercitrin*. Senyawa *quercitrin* dilaporkan dapat melepaskan *quercetin* untuk yang berefek sebagai antiinflamasi yang dimediasi melalui penghambatan jalur NF- κ B (Comalada *et al.*, 2005). *Quercetin* dan *quercitrin* juga dilaporkan memiliki aktivitas anti *varicella-zoster virus* (VZV) dan *human cytomegalovirus* (HCMV) secara *in vitro* (Kim *et al.*, 2020). **(4) Astragalin** (kaempferol-3-O- β -D-glucosida) dilaporkan memiliki potensi antiinflamasi (Jia *et al.*, 2019), antioksidan, dan anti dermatitis atopik. *Astragalin* dapat menurunkan respon inflamasi yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) dengan menekan jalur persinyalan NF- κ B (Riaz *et al.*, 2018; Shukla *et al.*, 2019). Senyawa *astragalin galaktosidase* dilaporkan lebih aktif daripada *astragalin* dalam proses maturasi sel dendritik untuk meningkatkan respon imun yang dimediasi oleh sel *helper* TH₁ (Jeon *et al.*, 2018). **(5) Niruriflavon**, merupakan *flavonon* yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai hepatoprotektor dengan mekanisme menangkalkan radikal bebas yang berperan dalam proses hepatotoksik (Bagalkotkar *et al.*, 2006; Kaur *et al.*, 2017). Struktur senyawa flavonoid dari *P. niruri* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur senyawa flavonoid dari *Phyllanthus niruri*

2.2 Lignan

(1) Phyllanthin dan (2) hypophyllanthin merupakan senyawa ligan utama dari *P. niruri* yang memiliki aktivitas antiinflamasi dengan efek penghambatan pada aktivitas fagositosis neutrofil terutama dalam menghambat produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *engulfment* dari bakteri (Yuandani *et al.*, 2013). *Phyllanthin* adalah lignan tipe *dibenzylbutan* dengan dua fenilpropanoid sederhana yang berupa turunan katekol. Sementara itu, *hypophyllanthin* adalah *lignan* yang terdiri dari arilnaftalen dan cincin 1,3-dioksolana. Studi *in silico* terbaru mengenai aktivitas antivirus *P. niruri* pada COVID-19, menunjukkan bahwa *phyllanthin* dan *hypophyllanthin* menghambat *spike glycoprotein* (6LZG) dan *main protease* (5R7Y). Reseptor 6LZG terlibat dalam menghambat masuknya virus sementara reseptor 5R7Y terlibat dalam penghambatan translasi dan replikasi virus sehingga hasil ini menunjukkan bahwa *P. niruri* dapat menjadi tanaman yang menjanjikan untuk menjadi kandidat potensial sebagai agen antivirus untuk COVID-19 (Marhaeny *et al.*, 2021). Penelitian mengenai (3) **Niranthin** dilaporkan oleh Harikrishnan *et al.*, (2018) memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme menurunkan NF- κ B, aktivasi protein kinase mitogen, dan *phosphatidylinositol-3-kinase*. *Niranthin* juga mampu menekan level protein COX-2 sebagai mediator inflamasi sehingga TNF- α , PGE2, dan IL-1 β mengalami penurunan (Harikrishnan *et al.*, 2018). **Niranthin** dan **nirtetralin** memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi pada tikus. Pemberian *niranthin* dan *nirtetralin* terbukti mampu menghambat terjadinya pembengkakan pada tikus yang diinduksi karagenan (Bagalkotkar *et al.*, 2006). Struktur senyawa *lignan* dari *P. niruri* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Struktur senyawa lignan dari *Phyllanthus niruri*

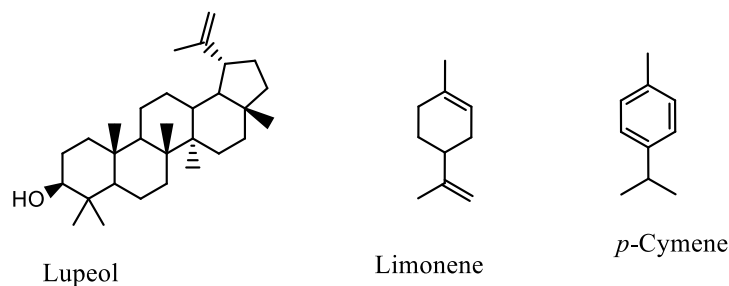
2.3 Terpenoid

P. niruri mengandung sejumlah terpenoid seperti **(1) limonene**, suatu monoterpen monosiklik dengan aktivitas imunomodulator (Bagalkotkar *et al.*, 2006; Kaur *et al.*, 2017). Studi menunjukkan *limonene* mampu menghambat produksi sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 pada proses inflamasi (Yoon *et al.*, 2010). Studi *in vitro* pada tikus yang mengalami limfoma menunjukkan pemberian *limonene* dengan dosis tinggi mampu meningkatkan aktivitas fagositosis dan menghambat proliferasi limfosit (Del Toro-Arreola *et al.*, 2005). Studi *in vivo* menunjukkan pemberian *limonene* mampu menekan produksi TH₁ dan TH₂ yang dimediasi oleh sitokin sel T CD4⁺ dan CD8⁺. Data tersebut menunjukkan bahwa *limonene* memiliki aktivitas sebagai imunomodulator (Lappas & Lappas, 2012).

(2) P-Cymene juga dikenal dengan nama *p-cymol* atau *p-isopropyltoluene* merupakan monoterpen alkil benzena yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai imunomodulator (Balahbib *et al.*, 2021; Kaur *et al.*, 2017). Aktivitas imunomodulator *P-cymene* dihubungkan dengan kemampuannya sebagai antiinflamasi intestinal pada penelitian menggunakan tikus yang diinduksi *trinitrobenzene sulfonic acid* (TNBS). *P-cymene* mampu menurunkan skor lesi dan area lesi pada tikus dengan kolitis dengan cara menurunkan level IL-1 β , TNF- α , dan menjaga IL-10 pada level basal. Selain itu, *p-cymene* mampu memodulasi *T-cell*, menghambat

siklooksigenase (COX-2), IFN- γ , menekan sinyal sitokin 3 (SOCS3), dan menginduksi sintesis nitrit oksida (Formiga *et al.*, 2020).

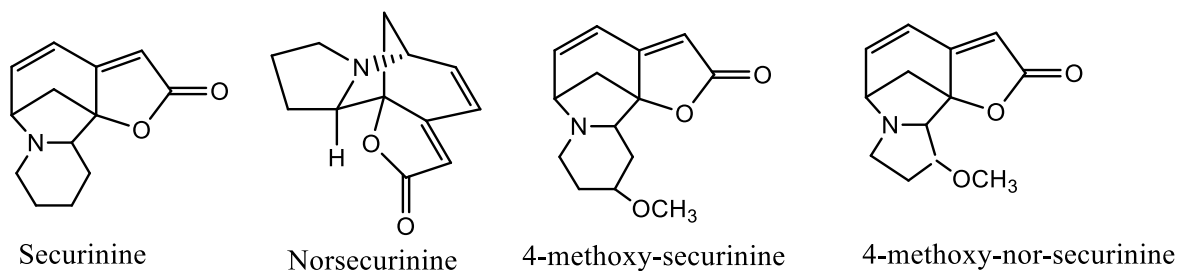
(3) **Lupeol** merupakan triterpen pentasiklik dengan aktivitas sebagai imunomodulator. Penelitian *in vitro* pada *latex beads* dengan dosis *lupeol* 6,25; 12,5; 25; 50; 100 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan peningkatan aktivitas fagositosis makrofag dibandingkan dengan kontrol negatif (Wahdaningsih *et al.*, 2020). Penelitian lain menunjukkan kombinasi amfoterisin B dengan *lupeol* bekerja secara sinergi sebagai antileishmania pada hewan uji yang diinfeksi *Leishmania donovani*. Kombinasi *lupeol* dan amfoterisin B mampu meningkatkan produksi nitrit oksida, sitokin Th1 (IL-12 dan IFN- γ) dan menekan sitokin Th2 (IL-10 dan produksi TGF- β) (Das *et al.*, 2021). Struktur senyawa terpenoid dari *P. niruri* dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur senyawa golongan terpenoid dari *Phyllanthus niruri*

2.4 Alkaloid

Alkaloid yang terdapat pada *P. niruri* diantaranya adalah **norsecurinine**, **securinine**, **4-methoxy-securinine**(**phyllanthine**) dan **4-methoxy-nor-securinine** (Bagalkotkar *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2001; Zhou *et al.*, 2011). **Norsecurinine** merupakan alkaloid dengan aktivitas antispasmodik yang poten sementara **securinine** memiliki beberapa aktivitas farmakologi seperti antimalaria, antitumor, antibakteri, dan aktivitas neuro-farmakologi (Bagalkotkar *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2011). Selain itu studi menunjukkan bahwa **securinine** mampu menghambat ikatan GABA dengan reseptornya sehingga *P. niruri* potensial dikembangkan sebagai antagonis GABA (Bagalkotkar *et al.*, 2006). **Phyllanthine** dan **4-methoxy-nor-securinine** merupakan alkaloid yang diisolasi dari *P. niruri* dan dideteksi pertama kali menggunakan spektrofotometer (Mulchandani & Hassarajani, 1984). Struktur senyawa alkaloid dari *P. niruri* dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Struktur senyawa alkaloid pada *Phyllanthus niruri*

3. Aktivitas *Phyllanthus niruri* sebagai imunomodulator

Penelitian mengenai ekstrak meniran sebagai imunomodulator telah banyak diteliti. Studi menunjukkan *P. niruri* berperan sebagai imunomodulator pada proses penyembuhan pada beberapa penyakit diantaranya pulmonari tuberkulosis, kandidiasis vaginal, HIV, dan hepatitis B (Mohan *et al.*, 2015). Efektivitas imunomodulator dalam sistem imun sangat penting dalam keberhasilan pengobatan dan eradikasi patogen (Tjandrawinata *et al.*, 2017).

3.1. Studi *in silico* aktivitas imunomodulator *P. niruri*

Studi *in silico* telah banyak digunakan untuk mempelajari mekanisme penyakit, jejaring farmakologi, dan interaksi protein-senyawa obat. Studi *docking* mengungkapkan bahwa *quercetin* dan *quercitrin* dari *P. niruri* memiliki interaksi yang baik dengan HBV DNA Polymerase (Mohan *et al.*, 2015). Studi molekuler dan *docking* *P. niruri* dengan target protease COVID-19 M^{pro}, yang berperan dalam pemrosesan poliprotein virus dan pematangan virus di dalam sel inang yang terinfeksi. Penelitian Murugesan *et al.* (2021) yang menguji 35 senyawa dari *P. niruri* melaporkan bahwa senyawa *pectolarin*, *astragalin*, asam elagat, dan asam klorogenat, memiliki ikatan yang kuat dengan COVID-19 M^{pro} (Murugesan *et al.*, 2021). Selain itu, senyawa *phyllanthin* dan *hypophyllanthin* juga menunjukkan aktivitas antivirus *in silico* terhadap reseptor 6LZG dengan meniru interaksi ligan-protein asli pada tempat pengikatan yang sama yaitu Asp 364, Cys 336, Phe 338, dan Val 362 untuk *phyllanthin* dan Asp 364, Cys 336, dan Val 362 untuk *hypophyllanthin*. Kedua komponen tersebut juga telah terbukti memblokir reseptor target COVID-19 yaitu *spike* glikoprotein (6LZG) dan *protease* utama (5R7Y) (Marhaeny *et al.*, 2021).

3.2 Studi *in vitro* aktivitas imunomodulator *P. niruri*

Efek imunomodulator *P. niruri* pada sel imun mencit C57BL/6 telah dilakukan oleh Nworu *et al.* (2010). Ekstrak air *P. niruri* meningkatkan diferensiasi dan pematangan sel dendritik yang terlihat dari meningkatnya ekspresi MHC-II, CD40, CD83, dan penanda kostimulatori (CD86). Selain itu, ekstrak juga menunjukkan aktivitas mitogenik pada subset limfosit yang berbeda. Ekstrak air meningkatkan proliferasi yang signifikan dari total splenosit *murine*, limfosit T, dan limfosit B.

Uji *in vitro* menggunakan *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC) dan makrofag dari pasien tuberkulosis paru juga telah dilakukan. Ekstrak air *P. niruri* menginduksi proliferasi PBMC, meningkatkan pelepasan NO, dan meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag. Hal ini dapat menunjukkan peran potensial *P. niruri* sebagai terapi *adjuvant* imunomodulator untuk pasien tuberkulosis (Putri *et al.*, 2018).

3.3 Uji *in vivo* aktivitas imunomodulator *P. niruri*

Pengujian *in vivo* untuk mengamati respon imun spesifik dan non spesifik ekstrak metanol *P. niruri* pada tikus dilakukan oleh Eze *et al.* (2014). *P. niruri* pada dosis 200 dan 400 mg/kg mampu meningkatkan migrasi leukosit total dan PMN pada peritoneum tikus yang diinjeksi dengan suspensi agar. Respon imun humoral dapat diukur berdasarkan kadar serum antibodi total atau antibodi spesifik terhadap antigen non-patogen spesifik seperti SRBC (sel darah merah domba). Efektivitas *P. niruri* terhadap produksi antibodi primer dan sekunder antigen SRBC menunjukkan bahwa rata-rata antibodi anti-SRBC primer dan sekunder meningkat secara signifikan pada dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB.

Penelitian terhadap ekstrak etanol terstandar *P. niruri* telah dilakukan oleh Ilangkovan *et al.* (2016) yang mengukur penghambatan respon imun seluler dan humoral dari *P. niruri* melalui evaluasi fagositosis makrofag, produksi oksida nitrat (NO), aktivitas *myeloperoxidase* (MPO), dan produksi serum lisozim dan seruloplasmin. Ekstrak dilaporkan mampu menghambat aktivitas MPO dan pelepasan NO. Ekstrak juga menghambat aktivitas fagositosis makrofag terhadap *E. coli*. Selain itu, dilaporkan adanya penurunan yang signifikan dalam kekebalan humoral non-spesifik yang ditunjukkan melalui penghambatan produksi seruloplasmin dan lisozim. Efek penghambatan yang kuat dari ekstrak pada respon imun seluler dan humoral menunjukkan potensi tanaman untuk dikembangkan sebagai agen immunosupresif yang efektif.

Pengujian secara *in vivo* terkait dengan aktivitas antiinflamasi dari *P. niruri* juga telah dilakukan pada ekstrak *P. niruri* yang dibuat dengan *spray dryer*. Pemberian ekstrak dengan dosis 100, 200, 800, dan 1600 mg/kg menunjukkan penghambatan inflamasi secara signifikan pada tikus yang diinduksi karagenan ($p < 0,001$). Ekstrak dosis 100 atau 200 mg/kg mampu menghambat migrasi leukosit yang diinduksi dengan tioglikolat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$) (Porto *et al.*, 2013).

3.4 Uji Klinis aktivitas imunomodulator *P. niruri*.

Ekstrak *P. niruri* terbukti memiliki efek imunomodulator dan berperan penting dalam pengobatan penyakit tuberkulosis paru, kandidiasis vagina, dan varisela. Selama infeksi *M. tuberculosis*, IL-10, diproduksi dan dilepaskan terutama oleh makrofag dan sel T sitotoksik (CD8⁺) sehingga menghambat aksi sel NK melawan patogen. Pasien TB paru aktif terutama pasien anergik, menunjukkan peningkatan kadar IL-10, baik dalam serum dan cairan *bronchoalveolar*, menunjukkan bahwa *M. tuberculosis* merangsang produksi IL-10 yang pada gilirannya mengganggu respon imun yang efektif. Selain itu, pada pasien TB juga ditemukan adanya peningkatan limfosit CD8⁺ perifer dan penurunan rasio CD4⁺/CD8⁺. Setelah pemberian ekstrak *P. niruri* 50 mg/mL secara per oral selama 2-6 bulan, IL-10 menurun dan kadar IFN- γ dan plasma TNF- α meningkat secara signifikan dan terjadi peningkatan rasio CD4⁺/CD8⁺. Hal ini menunjukkan efek *P. niruri* pada pemulihan respon sel T pada pasien TB.

Vaginitis adalah kondisi ginekologi yang paling dominan di seluruh dunia, yang umumnya berupa kandidiasis vagina, yang disebabkan oleh *Candida albicans*. Sebesar 75% wanita mengalami kandidiasis vagina setidaknya sekali selama hidup mereka (Tjandrawinata *et al.*, 2017) yang umumnya disebabkan oleh insufisiensi IFN- γ karena disfungsi T-limfosit. Peningkatan kadar IFN- γ menunjukkan peningkatan aktivitas respon imun seluler Th₁, dengan penekanan sekresi IL-4 dan IL-10 oleh subset Th₂, dan aktivasi makrofag yang diperlukan untuk eradikasi kandida dari jaringan vagina. Pada pasien kandidiasis vagina, setelah menerima *P. niruri* 100 mg/mL selama 1-3 bulan, terjadi peningkatan kadar IFN- γ dan IL-12. Selain itu, tingkat kesembuhan pasien yang menerima *P. niruri* sebesar (73,33%) pada 7 hari pengobatan dan juga diikuti oleh tingkat kekambuhan yang rendah setelah satu dan tiga bulan masa pemberian ekstrak (Tjandrawinata *et al.*, 2017).

Varicella (cacar air) merupakan infeksi yang sangat menular dan umum pada anak-anak. Pada orang dewasa, infeksi *varicella* biasanya bermanifestasi lebih parah dan pasien berisiko mengalami komplikasi. *Varicella-zoster*, yang diklasifikasikan sebagai virus herpes, adalah patogen penyebab cacar air serta infeksi herpes zoster. Pemberian sirup ekstrak *P. niruri* dosis 25 mg/5 mL tiga kali sehari pada anak usia 2-14 tahun bermanfaat untuk mempersingkat waktu pemulihan dari infeksi *varicella*. *P. niruri* menurunkan demam pada pasien dan mempercepat pembentukan dan penghilangan kerak. Munculnya banyak kerak selama proses penyembuhan *varicella* merupakan indikasi penting secara klinis bahwa infeksi tidak lagi menular (Mao *et al.*, 2016).

4. Toksisitas *P. niruri*

Uji toksisitas akut ekstrak air *P. niruri* dengan dosis 2000 mg/mL, tidak menunjukkan adanya ada toksisitas yang diamati pada tingkat bilirubin, ALT, AST, protein total, albumin, globulin, ALP, GGT, ureum, kreatinin, hitung darah lengkap, dan hemoglobin. Pada perlakuan ekstrak etanol *P. niruri* selama 90 hari pada dosis 30 dan 300 mg/kg, tikus tidak menunjukkan efek genotoksik. Studi toksisitas pada sistem reproduksi *P. niruri* diuji menggunakan nilai estrogen, nilai progesteron, dan kadar testosteron. Tingkat estrogen dan progesteron meningkat lebih dari 1,5 kali lipat di atas kelompok kontrol setelah menerima 50 dan 500 mg/kg ekstrak air selama 90 hari, yang menunjukkan kemungkinan adanya efek antifertilitas pria (Mao *et al.*, 2016). Pemberian ekstrak metanol *P. niruri* yang diberikan secara oral tidak menunjukkan kematian atau tanda-tanda toksisitas akut pada dosis hingga 5000 mg/kg setelah 24 jam pengamatan (Eze *et al.*, 2014; Ilangkovan *et al.*, 2016).

4. Kesimpulan

Secara keseluruhan, semua penelitian di atas menggambarkan potensi *P. niruri* sebagai imunomodulator baik pada pengujian preklinis maupun klinis. Senyawa aktif yang bertanggungjawab pada aktivitas imunomodulator diantaranya adalah flavonoid (rutin, *quercetin*, *quercitrin*, *astragal*in), lignan (*phyllanthin*, *hypophyllanthin*), terpenoid (*limonen*, *p-cymen*), dan alkaloid (*securinine* dan derivatnya). Meskipun tidak ada potensi toksisitas akut atau reaksi yang merugikan dari *P. niruri*, perlu diperhatikan faktor penentu variabilitas

kandungan kimia dan keamanan dari *P. niruri* agar dapat dikembangkan dalam pengobatan formal.

Daftar pustaka

- Agrawal, P. K., Agrawal, C., & Blunden, G. (2020). Quercetin: Antiviral Significance and Possible COVID-19 Integrative Considerations. *Natural Product Communications*, 15(12), 1934578X20976293. <https://doi.org/10.1177/1934578X20976293>
- Bagalkotkar, G., Sagineedu, S. R., Saad, M. S., & Stanslas, J. (2006). Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. *J Pharm Pharmacol*, 58(12), 1559-1570. <https://doi.org/10.1211/jpp.58.12.0001>
- Balahbib, A., El Omari, N., Hachlafi, N. E., Lakhdar, F., El Menyiy, N., Salhi, N., Mrabti, H. N., Bakrim, S., Zengin, G., & Bouyahya, A. (2021). Health beneficial and pharmacological properties of p-cymene. *Food Chem Toxicol*, 153, 112259. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112259>
- Baranowska, M., Koziara, Z., Suliborska, K., Chrzanowski, W., Wormstone, I., Namieśnik, J., & Bartoszek, A. (2021). Interactions between polyphenolic antioxidants quercetin and naringenin dictate the distinctive redox-related chemical and biological behaviour of their mixtures. *Scientific Reports*, 11, 12282. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89314-0>
- Bascones-Martinez, A., Mattila, R., Gomez-Font, R., & Meurman, J. H. (2014). Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 19(1), e24-31. <https://doi.org/10.4317/medoral.19087>
- Cealan, A., Coman, R. T., Simon, V., Andras, I., Telecan, T., Coman, I., & Crisan, N. (2019). Evaluation of the efficacy of *Phyllanthus niruri* standardized extract combined with magnesium and vitamin B6 for the treatment of patients with uncomplicated nephrolithiasis. *Med Pharm Rep*, 92(2), 153-157. <https://doi.org/10.15386/mpr-1246>
- Comalada, M., Camuesco, D., Sierra, S., Ballester, I., Xaus, J., Gálvez, J., & Zarzuelo, A. (2005). In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappaB pathway. *Eur J Immunol*, 35(2), 584-592. <https://doi.org/10.1002/eji.200425778>
- Das, A., Jawed, J. J., Das, M. C., Parveen, S., Ghosh, C., Majumdar, S., Saha, B., & Bhattacharjee, S. (2021). Lupeol and amphotericin B mediate synergistic anti-leishmanial immunomodulatory effects in *Leishmania donovani*-infected BALB/c mice. *Cytokine*, 137, 155319. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155319>
- Del Toro-Arreola, S., Flores-Torales, E., Torres-Lozano, C., Del Toro-Arreola, A., Tostado-Pelayo, K., Guadalupe Ramirez-Deñás, M., & Daneri-Navarro, A. (2005). Effect of D-limonene on immune response in BALB/c mice with lymphoma. *Int Immunopharmacol*, 5(5), 829-838. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.12.012>
- Eze, C. O., Nworu, C. S., Esimone, C. O., & Okore, V. C. (2014). Immunomodulatory activities of methanol extract of the whole aerial part of *Phyllanthus niruri* L. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 6, 41-46.
- Formiga, R. D., Alves Júnior, E. B., Vasconcelos, R. C., Guerra, G. C., Antunes de Araújo, A., Carvalho, T. G., Garcia, V. B., de Araújo Junior, R. F., Gadelha, F. A., Vieira, G. C., Sobral, M. V., Barbosa Filho, J. M., Spiller, F., & Batista, L. M. (2020). p-Cymene and Rosmarinic Acid Ameliorate TNBS-Induced Intestinal Inflammation Upkeeping ZO-1 and MUC-2: Role of

- Antioxidant System and Immunomodulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16). <https://doi.org/10.3390/ijms21165870>
- Han, L., Fu, Q., Deng, C., Luo, L., Xiang, T., & Zhao, H. (2022). Immunomodulatory potential of flavonoids for the treatment of autoimmune diseases and tumour. *Scandinavian Journal of Immunology*, 95(1), e13106. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/sji.13106>
- Harikrishnan, H., Jantan, I., Haque, M. A., & Kumolosasi, E. (2018). Anti-inflammatory effects of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. through inhibition of NF- κ B, MAPK, and PI3K-Akt signaling pathways in LPS-induced human macrophages. *BMC Complement Altern Med*, 18(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2289-3>
- Hosseinzade, A., Sadeghi, O., Naghdipour Biregani, A., Soukhtehzari, S., Brandt, G. S., & Esmailzadeh, A. (2019). Immunomodulatory Effects of Flavonoids: Possible Induction of T CD4+ Regulatory Cells Through Suppression of mTOR Pathway Signaling Activity. *Front Immunol*, 10, 51. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00051>
- Ilangkovan, M., Jantan, I., Mesaik, M. A., & Bukhari, S. N. (2016). Inhibitory Effects of the Standardized Extract of *Phyllanthus amarus* on Cellular and Humoral Immune Responses in Balb/C Mice. *Phytother Res*, 30(8), 1330-1338. <https://doi.org/10.1002/ptr.5633>
- Jantan, I., Haque, M. A., Ilangkovan, M., & Arshad, L. (2019). An Insight Into the Modulatory Effects and Mechanisms of Action of *Phyllanthus* Species and Their Bioactive Metabolites on the Immune System. *Front Pharmacol*, 10, 878. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00878>
- Jeon, J. H., Lee, B. C., Kim, D., Cho, D., & Kim, T. S. (2018). Hydrophilic Astragalin Galactoside Induces T Helper Type 1-Mediated Immune Responses via Dendritic Cells. *Int J Mol Sci*, 19(10). <https://doi.org/10.3390/ijms19103120>
- Jia, Q., Wang, T., Wang, X., Xu, H., Liu, Y., Wang, Y., Shi, Q., & Liang, Q. (2019). Astragalin Suppresses Inflammatory Responses and Bone Destruction in Mice With Collagen-Induced Arthritis and in Human Fibroblast-Like Synoviocytes. *Front Pharmacol*, 10, 94. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00094>
- Kajaria, D., Tripathi, J. S., Tiwari, S. K., & Pandey, B. L. (2013). Immunomodulatory effect of ethanolic extract of Shirishadi compound. *Ayu*, 34(3), 322-326. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.123136>
- Kaur, N., Kaur, B., & Sirhindi, G. (2017). Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L.: A Review. *Phytother Res*, 31(7), 980-1004. <https://doi.org/10.1002/ptr.5825>
- Kim, C. H., Kim, J. E., & Song, Y. J. (2020). Antiviral Activities of Quercetin and Isoquercitrin Against Human Herpesviruses. *Molecules*, 25(10). <https://doi.org/10.3390/molecules25102379>
- Lappas, C. M., & Lappas, N. T. (2012). d-Limonene modulates T lymphocyte activity and viability. *Cellular Immunology*, 279(1), 30-41. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.09.002>
- Lin, Y., Wu, X., Feng, S., Jiang, G., Zhou, S., Vrijmoed, L. L. P., & Jones, E. B. G. (2001). A novel N-cinnamoylcyclopeptide containing an allenic ether from the fungus *Xylaria* sp. (strain #2508) from the South China Sea. *Tetrahedron Letters*, 42(3), 449-451. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01948-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01948-1)
- Mao, X., Wu, L. F., Guo, H. L., Chen, W. J., Cui, Y. P., Qi, Q., Li, S., Liang, W. Y., Yang, G. H., Shao, Y. Y., Zhu, D., She, G. M., You, Y., & Zhang, L. Z. (2016). The Genus *Phyllanthus*: An Ethnopharmacological, Phytochemical, and Pharmacological Review. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 7584952. <https://doi.org/10.1155/2016/7584952>

- Marhaeny, H. D., Widyawaruyanti, A., Widiandani, T., Fuad Hafid, A., & Wahyuni, T. S. (2021). Phyllanthin and hypophyllanthin, the isolated compounds of *Phyllanthus niruri* inhibit protein receptor of corona virus (COVID-19) through in silico approach. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 32(4), 809-815. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0473>
- Mittal, L., Kumari, A., Srivastava, M., Singh, M., & Asthana, S. (2021). Identification of potential molecules against COVID-19 main protease through structure-guided virtual screening approach. *J Biomol Struct Dyn*, 39(10), 3662-3680. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1768151>
- Mohan, M., James, P., Valsalan, R., & Nazeem, P. A. (2015). Molecular docking studies of phytochemicals from *Phyllanthus niruri* against Hepatitis B DNA Polymerase. *Bioinformation*, 11(9), 426-431. <https://doi.org/10.6026/97320630011426>
- Mulchandani, N. B., & Hassarajani, S. A. (1984). 4-Methoxy-nor-Securinine, a New Alkaloid from *Phyllanthus niruri*. *Planta Med*, 50(1), 104-105. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969635>
- Murugesan, S., Kottekad, S., Crasta, I., Sreevathsan, S., Usharani, D., Perumal, M. K., & Mudliar, S. N. (2021). Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytocompounds of ayurvedic medicinal plants - *Embllica officinalis* (Amla), *Phyllanthus niruri* Linn. (Bhumi Amla) and *Tinospora cordifolia* (Giloy) - A molecular docking and simulation study. *Comput Biol Med*, 136, 104683. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104683>
- Nworu, C. S., Akah, P. A., Okoye, F. B., Proksch, P., & Esimone, C. O. (2010). The effects of *Phyllanthus niruri* aqueous extract on the activation of murine lymphocytes and bone marrow-derived macrophages. *Immunol Invest*, 39(3), 245-267. <https://doi.org/10.3109/08820131003599585>
- Porto, C. R. C., Soares, L. A. L., Souza, T. P., Petrovick, P. R., Lyra, I. L., Araújo Júnior, R. F., Zucolotto Langassner, S. M., Ferreira, A. A. A., & Guerra, G. C. B. (2013). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Phyllanthus niruri* spray-dried standardized extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(1), 138-144. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000004>
- Putri, D. U., Rintiswati, N., Soesatyo, M. H., & Haryana, S. M. (2018). Immune modulation properties of herbal plant leaves: *Phyllanthus niruri* aqueous extract on immune cells of tuberculosis patient - in vitro study. *Nat Prod Res*, 32(4), 463-467. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1311888>
- Ratty, A. K., & Das, N. P. (1988). Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship. *Biochem Med Metab Biol*, 39(1), 69-79. [https://doi.org/10.1016/0885-4505\(88\)90060-6](https://doi.org/10.1016/0885-4505(88)90060-6)
- Riaz, A., Rasul, A., Hussain, G., Zahoor, M. K., Jabeen, F., Subhani, Z., Younis, T., Ali, M., Sarfraz, I., & Selamoglu, Z. (2018). Astragalin: A Bioactive Phytochemical with Potential Therapeutic Activities. *Adv Pharmacol Sci*, 2018, 9794625. <https://doi.org/10.1155/2018/9794625>
- Shukla, R., Pandey, V., Vadnere, G. P., & Lodhi, S. (2019). Role of Flavonoids in Management of Inflammatory Disorders. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*.
- Tjandrawinata, R., Susanto, L., & Nofiarny, D. (2017). The use of *Phyllanthus niruri* L. as an immunomodulator for the treatment of infectious diseases in clinical settings. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 7, 132-140. <https://doi.org/10.12980/apjtd.7.2017D6-287>

- Wahdaningsih, S., Wahyuono, S., Riyanto, S., & Murwanti, R. (2020). Terpenoid-lupeol of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) and its immunomodulatory activity. *Pak J Pharm Sci*, 33(2), 505-510.
- Yoon, W. J., Lee, N. H., & Hyun, C. G. (2010). Limonene suppresses lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide, prostaglandin E2, and pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. *J Oleo Sci*, 59(8), 415-421. <https://doi.org/10.5650/jos.59.415>
- Yuandani, Y., Ilangkovan, M., Jantan, I., Mohamad, H., Husain, K., & Razak, A. (2013). Inhibitory Effects of Standardized Extracts of *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus urinaria* and Their Marker Compounds on Phagocytic Activity of Human Neutrophils. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2013, 603634. <https://doi.org/10.1155/2013/603634>
- Zhang, W., Li, J.-Y., Lan, P., un, P.-H., Wang, Y., Ye, W.-C., & Chen, W.-M. (2011). Chemical synthesis and biological activities of Securinega alkaloids. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 20(3), 203-217. <http://www.jcps.ac.cn>
- Zhen, J., Villani, T. S., Guo, Y., Qi, Y., Chin, K., Pan, M.-H., Ho, C.-T., Simon, J. E., & Wu, Q. (2016). Phytochemistry, antioxidant capacity, total phenolic content and anti-inflammatory activity of *Hibiscus sabdariffa* leaves. *Food Chemistry*, 190, 673-680. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.06.006>
- Zhou, J., Xie, G., & Yan, X. (2011). *Encyclopedia of Traditional Chinese Medicines - Molecular Structures, Pharmacological Activities, Natural Sources and Applications*