

Potensi Fenol pada *Phyllanthus niruri* L sebagai Immunomodulator Tuberkulosis

The Potensial of Fenol of Phyllanthus niruri L as Tuberculosis Immunomodulator

Azkiya Alike Putri Ahmudi, Nia Tariska Puteri, Nurainun Muthia Puteri,
Nurin Nadzifatil Fitriyah, Endah Wulandari

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah Jakarta
Jl Kertamukti No. 5 Ciputat, Indonesia.

²Staf Pengajar Departemen Biologi Medis, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran UIN Syarif
Hidayatullah Jakarta Jl Kertamukti No. 5 Ciputat, Indonesia.

³Staf Pengajar Departemen Biokimia, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran UIN Syarif
Hidayatullah Jakarta Jl Kertamukti No. 5 Ciputat, Indonesia.

*Corresponding author

Email: nurin.n.fitriyah@uinjkt.ac.id

Abstract

Keyword :
Immunomodulator,
Phyllanthus niruri,
Tuberculosis.

Background: One of the goals set in the Sustainable Development Goals (SDGs) is to ensure healthy lives and promote well-being for all people at all ages, one of which is through the control of Tuberculosis (TB). Indonesia is the country with the second highest TB rate in the world. Standard treatment using a combination of anti-TB drugs (RHZE) is effective, but carries the risk of hepatotoxic side effects. Indonesia has great potential in the development of phytopharmaceuticals, one of which is *Phyllanthus niruri*, which contains bioactive compounds such as lignans, tannins, polyphenols, alkaloids, terpenoids, and flavonoids. These compounds can improve the immune system and have the potential to be used as adjuvants in OAT therapy to strengthen the effectiveness of TB treatment and reduce side effects. **Objectif** Examining the use of *Phyllanthus niruri* and its contents and benefits as an immunomodulator for Tuberculosis (TB). **Methods** This study uses a literature review with sources from Science Direct, Google Scholar, Pubmed NCBI, and Taylor & Francis Online, using the keywords "*Phyllanthus niruri*" AND "tuberculosis" AND "immunomodulator" obtained 139 articles. Furthermore, re-filtering was carried out based on the content so that 16 articles were obtained. **Results** The results of the study showed that the phytochemical content, especially phenol, can induce the proliferation of peripheral blood mononuclear cells, increase the release of Nitric Oxide, and increase the phagocytic activity of macrophages, while other contents, namely flavonoids and alkaloids, act as hepatoprotective. **Conclusion:** *Phyllanthus niruri* is effective as an adjuvant for OAT therapy to increase immunity and accelerate TB healing.

Kata kunci :
Immunomodulator,
Phyllanthus niruri,
Tuberculosis.

ABSTRAK

Latar belakang: Salah satu tujuan yang telah ditetapkan dalam *Sustainable Development Goals* (SDGs) adalah menjamin kehidupan yang sehat dan mendorong kesejahteraan bagi semua orang di segala usia, salah satunya melalui penanggulangan Tuberkulosis (TB). Indonesia adalah negara dengan angka TB tertinggi kedua di dunia. Pengobatan standar menggunakan kombinasi obat anti-TB (RHZE) efektif, tetapi berisiko menimbulkan efek

Ahmudi. AAP, Puteri. NT, Puteri. NM, Fitriyah. NN, Wulandari. E. (2025). Potensi Fenol pada *Phyllanthus niruri* L sebagai Immunomodulator Tuberkulosis. *Journal of Islamic Medicine*, Volume 9(01), Pages 47-64.

<https://doi.org/10.18860/jim.v9i1.32284>

Copyright © 2025

samping hepatotoksik. Indonesia memiliki potensi besar dalam pengembangan fitofarmaka, salah satunya *Phyllanthus niruri*, yang mengandung senyawa bioaktif seperti lignan, tanin, polifenol, alkaloid, terpenoid, dan flavonoid. Senyawa-senyawa ini dapat meningkatkan sistem imun dan berpotensi digunakan sebagai adjuvan dalam terapi OAT untuk memperkuat efektivitas pengobatan TB dan mengurangi efek samping. **Tujuan:** Mengkaji penggunaan *Phyllanthus niruri* dan kandungannya serta manfaatnya sebagai immunomodulator Tuberkulosis (TB). **Metode:** Studi ini menggunakan literature review dengan sumber dari Science Direct, Google Scholar, Pubmed NCBI, dan Taylor & Francis Online, menggunakan kata kunci "*Phyllanthus niruri*" AND "*tuberculosis*" AND "*immunomodulator*" didapatkan 139 artikel. Selanjutnya dilakukan penyaringan kembali berdasarkan isi sehingga didapatkan 16 artikel. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kandungan fitokimia, khususnya fenol, dapat menginduksi proliferasi sel mononuklear darah perifer, meningkatkan pelepasan Nitrogen Oksida, dan meningkatkan aktivitas fagositik makrofag, sementara kandungan lainnya yaitu flavonoid dan alkaloid berperan sebagai hepatoprotektif. **Kesimpulan:** *Phyllanthus niruri* efektif sebagai adjuvan terapi OAT untuk meningkatkan imunitas dan mempercepat penyembuhan TB

LATAR BELAKANG

Salah satu tujuan *Sustainable Development Goals* (SDGs) yang harus dicapai secara bersama secara global adalah mencapai kesehatan yang baik dan kesejahteraan bagi semua. Untuk mewujudkan tujuan tersebut, diperlukan berbagai upaya dalam menangani masalah kesehatan yang mendunia, termasuk penyakit infeksi menular, salah satunya adalah tuberkulosis (TB).

TB merupakan salah satu penyakit pernapasan yang menjangkit lebih dari 10 juta orang di dunia setiap tahunnya. Pada tahun 2022, angka kematian akibat TB mencapai sekitar 1,30 juta kematian dan pada tahun yang sama sebanyak 7,5 juta orang baru didiagnosis mengalami TB. Indonesia menjadi negara kedua dengan kasus TB terbanyak di dunia setelah India, lalu diikuti oleh Cina. Jumlah kasus TB per tahun diperkirakan sebanyak 1.060.000 kasus dengan angka kematian sebesar 134.000 kematian sehingga setiap jamnya terdapat 17 orang yang meninggal akibat TB¹.

TB adalah penyakit menular kronis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. TB ditandai nekrosis kaseosa di tengah granuloma tuberkulosis. Penyakit ini umumnya menyerang paru-paru, namun dapat juga mengenai organ atau jaringan lain. TB yang masih menyerang pada daerah lokal paru disebut dengan

Pulmonary Tuberculosis, sedangkan TB yang menyerang atau telah meluas pada organ atau jaringan selain paru disebut *Extrapulmonary Tuberculosis*.²

Infeksi TB melibatkan makrofag. Makrofag akan diaktifkan sitokin pro-inflamasi yaitu IFN- γ yang memicu pelepasan oksida nitrat, asidifikasi fagosom, dan fusi dengan lisosom. Makrofag akan mengalami apoptosis sebagai bentuk respon *post-infection* dari infeksi TB yang akan mencegah penyebaran bakteri lebih luas. Selain makrofag, terdapat juga sel dendritik, sel NK, Sel T yang terbagi atas Sel T Helper (CD4+); Sel T Killer (CD8+), Sel T Regulator; dan Sel T memori yang muncul sebagai respon imunitas tubuh akibat adanya infeksi TB. Keterlibatan sel T memori merupakan salah satu alasan mengapa TB dikategorikan sebagai penyakit kronis. Sel T memori terbagi menjadi 2 jenis yaitu sel T memori efektor dan sel T memori sentral. Sel T memori efektor akan menghasilkan respon cepat terhadap infeksi perifer, sedangkan sel T memori sentral akan merangsang perluasan populasi dari sel T sehingga akan meningkatkan kekuatan perlawanan imunitas tubuh terhadap infeksi TB³.

Pengobatan TB diterapkan selama ini melibatkan kombinasi empat obat anti-tuberkulosis (OAT) yang terdiri dari Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, dan

Etambutol (E), yang dikenal dengan akronim RHZE⁴. Pengobatan ini telah terbukti efektif dalam membasmi bakteri penyebab TB, namun pengobatan ini memiliki beberapa risiko atau efek samping. Salah satu efek samping yang sering terjadi adalah kerusakan pada hepar yang dapat mengarah pada komplikasi seperti gangguan hepar akut dan kronik. Gangguan hepar akut dan kronik ini dapat terjadi jika pengobatan dilakukan dalam jangka panjang⁵.

Indonesia merupakan negara yang memiliki keanekaragaman hayati. Namun, pengembangan fitofarmakanya masih belum maksimal. Pengobatan fitofarmaka yang telah berkembang di masyarakat, banyak yang berdasarkan uji empiris yang diwariskan secara turun temurun, dan belum ada studi ilmiah yang lengkap guna menilai manfaat serta efek samping dari penggunaan tanaman tersebut. Salah satu tanaman yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri akibat inflamasi adalah meniran atau *Phyllanthus niruri*. Dalam studi yang dilakukan oleh Ramya⁶, diketahui bahwa *Phyllanthus niruri* mengandung senyawa lignan, tanin, polifenol, alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan lainnya. Senyawa-senyawa ini dapat meningkatkan imunitas, sehingga berpotensi menjadi adjuvan terapi OAT⁶. Selain itu, tanaman ini juga mudah ditemukan di lingkungan. Namun, penggunaan *Phyllanthus niruri* perlu dipelajari mekanisme kerjanya dalam meningkatkan sistem imun, khususnya pada pasien tuberkulosis (TB). Oleh karena itu, studi literatur mengenai *Phyllanthus niruri* untuk pengobatan TB perlu dilakukan.

METODE

Studi ini menggunakan metode *literature review* yang difokuskan pada pertanyaan penelitian “Apakah ekstrak *Phyllanthus niruri* memiliki efek sebagai imunomodulator dalam pengobatan tuberkulosis?” Pertanyaan ini dirumuskan dengan pendekatan PICO sebagai berikut:

- P (*Population*): Pasien atau model tuberkulosis
- I (*Intervention*): Ekstrak *Phyllanthus niruri*
- C (*Comparison*): Tanpa intervensi atau pengobatan konvensional
- O (*Outcome*): Efek imunomodulasi (peningkatan respon imun, ekspresi sitokin, dsb).

Proses pencarian artikel dilakukan melalui beberapa database ilmiah terpercaya, yaitu Science Direct, PubMed NCBI, Google Scholar, dan Taylor & Francis Online. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kombinasi *Boolean operators* (AND, OR, NOT), dengan kata kunci utama “*Phyllanthus niruri*” AND “tuberculosis”. Untuk mempersempit hasil dan meningkatkan relevansi dengan topik imunologi, kata kunci “AND immunomodulator” ditambahkan.

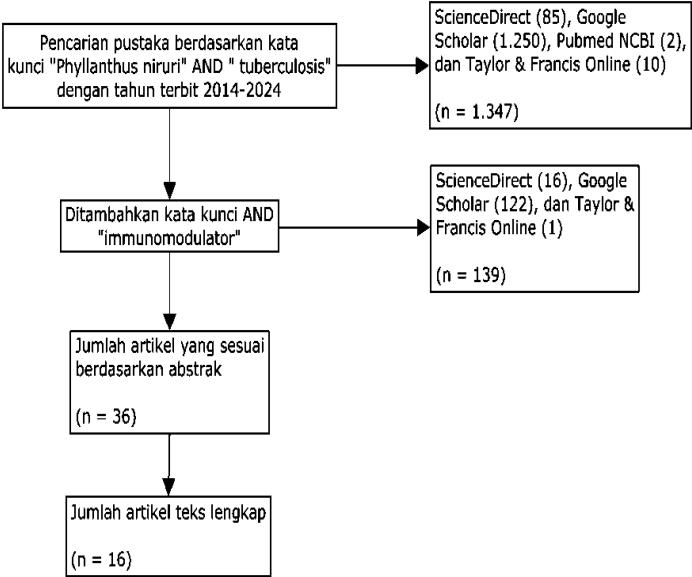
Pencarian difokuskan pada publikasi dalam rentang waktu 2014 hingga 2024, sehingga didapatkan 1.347 artikel pada pencarian awal dan kemudian tersaring menjadi 139 artikel setelah penambahan kata kunci.

Artikel yang dipilih memenuhi kriteria inklusi, yaitu:

1. Penelitian primer berupa *in vivo*, *in vitro*, atau *clinical trial*;
 2. Fokus pada efek imunomodulasi *Phyllanthus niruri* terhadap TB atau model TB;
 3. Dipublikasikan dalam bahasa Inggris atau Indonesia;
 4. Tersedia dalam format teks lengkap;
- Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi:
1. Artikel ulasan (review)
 2. Studi dengan intervensi tanaman lain tanpa isolasi efek *Phyllanthus niruri*
 3. Penelitian yang tidak relevan berdasarkan judul dan abstrak

Dari 139 artikel, seleksi awal berdasarkan abstrak menghasilkan 36 artikel. Setelah ditelaah dalam versi teks lengkap, sebanyak 16 artikel dipilih untuk dianalisis. Penilaian kualitas dilakukan alat JBI Critical Appraisal Tool

Langkah yang telah dilakukan dapat dilihat pada Gambar 1. di bawah.



Gambar 1. Diagram Flow Literature Review

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian tergambar dalam Tabel 1. di bawah.

Tabel 1. Hasil Studi Terkait Pengaruh *P. niruri* dalam Meningkatkan Imunitas Tubuh

No	Judul & Penulis	Sample	Metode Penelitian	Parameter Pengukuran	Hasil Pengukuran	Peran Imunitas <i>Phyllanthus niruri</i>
1	Immune modulation properties of herbal plant leaves: <i>Phyllanthus niruri</i> aqueous extract on	Sel mononuklear darah perifer (PBMCs) dan makrofag dari pasien TB paru aktif	Studi in vitro	1. Proliferasi sel, aktivitas fagositosis 2. Pro-inflamasi	1. Proliferasi PBMC, 2. NO 3. Aktivitas fagositosis makrofag	Ekstrak daun <i>P. niruri</i> menginduksi aktivitas sel imun pada pasien TB.

	immune cells of tuberculosis patient Putri, et al. 2017 ⁷					
2	Faster Conversion with Addition of <i>Phyllanthus niruri</i> Extracts to Standard Anti-Tuberculosis Therapy Amin, et al. 2017 ⁸	Sputum 67 pasien yang baru terdiagnosis TB (usia 15-55 tahun)	Double-blind randomization	1. mediator inflamasi konversi sputum 2. Efek samping pengobatan	1. Kelompok Induksi Ekstrak PN pada pasien TB, kadar IL-6 yang lebih tinggi. 2. Efek samping pengobatan tidak ada peningkatan	Rasionalisasi PNE dalam terapi ajuvan untuk mempercepat konversi sputum pada pasien TB
3	Aktivitas imunomodulator ekstrak akua <i>Phyllanthus niruri</i> (herba meniran) pada penderita tuberculosis Denise, et al. 2016 ⁹	Darah tepi pasien TB paru aktif	Studi in vitro	1. Proliferasi sel 2. Aktivitas fagositosis makrofag 3. pelepasan proinflamasi	1. Proliferasi sel mononuclear ↑ 2. Indeks fagositosis ↑ 3. Kadar NO ↑	Potensi <i>P. niruri</i> sebagai terapi ajuvan imunomodulator untuk pasien TB
4	The use of <i>Phyllanthus niruri</i> L. as an immunomodulator for the treatment of infectious diseases in clinical settings Tjandrawinata, et al. 2017 ¹⁰	Sputum pasien hepatitis B kronis, TB paru, vaginitis, infeksi varicella-zoster, kandidiasis vaginal, dan tonsilofaringitis	Studi eksperimental	Pemeriksaan klinis imunomodulator	1. Hepatitis B kronis: menghambat HBsAg dan HBV DNA penilaian beban viral. 2. Tuberkulosis paru: sputum positif ke negatif dan perbaikan radiologis. 3. Vaginitis: pengurangan keputihan, gatal, dan iritasi 4. Infeksi varicella-zoster: lebih cepat waktu penyembuhan lesi kulit, pengurangan nyeri	Ekstrak <i>P. niruri</i> efektif sebagai imunomodulator untuk berbagai penyakit infeksi.
5	<i>In vitro</i> immunomodulatory, antifungal, and antibacterial screening of <i>Phyllanthus niruri</i> against to human	Ekstrak <i>P. niruri</i> diuji terhadap jamur dan bakteri	Studi in vitro	1. Aktivitas pertumbuhan Jamur 2. Aktivitas pertumbuhan bakteri	1. Tidak antijamur 2. Antibakteri	Ekstrak <i>P. niruri</i> efektif sebagai imunomodulator antibakteri

pathogenic
microorganisms
Shilpa, et al. 2018 ¹¹

6	Aktivitas Beberapa Subfraksi Herba Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> Linn.) terhadap Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Makrofag Aldi, et al. 2015 ¹²	Mencit jantan yang diinduksi <i>Staphylococcus aureus</i>	Studi in vivo	1. Aktivitas Fagositosis 2. kapasitas Fagositosis	1. % makrofag aktif fagositosis ↑ 2. Jumlah partikel difagositosis ↑	Ekstrak etil asetat <i>P. niruri</i> efektif meningkatkan indeks aktivitas dan kapasitas fagositosis
7	Immunomodulatory and Antioxidant Activities of <i>Phyllanthus niruri</i> L. Extract against the Laying Hens Infected by <i>Escherichia coli</i> (Sabdoningrum et al, 2020)	Ayam petelur yang terinfeksi <i>E. coli</i>	Studi in vivo	1. mediator inflamasi 2. Stres oksidatif 3. Antioksidan	1. Jumlah Lekosit ↑ 2. % Limposit ↑ 3. Kadar MDA ↓ 4. Aktivitas SOD ↑	Dosis ekstrak PN efektif meningkatkan imunitas dan aktivitas antioksidan.
8	Effectiveness Meniran (<i>Phyllanthus Niruri</i> Linn) as Immunomodulation on Lymphocyte of Broiler Infected with Enterotoxin <i>Escherichia Coli</i> Resistant Antibiotics Wahjuni, et al. 2017 ¹³	30 ekor ayam broiler yang berusia 28 hari	Studi eksperimental	Mediator inflamasi	Jumlah Limposit ↑	Ekstrak <i>P. niruri</i> dosis 30% efektif sebagai imunomodulator pada ayam broiler yang terinfeksi enterotoksin <i>E. coli</i> .
9	Potential immunomodulatory activity of <i>Phyllanthus niruri</i> aqueous extract on macrophage infected with <i>Streptococcus sanguinis</i> Hutomo, et al. 2018 ¹⁴	Darah perifer individu sehat yang diinduksi <i>S. sanguinis</i>	Studi in vitro	1. mediator inflamasi 2. kadar NO	1. Jumlah sel makrofag ↑ 2. kadar NO ↑	Ekstrak aqua <i>P. niruri</i> efektif meningkatkan respon imun tubuh pada darah individu sehat yang diinduksi <i>S. sanguinis</i> .

10	Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytocompounds of ayurvedic medicinal plants – <i>Emblica officinalis</i> (Amla), Murugesan, et al. 2021 ¹⁵	96 senyawa bioaktif dari tiga tanaman diujikan pada main protease (M ^{pro}) COVID-19	Studi in silico	Pengikatan senyawa bioaktif	Amritoside, apigenin-6-C-glukosil-7-O-glukosida, pectolinarin, dan astragalin memiliki afinitas pengikatan yang kuat terhadap COVID-19 M ^{pro}	<i>P. niruri</i> mengandung senyawa bioaktif yang efektif sebagai penghambat COVID-19 M ^{pro} .
11	Antiplasmodial and interferon-gamma-modulating activities of the aqueous extract of stone breaker (<i>Phyllanthus niruri</i> Linn.) in malaria infection Jeje, et al. 2023 ¹⁶	In vitro: <i>Plasmodium falciparum</i> HB3 In vivo: Plasmodium berghei ANKA pada model tikus betina C57BL/6N	Studi in vitro dan in vivo	1. Jumlah parasit 2. Kelangsungan hidup 3. Produksi IFN- γ	1. Jumlah parasit ↓ 2. Kelangsungan hidup lebih lama 3. Produksi IFN- γ ↑	Ekstrak <i>P. niruri</i> efektif dapat menghambat perkembangan parasit <i>Plasmodium falciparum</i> .
12	In-depth hepatoprotective mechanistic study of <i>Phyllanthus niruri</i> Ezzat, et al. 2020 ¹⁷	In vitro: Sel hepatik normal tikus (Clone-9) dan sel kanker hepar manusia (HepG2) In vivo: Tikus Wistar jantan yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl4)	Studi in vitro dan in vivo	1. Aktivitas sitoprotektif in vitro 2. Aktivitas hepatoprotekt if in vivo 3. Aktivitas antioksidan 4. Ekspresi protein inflamasi	1. AST ↓ 2. ALT ↓ 3. Kerusakan jaringan hepar ↓ 4. Aktivitas DPPH ↑ 5. ion ferri (FRAP) ↑ 6. COX-2 (ELISA) ↓ 7. iNOS (ELISA) ↓	Ekstrak <i>P. niruri</i> efektif sebagai hepatoprotektor pada CCl4 di sel hepatik normal tikus (Clone-9) dan sel kanker hepar manusia (HepG2).
13	Livogrit, a herbal formulation of <i>Boerhavia diffusa</i> , <i>Phyllanthus niruri</i> and <i>Solanum nigrum</i> reverses the thioacetamide induced	Zebrafish jenis AB strain yang diinduksi menggunakan thioacetamide (TAA)	Studi eksperimental preklinis	1. Biokimia serum 2. Indeks disfungsi hepar 3. Faktor pembekuan trombosit	1. Albumin ↑ (mendekati normal) 2. AST ↓ (perbaikan fungsi hati) 3. Bilirubin ↓ (mendekati normal) 4. Kreatinin ↓ 5. INR ↓	livogrit efektif mengatasi toksisitas hepar yang diinduksi TAA.

	hepatocellular toxicity in zebrafish model Balkrishna, et al. 2022 ¹⁸			4. Histopatologi hepar	6. Kadar natrium tidak berubah 7. perubahan struktural dan tingkat kematian sel hepatosit ↓	
14	Polyherbal Medicine Divya Sarva-Kalp-Kwath Ameliorates Persistent Carbon Tetrachloride Induced Biochemical and Pathological Liver Impairments in Wistar Rats and in HepG2 Cells Balkrishna, et al. 2020 ¹⁹	In vitro: Sel hepatokarsinoma manusia (HepG2) In vivo: Tikus Wistar jantan dengan berat 180–200 gram	Studi in vitro dan in vivo	1. biokimia serum 2. histopatologi jaringan hati.	1. AST ↓ 2. ALP ↓ 3. Mengurangi kesrusakan struktur histologis jaringan hati	Divya Sarva-Kalp-Kwath (SKK) yang terdapat pada <i>P. niruri</i> efektif sebagai sebagai hepatoprotektor pada sel hepatokarsinoma manusia.
15	Exploratory Studies of (-)-Epicatechin, a Bioactive Compound of <i>Phyllanthus niruri</i> , on the Antioxidant Enzymes and Oxidative Stress Markers in D-galactosamine-induced Hepatitis in Rats Shanmugam, et al. 2017 ²⁰	Tikus Wistar jantan berusia 3 bulan, dengan berat 180–200 gram	Studi eksperimental in vivo	1. antioksidan hati 2. Penanda stres oksidatif 3. fungsi hati dalam serum	1. OD, CAT, GPx, dan GR ↑ 2. GST ↓ 3. GSH ↑ 4. Kadar MDA ↓ 5. Aktivitas AST, ALT, dan ALP ↓	Senyawa (-)-epicatechin yang terdapat pada <i>P. niruri</i> efektif sebagai sebagai hepatoprotektor, dengan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan dan mengurangi stres oksidatif.
16	Anti-Inflammatory Effects of Hypophyllanthin and Niranthin Through Downregulation of NF-κB/MAPKs/PI3K-Akt Signaling Pathways Harikrishnan, et al. 2018 ²¹	Sel U937 (sel makrofag manusia)	Studi in vitro	1. mediator inflamasi 2. Ekspresi protein dan gen COX-2 3. Aktivasi jalur sinyal 4. Penggunaan inhibitor spesifik	PGE ₂ , TNF-α, dan IL-1β ↓ protein dan gen COX-2 ↓ HYP: fosforilasi ERK, JNK, dan p38 ↓ NIR: fosforilasi ERK dan JNK ↓, dan tidak mempengaruhi p38 TNF-α dan COX-2 ↓	Hipofilantin (HYP) dan niranthin (NIR) sebagai anti-inflamasi dengan menekan produksi mediator inflamasi melalui penghambatan aktivasi jalur sinyal NF-κB, MAPKs, dan PI3K-Akt pada sel makrofag U937

PEMBAHASAN

Profil *Phyllanthus niruri*

Phyllanthus niruri adalah tanaman herbal yang secara luas digunakan dalam pengobatan tradisional di Indonesia, terutama untuk mengurangi rasa sakit. Nama *Phyllanthus* sendiri berasal dari bahasa

Yunani yang berarti “daun dan bunga”, merujuk pada ciri khas tanaman ini di mana bunga dan buah tampak seolah tumbuh dari helaian daun. Tanaman ini termasuk dalam famili *Phyllanthaceae*, dan merupakan salah satu dari lebih dari 600 spesies dalam genus *Phyllanthus*. *Phyllanthus niruri* atau yang disingkat *P. niruri* umumnya tumbuh setinggi 10–60 cm, dengan daun kecil dan halus berwarna hijau serta bunga berukuran kecil yang tidak mencolok.^{6,22}



Gambar 2. Tanaman, Bunga, dan Buah-buahan *P. niruri*⁶

Dari segi kandungan gizi, *P. niruri* mengandung protein dalam jumlah sedang, tinggi karbohidrat, rendah lemak, serta kaya akan serat kasar. Tanaman ini juga mengandung berbagai mineral penting seperti magnesium (Mg), kalsium (Ca), kalium (K), fosfor (P), zat besi (Fe), dan zinc (Zn), serta vitamin C (asam askorbat), vitamin B1 (tiamin), niasin, dan riboflavin²³. Komponen fitokimia utama yang telah diidentifikasi meliputi lignan, tanin, polifenol, alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan senyawa bioaktif lainnya⁶²².

Senyawa Aktif *P. niruri* sebagai Imunomodulator dalam Konteks Tuberkulosis

Beberapa senyawa aktif yang terkandung dalam *Phyllanthus niruri* telah diteliti memiliki aktivitas imunomodulator. Studi oleh Shanmugam et al. (2017) melaporkan bahwa (-)-epicatechin, salah satu senyawa utama dalam *P. niruri*, menunjukkan efek hepatoprotektif, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, serta menurunkan stres oksidatif. Senyawa lain seperti corilagin dan geraniin dilaporkan mampu memodulasi kadar sitokin proinflamasi dan meningkatkan aktivitas sel imun.²⁰

Lignan seperti hypophyllanthin dan niranthin, sebagaimana ditunjukkan dalam penelitian oleh Harikrishnan et al. (2018), diketahui memiliki efek antiinflamasi yang signifikan melalui penghambatan jalur transduksi sinyal NF- κ B, jalur yang berperan penting dalam regulasi inflamasi dan aktivasi imun seluler.²¹ Efek ini berpotensi dimanfaatkan untuk mengatasi disfungsi imun pada penyakit kronik seperti tuberkulosis, meskipun perlu eksplorasi lebih lanjut mengingat *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) memiliki karakteristik unik, seperti kemampuan dormansi, penghindaran fagosom, serta manipulasi respon imun inang, yang membedakannya secara fundamental dari infeksi virus maupun bakteri lain.

Aktifitas Imun dan Regulasi Mediator Inflamasi

Ekstrak air *P. niruri* telah dilaporkan meningkatkan produksi nitrogen monoksida (NO) oleh makrofag, yang berperan dalam aktivasi sistem imun terhadap infeksi⁷. Selain itu, hypophyllanthin dan niranthin menunjukkan kemampuan menurunkan ekspresi mediator inflamasi seperti prostaglandin E2 (PGE2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan interleukin-1 β (IL-1 β) melalui penghambatan jalur NF- κ B, MAPKs, dan PI3K-Akt.²¹

Dalam studi terkait aktivitas fagositosis, subfraksi herba *P. niruri* (subfraksi 4) dilaporkan meningkatkan aktivitas fagositik makrofag hingga 96% dibandingkan dengan kontrol sebesar 62,58%, serta meningkatkan kapasitas fagositosis menjadi 1,96 partikel/makrofag dibandingkan dengan kontrol sebesar 1,23 partikel/makrofag.¹² Temuan ini menunjukkan bahwa senyawa dalam *P. niruri* tidak hanya berperan sebagai agen antiinflamasi, tetapi juga dapat menguatkan respons imun inang melalui peningkatan aktivitas makrofag dan proliferasi sel imun.¹⁰

Studi *P. niruri* pada Pasien TB

Sejumlah penelitian, seperti yang dirangkum dalam Tabel 1, telah mengevaluasi potensi *Phyllanthus niruri* dalam meningkatkan respons imun pada berbagai kondisi, termasuk tuberkulosis (TB). Salah satu studi in vitro tahun 2018 meneliti efek imunostimulatori ekstrak *P. niruri* terhadap sel imun pasien TB paru aktif. Dalam penelitian tersebut, sel mononuklear darah perifer (PBMC) dan makrofag dari pasien TB diinkubasi dengan ekstrak *P. niruri* dalam berbagai konsentrasi. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak ini mampu meningkatkan proliferasi PBMC, merangsang pelepasan nitrogen monoksida (NO), serta memperkuat aktivitas fagositik makrofag secara dosis-dependent, dengan respons optimal pada konsentrasi 400 μ g/mL⁷.

Efek positif *P. niruri* juga tampak dalam uji klinis pendamping terapi OAT (obat anti-TB standar), di mana ekstrak herbal ini mempercepat konversi BTA (basil tahan asam) menjadi negatif, menandakan perbaikan klinis yang lebih cepat.⁸ Penelitian lain pada tahun 2016 turut memperkuat temuan ini, dengan menunjukkan peningkatan aktivitas leukosit sebagai bagian dari respons imun pada pasien TB paru.⁹

Namun demikian, karakteristik unik *Mycobacterium tuberculosis* seperti kemampuannya bersembunyi dalam fagosom, memasuki fase dorman, serta menghambat aktivasi imun inang, menjadikan mekanisme kerja *P. niruri* pada TB berbeda dibandingkan dengan infeksi virus atau bakteri umum. Oleh karena itu, eksplorasi mendalam terhadap jalur imun spesifik yang dimodulasi oleh senyawa aktif *P. niruri* pada konteks infeksi TB sangat penting untuk memastikan efektivitas dan target terapinya.

Studi pada Model Bakteri, Virus, dan Jamur

Selain pada TB, berbagai studi juga mengevaluasi potensi imunomodulasi *P. niruri* terhadap agen infeksi lain. Pada infeksi bakteri seperti *Streptococcus sanguinis* dan *Staphylococcus aureus*, ekstrak *P. niruri* meningkatkan aktivitas sel fagositik dalam model hewan, termasuk pada mencit.^{11,1412} Pada unggas yang terinfeksi *Escherichia coli*, terjadi peningkatan imunitas dan aktivitas antioksidan yang signifikan.^{13,24}

Studi antiviral menunjukkan bahwa senyawa dalam *P. niruri* dapat menghambat protease utama (main protease, Mpro) virus SARS-CoV-2 (COVID-19).¹⁵ serta menunjukkan aktivitas terhadap virus hepatitis B dengan menurunkan kadar HBsAg dan HBeAg. Namun demikian, efek imun terhadap infeksi jamur relatif lemah, di mana tidak ditemukan peningkatan respons imun yang bermakna, sehingga

aktivitas antifungal *P. niruri* dinilai rendah.¹¹

Aktivitas Immunomodulator *Phyllanthus niruri*

Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*) memiliki berbagai karakteristik unik berupa protein dan lipid efektor yang memengaruhi fungsi makrofag serta memicu respons inflamasi yang kompleks. Keberhasilan pengendalian infeksi TB sangat bergantung pada respons imun inang, sehingga strategi imunomodulasi menjadi penting dalam mendukung terapi.²⁵ Salah satu tanaman yang diketahui memiliki potensi imunomodulator adalah *Phyllanthus niruri*, terutama melalui kandungan senyawa bioaktifnya seperti fenol. Fenol diketahui memiliki efek anti-inflamasi dengan cara menghambat pelepasan sitokin proinflamasi, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, serta mendorong produksi nitrogen oksida (NO). Senyawa ini mampu memengaruhi aktivitas sel imun, seperti limfosit dan makrofag, yang berperan penting dalam imunitas terhadap TB. Mekanisme ini berkontribusi terhadap penguatan pertahanan tubuh terhadap patogen intraseluler seperti *M. tuberculosis*.⁷

Selain itu, *P. niruri* juga berperan dalam meningkatkan kadar NO dengan menghambat pembentukan reactive oxygen intermediates (ROI). Dalam kondisi inflamasi, NO bereaksi dengan O₂ membentuk peroksinitrit, senyawa yang bersifat toksik terhadap patogen. Hal ini mendukung efek bakterisidal terhadap *M. tuberculosis* secara tidak langsung.^{26,7}

Lebih jauh, pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* telah dilaporkan meningkatkan proliferasi dan aktivasi sel imun seperti monosit, makrofag, serta limfosit CD4⁺ dan CD8⁺. Efek ini terkait dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IFN- γ , TNF- α , dan IL-6. Meski demikian, efektivitas spesifik terhadap *M. tuberculosis* masih memerlukan penelitian lanjutan untuk

memastikan peran modulasi imun ini secara lebih konklusif.⁷

Selain fenol, ekstrak *P. niruri* juga mengandung senyawa aktif lain seperti alkaloid, terpenoid, lignan, dan tanin yang diduga berkontribusi terhadap aktivitas imunomodulator. Namun, mekanisme molekuler dari masing-masing senyawa terhadap infeksi TB belum sepenuhnya terelucidasi dan menjadi ruang eksplorasi riset selanjutnya.^{7,27}

Peran Hypophyllanthin (HYP) dan Niranthin (NIR)

Hypophyllanthin (HYP) dan Niranthin (NIR) merupakan dua senyawa aktif dalam *Phyllanthus niruri* yang berkontribusi dalam menekan proses inflamasi. Studi menunjukkan bahwa HYP dan NIR dapat menghambat produksi mediator proinflamasi seperti PGE2, TNF- α , dan IL-1 β melalui penghambatan ekspresi gen dan protein COX-2. COX-2 adalah enzim yang mengkatalisis perubahan asam arakidonat menjadi PGE2; sehingga penghambatan jalur ini turut menekan proses inflamasi.²¹

Lebih lanjut, HYP dan NIR juga memengaruhi jalur pensinyalan inflamasi dengan menekan aktivitas NF- κ B melalui penghambatan fosforilasi NF- κ B dan stabilisasi I κ B. HYP juga menghambat fosforilasi jalur MAPK, termasuk JNK, ERK, dan p38. Sementara itu, NIR menunjukkan penghambatan terhadap JNK dan ERK, namun tidak memengaruhi p38. Efek-efek ini mendukung potensi HYP dan NIR sebagai kandidat antiinflamasi yang relevan dalam konteks peradangan akibat infeksi kronis seperti TB.²¹

Potensi Sinergis dengan Terapi TB Konvensional

Efek Hepatotoksik Obat Anti TB

Pengobatan TB secara konvensional berbasis terapi antimikroba jangka panjang seperti yang direkomendasikan WHO, yaitu

kombinasi 2RHZE/4RH (dua bulan Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol dilanjutkan empat bulan Rifampisin dan Isoniazid). Meskipun efektif, regimen ini memiliki risiko efek samping hepatotoksik yang cukup tinggi. Diperkirakan sekitar 11% pasien TB mengalami gangguan fungsi hati yang dapat memaksa penghentian terapi. Hepatotoksitas terutama disebabkan oleh Rifampisin (RIF), Isoniazid (INH), dan Pirazinamid (PZA), dan dapat memicu mulai dari gangguan fungsi ringan hingga gagal hati akut. Oleh karena itu, adanya agen pelindung hati (hepatoprotektif) yang aman dan efektif menjadi sangat penting dalam mendukung keberhasilan pengobatan TB.^{4,5}

Aktivitas Hepatoprotektif *Phyllanthus niruri*

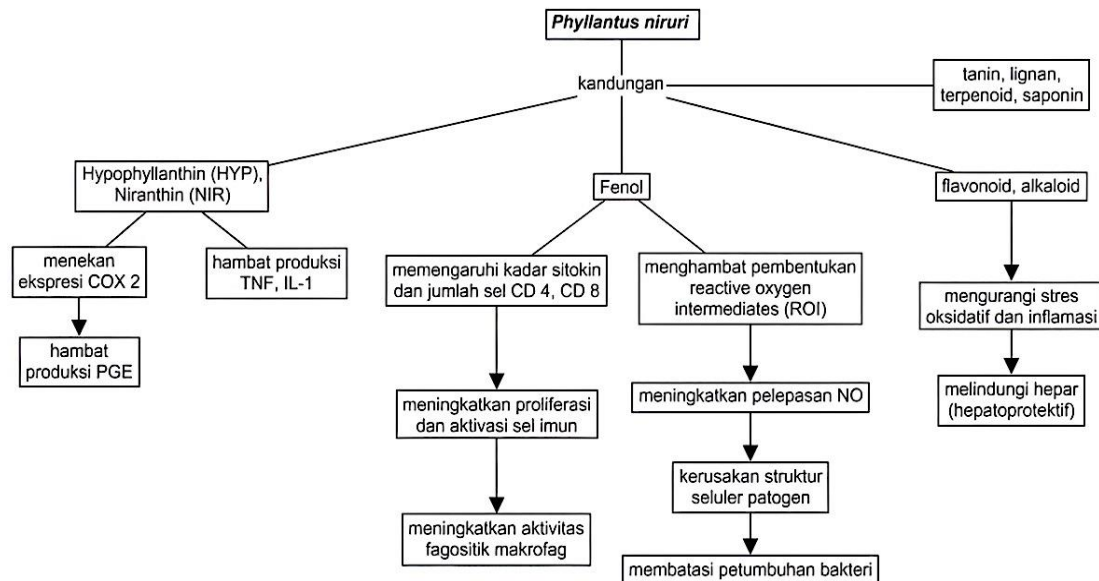
Hepar merupakan organ penting yang bertugas menyaring racun dan memetabolisme berbagai zat dalam tubuh. Penelitian menunjukkan bahwa *Phyllanthus niruri* memiliki berbagai senyawa bioaktif, termasuk flavonoid dan alkaloid, yang dapat membantu melindungi hepar dari kerusakan dan mendukung kesehatan hepar secara menyeluruh. Senyawa-senyawa ini bekerja dengan mengurangi stres oksidatif, inflamasi, dan kerusakan hepar.⁶

Ezzat, dkk pada tahun 2020 melakukan studi mengenai efek hepatoprotektif dari ekstrak *Phyllanthus niruri* melalui uji in vivo dan in vitro. Pada pemeriksaan histopatologis, tampak perbaikan struktur seluler hepar dengan pengurangan kerusakan seperti nekrosis dan degenerasi. Hasil uji menunjukkan perlindungan signifikan terhadap terhadap hepatotoksitas yang diinduksi pada sel hepatik dan tikus wistar dengan mengurangi aktivitas aspartat transaminase (ALT) dan alanin transaminase (AST), yaitu enzim yang berkorelasi terhadap gangguan hepar. Kedua enzim ini harus dijaga pada kadar normal, kenaikannya seringkali digunakan

sebagai indikator adanya gangguan hepar akut atau kronis.¹⁷

Phyllanthus niruri juga bekerja dengan menjaga kadar *Glutathione* (GSH) dalam bentuk tereduksinya, dan mengembalikan kadar *Superoxide Dismutase* (SOD), yaitu enzim antioksidan penting yang melindungi sel dari kerusakan akibat radikal

superoksida ke kondisi normal. Efek ini disebabkan oleh sifat fenolik yang dimiliki senyawa-senyawa *Phyllanthus niruri*, yang memberikan potensi sebagai agen antioksidan.¹⁷ Dengan demikian, konsumsi *Phyllanthus niruri* bersamaan dengan OAT dinilai aman dan justru memberi nilai tambah sebagai hepatoprotektif.



Gambar 3. Kandungan Immunomodulator pada *Phyllanthus niruri*

Kombinasi *Phyllanthus niruri* dengan Molekul Lain

Kombinasi *Phyllanthus niruri* dengan molekul lain diketahui dapat meningkatkan efektivitas imunomodulasi dan aktivitas biologisnya. Misalnya, studi yang dilakukan oleh Balkrishna et al. (2022) menemukan bahwa formulasi herbal yang mengandung *P. niruri* bersama *Boerhavia diffusa* dan *Solanum nigrum* memiliki efek hepatoprotektif yang lebih tinggi dibandingkan dengan *P. niruri* saja.

Kombinasi *P. niruri* dengan molekul farmasi lain juga telah dievaluasi dalam konteks terapi tuberkulosis. Studi oleh Amin et al. (2017) menemukan bahwa ketika dikombinasikan dengan terapi standar RHZE (Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, dan Etambutol), ekstrak *P. niruri* dapat mempercepat konversi sputum

dan meningkatkan efektivitas pengobatan tanpa menambah risiko efek samping.⁸

Efek Samping Pengobatan

Terkait dengan efek samping pengobatan, studi oleh Amin et al. (2017) melaporkan bahwa penambahan ekstrak *P. niruri* dalam terapi tuberkulosis tidak menyebabkan peningkatan signifikan dalam kejadian efek samping, yang menunjukkan keamanannya sebagai terapi ajuvan.⁸

Keterbatasan dan Saran Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dicermati. Pertama, mekanisme molekuler spesifik dari senyawa aktif *Phyllanthus niruri* dalam memodulasi respons imun pada pasien tuberkulosis paru belum sepenuhnya dijelaskan secara in vivo maupun in vitro.

Selain itu, variasi dosis, bioavailabilitas, serta kemungkinan interaksi farmakologis antara *Phyllanthus niruri* dan regimen OAT belum dianalisis secara komprehensif. Keterbatasan ini memberikan ruang untuk eksplorasi ilmiah yang lebih mendalam di masa mendatang.

Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi mekanisme aksi biologis dari senyawa aktif *Phyllanthus niruri* pada pasien tuberkulosis paru, baik melalui pendekatan molekuler, imunologis, maupun farmakodinamik. Studi lanjutan juga perlu mempertimbangkan uji klinis dengan desain terkontrol untuk menentukan dosis optimal, efikasi sebagai adjuvan, serta potensi efek samping atau interaksi dengan terapi standar. Pemahaman ini akan menjadi dasar penting dalam mengembangkan fitoterapi berbasis *Phyllanthus niruri* yang aman dan efektif untuk mendukung pengobatan tuberkulosis paru.

KESIMPULAN

Phyllanthus niruri memiliki potensi sebagai imunomodulator yang mendukung pengobatan tuberkulosis paru. Kandungan fitokimianya seperti fenol, alkaloid, terpenoid, lignan, tanin, HYP, dan NIR terbukti mampu meningkatkan respons imun tubuh. Mekanisme ini berkontribusi dalam memperlambat progresi penyakit dan memberikan efek hepatoprotektif, tanpa menggantikan peran utama obat anti tuberkulosis (OAT). Dengan demikian, *Phyllanthus niruri* berpotensi dikembangkan sebagai adjuvan dalam terapi standar TB paru.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh penulis dan peneliti yang karya ilmiahnya menjadi rujukan dalam studi ini. Ucapan terima kasih juga kami tujukan kepada Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah Jakarta atas segala bentuk

dukungan, baik secara moral, akademik, maupun fasilitas, yang memungkinkan terselenggaranya penelitian ini dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Organization for Animal Health. Global Tuberculosis Report. January. 2023.
2. Robbins SL. Basic Pathology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019.
3. Davies PDO, Lalvani A, Thillai M. Clinical Tuberculosis: A Practical Handbook. 6th ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. doi:10.1201/b20755.
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis. Jakarta: PDPI; 2021.
5. Banjuradja I, Singh G. Mekanisme hepatotoksisitas dalam tatalaksana tuberkulosis pada gangguan hati. Indones J Chest. 2020;7:55–64.
6. Ramya V, Kumari CA, Priya PB. Unlocking the power of *Phyllanthus niruri* - Nature's hidden gem. Chron Bioresour Manag. 2023;7:85–7.
7. Putri DU, Rintiswati N, Soesatyo MHNE, Haryana SM. Immune modulation properties of herbal plant leaves: *Phyllanthus niruri* aqueous extract on immune cells of tuberculosis patient - in vitro study. Nat Prod Res. 2017;32(4):463–7.
8. Amin Z, Wulandari SA, Prasetyo A, Soesatyo MHNE, Haryana SM. Faster sputum conversion with addition of *Phyllanthus niruri* extracts to standard anti-tuberculosis therapy: A double-blind randomized controlled trial. Indones J Chest. 2017;3:81–9.
9. Denise L, Soesatyo M, Rintiswati N. Aktivitas imunomodulator ekstrak akua *Phyllanthus niruri* (herba meniran) pada penderita tuberkulosis – studi in vitro. Indones J Chest. 2016.
10. 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 Pac J Trop Dis. 2017;7(3):132–40.
11. Shilpa V, Kumar S, Arora N, Sharma B. In vitro immunomodulatory, antifungal, and antibacterial screening of *Phyllanthus niruri* against human pathogenic microorganisms. Environ Dis. 2018;3(3):63.
12. Aldi Y, Novelin F, Handayani D. Aktivitas beberapa subfraksi herba meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) terhadap aktivitas dan kapasitas fagositosis makrofag. Sci J Farm Kesehat. 2015;5:92.
13. Wahjuni RS. Effectiveness of Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) as immunomodulation on lymphocyte of broiler infected with enterotoxin *Escherichia coli* resistant antibiotics. J Vokasi Indones. 2017;5.
14. Hutomo S, Putri DU, Suryanto YI, Susilowati H. Potential immunomodulatory activity of *Phyllanthus niruri* aqueous extract on macrophage infected with *Streptococcus sanguinis*. Dent J. 2018;51(3):124–8.
15. Murugesan S, Kottekad R, Somasundaram A, Rajaram R. Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytocompounds of Ayurvedic medicinal plants – *Emblica officinalis*, *Phyllanthus niruri* Linn., and *Tinospora cordifolia* – A molecular docking and simulation study. Comput Biol Med. 2021;136:104683.
16. Jeje TO, Iwalewa EO, Okunrobo LO, Ayodele MJ. Antiplasmodial and interferon-gamma-modulating activities of the aqueous extract of stone breaker (*Phyllanthus niruri* Linn.) in malaria infection. Parasitol Int. 2023;97:102596.
17. Ezzat MI, El Senousy AS, El-Toumy SA, El Sayed AM, El-Mekkawy S, Singab ANB. In-depth hepatoprotective mechanistic study of *Phyllanthus niruri*: In vitro and in vivo studies and its chemical characterization. PLoS One. 2020;15(5):e0231792.
18. Balkrishna A, Lochab S, Varshney A. Livogrit, a herbal formulation of *Boerhavia diffusa*, *Phyllanthus niruri* and *Solanum nigrum*, reverses thioacetamide-induced hepatocellular toxicity in zebrafish model. Toxicol Rep. 2022;9:1056–64.
19. Balkrishna A, Joshi H, Arya N, Varshney A. Polyherbal medicine Divya Sarva-Kalp-Kwath ameliorates persistent carbon tetrachloride-induced biochemical and pathological liver impairments in Wistar rats and HepG2 cells. Front Pharmacol. 2020;11:594517.
20. Shanmugam B, Bupesh G, Kumar BP, Saran S. Exploratory studies of (-)-Epicatechin, a bioactive compound of *Phyllanthus niruri*, on the antioxidant enzymes and oxidative stress markers in D-galactosamine-induced hepatitis in rats. Pharmacogn Mag. 2017;13(Suppl 2):S56–62.
21. Harikrishnan H, Jantan I, Haque MA, Kumolosasi E. Anti-inflammatory effects of hypophyllanthin and niranthin through downregulation of NF- κ B/MAPKs/PI3K-Akt signaling pathways. Inflammation. 2018;41(3):984–95.
22. Sutrisna E, Maryati, Wahyuni S, Azizah ST. Anti-inflammatory effect of *Phyllanthus niruri* L. from Indonesia (Pre-clinical study). Pharmacogn J. 2019;11(6):1347–50.
23. Ghosh ABM, Banerjee A, Chattopadhyay S. An insight into the potent medicinal plant *Phyllanthus amarus* Schum. and Thonn. Nucleus. 2022;65:1–10.
24. Hidanah S, Ansori ANM, Fadholly A. Immunomodulatory and antioxidant activities of *Phyllanthus niruri* L. extract against laying hens infected by *Escherichia coli*. Res J Pharm Technol. 2020;13(5):2246–50.
25. Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*. Nat Rev Microbiol. 2022;20:750–66.

26. Pisoschi AM, Pop A, Negulescu GP, Pisoschi CG, Vlase L, Serban AI. Comprehensive and critical view on the anti-inflammatory and immunomodulatory role of natural phenolic antioxidants. *Eur J Med Chem.* 2024;265:116075.
27. Giribabu N, Karim K, Sattar SA, Reddy P, Salleh N. Aqueous extract of *Phyllanthus niruri* leaves displays in vitro antioxidant activity and prevents the elevation of oxidative stress in the kidney of streptozotocin-induced diabetic male rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:834815.