

Review Article

Potential Effect of Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) and Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) as Immunomodulator

Potensi Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dan Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) sebagai Immunomodulator

Tias Pramesti Griana*

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

*Corresponding author: Tias Pramesti Griana | Email: tiaspram_esti@kedokteran.uin-malang.ac.id

Received: 8 August 2019; Revised: 22 August 2019; Accepted: 25 September 2019; Published: 29 September 2019

Abstract: The immune system functions to protect the body from pathogens and cure disease. Even a mild infection will have a bad effect if the host's immune system is not working properly. Modification of the immune response functions to increase and decrease the immune response to overcome disease known as immunomodulation. Immunomodulators are used either as a prevention or treatment of various diseases related to immune disorders. Immunomodulatory drugs change the immune system response by increasing (immunostimulating) or decreasing (immunosuppressive) antibody production. Immunostimulators are given to increase the immune response to infectious diseases, immunodeficiency (e.g. AIDS) and cancer. Immunosuppressive drugs are used to reduce the immune response to transplanted organs and treat autoimmune diseases. The use of medicinal plants to treat various diseases has shown minimal side effects. Natural compounds that are produced from the metabolism of medicinal plants are known to affect the immune system, both the function and production of immune cells, as well as antibody secretion. Indonesia is one of the countries that has used plants as traditional medicine since ancient times. Indonesia 7,000 species of medicinal plants that have been studied to address health problems. Among the medicinal plants that have been studied are Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) and Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) which have been shown to cure various diseases. This review article describes the potential of native Indonesian medicinal plants, namely Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) and Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) as immunomodulators.

Keywords : *Calotropis gigantea* (L.); *Centella asiatica* (L.) Urban; Cytokine; Immunomodulator

Abstrak: Sistem imun berfungsi untuk melindungi tubuh dari serangan patogen dan menyembuhkan penyakit. Bahkan infeksi ringan akan menghasilkan efek yang buruk bila sistem imun host tidak bekerja dengan baik. Modifikasi respon imun berfungsi untuk meningkatkan dan menurunkan respon kekebalan untuk mengatasi penyakit dikenal sebagai imunomodulasi. Immunomodulator digunakan baik sebagai pencegahan atau pengobatan dari berbagai penyakit yang berhubungan dengan gangguan kekebalan tubuh. Obat imunomodulator mengubah respon sistem imun dengan meningkatkan (imunostimulator) atau penurunan (imunosupresif) produksi antibodi. Immunostimulator diberikankan untuk meningkatkan respon imun terhadap penyakit infeksi, imunodefisiensi (misalnya AIDS) dan kanker. Obat immunosupresif digunakan untuk mengurangi respon imun terhadap organ yang ditransplantasikan dan mengobati penyakit autoimun.

Penggunaan tanaman obat untuk mengatasi berbagai penyakit telah menunjukkan efek samping yang minimal. Senyawa alami yang dihasilkan dari metabolisme tanaman obat diketahui mempengaruhi sistem kekebalan tubuh, baik fungsi dan produksi sel imun, maupun sekresi antibodi. Indonesia merupakan salah satu negara yang telah menggunakan tanaman sebagai obat tradisional sejak zaman dahulu. Indonesia 7.000 spesies tanaman obat yang telah diteliti untuk mengatasi masalah kesehatan. Diantara tanaman obat yang telah diteliti adalah Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dan Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) yang telah dibuktikan dapat menyembuhkan berbagai penyakit. Artikel review ini menjelaskan potensi tanaman obat asli Indonesia, yaitu Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) and Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) sebagai imunomodulator.

Kata kunci : *Calotropis gigantea* (L.); *Centella asiatica* (L.) Urban; Imunomodulator; sitokin.

1. PENDAHULUAN

Sistem imun merupakan kemampuan tubuh untuk mengidentifikasi dan melawan mikroorganisme atau antigen berbahaya, dan menghambat kerusakan organ dan jaringan. Sistem imun tidak terbatas pada satu bagian tubuh saja. Sel induk (*stem cells*) dari sistem imun terbentuk di sumsum tulang sampai terjadi proses maturasi, atau dapat juga bermigrasi ke bagian organ tubuh yang berbeda untuk maturasi. Sebagian besar sel imun bersirkulasi ke seluruh tubuh, memberikan efek spesifik. Sistem imun memiliki dua mekanisme yang berbeda tetapi saling tumpang tindih, yaitu sistem pertahanan yang dimediasi antibodi (*humoral immunity*) dan sistem pertahanan yang dimediasi sel (*cellular immunity*) [1].

Pertahanan sistem imun tubuh memiliki banyak lapisan, dimana lapisan pertama adalah kulit sebagai penghalang invasi mikroba atau antigen ke dalam tubuh. Lapisan selanjutnya adalah faktor fisiologis, dimana suhu dan pH tubuh memberikan kondisi kehidupan yang tidak sesuai bagi patogen. Setelah patogen berhasil memasuki tubuh, mereka akan menghadapi sistem imun bawaan (*innate*) dan didapat (*adaptive*). Kedua sistem tersebut terdiri dari banyak sel, seperti sel limfosit, makrofag, neutrofil, *Natural Killer* (NK), dan limfosit T sitotoksik, dan molekul yang berinteraksi secara kompleks untuk mendeteksi dan menghilangkan patogen. Deteksi dan eliminasi bergantung pada ikatan kimiawi, dimana reseptor di permukaan membran sel imun akan berikatan secara kimiawi dengan patogen, sementara reseptor lainnya di membran sel berikatan dengan sel/molekul sistem imun lain, misalnya sitokin, untuk mengaktifkan pensinyalan kompleks yang memediasi respon imun [2].

Imunomodulator bekerja pada berbagai tingkat sistem imun tubuh. Oleh karena itu, berbagai jenis obat telah dikembangkan yang secara selektif menghambat atau mengintensifkan populasi dan subpopulasi sel imun. Imunomodulator menyebabkan perubahan yang dapat diukur dalam fungsi kekebalan tubuh. Imunomodulator mempengaruhi sel yang memproduksi mediator terlarut seperti sitokin [3]. Imunosupresan menghambat respon imun pada transplantasi organ dan penyakit autoimun seperti pemfigus, lupus [4] atau alergi [5], sedangkan imunostimulan meningkatkan respon imun pada penyakit menular, tumor, imunodefisiensi primer atau sekunder, dan perubahan transfer antibodi [6]. Penyakit autoimun muncul dengan gejala dan tanda yang bervariasi tergantung pada jenis penyakit dan individu yang terkena. Misalnya, pada seorang individu dapat menderita lupus pada kulit dan persendian, sedangkan pada organ ginjal dan paru-parunya terkena penyakit autoimun jenis lain [7].

Kerja imunomodulator bisa spesifik atau tidak spesifik. Aksi spesifik imunomodulator mempengaruhi sistem imun karena adanya antigen atau imunogen tertentu, dengan spesifitas yang selektif terhadap respon imun [3]. Imunomodulasi bersifat selektif ketika stimulasi diterjemahkan sebagai reaksi imun terhadap satu atau beberapa antigen, misalkan respon terhadap pemberian vaksin [8]. Aksi non spesifik imunomodulator digunakan untuk merangsang atau menekan respons imun, tanpa mengarahkan aktivitas sel yang distimulasi ke antigen tertentu. Mereka dibagi menjadi tiga jenis: tipe I, bekerja pada sistem kekebalan normal; tipe II, bekerja pada sistem imun yang tertekan; dan tipe III, bekerja pada sistem imun yang berfungsi normal dan immunosupresi [3].

Sitokin adalah sekelompok besar glikoprotein atau protein ekstraseluler yang terlarut. Sitokin diklasifikasikan berdasarkan homologi struktural dari reseptor (misalnya, *interleukine* (IL), *interferon* (IFN), *tumor necrosis factor* (TNF) dan *chemokine*). Sitokin berperan penting dalam aktivitas sistem imun bawaan dan adaptif dalam respon peradangan, pertumbuhan dan diferensiasi sel, kematian sel, angiogenesis, dan penyembuhan luka [9].

Sejak zaman dahulu, obat-obatan alami merupakan pengobatan yang memiliki efek samping minimal. Ada ribuan senyawa alami yang diketahui mempengaruhi sistem kekebalan tubuh, baik mempengaruhi fungsi sel imun, maupun mempengaruhi sekresi antibodi untuk mengendalikan antigen dan memelihara homeostasis sistem kekebalan [10]. Modulasi sekresi sitokin menawarkan pendekatan baru dalam pengobatan berbagai penyakit. Strategi modulasi ekspresi sitokin dimungkinkan melalui penggunaan obat-obatan herbal. Obat herbal yang dikenal sebagai imunomodulator, dapat mengubah aktivitas fungsi imun melalui regulasi dinamis dari sitokin. Sehingga hal ini dapat menjelaskan efek herbal pada sistem imun dan jaringan lain [11].

Penggunaan obat tradisional/herbal baik di negara berkembang maupun negara maju semakin meningkat. Obat herbal Indonesia yang disebut "Jamu" telah banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia untuk kesehatan dan menyembuhkan penyakit sejak berabad-abad yang lalu [12]. Indonesia memiliki sekitar 400 etnis (etnis dan sub etnis) dimana masing-masing etnis dan sub etnis memiliki pengetahuan pengobatan tradisional [13]. Indonesia dikenal sebagai pusat keanekaragaman hayati (*Biodiversity*) terbesar kedua di dunia, setelah Brazil. Sekitar 30.000 spesies tumbuhan diketahui berada di Indonesia dan 7.000 di antaranya diduga memiliki khasiat sebagai obat. Kekayaan keanekaragaman hayati ini telah diteliti, dikembangkan dan digunakan untuk meningkatkan kesehatan dan tujuan ekonomi, dengan tetap menjaga keberlanjutannya [14].

Berbagai tanaman obat asli Indonesia telah dieksplorasi manfaatnya bagi kesehatan melalui penelitian baik secara invitro maupun invivo. Didalam artikel review ini, kami menjelaskan potensi tanaman obat yang telah diteliti, diantaranya Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dan Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)), sebagai imunomodulator berdasarkan pengaruh senyawa metabolit sekunder yang dimiliki oleh masing-masing tanaman tersebut terhadap sitokin melalui studi literatur.

2. METODE PENULISAN

Metode penulisan artikel review ini adalah dengan studi literasi dari berbagai artikel jurnal yang di eksplorasi dari ncbi, PubMeb, dan sumber jurnal lainnya di internet yang membahas tentang imunomodulator dari tanaman *Centella asiatica* (L.) Urban dan *Calotropis gigantea* (L.). Kata kunci pencari yang digunakan adalah *immunomodulator*, *cytokine*, *innate immunity*, *adaptive immunity*,

Centella asiatica (L.) Urban, *Calotropis gigantea* (L.), dan *herbs as immunomodulator, cytokine release from innate immune cells, cytokine release from adaptive immune cells, Centella asiatica* (L.) Urban *upregulated/downregulated cytokine, Calotropis gigantea* (L.) *upregulated/downregulated cytokine*. Pencarian jurnal ilmiah mengenai penelitian tanaman obat yang dibahas dalam artikel review ini mencakup penelitian seluruh bagian tanaman.

3. DISKUSI

3.1. Sitokin yang Berperan dalam Imun Bawaan

Sitokin yang dilepaskan dari sel imun bawaan memainkan peran kunci dalam regulasi respon imun. Sitokin dalam proses ini merupakan sumber pengaturan sinyal yang akan menginisiasi dan membatasi respons inflamasi terhadap patogen dan cedera [15]. Produksi dan pelepasan sitokin dari sel imun bawaan merupakan respons penting terhadap peradangan dan infeksi di dalam tubuh. Sel imun bawaan terdiri dari populasi sel leukosit seperti sel dendritik, neutrofil, sel *Natural Killer*, monosit, eosinofil, basofil, sel mast dan makrofag. Sel-sel ini berada di garis depan pertahanan imun, mengendalikan invasi oportunistik oleh berbagai patogen virus, jamur, bakteri, dan parasite. Sebagian sel imun melepaskan sejumlah besar sitokin dan kemokin untuk berkomunikasi dengan sel lain dan dengan demikian mengatur tanggapan kekebalan [16]. Sitokin terlarut yang disekresikan oleh sel imun bawaan termasuk diantaranya TNF- α , IFN- γ , interleukin IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-16, IL-18, dan *transforming growth factor* (TGF)- β . Pelepasan sitokin dapat langsung dibangkitkan oleh reseptor imunoglobulin atau komplemen yang dimediasi oleh sinyal dari patogen melalui beragam reseptor seluler [15]. Meskipun banyak penelitian menjelaskan jalur pensinyalan terperinci yang diinduksi oleh sitokin dan reseptor spesifiknya, hanya ada sedikit informasi tentang mekanisme yang mengontrol pelepasan sitokin dari jenis sel yang berbeda. Agar sistem kekebalan berfungsi dengan tepat, sintesis dan pelepasan sitokin harus diatur secara berurutan. Kaskade sitokin dilepaskan oleh sel imun pada awalnya meningkatkan respons inflamasi atau alergi. Sitokin proinflamasi juga berfungsi untuk merekrut dan mengaktifkan limfosit T dan sel lain untuk meningkatkan respons imun adaptif [17].

3.2. Sitokin yang Berperan dalam Imun Adaptif yang Berhubungan dengan Tumor dan Fibrosis

Setelah adanya induksi dari sistem imun bawaan terhadap adanya patogen atau kelainan seluler, sistem imun adaptif merespons dengan mengaktifkan limfosit B dan T yang spesifik terhadap antigen [18]. Sitokin dan mediator lain memainkan peran penting dalam proses ini dan, tidak hanya mengaktifkan populasi sel bawaan tetapi juga mendorong respons imun adaptif ke jalur diferensiasi yang berbeda, yang pada akhirnya menentukan jenis respon efektor yang dihasilkan terhadap patogen [19]. Sitokin (termasuk diantaranya IL-12 dan IFN γ) diketahui bekerja untuk merangsang respon imun sel limfosit T tipe Th1, yang peran utamanya melindungi host dari patogen intraseluler. Tetapi sitokin juga dapat merangsang respon Th2 yang terlibat dalam perlindungan terhadap patogen ekstraseluler, seperti cacing (termasuk didalamnya IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13). Lingkungan mikro sitokin juga mempengaruhi populasi sel bawaan, termasuk makrofag, neutrophil, sel NK, dan, merangsang diferensiasi sel dendritik. Sel dendritik dapat meregulasi diferensiasi sel Th1 atau Th2 dengan sifat yang berbeda sehingga memberikan respon terhadap imun adaptif [20].

Sel limfosit T mengatur aktivitas sel limfosit T sendiri, sel limfosit B, dan sel lain yang berpartisipasi dalam respons imun. Sel limfosit T menginisiasi sel limfosit B untuk memproduksi antibodi, dan juga merupakan efektor bagi imunitas yang dimediasi antigen sel spesifik (*cell-mediated immunity*/CMI). CMI berperan penting dalam mengeliminasi sel yang terinfeksi patogen, yang bereplikasi secara intraseluler (misalnya virus dan mikroba), dan sel yang menunjukkan diferensiasi menyimpang (misalnya neoplasma). CMI juga menghancurkan sel alogenik (respon penolakan cangkok sel). Selain itu, CMI terlibat dalam respons autoimun seluler, serta reaksi alergi tipe IV terhadap obat-obatan dan dermatitis kontak [21]. Reseptor sel limfosit T

(*T cell receptors*/TCR) berupa kompleks protein yang terikat pada membran sel dan tidak disekresikan secara utuh dalam bentuk terlarut. TCR mengenali fragmen protein (peptida) atau antigen glikoprotein yang ada di dalam ikatan dengan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) pada permukaan sel penyaji antigen (*antigen-presenting cells*/APC) [22]. Respon sel limfosit T diprakarsai oleh APC. Sel dendritik adalah kelas utama dari APC [23]. Sel dendritik dibagi menjadi sub tipe utama yaitu *plasmacytoid dendritic cell* (pDC) dan *conventional dendritic cell* (cDC). Kedua sub tipe ini akan dibagi lagi berdasarkan ekspresi penanda permukaan, morfologi, distribusinya di jaringan, dan jenis sitokin yang diproduksi. Sel dendritik yang berbeda akan memberikan respon berbeda dalam stimulasi sel limfosit T [24].

Tumor sering muncul di jaringan yang mengalami peradangan kronis. Contohnya kanker lambung yang terkait dengan infeksi kronis *Helicobacter*, kanker usus besar yang dipicu kolitis kronis dan kanker paru akibat bronkitis kronis paru-paru perokok [25]. Peningkatan regenerasi jaringan sebagai respon terhadap kerusakan sel selama inflamasi atau infeksi kronis menyebabkan terjadinya proliferasi sel epitel, yang dapat menyebabkan kemungkinan peningkatan mutasi [26]. *Radical Oxygen Spesies* (ROS) yang dilepaskan oleh sel inflamasi dapat meningkatkan mutasi pada epitel silindris yang berproliferasi. Angiogenesis mendukung kondisi yang baik untuk pembentukan tumor dan respon molekul inflamasi [27]. Beberapa sitokin terkait dengan peradangan yang memicu tumor, seperti TNF- α , TGF- β , IL-6 dan IL-23 [28].

Perubahan karakteristik genetik sel tumor menghasilkan sejumlah antigen tumor yang memungkinkan sistem kekebalan untuk membedakan sel tumor dari sel normal [29]. Proses adaptif ini dipicu oleh pengenalan spesifik sel kanker oleh sel limfosit T, yang mengarah pada produksi sitokin pengaktif kekebalan tubuh. Bertentangan dengan ini, sel tumor juga dapat mengembangkan mekanisme yang digunakan untuk menghindari imunitas *host*. Sel kanker kemudian menghambat mekanisme yang dikembangkan sel imun, untuk membatasi respon inflamasi dan sistem imun, sehingga sel kanker dapat melindungi diri dari serangan sel limfosit T. Hal ini disebut sebagai resistensi imun adaptif, yaitu proses di mana kanker mengubah fenotipnya sebagai respon untuk menghindari respon imun sitotoksik atau pro-inflamasi [30].

Tumour-associated antigens (TAA) adalah salah satu pemicu mendasar dari respon imun terhadap sel kanker. TAA akan mengaktifkan respon sel T melalui ikatan MHC. Meskipun TAA muncul dengan mekanisme yang berbeda, mereka semua disajikan ke sel T melalui MHC kelas I atau II pada APC. Hal ini akan memicu aktivasi sel T untuk mengekspresikan molekul *co-stimulator* serta mensekresi kemokin dan sitokin. Efek selanjutnya akan mendorong perluasan diferensiasi klonal sel T serta perekrutan sel efektor imun lainnya (termasuk komponen sistem kekebalan bawaan). Sel T CD4, yang dikenal sebagai sel T *helper*, mengeluarkan sitokin dan kemokin yang mengatur berbagai aspek tanggapan kekebalan. Sel T CD4 Th1 mengaktifkan sel T CD8, mendukung kekebalan seluler. Sel T CD4 Th2 bekerja pada sel B, mendukung imunitas humoral. Sel T CD8, yang bersifat sitotoksik, diaktifkan baik dengan presentasi langsung antigen, melalui MHC kelas I, atau melalui aktivasi yang dimediasi sel T CD4. Akhirnya, sel tumor dihancurkan secara langsung oleh mekanisme sitotoksitas yang dimediasi sel, serta secara tidak langsung oleh mekanisme sitotoksitas yang dimediasi oleh antibodi [31].

Sitokin juga berperan sebagai kunci dalam proses terjadinya fibrosis pada organ (misalkan sirosis hepar dan fibrosis paru sistik) bahkan keloid pada kulit, akibat kegagalan dari perbaikan jaringan yang mengalami cedera kronis. Fibrosis adalah masalah kesehatan yang penting dan prinsip patogenetiknya masih belum diketahui. Fibrosis adalah hasil akhir dari berbagai penyakit kronis yang mendasari kerusakan sel dengan disertai kegagalan perbaikan jaringan menjadi normal, sehingga terjadi pembentukan matriks ekstraseluler yang berlebihan dengan proliferasi dan aktivasi miofibroblas. Jaringan fibrotik selalu disusupi oleh sel imun mononuclear dengan profil sitokin yang menunjukkan karakteristik pro-inflamasi dan pro-fibrotik [32]. Makrofag yang diaktifkan mengatur pergantian matriks ekstraseluler melalui pelepasan kemokin, sitokin, ROS dan faktor pertumbuhan serta enzim pendegradasi matriks ekstraseluler. Salah satu aktifator sel mononuclear dan fibroblas yang paling menonjol adalah fragmen hyaluronan, yang tidak hanya menginduksi ekspresi berbagai sitokin (IL-1, IL-12, dan TNF- α), kemokin (MIP-1A, MCP-1, IL-8)

dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), tetapi juga memicu ekspresi dan sekresi *macrophage-derived matrix metalloproteinases* (MMP), yaitu enzim yang mendegradasi matriks ekstraseluler [33]. Sel *mast* juga berperan dalam fibrosis dengan mensekresi triptase yang berkontribusi pada kerusakan jaringan ikat. Sebagai konsekuensi dari aktivasi pro-kolagenase dan induksi kaskade MMP, jaringan ikat menjadi lebih mudah ditembus untuk infiltrasi leukosit selama inflamasi. Selain itu, triptase secara tidak langsung menginduksi proliferasi fibroblas dengan merangsang sintesis siklooksigenase dan prostaglandin [34,35].

Sel Natural Killer (NK) memiliki peran sebagai anti-fibrotik dalam beberapa sistem model fibrosis. Penghambatan fibrosis hati juga dimediasi oleh IFN- γ melalui jalur pensinyalan faktor transkripsi STAT1 [36]. IFN- γ menghambat produksi sitokin TGF- β 1 pro-fibrotik baik *in vivo* maupun *in vitro* [37]. Sitokin yang dihasilkan oleh Th1 dan Th2 memainkan peran yang berlawanan dalam fibrosis. Sitokin IL-4 dan IL-13 dari sel Th2 sangat pro-fibrotik, sedangkan sitokin IFN γ dan IL-12 dari sel Th1 menekan perkembangan fibrosis jaringan [38]. Beberapa penelitian menunjukkan tingkat sitokin dari sel Th2 yang tinggi dalam berbagai penyakit fibrotik, termasuk sklerosis sistemik, fibrosis paru idiopatik, dan enkapsulasi benda asing [39]. Hasil pencarian literatur tentang macam-macam sitokin dan perannya didalam sistem imun, baik bawaan maupun adaptif, dapat dilihat dalam Tabel 1.

Tabel 1. Sitokin yang berperan dalam imunitas bawaan dan adaptif yang berhubungan dengan kanker dan fibrosis

Sitokin	Sel yang memproduksi	Fungsi
TNF α	• Limfosit	• Inflamasi lokal (15)
	• Makrofag	• Permeabilitas membran (15)
	• Monosit	• Perubahan panas tubuh (15)
	• Sel NK	• Meningkatkan pertumbuhan sel tumor (25)
	• Mastosit	• Mempengaruhi sel stroma dan meningkatkan metastasis sel kanker (25)
		• Meningkatkan angiogenesis (25)
		• Mengganggu fungsi sel NK, limfosit T sitotoksik dan makrofag (25)
• Memicu jalur pensinyalan yang terlibat dalam peradangan, proliferasi, dan apoptosis (40)		
• Mengaktivasi <i>Hepatic Stelate Cell</i> (HSC) menjadi miofibroblas fibrogenik (41)		
• Menekan ekspresi gen kolagen- α 1 (I) dalam kultur fibroblas (42)		
IFN γ	• Limfosit	• Menginduksi SLA I dan SLA II (15)
	• Sel NK	• Presentasi antigen (20)
		• Menstimuli eosinofil menghasilkan kemokin (CCL5/ RANTES) (20)
		• Membantu efektivitas penyembuhan luka dalam proses inflamasi (32)
		• Menghambat produksi sitokin TGF- β 1 pro-fibrotik (37)
		• Menghambat migrasi fibroblas (44)
• Menghambat diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas (44)		
IL-1 β	• Makrofag	• Mediator inflamasi dan respon host terhadap infeksi (15)
		• Meningkatkan temperatur/suhu tubuh (15)
		• Mengaktivasi limfosit T dan makrofag (15)
		• Menstimulasi sintesis kolagen (43)
<i>Lanjutan Tabel 1..</i>		• Memicu proliferasi fibroblas (43)

IL-2	<ul style="list-style-type: none"> • Limfosit T 	<ul style="list-style-type: none"> • Menginduksi pertumbuhan sel B (45) • Mengaktivasi monosit dan sel NK (45)
IL-4	<ul style="list-style-type: none"> • Basofil • Makrofag • Limfosit T 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamasi akibat alergi (15) • Mengganggu perbaikan jaringan (32) • Merangsang respon Th2 untuk melindungi host dari patogen ekstraseluler (misalnya cacang) (20) • Memicu sel T naif untuk berkembang menjadi sel Th2 (20) • Merangsang pertumbuhan sel Th2 yang terdiferensiasi (20) • Mengaktivasi makrofag pro-fibrotik untuk berproliferasi dan terakumulasi di jaringan (46)
IL-5	<ul style="list-style-type: none"> • Limfosit T 	<ul style="list-style-type: none"> • Merangsang respon Th2 untuk melindungi host dari patogen ekstraseluler (misalnya cacang) (20) • Mendorong pertumbuhan dan diferensiasi sel limfosit B (20) • Mengaktivasi eosinofil matur (20)
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • Makrofag • Limfosit 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengaktivasi limfosit T dan B (15) • Mempengaruhi sel stroma dan meningkatkan metastasis sel kanker (25) • Merangsang respon Th2 untuk melindungi host dari patogen ekstraseluler (misalnya cacang) (20)
IL-8	<ul style="list-style-type: none"> • Makrofag 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediator untuk rekrutmen neutrofil (47) • Menstimulasi migrasi makrofag (47) • Menginisiasi proliferasi dan motilitas <i>mesenchymal progenitor cells</i> (47)
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrofil • Makrofag 	<ul style="list-style-type: none"> • Menghambat inflamasi (25) • Menghambat pertumbuhan sel tumor (25) • Merangsang respon Th2 untuk melindungi host dari patogen ekstraseluler (misalnya cacang) (20) • Menurunkan produksi TGF-β di paru-paru (48)
IL-12	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrofil • Makrofag • Limfosit • 	<ul style="list-style-type: none"> • Diferensiasi limfosit (15) • Mengaktivasi sel NK (15) • Mengaktivasi sel limfosit T sitotoksik (25) • Mensupresi sel tumor melalui induksi IFN dan TGFβ (20) • Membantu efektivitas penyembuhan luka dalam proses inflamasi (32)
IL-13	<ul style="list-style-type: none"> • Limfosit T 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengganggu perbaikan jaringan (32) • Merangsang respon Th2 untuk melindungi host dari patogen ekstraseluler (misalnya cacang) (20) • Menstimulasi dan mengaktivasi TGF-β (49)
IL-15	<ul style="list-style-type: none"> • Sel dendritik 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamasi (15)
IL-16	<ul style="list-style-type: none"> • Limfosit T 	<ul style="list-style-type: none"> • Kemotaksis (50)
IL-17	<ul style="list-style-type: none"> • Limfosit T 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan angiogenesis (25)
IL-18	<ul style="list-style-type: none"> • Sel dendritik 	<ul style="list-style-type: none"> • Menginduksi produksi IFNγ (15) • Mengaktivasi sel NK (15)

Lanjutan Tabel 1..

TGFβ	<ul style="list-style-type: none"> • Limfosit T 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitotoksik terhadap sel kanker kolon (25) • Meningkatkan invasi sel tumor ke jaringan (25) • Mempengaruhi sel stroma dan meningkatkan metastasis sel kanker (25) • Mengganggu fungsi sel NK, limfosit T sitotoksik dan makrofag (25) • Menghambat sitokin pro-inflamasi (25) • Menghambat proliferasi limfosit T (25) • Menghambat aktivasi makrofag (25)
IL-23	<ul style="list-style-type: none"> • Sel dendritik • Makrofag 	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferasi sel limfosit T (25) • Menginduksi produksi IFNγ, IL-12 dan IL-17 (25) • Berperan pada inflamasi fase akhir (25)

3.3. Tanaman Obat Sebagai Imunomodulator

3.3.1. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) merupakan anggota dari famili tumbuhan Apiaceae (dahulu Umbelliferae), dan subfamili Mackinlayoideae. Tanaman dipindahkan dari subfamili Hydrocotyloideae sebagai hasil dari studi filogeni molekuler (51). Tanaman ini berasal dari daerah tropis Asia di anak benua India, Asia Tenggara, Malaysia dan Kepulauan Solomon, serta beberapa daerah beriklim sedang di Cina, Jepang, Korea dan Taiwan (52). Pegagan, tanaman liar menahun, yang banyak tumbuh di perkebunan, ladang, tepi jalan, serta pematang sawah. Tanaman ini berasal dari daerah Asia tropis, tersebar di Asia Tenggara termasuk Indonesia, India, Republik Rakyat Tiongkok, Jepang dan Australia, kemudian menyebar ke berbagai negara-negara lain (53). Di Indonesia, nama lokalnya dikenal sebagai pegagan, kaki kuda, *anantan gede*, *gagan-gagan*, *gang-gagan*, *kirok gatok*, *panegowan*, *rending*, *calingan rambat*, *kos tekosan*, *pagaga*, *tungke-tungke*, *papauiduh*, *pepiduh*, *piduh*, *puhe beta*, *kaki kuta*, *tete karo*, *tete kadho* (54).

Pegagan telah digunakan oleh masyarakat untuk penyembuhan luka, pengobatan kusta, lupus, bisul varises, eksim, psoriasis, diare, tukak lambung, demam, amenore, penyakit saluran kemih dan genital wanita dan juga untuk menghilangkan kecemasan dan meningkatkan kognisi pada gangguan neurodegeneratif (55). Pegagan juga dapat digunakan dalam perawatan penuaan kulit akibat sinar ultraviolet, selulit, striae dan efektif dalam meningkatkan pengobatan luka kecil, luka hipertrofik serta luka bakar, psoriasis dan scleroderma (56).

Ada tujuh kelompok utama senyawa terkandung didalam Pegagan : saponin, triterpenoid pentasiklik, sterol, *siskuitrpen*, turunan *eugenol*, *caffeoilquinic acid* dan flavonoid. Triterpenoid pentasiklik merupakan kandungan yang tertinggi, yang disebut juga sebagai *centelloids*, dimana kandungan terbanyak berupa saponin, asiatikosida and madekasosida, and aglikon, asam asiatik dan asam madekasik (57).

Penelitian yang dilakukan oleh Hashimet *et. al.*, menunjukkan bahwa ekstrak etanol *Centella asiatica* (L.) Urban meningkatkan sintesis kolagen tiga kali lipat dari sel fibroblas manusia dibandingkan dengan kontrol. *Centella asiatica* (L.) Urban memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (84%) (58). Pemberian oral ekstrak etanol *Centella asiatica* (L.) Urban dosis 50mg dan 100mg/KgBB dapat meningkatkan sistem imun yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar IgG dalam serum darah mencit yang diinduksi oleh vaksin BCG (59). Pemberian ekstrak *Centella asiatica* (L.) Urban secara oral kepada tikus yang diinfeksi *Staphylococcus epidermidis* dapat meningkatkan aktivitas

makrofag (60). Hasil pencarian literatur tentang efek Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap berbagai macam sitokin dapat dilihat dalam Tabel 2.

Tabel 2. Efek Pegagan *Centella asiatica* (L.) Urban terhadap berbagai macam sitokin

Jenis Sitokin	Bagian tanaman	Pelarut ekstrak yang digunakan	Model penelitian	Pengaruh	Referensi
TNF α	Daun	Etanol 95%	Invitro, kultur PBMC manusia yang dipapar lipoposakarida	Menurun	[61]
	Daun	Etanol 75%	Invivo, serum tikus model liver injury yang diinduksi <i>dimethylnitrosamine</i> secara intraperitoneal	Menurun	[62]
	Isolasi asam asiatic dari ekstrak tanaman	-	Invitro, kultur <i>human corneal epithelial cells</i> yang dipapar liposakarida	Menurun	[63]
IFN γ	Batang dan daun	Etanol 95%	Invitro, PBMC manusia yang dipapar <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Meningkat	[64]
	Daun	Etanol 70%	Exvivo, kultur jaringan lien mencit yang infeksi <i>Listria monocytogenes</i>	Meningkat	[65]
IL-1 β	Daun	Etanol 95%	Invitro, kultur PBMC manusia yang dipapar lipoposakarida	Menurun	[61]
	Daun	Etanol 75%	Invivo, serum tikus model liver injury yang diinduksi <i>dimethylnitrosamine</i> secara intraperitoneal	Menurun	[62]
	Isolasi asam asiatic dari ekstrak tanaman	-	Invitro, kultur <i>human corneal epithelial cells</i> yang dipapar liposakarida	Menurun	[63]
IL-2	Batang dan daun	Etanol 80%	Invitro, kultur PBMC manusia yang dipapar lipoposakarida	Menurun	(66)
	Daun	Etanol 75%	Invivo, serum tikus model liver injury yang diinduksi <i>dimethylnitrosamine</i> secara intraperitoneal	Menurun	(62)
IL-4	Daun	Etanol 75%	Invivo, serum tikus model liver injury yang diinduksi <i>dimethylnitrosamine</i> secara intraperitoneal	Menurun	(62)
IL-5	Batang dan daun	Etanol	Invivo, mencit model dermatitis atopi yang diinduksi <i>2,4-dinitrochlorobenzene</i>	Menurun	(67)
IL-6	Daun	Etanol 95%	Invitro, kultur PBMC manusia yang dipapar lipoposakarida	Menurun	(61)
	Daun	Etanol 75%	Invivo, serum tikus model liver injury yang diinduksi <i>dimethylnitrosamine</i> secara intraperitoneal	Menurun	(62)
IL-8	Isolasi asam asiatic dari ekstrak tanaman	-	Invitro, kultur <i>human corneal epithelial cells</i> yang dipapar liposakarida	Menurun	(63)
	Isolasi asam asiatic dari ekstrak tanaman	-	Invitro, kultur <i>human corneal epithelial cells</i> yang dipapar liposakarida	Menurun	(63)
IL-10	Daun	Etanol	Invitro, kultur PBMC manusia yang di	Menurun	(61)

	Lanjutan Tabel 2...	95%	papar lipoposakarida		
	Daun	Etanol	Invivo, serum tikus model liver injury	Menurun	(62)
		75%	yang diinduksi <i>dimethylnitrosamine</i> secara intraperitoneal		
	Isolasi asam madekosik dari ekstrak tanaman	-	Envivo, organ lien dan limfionodi mencit model colitis akut yang diinduksi <i>dextran sulfate sodium</i>	Menurun	(68)
IL-12	Daun	Etanol	Invivo, serum tikus model liver injury	Menurun	(62)
		75%	yang diinduksi <i>dimethylnitrosamine</i> secara intraperitoneal		
IL-17	Isolasi asam madekosik dari ekstrak tanaman	-	Envivo, organ lien dan limfionodi mencit model colitis akut yang diinduksi <i>dextran sulfate sodium</i>	Menurun	(68)
IL-18	Isolasi asiaticosid dari ekstrak tanaman	-	Invivo, serum tikus model <i>Hypoxic-ischemic brain damage (HIBD)</i> dengan ligasi pembuluh darah	Menurun	(69)
TGFβ	Isolasi asam asiatic dari ekstrak tanaman	-	Invitro, kultur <i>human corneal epithelial cells</i> yang dipapar liposakarida	Menurun	(63)

3.3.2. Widuri (*Calotropis gigantea* (L.))

Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) termasuk dalam keluarga Apocynaceae/*Asclepias*, merupakan tanaman yang berdistribusi di daerah tropis dan beriklim hangat (70), seperti anak benua India (India, Nepal, Pakistan, Sri Lanka), Cina dan Asia Tenggara (Laos, Myanmar, Thailand, Indonesia dan Malaysia) (71). Widuri, disebut juga sebagai *Asclepias gigantea* (L.), adalah tanaman perdu/gulma liar setinggi 1-5m dengan helai daun lonjong berwarna hijau mengkilap dan bunga berwarna putih atau lavender. Getah warna putih menyerupai susu yang keluar dari batang tanaman (72). Tanaman *Calotropis gigantea* (L.) di Indonesia dikenal dengan nama Biduri atau Widuri (73). Di daerah lain di Indonesia dikenal dengan nama-nama Rubik, Biduri (Sunda, Madura); Lembega, Rembega, Rumbigo (Sumatera); *Badori*, *Widuri*, *Saduri*, *Sidoguri*, *Burigha* (Jawa); *Manori*, *Maduri* (Bali); *Muduri*, *Rembiga*, *Kore*, *Krokoh*, *Modo*, *Kapauk*, *Modo Kampauk* (Nusa Tenggara); *Rambega* (Sulawesi) (74).

Skринing fitokimia menunjukkan adanya alkaloid, karbohidrat, protein, senyawa fenolik, glikosida, dan flavonoid pada ekstrak etanol *Calotropis gigantea* (L.). Jumlah komponen fenolik setara $127,57 \pm 0,73$ µg/mg *pyrocatechol*. Konsentrasi flavonoid total diukur setara $44,71 \pm 0,43$ µg/mg *quercetin* (75). Studi fitokimia *Calotropis gigantea* (L.) menggunakan kromatografi kolom silika gel dan kromatografi lapis tipis, menghasilkan isolasi *Di-(2-ethylhexyl) phthalate* dan *anhydrosophoradiol-3-acetate* (76). Dari akar *Calotropis gigantea* (L.) telah diisolasi empat konstituen kimia baru turunan naftalena (*calotropnaphthalene*), turunan terpene (*calotropisesquiterpenol* dan *calotropisesterterpenol*) dan produk aromatik (*calotropbenzofuranone*) (77). Liu, *et al.* menunjukkan adanya kandungan senyawa *cardenolide* didalam *Calotropis gigantea* (L.), termasuk diantaranya *uscharin*, *calactin*, and turunan *calotropin* (78).

Berbagai suku bangsa menggunakan tanaman Widuri untuk mengobati penyakit yang berhubungan dengan sistem saraf pusat, penyakit kulit, sistem pencernaan, sistem pernapasan, dan sistem reproduksi (70). Tanaman ini juga digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati demam, rematik, gangguan pencernaan, batuk, pilek, eksim, asma, kaki gajah, mual, muntah, dan diare (79). Widuri memiliki efek sebagai tonik, ekspektoran, depuratif, dan anthelmintik (80).

Ekstrak alkohol dari akar *Calotropis gigantea* (L.) yang diberikan secara oral dengan dosis 250 dan 500mg/kg berat badan pada tikus albino yang diinduksi asam asetat dan metode pelat panas Eddy menunjukkan efek analgesik. Pada tikus model kejang dengan induksi pentylenetetrazole, *Calotropis gigantea* (L.) dapat menunda onset kejang (antikonvulsan, ansiolitik dan sedatif) (81). Ekstrak etanol *Calotropis gigantea* (L.) mampu menurunkan edema pada telapak kaki tikus model Arthritis Adjuvan Freund (82). Ekstrak etanol akar dan daun dari tanaman *Calotropis gigantea* aktif menghambat pertumbuhan sel kanker kolon WiDr Secara invitro (83). Ekstrak air dari daun *Calotropis gigantea* (L.) mampu menginhibisi pertumbuhan *Candida* sp. (84). Bunga *Calotropis gigantea* (L.) telah diketahui memiliki aktivitas hepatoprotektif pada tikus dengan kerusakan hati yang diinduksi dengan karbon-tetraklorida (85). Ekstrak etil asetat bunga *Calotropis gigantea* (L.) memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur dengan konsentrasi hambat minimum kisaran 16 ~ 128 µg/ml (76). Ekstrak getah *Calotropis gigantea* (L.) telah terbukti dapat menurunkan jumlah sel limfosit pada tikus model inflamasi dengan perlukaan pada gusi (86). Getah *Calotropis gigantea* (L.) menyembuhkan luka eksisi dan insisi pada tikus model luka (87). Hasil pencarian literatur tentang efek Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) terhadap berbagai macam sitokin dapat dilihat dalam Tabel 3.

Tabel 3. Efek Widuri *Calotropis gigantea* (L.) terhadap berbagai macam sitokin

Jenis Sitokin	Bagian tanaman	Pelarut ekstrak yang digunakan	Model penelitian	Pengaruh	Referensi
TNF α	Isolasi lupeol dari ekstrak tanaman	-	Invivo, serum tikus model artritis yang diinduksi oleh Freund's Complete Adjuvant (FCA) secara intradermal	Menurun	[88]
	Daun	Air	Exvivo, kultur organ lien mencit yang dipapar HBsAg	Meningkat	[89]
IFN γ	Akar	Etanol 70%	Invivo, serum mencit model fibrosarcoma yang diinduksi 7.12-dimethylbenz(a)anthracene secara subkutan	Meningkat	[90]
	Daun	Air	Exvivo, kultur organ lien mencit yang dipapar HBsAg	Meningkat	[89]
IL-1 β	Isolasi lupeol dari ekstrak tanaman	-	Invivo, serum tikus model artritis yang diinduksi oleh Freund's Complete Adjuvant (FCA) secara intradermal	Menurun	[88]
IL-6	Isolasi lupeol dari ekstrak tanaman	-	Invivo, serum tikus model artritis yang diinduksi oleh Freund's Complete Adjuvant (FCA) secara intradermal	Menurun	[88]
IL-10	Isolasi lupeol dari ekstrak tanaman	-	Invivo, serum tikus model artritis yang diinduksi oleh Freund's Complete Adjuvant (FCA) secara intradermal	Meningkat	[88]

4. KESIMPULAN

Berdasarkan studi referensi, Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dan Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) memiliki efek sebagai imunomodulator dengan banyaknya penelitian yang membuktikan bahwa paparan tanaman Pegagan dan Widuri pada kultur sel, serta pemberian kepada hewan coba baik secara *invivo* maupun *ex vivo*, mempengaruhi produksi berbagai macam sitokin yang terlibat dalam sistem imun. Perbedaan larutan ekstraksi dan obyek penelitian yang digunakan menyebabkan perbedaan pengaruh pada sitokin yang sama. Hasil penelitian yang telah ada dapat dikembangkan menjadi sebuah dasar untuk menggunakan Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dan Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) sebagai obat immunosupresan maupun immunostimulan.

Ucapan Terimakasih: Penulis mengucapkan terimakasih kepada kolega sejawat di UIN Malang yang telah memberikan semangat dalam penulisan artikel ini.

Konflik Kepentingan: Pada penelitian tidak terdapat konflik kepentingan

Referensi

1. Ford, M., & Roach, S. Introductory clinical pharmacology (27th ed. ed.). Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2009.
2. Hofmeyr, S. An interpretative introduction to the immune system. In I. Cohen, & L. Segel, Design principles for the immune system and other distributed autonomous systems (pp. 3-24). Oxford University Press, Inc, New York, USA, 2001
3. Lee, S., Chinen, J., & Kavanaugh, A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2010**, *125*(2): S314-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.018>
4. Chan, L. Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatrical pemphigoid). *Clin Dermatol.*, **2012**, *30*(1): 34-7. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.007>
5. Virkud, Y., & Vickery, B. Advances in Immunotherapy for Food Allergy. *Discov Med.*, **2012**, *14*(76): 159-165. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054684/>
6. Asherson, R., Gunter, K., Daya, D., & Shoenfeld, Y. Multiple autoimmune diseases in a young woman: tuberculosis and splenectomy as possible triggering factors? Another example of the "mosaic" of autoimmunity. *Journal of Rheumatology.*, **2008**, *35*(6): 1224-6. Retrieved from <https://www.jrheum.org/content/35/6/1224.long>
7. Preiss, J., & Zeitz, M. Use of methotrexate in patients with inflammatory bowel diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology.*, **2010**, *28*(5 Suppl 61): S151-5. PMID: 21044450
8. Van-Dorland, H., Zannoni, R., Gerber, V., & Jeannerat, E. *Veterinary Medicine and Science*, **2018**, *4*: 133-139. <https://doi.org/10.1002/vms3.95>
9. Oppenheim, J. Cytokines: past, present, and future. *International Journal of Hematology*, **2001**, *74*(1): 3-8. <https://doi.org/10.1007/BF02982543>
10. Ortuño-Sahagún, D., Zänker, K., Rawat, A., Kaveri, S., & Hegde, P. Natural Immunomodulators. *Journal of Immunology and Research*, **2017** (7529408): 1-2. <https://doi.org/10.1155/2017/7529408>
11. Spelman, K., Burns, J., Nichols, D., Winters, N., Ottersberg, S., & Tenborg, M. Modulation of Cytokine Expression by Traditional Medicines: A Review of Herbal Immunomodulators. *Alternative Medicine Review*, **2006**, *11*: 128-150. PMID: 16813462

12. Handayani. Traditional to Rational and Modern Phytopharmaca. Proceeding of Surabaya International Health Conference. **2017**, *1*, pp. 23-33. Surabaya: Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya. Retrieved 08 08, 2020, from <https://conferences.unusa.ac.id/index.php/SIHC17/article/view/252>
13. KemenkesRI. Traditional Medicine in Republic of Indonesia. Retrieved from World Health Organization: http://origin.searo.who.int/entity/medicines/topics/traditional_medicines_in_republic_of_indonesia.pdf, 2015
14. Salim, Z., & Munadi, E. Info Komoditi Tanaman Obat. Retrieved from Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan Kementrian Perdagangan RI: http://bpppp.kemendag.go.id/media_content/2017/12/Isi_BRIK_Tanaman_Obat.pdf , 2017
15. Lacy, P., & Stow, J. Cytokine release from innate immune cells: association with diverse membrane trafficking pathways. *Blood*, **2011**, *118*(1): 9-18. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-265892>,
16. Iwasaki , A., & Medzhitov , R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*, **2010**, *327*(5963): 291-295. <https://doi.org/10.1126/science.1183021>
17. Hu, X., & Ivashkiv , L. Cross-regulation of signaling pathways by interferon-gamma : implications for immune responses and autoimmune diseases. *Immunity*, **2009**, *31*(4): 539-550. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.002>
18. Punt, J. Chapter 4 - Adaptive Immunity: T Cells and Cytokines. In G. Prendergast, & E. Jaffee, *Cancer Immunotherapy-Immune Suppression and Tumor Growth* (2nd Edition ed.). Acadmic Press. 2013, pp. 41-53. <https://doi.org/10.1016/C2011-0-06217-8>
19. Romani, L. Cytokines of Innate and Adaptive Immunity to *Candida albicans*. In M. Kotb, & T. Calandra, *Cytokines and Chemokines in Infectious Diseases Handbook. Infectious Disease*. Totowa, NJ.: Humana Press, 2003, pp. 227-241. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-309-5_17
20. Banyer, J., Hamilton, N., Ramshaw, I., & Ramsay, A. Cytokines in innate and adaptive immunity. *Rev. Immunogenet*, **2000**, *2*: 359–373. PMID: 11256745.
21. McKinstry, K., Strutt, T., & Swain, S. Regulation of CD4+ T-cell contraction during pathogen challenge. *Immunol Rev.*, **2010**, *236*(1): 110–124. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00921.x>
22. Cronkite, D., & Strutt, T. The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes. *Journal of Immunology Research*, **2018**(1467538): 1-14. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/1467538/>
23. Gerner, M., Torabi-Parizi, P., & Germain, R. Strategically localized dendritic cells promote rapid T cell responses to lymph-borne particulate antigens. *Immunity*, **2015**, *42*(1): 172–185. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.024>
24. Itano, A., McSorley, S., Reinhardt, R., Ehst, B., Ingulli, E., Rudensky, A., & Jenkins, M. Distinct dendritic cell populations sequentially present antigen to CD4 T cells and stimulate different aspects of cell-mediated immunity. *Immunity*, **2003**, *19*(1): 47–57. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(03\)00175-4](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00175-4).
25. Lin, W., & Karin, M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J. Clin. Invest*, **2007**, *117*: 1175-1183. <https://doi.org/10.1172/JCI31537>
26. Maeda, S., Kamata, H., Luo, J., Leffert, H., & Karin, M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell*, **2005**, *121*(7): 977–990. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.04.014>
27. Folkman , J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov*, **2007**, *6*: 273–286. <https://doi.org/10.1038/nrd2115>
28. Balkwill , F., Charles , K., & Mantovani , A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell*, **2005**, *7*: 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.02.013>

29. Spurrell, E., & Lockley, M. Adaptive immunity in cancer immunology and therapeutics. *Ecancer*, **2014**, (441): 1-10. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2014.441>
30. Ribas, A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.*, **2015**, 5(9): 915–919. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0563>
31. Janeway, C., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. *Immunobiology: the immune system in health and disease* (6 ed.). Churchill Livingstone, 2005
32. Wick, G., Backovic, A., Rabensteiner, E., Plank, N., Schwendtner, C., & Sgonc, R. The immunology of fibrosis: innate and adaptive responses. *Trends Immunol.*, **2010**, 31(3): 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.12.001>
33. Tedgui, A., & Mallat, Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.*, **2006**, 86: 515–581. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2005>
34. Levi-Schaffer, F., & Piliponsky, A. Trypsinase, a novel link between allergic inflammation and fibrosis. *Trends Immunol*, **2003**, 24(4): 158-61. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00058-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00058-9).
35. Rao, K., & Brown, M. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.*, **2008**, 1143, 83-104. <https://doi.org/10.1196/annals.1443.023>
36. Gao, B., Radaeva, S., & Jeong, W. Activation of natural killer cells inhibits liver fibrosis: a novel strategy to treat liver fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, **2007**, 1(1): 173-80. <https://doi.org/10.1586/17474124.1.1.173>
37. Muhanna, N., Doron, S., Wald, O., Horani, A., Eid, A., Pappo, O., . . . Safadi, R. Activation of hepatic stellate cells after phagocytosis of lymphocytes: A novel pathway of fibrogenesis. *Hepatology*, **2008**, 48(3), 963-77. <https://doi.org/10.1002/hep.22413>
38. Wynn, T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.*, **2008**, 214(2): 199-210. <https://doi.org/10.1002/path.2277>
39. Rottoli, P., Magi, B., Perari, M., Liberatori, S., Nikiforakis, N., Bargagli, E., . . . Pallini, V. Cytokine profile and proteome analysis in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics*. **2005**, 5(5), 1423-30. <https://doi.org/10.1002/pmic.200301007>
40. Yang, Y., & Seki, E. TNF α in liver fibrosis. *Curr Pathobiol Rep.*, **2015**, 3(4): 253–261. <https://doi.org/10.1007/s40139-015-0093-z>
41. Sudo, K., Yamada, Y., Moriwaki, H., Saito, K., & Seishima, M. Lack of tumor necrosis factor receptor type 1 inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice. *Cytokine*, **2005**, 29(5): 236-44. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.11.001>
42. Hernández-Muñoz, I., de la Torre, P., Sánchez-Alcázar, J., García, I., Santiago, E., Muñoz-Yagüe, M., & Solís-Herruzo, J. Tumor necrosis factor alpha inhibits collagen alpha 1(I) gene expression in rat hepatic stellate cells through a G protein. *Gastroenterology.*, **1997**, 113(2): 625-40. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9247485>
43. Borthwick, L. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. *Semin Immunopathol.*, **2016**, 38(4), 517–534. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0559-z>
44. Vu, T., Chen, X., Foda, H., Smaldone, G., & Hasaneen, N. Interferon- γ enhances the antifibrotic effects of pirfenidone by attenuating IPF lung fibroblast activation and differentiation. *Respiratory Research*, **2019**, 20(206), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1171-2>

45. Le Gallou, S., Caron, G., Delaloy, C., Rossille, D., Tarte, K., & Thierry, F. IL-2 Requirement for Human Plasma Cell Generation: Coupling Differentiation and Proliferation by Enhancing MAPK–ERK Signaling. *J Immunol*, **2012**, 189(1): 161-173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200301>
46. Groves, A., Johnston, C., Misra, R., Williams, J., & Finkelstein, J. Effects of IL-4 on Pulmonary Fibrosis and the Accumulation and Phenotype of Macrophage Subpopulations Following Thoracic Irradiation. *Int J Radiat Biol.*, **2016**, 92(12): 754–765. <https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1222094>
47. Yang, L., Herrera, J., Gilbertsen, A., Xia, H., Smith, K., Benyumov, A., . . . Henke, C. IL-8 mediates idiopathic pulmonary fibrosis mesenchymal progenitor cell fibrogenicity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, **2018**, 314(1): L127–L136. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00200.2017>
48. Sziksz, E., Pap, D., Lippai, R., Béres, N., Fekete, A., Szabó, A., & Vannay, A. Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family. *Mediators of Inflammation*, **2015**(764641): 1-15. <https://doi.org/10.1155/2015/764641>
49. Lee, C., Homer, R., Zhu, Z., Lanone, S., Wang, X., Koteliansky, V., . . . Elias, J. Interleukin-13 Induces Tissue Fibrosis by Selectively Stimulating and Activating Transforming Growth Factor β 1. *J Exp Med.*, **2001**, 194(6): 809-822. <https://doi.org/10.1084/jem.194.6.809>
50. Mathy, N., Scheuer, W., Lanzendörfer, M., Honold, K., Ambrosius, D., Norley, S., & Kurth, R. Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Immunology*, **2000**, 100(1): 63-69. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00997.x>
51. Nicolas, A., & Plunkett, G. The demise of subfamily Hydrocotyloideae (Apiaceae) and the re-alignment of its genera across the entire order Apiales. *Mol Phylogenet Evol*, **2009**, 53(1): 134-51. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2009.06.010>
52. Gray, N., Magana, A., Lak, P., Wright, K., Quinn, J., Stevens, J., . . . Soumyanath, A. Centella asiatica – Phytochemistry and mechanisms of neuroprotection and cognitive enhancement. *Phytochem Rev*, **2018**, 17(1): 161-194. <https://doi.org/10.1007/s11101-017-9528-y>
53. Hoang, N., & Nguyen, L. Asiaticoside production from Centella (Centella asiatica L. Urban) Cell Culture. *Biotechnol Bio Eng*, **2010**, 15: 1065-1070. <https://doi.org/10.1007/s12257-010-0061-8>
54. Brinkhaus, B., Lindner, M., Schuppan, D., & Hahn, E. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant Centella asiatica. *Phytomedicine*, **2000**, 7(5): 427–448. [https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(00\)80065-3](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(00)80065-3)
55. Gohil, K., Patel, J., & Gajjar, A. Pharmacological Review on Centella asiatica: A Potential Herbal Cure-all. *Indian J Pharm Sci.*, **2010**, 72(5): 546–556. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.78519>
56. Bylka, W., Znajdek-Awizeń, P., Studzińska-Sroka, E., & Brzezińska, M. Centella asiatica in cosmetology. *Postep Derm Alergol*, **2013**, XXX: 46-49. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.33378>
57. James, J., & Dubery, I. Identification and Quantification of Triterpenoid Centelloids in Centella asiatica (L.) Urban by Densitometric TLC. *Jpc-Journal of Planar Chromatography-Modern Tlc*, **2011**, 24(1): 82–87. <https://doi.org/10.1556/jpc.24.2011.1.16>
58. Hashim, P., Sidek, H., Helan, H., Sabery, A., Palanisamy, U., & Ilham, M. Triterpene Composition and Bioactivities of Centella asiatica. *Molecules*, **2011**, 16(2): 1310-22. <https://doi.org/10.3390/molecules16021310>
59. Ermawati, D., Sasmito, E., Mufrod, ND, P., UA, N., KD, A., . . . S, A. Optimum Dose and Formulation of Centella asiatica L. Urban Extract Against IgG of Wistar Strain Male Mices which Induced by BCG Vaccine. *J.Food Pharm.Sci.*, **2016**, 5-9. <https://doi.org/10.14499/jfps>

60. Ningsih, S., & Wibowo, A. Immune-Enhancing Effect of Ethanol Extract of Pegagan Herb (Centella Asiatica Urban) on Rat. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **2011**, 9(2): 122-125. Retrieved from <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/299>
61. Naidoo, D., Chuturgoon, A., Phulukdaree, A., Guruprasad, K., Satyamoorthy, K., & Sewram, V. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, 17(377): 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1865-2>
62. Choi, M., Zheng, H., Kim, J., Lee, K., Park, Y., & Lee, D. Protective effects of Centella asiatica leaf extract on dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats. *Mol Med Rep.*, **2016**, 14(5): 4521-4528. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5809>
63. Chen, H., Hua, X., Ze, B., Wang, B., & Wei, L. The anti-inflammatory effects of asiatic acid in lipopolysaccharide-stimulated human corneal epithelial cells. *Int J Ophthalmol*, **2017**, 10(2): 179–185. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.02.01>
64. Mustika, A., & Indrawati, R. Extracts Ethanol of Centella asiatica Enhance Interferon-gamma and Tumor Necrosis Factor-alpha in Macrofage Culture Infected by Mycobacterium tuberculosis. *24th FAPA Congress 2012* (p. 93). PT. ISFI Penerbit, Nusa Dua, 2012, pp93
65. Trapika, I., Mustofa, & Sholikhah, E. Effect of Pegagan Leave (Centella Asiatica [L]. Urban) Ethanol Extract on IFN- γ Secretion on the Spleen of Balb/C Mice that Infected with Listeria Monocytogenes. *International Conference: Research and Application on Traditional Complementary and Alternative Medicine in Health Care (TCAM)* (pp. 96-101). Surakarta Indonesia: UMS, 2012, pp96-101 https://publikasiilmiah.ums.ac.id/bitstream/handle/11617/2351/17_Effect%20of%20Pegagan%20Leave.pdf?sequence=1&isAllowed=y
66. Punturee, K., Wild, C., Kasinrer, W., & Vinitketkumnuen, U. Immunomodulatory Activities of Centella asiatica and Rhinacanthus nasutus Extracts. *Asian Pacific J Cancer Prev*, **2005**, 6, 396-400. PMID: 16236006
67. Lee, Y., Choi, H., N'deh, K., Choi, Y., Fan, M., Kim, E., . . . An, J. Inhibitory Effect of Centella asiatica Extract on DNCB-Induced Atopic Dermatitis in HaCaT Cells and BALB/c Mice. *Nutrients*, **2020**, 12(411): 1-16. <https://doi.org/10.3390/nu12020411>
68. Xu, X., YWang, Wei, Z., Wei, W., Zhao, P., Tong, B., . . . Dai, Y. Madecassic acid, the contributor to the anti-colitis effect of madecassoside, enhances the shift of Th17 toward Treg cells via the PPAR γ /AMPK/ACC1 pathway. *Cell Death & Disease*, **2017**, 8: e2723. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.15>
69. Zhou, Y., Wang, S., Zhao, J., & Fang, P. Asiaticoside attenuates neonatal hypoxic-ischemic brain damage through inhibiting TLR4/NF- κ B/STAT3 pathway. *Ann Transl Med*, **2020**, 8(10): 1-11. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3323>
70. Kadiyala, M., Ponnusankar, S., & Elango, K. *Calotropis gigantea* (L.) R. Br (Apocynaceae): A phytochemical and pharmacological review. *J Ethnopharmacol*, **2013**, 150(1): 32-50. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.045>
71. Queensland Government Aiton, W. *Calotropis gigantea* (Linnaeus) (Hortus Kew. ed. 2. ed., Vol. 2). Retrieved 09 19, 2020, from Flora of China: http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=200018512,1811
72. Aiton, W. *Calotropis gigantea* (Linnaeus) (Hortus Kew. ed. 2. ed., Vol. 2). Retrieved 09 19, 2020, from Flora of China: http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=200018512,1811
73. Faradilla, M., & Maysarah, H. Potensi Biduri (*Calotropis gigantea* (L.) W.T. Aiton) sebagai Tanaman Obat. *JIFI*, **2019**, 17(2), 246-250.

74. Carol, J., Jignesh, H., Msyuree, A., & Anar, J. A Comprehensive Review on Plant *Calotropis gigantea*. *Int. J. of Institutional Pharmacy and Life Sciences*, **2012**, 2(2): 463-470. Retrieved 09 19, 2020, from http://www.ijpls.com/uploaded/journal_files/120420040437.pdf
75. Maiti, P., Ghosh, N., Kundu, A., Panda, S., De, B., & Mandal, S. Evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activity of methanol extract of *Calotropis gigantea* root. *International Journal of Green Pharmacy*, **2017**, 11(3): 198-205. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1126>
76. Habib, M., & Karim, M. Antimicrobial and Cytotoxic Activity of Di-(2-ethylhexyl) Phthalate and Anhydrosophoradiol-3-acetate Isolated from *Calotropis gigantea* (Linn.) Flower. *Mycobiology*, **2009**, 37(1): 131-6. <http://dx.doi.org/10.4489/MYCO.2009.37.1.031>
77. Gupta, J., & Sanjrani, M. Rare chemical constituents from *Calotropis gigantea* roots. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2000**, 136(1), 29-32.
78. Liu, J., Bai, L., Yang, F., Yao, X., Lei, K., Lam, C., . . . Liu, L. Potent Antagonists of ROR γ t, Cardenolides from *Calotropis gigantea*, Exhibit Discrepant Effects on the Differentiation of T Lymphocyte Subsets. *Mol. Pharmaceutics*, **2019**, 16(2): 798–807. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b01063>
79. Sharma, M., Tandon, S., Aggarwal, V., Bhat, K., Kappadi, D., Chandrashekhar, P., & Dorwal, R. Evaluation of antibacterial activity of *Calotropis gignetica* against *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus*: An in vitro comparative study. *J Conserv Dent*, **2015**, 18(6): 457-60. doi: 10.4103/0972-0707.168809
80. Khan, I., Sarker, M., & Ajrin, M. Sedative and anxiolytic effects of ethanolic extract of *Calotropis gigantea* (Asclepiadaceae) leaves. *Asian Pac J Trop Biomed*, **2014**, 4(1): S400-4. doi: 10.12980/APJTB.4.2014C1147
81. Aargal, A., & Pathak, A. CNS activity of *Calotropis gigantea* roots. *J Ethnopharmacol*, **2006**, 106(1): 142–145. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.12.024>
82. Narayani, P., Anbu, J., Vasuki, R., & Hari, R. Invitro and Invivo Anti–Arthritic Activity of Combined Ethanolic Extracts of *Calotropis gigantea* and *Cardiospermum halicacabum* in Wistar Rats. *Journal of Natural Remedies*, **2014**, 14(1): 58-66. <https://doi.org/10.18311/jnr/2014/90>
83. Mutiah, R., Widyawaruyanti, A., & Sukardiman. Ekstrak etanol akar dan daun dari tanaman *Calotropis gigantea* aktif menghambat pertumbuhan sel kanker kolon Wi Dr secara in vitro. *Journal of Islamic Pharmacy*, **2017**, 1: 21-27. <https://doi.org/10.18860/jip.v1i1.4278>
84. Kumar, G., Karthik, L., & Rao, K. In vitro anti-Candida activity of *Calotropis gigantea*. *J Pharm Res*, **2010**, 3(3): 539-542.
85. Ingawale, D., Mandlik, S., & Kshirsagar, A. Hepatoprotective activity of *Calotropis gigantea* flowers against carbon-tetrachloride-induced liver damage in mice. *J Complement Integr Med*, **2013**, 10: S1087-792. <https://doi.org/10.1515/jcim-2012-0004>
86. Meilawaty, Z. Jumlah Limfosit pada Model Inflamasi Setelah Pemberian Ekstrak Getah Biduri (*Calotropis gigantea*). *Stomatognathic (J.K.G Unej)*, **2011**, 8(3): 131-136.
87. Nalwaya, N., Pokharna, G., Deb, L., & Jain, N. Wound healing activity of latex of *Calotropis gigantea*. *Int J Pharm Pharm Sci*, **2009**, 1(1): 176-181. Corpus ID: 53367296
88. Saratha, V., & Subramanian, S. Lupeol, a triterpenoid isolated from *Calotropis gigantea* latex ameliorates the primary and secondary complications of FCA induced adjuvant disease in experimental rats. *Inflammopharmacology*, **2012**, 27-37. <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0095-3>
89. Gupta, A., & Chaphalkar, S. Epidemiological studies of hepatitis B: Preliminary report on adjuvant potential of *Calotropis gigantea* and *Ficus religiosa* against hepatitis B vaccine containing surface antigen. *Int J Epidemiol Res.*, **2017**, 4(1): 10-17.

90. Muchtaromah, B., Setiawan, A., Romaidi, Mutiah, R., & Kristanti, R. The Effect of Ethanol Extract of *Calotropis gigantea* Root in Increasing the Level of IFN- γ and the Expression of Caspase 3 on Mice (*Mus musculus* L.) with Fibrosarcoma. *International Journal of Engineering & Technology*, 2019, 8(1.9): 269-273. <https://doi.org/10.14419/ijet.v8i1.9.26667>



© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).