

# PERAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri L*) DALAM MEREDUKSI KERUSAKAN HEPAR AKIBAT INFEKSI SALMONELLA

Sunarno & Fitriana

## Abstrak

Hati merupakan kelenjar terbesar yang berperan sebagai pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks. Fungsi hati dapat terganggu oleh infeksi *Salmonella Typhi* yang menyebabkan peradangan, nekrosis dan abses hati. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah kerusakan hepar adalah pemberian *Phyllanthus niruri L* yang terbukti mempunyai efek hepatoprotektor dan imunomodulator. Penelitian ini bertujuan untuk melihat peran *Phyllanthus niruri L* dalam mereduksi kerusakan hepar akibat infeksi *Salmonella* sehingga hasil penelitian diharapkan bisa menjadi masukan untuk pengobatan gangguan fungsi hati dan infeksi *Salmonella* pada umumnya.

Penelitian ini menggunakan metode eksperimen di laboratorium dengan rancangan the post test-only control group. Perlakuan berupa pemberian larutan ekstrak *Phyllanthus niruri L* dosis bertingkat pada mencit Balb/C yang diinfeksi dengan bakteri *Salmonella typhimurium*  $10^5$  CFU. Jumlah sampel sebanyak 18 ekor yang dibagi dalam 2 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol. Analisa statistik menggunakan uji Oneway ANOVA.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan gambaran histopatologi hepar antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dengan nilai  $p=0,017$ . Oleh karena diambil kesimpulan bahwa *Phyllanthus niruri L* berperan dalam mereduksi kerusakan hepar akibat infeksi *Salmonella*.

**Kata kunci:** *Phyllanthus niruri L*, kerusakan hepar, *Salmonella*.

## PENDAHULUAN

Hepar atau hati merupakan kelenjar terbesar yang berperan sebagai pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks, yaitu pembentukan empedu, fungsi metabolik, fungsi vaskuler dan fungsi pertahanan (detoksifikasi dan kekebalan). Oleh karena itu organ vital ini harus senantiasa terjaga dengan baik agar dapat berfungsi secara optimal. Banyak hal yang dapat menyebabkan kerusakan atau gangguan fungsi hati, diantaranya virus, zat toksik, batu, keganasan, parasit, jamur, dan bakteri. Sebagai contoh adalah bakteri *Salmonella Typhi* yang dapat menyebabkan peradangan, nekrosis dan abses hati (Husada, 1996) (Prasetyo, 2005).

*Salmonella Typhi* adalah penyebab penyakit demam typhoid pada manusia, yaitu infeksi saluran pencernaan yang ditandai dengan demam tinggi (intermitten), gangguan pencernaan dan gangguan kesadaran. Bakteri *Salmonella* yang masuk ke dalam saluran pencernaan akan menembus epitel illeosekal dan bermultiplikasi dalam folikel limfoid intestinal (Zhang S, 2003), kemudian mengikuti aliran limfe memasuki

sirkulasi darah menuju berbagai organ terutama hepar dan limpa. Selanjutnya kuman akan menginvasi hepar dan bermultiplikasi dalam sel hepar (hepatosit). Di dalam sel, mikroba ini tinggal dalam vakuola yang berikatan dengan membran sehingga terlindung dari sel fagosit (Lehner, 2001).

Pada kejadian invasi bakteri ke hepar, perubahan histopatologi organ terjadi akibat endotoksin *Salmonella* dan reaksi imun melawan kuman sehingga timbul jejas pada sel hepatosit yang bersifat *reversible*. *Salmonella* patogenik mempunyai urutan gen invasif, menghasilkan protein yang disekresi untuk menghancurkan epitel (Zhang, 2003). Dengan mikroskop cahaya akan terlihat gambaran degenerasi lemak disertai pembengkakan sel sebagai manifestasi pertama jejas akibat pergeseran air ekstra ke intrasel. *Cloudy swelling* juga bisa terjadi pada minggu pertama infeksi. Selain itu terjadi degenerasi *ballooning* dengan vakuolisasi sel-sel hepatosit. Proliferasi sel kupffer, limfosit, dan neutrofil muncul diantara sel-sel hepatosit yang disertai pembentukan fokal nodul typhoid. Hepar

mengalami hyperemia, lebih lunak dan membengkak serta dapat terjadi pembentukan abses sehingga dalam pemeriksaan fisik akan teraba hepatomegali (Prasetyo, 2005).

Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah kerusakan hepar adalah pemberian *Phyllanthus niruri L*. Penggunaan *Phyllanthus* pada berbagai gangguan fungsi hati telah terbukti secara klinis. Baru-baru ini diketahui bahwa *Phyllanthus niruri L* mempunyai efek hepatoprotektif seperti halnya curcuma. *Phyllanthus niruri L* dapat mencegah peningkatan GTP dalam serum maupun sitosol hepar dan kandungan flavonoidnya merupakan antioksidan yang berpotensi mencegah kerusakan sel hepar (Tabassum, 2005). *Phyllanthus* terbukti dapat meningkatkan aktifitas berbagai enzim antioksidan, seperti *superoxide dismutase (SOD)*, *catalase (CAT)*, *glutathione-S-transferase (GST)*, *glutathione peroxidase (GPX)*, dan *glutathione reductase (GR)*, di darah maupun jaringan yang tereduksi pada radioterapi sehingga mereduksi kerusakan sel akibat radioterapi. Selain itu hasil penelitian menggunakan tikus menunjukkan adanya efek dalam menormalkan penumpukan asam lemak pada liver setelah minum alkohol sehingga *Phyllanthus niruri L* dapat dipakai sebagai obat hepatoprotektif atau anti hepatotoksik (Suharmi, 2000).

*Phyllanthus niruri L* juga mempunyai efek imunomodulator. Efek ini dibutuhkan untuk meningkatkan system imun guna mengeliminasi mikroorganisme yang dapat menyebabkan kerusakan hepar. Dari hasil penelitian *in vitro*, pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri L* diketahui mempunyai efek terhadap respon imun nonspesifik berupa peningkatan fagositosis dan kemotaksis makrofag, kemotaksis neutrofil, sitotoksitas sel NK serta aktivasi komplemen. Terhadap respon imun spesifik pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri L* mampu meningkatkan proliferasi sel limfosit T, meningkatkan sekresi TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , dan IL-4 serta menurunkan sekresi IL-2 dan IL-10. Terhadap imunitas humoral, ekstrak *Phyllanthus niruri L* ini dapat meningkatkan produksi imunoglobulin M (IgM) serta imunoglobulin G (IgG) (Munasir, 2002).

Bukti secara empiris maupun hasil penelitian telah memperlihatkan manfaat pemberian *Phyllanthus niruri L* pada berbagai

penyakit/gangguan fungsi hati. *Phyllanthus niruri L* telah digunakan pada *Ayurvedic medicine* selama lebih dari 2000 tahun dan juga *Unani System of Medicine Herb* untuk mengobati penyakit batu empedu dan gangguan hati (Oudhia, 2002). Sementara itu sebuah penelitian terhadap 88 pasien hepatitis B (infeksi hati kronis) menunjukkan bahwa *Phyllanthus niruri L* terbukti meningkatkan produksi antibodi terhadap virus hepatitis (www.rainforesttreasure.com). *Phyllanthus* juga terbukti dapat menghambat DNA polymerase – enzyme yang dibutuhkan untuk reproduksi virus hepatitis B dan mengikat HbsAg – pada penelitian *in vitro* (Williams, 2001).

Satu hal yang menarik bahwa dalam keadaan tertentu *Phyllanthus* diduga mempunyai efek antiinflamasi. Efek ini penting untuk mengurangi kerusakan jaringan akibat respon inflamasi yang berlebihan. *Phyllanthus* menunjukkan kemampuan menghambat nitrit oksida (NO) dan prostaglandin E-2 (PGE-2), menurunkan *endotoxin-induced nitric oxide synthase (iNOS)*, *cyclooxygenase (COX-2)*, dan menghambat produksi NF $\kappa$ B secara *in vitro*. Juga menghambat induksi IL-1 $\beta$ , IL-10, dan IFN $\gamma$  pada whole blood serta reduksi TNF $\alpha$  secara *in vivo* (www.supplementnews.org). Selain karena kandungan flavonoid, hal ini diduga berkaitan dengan kandungan steroid dari *Phyllanthus* (Taylor, 2006).

Kandungan kimia *Phyllanthus niruri L* berupa Lignan (*phyllanthine, hypophyllantine, phylltetraline, lintetralin, niranthin, nirtetralin, nirurin, niruside, niephyline*); Terpen (*cymene, limonene, lupeol, lupeol acetate*); Flavonoid (*quercetin, quercitrin, isoquercitrin, astragalin, rutine, physetinglucoside*); Lipid (*ricinoleic acid, dotriancontanoic acid, linoleic acid, linolenic acid*); Benzenoid seperti halnya curcuma (*methilsalisilate*); Alkaloid (*norsecurinine, 4-metoxinor securinine, entnor securinina, nirurine*); Steroid (*beta sitosterol*); Alcanes (*triacontanal, triacontanol*); dan zat lain (*vitamin C, tannin, saponin*) (Taylor, 2006).

Dengan melihat benang merah antara kerusakan hepar yang dapat disebabkan oleh bakteri Salmonella dan manfaat *Phyllanthus niruri L* untuk perlindungan hepar, peneliti ingin membuktikan manfaat pemberian *Phyllanthus*

*niruri L* pada infeksi Salmonella. Penelitian ini bertujuan untuk melihat peran *Phyllanthus niruri L* dalam mereduksi kerusakan hepar akibat infeksi Salmonella sehingga hasil penelitian diharapkan bisa menjadi masukan untuk pengobatan gangguan fungsi hati dan infeksi Salmonella pada umumnya.

## METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian ini menggunakan model mencit Balb/C yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* secara intraperitoneal. Hal ini menyebabkan penyakit sistemik yang serupa dengan typhoid pada manusia. Pemilihan model penelitian dengan menggunakan hewan coba (mencit) karena dalam penelitian ini dilakukan pengambilan organ hepar sehingga tidak dapat dilakukan pada manusia. Sedangkan alasan penggunaan *serotype typhimurium* karena *serotype typhi* dan *paratyphi* seringkali tidak dapat menyebabkan penyakit pada hewan kelas rendah seperti mencit (Raffatellu, 2005).

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Patologi Anatomi FK Undip pada bulan April – Mei 2007 menggunakan metode eksperimen di laboratorium dengan rancangan *the post test-only control group*. Jumlah sampel sebanyak 18 ekor yang dibagi secara acak sederhana menjadi 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan sehingga masing-masing kelompok berjumlah 6 ekor. Penetapan jumlah sampel yang relatif kecil ini didasarkan atas pertimbangan *ethical clearance* karena semua sampel akan diterminasi (dibunuh). Kriteria inklusi sampel meliputi galur murni, jenis kelamin jantan, umur 8-10 minggu, berat badan 20-30 gram, sebelum diinfeksi *Salmonella typhimurium* dalam keadaan sehat. Sedangkan kriteria eksklusi dalam pengambilan sampel adalah mencit mati sebelum tiba waktu observasi.

Sampel diberi perlakuan berupa pemberian larutan ekstrak *Phyllanthus niruri L* (dari Laboraturum Pengujian Mutu Bahan Baku Obat Alam dan Agro Industri Undip) pada mencit Balb/C yang diinfeksi dengan bakteri *Salmonella typhimurium* (dari Bagian Mikrobiologi FK Undip). Dosis pemberian larutan ekstrak *Phyllanthus niruri L* didasarkan pada konversi dosis manusia dewasa ke mencit menurut Laurence & Bacharach (1964) yaitu dosis

manusia dikali 0,0026. Sementara itu dosis *Phyllanthus niruri L* pada orang dewasa adalah 3 x 50 mg/hr sehingga didapatkan dosis untuk mencit 3 x 0,13 mg/hr. Untuk mengetahui efek terbaik dibuat rentang dosis yaitu 3 x 0,125 mg/hr (perlakuan-1) dan 3 x 0,25 mg/hr (perlakuan-2).

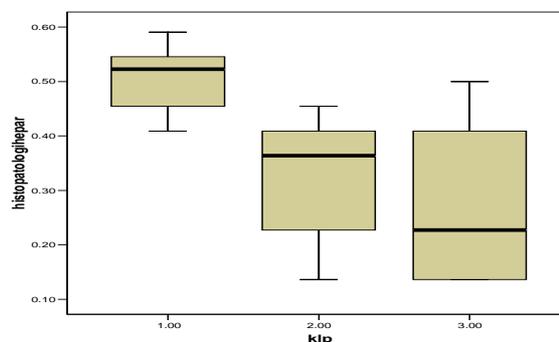
Parameter pengukuran variabel berupa gambaran histopatologi hepar dengan pewarnaan *hematoxyllin eosin* (HE) yang diperiksa oleh Ahli Patologi Anatomi dan dihitung menggunakan *Knodell Score* ([www.hcvadvocate.org](http://www.hcvadvocate.org)). Terhadap data yang terkumpul dilakukan *editing*, *coding* dan *entry* dalam file komputer. Setelah dilakukan *clearing*, data dianalisis secara statistik menggunakan uji *One way ANOVA* dilanjutkan dengan *Post Hoc test (LSD)* dengan bantuan program SPSS.

## HASIL PENELITIAN

Gambaran karakteristik sampel dan hasil analisis statistik menggunakan uji *Oneway ANOVA* dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1 berikut ini.

Gambar 1.

Diagram *Box-plot* Gambaran Histopatologi Hepar



Tabel 1.

Gambaran dan Analisis Perbedaan Skor Histopatologi Hepar

Variabel	Kontr ol	Perlaku an-1	Perlaku an-2	p. value (*)
Jumlah skor:				0,017
Minimum				
-Maksimum	0,41	0,14	0,14	
Mean	0,59	0,45	0,50	
SD	0,51	0,32	0,28	
	0,67	0,12	0,17	

\*) Uji *Oneway ANOVA*

Pada tabel 1 terlihat bahwa pada kelompok kontrol nilai terendah 0,41 dan nilai tertinggi 0,59 dengan rata-rata 0,51 dan standar deviasi 0,67. Pada kelompok perlakuan-1 nilai terendah 0,14 dan nilai tertinggi 0,45 dengan rata-rata 0,32 dan standar deviasi 0,12. Pada kelompok perlakuan-2 nilai terendah 0,14 dan nilai tertinggi 0,50 dengan rata-rata 0,28 dan standar deviasi 0,17. Dengan demikian selisih rata-rata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan-1 adalah 0,19, antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan-2 adalah 0,23, dan antara kelompok perlakuan-1 dengan -2 adalah 0,04.

Uji statistik terhadap gambaran histopatologi hepar menggunakan uji *Oneway ANOVA* menunjukkan nilai p sebesar 0,017 (< 0,05). Ini berarti hipotesis nol ditolak sehingga diambil kesimpulan bahwa ada perbedaan gambaran histopatologi hepar antar kelompok. Oleh karena itu dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc test (LSD)* untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok.

Hasil *multiple comparisons* dengan *Post Hoc test (LSD)* dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2.

Hasil *Post Hoc test (LSD)* Gambaran Histopatologi Hepar

N=17	Kontrol	Perlakuan-1	Perlakuan-2
Kontrol	-	0,022	0,008
Perlakuan 1	0,022	-	1,00
Perlakuan 2	0,008	0,561	-

Pada tabel 2 terlihat bahwa antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan-1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai p sebesar 0,022 (< 0,05). Demikian juga antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan-2 terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai p sebesar 0,008 (< 0,05). Sedangkan antara kelompok perlakuan-1 dan -2 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai p sebesar 0,561 (> 0,05). Oleh karena itu disimpulkan bahwa ada perbedaan gambaran histopatologi hepar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, di mana kerusakan hepar pada kelompok yang diberi *Phyllanthus niruri L* lebih rendah daripada yang tidak.

## PEMBAHASAN

Berat ringannya kerusakan hepar dipengaruhi oleh banyaknya jumlah bakteri yang menginvasi organ tersebut dan respon inflamasi yang ditimbulkan. Semakin banyak bakteri yang mencapai hepar akan semakin besar kerusakan yang akan ditimbulkan. Hal ini bisa terjadi secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung terjadi karena *Salmonella* bersifat toksik. Sitotoksitasnya ditandai dengan makropinositosis pada sel yang terinfeksi diikuti dengan kematian sel. Gambaran apoptosis berupa kondensasi dan fragmentasi kromatin, pembengkakan membran dan munculnya nukleosom sitoplastik (Irmawati, 2004). Sedangkan secara tidak langsung terjadi karena *Salmonella* merupakan bakteri yang hidup di dalam sel (intrasel). Keberadaannya di dalam sel akan berikatan dengan MHC kelas I untuk dipresentasikan ke membran permukaan. Signal ini akan direspon oleh sel sitotoksik (sel NK dan CD-8) sehingga sel yang terinfeksi akan dihancurkan agar bakteri di dalamnya bisa dieliminasi (Parslow, 2003).

Jejas sel juga bisa berkaitan dengan proses inflamasi/radang yang berlebihan. Meskipun pada awalnya respon inflamasi dimaksudkan untuk mengeliminasi bakteri, pada kondisi respon yang berlebihan dapat merusak sel disekitarnya. Sebagai contoh kompleks imun yang menempel pada dinding pembuluh darah akan menginisiasi marginasi dan migrasi neutrofil secara berlebihan. Hal ini akan menyebabkan kerusakan pembuluh darah. Begitu juga dengan aktivasi system komplemen akan menarik sel imun untuk mengeluarkan berbagai enzim pencernaan yang juga dapat merusak sel disekitarnya (Parslow, 2003).

Dalam penelitian ini terlihat adanya kerusakan hepar dari tingkat ringan sampai berat seperti yang tampak pada gambar 2. Pada daerah periportal terjadi *piecemeal necrosis* dari tingkat ringan sampai tingkat berat dan bahkan sebagian disertai *bridging necrosis*. Pada daerah intralobular tampak degenerasi dan fokal nekrosis dari tingkat ringan sampai berat. Demikian juga dengan inflamasi portal, bervariasi dari ringan sampai berat. Akan tetapi pada semua sampel, baik kelompok kontrol maupun

perlakuan tidak tampak adanya fibrosis. Hal ini dapat terjadi karena jejas bersifat reversible dan fibrosis hanya terjadi pada radang kronis sementara radang yang terjadi pada penelitian ini adalah radang akut ([www.hcvadvocate.org](http://www.hcvadvocate.org)) (Lankford, 2003).

Hasil penelitian membuktikan bahwa *Phyllanthus niruri L* berperan dalam mereduksi kerusakan hepar akibat infeksi Salmonella. Hal ini dibuktikan dengan hasil analisis statistik terhadap gambaran histopatologi hepar, di mana terdapat perberbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan. Dengan demikian membuktikan hipotesis yang menyebutkan bahwa kerusakan hepar pada kelompok yang diberi *Phyllanthus niruri L* lebih rendah daripada kelompok yang tidak mendapatkan *Phyllanthus niruri L*.

Peran *Phyllanthus niruri L* dalam mereduksi kerusakan hepar akibat infeksi Salmonella diduga berkaitan dengan potensinya sebagai hepatoprotektor, imunomodulator sekaligus antiinflamasi. Sebagai imunomodulator, *Phyllanthus niruri L* mampu meminimalisasi bakteri yang menginvasi hepar. Sebagai antiinflamasi, *Phyllanthus niruri L* dapat mengurangi respon inflamasi yang berlebihan. Secara keseluruhan efek hepatoprotektor *Phyllanthus niruri L* penting untuk mereduksi kerusakan sel hepar.

Hasil penelitian ini secara langsung maupun tidak langsung mendukung hasil penelitian terdahulu yang membuktikan manfaat pemberian *Phyllanthus niruri L* pada infeksi hepatitis B ([www.rain-tree.com](http://www.rain-tree.com)), TBC (Radityawan, 2005), ISPA, varisela ([www.tnial.mil.id](http://www.tnial.mil.id)), HIV (Chodijah, 2003), dan infeksi Stafilokokus (Praseno, 2001). Demikian juga penelitian yang membuktikan manfaat pemberian *Phyllanthus niruri L* pada kerusakan hati akibat hepatitis B ([www.rain-tree.com](http://www.rain-tree.com)), parasetamol (Tabassum, 2005), aflatoksin B1 (Suharmi, 2000), dan keganasan (Chodidjah, 2003). Selain itu juga mendukung bukti paraempiris terhadap penggunaan *Phyllanthus niruri L* secara tradisional, baik di dalam maupun di luar negeri untuk mengobati berbagai macam penyakit khususnya penyakit infeksi ([www.rain-tree.com](http://www.rain-tree.com)).

## SIMPULAN

*Phyllanthus niruri L* berperan dalam mereduksi kerusakan hepar akibat infeksi Salmonella sebagaimana *Phyllanthus niruri L* juga telah terbukti mereduksi kerusakan hepar akibat hepatitis B, parasetamol, aflatoksin B1 dan keganasan.

## DAFTAR PUSTAKA:

1. Husada Y. Fisiologi dan pemeriksaan biokimiawi hati. Dalam: Soeparman. Ilmu penyakit dalam jilid 1 Ed. ke-3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1996, 224 – 37.
2. Prasetyo A, Gelu MFD, Yosefeta R, Nugroho DA, dan Kurniasari T. Pengaruh pemberian ekstrak *Pheretima aspergillum* terhadap perubahan histopatologik ileum, hepar, vesika fellea dan lien pada tikus Balb/ yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*. M Med Indonesia. 2005, 40:36-44.
3. Zhang S, Adams LG, Nunes J, Khare S, Tsohis RM, and Bäumlér AJ. Secreted effector proteins of *Salmonella enterica* serotype typhimurium elicit host-specific chemokine profiles in animal models of typhoid fever and enterocolitis. *Infect. Immun.* 2003, 71:4795-4803
4. Zhang S, Adams LG, Nunes J, Khare S, Tsohis RM, and Bäumlér AJ. Secreted effector proteins of *Salmonella enterica* serotype typhimurium elicit host-specific chemokine profiles in animal models of typhoid fever and enterocolitis. *Infect. Immun.* 2003, 71:4795-4803
5. Lehner MD. Immunomodulation by endotoxin tolerance in murine models of inflammation and bacterial infection (dissertation). University of Konstanz. 2001.
6. Tabassum N, Chattervedi S, Aggrawal SS, and Ahmed N. Hepatoprotective studies on *Phyllanthus niruri* on paracetamol induced liver cell damage in albino mice. *JK-Practitioner.* 2005, 12:211-212.
7. Suharmi S dan Ustariana W. Pengaruh senyawa antihepatotoksik dalam infusa herba (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap efek toksik aflatoksin B1 (20 µg/ml) pada hepatosit tikus (*Rattus norvegicus*) terisolasi. *Berkala Ilmu Kedokteran.* 2000, 32:91-95.
8. Munasir Z. Manfaat pemberian ekstrak *phyllanthus nururi* sebagai imunostimulator pada penyakit infeksi anak. 2002. Available from: URL: <http://www.tnial.mil.id/cakrawala.php3>.
9. Oudhia P. *Bhuiaonla (Phyllanthus niruri): A useful medicinal weed.* 2002. Available from: URL: <http://www.hort.purdue.edu/newcrop/default.html>.
10. Schwontkowski D. An herb you can't live without. Available from: URL: <http://www.rainforesttreasure.com/default.asp>
11. Williams JE. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the peruvian rainforest with a particular emphasis on Uña de Gato and Sangre de Grado. *Alternative Medicine Review.* 2001, 6:567-579.
12. Stagg J. *Phyllanthus.* 2006. Available from: URL: <http://www.supplementnews.org/phyllanthus.html>.
13. Taylor L. Database File for: Chanca Piedra (*Phyllanthus niruri*) 2006. Available from: URL: <http://www.rain-tree.com/index.html>. 25/1/07
14. Raffatellu M, Chessa D, Wilson RP, Dusold R, Rubino S, and Bäumlér AJ. The Vi capsular antigen of *Salmonella enterica* serotype typhi reduces toll-like receptor-dependent Interleukin-8 expression in the intestinal mucosa. *Infect. Immun.* 2005, 73:3367-3374.
15. Franciscus A, ed. 2006. Grading and staging a liver biopsy. HCSP Version 2.0. Available from: URL: <http://www.hcvadvocate.org>.

16. Irmawati I, Tjahjono, Dharmana E. Pengaruh jus Aloe Vera terhadap proliferasi limfosit, produksi reactive oxygen intermediate dan koloni kuman organ hepar mencit Balb/C yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*. *M Med Indonesia*. 2004, 39:195-202.
17. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, and Imboden JB. *Medical immunology* 10<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. 2003.
18. Lankford LB, Coe SD. Use of *Phyllanthus* for treating chronic inflammatory and fibrotic processes. *PatentStorm*. 2003, 560557.
19. Radityawan D. Pengaruh *Phyllanthus niruri* sebagai imunomodulator terhadap kadar IFN- $\gamma$  pada penderita tuberkulosis paru. *Dexa Media*. 2005, 18:94-96.
20. Naik AD and Juvekar AR. Effects of alkaloidal extract of *Phyllanthus niruri* on HIV replication. *Indian J Med Sci*. 2003, 57: 387-393
21. Praseno, Nuryastuti T, dan Mustafa M. Perbandingan efikasi infusa meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan kotromoksazol pada pengobatan infeksi kulit oleh *Staphilococcus aureus*. *Berkala Ilmu Kedokteran*. 2001, 33:89-93.
22. Chodidjah. Pengaruh pemberian ekstrak (*Phyllanthus niruri* L) pada sel mononuklear terhadap viabilitas sel adenokarsinoma mama mencit C3H, penelitian invitro (tesis). Semarang: Universitas Diponegoro. 2003.