ISSN: 3063-556X

Modulasi respons inflamasi dan aktivitas fagositosis makrofag RAW 264,7 terstimulasi LPS oleh ekstrak karamuntiang (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.)

Irene Puspa Dewi[1], Fatma Sri Wahyuni[2], Yufri Aldi[2], Dachriyanus Hamidi[2*]
[1] Program Studi Farmasi Program Sarjana, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta
[2] Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang
*dachriyanus@phar.unand.ac.id

Volume: 4

Tahun: 2026

Halaman: 57-65

DOI:
https://doi.org/10.24071/usdb.v4.537

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Abstrak:
Inflamasi berperan dalam perlindungan tubuh terhadap antigen atau benda asing yang masuk ke dalam tubuh, namun jika bereaksi berlebihan, dapat menimbulkan kondisi yang merugikan tubuh sendiri. Karamuntiang mengandung senyawa rhodomyrtone, antosianin, derivat asam flavellagik, dan derivat heksasiklik phloroglucinol yang memiliki aktivitas antiinflamasi. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui efek ekstrak karamuntiang dalam memodulasi respons inflamasi dan aktivitas fagositosis sel RAW 264,7 yang distimulasi LPS. Untuk mengetahui konsentrasi ekstrak karamuntiang yang akan digunakan dalam pengujian, dilakukan uji *cell viability* dengan metode MTT. Pengujian sekresi IL-6 dan TNF-α dilakukan dengan metode ELISA, sedangkan pengujian aktivitas fagositosis dilakukan dengan metode neutral red uptake. Pada konsentrasi 100 ppm, ekstrak karamuntiang bersifat sitotoksik terhadap sel RAW 264,7, sehingga dalam pengujian selanjutnya, konsentrasi maksimal yang digunakan adalah 50 ppm. Ekstrak karamuntiang konsentrasi 12,5; 25; dan 50 ppm menekan sekresi IL-6 pada sel RAW 264,7 yang distimulasi LPS hingga sebesar 10,3; 12,6; dan 9,0%. Namun, ekstrak karamuntiang pada konsentrasi tersebut sedikit meningkatkan sekresi TNF-α sebesar 0,0%, 2,1%, dan 8,0%. Ekstrak karamuntiang menekan aktivitas fagositosis sel RAW 264,7 sebesar 3,1%, 9,2%, dan 23,1%. Dari hasil tersebut disimpulkan bahwa modulasi respons inflamasi ekstrak karamuntiang tidak bersamaan antara kedua sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF-α, dan memberikan penghambatan terhadap aktivitas fagositosis sel RAW 264,7. Agar didapatkan data efek modulasi respons inflamasi yang lebih komprehensif, penelitian dapat dilanjutkan dengan parameter inflamasi seperti IL-1β, NO, iNOS serta mengidentifikasi mekanisme kerja modulasi respons inflamasi yang terjadi.

Kata kunci: herbal, imunomodulator, interleukin

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respons imun tubuh yang kompleks yang terjadi akibat faktor kimia, trauma, kelelahan fisik, infeksi biologis, dan imunologis untuk melindungi tubuh dari cedera dan infeksi (Moridi et al., 2026; Nair et al., 2026). Inflamasi berupa kondisi terlokalisasi yang ditandai dengan kemerahan, pembengkakan, rasa panas, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan untuk sementara waktu, yang disebabkan oleh peningkatan aliran darah, vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, serta infiltrasi sel-sel imun di area yang terdampak (Ansari et al., 2026). Sel imun seperti makrofag,

neutrofil, sel mast, dan sel dendritik saling berintegrasi untuk mengeliminasi patogen (Akira et al., 2006).

Meskipun inflamasi berperan penting dalam penyembuhan dan pertahanan tubuh, aktivasi yang berkepanjangan atau tidak terkendali dapat memberikan dampak yang merugikan yaitu peradangan kronis (Medzhitov, 2010). Respons berlebihan dari sel inflamasi dapat berujung pada berbagai penyakit seperti kanker, aterosklerosis, artritis, diabetes dan syok septik (Jeong, Seok, et al., 2013). Salah satu strategi untuk mencegah atau menyembuhkan penyakit-penyakit tersebut adalah dengan memodulasi secara negatif respons inflamasi yang berlebihan, dengan menekan sekresi sitokin proinflamasi interleukin-1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor (TNF), Interferon-γ (IFN-γ) dan IL-6 (Yoshimura et al., 2003). Dalam upaya mendapatkan agen antiinflamasi yang aman dan efektif untuk mencegah dan mengobati penyakit tersebut, pengobatan dengan bahan alam menjadi salah satu pendekatan yang banyak dikembangkan (Lukhoba et al., 2006).

Karamuntiang (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) merupakan tanaman yang termasuk ke family Myrtaceae, dan terdistribusi di Cina Selatan dan beberapa negara tropis dan subtropis, termasuk di Filipina, Vietnam, Malaysia (Y. Zhang et al., 2018) dan juga di Indonesia. Tanaman karamuntiang telah banyak dimanfaatkan sebagai obat herbal untuk mengatasi berbagai macam penyakit. Di Vitenam, buah karamuntiang yang belum matang digunakan dalam pengobatan diare atau disentri dan yang sudah matang digunakan untuk meningkatkan sistem imun. Di Cina, tanaman ini digunakan untuk melancarkan sistem peredaran darah, mengatasi rematik, muntah darah, diare dan perdarahan rahim. Di Indonesia, akar dan daun karamuntiang digunakan untuk mengobati diare dan sakit perut serta tonik setelah melahirkan (Zhao et al., 2019). Pengujian farmakologi memperlihatkan bahwa ekstrak karamuntiang memberikan aktivitas sebagai antiinflamasi (Jeong, Seok, et al., 2013), antitumor (Zhang et al., 2016), antioksidan (Wu et al., 2015), dan antimikroba (Liu et al., 2016). Kandungan utama dari karamuntiang adalah triterpenoid, flavonoid, fenol meroterpenoid dan mikroelemen. Rhodomyrtone merupakan senyawa yang banyak memberikan aktivitas farmakologi dan piceatannol merupakan senyawa fenolik yang jumlahnya cukup besar pada tanaman karamuntiang (Lai et al., 2013).

Eksplorasi pemanfaatan ekstrak dan senyawa yang terkandung dalam karamuntiang telah dilakukan oleh beberapa peneliti. Ekstrak metanol daun karamuntiang memiliki efek antiinflamasi dengan menekan jalur pensinyalan Syk/Syk/NF-κB dan IRAK1/IRAK4/AP-4 (Jeong, Seok, et al., 2013). Derivat phloroglucinol yang terkandung dalam karamuntiang, memberikan aktivitas antiinflamasi dengan menekan sekresi nitrit oksida (NO) (Zhang et al., 2018). Rhodomyrtone yang merupakan senyawa bioaktif dalam karamuntiang memberikan aktivitas antiinflamasi pada psoriasis dengan menekan respons inflamasi yang dipicu oleh TNF dan Il-17A (Chorachoo et al., 2018). Kajian yang mengevaluasi modulasi respons inflamasi TNF-α, IL-6 dan aktivitas fagositosis secara komprehensif pada sel RAW 264,7 terinduksi LPS oleh ekstrak etanol daun karamuntiang masih terbatas. Kebaruan penelitian ini terletak pada pengkajian aktivitas antiinflamasi ekstrak karamuntiang melalui integrasi parameter sitokin proinflamasi IL-6, TNF-α dan aktivitas fagositosis, sehingga dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai pengaruh ekstrak karamuntiang terhadap modulasi respons inflamasi pada sel RAW 264,7 yang terinduksi LPS.

METODE

Bahan

Sel RAW 264,7 (ECACC), Trypsin-EDTA (Gibco), Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (Gibco), Fetal Bovine Serum (FBS) (Gibco), Pen-Strep 2% (Gibco), Dimethyl Sulfoxide (DMSO) (Vivantis), Neutral Red (Sigma), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) (Sigma), ELISA kit for mouse TNF-α dan IL-6 (Sigma), Lipopolisakarida (LPS) (Invitrogen), Phospate Buffer Saline (PBS) (Invitrogen).

Metode

Penyiapan ekstrak karamuntiang

Daun karamuntiang didapatkan di Kota Padang, Sumatera Barat. Sampel tanaman diidentifikasi di Herbarium Universitas Andalas, Padang, oleh Dr. Nurainas dengan nomor surat identifikasi 479/K-ID/ANDA/X/2022. Daun karamuntiang diproses hingga menjadi serbuk simplisia. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol destilasi. Maserat diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* (Buchi) hingga didapatkan ekstrak kental.

Pengujian cell viability

Sel RAW 264,7 dikultur dalam *well plate* 96 dengan kerapatan 10^3 sel/well pada inkubator CO2 5%, 37°C selama 24 jam. Sebanyak 20 µL larutan sampel ekstrak karamuntiang dengan konsentrasi 0,1; 1; 10; 50 dan 100 ppm ditambahkan ke dalam well dan diinkubasi selama 48 jam. Medium dibuang, sel dicuci dengan PBS, lalu ditambahkan 100 µL larutan MTT selama 4 jam. Supernatan dibuang dan kristal formazan yang terbentuk dilarutkan dengan 100 µL DMSO. Serapan larutan berwarna yang terbentuk diukur dengan *microplate reader* (Bio-Rad) pada panjang gelombang 550 nm (Cheng et al., 2019)(Wen et al., 2021).

Pengujian IL6 dan TNF-α

Sel RAW 264,7 dikultur dalam well plate 24 dengan kerapatan 10^4 sel/well selama 24 jam. Sebanyak 100 µL larutan sampel ekstrak karamuntiang dengan konsentrasi 12,5; 25; dan 50 ppm ditambahkan ke dalam well dan diinkubasikan pada inkubator CO2 5%, 37°C selama 2 jam. LPS ditambahkan ke masing-masing well hingga didapatkan konsentrasi LPS 10 ppm/well, kecuali pada kelompok kontrol sel. Sel diinkubasikan kembali selama 24 jam. Medium masing-masing well dipindahkan ke tabung Eppendorf dan disentrifugasi pada 2000 rpm selama 20 menit. Supernatan dikumpulkan untuk diuji IL-6 dan TNF-α sesuai prosedur pada kit ELISA (Wang et al., 2018; Li et al., 2020).

Pengujian aktivitas fagositosis

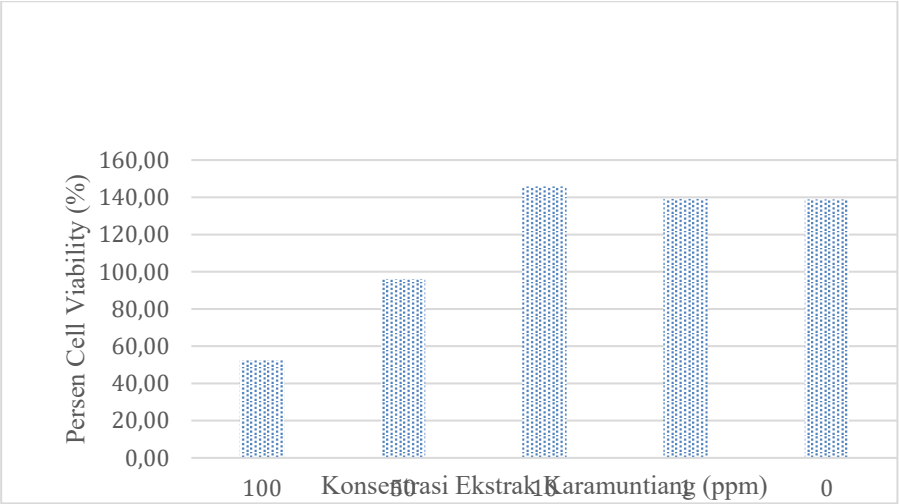
Sel RAW 264,7 dikultur dalam well plate 96 dengan kerapatan 10^4 sel/well selama 24 jam. Sebanyak 20 µL larutan sampel ekstrak karamuntiang dengan konsentrasi 12,5 ppm, 25 ppm, dan 50 ppm ditambahkan ke dalam well dan diinkubasikan pada inkubator CO2 5%, 37°C selama 2 jam. LPS ditambahkan ke masing-masing well hingga didapatkan konsentrasi LPS 10 ppm/well, kecuali pada kelompok kontrol sel. Sel diinkubasikan kembali selama 24 jam. Medium dibuang dan dicuci dengan PBS sebanyak tiga kali. Sebanyak 100 µL larutan neutral red 0,075% ditambahkan ke setiap well dan diinkubasi selama 2 jam. Sel dicuci dengan PBS untuk menghilangkan neutral red yang tidak difagositosis oleh sel. Sel dilisis dengan kombinasi larutan asam asetat: etanol (1: 1) dan diinkubasi selama 1 jam. Absorban diukur dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 540 nm (Dewi et al., 2024).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian cell viability

Untuk mengetahui sifat sitotoksisitas ekstrak karamuntiang terhadap sel RAW 264,7 dilakukan pengujian cell viability dengan metode MTT. Tujuan pengujian ini adalah menentukan berapa persen jumlah sel hidup setelah pemberian ekstrak karamuntiang selama 48 jam, sehingga diketahui konsentrasi ekstrak karamuntiang yang tidak membunuh sel RAW 264,7. MTT merupakan senyawa tetrazolium yang dapat direduksi oleh sel yang masih hidup sehingga membentuk kristal formazan dan memberikan warna ungu. Intensitas warna ungu yang dihasilkan akan memberikan gambaran seberapa banyak sel hidup dan dapat diukur dengan menggunakan *microplate reader* (Riss et al., 2013).

Berdasarkan grafik pada Gambar 1, diketahui bahwa pada konsentrasi 100 ppm, ekstrak karamuntiang bersifat toksik terhadap sel RAW 264,7 dengan persentase cell viability sebesar 52,42%. Pada konsentrasi yang lebih rendah, yaitu 50; 10; 1; dan 0,1 ppm, ekstrak karamuntiang bersifat tidak toksik terhadap sel RAW 264,7 dengan persen *cell viability* berturut-turut sebesar 95,93; 145,83; 139,10; dan 138,90 %. Oleh karena itu, pada pengujian selanjutnya digunakan konsentrasi tertinggi ekstrak karamuntiang, yaitu 50 ppm.

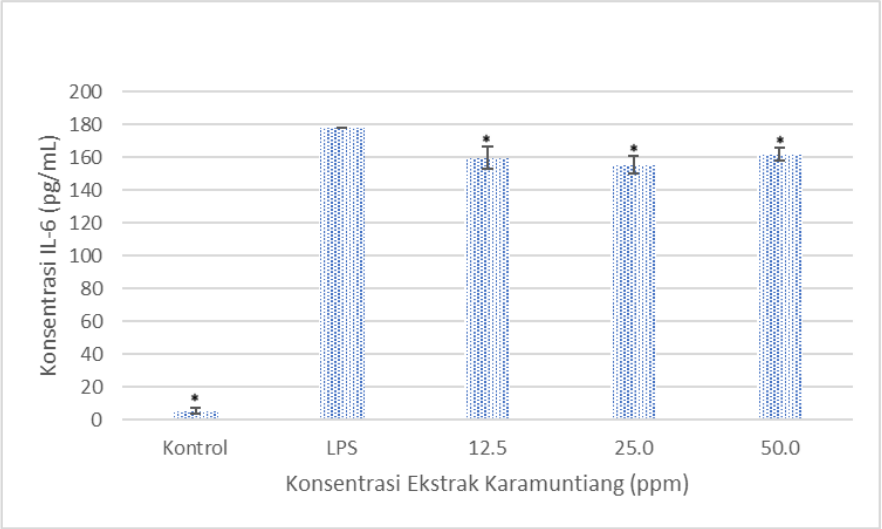


Gambar 1. Grafik persen *cell viability*

Pengujian IL-6 dan TNF-α

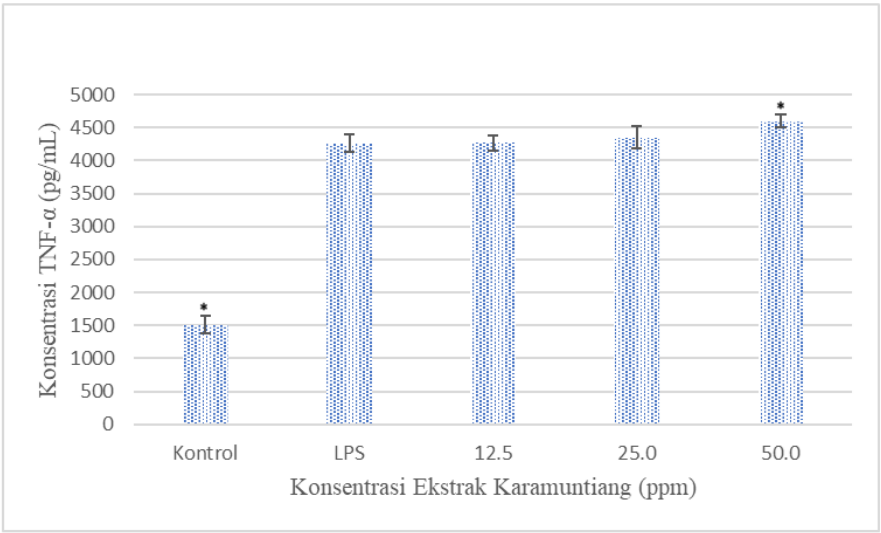
Sel RAW 264,7 adalah *cell line* yang lazim digunakan dalam penelitian imunomodulator secara in vitro. Ketika diinduksi dengan LPS, maka sel RAW 264,7 akan mensekresikan sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF-α, serta faktor inflamasi seperti NO dan prostaglandin E2 (PGE2) (Wang et al., 2012). IL-6 merupakan sitokin yang penting dalam proses inflamasi karena berperan dalam meningkatkan reaksi imun sebagai mekanisme pertahanan melawan antigen dan mengeliminasi benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Lauro et al., 2021). TNF-α merupakan sitokin proinflamasi yang kuat dalam mengontrol terjadinya proses inflamasi dan memfasilitasi terjadinya vasodilatasi dan edema pada inflamasi (Novilla et al., 2017). Peningkatan sekresi IL-6 dan TNF-α secara eksesif dapat mengakibatkan respons patofisiologi berlebihan, termasuk kerusakan jaringan dan dapat menyebabkan kehilangan fungsi jaringan (Koyama et al., 2021).

Dari Gambar 2, dapat dilihat bahwa dengan induksi LPS, terjadi peningkatan sekresi IL-6 secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Konsentrasi IL-6 pada kelompok LPS mencapai 177,753 pg/mL, sedangkan pada kelompok kontrol sel 5,497 pg/mL. Peningkatan sekresi IL-6 pada kelompok LPS menunjukkan bahwa terjadi reaksi inflamasi pada sel RAW 264,7 setelah diberi perlakuan LPS. LPS merupakan komponen dari dinding sel bakteri Gram negatif yang dapat mengaktifkan Toll-like receptor 4 (TLR4) pada sel makrofag dan menginduksi jalur pensinyalan NF-κB dan dapat melibatkan jalur pensinyalan yang lain, sehingga meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF-α (Hossen et al., 2023).



Gambar 2. Grafik sekresi IL-6 (data ditampilkan sebagai rata-rata ± SD (n=3). *Error bar* menunjukkan SD, *p<0,05 menunjukkan perbedaan yang bermakna vs kelompok LPS)

Pemberian ekstrak karamuntiang dengan konsentrasi 12,5; 25; dan 50 ppm menekan sekresi IL-6 secara signifikan hingga 159,506; 155,335; dan 161,719 pg/mL dengan persen penurunan sekresi IL-6 sebesar 10,3; 12,6; dan 9,0 %. Pada konsentrasi tersebut, ekstrak karamuntiang sedikit menekan sekresi IL-6. Namun, penurunan sekresi IL-6 tidak menunjukkan hubungan linier antara konsentrasi ekstrak dan persen penurunan, di mana konsentrasi 25 ppm memberikan persen penurunan yang paling besar.

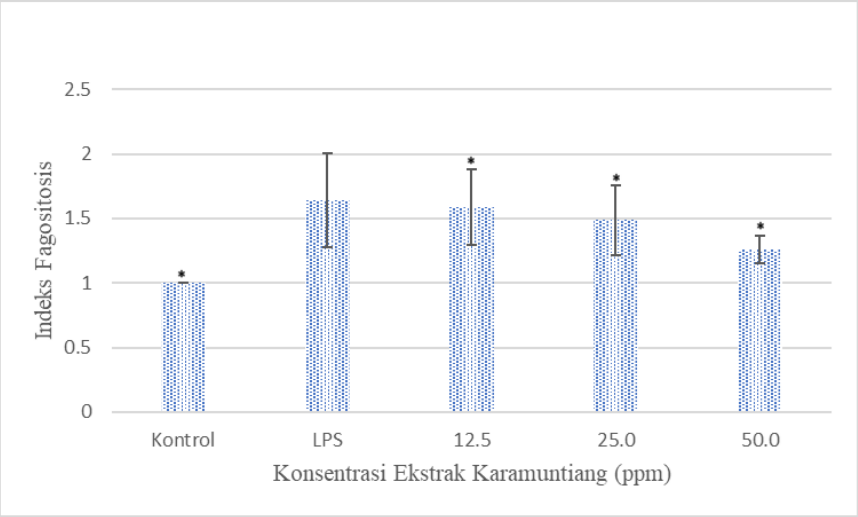


Gambar 3. Grafik sekresi TNF-α (data ditampilkan sebagai rata-rata ± SD (n=3). Error bar menunjukkan SD, *p<0,05 menunjukkan perbedaan yang bermakna vs kelompok LPS)

Gambar 3 menunjukkan kenaikan sekresi TNF-α secara signifikan setelah induksi LPS. Konsentrasi TNF-α kelompok LPS mencapai 4259,36 pg/mL, sedangkan kelompok kontrol sel mencapai 1509,42 pg/mL. Berbeda dengan pengaruh ekstrak karamuntiang terhadap sekresi IL-6, ekstrak karamuntiang dengan konsentrasi 12,5; 25; dan 50 ppm sedikit meningkatkan sekresi TNF-α hingga 4266,09; 4349,93; dan 4601,74 pg/mL dengan persentase kenaikan sebesar 0,2%, 2,1%, dan 8,0%. Respons sitokin yang heterogen ini menunjukkan adanya efek imunomodulator yang spesifik terhadap satu parameter

sitokin dan bukan penekanan secara umum sesuai dengan mekanisme kerja antiinflamasi yang menghambat jalur pensinyalan NF-κB seperti pada pengujian IL-6 (Yin et al., 2026).

Pengujian aktivitas fagositosis



Gambar 4. Grafik indeks fagositosis (data ditampilkan sebagai rata-rata ± SD (n=3). Error bar menunjukkan SD, *p<0,05 menunjukkan perbedaan yang bermakna vs kelompok LPS)

Di dalam sistem kekebalan tubuh, makrofag memiliki fungsi yang unik. Makrofag merupakan sel monosit yang teraktivasi dan berperan penting dalam proses inflamasi (Lee et al., 2012). Makrofag adalah sel yang pertama mengenali keberadaan benda asing yang masuk ke dalam tubuh dan kemudian akan menginisiasi respons imun untuk membunuh benda asing tersebut secara langsung melalui fagositosis (Duque & Descoteaux, 2014).

Gambar 4 memperlihatkan pengaruh ekstrak karamuntiang terhadap aktivitas fagositosis sel RAW 264,7. Aktivitas fagositosis sel RAW 264,7 meningkat secara signifikan hingga mencapai indeks fagositosis sebesar 1,639 dengan adanya induksi LPS dibandingkan dengan kelompok kontrol sel dengan indeks fagositosis sebesar 1. Hal ini menunjukkan bahwa LPS mampu mengaktivasi fungsi fagositik sel RAW 264,7. Setelah diberi perlakuan ekstrak karamuntiang dengan konsentrasi 12,5; 25; dan 50 ppm, indeks fagositosis menurun menjadi 1,589; 1,488; dan 1,26 dengan persen penurunan indeks fagositosis 3,1; 9,2; dan 23,1 %. Ekstrak karamuntiang menunjukkan kecenderungan menekan aktivitas fagositosis sel RAW 264,7 yang distimulasi LPS dan memiliki hubungan konsentrasi dan respons yang linier seiring peningkatan dosis ekstrak karamuntiang.

Pada penelitian in vitro dengan menggunakan model sel RAW 264,7 yang terinduksi LPS ini, didapatkan hasil bahwa ekstrak karamuntiang dengan konsentrasi 12,5–50 ppm mampu memodulasi sistem imun dengan sedikit menekan sekresi sitokin IL-6 dan aktivitas fagositosis, namun sebaliknya sedikit meningkatkan sekresi TNF-α. Hal ini menunjukkan bahwa modulasi kedua sitokin proinflamasi tersebut tidak selalu berlangsung secara bersamaan walaupun keduanya merupakan sitokin proinflamasi. Kedua sitokin tersebut dapat dihasilkan dari jalur pensinyalan yang berbeda dan mekanisme regulasi yang berbeda (Cho et al., 2016). Kemampuan ekstrak karamuntiang dalam memodulasi respons inflamasi dan aktivitas fagositosis tersebut diduga karena kandungan senyawa seperti rhodomyrtone, antosianin, derivat asam flavellagik, dan derivat heksasiklik phloroglucinol yang terdapat dalam tanaman tersebut (Hiranrat et al., 2012; Jeong, Yang, et al., 2013).

Berdasarkan hasil penelitian di atas, masih diperlukan penelitian lanjutan terkait parameter inflamasi yang lain, seperti IL-1β, NO, dan inducible nitric oxide synthase (iNOS), sehingga dapat memberikan gambaran modulasi yang lebih komprehensif. Selain itu, perlu dilakukan identifikasi

mekanisme molekuler dan jalur pensinyalan inflamasi yang menjadi dasar aktivitas imunomodulator ekstrak karamuntiang.

KESIMPULAN

Ekstrak karamuntiang menunjukkan kemampuan modulasi respons inflamasi dengan menekan sekresi IL-6 dan aktivitas fagositosis, namun sedikit meningkatkan sekresi TNF-α. Temuan ini memberikan dasar bagi penelitian lanjutan mengenai pengaruhnya terhadap parameter inflamasi lain dan mekanisme jalur pensinyalan reaksi inflamasi, sehingga didapatkan temuan yang komprehensif.

PERNYATAAN TERKAIT PENGGUNAAN GENERATIVE AI

Dalam penyusunan naskah ini, penulis menggunakan ChatGPT untuk melakukan analisis data, menggambarkan keterkaitan antarparameter, serta menemukan referensi yang mendukung. Setiap hasil yang diberikan AI tetap dianalisis kembali dan dibandingkan dengan referensi asli yang ada.

REFERENSI

Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, *124*, 783–801. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015

Ansari, A., Mali, S. N., Carvalho-Silva, J. M., Khan, S., Nair, S., Reis, A. C. dos, & Pratap, A. (2026). Anti-inflammatory mechanisms of zinc oxide nanoparticles : A systematic review and meta-analysis of in vitro and in vivo evidence (2015 – 2026). *Next Nanotechnology*, *10*, Article 100593. https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2026.100593

Cheng, X. Du, Wu, Q. X., Zhao, J., Su, T., Lu, Y. M., Zhang, W. N., Wang, Y., & Chen, Y. (2019). Immunomodulatory effect of a polysaccharide fraction on RAW 264.7 macrophages extracted from the wild Lactarius deliciosus. *International Journal of Biological Macromolecules*, *128*, 732–739. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.201

Cho, Y., Kim, Y. E. R., Kim, B. A. R., Bach, T. T. H. E., & Cho, S. (2016). Thunbergia alata inhibits inflammatory responses through the inactivation of ERK and STAT3 in macrophages. *International Journal of Molecular Medicine*, *38*, 1596–1604. https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2746

Chorachoo, J., Lambert, S., Furnholm, T., Roberts, L., Reingold, L., Auepemkiate, S., Voravuthikunchai, S. P., & Id, A. J. (2018). The small molecule rhodomyrtone suppresses TNF- α and IL-17A-induced keratinocyte inflammatory responses : A potential new therapeutic for psoriasis. *PLoS ONE*, *13*(10), Article e0205340. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205340

Dewi, I. P., Dachriyanus, Aldi, Y., Ismail, N. H., Hefni, D., Susanti, M., Syafri, S., & Wahyuni, F. S. (2024). Curcuma aeruginosa Roxb. extract inhibits the production of proinflammatory cytokines on RAW 264.7 Macrophages. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *16*(1), 41–44. https://doi.org/10.22159/ijap.2024.v16s1.08

Duque, G. A., & Descoteaux, A. (2014). Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in Immunology*, *5*), Article 491. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491

Hiranrat, A., Mahabusarakam, W., Carroll, A. R., Duffy, S., & Avery, V. M. (2012). Tomentosones A and B, hexacyclic phloroglucinol derivatives from the Thai shrub Rhodomyrtus tomentosa. *The Journal of Organic Chemistry*, *77*(1), 680–683. https://doi.org/10.1021/jo201602y

Hossen, I., Kaiqi, Z., Hua, W., Junsong, X., Mingquan, H., & Yanping, C. (2023). Epigallocatechin gallate (EGCG) inhibits lipopolysaccharide- - induced inflammation in RAW 264 . 7 macrophage cells via modulating nuclear factor kappa- - chain enhancer of activated B cells (NF- - κ B) signaling pathway. *Food Science & Nutrition*, *11*(8), 4634–4650. https://doi.org/10.1002/fsn3.3427

Jeong, D., Seok, W., Yang, Y., Nam, G., Hye, J., Hyo, D., Jun, H., Lee, S., Woong, T., Sung, G., & Youl, J. (2013). In vitro and in vivo anti-inflammatory effect of Rhodomyrtus tomentosa methanol extract. *Journal of Ethnopharmacology*, *146*(1), 205–213. https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.034

Jeong, D., Yang, W. S., Yang, Y., Nam, G., Kim, J. H., Yoon, D. H., Noh, H. J., Lee, S., Kim, T. W., Sung, G. H., & Cho, J. Y. (2013). In vitro and in vivo anti-inflammatory effect of Rhodomyrtus tomentosa

methanol extract. *Journal of Ethnopharmacology*, *146*(1), 205–213. https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.034

Koyama, T., Uchida, K., Fukushima, K., Ohashi, Y., Uchiyama, K., Inoue, G., Takahira, N., & Takaso, M. (2021). Elevated levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 in the synovial tissue of patients with labral tear: a comparative study with hip osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *22*, Article 33. https://doi.org/10.1186/s12891-020-03888-w

Lai, T. N. H., Herent, M.-F., Quetin-Leclercq, J., Nguyen, T. B. T., Rogez, H., Larondelle, Y., & André, C. M. (2013). Piceatannol, a potent bioactive stilbene, as major phenolic component in Rhodomyrtus tomentosa. *Food Chemistry*, 138(2–3), 1421–1430. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.10.125

Lauro, R., Irrera, N., Eid, A. H., & Bitto, A. (2021). Could antigen presenting cells represent a protective element during sars-cov-2 infection in children? *Pathogens*, *10*(4), Article 476. https://doi.org/10.3390/pathogens10040476

Lee, D. Y., Li, H., Lim, H. J., Lee, H. J., Jeon, R., & Ryu, J. (2012). Anti-inflammatory activity of sulfur-containing compounds from garlic. *Journal of Medicinal Food*, *15*(11), 992–999. https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2275

Li, H., Xie, W., Sun, H., Cao, K., & Yang, X. (2020). Effect of the structural characterization of the fungal polysaccharides on their immunomodulatory activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, *164*, 3603–3610. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.189

Liu, H.-X., Chen, K., Tan, G.-H., Yuan, Y.-F., Tan, H.-B., & Qiu, S.-X. (2016). Isolation and biomimetic total synthesis of tomentodiones A-B, terpenoid-conjugated phloroglucinols from the leaves of Rhodomyrtus tomentosa. *RSC Advances*, *6*(53), 48231–48236. https://doi.org/10.1039/C6RA08776K

Lukhoba, C. W., Simmonds, M. S. J., & Paton, A. J. (2006). Plectranthus: A review of ethnobotanical uses. *Journal of Ethnopharmacology*, *103*(1), 1–24. https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.09.011

Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010 : New adventures of an old flame. *Cell*, *140*(6), 771–776. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006

Moridi, M., Fattahian, M., Margherita, R., Autore, G., Khademian, A., Tabefam, M., Sonboli, A., Marzocco, S., & Alilou, M. (2026). Isopimarane diterpenoids from the aerial parts of Hymenocrater elegans with anti-inflammatory potential. *Phytochemistry*, *252*, Article 115059. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2026.115059

Nair, S., Ansari, A., Khan, S., Pratap, A., & Mali, S. N. (2026). Anti-inflammatory activity of silver nanoparticles (AgNPs): An updated systematic review from in vivo, and in vitro studies. *Inflammopharmacol*, *34*, 2135–2174. https://doi.org/10.1007/s10787-026-02167-9

Novilla, A., Djamhuri, D. S., Nurhayati, B., Rihibiha, D. D., Afifah, E., & Widowati, W. (2017). Anti-inflammatory properties of oolong tea (Camellia sinensis) ethanol extract and epigallocatechin gallate in LPS-induced RAW 264.7 cells. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *7*(11), 1005–1009. https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.10.002

Riss, T. L., Moravec, R. A., Niles, A. L., Duellman, S., Benink, H. A., Worzella, T. J., & Minor, L. (2016). Cell viability assays. In S. Markossian, A. Grossman, H. Baskir, et al. (Eds.), *Assay guidance manual*. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065

Wang, Y., Tian, Y., Shao, J., Shu, X., Jia, J., Ren, X., & Guan, Y. (2018). Macrophage immunomodulatory activity of the polysaccharide isolated from Collybia radicata mushroom. *International Journal of Biological Macromolecules*, *108*, 300–306. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.025

Wang, Z., Jiang, W., Zhang, Z., Qian, M., & Du, B. (2012). Nitidine chloride inhibits LPS-induced inflammatory cytokines production via MAPK and NF-kappaB pathway in RAW 264.7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, *144*(1), 145–150. https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.041

Wen, L., Huang, L., Li, Y., Feng, Y., Zhang, Z., Xu, Z., Chen, M. L., & Cheng, Y. (2021). New peptides with immunomodulatory activity identified from rice proteins through peptidomic and in silico analysis. *Food Chemistry*, *364*, Article 130357. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130357

Wu, P., Ma, G., Li, N., Deng, Q., Yin, Y., & Huang, R. (2015). Investigation of in vitro and in vivo antioxidant activities of flavonoids rich extract from the berries of Rhodomyrtus tomentosa (Ait .) Hassk. *Food Chemistry*, *173*, 194–202. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.023

Yin, H., Yan, G., Huang, Y., Zeng, X., He, S., Lan, T., & Liu, W. (2026). Structural characterization and immunomodulatory activity of an acidic polysaccharide from Rhodomyrtus tomentosa (Aiton) Hassk. Fruits. *Molecules*, *31*, Article 1365. https://doi.org/10.3390/molecules31081365

Yoshimura, A., Mori, H., Ohishi, M., Aki, D., & Hanada, T. (2003). Negative regulation of cytokine signaling influences inflammation. *Current Opinion in Immunology*, *15*(6), 704–708. https://doi.org/10.1016/j.coi.2003.09.004

Zhang, Y.-B., Li, W., Zhang, Z.-M., Chen, N.-H., Zhang, X.-Q., Jiang, J.-W., Wang, G.-C., & Li, Y.-L. (2016). Two new triterpenoids from the roots of Rhodomyrtus tomentosa. *Chemistry Letters*, *45*(3), 368–370. https://doi.org/10.1246/cl.151188

Zhang, Y., Li, W., Jiang, L., Yang, L., Chen, N., Wu, Z., Li, Y., & Wang, G. (2018). Cytotoxic and anti-inflammatory active phloroglucinol derivatives from Rhodomyrtus tomentosa. *Phytochemistry*, *153*, 111–119. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.05.018

Zhao, Z., Wu, L., Xie, J., Feng, Y., Tian, J., He, X., Li, B., & Wang, L. (2019). Rhodomyrtus tomentosa (Aiton.): A review of phytochemistry, pharmacology and industrial applications research progress. *Food Chemistry*, *309*, Article 125715. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125715