

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW:
PENGARUH POLIFENOL DELIMA (*Punicagranatum L.*) TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-6 PADA PENYAKIT YANG MELIBATKAN PATOFISIOLOGI
INFLAMASI**

Ariya Indra Krisna, Ike Widyaningrum, Doti Wahyuningsih
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA)

ABSTRAK

Pendahuluan: Interleukin-6 (IL-6) merupakan salah satu dari sitokin yang dikeluarkan oleh makrofag dan sel patologis yang memiliki peran utama dalam memediasi peradangan. Delima (*Punica granatum L.*) mengandung senyawa polifenol seperti *punicalagin*, *ellagic acid*, *urolithin*, *gallic acid* dan *delphinidin* yang memiliki aktifitas tinggi anti inflamasi. Sejauh ini, yang banyak diteliti dan dikaji adalah kemampuan delima terhadap penurunan kadar IL-6 pada satu jenis penyakit saja. Tinjauan pustaka *systematic literature review* ini melaporkan pengaruh polifenol delima terhadap penurunan kadar IL-6 pada sel makrofag dan sel patologis lain menggunakan metode *in vitro* yang berfokus pada penyakit yang patofisiologinya melibatkan inflamasi yang meliputi *alzheimer's disease*, *inflammatory bowel disease*, kanker, penyakit metabolik dan penyakit degeneratif seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis dan atherosclerosis.

Metode: *Systematic literature review*. Data (artikel) dicari pada Google Scholar dan PubMed Central. Kata kunci yang digunakan adalah "*punica granatum*, *inflammation*, *interleukin-6*, *in-vitro*" terpilih 19 jurnal sesuai dengan kriteria inklusi yang melaporkan pengaruh delima (*Punicagranatum L.*) terhadap IL-6.

Hasil: Zat aktif *punicalagin*, *ellagic acid*, *gallic acid*, *urolithin A/B*, *granatin A/B* dan *delphinidin* dari bunga, biji, kulit, mesocarp (kulit dalam) dan keseluruhan buah delima terbukti mampu menurunkan kadar IL-6 pada penyakit dengan patofisiologi inflamasi yang meliputi penyakit seperti *inflammatory bowel disease* dan *alzheimer's*, kanker, penyakit metabolik dan degeneratif antara lain rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis dan atherosclerosis.

Kata Kunci: *Punica granatum*, *Inflammation*, *Interleukin-6*, *in vitro*

*Koresponden: dotiwahyuningsih@unisma.ac.id
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Keyword: *Punica granatum*, *Inflammation*, *Interleukin-6*, *in vitro*

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW:
THE EFFECT OF POMEGRANATE'S (*Punicagranatum L.*) POLYPHENOL TO
INTERLEUKIN-6 LEVEL IN DISEASE INVOLVING INFLAMMATION
PATOPHYSIOLOGY**

Ariya Indra Krisna, Ike Widyaningrum, Doti Wahyuningsih
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Interleukin-6 (IL-6) is one of the cytokines released by macrophage and pathologic cells it has a main role in mediating inflammation. Pomegranate (*Punica granatum L.*) contain polyphenol such as *punicalagin*, *ellagic acid*, *urolithin*, *gallic acid*, and *delphinidin* which has high anti-inflammation activity. Research done this far is the ability of pomegranate to decrease IL-6 level in only one disease. This systematic literature review reports the effect of pomegranate's polyphenol in decreasing IL-6 level on macrophage and other pathologic cells by *in vitro* method focus at inflammatory disease that includes *alzheimer's*, *inflammatory bowel disease*, cancer, metabolic disease and degenerative disease such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, and atherosclerosis.

Method: Systematic literature review. Data were collected from Google Scholar and PubMed Central. The keywords used are "*punica granatum*, *inflammation*, *interleukin-6*". 19 papers which fulfilled the inclusion criteria reported the effect of pomegranate (*Punicagranatum L.*) to IL-6.

Result: Active substance like *punicalagin*, *ellagic acid*, *gallic acid*, *urolithin A/B*, *granatin A/B* and *delphinidin* from the flower, seed, skin, mesocarp (inner skin) and all parts of pomegranate are reported to decrease the interleukin-6 (IL-6) level in diseases involving inflammation pathophysiology, which include inflammatory disease such as *inflammatory bowel disease* and *alzheimer's*, cancer, metabolic disease and degenerative disease include rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, and atherosclerosis.

Keyword: *Punica granatum*, *Inflammation*, *Interleukin-6*, *In Vitro*

*Corresponding author: dotiwahyuningsih@unisma.ac.id
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

PENDAHULUAN

Punica granatum L. di Indonesia sering dikenal dengan buah delima dan telah banyak di gunakan oleh masyarakat untuk obat tradisional. Delima terbukti mempunyai komponen senyawa tinggi polifenol seperti punicalagin, ellagic acid, urolithin, gallic acid dan delphinidin⁷. Dalam studi epidemiologis kandungan senyawa polifenol delima terbukti mampu melindungi tubuh terhadap penyakit arthritis, diabetes melitus, kanker dan penyakit degeneratif⁷.

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi yang memiliki peran utama dalam mediasi sistem peradangan dan dijadikan sebagai *marker* terjadinya inflamasi. Pelepasan IL-6 disekresikan oleh sel makrofag dan sel T oleh karena reaksi jaringan karena adanya jejas jaringan¹. Sekresi IL-6 akan mengakibatkan terjadinya proses radang, proliferasi sel, metastatis dan angiogenesis².

Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) merupakan struktur mikroba yang dapat memicu respon inflamasi melalui aktivasi *pattern-recognition receptors (PRRs)* yang di ekspresikan dari sel imun dan non-imun, Sinyal endogen lain yang sering dikenali oleh PRR selama kerusakan jaringan adalah danger-associated molecular patterns (DAMPs). Pelepasan IL-6 oleh makrofag dan sel T akan mengekspresikan TLRs, DAMP dan PAMPs. yang akan mengaktifasi TRAF-6 dan selanjutnya mengaktifasi I κ B. Aktivasi I κ B akan mensekresikan NF- κ B dan berikatan dengan mRNA yang selanjutnya akan meningkatkan transkripsi untuk memproduksi IL-6³. Peningkatan kadar IL-6 dilaporkan terjadi pada beberapa penyakit dengan patofisiologi radang akut maupun kronis⁴. Salah satu penelitian *in vitro* melaporkan bahwa pada sel *Caco-2* model peradangan colon telah terjadi kenaikan kadar IL-6 setelah distimulasi dengan lipopolysakarida (LPS)⁵. Contoh lain dilaporkan terdapat peningkatan kadar IL-6 pada jaringan ulkus oleh karena *Recurrent aphthous stomatitis (RAS)*⁶.

Delima (*Punica granatum L.*) terbukti memiliki komponen senyawa tinggi polifenol seperti punicalagin, ellagic acid, urolithin, galic acid dan delphinidin⁷. Penelitian melaporkan bahwa kandungan polifenol pada delima (*Punica granatum L.*) dapat menurunkan ekspresi gen inflamasi dan produksi IL-6 dan IL-8⁸. Studi membuktikan bahwa pemberian dosis 18mg/hari senyawa polifenol mampu menghambat dari kenaikan kadar serum IL-6 pada tikus wistar jantan⁹. Hasil penelitian lain juga melaporkan bahwa zat aktif ellagic acid dalam delima yang merupakan senyawa polifenol dilaporkan mampu menurunkan ekspresi dari NF- κ B, COX-2, iNOS, dan IL-6 pada kanker kolon tikus yang di induksi oleh 1,2 – Dimethylhydrazine¹⁰.

Beberapa penelitian melaporkan adanya peningkatan kadar IL-6 pada kasus tersebut dan khasiat polifenol delima sebagai anti inflamasi. Namun belum banyak ulasan yang mengkaji dan mempelajari kemampuan polifenol delima terhadap

IL-6 pada berbagai penyakit dengan patofisiologi inflamasi. Tujuan dari penelitian *systematic literature review* ini adalah untuk mengkaji dan membuktikan hasil berbagai riset mengenai kemampuan delima terhadap kadar IL-6 pada penyakit dengan patofisiologi inflamasi meliputi *alzheimer's disease, inflammatory bowel disease*, kanker, penyakit metabolik dan penyakit degeneratif seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis dan atherosklerosis melalui sel *Caco-2*, makrofag RAW, BV-2, MCF-7, HepG2, 3T3-L1, 3T3-E1, sel kondrosit, MH-7A, HUVEC.

METODE

Pencarian data

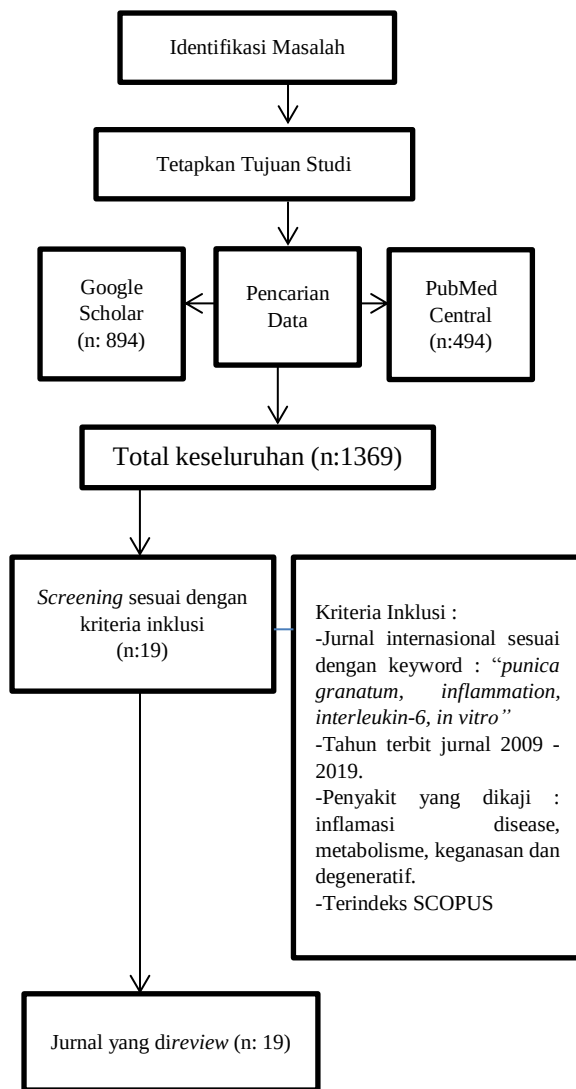
Database yang digunakan adalah Google Scholar dan PubMed Central. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian data adalah "*punica granatum, inflammation, IL-6, in vitro*". Beberapa kata dalam *keyword* sama dengan sinonim yang juga merupakan istilah kedokteran (MeSH) untuk mendapatkan data yang lebih banyak. ("pomegranate" OR "punica granatum" AND "inflammation" OR "inflammatory" AND "interleukin-6" OR "IL-6" AND "in vitro"). Jurnal yang relevan dengan *research problem* dan berpotensi memenuhi kriteria inklusi diperiksa oleh peneliti. Rentang tahun yang digunakan dalam pencarian jurnal adalah 2009 – 2019.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Jurnal yang diperiksa adalah jurnal internasional yang membahas pengaruh delima terhadap kadar IL-6 pada berbagai penyakit dengan patofisiologi radang sesuai dengan *keyword* yang telah ditentukan. Kriteria inklusi berikut merupakan kriteria seleksi yang digunakan untuk menentukan apakah jurnal tersebut dapat direview, antara lain tahun terbit jurnal 2009 - 2019, berbahasa inggris, penyakit yang dikaji antara lain penyakit inflamasi, metabolisme, keganasan dan degenerative yang terindeks SCOPUS. Jurnal diabaikan jika termasuk dalam kriteria eksklusi, antara lain jurnal internasional dan jurnal nasional yang tidak terakreditasi, menggunakan bahasa selain bahasa indonesia dan inggris, tidak sesuai dengan *keyword* yang ditentukan, dan tahun terbit jurnal dibawah 2005.

Ekstraksi data

Ekstraksi data dilakukan setelah didapatkan sejumlah data jurnal hasil penelitian yang sesuai klasifikasi dan terakreditasi melalui penilaian validitas artikel penelitian yang dilakukan pada situs <https://www.scimagojr.com/>. Data artikel hasil penelitian yang diekstraksi meliputi nama penulis dan tahun terbit jurnal, jenis penyakit, kandungan polifenol delima, pencetus inflamasi, perlakuan kontrol, dan hasil penelitian.



Gambar 1. Diagram Alir Pencarian Jurnal

HASIL

Berdasarkan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA) *flow diagram* atau diagram alir PRISMA. Berdasarkan metode tersebut, didapatkan 19 jurnal hasil penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan. Proses *screening* tahap awal menghasilkan 1388 artikel yang relevan, 1369 jurnal diantaranya dikecualikan berdasarkan *screening* judul abstrak yang tidak sesuai dengan *keyword* dan *research problem* serta artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi setelah dilakukan *screening* tahap akhir (**Gambar 1**). Hasil ekstraksi data dirangkum pada **tabel 1, 2, dan 3**.

Analisa Bias

Penilaian bias dilakukan dengan menggunakan penilaian berdasarkan skala critical appraisal yang dibuat oleh peneliti. Skala critical appraisal dibuat berdasarkan studi RTI 1 dan RTI 2 yang sudah dijalani oleh peneliti sehingga peneliti mampu membuat skala berdasarkan isi dari artikel yang diteliti. Skala critical appraisal memiliki rentan

skor 0-100% dan dikatakan valid apabila skor didapatkan $\geq 50\%$.

Berdasarkan **tabel 4**, hasil penilaian validitas jurnal menggunakan skala critical appraisal. Peneliti menemukan 16 jurnal dengan skor 100% dan 3 jurnal dengan skor 90%.

PEMBAHASAN

Efek Polifenol Delima (*Punica granatum L.*) terhadap Penurunan Kadar IL-6 secara In Vitro pada Model Penyakit Inflamasi

Berdasarkan penelitian menggunakan sel Caco-2, merupakan jenis sel dalam usus yang diinduksikan LPS untuk memberikan efek inflamasi pada usus. Diketahui digunakan ekstrak delima dengan dosis 0,1 $\mu\text{g/ml}$ dan dilaporkan memiliki zat aktif polifenol berupa punicallagin terbukti menurunkan kadar IL-6 dengan signifikansi ($p < 0,001$)¹¹. Selain itu ekstrak delima juga diketahui dapat menurunkan marker IL-8 dan MCP secara signifikan (**Tabel 2**). Ekstrak delima dilaporkan memiliki peran dalam membatasi komunikasi antar sel lumen usus sehingga memediasi inflamasi local dan sistemik sehingga dapat menurunkan transkripsi sitokin IL-6¹¹.

Dilaporkan zat aktif polifenol delima yaitu gallic acid yang diperoleh dari ekstrak biji delima. Pemberian dengan dosis 10 $\mu\text{g/ml}$ dilaporkan mampu menurunkan kadar IL-6, TNF- α , IL-1 β dan iNOS pada sel makrofag RAW 264,7 yang diberikan perlakuan LPS secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberikan LPS tanpa terapi¹². Penelitian lain menggunakan sel KU-812 yang merupakan sel kronis myelogenous leukemia yang diambil dari darah perifer pasien, kemudian diberikan pencetus inflamasi PMACI yang mampu mendegradasikan I κ B dan memicu translokasi NF- κ B yang selanjutnya mampu mensekresikan IL-6. Pada tabel 1, diperlihatkan pemberian terapi ekstrak delima dengan dosis 20, 40, 100 $\mu\text{g/ml}$, zat aktif polifenol berupa punicallagin dilaporkan mampu menurunkan kadar IL-6 dan IL-8 ($p < 0,05$) secara signifikan melalui penghambatan dari transkripsi NF- κ B ($p < 0,05$)¹³.

Ekstrak keseluruhan buah delima dengan dosis 50, 100, 150, 200 $\mu\text{g/ml}$ diberikan sebagai terapi pada sel makrofag RAW264-7 dan dilaporkan mampu menurunkan kadar IL-6 dan NO oleh karena senyawa polifenol antara lain ellagic acid, punicallagin, dan gallic acid¹⁴ (**Tabel 2**). Penelitian Du *et al.*, pada tahun 2018 melaporkan bahwa senyawa polifenol punicallagin ditemukan dalam ekstrak kulit delima, dengan dosis 10 dan 100 $\mu\text{g/ml}$ diketahui juga mampu menurunkan kadar IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-6 m-RNA, IL-1 β m-RNA, TNF- α m-RNA, NO, PGE dan P-JNK pada sel makrofag RAW 264,7 ($p < 0,001$) yang diberikan perlakuan LPS¹⁵. Pemberian ekstrak kulit delima 10

Tabel 4. Hasil Analisa Bias

No.	Penulis	Tahun	Skala critical apprasial in-vitro	Validitas
1.	Hollebeeck <i>et al.</i> ,	2012	100%	Valid
2.	Siraj <i>et al.</i> ,	2018	100%	Valid
3.	Rhaseed <i>et al.</i> ,	2009	100%	Valid
4.	Du <i>et al.</i> ,	2018	100%	Valid
5.	Du <i>et al.</i> ,	2019	100%	Valid
6.	Benshaad <i>et al.</i> ,	2017	100%	Valid
7.	Velagapudi <i>et al.</i> ,	2019	100%	Valid
8.	DaSilva <i>et al.</i> ,	2017	100%	Valid
9.	Cao <i>et al.</i> ,	2019	100%	Valid
10.	Xu <i>et al.</i> ,	2014	100%	Valid
11.	Xu <i>et al.</i> ,	2017	100%	Valid
12.	Costantini <i>et al.</i> ,	2014	90%	Valid
13.	Das <i>et al.</i> ,	2017	90%	Valid
14.	Ramlagan <i>et al.</i> ,	2017	90%	Valid
15.	Winand & Schneider	2014	100%	Valid
16.	Kim & Choi	2009	100%	Valid
17.	Haseeb <i>et al.</i> ,	2017	100%	Valid
18.	Seong <i>et al.</i> ,	2011	100%	Valid
19.	Mele <i>et al.</i> ,	2016	100%	Valid

Keterangan: sebuah studi dapat dikatakan valid apabila memenuhi kriteria $\geq 50\%$ dari total penilaian tabel di atas

dan 100 $\mu\text{g/ml}$ mampu menurunkan kadar IL-6 melalui penghambatan sinyal p-JNK¹⁵. Tahun 2019, Du *et al.*, kembali melakukan penelitian lanjutan dan melaporkan bahwa senyawa polifenol punicalagin dan ellagic acid dalam ekstrak kulit delima dengan dosis yang sama juga mampu menurunkan kadar IL-6, IL-1 β , TNF- α dan TLR4¹⁶. Namun pada penelitian lanjutan tersebut penghambatan sekresi dari IL-6 di dapatkan melalui penghambatan jalur TLR-4, pada proses inflamasi makrofag akan merespon pengeluaran TLR4 oleh induksi LPS dan memicu untuk pengaktifan NF-kB melalui jalur TRAF-6 untuk menuju nukleus dan mengaktifkan transkripsi IL-6¹⁶.

Kasus neuro inflamasi yang diperlihatkan pada **tabel 2** yang menggunakan sel makrofag diberikan pencetus inflamasi LPS. Penelitian pertama menggunakan terapi urolithin A dengan dosis 2,5, 5, 10 μM ¹⁷ dan penelitian kedua menggunakan terapi urolithin A dan B dosis 10 μM ¹⁸. Kedua penelitian

tersebut melaporkan hasil bahwa senyawa polifenol delima urolitin A dan B mampu menurunkan kadar IL-6, TNF- α , Nitrite, p65^{17, 18}. Mekanisme yang terjadi, dilaporkan polifenol delima mampu menekan produksi p65 ($p < 0,001$) yang selanjutnya akan menekan aktivasi NF-kB dan terjadinya penurunan kadar IL-6 ($p < 0,001$).

Pemberian senyawa punicalagin 12,5, 25, 50 μM murni yang dibeli dari laboratorium juga dilaporkan mampu menurunkan kadar IL-6, TNF- α , p-JNK ($p < 0,01$) pada sel makrofag RAW 264,7 yang diberikan LPS dengan signifikan pada penelitian Cao *et al.*, 2019 dan Xu *et al.*, 2014 melaporkan pemberian 25, 50, 100 μM senyawa tersebut mampu menurunkan kadar IL-6, TLR4, NO, p-ikBa dan p65^{7,20}. Tiga tahun kemudian, Xu *et al.*, meneliti kembali dan melaporkan ekstrak bunga delima juga dilaporkan mampu menurunkan kadar IL-6, IL-1 β , NO, PGE2, TNF- α dan p-JNK ($p < 0,01$) dengan senyawa polifenolnya yaitu granatin A dan B dengan

dosis 10, 25, 50 dan 100 µg/ml pada sel makrofag yang diberikan perlakuan LPS¹⁹.

NF-κB dilaporkan memiliki peran untuk mengontrol ekspresi beberapa sitokin proinflamasi untuk memodulasi pengeluaran enzim inducible nitric oxide synthase (iNOS) yang akan mempercepat pembentukan mediator inflamasi. Penurunan kadar IL-6 oleh karena pemberian terapi delima dengan zat aktif polifenolnya, dilaporkan terjadi karena adanya hambatan aktivasi NF-κB dan nitric oxide sehingga tidak terjadi sekresi IL-6^{12,14}. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya penurunan kadar NF-κB ($p < 0,05$) dan NO ($p < 0,05$) diikuti penurunan kadar IL-6 yang signifikan¹³.

c-Jun N-terminal kinase (JNK) dalam proses inflamasi juga memiliki peran dalam pengeluaran sitokin pro-inflamasi, ketika JNK diaktifkan oleh mitogen activated protein kinase (MAPK2K) akan memicu terjadinya modifikasi protein aktivator transkripsi (ATF) gen untuk mengaktifkan faktor transkripsi. Aktivasi faktor transkripsi NF-κB akan mampu mengarah pada ekspresi gen kemokin, molekul adhesi dan sitokin salah satunya IL-6, penghambatan jalur JNK oleh kandungan senyawa polifenol delima telah terbukti mampu menurunkan kadar IL-6^{15,19,20}.

Efek Polifenol Delima (*Punica granatum L.*) terhadap Penurunan Kadar IL-6 secara In Vitro pada Model Penyakit Kanker

Diketahui berdasar penelitian yang menggunakan ekstrak biji delima, digunakan dosis 0,12, 0,24, 0,4, 0,24 µL mengandung senyawa polifenol delima yaitu gallic acid. Hasilnya dilaporkan bahwa senyawa tersebut mampu menurunkan kadar IL-6, IL-12, TNF-α, MIP-1α, MIP-1β ($p < 0,05$)²¹ (**Tabel 3**). Penelitian juga melaporkan bahwa senyawa polifenol ellagic acid dengan dosis 10^{-5} M mampu menurunkan kadar IL-6, p-NF-κB dan STAT3 ($p < 0,05$)²².

Peningkatan kadar sitokin pro inflamasi pada kanker diakibatkan oleh karena proses angiogenesis pada suatu jaringan. Selain itu, jaringan yang terpapar oleh sel kanker akan mengekspresikan kemokin MIP-1α/β yang akan merangsang makrofag untuk melepaskan sitokin pro inflamasi, salah satunya adalah IL-6 melalui aktivasi NF-κB²¹. Senyawa polifenol delima tersebut diatas dilaporkan mampu menurunkan kadar IL-6 pada kondisi kanker dan inflamasi oleh karena hambatan pada MIP-1α/β dan downregulasi NF-κB²². Dimana penghambatan NF-κB ini sangat menguntungkan karena NF-κB berperan penting dalam kelangsungan hidup sel kanker. Ketika NF-κB berikatan dengan sitokin pro-inflamasi IL-6 melalui pengaktifkan jalur STAT3 untuk membentuk kompleks p65 yang nantinya berdampak dalam peningkatan proliferasi sel kanker dan metastasis²².

Efek Polifenol Delima (*Punica granatum L.*) terhadap Penurunan Kadar IL-6 secara In Vitro pada Model Penyakit Metabolik

Penyakit metabolik umumnya disebabkan oleh faktor obesitas yang kemudian akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin karena peningkatan produksi mediator pro-inflamasi IL-6 melalui proses menekan ekspresi insulin receptor signaling komponen dan memicu supresi sinyal sitokin pada jaringan adiposa sehingga sensitivitas insulin menurun dan menyebabkan penyakit diabetes melitus²³. Sebuah penelitian melaporkan bahwa ekstrak mesocarp (kulit dalam) delima dengan dosis 15,6µg/ml mengandung gallic acid mampu menurunkan kadar IL-6 ($p < 0,05$) dan NF-κB ($p < 0,001$) pada sel pre-adiposit 3T3-L1 model penyakit diabetes melitus²³. Penelitian lain juga melaporkan hasil yang sama (**Tabel 3**), adanya penurunan kadar IL-6 oleh terapi punicalagin dan ellagic acid dengan dosis 4 dan 24 µM²⁴. Terapi dengan menggunakan polifenol delima ini sangat menguntungkan melalui penekanan sekresi IL-6 maka akan meningkatkan sensitivitas insulin dan tidak menyebabkan penyakit diabetes mellitus^{23,34}.

Efek Polifenol Delima (*Punica granatum L.*) terhadap Penurunan Kadar IL-6 secara In Vitro pada Model Penyakit Degeneratif

Diketahui pemberian ekstrak buah delima dosis 10 dan 50 µg/ml mampu menurunkan kadar IL-6 dan NO ($p < 0,05$) (**Tabel 3**) pada sel osteoblastik MC3T3-E1 yang diberikan perlakuan pencetus inflamasi berupa TNF-α untuk memberikan kesan model penyakit osteoporosis²⁵. Pemberian TNF-α mampu merangsang sekresi produksi sitokin pro-inflamasi IL-6 dan NO, yang nantinya akan bertindak dalam resorpsi tulang. Penelitian lain menggunakan ekstrak biji delima dengan dosis 10 dan 50 ng/ml juga melaporkan hasil menurunkan kadar IL-6 ($p < 0,05$) melalui mekanisme jalur NF-κB dengan menghambat degradasi IκkB ($p < 0,01$) sehingga selanjutnya tidak terjadi degradasi matrik tulang²⁶.

Penelitian lain melaporkan senyawa delphinidin mampu menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi IL-6 dengan dosis 10 dan 30 µM pada sel MH-7A model rheumatoid arthritis²⁷ (**Tabel 3**). Ketika terjadi peradangan, NF-κB akan mengaktifkan IL-6 untuk hadir dalam ikatan RANK, RANKL dan osteoprotegerin lalu akan mempengaruhi dari peningkatan ekspresi dari RANKL dan osteoprotegerin namun akan menurunkan ekspresi RANK. Diketahui RANK berkerja dalam penghambatan kinerja dari osteoklas ketika ekspresi antara RANKL dan osteoprotegerin meningkat maka akan meningkatkan osteoklastogenesis sehingga degradasi tulang akan meningkat tanpa adanya penghambatan. Penelitian melaporkan bahwa senyawa delphinidin mampu menurunkan sekresi dari IL-6 melalui penghambatan NF-κB yang ditandai dengan adanya penurunan

Tabel 1. Metode Mendapatkan Ekstrak dan Senyawa Polifenol Delima (*Punica granatum L.*)

Senyawa Polifenol	Metode Perolehan Ekstrak dan Senyawa Polifenol	Referensi
<i>Punicagranatum l.</i>	<i>Punicagranatum l.</i>	
<i>Punicalagin</i> ,	Hasil ekstrak hydroalkoholic dari keseluruhan buah dalam bentuk bubuk yang sudah di persiapkan dari Moroccan cultivars kemudian di uji fitokimia menggunakan <i>liquid chromatography – electrospray ionization high resolution mass spectrometry system</i> .	Hollebeeck <i>et al.</i> , 2012
<i>Gallic Acid</i> , <i>Ellagic acid</i>	Hasil ekstrak 1% HCl methanol, 80% methanol, 70% ethanol, aceton 70% biji <i>Punicagranatum l.</i> dengan perbandingan larutan 1:1:1:1 lalu senyawa aktif di keluarkan dengan reagen <i>folin ciocalteu</i> dan total polifenol dihitung dengan uji kurfa standart <i>gallic acid</i>	Siraj <i>et al.</i> , 2018
<i>Punicalagin</i>	Hasil dari ekstrak residu pengepresan jus keseluruhan buah dan di lakukan metode ekstraksi fase padat sehingga menghasilkan bubuk polifenol	Rasheed <i>et al.</i> , 2009
<i>Punicalagin</i>	Hasil ekstrak digesti ethanol 60% kulit buah <i>Punicagranatum l.</i> kemudian di isolasi 10 jam dan diuji fitokimia <i>HPLC</i>	Du <i>et al.</i> , 2018 dan Du <i>et al.</i> , 2019
<i>Punicalagin</i>	Hasil dari ekstrak fraksi ethanol 80% keseluruhan buah <i>Punicagranatum l</i> yang di keringkan dan digiling menjadi bubuk lalu diuji dengan <i>HPLC</i>	BenSaad <i>et al.</i> , 2017
<i>Urolithin A</i>	Produk SantaCruz dan Sigma Aldric	Velagapudi <i>et al.</i> , 2019 dan DaSilva <i>et al.</i> , 2017
<i>Punicalagin</i>	Produk Chengdu Herbpurify, Xing zenaxin	Cao <i>et al.</i> , 2019; Xu <i>et al.</i> , 2014
<i>Gallic Acid</i>	Hasil ekstrak soxhletasi metanol 80% bubuk biji <i>Punicagranatum l.</i> kemudian diuji dengan spektrofotometri menggunakan metode reagen FCR (<i>folin-ciocalteu</i>)	Costantini <i>et al.</i> , 2014
<i>Ellagic Acid</i>	Produk Sigma Aldric	Das <i>et al.</i> , 2017 dan Mele <i>et al.</i> , 2016
<i>Granatin A & Granatin B</i>	Hasil ekstrak refluks etanol 70% bunga <i>Punicagranatum l.</i> kemudian di uji dengan <i>HPLC</i>	Xu <i>et al.</i> , 2017
<i>Ellagic acid</i>	Hasil ekstrak maserasi kinetik 70% methanol bubuk mesocarp <i>Punicagranatum l.</i> kemudian di analisa menggunakan <i>HPLC</i>	Ramlagan <i>et al.</i> , 2017
<i>Punicalagin & Ellagic acid</i>	(PC) Hasil pembelian senyawa murni dari phytolab (EA) Hasil pembelian senyawa murni dari extrasynthese	Winand & Schneider 2014
Polifenol	Hasil ekstrak maserasi 70% etanol buah <i>Punicagranatum l.</i> yang dikeringkan lalu di pekatkan dengan rotary evaporator pada suhu - 50°C kemudian di lakukan freeze-dried	Kim & Choi, 2009
Polifenol	Hasil dari ekstrak 1% Hcl methanol, 80% methanol, 70% ethanol, 70% aceton biji <i>Punicagranatum l</i> dengan perbandingan larutan 1:1:1:1	Haseeb <i>et al.</i> , 2017
<i>Delphinidin</i>	Produk Sigma Aldric	Seong <i>et al.</i> , 2011

Tabel 2. Efek Polifenol Delima (*Punica granatum* L.) terhadap Penurunan Kadar IL-6 secara In Vitro pada Model Penyakit Inflamasi

Referensi	Hollebeeck et al., 2012	Siraj et al., 2018	Rasheed et al., 2009	Du et al., 2018	Du et al., 2019	BenSaad et al., 2017	Velagapudi et al., 2019	DaSilva et al., 2017	Cao et., al 2019	Xu et al., 2014	Xu et al., 2017
Jenis penyakit	Inflammatory bowel diseases (IBDs)	Inflamasi Disease	Inflamasi Disease	Inflamasi Disease	Inflamasi Disease	Inflamasi Disease	Alzheimer's disease (neuroinflamasi)	Alzheimer's disease (neuroinflamasi)	Inflamasi Disease	Inflamasi Disease	Inflamasi Disease
Polifenol	Ekstrak keseluruhan buah <i>Punicagranatum</i> l. (0,1mg/ml)	Ekstrak HCl 1% methanol, 80% methanol, 70% ethanol, acetone 70% biji <i>Punicagranatum</i> l. (10µg/ml)	Ekstrak keseluruhan buah <i>Punicagrnatum</i> (20, 40, 100 µg/ml)	Ekstrak 60% ethanol kulit <i>Punicagranatum</i> l. (10 dan 100 µg/ml)	Ekstrak 60% ethanol kulit <i>Punicagranatum</i> l. (10 dan 100 µg/ml)	Ekstrak fraksi ethanol 80% keseluruhan buah <i>Punicagranatum</i> l. (50, 100, 150, 200 µg/mL)	Urolithin A (2,5, 5, 10 µM)	Urolithin A dan Urolithin B (10 µM)	Punicalagin (12,5, 25, 50 µM)	Punicalagin (25,50 dan 100 µM)	Ekstrak ethanol 70% bunga <i>Punicagranatum</i> l.
Pencetus inflamasi	LPS 1 mg/ml	LPS 100 µL	PMA 40 nM dan 1 µM A23187	LPS 1 µg/ml	LPS 1 mg/ml	LPS 1 µg/ml	LPS 100 µg/ml	LPS 1 µg/ml	LPS 1 mg/ml	LPS 1 µg/ml	LPS 1 µg/ml
Perlakuan kontrol	Pemberian LPS	Pemberian LPS	Pemberian PMACI	Pemberian LPS	Pemberian LPS	Pemberian LPS	Pemberian LPS	Pemberian LPS	Pemberian LPS	Pemberian LPS	Pemberian LPS
HASIL											
↓ IL-6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
↓ IL-12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ IL-8	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ IL-1β	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+
↓ NF-kB	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ p-JNK	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+
↓ NO	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-
↓ TNF-α	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+
↓ MCP-1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ TLR-4	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
↓ PGE	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
↓ p-65	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
↓ p-IκBa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
↓ COX2	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
↓ CCL-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ VEGF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ STAT3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ MMP-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ NOX1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ p-Iκκβ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ monocyte adhesion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : + (melakukan pemeriksa) , - (tidak melakukan pemerikasaan)

Tabel 3. Efek Polifenol Delima (*Punica granatum L.*) terhadap Penurunan Kadar IL-6 secara In Vitro pada Model Penyakit Kanker, Metabolik dan degeneratif

Referensi	Costantini <i>et al.</i> , 2014	Das <i>et al.</i> , 2017	Ramlagan <i>et al.</i> , 2017	Winand & Schneider 2014	Kim & Choi. 2009	Haseeb <i>et al.</i> , 2017	Seong <i>et al.</i> , 2011	Mele <i>et al.</i> , 2016
Jenis penyakit	Kanker Payudara	Kanker Hepar	Diabetes Miletus	Diabetes Miletus	<i>osteoporosis</i>	<i>osteoarthritis</i>	<i>Rheumatoid Atritis</i>	<i>Atherosklerosis</i>
Polifenol	Ekstrak dietil eter 80% methanol biji <i>Punicagranatum l.</i> (0,12, 0,24 , 0,4, 0,24 µL)	Ellagic Acid (10 ⁻⁵ M)	Ekstrak keseluruhan buah <i>Punicagrnatum l.</i> (20, 40, 100 µg/ml)	Punicalagin Dan Ellagic Acid 4µM dan 24µM	Ekstrak 70% etanol buah <i>Punicagranatum l.</i> (10 dan 50 µg/ml)	Ekstrak HCl 1% methanol, 80% methanol, 70% ethanol, acetone 70% biji <i>Punicagranatum l.</i> (1, 10 dan 50 µg/ml)	Delphinidin (10 dan 30µM)	Ellagic Acid 10 µM
Pencetus inflamasi	-	-	-	LPS 1 µg/ml	<i>TNF-α</i> 10 ⁻¹⁰ M	IL-1β 10 Ng/ml	TNF- α	TNF-α 15 ng/mL
Perlakuan kontrol	Tanpa pemberian ekstrak	Tanpa pemberian ekstrak	Tanpa pemberian ekstrak	Pemberian LPS	Pemberian <i>TNF-α</i>	Pemberian <i>IL-1β</i>	Pemberian <i>TNF-α</i>	Pemberian <i>TNF-α</i>
HASIL								
↓ <i>IL-6</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
↓ <i>IL-12</i>	+	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>IL-8</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>IL-1β</i>	-	-	-	-	-	-	+	-
↓ <i>NF-kB</i>	-	+	+	-	-	-	+	-
↓ <i>p-JNK</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>NO</i>	-	-	+	-	+	-	-	-
↓ <i>TNF-α</i>	+	+	-	+	-	-	-	-
↓ <i>MCP-1</i>	+	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>TLR-4</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>PGE</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>p-65</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>p-IkBα</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>Cox-2</i>	-	+	-	-	-	-	+	-
↓ <i>CCL-3</i>	+	-	-	+	-	-	-	-
↓ <i>VEGF</i>	+	-	-	-	-	-	-	-
↓ <i>STAT3</i>	-	+	-	-	-	-	-	-
↓ <i>MMP-9</i>	-	+	-	-	-	-	-	-
↓ <i>NOX1</i>	-	-	+	-	-	-	-	-
↓ <i>p-Ikkβ</i>	-	-	-	-	-	+	-	-
↓ <i>monocyte adhesion</i>	-	-	-	-	-	-	-	+

Keterangan : + (melakukan pemeriksaan) , - (tidak melakukan pemeriksaan)

yang signifikan²⁷. Penelitian terakhir melaporkan bahwa senyawa ellagic acid juga mampu menurunkan kadar IL-6 ($p < 0,05$) pada sel *human endothelial* / HUVEC cell model atherosclerosis melalui penghambatan jalur monocyte adhesion ($p < 0,05$)²⁸.

Atherosclerosis terjadi ketika adanya disfungsi endotel yang menyebabkan perekrutan monosit adhesi seperti sel vaskular1 (VCAM-1) untuk menginduksi peningkatan ekspresi pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, sitokin tersebut bermigrasi ke jaringan otot lunak untuk berproliferasi dan memproduksi matriks ekstraseluler sehingga terbentuk plak fibrose²⁸.

KESIMPULAN

Uji in vitro menggunakan sel Caco-2, makrofag RAW, BV-2, MCF-7, HepG2, 3T3-L1, 3T3-E1, sel kondrosit, MH-7A, HUVEC terhadap ekstrak buah, kulit, bunga, dan biji delima (*Punica granatum l.*) serta kandungan polifenol yang ada di dalamnya, antara lain punicalagin, ellagic acid, gallic acid, urolithin A/B, granatin A/B dan delphinidin terbukti mampu menurunkan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada penyakit dengan patofisiologi inflamasi yang meliputi *alzheimer's disease*, *inflammatory bowel disease*, kanker, penyakit metabolik dan penyakit degeneratif seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis dan atherosclerosis.

Penurunan mekanisme IL-6 melalui hambatan pada marker NF- κ B, p-65 dan ikk kemudian melalui hambatan pada jalur JNK, TLR4, STAT-3, hambatan pada NO, dan hambatan dari ekspresi gen CCL-3/4 serta melalui hambatan pada monocyte adhesion.

SARAN

1. Melakukan penelitian *systematic literature review* (SLR) lanjutan mengenai uji in-vivo untuk mengetahui potensi *Punicagranatum l.* terhadap penurunan kadar *interleukin-6 (IL-6)* pada penyakit dengan patofisiologi inflamasi yang meliputi *alzheimer's disease*, *inflammatory bowel disease*, kanker, penyakit metabolik dan penyakit degeneratif seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis dan atherosclerosis
2. Melakukan penelitian lanjutan mengenai uji in-vivo menggunakan hewan coba untuk mengetahui potensi *Punicagranatum l.* terhadap penurunan kadar *interleukin-6 (IL-6)* pada penyakit dengan patofisiologi inflamasi yang meliputi *alzheimer's disease*, *inflammatory bowel disease*, kanker, penyakit metabolik dan penyakit degeneratif seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis dan atherosclerosis

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;7(12):1938–46.
2. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol*. 2014 Feb;26(1):54–74.
3. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *Int Rev Immunol*. 2011 Jan;30(1):16–34.
4. Sergeant T, Piront N, Meurice J, Toussaint O, Schneider Y-J. Anti-inflammatory effects of dietary phenolic compounds in an in vitro model of inflamed human intestinal epithelium. *Chem Biol Interact*. 2010 Dec;188(3):659–67.
5. Mastrogiovanni F, Mukhopadhyaya A, Lacetera N, Ryan M, Romani A, Bernini R, et al. Anti-Inflammatory Effects of Pomegranate Peel Extracts on In Vitro Human Intestinal Caco-2 Cells and Ex Vivo Porcine Colonic Tissue Explants. *Nutrients*. 2019 Mar 5;11(3):548.
6. Karakus N, Yigit S, Rustemoglu A, Kalkan G, Bozkurt N. Effects of interleukin (IL)-6 gene polymorphisms on recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol Res*. 2014 Mar;306(2):173–80.
7. Cao, Chen, Ren, Zhang, Tan, Yang. Punicalagin Prevents Inflammation in LPS-Induced RAW264.7 Macrophages by Inhibiting FoxO3a/Autophagy Signaling Pathway. *Nutrients*. 2019 Nov 15;11(11):2794.
8. Miguel MG, Neves MA, Antunes MD. Pomegranate (*Punica granatum L.*): A medicinal plant with myriad biological properties - A short review. :12.
9. Pratiwi, Ardine Cahya. Pengaruh Polifenol buah Tin (*ficus carica linn*) Terhadap Kadar Interleukin-6 (IL-6) pada Serum Tikus Wistar Jantan yang Diberi Diet Tinggi Lemak. Sarjana thesis. Universitas Brawijaya 2013
10. Umesalma S, Sudhandiran G. Differential Inhibitory Effects of the Polyphenol Ellagic Acid on Inflammatory Mediators NF- κ B, iNOS, COX-2, TNF- α , and IL-6 in 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Rat Colon Carcinogenesis: ELLAGIC ACID REDUCES INFLAMMATION IN RAT COLON CARCINOGENESIS. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Apr 14;107(2):650–5.

11. Hollebeeck S, Winand J, Hérent M-F, During A, Leclercq J, Larondelle Y, et al. Anti-inflammatory effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) husk ellagitannins in Caco-2 cells, an in vitro model of human intestine. *Food Funct*. 2012;3(8):875.
12. Siraj N, Shabbir MA, Khan MR, Rehman K-. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Punica granatum* L. Seed Extract in Raw 264.7 Macrophages. *Food Nutr J* [Internet]. 2018 Jul 10 [cited 2021 Jan 31];8(5). Available from: <https://www.gavinpublishers.com/articles/Research-Article/Food-Nutrition-Journal-ISSN-2575-7091/Antioxidant-and-Anti-Inflammatory-Effects-of-Punica-granatum-L-Seed-Extractin-Raw-264-Macrophages>
13. Rasheed Z, Akhtar N, Anbazhagan AN, Ramamurthy S, Shukla M, Haqqi TM. Polyphenol-rich pomegranate fruit extract (POMx) suppresses PMACI-induced expression of pro-inflammatory cytokines by inhibiting the activation of MAP Kinases and NF- κ B in human KU812 cells. *J Inflamm*. 2009;6(1):1.
14. BenSaad LA, Kim KH, Quah CC, Kim WR, Shahimi M. Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from *Punica granatum*. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Dec;17(1):47.
15. Du L, Li J, Zhang X, Wang L, Zhang W. Pomegranate peel polyphenols inhibits inflammation in LPS-induced RAW264.7 macrophages via the suppression of MAPKs activation. *J Funct Foods*. 2018 Apr;43:62–9.
16. Du L, Li J, Zhang X, Wang L, Zhang W, Yang M, et al. Pomegranate peel polyphenols inhibits inflammation in LPS-induced RAW264.7 macrophages via the suppression of TLR4/NF- κ B pathway activation. *Food Nutr Res* [Internet]. 2019 Apr 23 [cited 2021 Jan 31];63(0). Available from: <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/3392>
17. Velagapudi R, Lepiarz I, El-Bakoush A, Katola FO, Bhatia H, Fiebich BL, et al. Induction of Autophagy and Activation of SIRT-1 Deacetylation Mechanisms Mediate Neuroprotection by the Pomegranate Metabolite Urolithin A in BV2 Microglia and Differentiated 3D Human Neural Progenitor Cells. *Mol Nutr Food Res*. 2019 May;63(10):1801237.
18. DaSilva NA, Nahar PP, Ma H, Eid A, Wei Z, Meschwitz S, et al. Pomegranate ellagitannin-gut microbial-derived metabolites, urolithins, inhibit neuroinflammation *in vitro*. *Nutr Neurosci*. 2019 Mar 4;22(3):185–95.
19. Xu J, Yuan C, Wang G, Luo J, Ma H, Xu L, et al. Urolithins Attenuate LPS-Induced Neuroinflammation in BV2Microglia via MAPK, Akt, and NF- κ B Signaling Pathways. *J Agric Food Chem*. 2018 Jan 24;66(3):571–80.
20. Xu X, Yin P, Wan C, Chong X, Liu M, Cheng P, et al. Punicalagin Inhibits Inflammation in LPS-Induced RAW264.7 Macrophages via the Suppression of TLR4-Mediated MAPKs and NF- κ B Activation. *Inflammation*. 2014 Jun;37(3):956–65.
21. Das U, Biswas S, Chattopadhyay S, Chakraborty A, Dey Sharma R, Banerji A, et al. Radiosensitizing effect of ellagic acid on growth of Hepatocellular carcinoma cells: an in vitro study. *Sci Rep*. 2017 Dec;7(1):14043.
22. Costantini S, Rusolo F, De Vito V, Moccia S, Picariello G, Capone F, et al. Potential Anti-Inflammatory Effects of the Hydrophilic Fraction of Pomegranate (*Punica granatum* L.) Seed Oil on Breast Cancer Cell Lines. *Molecules*. 2014 Jun 24;19(6):8644–60.
23. Ramlagan P, Rondeau P, Planesse C, Neergheen-Bhujun VS, Fawdar S, Bourdon E, et al. *Punica granatum* L. mesocarp suppresses advanced glycation end products (AGEs)- and H₂O₂-induced oxidative stress and pro-inflammatory biomarkers. *J Funct Foods*. 2017 Feb;29:115–26.
24. Winand J, Schneider Y-J. The anti-inflammatory effect of a pomegranate husk extract on inflamed adipocytes and macrophages cultivated independently, but not on the inflammatory vicious cycle between adipocytes and macrophages. *Food Funct*. 2014;5(2):310–8.
25. Kim YH, Choi EM. Stimulation of osteoblastic differentiation and inhibition of interleukin-6 and nitric oxide in MC3T3-E1 cells by pomegranate ethanol extract: STIMULATION OF OSTEOBLASTIC DIFFERENTIATION. *Phytother Res*. 2009 May;23(5):737–9.
26. Haseeb A, Khan NM, Ashruf OS, Haqqi TM. A Polyphenol-rich Pomegranate Fruit Extract Suppresses NF- κ B and IL-6 Expression by Blocking the Activation of IKK β and NIK in Primary Human Chondrocytes: Pomegranate extract inhibits IL-6 expression via inhibition of NF- κ B. *Phytother Res*. 2017 May;31(5):778–82.

27. Seong A-R, Yoo J-Y, Choi K, Lee M-H, Lee Y-H, Lee J, et al. Delphinidin, a specific inhibitor of histone acetyltransferase, suppresses inflammatory signaling via prevention of NF- κ B acetylation in fibroblast-like synovocyte MH7A cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Jul;410(3):581–6.
28. Mele L, Mena P, Piemontese A, Marino V, López-Gutiérrez N, Bernini F, et al. Antiatherogenic effects of ellagic acid and urolithins in vitro. *Arch Biochem Biophys*. 2016 Jun;599:42–50.

