



CURRENT BIOCHEMISTRY
ISSN: 2355-7877
e-ISSN: 2355-7931
Journal homepage: <http://journal.ipb.ac.id/index.php/cbj>
Journal E-mail: current.biochemistry@gmail.com

CB Current
Biochemistry

Review: Gallotannins; Biosynthesis, Structure Activity Relationship, Anti-inflammatory and Antibacterial Activity

(Gallotanin; Biosintesis, Hubungan Struktur Aktivitas, Aktivitas Anti-Inflamasi dan Anti-Bakteri)

Ilham Kurniawan^{1*}, Hafizh Zahra¹

¹ Department of Biochemistry, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

Received: 28 December 2020 ; Accepted: 19 May 2021

Corresponding author : Ilham Kurniawan, Departemen Biokimia IPB: e-mail: Ilham_024@apps.ipb.ac.id

ABSTRACT

Tannins are one of the main compounds in plants with potential health benefits. Gallotannin is one of the biologically active tannins groups produced by some medicinal plants. Gallotannins is a hydrolyzable tannin compound biosynthesized through gallic acid, shikimic acid, and pentagalloylglucose pathways. Gallotannins can be separated by cascade solvent extraction procedures, column chromatography, and preparative HPLC. This review focuses on the discussion of biosynthesis and structure activity relationship of tannins as antibacterial and anti-inflammatory. The structure-activity relationship (SAR) and biological activity of gallotannins is caused by the molecular bonds between gallotannins and certain other compounds, especially proteins, which make complex compounds, change physiological and morphological processes in bacterial cells or tissues. The biological activities of gallotannin include anti-inflammatory, anticancer or antitumour, antiviral, antioxidant, antibacterial, and antidiabetic. This review used the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) method approach in a short, concise, and clear summary about tannins through various references.

Keywords: Biological activities, Biosynthesis, Gallotannins

ABSTRAK

Tanin adalah salah satu senyawa utama dalam tumbuhan yang bermanfaat untuk kesehatan. Gallotanin merupakan salah satu senyawa bioaktif termasuk dalam kelompok tanin yang diproduksi oleh beberapa tumbuhan obat. Gallotanin merupakan bagian dari tanin terhidrolisis yang disintesis melalui jalur asam shikimat, asam galat, dan pentagalloylglukosa. Gallotanin dapat diisolasi dengan ekstraksi pelarut kaskade, kromatografi kolom dan metode HPLC preparatif. Review ini memfokuskan pada pembahasan biosintesis dan hubungan struktur aktivitas senyawa gallotanin sebagai antibakteri dan anti-inflamasi. Hubungan struktur aktivitas (SAR) dan aktivitas biologis gallotanin disebabkan oleh ikatan kimia antara gallotanin terhadap beberapa senyawa atau gugus kimia lainnya, terutama ikatan dengan protein yang membentuk senyawa kompleks dan perubahan fisiologis dalam proses-proses dalam sel atau jaringan makhluk hidup. Aktivitas biologis dari gallotanin meliputi anti-inflamasi, antikanker atau antitumor, antivirus, antioksidan, antibakteri, dan antidiabetes. Review ini menggunakan metode Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) yang menghasilkan ringkasan materi tentang tanin yang singkat, padat, dan jelas melalui berbagai referensi.

Kata kunci: *Aktivitas biologi, Biosintesis, Gallotanin, SAR*

1. PENDAHULUAN

Tumbuhan digunakan sebagai bahan dasar utama dalam pengobatan tradisional telah menjadi bagian kebudayaan kebanyakan wilayah dan negara di dunia (Lee *et al.* 2000). Menurut WHO (2013) sekitar 80% dari populasi beberapa negara Asia dan Afrika menggunakan obat herbal untuk kebutuhan perawatan kesehatan primer. Pengobatan modern menggunakan banyak senyawa yang diturunkan dari tumbuhan sebagai bahan dasar untuk obat farmasi atau medis (Lack dan Rousseau 2016). Amerika Serikat menggunakan sekitar 25% bahan dasar obat berupa senyawa yang berasal tumbuhan (WHO 2013). Tumbuhan mengandung berbagai metabolit sekunder atau senyawa aktif yang memiliki aktivitas farmakologis. Metabolit sekunder merupakan senyawa aktif yang tidak berperan secara langsung dalam pertumbuhan, integrasi metabolisme dan perkembangan tumbuhan (Stepp dan Moerman 2001). Metabolit sekunder telah banyak digunakan dalam pengembangan obat alternatif berbahan dasar herbal (Harvey 2000).

Senyawa aktif atau metabolit sekunder tumbuhan dibedakan menjadi empat kategori, yaitu: fenol, terpenoid, alkaloid dan asam amino non protein. Klasifikasi tersebut mengacu pada prekursor, struktur dasar, jalur biosintesis serta keanekaragaman struktur kimia, distribusi dan fungsinya. Gugus fenolik dicirikan adanya cincin aromatik dengan satu atau dua gugus hidroksil. Gugus fenol tersusun dari ribuan senyawa, antara lain flavonoid, asam fenolat, fenilpropana, pigmen kuinon, antosianin, lignin, melanin, dan tanin. Senyawa tersebut banyak terdapat pada berbagai jenis tumbuhan (Kumar dan Mina 2013).

Tanin adalah senyawa kimia yang diklasifikasikan sebagai senyawa polifenol

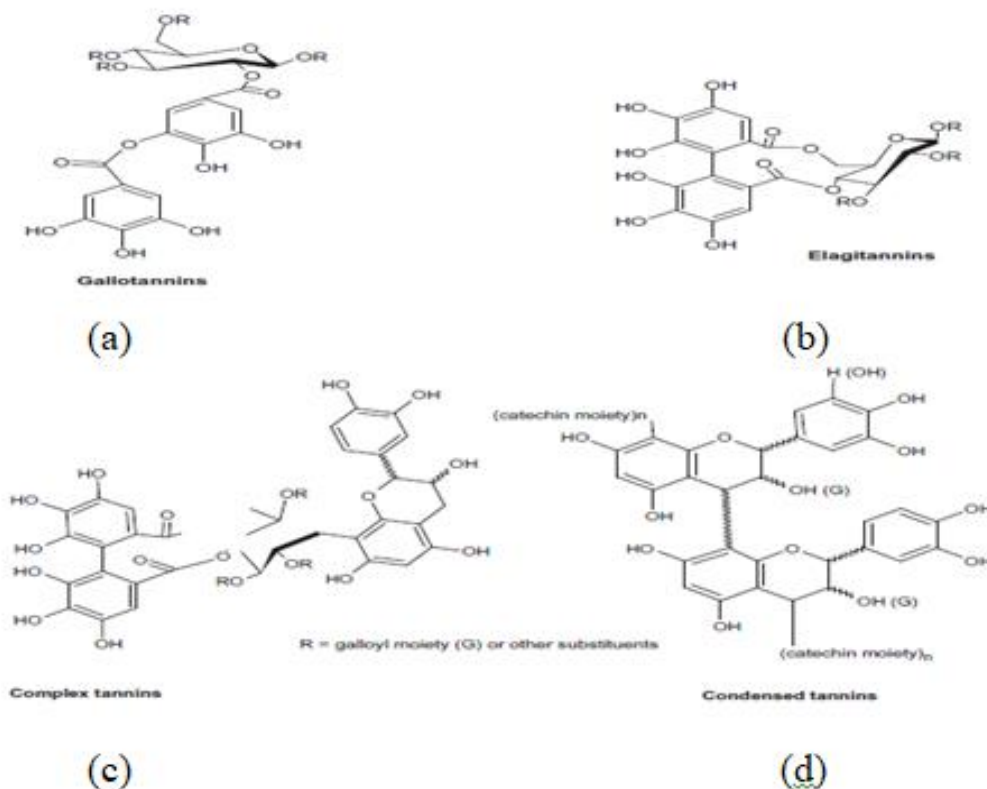
(Ghamba *et al.* 2014). Tanin memiliki kemampuan dalam mengendapkan protein, karena tanin dan molekul protein mengandung banyak gugus ikatan fungsional yang kuat, yang menimbulkan ikatan silang yang besar dan kompleks, yaitu protein-tanin. Berat molekul tanin sekitar 0,5-20 KD. Tanin secara alami dapat larut dalam air dan memberi warna yang bervariasi dari terang sampai merah tua atau coklat, karena setiap turunan tanin mempunyai warna yang berbeda, tergantung sumbernya (Ahadi *et al.* 2015).

Tanin mengikat karbohidrat dengan membentuk jembatan oksigen, sehingga tanin dapat dihidrolisis menggunakan asam sulfat atau asam klorida. Gallotanin merupakan senyawa gabungan dari karbohidrat dengan asam galat (Gambar 1a) (Firdausi *et al.* 2013). Gallotanin memiliki bobot molekul sekitar 1.000-1.500 Da, sedangkan ellagitanin memiliki bobot molekul sekitar 1000-3.000 Da. *Ester asam hexahydroxydiphenic* (HHDP) disebut sebagai senyawa ellagitanin sederhana. Senyawa *ester asam hexahydroxydiphenic* dapat dihidrolisis menjadi asam elagat saat dilarutkan dalam air. Asam elagat adalah produk sampingan yang terbentuk selama hidrolisis *ester asam hexahydroxydiphenic* (Gambar 1b) (Okuda dan Ito 2011, McCreath dan Delgoda 2016).

Tanin kompleks merupakan unit katekin terikat secara glikosidik ke gallotanin atau ellagitanin, *epigallocatechin gallate* (EGCG) dan *epicatechin gallate* (ECG) termasuk dalam tanin kompleks (strc) (Arapitasas 2012). Tanin terkondensasi atau proantosianidin adalah polimer dari flavonoid yang dihubungkan melalui C₈ dan C₄. Proantosianidin dapat terkondensasi membentuk asam klorida, namun tidak dapat dihidrolisis. Tanin terkondensasi biasanya tersusun dari polimer flavonoid yang merupakan senyawa fenolik. Kehadiran gugus fenolik dapat menyebabkan

tanin terkondensasi dengan formaldehida. Tanin terkondensasi memiliki reaktivitas tinggi terhadap formaldehida serta dapat membentuk produk kondensasi. Tanin terkondensasi adalah senyawa tak berwarna yang ditemukan pada semua tumbuhan, terutama tumbuhan berkayu dan paku-pakuan

(Gambar 1d) (McCreath dan Delgoda 2016). Dengan demikian, fokus penelitian saat ini terkait pengkajian biosintesis, pengembangan dan pemanfaatan hubungan struktur aktivitas gallotanin sebagai antibakteri dan antiinflamasi.



Gambar 1 Struktur tanin dan turunannya; (a) Struktur gallotanin (tanin terhidrolisis); (b) Struktur ellagitanin (tanin terhidrolisis); (c) Struktur tanin kompleks (turunan tanin terkondensasi); (d) Struktur tanin terkondensasi (McCreath dan Delgoda 2016)

2. METODOLOGI

Review ini merupakan rangkuman atau kajian sistematis yang disusun menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) yang menghasilkan ringkasan materi tentang tanin yang singkat, padat, dan jelas melalui berbagai referensi. Proses tinjauan sistematis meliputi beberapa langkah, yaitu 1) penyusunan latar belakang dan tujuan, 2) pertanyaan penelitian, 3) pengambilan dokumen, 4) kriteria pemilihan, 5) penyaringan aktual, 6) *quality checklist*, 6)

strategi ekstraksi data, 7) data strategi yang komprehensif.

3. PEMBAHASAN

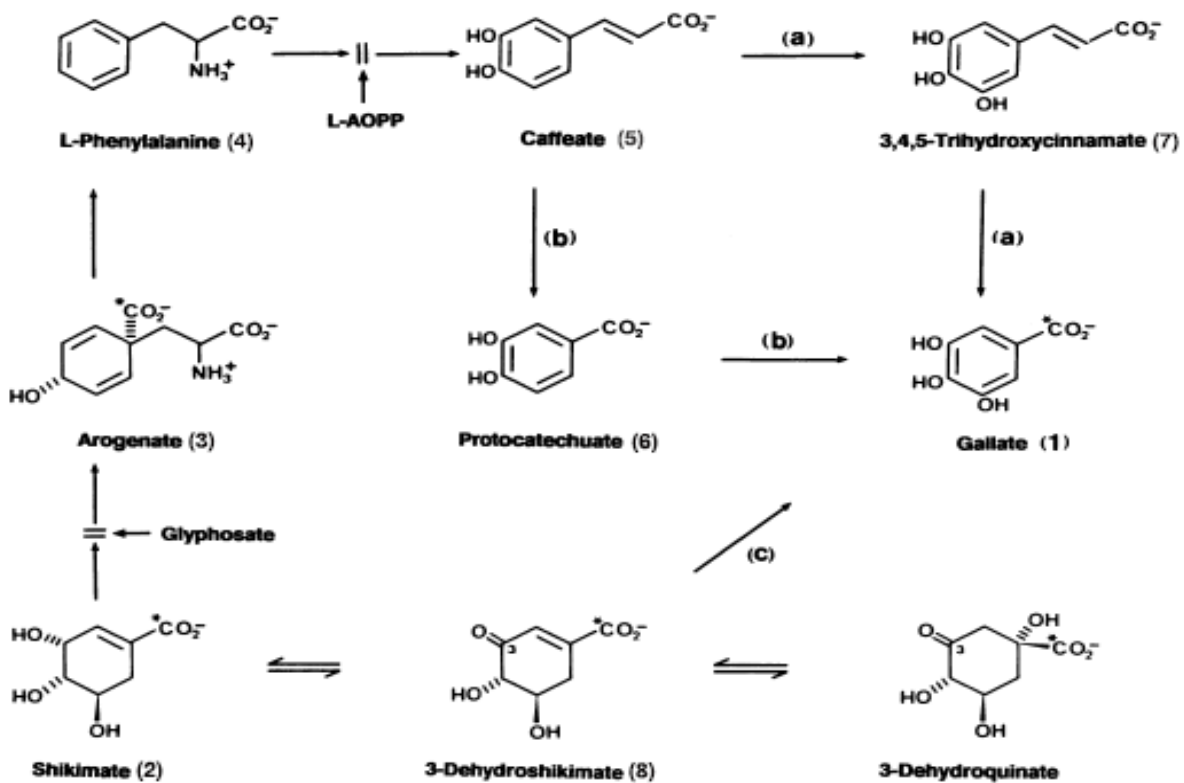
Biosintesis Gallotanin

Metabolit sekunder tanin pada tumbuhan memiliki kemampuan dalam mengikat dan mengendapkan protein. Secara struktural tanin digolongkan menjadi dua kelompok utama yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Tanin terhidrolisis diklasifikasi menjadi dua kelompok yaitu gallotanin dan ellagitanin yang keduanya dicirikan dengan

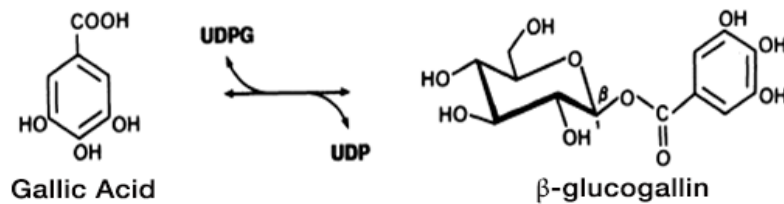
ester asam galat dan glukosa sebagai penyusun primernya (Khanbabaee dan van Ree 2001). Reaksi spesifik dalam biosintesis senyawa gallotanin tertentu bervariasi tergantung jenis tumbuhan dan kandungan senyawanya. Oleh karena itu, penelitian biosintesis tanin dan tururannya selalu mengalami perkembangan.

Jalur biosintesis gallotanin dibagi menjadi tiga tahap reaksi pembentukan. Pertama, biosintesis asam galat, struktur penyusun utama gallotanin. Proses biosintesis asam galat terjadi melalui jalur shikimat yang membentuk reaksi dua arah. Arah pertama, melalui pembentukan L-fenilalanin (4) Pada Gambar 2, yang diperantarai oleh arogenat (3) pada Gambar 2. Pembentukan asam kafeat (5) pada Gambar 2, dari prekursor L-fenilalanin dapat dihambat oleh enzim *L-2-aminooxy-3-phenylpropionic acid* (L-AOPP). Asam kafeat akan membentuk asam *trihydroxycinnamic* (7) pada Gambar 2, sehingga terbentuk asam galat

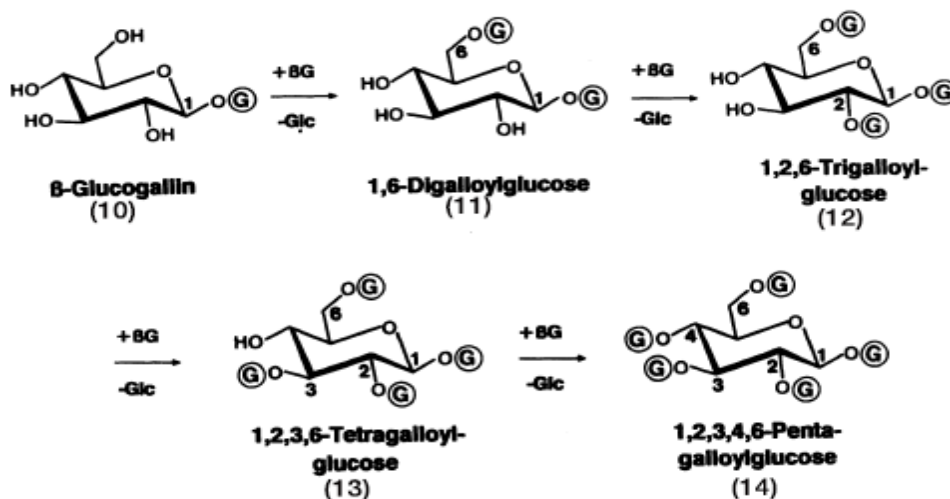
(1) melalui (jalur a, Gambar 2). Pembentukan asam galat melalui jalur a dengan prekursor asam *trihydroxycinnamic* (7) Gambar 2 tidak pernah ditemukan di alam, sehingga jalur a dianggap sebagai asam yang hilang atau *missing acid*. Variasi jalur pembentukan asam galat arah pertama terdapat melalui langkah degradasi rantai samping pada asam kafeat (5) Gambar 2 membentuk asam galat dengan senyawa perantara prokatekuat (6) (Jalur b, Gambar 2). Pembentukan asam galat dengan prekursor katekuat tidak pernah dilakukan pengamatan lebih lanjut. Arah kedua, pembentukan asam galat (1) dari asam 3-dehidrosikimat (8) yang dapat diubah dengan cara kimia oksidasi ringan (misalnya Cu^{2+}) atau asam protekuat dengan memanaskan HCl, serta 3-dehidroshikimat (8) terbentuknya asam galat melalui proses hidrogenasi pada atom C_3 (1) (Gambar 2) (Hemingway dan Laks 1992).



Gambar 2 Jalur pembentukan asam galat (Hemingway dan Laks 1992)



Gambar 3 Biosintesis β -glucogallin oleh UDP-glukosa (Hemingway dan Laks 1992)



Gambar 4 Proses galloilasi pembentukan 1,2,3,4,6-pentagalloylglukosa (Hemingway dan Laks 1992)

Tahap kedua yakni biosintesis atau pembentukan pentagalloylglukosa dimulai dari reaksi uridin-5-difosfat glukosa (UDO-Glc) dengan asam galat yang kemudian membentuk β -glucogallin (Gambar 3). Penggantian atom hidrogen (H) pada 4 gugus hidroksil dengan 4 gugus galloil pada β -glucogallin yang disebut dengan reaksi galloilasi. Reaksi galloilasi dimulai dari gugus hidroksil ke-1, ke-6, ke-2, ke-3, dan yang terakhir ke-4. Reaksi galloilasi akan membentuk 1,2,3,4,6-pentagalloylglukosa dengan bantuan enzim galloiltransferase (Gambar 4) (Hemingway dan Laks 1992).

Tahap ketiga merupakan pembentukan langsung menuju senyawa golongan gallotanin dengan galloilasi struktur dari 1,2,3,4,6-pentagalloylglukosa, membentuk karakteristik ikatan meta deksida antara gugus galat yang menghasilkan heksa, hepta, dan oktagalloilglukosa. Gugus OH fenolik digunakan dalam menghubungkan dua molekul galat berbeda dengan karakterisasi

alifatik dari gugus poliol OH dalam inti molekul. β -glucogallin bertindak sebagai donor asil dalam berbagai reaksi pembentukan gallotanin (Gambar 5) (Hemingway dan Laks 1992; McCreath dan Delgoda 2016).

Hubungan Struktur Aktivitas

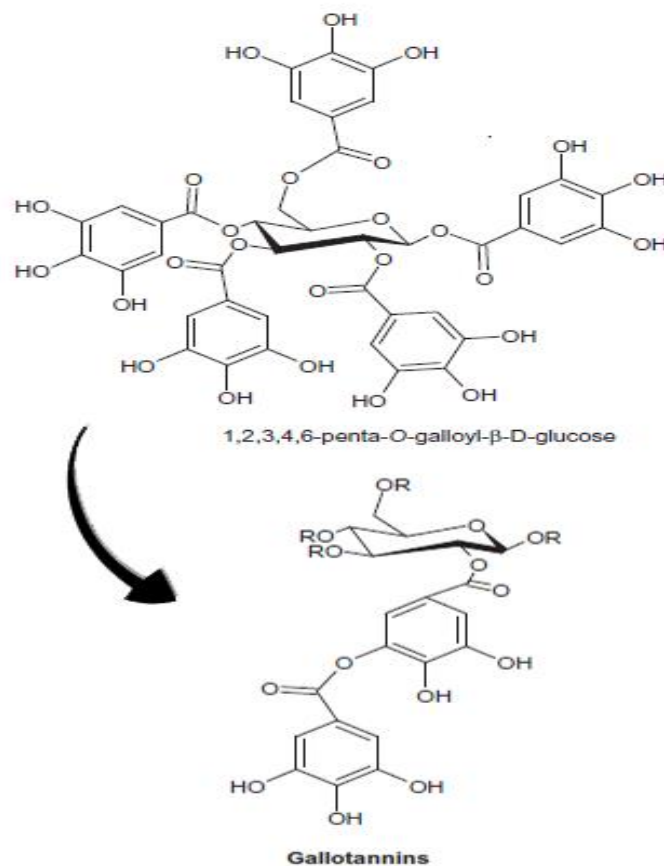
Hubungan struktur aktivitas atau SAR adalah hubungan antara struktur kimiawi suatu molekul dan aktivitas biologinya. Analisis SAR memungkinkan penentuan kelompok kimia yang bertanggung jawab untuk memberikan efek biologis target organisme. Sifat struktural gallotanin berkontribusi terhadap aktivitas biologinya, terutama gallotanin memiliki aktivitas dalam menghambat perkembangan bakteri Gram positif dan Gram negatif (Boakye *et al.* 2016). Gallotanin yang memiliki banyak hidroksil fenolik bertindak sebagai pengaktivasi cincin dan donor elektron. Substituen pendonor elektron dapat meningkatkan aktivitas antibakteri dan aktivitas biologis lainnya

seperti antioksidan (Aini *et al.* 2007). Keberadaan OH akan memengaruhi proses hidroksilasi dalam mengubah senyawa larut lemak lipofilik menjadi senyawa larut air atau hidrofilik sehingga gugus hidroksil akan mengganggu partisi senyawa ke dalam membran biologis (Wang *et al.* 2018).

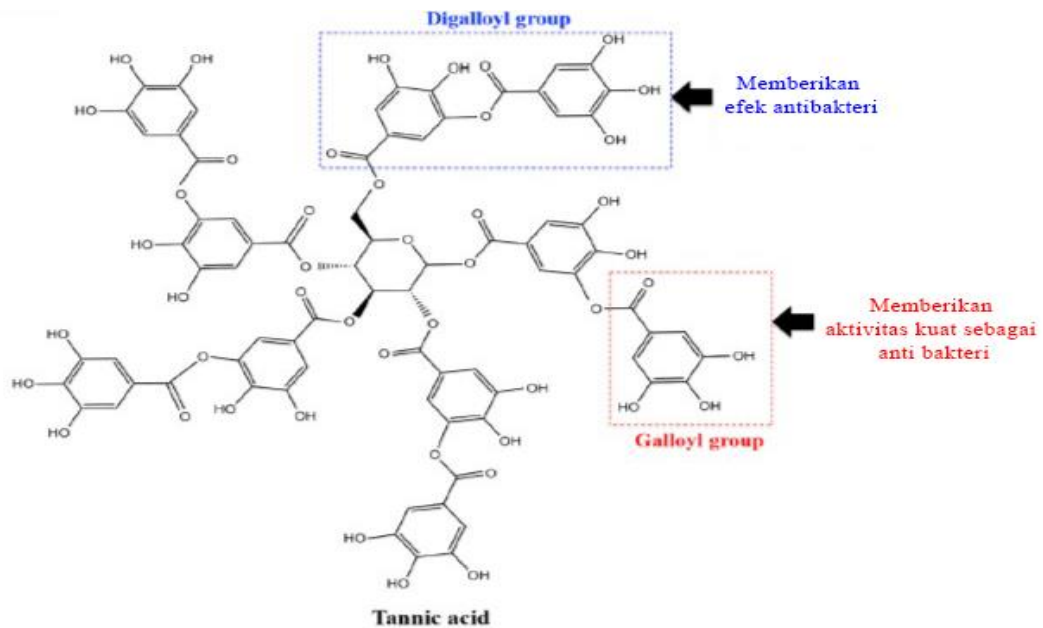
Keberadaan gugus dihidroksi fenil dapat memengaruhi ketersediaan besi pada lingkungan yang digunakan organisme lain dalam pertumbuhan dan perkembangan. Gugus dihidroksifenil dapat mengikat paling sedikit tiga ion besi tergantung jenis gallotaninnya, pengikatan besi menyebabkan terbentuknya endapan besi sehingga ketersediaan besi terhadap organisme akan berkurang. Efek antibakteri gallotanin lebih tinggi dari ellagitanin di pengaruhi keberadaan gugus galloil pada senyawa gallotanin dalam aktivitas antibakteri. Gugus galloil memiliki

kemampuan dalam mengikat dan mengendapkan besi melalui proses galloilisasi sehingga besi tidak tersedia pada lingkungan yang digunakan sebagai zat penting pertumbuhan bakteri (Farha 2020).

Gugus galloil bebas merupakan faktor paling penting bagi gallotanin terhadap aktivitas biologisnya terutama sebagai antibakteri (Shimozu *et al.* 2017). Keberadaan 2,6-Tri-O-galloyl- β -D-glucopyranose pada gallotanin akan meningkatkan kemampuannya dalam mengelat ion besi dan meningkatkan derajat galloilisasi pada aktivitasnya (Bag *et al.* 2013). Kelompok galloil memiliki kemampuan dalam pengikatan protein dan inaktivasi enzim sehingga menyebabkan gangguan metabolisme, perubahan morfologi, aglutinasi, dan lisis pada bakteri (Gambar 6) (Firdausi *et al.* 2013; Dong *et al.* 2018).



Gambar 5 Pembentukan larengsung senyawa golongan gallotanin (McCreath dan Delgoda 2016)



Gambar 6 Hubungan struktur aktivitas gallotanin (Farha *et al.* 2020)

Aktivitas Biologi Gallotanin

Aktivitas biologi gallotanin mengacu pada ikatan antara gallotanin dengan protein yang membentuk tanin-protein, senyawa dengan berat molekul tinggi, senyawa sederhana, dan ion logam berat pada struktur (Hemingway dan Laks 1992). Ikatan protein-tanin membentuk kompleks senyawa yang menyebabkan perubahan morfologi dan fisiologis, aglutinasi, dan sitolisis terhadap sel atau jaringan makhluk hidup. Penelitian selalu mengalami perkembangan untuk mengeksplorasi senyawa dan aktivitas biologi gallotanin. Aktivitas biologi gallotanin antara lain sebagai antimikrobia, antihipertensi, antivirus, antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker/tumor.

Anti-inflamasi

Tabel 1. Senyawa gallotanin 4-O-metil asam galat (4MeGA) memiliki kemampuan dalam mengurangi adhesi leukosit yang diinduksi oleh faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α) terhadap *Human umbilical vein endothelial cells* (HUVECs), yang berkaitan dengan penurunan molekul adhesi molekul adesi intraselular-1 (ICAM-1) dan ekspresi molekul adesi sel vaskular-1 (VCAM-1).

Respons ini dapat menekan terjadinya inflamasi dan memodulasi peradangan vaskular yang terlibat pada tahap awal aterosklerosis (Lee *et al.* 2006). Aktivitas anti-inflamasi dari 4-O-methyl-gallic acid (4MeGA) menunjukkan adanya pengurangan pelepasan sitokin proinflamasi, prostaglandin E2 (PGE2), NO, serta penghambatan ekspresi gen *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dan *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS). Gallotanin 4-O-methyl-gallic acid (4MeGA) memberikan efek terutama pada penekanan atau inaktivasi *Nuclear factor kappa B* (NF- κ B) yang merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam respons seluler terhadap rangsangan seperti stres, logam berat, iradiasi ultraviolet, radikal bebas, LDL yang teroksidasi, sitokina, dan bakteri atau virus (antigen) (Kiss dan Piwowarski 2018).

Gugus 1,2,3,4,6- penta-O-galloyl- β -D-glucose (PGG) merupakan struktur penyusun dasar gallotanin, memiliki aktivitas biologis dalam mengurangi pelepasan tumor necrosis factor alpha (TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2), Interleukin-6 (IL-6), dan interleukin 8 (IL-8) dengan melakukan inaktivasi *Nuclear factor kappa B* (NF- κ B). 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -

D-glucose dalam konsentrasi rendah (0.2–1.0 μM) dapat menghambat proses oksidatif yang disebabkan oleh stimulasi neutrofil (Kiss *et al.* 2010), dalam konsentrasi (0,8 μg/ml, 4 μg/ml, dan 20 μg/ml, 1,2,3,4,6-*penta-O-galloyl-β-D-glucose* dapat menghambat prostaglandin (PGE-2) sebesar 35, 41, dan 68% (Lee *et al.* 2003).

PGG dapat menginduksi ekspresi *scavenger receptor-BI* (SR-BI) dan *ATP-binding cassette* (ABC), transporter A1 (ABCA1) memediasi transport kolesterol pada

makrofag J774 dan THP-1, dan dapat mempengaruhi ekspresi *down-regulated ox-LDL* dari SR-BI dan ABCA1. PGG memiliki aktivitas dalam downregulated ox-LDL pengeluaran kolesterol dari kolesterol yang dimuat makrofag (Zhao *et al.* 2015). PGG dapat menstimulasi transpor glukosa dalam adiposit dan menghambat diferensiasi adiposit dengan potensinya efek menguntungkan pada diabetes dan sindrom metabolik (Mohan *et al.* 2013).

Tabel 1. Aktivitas gallotanin sebagai anti inflamasi (Kiss dan Piwowarski 2018)

Compound	TNF-α	COX-2	IL-6	IL-8	IL-1β	iNOS/NO	NF-κB	ICAM-1	VCAM-1
1,2,3,4,6 penta- <i>O-galloyl-β-D-glucose</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++/>			

Pemanfaatan anti-inflamasi dari senyawa golongan tanin seperti 4,6-di-*O-galloyl-glucose*, 1,3,6-tri-*O-galloyl-glucose*, 3,6-di-*O-galloyl-glucose*, 1,2,6-tri-*O-galloyl-glucose*, 1,2,3,6-tetra-*O-galloylglucose*, 3,4,6-tri-*O-galloyl-glucose*, 1,2,4,6-tetra-*O-galloylglucose*, dan 1,2,3,4,6-*penta-O-galloylglucose* yang diisolasi dari *Arctostaphylos uvaursi* (daun bearberry) menunjukkan penurunan kadar IL-6 dan MCP-1 dalam serum, meningkatkan glukosa darah, kreatinin serum dan kadar protein urin, penurunan ekspresi berlebih MCP-1, ICAM-1, TGF-β1, IL-6, dan reseptor untuk produk akhir glikasi lanjutan (RAGE) dalam sel mesangial atau jaringan ginjal nefropati diabetik tikus secara in vivo (He *et al.* 2014).

Anti bakteri

Gallotanin menunjukkan efek antibakteri yang baik. Penelitian *The Web of Science Core Collection* melaporkan efek antibakteri dan

antivirulensi dari gallotanin serta mekanisme aksi potensial. Sifat antibakteri dari nanopartikel yang mengandung tanin / hidrogel juga ditinjau. Mekanisme gallotanin dalam menghambat aktivitas pertumbuhan bakteri terbagi atas tiga. Pertama, mengkelat ion besi. Zat besi merupakan bahan penting untuk pertumbuhan bakteri, gallotanin memiliki kemampuan dalam mengikat dan melarutkan besi pada lingkungan sehingga tidak ada ketersediaan ion besi bagi pertumbuhan bakteri. Proses pengelatan ion besi dipengaruhi oleh keberadaan gugus o-dihidroksifenol yang mengikat ion besi sehingga membentuk endapan besi bersama tanin. Menurut Chan *et al.* (2018) semua senyawa tanin dan turunan memiliki kemampuan dalam menghambat bakteri patogen dengan memengaruhi keberadaan ion besi tergantung jenis senyawa tanin.

Tabel 2 Aktivitas anti inflamasi dari senyawa golongan gallotanin

Tanaman Obat (<i>Medicinal plants</i>)	Nama Senyawa	Aktivitas anti-inflamasi	Referensi
<i>Hamamelis virginiana</i> (daun)	okta-O-galloilglukosa undeka-O-galloilglukosa nona-O-galloilglukosa hepta-O-galloilglukosa deka-O-galloilglukosa heksa-O-galloilglukosa	<i>in vivo</i> : Penghambatan fase kronis dari edema alas kaki tikus yang diinduksi karagenan	(Duckstein dan Stintzing 2011; Duwiejua <i>et al.</i> 1994)
<i>Quercus infectoria</i>	1,2,6-tri-O-galloilglukosa penta-O-galloilglukosa okta-O-galloilglukosa nona-O-galloilglukosa hepta-O-galloilglukosa heksa-O-galloilglukosa 1,2,3,6-tetra-O-galloilglukosa	<i>in vitro</i> : 1. Menghambat produksi PGE2 dan nitrit oksida (NO) di makrofag peritoneal tikus yang distimulasi LPS. 2. Menghambat degranulasi dirangsang fMLP dalam neutrofil. <i>in vivo</i> : Pemberian oral menghambat karagenan, histamin, serotonin dan (PGE2) paw oedema, dan menghambat peradangan telinga yang diinduksi PMA	Kiss dan Piwowarski (2018)
<i>Rhus chinensis gall</i> (<i>Galla chinensis</i>)	di-O-galloilglukosa 1,2,3,4,6-penta-O-galloylglucose tri-O-galloilglukosa tetra-O-galloilglukosa penta-O-galloilglukosa okta-O-galloilglukosa nona-O-galloilglukosa hepta-O-galloilglukosa heksa-O-galloilglukosa tri-deka- dan tetra-deka galloilglukosa	<i>in vitro</i> : Aktivitas antioksidan pada radikal bebas (DPPH, FRAP, sistem asam linoleat β -karoten, dan radikal hidroksil) <i>in vivo</i> : Penghambatan perekrutan inflamasi sel ke paru-paru, menekan TNF- α , IL-6 dan tingkat ekspresi mRNA MCP-1 di jaringan paru-paru sebagai respons inflamasi paru dalam asap rokok (<i>Cigarette Smoke</i>) pada tikus model yang terpapar	Lee <i>et al.</i> 2015; Tian <i>et al.</i> 2009a; Tian <i>et al.</i> 2009b; Kiss dan Piwowarski (2018)

Lanjutan Tabel 2 ...

<i>Paeonia suffruticosa</i> (Korteks mutan)	3,6-di-O- galloilglukosa	<i>in vitro:</i>	He <i>et al.</i> 2014; Kong <i>et al.</i> 2014; Kee <i>et al.</i> 2015; Zhang <i>et al.</i> 2014; Jiang <i>et al.</i> 2011; Kiss dan Piwowarski 2018; Hong <i>et al.</i> 2010
<i>Paeonia lactiflora</i> (<i>Radix Paeoniae alba</i>)	3,4,6-tri-O- galloilglukosa 1,2,6-tri-O- galloilglukosa 4,6-di-O- galloilglukosa 1,2,3,6-tetra-O- galloilglukosa 1,2,4,6-tetra-O- galloilglukosa 1,2,3,4,6-penta-O- galloilglukosa 1,3,6-tri-O-galloilglukosa	1. Penghambatan IgE-dimediasi DNP-BSA diinduksi β -hexosaminadase dan pelepasan TNF- α melalui inaktivasi NF- κ B, p38, Akt, dan ERK, di RBL-2H3 sel (sel mast) 2. Menekan pelepasan histamin dari peritoneal tikus sel mast 3. Menurunkan ekspresi TNF- α dan IL-6 dalam sel HMC-1 yang distimulasi PMA- dan A23187 4. Efek penghambatan pada aktivitas cAMP-PDE, pada produksi O ₂ -dan pelepasan elastase dari neutrofil.	
		<i>in vivo:</i>	
		1. Penurunan kadar IL-6 dan MCP-1 dalam serum, meningkatkan glukosa darah, kreatinin serum dan kadar protein urin, penurunan ekspresi berlebih IL-6, TGF- β 1, MCP-1, ICAM-1 dan reseptor untuk produk akhir 2. Menghambat peradangan artritis lokal yang diinduksi secara eksperimental (derajat pembengkakan, kapiler permeabilitas) dalam model tikus 3. Menghambat reaksi anafilaksis kulit pasif manusia: menggabungkan pengobatan kapsul paeony dengan <i>citirizine</i> menunjukkan efek kuratif pada urtikaria kronis, dengan tingkat kekambuhan rendah dan tanpa reaksi yang merugikan	

Lanjutan Tabel 2 ...

<i>Euphorbia jolkinii</i> , <i>Euphorbia fisheriana</i> , <i>Euphorbia lunulata</i>	3-O-galloil-asam kuinat 1,3,6-tri-O-galloilalosa 1,2,3-tri-O-galloilglukosa 2-O-galloilglukosa 1-O-galloilglukosa 1,3,4,6-tetra-O-galloilglukosa 1,3,6-tri-O-galloilglukosa 1,2,3,4,6-penta-O-galloilglukosa 1,2,6-tri-O-galloilallosa	<i>in vitro</i> : Penghambatan akumulasi TG dalam adiposit Sel 3T3-L1 dan NO produksi di lini sel makrofag aktif LPS dan IFN- γ RAW 264,7	Kiss dan Piwowarski 2018
<i>Arctostaphylos uvaursi</i> (daun bearberry)	Galloil-asam kuinat tri-O-galloilglukosa penta-O-galloilglukosa galloil-asam shikimat di-O-galloilglukosa tetra-O-galloilglukosa	<i>in vitro</i> : Menghambat produksi NO pada stimulus LPS makrofag <i>in vivo</i> : Menginduksi kapasitas antioksidan pada ginjal mencit setelah <i>oral extract pretreatment</i>	Panusa <i>et al.</i> 2015; Vranješ <i>et al.</i> 2016
1,2,3,4,6- penta-O-galloyl- β -D-glucose	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , MRSA <i>B. subtilis</i> <i>Anaerococcus</i> sp. A20, <i>Corynebacterium xerosis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Propionibacteria acnes</i> <i>H. pylori</i> <i>S. aureus</i> , MRSA	0.056 mM 256–512 μ g/mL 0.2–3.30 g/L 4–500 mg/L 12.5 μ g/mL 0.13–0.16 mg/mL	Bobrowska <i>et al.</i> 2018 Burapadaja dan Bunchoo 1995 Engels <i>et al.</i> 2011 Fujii <i>et al.</i> 2014 Funatogawa <i>et al.</i> 2004 Jiamboonsri <i>et al.</i> 2011

Kedua, penghambatan sintesis dinding sel. Dinding peptidoglikan bakteri terdiri atas kopolimer linear dari N-asetil-glukosamin (GlcNAc) dan asam N-asetilmuramat (Mur2Ac) yang berikatan glikosida pada β 1 \rightarrow 4 serta memiliki ikatan silang (*cross linking*) terhadap peptida yang menempel pada asam N-Asetilmuramat (Mur2Ac) (Nelson dan Cox 2017). Enzim MurA mengkatalisis proses biosintesis atau pembentukan peptidoglikan dinding sel bakteri dengan mengkondensasi

fosfoenolpiruvat (PEP) dan UDP-N-asetilglukosamin (UDP-Glc-Nac) menjadi UDP-GlcNAc-enolpiruvat.

Mekanisme antibakteri gallotanin melalui aktivitas reaksi terhadap membran sel, inaktivasi biokatalisator atau enzim, dan inaktivasi fungsi materi genetik. Gallotanin dapat menghambat aktivitas enzim UDP-N-*acetylglucosamine enolpyruvyl transferase* (MurA). Sintesis dinding sel pada bakteri yang terhambat menyebabkan aglutinasi,

perubahan morfologi, autolisis, dan sitolisis pada bakteri akibat ketidakseimbangan tekanan osmotik, diikuti pengaktifan enzim hidrolase (Dong *et al.* 2018).

Ketiga, Gangguan membran sel. Gallotanin dapat berinteraksi dengan membran sel bakteri dalam memediasi efek antibakteri dengan cara memengaruhi potensi membran atau meningkatkan permeabilitas membran (Funatogawa *et al.* 2004; Trentin *et al.* 2013). Senyawa gallotanin yaitu heksa dan hepta-galloylglucopyranoses memiliki kemampuan dalam menghambat *S. Typhimurium* dan *B. cereus* dengan berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan protein membran bakteri, menyebabkan perubahan permeabilitas

membran sel diikuti oleh autolisis atau kematian bakteri (Tian *et al.* 2009b). Beberapa senyawa gallantonin sebagai antibakteri ditunjukkan dalam Tabel 3.

Senyawa tanin dapat menghambat proses pertumbuhan bakteri. Setiawan *et al.* (2019) menyatakan bahwa tanin mampu menghambat terjadinya akibat infeksi dari aktivitas bakteri dan jamur, dengan mempengaruhi konversi asam laktat menjadi asam asetat, asam butirat atau etanol. Penurunan konversi asam laktat disebabkan oleh bakteri *Clostridium* sp. jenis bakteri pembusuk yang jumlahnya berkurang, yang ditandai dengan berkurangnya kandungan asam butirat dalam silase.

Tabel 3. Gallotanin sebagai anti bakteri

Gallotanin	Bakteri	MIC	Referensi
Asam Tanat	<i>Staphylococcus aureus</i>	100 mg/L	Akiyama <i>et al.</i> 2001
	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus sobrinus</i> ATTC 33478	15–31.3 µg/mL	Yoshioka <i>et al.</i> 2005
	<i>S. aureus</i> , <i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Salmonella paratyphi</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>	5 mg/mL	Chung <i>et al.</i> 1993
	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium clostridiiforme</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium paraputrificum</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Salmonella enterica Typhimurium</i>	100–1000 µg/mL	Chung <i>et al.</i> 1998
	MRSA, <i>S. aureus</i>	40–160 µg/mL	Dong <i>et al.</i> 2018
<i>Hexa-O-galloylglucose</i>	<i>B. subtilis</i> , <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. warneri</i> , <i>E. coli</i>	0.1–3.30 g/L	Engels <i>et al.</i> 2011
<i>Hepta-O-galloylglucose</i>	<i>B. subtilis</i> , <i>B. amyloliquefaciens</i> , <i>S. warneri</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E.coli</i> , <i>P. fluorescens</i> , <i>C. jejuni</i> , <i>Enterotoxigenic E.coli</i> , <i>S. Typhimurium</i>	0.1–1.70 g/L	Kim <i>et al.</i> 2016
<i>1,3,6-Tri-O-galloyl-β-D-glucopyranose</i>	<i>S. aureus</i> , MRSA	460–1.02 × 10 ³ µg/mL	Burapadaja dan Bunchoo 1995
<i>1,2,6-Tri-O-galloyl-β-D-glucopyranose</i>	<i>Multidrug-resistant E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	12.1–67 µg/mL	Bag <i>et al.</i> 2013
<i>1,2,3,6-Tetra-O-galloyl-β-Dglucopyranose</i>	<i>H. pylori</i> , <i>B. Subtilis</i>	8–50 µg/mL	Zhang <i>et al.</i> 2013

Diperoleh kesimpulan bahwa Gallotanin termasuk ke dalam kelompok tanin terhidrolisis yang dibentuk melalui jalur asam shikimat, asam galat, dan pentagalloylglukosa. Gallotanin dapat diisolasi dengan ekstraksi pelarut kaskade, kromatografi kolom dan metode HPLC preparatif. Hubungan struktur aktivitas (SAR) dan aktivitas biologis gallotanin disebabkan oleh ikatan kimia antara gallotanin terhadap beberapa senyawa atau gugus kimia lainnya, terutama ikatan dengan protein yang membentuk senyawa kompleks dan perubahan fisiologis dalam proses-proses dalam sel atau jaringan makhluk hidup. Beragam penelitian telah dilakukan untuk mempelajari aktivitas biologi gallotanin, namun diperkirakan masih banyak hal yang belum terungkap. Aktivitas biologis dari gallotanin meliputi anti-inflamasi, anti-kanker atau anti-tumor, anti-virus, anti-oksidatif, anti-bakteri, dan anti diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- [WHO] World Health Organization. 2013. Traditional Medicine [internet]. [diacu 2020 Desember 6]. Tersedia dari https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_24-en.pdf
- Ahadi A, Firmasyah MA, Soekarno BPW, Wirtarto. 2015. Effect of tannin to control leaf blight disease on toona sureni caused by to isolate of *Rhizotonia* sp. *Journal Pathology*. 14(3): 148-152.
- Aini NB, Purwono, Tahir I. 2007. Analisis hubungan struktur-aktivitas antioksidan dari isoeugenol, eugenol, vanilin dan turunannya. *Indo J Chem*. 7(1): 61-66.
- Akiyama H, Fujii K, Yamasaki O, Oono T, Iwatsuki K. 2001. Antibacterial action of several tannins against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 48: 487-491.
- Arapitsas P. 2012. Hydrolyzable tannin analysis in food. *Food Chem*. 13(5):708-717.
- Bag A, Bhattacharyya S, Chattopadhyay R. 2013. Isolation and identification of a gallotannin 1,2, 6-Tri-O-galloyl- β -D-glucopyranose from hydroalcoholic extract of *Terminalia chebula* fruits effective against multidrug-resistant uropathogens. *Journal of Applied Microbiology*. 11(5): 390-397.
- Boakye YD, Agyare C, Hensel A. 2016. Anti-infective properties and time-kill kinetics of *Phyllanthus muellerianus* and its major constituent geraniin. *Medicinal Chemistry: Current Research*. 6(1): 95-104.
- Bobrowska DM, Czyrko J, Eljaszewicz A, Grubczak K, Włodarczyk AJ, Moniuszko M, Brzezinski K, Plonska-Brzezinska ME. 2018. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl- β -D-glucopyranose: Its anti-inflammatory and antibacterial properties. *Chemistry Select*. 31(5): 2498-2501.
- Burapadaja S, Bunchoo A. 1995. Antimicrobial activity of tannins from *Terminalia citrina*. *Planta Medica*. 61: 365-366.
- Chan CL, Gan RY, Shah NP, Corke H. 2018. Polyphenols from selected dietary spices and medicinal herbs differentially affect common food-borne pathogenic bacteria and lactic acid bacteria. *Food Control*. 9(2): 437-443.
- Chung KT, Stevens SE, Lin WF, Wei CI. 1993. Growth inhibition of selected food-borne bacteria by tannic acid, propyl gallate and related compounds. *Letters in Applied Microbiology*. 17: 29-32.
- Chung KT, Lu Z, Chou M. 1998. Mechanism of inhibition of tannic acid and related compounds on the growth of intestinal bacteria. *Food and Chemical Toxicology* 36(1): 1053-1060.
- Dong G, Liu H, Yu X, Zhang X, Lu H, Zhou, T. 2018. Antimicrobial and anti-biofilm activity of tannic acid against *Staphylococcus aureus*. *Natural Product Research*. 32(4): 2225-2228.

- Duckstein SM, Stintzing FC. 2011. Investigation on the phenolic constituents in *Hamamelis virginiana* leaves by HPLCDAD and LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 401: 677-688.
- Duwiejua M, Zeitlin IJ, Waterman PG, Gray AI. 1994. Anti-inflammatory activity of *Polygonum bistorta*, *Guaiacum officinale* and *Hamamelis virginiana* in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 4(6): 286-290.
- Engels C, Schieber A, Ganzle MG. 2011. Inhibitory spectra and modes of antimicrobial action of gallotannins from mango kernels (*Mangifera indica* L.). *Applied and Environmental Microbiology.* 77(14): 2215–2223.
- Farha AK, Yang QQ, Kim G, Li GB, Zhu F, Liu HY, Gan RY, Corke H. 2020. Tannins as an alternative to antibiotics. *Food Bioscience.* 38(10):1-11.
- Firdausi A, Siswoyo TA, Wiryadiputra S. 2013. Identifikasi tanaman potensial penghasil tanin-protein kompleks untuk penghambatan aktivitas α -amylase kaitannya sebagai pestisida nabati. *Jurnal Pelita Perkebunan.* 29 (1):31–43.
- Fujii T, Shinozaki J, Kajiura T, Iwasaki K, Fudou R. 2014. A newly discovered Anaerococcus strain responsible for axillary odor and a new axillary odor inhibitor, pentagalloyl glucose. *FEMS Microbiology Ecology.* 8(9): 198–207.
- Funatogawa K, Hayashi S, Shimomura H, Yoshida T, Hatano T, Ito H. 2004. Antibacterial activity of hydrolyzable tannins derived from medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *Microbiology and Immunology.* 48(1): 251–261.
- Ghamba PE, Balla, Goje LJ, Halidu A, Dauda MD. 2014. In vitro antimicrobial activities of *Vernonia amygdalina* on selected clinical isolate. *IJCMAS.* 3(4): 1103-1113.
- Harvey A. 2000. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. *Drugs Discovery Trends.* 5 (7): 294-300.
- He C, Peng B, Dan Y, Peng Y, Xiao P. 2014. Chemical taxonomy of tree peony species from China based on root cortex metabolic fingerprinting. *Phytochemistry.* 10(7): 69-79.
- Hemingway RW, Laks PE. 1992. *Plant Polyphenols: Synthesis, Properties, and Significance.* New York (US): Springer-Verlag New York Inc.
- Hong MH, Kim JH, Na SH, Bae H, Shin YC, Kim SH, Ko SG. 2010. Inhibitory effects of *Paeonia suffruticosa* on allergic reactions by inhibiting the NF- κ B/I κ B signaling pathway and phosphorylation of ERK in an animal model and human mast cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74: 1152-1156.
- Jamboonsri P, Pithayanukul P, Bavovada R, Chomnawang MT. 2011. The inhibitory potential of Thai mango seed kernel extract against *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Molecules.* 16(10): 6255–6270.
- Jiang D, Chen Y, Hou X, Xu J, Mu X, Chen W. 2011 Influence of *Paeonia lactiflora* roots extract on cAMP phosphodiesterase activity and related anti-inflammatory action. *J Ethnopharmacol.* 13(7): 914-920.
- Kee JY, Inujima A, Andoh T, Tanaka K, Li F, Kuraishi Y, Sakurai H, Shibahara N, Saiki I, Koizumi K. 2015. Inhibitory effect of *Moutan Cortex* aqueous fraction on mast cell-mediated allergic inflammation. *J. Nat. Med.* 6(9): 209-217.
- Khanbabae K, van Ree T. 2001. Tannins: Classification and Definition. *Natural Product Report.* 18(6):641-649.
- Kim TY, Cha SH, Cho S, Park Y. 2016. Tannic acid-mediated green synthesis of antibacterial silver nanoparticles. *Archives of Pharmacal Research.* 3(9): 465–473.

- Kiss AK, Filipek A, Czerwińska M, Naruszewicz M. 2010. Oenothera paradoxa defatted seeds extract and its bioactive component penta-O-galloyl-β-D-glucose decreased production of reactive oxygen species and inhibited release of leukotriene B4, interleukin-8, elastase and myeloperoxidase in human neutrophils. *J. Agric. Food Chem.* 58(12): 9960-9966.
- Kiss AK, Piwowaski JKP. 2018. Ellagitannins, gallotannins and their metabolites-the contribution to the anti-inflammatory effect of food products and medicinal plants. *Current Medicinal Chemistry.* 25(12): 4946-4967.
- Kong M, Liu HH, Xu J, Wang CR, Lu M, Wang XN, Li YB, Li SL. 2014. Quantitative evaluation of Radix Paeoniae Alba sulfur-fumigated with different durations and purchased from herbal markets: Simultaneous determination of twelve components belonging to three chemical types by improved high performance liquid chromatography-diode array detector. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 9(8): 424-433.
- Kumar P, Mina U. 2013. *Life Sciences: Fundamentals and practice 3rd Edition.* .New Delhi (IN): Pathfinder Academy.
- Lack CW, Rousseau J. 2016. *Critical Thinking, Science, and Pseudoscience: Why We Can't Trust Our Brains.* New York (US) Springer Publishing Company
- Lee G, Na HJ, Namkoong S, Kwon HJ, Han S, Ha KS, Kwon YG, Lee H, Kim YM. 2006. 4-O-methylgallic acid down-regulates endothelial adhesion molecule expression by inhibiting NF-κB-DNA-binding activity. *Eur. J. Pharmacol.* 55(1): 143-151.
- Lee H, Yu SR, Lim D, Lee H, Jin EY, Jang YP, Kim J. 2015. Galla Chinensis attenuates cigarette smoke-associated lung injury by inhibiting recruitment of inflammatory cells into the lung. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 11(6): 222-228.
- Lee KH, Wang HK, Itokawa H, Morris NH. 2000. Current perspectives on chinese medicines and dietary supplements in China, Japan and the United States. *Journal of Food and Drug Analysis.* 8 (4): 219-228
- Lee SJ, Lee IS, Mar W. 2003. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 activity by 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-glucose in murine macrophage cells. *Arch. Pharmacol Res.* 26(11): 832-839.
- McCreath SB, Delgoda R. 2016. *Pharmacognosy Fundamentals, Applications and Strategy.* San Diego (US): Elsevier Science Publishing Co Inc.
- Mohan CG, Viswanatha GL, Savinay G, Rajendra CD, Halemani PD. 2013. 1,2,3,4,6 Penta-O-galloyl-beta-dglucose, a bioactivity guided isolated compound from *Mangifera indica* inhibits 11beta-HSD-1 and ameliorates high fat diet-induced diabetes in C57BL/6 mice. *Phytomedicine.* 20(6): 417-426.
- Nelson DL, Cox MM. 2017. *Lehninger Principles of Biochemistry Seventh Edition.* New York (US): W.H. Freeman and Co Ltd.
- Okuda T, Ito H. 2011. Tannins of constant structure in medicinal and food plant – hydrolyzable tannins and polyphenols related to tannins. *Molecules.* 16(2): 2191-2217.
- Panusa A, Petrucci R, Marrosu G, Multari G, Gallo FR. 2015. UHPLC-PDA-ESI-TOF/MS metabolic profiling of *Arctostaphylos pungens* and *Arctostaphylos uva-ursi*. A comparative study of phenolic compounds from leaf methanolic extracts. *Phytochemistry.* 11(5): 79-88.
- Setiawan LTK, Nugraha J, Lestari P, Sinansari R, Soegiarto L, Handayani LPTM. 2019. Effect of arican leaf (*Vernonia amygdalina*) toil-6 and IL-10 level on *Staphylococcus aureus* infection.

- Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*. 7(4): 70-74.
- Shimozu Y, Kuroda T, Tsuchiya T, Hatano T. 2017. Structures and antibacterial properties of isorugosins H–J, oligomeric ellagitannins from *Liquidambar formosana* with characteristic bridging groups between sugar moieties. *Journal of Natural Products*.80(11): 2723–2733.
- Stepp JR, Moerman DE. 2001. The importance of weeds in ethno-pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*. 7(5): 19-23.
- Tian F, Li B, Ji B, Yang J, Zhang G, Chen Y, Luo Y. 2009b. Antioxidant and antimicrobial activities of consecutive extracts from *Galla chinensis*: The polarity affects the bioactivities. *Food Chem*. 11(3): 173-179.
- Tian F, Li B, Ji B, Zhang G, Luo Y. 2009a. Identification and structure-activity relationship of gallotannins separated from *Galla chinensis*. *LWT - Food Sci. Technol*. 42(2): 1289-1295.
- Trentin DS, Silva DB, Amaral MW, Zimmer KR, Silva MV, Lopes N, Giordani RB, Macedo AJ. 2013. Tannins Possessing Bacteriostatic Effect Impair *Pseudomonas aeruginosa* Adhesion and Biofilm Formation. *Plos One*. 8(6): 1-13.
- Vranješ M, Popović BM, Štajner D, Ivetić V, Mandić A, Vranješ D. 2016. Effects of bearberry, parsley and corn silk extracts on diuresis, electrolytes composition, antioxidant capacity and histopathological features in mice kidneys. *J. Funct. Foods*. 21(1): 272-282.
- Wang TY, Li Q, Bi KS. 2018. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13: 12-23.
- Yoshioka S, Toyama H, Kishimoto N, Fujita T. 2005. Inhibition of cariogenic factors of mutans *Streptococci* by persimmon tannin. *Biocontrol Science*. 10(1): 163–167.
- Zhang MH, Feng L, Zhu MM, Gu JF, Jiang J, Cheng XD, Ding SM, Wu C, Jia XB. 2014. The antiinflammation effect of Moutan Cortex on advanced glycation end products-induced rat mesangial cells dysfunction and High-glucose-fat diet and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats. *J. Ethnopharmacol*.151: 591-600.
- Zhang XQ, Gu HM, Li XZ, Xu ZN, Chen YS, Li Y. 2013. Anti-*Helicobacter pylori* compounds from the ethanol extracts of *Geranium wilfordii*. *Journal of Ethnopharmacology*. 14(7): 204–207.
- Zhao W, Haller V, Ritsch A. 2015. The polyphenol PGG enhances expression of SR-BI and ABCA1 in J774 and THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 24(2): 611-617.