

Review Article

Fitokimia dan Farmakologi Tanaman Empon-Empon sebagai Imunomodulator pada Penyakit Saluran Pernapasan: *Systematic Review*

Ikbar Maulana Zuhri, Lailatul Mas'udah, Annisa' Isyfi Faizati and Roihatul Mutiah*

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia

*Corresponding author: Roihatul Mutiah | Email: roiha@farmasi.uin-malang.ac.id

Received: 10 November 2021; Revised: 28 Februari 2022; Accepted: 19 Maret 2022; Published: 28 Maret 2022

Abstract: As a preventive effort against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV 2), the community needs to independently increase their body's immunity. BPOM has recommended various native Indonesian plants as medicinal plants to increase body immunity during the pandemic, including empon-empon. The purpose of this systematic review is to make scientific conclusions about empon-empon as immunomodulators in respiratory tract diseases. This systematic review method uses Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), with inclusion criteria for original articles, articles in English and Indonesian, articulated in 2011-2021. In comparison, the exclusion criteria are articles other than original articles, articles other than English and Indonesian, articles other than 2011-2021. Searches were done on *Google Scholar, Proquest, Pubmed, Science Direct, and Springer* websites with the keywords *Zingiberaceae* and *immunomodulator* and *respiratory disease*. The results of searching the database, 3553 articles were found, from the screening results, 29 articles met the inclusion criteria. This systematic review concludes that *Curcuma longa*, *Zingiber officinale* Roscoe, *Kaempferia galanga* Linn, *Curcuma mangga*, *Zingiber zerumbet*, and *Alpinia galanga* have been shown to improve the immune system with immunomodulatory, anti-inflammatory, and antiviral activities. Compounds that act as immunomodulators are curcuminoids or phenylpropanoids

Keywords: empon-empon; immunomodulators; respiratory tract infections

Abstrak: Sebagai upaya preventif terhadap *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV 2) maka sangat penting bagi masyarakat untuk meningkatkan imunitas tubuh secara mandiri. Berbagai tanaman asli Indonesia telah direkomendasikan oleh BPOM sebagai tanaman obat untuk peningkatan imunitas tubuh di masa pandemi, diantaranya adalah empon-empon. Tujuan *systematic review* ini adalah untuk membuat kesimpulan ilmiah dari empon-empon sebagai imunomodulator pada penyakit saluran pernapasan. Metode *systematic review* ini menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), dengan kriteria inklusi *original artikel*, artikel berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia, artikel tahun 2011-2021. Sedangkan kriteria ekslusinya adalah artikel selain *original artikel*, artikel selain berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia, artikel selain rentang tahun 2011-2021. Pencarian dilakukan pada *database Google Schoolar, Proquest, PubMed NCBI, Science Direct, dan Spriger* dengan kata kunci yaitu *zingiberaceae and immunomodulator and respiratory disease*. Hasil *searching database* tersebut didapatkan 3553 artikel kemudian dilakukan skrining didapatkan 29 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Kesimpulan dari *systematic review* ini adalah *Curcuma longa*, *Zingiber officinale* Roscoe, *Kaempferia galanga* Linn, *Curcuma mangga*, *Zingiber zerumbet*, dan *Alpinia galanga*

terbukti meningkatkan sistem imun dengan aktivitas imunomodulator, antiinflamasi, dan antivirus. Senyawa yang berperan sebagai imunomodulator tersebut adalah curcuminoid atau fenilpropanoid.

Kata kunci : empon-empon, imunomodulator, penyakit saluran pernapasan

1. PENDAHULUAN

Indonesia memiliki hutan yang luas dengan berbagai macam keanekaragaman hayati. Sekitar 30.000-50.000 jenis tumbuhan, 7.500 diantaranya merupakan tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional [1]. Sebagai upaya preventif terhadap serangan penyakit, masyarakat cenderung mengkonsumsi jamu atau minuman herbal [2]. Masyarakat Indonesia telah mengenal empon-empon sebagai obat tradisional. Konsumsi empon-empon meningkat sebab adanya kondisi pandemi Covid-19. Hal ini dikarenakan empon empon secara empiris mampu mengobati penyakit saluran pernapasan serta meningkatkan sistem imun tubuh.

Penyakit saluran pernapasan merupakan gangguan yang terjadi pada saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus, bakteri, jamur maupun substansi pemicu lainnya. Sebagai contoh Penyakit saluran pernapasan adalah asma, bronkitis, *Acute Lung Injury* (ALI), influenza dan lainnya. Penyakit tersebut menimbulkan respon tubuh berupa produksi biomarker yang dikenal dengan sitokin [3] Sitokin yang diproduksi berlebih ketika terjadi infeksi pada saluran pernafasan diantaranya IFN γ , IL-6 dan lainnya [4,5].

World Health Organization (WHO) pada tahun 2016 memperkirakan terdapat 59,417 kasus infeksi saluran pernapasan di dunia. Kondisi pandemi Covid-19 diketahui meningkatkan kasus penyakit gangguan saluran pernapasan. Sebuah survey literatur global menunjukkan bahwa 33% pasien rawat inap menderita gangguan pernapasan pasca terinfeksi SARS CoV-2 [6]. Hal ini memacu berbagai penelitian untuk pengembangan obat, sebagai upaya preventif maupun kuratif.

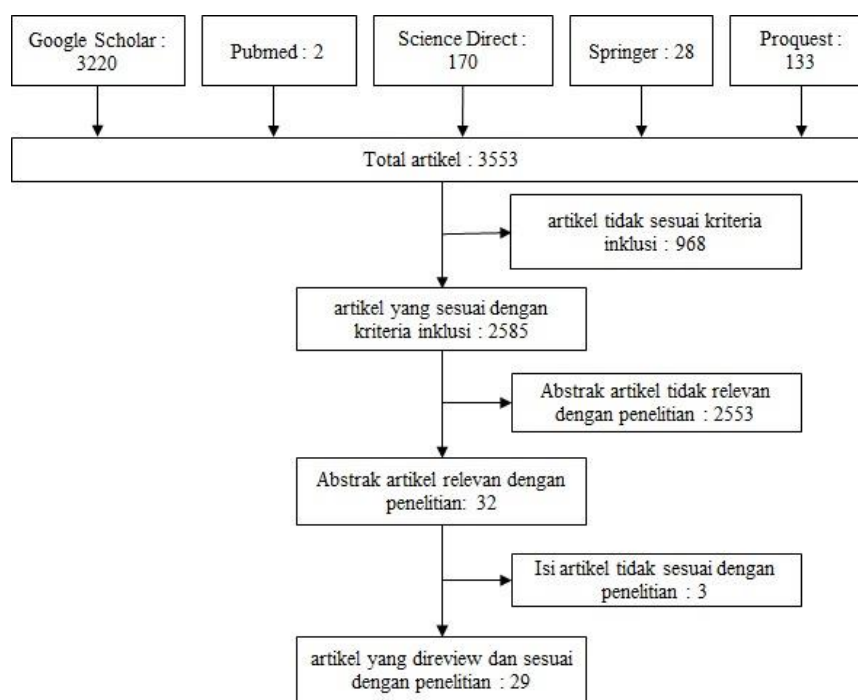
Empon-empon telah terbukti baik secara empiris maupun ilmiah memiliki aktivitas sebagai imunomodulator dan antiinflamasi. Imunomodulator merupakan obat yang dapat memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu, melalui imunostimulan (stimulasi) atau immunosupresan (menormalkan reaksi imun yang abnormal) [7]. Anti Inflamasi merupakan obat anti radang yang mampu memperbaiki fungsi pertahanan tubuh akibat masuknya organisme maupun gangguan lain [8].

Imunomodulator dan anti inflamasi memiliki mekanisme molekuler yang saling terkait. Selama sistem imun seluler bekerja, diperlukan suatu mekanisme untuk menyeimbangkan efek inflamasi yang dihasilkan oleh sitokin agar tidak berdampak pada sel sehat [9]. Sel T dan beberapa sinyal kimia yang terlibat dalam respon antiinflamasi ketika peradangan dapat ditekan oleh senyawa aktif yang ada di empon-empon. Kandungan senyawa aktif dalam empon-empon seperti kurkumin dan luteolin juga dilaporkan dapat menjadi kandidat anti SARS CoV-2 [10,11].

Teori tentang hubungan mekanisme imunomodulator, antiinflamasi, dan antivirus pada empon-empon belum banyak dikaji. Oleh karena itu, *systematic review* ini bertujuan untuk membahas tentang senyawa aktif dalam empon-empon yang berfungsi sebagai imunomodulator, antiinflamasi dan antivirus serta hubungan mekanismenya pada sistem pernapasan.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) untuk menyeleksi artikel yang memenuhi persyaratan. Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu artikel yang membahas tentang aktivitas famili *zingiberaceae* sebagai imunomodulator, antiinflamasi dan antivirus pada penyakit saluran pernapasan, artikel rentang tahun 2011-2021, merupakan *original research*, artikel berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Kriteria eksklusi yaitu artikel berupa *review article* dan artikel tidak lengkap. Pencarian dilakukan pada *database* Google Scholar, Proquest, PubMed NCBI, Science Direct, dan Spriger. Langkah pertama yaitu mengunjungi *database*, kemudian menulis kata kunci *zingiberaceae and immunomodulator and respiratory tract infection* dan dihasilkan total 3553 artikel. Selanjutnya dimasukkan kriteria inklusi, sehingga didapatkan 2585 artikel, 968 tereksklusi karena merupakan artikel review dan artikel tidak lengkap. Seleksi berikutnya dilakukan adalah skrining artikel yang mempunyai abstrak yang sesuai dengan penelitian ini, artikel tersaring 32 dan terkesklusi 2553 artikel karena artikel tidak meneliti tentang infeksi saluran pernapasan, tidak meneliti tentang *zingiberaceae* dan pembahasan tidak relevan dengan topik artikel ini. Langkah terakhir yaitu membaca isi dari 32 artikel tersebut, dan tereksklusi 3 artikel karena artikel tidak membahas biomolekul apa yang berinteraksi dengan empon empon pada sistem pernapasan . Didapatkan total akhir 29 artikel yang dibahas dalam penelitian ini.



Gambar 1. Skema sistematik literatur review

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka yang telah dilakukan, diperoleh 6 tanaman empon-empon yang memiliki aktivitas imunomodulator, antiinflamasi dan antivirus pada saluran pernapasan. Tanaman tersebut terdapat pada Tabel 1.

Tabel 1. Tanaman empon-empon sebagai imunomodulator pada sistem pernapasan.

No	Nama Tanaman	Nama Lokal	Senyawa Aktif	Aktivitas	Mekanisme Kerja	Pustaka
1.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Antiinflamasi	Penurunan kadar sitokin Th1 dan Th2, terutama IL-4 dan IL-5 Kurkumin	[12]
2.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Anti inflamasi pada asma	menghambat akitvasi (NF)- $\kappa\beta$ (faktor utama inflamasi asma)	[4]
3.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Anti inflamasi	menghambatan sel Th17 dan meningkatkan Treg Efektif menekan IL-17A, meningkatkan IL-10 dan	[13]
4.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Imunomodulator	menghambat pensinyalan eosinofil dan produksi lendir yang berlebihan Kurkumin 20 mg/kg BB i.p	[13]
5.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Anti inflamasi	ketebalan sel epitel, jumlah sel mast dan sel goblet menurun Penurunan IL-4 dan	[14]
6.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Anti inflamasi	peingkatan rasio IFN- γ dan IFN- γ /IL-4 Kurkumin 5mg/kg <i>intranasal</i> lebih baik	[15]
7.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Anti inflamasi	dibandingkan dengan disodium kromoglikat	[16]
8.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Anti inflamasi pada rhinitis	Penghambat IL-4 selama rinitis	[5]
9.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Mencegah inflamasi pada <i>Acute Lung Injury</i> (ALI)	Meningkatakan aktivitas ppar γ , sehingga menurunkan respon inflamasi dan mempercepat penyembuhan ALI	[17]

...lanjutan Tabel 1

10.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Curcumin</i>	Anti SARS CoV-2	<i>Curcumin</i> (g skor : -6,13) dapat mengikat situs aktif protease utama SARS CoV-2 secara signifikan	[11]
11.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Cyclocurcumin</i>	Anti SARS CoV-2	<i>Cyclocurcumin</i> (g skor : -6,77) dapat mengikat situs aktif protease utama SARS CoV-2 secara signifikan	[11]
12.	<i>Curcuma longa</i>	Kunyit	<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	Anti SARS CoV-2	<i>Bisdemethoxycurcumin</i> (g skor : -5,36) dapat mengikat situs aktif protease utama SARS CoV-2 secara signifikan	[11]
13.	<i>Z. officinale</i> Roscoe	Jahe merah	<i>Gingerol</i>	Anti inflamasi	Menurunkan kadar protein sitokin tipe Th2 (IL-4 dan IL-5)	[18]
14.	<i>Z. officinale</i> Roscoe	Jahe merah	<i>6-gingerol</i>	Anti-inflamasi pasien VILI	Menaikkan PPAR γ dan menurunkan (NF)- $\kappa\beta$ di paru-paru.	[19]
15.	<i>Z. officinale</i> Roscoe	Jahe merah	<i>6-gingerol</i>	Antiinflamasi	Menghambat NLRP3 inflammasome dan Caspase-1	[20]
16.	<i>Z. officinale</i> Roscoe	Jahe merah	<i>6-gingerol</i>	Antiinflamasi	Menghambat enzim siklooksigenase -2 (COX-2)	[21]
17.	<i>Z. officinale</i> Roscoe	Jahe merah	<i>Gingerenone</i> (Gin A)	Anti influenza	Menekan replikasi IAV (<i>Influenza A Virus</i>) dengan menghambat aktivitas <i>Janus Kinase 2</i> (JAK2)	[22]
18.	<i>Z. officinale</i> Roscoe	Jahe merah	<i>beta-sitosterol</i>	Anti SARS CoV-2	Beta-sitosterol (-8.4) berikatan dengan <i>spike</i> glikoprotein pada SARS CoV-2	[10]
19.	<i>Z. officinale</i> Roscoe	Jahe merah	<i>Alpha-cedrene</i>	Anti SARS CoV-2	<i>Alpha-cedrene</i> (-7.6) berikatan dengan <i>spike</i> glikoprotein pada SARS CoV-2	[10]

...lanjutan Tabel 1

20.	<i>Z. officinale</i> Roscoe	Jahe merah	<i>Zonarene</i>	Anti SARS CoV-2	Zonarene (-7.6) berikatan dengan <i>spike</i> glikoprotein pada SARS CoV-2, Menghambat produksi sitokin berlebihan yaitu TNF- α dan IL-6	[10]
21.	<i>Kaempferia galanga</i> Linn	Kencur	<i>ethyl-p-methoxycinnamate</i> (EPMC)	Imunomodulator		[23]
22.	<i>Kaempferia galanga</i> Linn	Kencur	<i>3-carene</i> (1R,3R,5R)-1,5-epoxy-3-hydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl) heptane, e 1-(4-hydroxy 3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl) heptane-1,2,3,5,6-pentaol (Galanheptanoxide), (1R,3R,5R)-1,5-epoxy-3-hydroxyl-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl) heptane 3-O- β -D-glucopyranoside, 1-O-4-carboxylphenyl-1-(6-O-4-hydroxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside	Antiinflamasi	Sebagai inhibitor 5-LOX	[24]
23.	<i>Kaempferia galanga</i> Linn	Kencur	(1R,3R,5R)-1,5-epoxy-3-hydroxyl-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl) heptane 3-O- β -D-glucopyranoside, 1-O-4-carboxylphenyl-1-(6-O-4-hydroxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside	Antiinflamasi	Menghambat lipopolisakarida (LPS) yang diinduksi oleh nitro oksida (NO)	[25]
24.	<i>Kaempferia galanga</i> Linn	Kencur	<i>Luteolin</i>	Anti SARS CoV-2	Menghambat SARS CoV-2 <i>3C-like protease</i> (3CLpro)	[10]
25.	<i>Curcuma mangga</i>	Temu mangga	<i>Curcumin</i>	Antiinflamasi	Menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1)	[26]
26.	<i>Curcuma mangga</i>	Temu mangga	<i>Curcumin</i>	Antiinflamasi	Menghambat enzim siklooksigenase -2 (COX-2)	[26]

...lanjutan Tabel 1

27.	<i>Curcuma aeruginosa</i>	Temu hitam	1,8,8-trimethyl furo [3,4-c] bicycle	Antivirus H5N1	Menghambat infeksi AI virus H5N1 ke sel Vero (1)penurunan infiltrasi dan aktivasi neutrofil; (2)penghambatan peroksidasi lipid dalam jaringan paru-paru; (3)elevasi aoe, termasuk kegiatan sod, cat, dan gpx; (4)upregulasi ekspresi ho-1 dan nrf2 (Studi <i>in silico</i>) Mengikat <i>protease domain</i> (6lu7), <i>spike</i> glikoprotein (6lxt), rbd-ace2 (6vw1) dengan energi lebih rendah dan dapat menghambat infeksi virus sel inang	[27]
28.	<i>Zingiber zerumbet</i>	Lempuyang	Zerumbone	Acute Lung Injury		[28]
29.	<i>Alpinia galanga</i>	Lengkuas	Galangin	Anti SARS-CoV-2		[29]

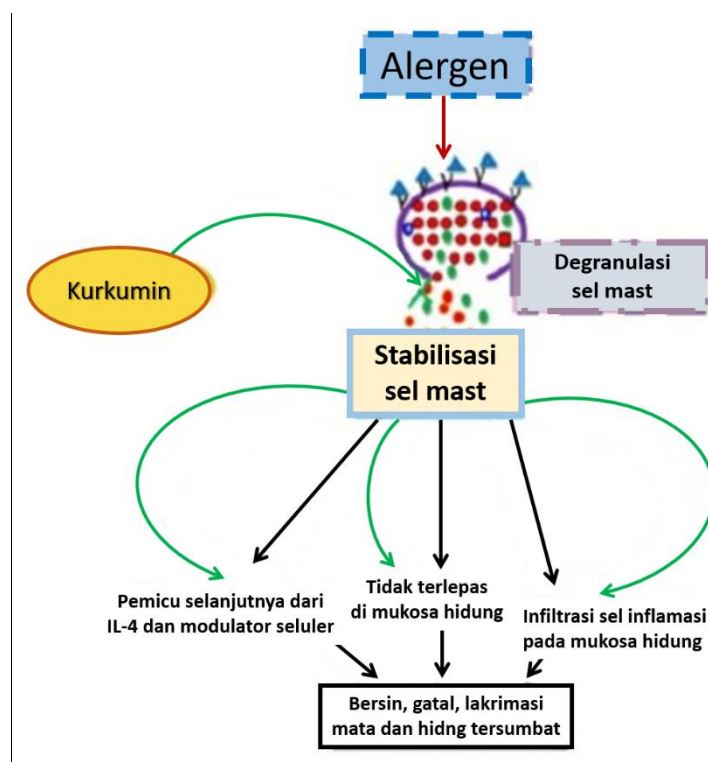
3.1. *Curcuma longa* (Kunyit)

Asma merupakan penyakit inflamasi saluran napas yang ditandai dengan eosinofilia paru, hipersekresi mukus oleh sel goblet, dan hyperresponsive saluran napas (AHR) terhadap alergen yang dihirup. Faktor yang terlibat proses inflamasi pada asma yaitu, *nuclear transcription factor*- $\kappa\beta$ (NF)- $\kappa\beta$, sel mast, T helper (Th), eosinofil, imunoglobulin (Ig), interleukin (IL), lipopolisakarida (LPS) dan agen inflamasi lainnya. Patogenesis utama dari asma alergi adalah produksi berlebihan dari (NF)- $\kappa\beta$. Alergen seperti ozon, invensi virus, debu merangsang produksi LPS, kemudian LPS akan mengaktifasi (NF)- $\kappa\beta$. Pemberian kurkumin 200 mg/kg BB secara *intraperitoneal* (i.p) pada tikus menghambat translokasi ikatan p65 dan p50 pada LPS sehingga menurunkan aktivasi (NF)- $\kappa\beta$ dan respon inflamasi asma menurun [4]. Pemberian kurkumin (50, 100, dan 200) mg/kg BB secara per oral pada tikus menghambat sel Th17, meningkatkan Treg dan mengatur keseimbangan Treg/Th17 sehingga peradangan saluran napas model asma berkurang [13]. Pemberian kurkumin 30 mg/kg menunjukkan penurunan kadar sitokin, *T helper 1* (Th1) dan *T helper 2* (Th2), terutama IL-4 dan IL-5 yang di produksi oleh sel Th2 [12].

Aktivitas imunomodulator ditunjukkan pada konsentrasi 200mg/kg BB secara oral. Kurkumin secara efektif menekan produksi *T helper* (Th17), meningkatkan IL-10 dan menghambat pensinyalan eosinofil pada tikus dengan asma yang diinduksi ovalbumin. Th17 memproduksi sitokin IL-17, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , and IL-6 yang memicu respon autoimun seperti asma, hipersekresi mukus, dan migrasi neutrofil ke saluran pernapasan. IL-10 berperan sebagai T regulator

(Treg) yang menekan respon inflamasi berlebihan [13]. Pemberian kurkumin 20 mg/kg BB *intra peritoneal* (i.p) selama 5 hari pada tikus menunjukkan kurkumin sama efektifnya dengan deksametason 1 mg/kg BB. Penurunan inflamasi dan perbaikan histologi jaringan ditunjukkan oleh ketebalan sel epitel menurun, jumlah sel mast dan sel goblet menurun [14]. Pemberian kurkumin 20 mg/kg secara *intrapertoneal* (i.p) pada infiltrasi sel inflamasi meningkatkan perbaikan kondisi inflamasi dan perubahan patologis, penurunan IL-4 dan peningkatan rasio IFN- γ dan IFN- γ /IL-4 [15]. Kurkumin 5mg/kg *intranasal* juga telah dilaporkan mempunyai efektivitas lebih baik dibandingkan dengan disodium kromoglikat. Penelitian ini mendukung kemungkinan penggunaan kurkumin sebagai obat terapeutik untuk pasien asma dimasa mendatang [16].

Manfaat lain kurkumin pada saluran pernapasan yaitu mempercepat penyembuhan pada acute lung injury (ALI) dan meredakan inflamasi pada rinitis. Kurkumin mampu menurunkan respon peradangan melalui peningkatan aktivitas *Peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR γ) pada Neonatus yang menderita ALI. Pemberian kurkumin 6 mg/kg BB meningkatkan kadar oksigen dalam darah (PaO₂) dan menurunkan respon peradangan dengan meningkatkan aktivitas PPAR γ , sehingga menurunkan respon inflamasi dan mempercepat penyembuhan ALI pada neonatal [17]. Rinitis adalah penyakit inflamasi pada selaput lendir hidung yang disebabkan oleh interkasi alergen dengan IgE [30,31]. Pemberian kurkumin (100 dan 200 mg/ml *intranasal*) secara signifikan mencegah peningkatan serum IgE, IL-4, nitro oksida (NO) dan eosinofil peroksidase pada saluran pernapasan. Sehingga respon inflamasi pada rinitis seperti bersin, hidung tersumbat, gatal pada hidung dan lakrimasi mata berkurang [5].



Gambar 2. Efek kurkumin sebagai antiinflamasi untuk menurunkan gejala rinitis

Aktivitas antivirus dari kunyit ditunjukkan oleh *Cyclocurcumin* (G skor-6,77), *bisdemethoxycurcumin* (G skor -5,36) dan *curcumin* (G skor -6,13) yang secara signifikan mengikat

enzim SARS CoV-2 *main protease* (PDB ID 5R82). Enzim ini merupakan enzim protease utama dalam virus tersebut. Enzim protease tersebut berperan dalam replikasi virus dan memiliki afinitas lebih baik dibandingkan hydroxychloroquine (G skor -5,47) [11]. Kurkumin memiliki kemampuan untuk mengatur (NF)- κ β melalui IKK β dengan menurunkan ekspresi IL-8, TNF- α , dan IFN-g. Kurkumin bekerja dengan menghambat translokasi ikatan p50 dan mengganggu jalur (NF)- κ β sehingga menurunkan badai sitokin dengan menghambat produksi IL-6 dan TNF- α [32]. Senyawa *cyclocurcumin* dan *curcumin* dapat direkomendasikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antivirus SAR-CoV-2.

3.2. *Zingiber officinale* Roscoe (Jahe Merah)

Kandungan senyawa aktif pada jahe yaitu beta-sitosterol (G skor -8.4), *Alpha-cedrene* (G skor -7.6), *Zonarene* (G skor -7.6) secara *in silico* berikatan dengan *spike* glikoprotein pada SARS CoV-2, senyawa senyawa tersebut bekerja dengan mencegah SARS CoV-2 menempel pada sel inang serta mencegah fusi virus pada tubuh. Hal tersebut menyebabkan virus tidak bisa bereplikasi dalam tubuh [10]. Jahe menghambat produksi makrofag dengan menurunkan aktivitas NLRP3 *inflammasome* inhibitor dan *caspase-1*. Kedua reseptor ini menghambat senyawa pro-inflamasi seperti lipooksigenase, siklooksigenase dan nitrit oksida [20]. 6-gingerol memiliki aktifitas antiinflamasi melalui penekanan oksidasi yang diinduksi sitokin sehingga menghambat aktivasi (NF)- κ β pada IL1 β dan menekan ekspresi COX2 [21].

Kandungan 6-gingerol pada jahe memiliki efek anti inflamasi dan antioksidan. Pemberian 20 mg/kg BB 6-gingerol menurunkan peradangan melalui jalur peningkatan *Peroxisome proliferator-activated receptor* γ (PPAR γ) dan penurunan (NF)- κ β pada paru-paru. (NF)- κ β adalah respon peradangan utama yang terjadi di paru paru, dan PPAR γ adalah faktor antiinflamasi tubuh yang menekan aktivasi (NF)- κ β [19]. Gingerol menurunkan kadar protein sitokin tipe Th2 (IL-4 dan IL-5) yang menyebabkan penurunan kadar IgE. IL-4 dari sel Th2 memberikan bantuan untuk sintesis IgE sehingga dapat mengurangi reaksi alergi dengan menghambat pelepasan mediator proinflamasi yang secara signifikan mengurangi peradangan saluran napas. Penekanan sitokin yang dimediasi Th2 mengurangi peradangan saluran napas alergi dengan mengurangi infiltrasi sel-sel inflamasi di saluran udara, lesi patologis, hiperplasia sel goblet, hipersekresi lendir, edema dengan kongesti pembuluh darah, dan jumlah total dan diferensial eosinofil serta neutrofil di darah [18].

Gingerenone A (Gin A) adalah senyawa yang berasal dari akar jahe sebagai penghambat ganda JAK2 dan p70 S6 kinase (S6K1). Gin A menekan replikasi tiga sub tipe IAV yaitu (H1N1, H5N1, H9N2). Adanya *janus kinase 2* (JAK2) yang berlebihan dapat meningkatkan replikasi virus H5N1. Berdasarkan pengujian secara *in vivo* Gin A mampu menekan replikasi IAV di paru-paru tikus yang terinfeksi virus H5N1, mengurangi penurunan berat badan, dan memperpanjang kelangsungan hidup. Oleh karena itu, Gin A berpotensi untuk pengendalian infeksi virus influenza dengan cara membatasi replikasi IAV dengan menghambat aktivitas JAK2 [22].

3.3. *Kaempferia galanga* Linn (Kencur)

Kandungan *ethyl-p-methoxycinnamate* (EPMC) memiliki aktivitas imunomodulator yaitu dengan menghambat produksi berlebihan sitokin pro-inflamasi TNF- α dan interleukin-6 (IL-6) [23]. IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang meningkat karena adanya peradangan atau gangguan pada pernapasan [33]. Peningkatan IL-6 berkorelasi dengan gagalnya sistem pernapasan dan

mortalitas, karena itu menghambat sitokin pro-inflamasi dapat menurunkan tingkat keparahan penyakit [34]. Senyawa δ -3-*carene* dalam kencur mampu menghambat 5-LOX. Lipoxygenase (LOX) berperan dalam proses metabolisme asam arakidonat (AA) yang dapat menghasilkan leukotrin (LT). LT berperan dalam mediasi peradangan. Penghambatan LOX dapat mengurangi LT dan menghasilkan efek anti inflamasi non spesifik baik di sistem pernapasan maupun peradangan tubuh lain [24].

Luteolin dalam kencur memiliki potensi antivirus. Luteolin berinteraksi dengan menghambat SARS CoV-2 3C-like protease (3CLpro). SARS CoV-2 3C-like protease (3CLpro) berfungsi dalam transkripsi dan replikasi virus, sehingga luteolin menghambat perbanyakan virus SARS CoV-2 [10]. Senyawa golongan Flavonoid pada kencur (Tabel 1 No 22) telah terbukti memiliki efek antiinflamasi. Golongan senyawa tersebut bekerja dengan menghambat lipopolisakarida (LPS) yang diinduksi oleh NO [25]. NO umumnya meningkat selama penyakit inflamasi saluran napas. Peningkatan NO ini merangsang sekresi lendir dari sel goblet dan kelenjar submukosa [35].

3.4. *Curcuma mangga* (Temu Mangga)

Curcuma mangga mengandung senyawa Kurkuminoid yang berperan sebagai antiinflamasi. Efek antiinflamasi senyawa tersebut telah diketahui melalui penghambatan enzim COX-2 dengan sedikit atau tanpa aktivitas melawan enzim COX-1. Hal tersebut sangat penting karena inhibitor enzim COX-2 selektif lebih disukai dalam terapi nyeri inflamasi pada banyak pasien [26].

3.5. *Curcuma aeruginosa* (Temu Hitam)

Flu burung dengan virus influenza tipe A (AI H5N1) merupakan penyakit yang ditularkan oleh unggas kepada manusia [36]. Virus ini pernah mewabah di Indonesia dengan 503 kasus dengan tingkat kematian 59,4% [37]. Penelitian menemukan bahwa senyawa aktif temu ireng 1,8,8-trimethyl furo [3,4-c] bicyclo berpotensi sebagai prekursor (bahan pendukung). Senyawa tersebut berfungsi sebagai penangkal infeksi virus AI H5N1 ke sel Vero. Infeksi sel Vero mampu ditahan sampai hari ke-3 pasca infeksi setelah itu virus H5N1 akan mati pada hari ke 4 dengan adanya CPE (efek kerusakan sel). Dosis radiasi dengan laju yang berbeda dalam sterilisasi ekstraksi tanaman obat tidak memiliki pengaruh terhadap kemampuan menangkal paparan virus AI. Pada radiasi dengan laju dosis 5 KGy menunjukkan adanya hasil yang lebih baik daripada 7,5 KGy atau 10 KGy. Tingginya dosis radiasi diperkirakan dapat menyebabkan kandungan kimia ekstrak rusak dan efikasi ekstrak tanaman obat akan menurun [27].

3.6. *Zingiber zerumbet* (Lempuyang)

Acute lung injury (ALI) merupakan gangguan inflamasi akut yang menyebabkan terganggunya endotel dan epitel paru [38]. Senyawa aktif Zerumbone berpotensi sebagai immunosupresan serta dapat memperbaiki pembentukan edema paru pada *acute lung injury* yang diinduksi oleh *Lipopolysaccharide* melalui infiltrasi leukosit. Mekanisme yang terlibat termasuk (1) penurunan regulasi sekresi sitokin proinflamasi, seperti TNF α dan IL-6; (2) pengurangan mediator proinflamasi, termasuk iNOS dan COX-2; (3) penghambatan aktivasi (NF)- κ B; (4) penghambatan fosforilasi Akt. Sehingga dengan mekanisme tersebut zerumbone bisa menjadi agen potensial terhadap *acute lung injury* yang diinduksi endotoksin [28,39].

3.7. *Alpinia galanga* (Lengkuas)

Fitokomponen dari *Alpinia galanga* yaitu galangin telah diprediksi dengan uji *in silico* dapat menghambat penyebaran SARS CoV-2 [29]. Pada uji *in silico* Galangin dibandingkan dengan Klorokuin dan Remdesivir sebagai senyawa standar yang memiliki bioaktivitas untuk menghambat penyebaran SARS CoV-2. Dari data skor *docking*, galangin memiliki skor *docking* terendah pada *spike* glikoprotein, yang berarti semakin negatif skor *docking* maka semakin mudah interaksi antara ligan dengan protein target SARS-CoV-2. Protein target langsung dari semua metabolit sekunder dikumpulkan menggunakan STITCH. Dari analisis STITCH, VEGFA adalah gen yang memainkan peran penting untuk infeksi virus dan terkait dengan promosi masuknya virus SARS CoV. Selain itu, CCL2 secara signifikan meningkatkan patogenesis dan replikasi virus. Berdasarkan studi bioinformatika menunjukkan bahwa senyawa galangin yang terdapat dalam *Alpinia galanga* dapat mencegah infeksi SARS CoV-2 melalui regulasi VEGFA dan CCL2 [29].

3.8. Hubungan Antara Imunomodulator, Antiinflamasi, dan Antivirus dari Senyawa Aktif Empon-Empon pada Penyakit Saluran Pernapasan

Sistem imun berperan sebagai pertahanan tubuh dari patogen berbahaya dan menyembuhkan penyakit. Imunomodulator merupakan senyawa yang meregulasi sistem imun tubuh dengan meningkatkan atau menurunkan sistem imun. Cara kerja imunomodulator yaitu dengan mengembalikan fungsi imun yang terganggu (imuno restorasi), memperbaiki fungsi sistem imun (imunostimulan) dan menekan respons imun (imunosupresi) [9]. Senyawa aktif empon-empon memiliki yang memiliki aktifitas imunomodulasi yaitu kurkumin, yang dapat menekan agen inflamasi seperti *nuclear transcription factor- κ B* (NF- κ B), sel mast, T helper (Th), eosinofil, imunoglobulin (Ig), interleukin (IL), lipopolisakarida (LPS) dan agen inflamasi lainnya. Selain itu kurkumin mampu meningkatkan produksi sel Treg yaitu IL-10 yang berfungsi menekan respon inflamasi berlebihan dan mencegah terjadinya badai sitokin [13].

Inflamasi ialah suatu reaksi dari jaringan hidup sebagai proses pertahanan tubuh yang muncul akibat masuknya organisme maupun gangguan lain [8]. Inflamasi memiliki mekanisme yaitu kerusakan mikrovaskular, permeabilitas kapiler yang meningkat serta migrasi leukosit menuju jaringan radang [17]. Inflamasi memiliki tanda-tanda seperti rubor (kemerahan), calor (panas), tumor (bengkak), dolor (nyeri), dan function laesa (hilangnya fungsi) [8]. Empon-empon terbukti sebagai antiinflamasi pada asma. Asma merupakan penyakit inflamasi saluran napas yang ditandai dengan eosinofilia paru, hipersekresi mukus oleh sel goblet, dan hiperresponsif saluran napas (AHR) terhadap alergen yang dihirup [4]. Pemberian kurkumin secara oral maupun *intranasal* mampu menurunkan gejala penyakit pernapasan akibat inflamasi seperti asma, rinitis dan ALI. Senyawa aktif lainnya yang mempunyai aktivitas antiinflamasi yaitu gingerol, 3-carene, dan zerumbone.

Infeksi virus merupakan kondisi masuknya virus ke dalam tubuh yang menyebabkan penurunan sistem imun sementara ataupun progresif [7]. Empon-empon terbukti memiliki aktivitas antivirus. Senyawa curcuminoid pada *Curcuma longa* dapat mengikat situs aktif protease utama SARS CoV-2 secara signifikan. Pada *Z. officinale* Roscoe senyawa sterol dan sesquiterpene berikatan dengan *spike* glikoprotein pada SARS CoV-2. Senyawa flavonoid *Z. officinale* Roscoe mampu menekan replikasi IAV (*Influenza A Virus*) dengan menghambat aktivitas *Janus Kinase 2* (JAK2). Senyawa flavonoid pada *Kaempferia galanga* Linn menghambat SARS CoV-2 3C-like protease (3CLpro). Senyawa flavonoid pada *Alpinia galanga* mengikat *Protease Domain* (6LU7), *Spike* glikoprotein (6LXT), RBD-ACE2 (6VW1) dengan energi lebih rendah dan dapat menghambat infeksi virus sel inang. Senyawa

flavonoid pada *Curcuma aeruginosa* mampu menghambat infeksi AI virus H5N1 ke sel Vero. Berdasarkan mekanisme tersebut maka empon-empon teruji memiliki efek antivirus.

4. KESIMPULAN

Empon-empon memiliki potensi dalam mengobati penyakit sistem pernapasan terutama yang berkaitan dengan inflamasi dan virus. *Curcumin* pada *Curcuma longa* dan *Curcuma mangga* sebagai antiinflamasi pernapasan yang dapat menekan agen inflamasi pada pernapasan seperti *nuclear transcription factor- κ B* (NF)- κ B, sel mast, T helper (Th), COX-1, COX-2, eosinofil, imunoglobulin (Ig), interleukin (IL) 5, IL-4, IL-13, lipopolisakarida (LPS) dan meningkatkan produksi IL-10 yang mencegah terjadinya autoregresivitas sel dan mencegah badai sitokin. Senyawa *Gingerol* pada *Z. officinale* Roscoe mampu menurunkan produksi IL-4 dan IL-5, (NF)- κ B, Caspase-1, COX-2, dan menghambat replikasi IAV. Senyawa (EPMC), *3-carene* dari *Kaempferia galanga* Linn menurunkan produksi TNF- α dan IL-6, 5-LOX, LPS. Senyawa *Cyclocurcumin*, *Bisdemethoxycurcumin* pada *Curcuma longa* secara signifikan mengikat situs aktif protease utama SARS CoV-2. Senyawa *beta-sitosterol*, *Alpha-cedrene*, dan *Zonarene* pada *Z. officinale* Roscoe berikatan dengan *spike* glikoprotein pada SARS CoV-2. Senyawa *Luteolin* pada *Kaempferia galanga* Linn menghambat SARS CoV-2 3C-like protease (3CLpro). Senyawa *Galangin* pada *Alpinia galanga* mengikat *Protease Domain* (6LU7), *Spike glikoprotein* (6LXT), RBD-ACE2 (6VW1) yang menghambat infeksi virus sel inang. Senyawa 1,8,8-trimethyl furo [3,4-c] bicycle pada *Curcuma aeruginosa* menghambat infeksi virus AI H5N1 ke sel Vero. Empon-empon memiliki banyak senyawa aktif didalamnya dan sangat berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat di masa depan. Oleh karena itu penulis berharap dengan artikel ini dapat menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya tentang pengembangan ilmu obat pada empon-empon.

Ucapan terima kasih: Penulis mengucapkan terimakasih kepada fakultas kedokteran dan Ilmu kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memfasilitasi penulisan *Systematic literatur review* ini.

Konflik Kepentingan : -

Referensi

1. Sutrisna, Dr. dr. E. *Herbal Medicine: Suatu Tujuan Farmakologis*; Muhammadiyah University Press: Surakarta, 2016;
2. Anggarani, M.; Purnama, E.R.; Sulistyowati, R. PENERAPAN TEKNOLOGI PRODUKSI SIMPLISIA EMPON-EMPON, KELOMPOK TANI KECAMATAN TRAWAS, KABUPATEN MOJOKERTO, JAWA TIMUR. *JA* **2019**, *5*, 1, doi:10.26740/ja.v5n1.p1-5.
3. Maulidiyah, N.; Amin, M. Biomarker Pernapasan pada Penyakit Paru. *JR* **2019**, *1*, 67, doi:10.20473/jr.v1-I.2.2015.67-71.
4. Oh, S.-W.; Cha, J.-Y.; Jung, J.-E.; Chang, B.-C.; Kwon, H.-J.; Lee, B.-R.; Kim, D.-Y. Curcumin Attenuates Allergic Airway Inflammation and Hyper-Responsiveness in Mice through NF-KB Inhibition. *Journal of Ethnopharmacology* **2011**, *136*, 414–421, doi:10.1016/j.jep.2010.07.026.

5. Thakare, V.N.; Osama, M.M.; Naik, S.R. Therapeutic Potential of Curcumin in Experimentally Induced Allergic Rhinitis in Guinea Pigs. *International Immunopharmacology* **2013**, *17*, 18–25, doi:10.1016/j.intimp.2013.04.025.
6. Tzotzos, S.J.; Fischer, B.; Fischer, H.; Zeitlinger, M. Incidence of ARDS and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: A Global Literature Survey. *Crit Care* **2020**, *24*, 516, doi:10.1186/s13054-020-03240-7.
7. Baratawidjaja KG, R.I. *Imunologi Dasar*; Badan Penerbit FKUI: Jakarta, 2012;
8. Soenarto *Inflamasi. Dalam: Setiati, Seti. Ilmu Penyakit Dalam Edisi 6*; Interna Publishing: Jakarta, 2014;
9. Griana, T.P. Potential Effect of Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) and Widuri (*Calotropis gigantea* (L.)) as Immunomodulator. **2019**, 18.
10. Gani, M.; Nurhan, A.; Maulana, S.; Siswodihardjo, S.; Shinta, D.; Khotib, J. Structure-Based Virtual Screening of Bioactive Compounds from Indonesian Medical Plants against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *J Adv Pharm Technol Res* **2021**, *12*, 120, doi:10.4103/japtr.JAPTR_88_21.
11. Rajagopal, K.; Varakumar, P.; Baliwada, A.; Byran, G. Activity of Phytochemical Constituents of *Curcuma Longa* (Turmeric) and *Andrographis Paniculata* against Coronavirus (COVID-19): An in Silico Approach. *Futur J Pharm Sci* **2020**, *6*, 104, doi:10.1186/s43094-020-00126-x.
12. Shin, H.S.; See, H.-J.; Jung, S.Y.; Choi, D.W.; Kwon, D.-A.; Bae, M.-J.; Sung, K.-S.; Shon, D.-H. Turmeric (*Curcuma Longa*) Attenuates Food Allergy Symptoms by Regulating Type 1/Type 2 Helper T Cells (Th1/Th2) Balance in a Mouse Model of Food Allergy. *Journal of Ethnopharmacology* **2015**, *175*, 21–29, doi:10.1016/j.jep.2015.08.038.
13. Ma, C.; Ma, Z.; Fu, Q.; Ma, S. Curcumin Attenuates Allergic Airway Inflammation by Regulation of CD4+CD25+ Regulatory T Cells (Tregs)/Th17 Balance in Ovalbumin-Sensitized Mice. *Fitoterapia* **2013**, *87*, 57–64, doi:10.1016/j.fitote.2013.02.014.
14. Karaman, M.; Firinci, F.; Cilaker, S.; Uysal, P.; Tugyan, K.; Yilmaz, O.; Uzun, N.; Karaman, O. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in a Murine Model of Chronic Asthma. *Allergologia et Immunopathologia* **2012**, *40*, 210–214, doi:10.1016/j.aller.2011.04.006.
15. Yang, X.; Lv, J.-N.; Li, H.; Jiao, B.; Zhang, Q.-H.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Liu, Y.-Q.; Zhang, M.; Shan, H.; et al. Curcumin Reduces Lung Inflammation via Wnt/ β -Catenin Signaling in Mouse Model of Asthma. *Journal of Asthma* **2017**, *54*, 335–340, doi:10.1080/02770903.2016.1218018.
16. Subhashini; Chauhan, P.S.; Dash, D.; Paul, B.N.; Singh, R. Intranasal Curcumin Ameliorates Airway Inflammation and Obstruction by Regulating MAPKinase Activation (P38, Erk and JNK) and Prostaglandin D2 Release in Murine Model of Asthma. *International Immunopharmacology* **2016**, *31*, 200–206, doi:10.1016/j.intimp.2015.12.025.
17. Cheng, K.; Yang, A.; Hu, X.; Zhu, D.; Liu, K. Curcumin Attenuates Pulmonary Inflammation in Lipopolysaccharide Induced Acute Lung Injury in Neonatal Rat Model by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) Pathway. *Med Sci Monit* **2018**, *24*, 1178–1184, doi:10.12659/MSM.908714.
18. Khan, A.M.; Shahzad, M.; Raza Asim, M.B.; Imran, M.; Shabbir, A. *Zingiber Officinale* Ameliorates Allergic Asthma via Suppression of Th2-Mediated Immune Response. *Pharmaceutical Biology* **2015**, *53*, 359–367, doi:10.3109/13880209.2014.920396.

19. Hong, W.; Zhi, F.X.; Kun, T.H.; Hua, F.J.; Huan Ling, L.; Fang, F.; Wen, C.; Jie, W.; Yang, L.C. 6-Gingerol Attenuates Ventilator-Induced Lung Injury via Anti-Inflammation and Antioxidative Stress by Modulating the PPAR γ /NF- κ B Signalling Pathway in Rats. *International Immunopharmacology* **2021**, *92*, 107367, doi:10.1016/j.intimp.2021.107367.
20. Tomani, J.C.D.; Gainkam, L.O.T.; Nshutiyayesu, S.; Mukazayire, M.J.; Ribeiro, S.O.; Stevigny, C.; Frederich, M.; Muganga, R.; Souopgui, J. An Ethnobotanical Survey and Inhibitory Effects on NLRP3 Inflammasomes/Caspase-1 of Herbal Recipes' Extracts Traditionally Used in Rwanda for Asthma Treatment. *Journal of Ethnopharmacology* **2018**, *227*, 29–40, doi:10.1016/j.jep.2018.08.016.
21. Li, X.-H.; McGrath, K.C.Y.; Tran, V.H.; Li, Y.-M.; Duke, C.C.; Roufogalis, B.D.; Heather, A.K. Attenuation of Proinflammatory Responses by S-[6]-Gingerol via Inhibition of ROS/NF-Kappa B/COX2 Activation in HuH7 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2013**, *2013*, 1–8, doi:10.1155/2013/146142.
22. Wang, J.; Prinz, R.A.; Liu, X.; Xu, X. In Vitro and In Vivo Antiviral Activity of Gingerenone A on Influenza A Virus Is Mediated by Targeting Janus Kinase 2. *Viruses* **2020**, *12*, 1141, doi:10.3390/v12101141.
23. Tritripmongkol, P.; Plengsuriyakarn, T.; Tarasuk, M.; Na-Bangchang, K. In Vitro Cytotoxic and Toxicological Activities of Ethanolic Extract of *Kaempferia Galanga* Linn. and Its Active Component, Ethyl-p-Methoxycinnamate, against Cholangiocarcinoma. *Journal of Integrative Medicine* **2020**, *18*, 326–333, doi:10.1016/j.joim.2020.04.002.
24. Dwita, L.P.; Supandi; Yeni In Vitro Study of *Kaempferia Galanga* L. Compound, δ -3-Carene, Against 5-Lipoxygenase; Yogyakarta, Indonesia, 2021.
25. Yao, F.; Huang, Y.; Wang, Y.; He, X. Anti-Inflammatory Diarylheptanoids and Phenolics from the Rhizomes of Kencur (*Kaempferia Galanga* L.). *Industrial Crops and Products* **2018**, *125*, 454–461, doi:10.1016/j.indcrop.2018.09.026.
26. Liu, Y.; Nair, M.G. Curcuma Longa and Curcuma Mangga Leaves Exhibit Functional Food Property. *Food Chemistry* **2012**, *135*, 634–640, doi:10.1016/j.foodchem.2012.04.129.
27. Setiyono, A.; Bermawie, N. Potensi Tanaman Obat untuk Penanggulangan Flu Burung: Uji In Vitro pada Sel Ver0. **2013**, *31*, 8.
28. Leung, W.-S.; Yang, M.-L.; Lee, S.-S.; Kuo, C.-W.; Ho, Y.-C.; Huang-Liu, R.; Lin, H.-W.; Kuan, Y.-H. Protective Effect of Zerumbone Reduces Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via Antioxidative Enzymes and Nrf2/HO-1 Pathway. *International Immunopharmacology* **2017**, *46*, 194–200, doi:10.1016/j.intimp.2017.03.008.
29. Cahyono, B.; Amalina, N.D.; Suzery, M.; Nur Wahyu Bima, D. Exploring the Capability of Indonesia Natural Medicine Secondary Metabolite as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Proteins to Prevent Virulence of COVID-19: In Silico and Bioinformatic Approach. *Open Access Maced J Med Sci* **2021**, *9*, 336–342, doi:10.3889/oamjms.2021.5945.
30. Bousquet, J.; Khaltaev, N.; Cruz, A.A.; Denburg, J.; Fokkens, W.J.; Togias, A.; Zuberbier, T.; Baena-Cagnani, C.E.; Canonica, G.W.; Van Weel, C.; et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008*: ARIA: 2008 Update. *Allergy* **2008**, *63*, 8–160, doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
31. Pawankar, R. Inflammatory Mechanisms in Allergic Rhinitis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* **2007**, *7*, 1–4, doi:10.1097/ACI.0b013e3280145347.

32. Roshdy, W.H.; Rashed, H.A.; Kandeil, A.; Mostafa, A.; Moatasim, Y.; Kutkat, O.; Abo Shama, N.M.; Gomaa, M.R.; El-Sayed, I.H.; El Guindy, N.M.; et al. EGYVIR: An Immunomodulatory Herbal Extract with Potent Antiviral Activity against SARS-CoV-2. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0241739, doi:10.1371/journal.pone.0241739.
33. Adela, N.; Zulkarnain, M.; Flora, R. Hubungan Fungsi Paru dengan Kadar Interleukin-6 (IL-6) Pada Penduduk Yang Berada Di Sekitar Pabrik Karet Gandus Dan Tempat Pembuangan Akhir (Tpa) Sampah Sukawinatan Palembang. *BioInd* **2019**, *5*, 43–51, doi:10.32539/BJI.V5I1.7977.
34. Copaescu, A.; Smibert, O.; Gibson, A.; Phillips, E.J.; Trubiano, J.A. The Role of IL-6 and Other Mediators in the Cytokine Storm Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **2020**, *146*, 518-534.e1, doi:10.1016/j.jaci.2020.07.001.
35. Song, J.S.; Kang, C.M.; Yoo, M.B.; Kim, S.J.; Yoon, H.K.; Kim, Y.K.; Kim, K.H.; Moon, H.S.; Park, S.H. Nitric Oxide Induces MUC5AC Mucin in Respiratory Epithelial Cells through PKC and ERK Dependent Pathways. *Respir Res* **2007**, *8*, 28, doi:10.1186/1465-9921-8-28.
36. Elytha, F. SEKILAS TENTANG AVIAN INFLUENZA (AI). *Jurnal Kesehatan Masyarakat* **2011**, *6*, 4.
37. Elfidasari, D.; Puspitasari, R.L.; Frisa, A. Deteksi Antibodi Akibat Paparan Virus AI Subtipe H5N1 Pada Unggas Air Domestik Di Sekitar Cagar Alam Pulau Dua. *SST* **2015**, *2*, 260, doi:10.36722/sst.v2i4.162.
38. Johnson, E.R.; Matthay, M.A. Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* **2010**, *23*, 243–252, doi:10.1089/jamp.2009.0775.
39. Akhtar, N.M.Y.; Jantan, I.; Arshad, L.; Haque, Md.A. Standardized Ethanol Extract, Essential Oil and Zerumbone of Zingiber Zerumbet Rhizome Suppress Phagocytic Activity of Human Neutrophils. *BMC Complement Altern Med* **2019**, *19*, 331, doi:10.1186/s12906-019-2748-5.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).