

**Manfaat**

# JAJHE MERAH

**untuk pengobatan PPOK  
selama Pandemi COVID-19**



AMELIA LORENSIA  
ANGGARA MARTHA PRATAMA

## Manfaat Jahe Merah untuk Pengobatan PPOK selama Pandemi COVID-19

Oleh:

Dr. apt. Amelia Lorensia, S.Farm., M.Farm-Klin.  
apt. Anggara Martha Pratama, S.Farm., M.Farm.

# Manfaat Jahe Merah untuk Pengobatan PPOK Selama Pandemi COVID-19

**Penulis:**

Amelia Lorensia  
Anggara Martha Pratama

**Copy Editor:**

Thomas S. Iswahyudi

**Tata Letak:**

Indah Setyo Rahayu

**ISBN:** 978-623-6373-97-2 (PDF)

Cetakan pertama, Juli 2022

Penerbit:  
Direktorat Penerbitan dan Publikasi Ilmiah  
Universitas Surabaya

**Anggota IKAPI & APPTI**

Jl. Raya Kalirungkut Surabaya 60293  
Telp. (62-31) 298-1344  
E-mail: [ppi@unit.ubaya.ac.id](mailto:ppi@unit.ubaya.ac.id)  
Web: [ppi.ubaya.ac.id](http://ppi.ubaya.ac.id)

Hak cipta dilindungi Undang-undang.  
Dilarang memperbanyak karya tulis ini  
dalam bentuk dan dengan cara apapun  
tanpa izin tertulis dari penerbit.



# KATA PENGANTAR

Terimakasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang senantiasa memberikan jalan dan petunjuk dalam menyelesaikan buku ini.

Buku ini bertujuan membagikan informasi mengenai manfaat jahe merah untuk terapi penyakit paru kronis, seperti PPOK (penyakit paru obstruksi kronis) selama pandemi COVID-19. Jahe merah sebagai bahan alam yang memiliki manfaat menurunkan peradangan di paru-paru sehingga bermanfaat untuk pengobatan penyakit pernafasan. PPOK merupakan penyakit pernafasan dengan prevalensi morbiditas dan mortalitas yang tinggi di Indonesia. Individu yang memiliki penyakit paru-paru kronis seperti asma parah dan PPOK memiliki risiko yang lebih tinggi, sehingga harus dilindungi untuk mengurangi risiko infeksi SARS-CoV2.

Penyempurnaan secara periodik akan tetap dilakukan, untuk ini segala saran dan masukan dari semua pihak secara tertulis. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya bagi semua pihak yang telah membantu. Semoga buku ini dapat bermanfaat dan dapat digunakan sebaik-baiknya.

Surabaya, **Mei 2022**

Penulis

# DAFTAR ISI

Daftar Isi .....	i
Daftar Tabel .....	ii
Daftar Gambar .....	iii
1. Prevalensi PPOK .....	1
<i>Amelia Lorensia</i>	
2. Risiko COVID-19 pada PPOK .....	7
<i>Amelia Lorensia</i>	
3. Potensi Tanaman Herbal untuk Pengobatan PPOK .....	21
<i>Amelia Lorensia</i>	
4. Jahe Merah .....	33
<i>Amelia Lorensia</i>	
5. Peran Jahe Merah dalam Pengobatan Pernafasan .....	44
<i>Amelia Lorensia</i>	
6. Manfaat Jahe Merah untuk Pengobatan PPOK .....	46
<i>Amelia Lorensia</i>	
7. Manfaat Jahe Merah untuk Menurunkan Risiko Keparahan COVID-19 pada PPOK .....	47
<i>Amelia Lorensia</i>	
8. Penggunaan Jahe Merah di Masyarakat .....	52
<i>Anggara Martha Pratama</i>	
<b>REFERENCE</b> .....	54
<b>BIODATA PENULIS</b> .....	59

# DAFTAR TABEL

Tabel 1. Permasalahan dalam Pengobatan PPOK .....	5
---	---



# DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Bronkiolitis Kronis.....	2
Gambar 2.	Emfisema .....	3
Gambar 3.	Penilaian Nilai Normal Spirometri .....	4
Gambar 4.	Efek ICS dalam Mengurangi Peradangan di Dinding Saluran Napas.....	9
Gambar 5.	Efek Penekanan Kortikosteroid dari Aktivasi Gen Inflamasi .....	10
Gambar 6.	ISC Menurunkan Regulasi ACE2 Receptor SARS-CoV-2 pada PPOK melalui Penekanan Interferon Tipe I .....	12
Gambar 7.	Sistem adrenergik-RAAS-ACE2-SARS-CoV-2 (ARAS) .....	17
Gambar 8.	Diagram Alur RAAS dan Aksinya dalam Tubuh .....	18
Gambar 9.	Beta Bloker sebagai Terapi Potensial untuk COVID-19 .....	19
Gambar 10.	Efek Beta-Adrenergik Blocker pada RAAS dan COVID-19 .....	20
Gambar 11.	Mekanisme Kerja NF- $\kappa$ B pada COVID-19 melalui berbagai jalur yang mengarah ke “sindrom badai sitokin” .....	22
Gambar 12.	Efek Echinacea pada penghambatan sitokin inflamasi dan aktivasi CB2/PPAR dalam konteks infeksi, peradangan, dan kekebalan pada COVID-19 .....	27
Gambar 13.	Potensi target kurkumin sebagai antivirus dan antiinflamasi pada infeksi SARS-CoV-2 .....	30
Gambar 14.	Peran Jahe Merah sebagai Gastroprotektif .....	35
Gambar 15.	Peran Jahe Merah sebagai Antioksidan .....	38
Gambar 16.	Mekanisme Ach pada Relaksasi Otot Polos Pernafasan .....	45
Gambar 17.	Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan pelepasan ROS yang diinduksi neutrofilia .....	48
Gambar 18.	Jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B dalam kondisi sehat dan COVID-19 berhubungan dengan faktor proinflamasi .....	50

# 1. Prevalensi PPOK

**P**enyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dahulu disebut dengan **Penyakit Paru Obstruktif Menahun**. Penyakit ini ditandai dengan adanya perlambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Perlambatan aliran udara umumnya bersifat progresif dan berkaitan dengan respons inflamasi yang abnormal terhadap partikel atau gas iritan [1]. PPOK adalah masalah kesehatan global utama yang memiliki beban penyakit yang meningkat dan berdampak pada pengeluaran perawatan kesehatan. PPOK merupakan pembatasan aliran udara yang ireversibel. Pengobatan konvensional saat ini ditujukan untuk meredakan gejala, mencegah eksaserbasi berulang, menjaga fungsi paru-paru yang optimal dan meningkatkan kualitas hidup [2].



Menurut *World Health Statistics*, PPOK akan menjadi penyebab ketiga kematian di dunia pada tahun 2030. Berdasarkan data yang diperoleh dari Riset Kesehatan Dasar (2013), PPOK memiliki prevalensi 3,7% per satu juta penduduk di Indonesia [3]. PPOK menjadi seperti bom waktu di Indonesia, karena banyak kondisi masyarakat dengan risiko PPOK sangat tinggi dengan gangguan fungsi paru namun belum menyadarinya [4,5]. PPOK merupakan penyakit kronis yang membutuhkan terapi jangka panjang. Pengobatan sintetis tidak selalu aman, dan sering menimbulkan efek tidak dikehendaki [6,7,8] dan ketidakpatuhan pengobatan [9,10]. Hasil pengobatan yang tidak memuaskan dari obat konvensional, dan efek samping yang terkait dengan beberapa kelas obat, seperti steroid dan teofilin, berkontribusi secara substansial terhadap peningkatan popularitas pengobatan komplementer dan alternatif dan, khususnya, pengobatan herbal [11,12].

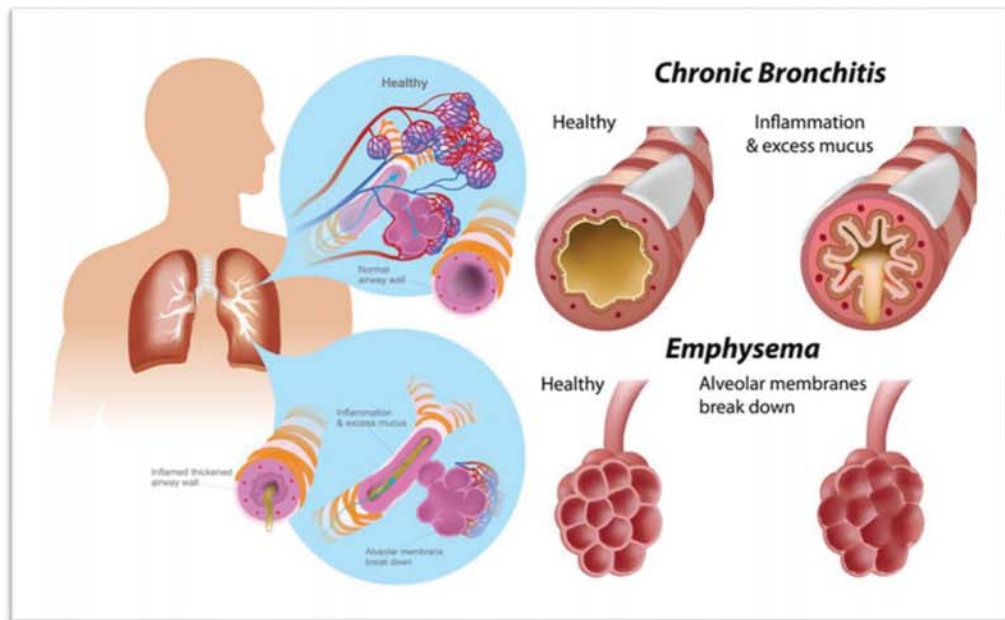
Saat penyakit berkembang, akan sulit untuk bernapas keluar (menghembuskan napas) atau bahkan bernapas (menarik napas). Seseorang dengan PPOK mungkin mengalami bronkiolitis obstruktif, emfisema, atau kombinasi dari kedua kondisi tersebut [2,13]. PPOK adalah penyakit yang banyak terjadi di masyarakat, walaupun PPOK dapat dicegah dan diobati yang ditandai dengan gejala pernapasan terus-menerus dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh jalan napas dan/atau kelainan alveolar yang biasanya disebabkan oleh paparan yang signifikan terhadap partikel atau gas berbahaya. Komorbid signifikan dapat berpengaruh terhadap morbiditas dan mortalitas [2,13].

Keterbatasan aliran udara pada PPOK oleh inflamasi (peradangan) kronis yang menyebabkan (1) perubahan struktural; (2) penyempitan saluran udara kecil, dan (3) kerusakan parenkim paru; yang menyebabkan hilangnya perlekatan alveolar ke saluran udara kecil sehingga elastisitas paru-paru menurun. Penurunan elastisitas paru-paru ini mengurangi kemampuan saluran udara untuk tetap terbuka selama ekspirasi. Hilangnya saluran udara kecil juga dapat menyebabkan terbatasnya aliran udara dan disfungsi mukosiliar sebagai ciri khas penyakit ini. Keterbatasan udara tersebut dapat diukur dengan spirometri [2,14].



Keterbatasan aliran udara kronis merupakan karakteristik PPOK yang disebabkan oleh campuran penyakit saluran napas kecil (misalnya **bronkiolitis obstruktif**) dan kerusakan parenkim (**emfisema**), yang kontribusinya relatifnya bervariasi dari orang ke orang. Perubahan ini tidak selalu terjadi bersamaan, tetapi berkembang dengan kecepatan yang berbeda dari waktu ke waktu [14].

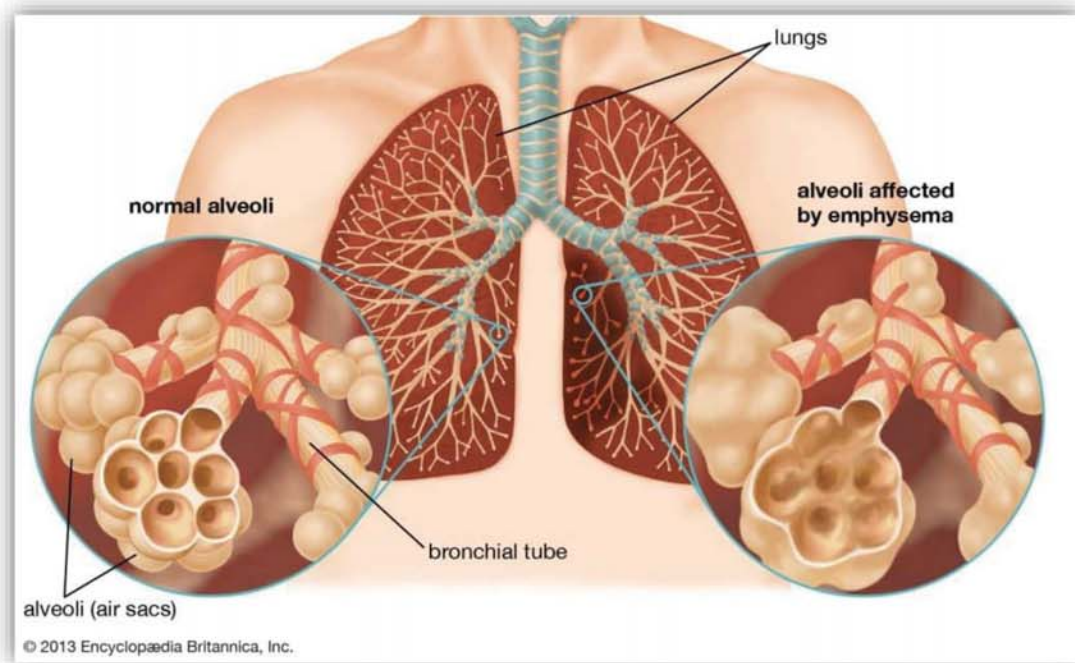
- **Bronkiolitis obstruktif** adalah atau adanya batuk dan produksi dahak selama minimal 3 bulan dalam masing-masing 2 tahun berturut-turut, tetapi merupakan istilah yang berguna secara klinis dan epidemiologis, tetapi hanya terdapat pada sebagian kecil subjek jika definisi ini digunakan [2,14]. Gambaran bronkiolitis obstruktif dapat dilihat pada **Gambar 1**.



<https://medicoinfo.org/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd/>

**Gambar 1. Bronkiolitis Kronis**

- **Emfisema** terutama merupakan diagnosis patologis yang mempengaruhi ruang udara distal bronkiolus terminal. Hal ini ditandai dengan pembesaran permanen yang abnormal dari ruang udara paru-paru dengan kerusakan dindingnya tanpa fibrosis dan kerusakan parenkim paru dengan hilangnya elastisitas. Emfisema disebabkan oleh paparan kronis dan signifikan terhadap gas berbahaya, di mana merokok tetap menjadi penyebab paling umum, dan 80% hingga 90% pasien dengan PPOK diidentifikasi sebagai perokok, dengan 10% hingga 15% perokok mengalami PPOK. Namun, pada perokok, gejalanya juga tergantung pada intensitas merokok, tahun paparan, dan fungsi paru dasar. Emfisema biasanya dimulai setelah setidaknya 20 bungkus per tahun paparan tembakau [14,15]. Gambaran emfisema dapat dilihat pada **Gambar 2**.



**Gambar 2. Emfisema**

PPOK berkaitan erat dengan beban ekonomi secara signifikan. Di Uni Eropa, total biaya langsung dari penyakit pernafasan diperkirakan sekitar 6% dari total anggaran kesehatan, dengan PPOK sebesar 56% dari biaya penyakit pernafasan. Eksaserbasi PPOK mengambil porsi terbesar dari total beban PPOK dari sistem pelayanan kesehatan. Pada negara berkembang, biaya medis langsung menjadi kurang penting dibandingkan pengaruh PPOK pada pekerjaan dan produktivitas. Prevalensi PPOK lebih tinggi pada perokok dan mantan perokok dibandingkan non-perokok. Pada tahun 2005, PPOK merupakan penyebab ke-8 terhadap DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*) di dunia, namun meningkat menjadi urutan ke-5 pada tahun 2013 [2,16]. Di Asia Tenggara diperkirakan prevalensi PPOK sebesar 6,3% dengan prevalensi tertinggi ada di negara Vietnam (6,7%) dan RRC (6,5%). Indonesia sebagai negara dengan jumlah perokok yang banyak dipastikan memiliki prevalensi PPOK yang tinggi. Namun sangat disayangkan data prevalensi PPOK tidak dimiliki oleh Indonesia, oleh sebab itu perlu dilakukan kajian PPOK secara komprehensif agar pencegahan PPOK dapat dilakukan dengan baik [17].

**DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*)** yaitu angka kematian yang disebabkan karena disabilitas, kematian premature, penyakit yang melumpuhkan dan road injury.

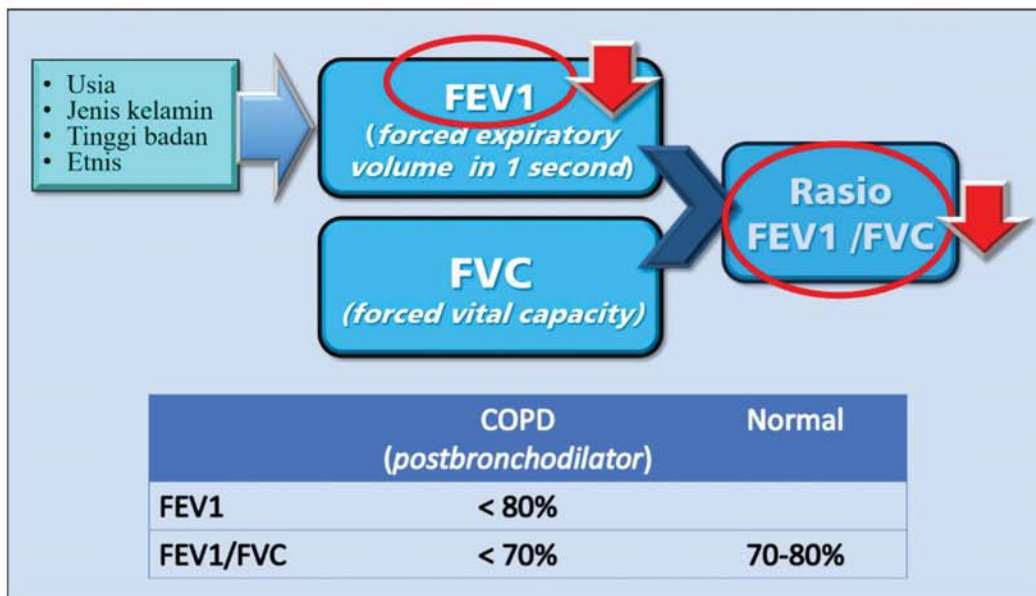
Morbiditas dan mortalitas PPOK di Indonesia sangat tinggi. Kondisi ini sangat mengkhawatirkan terutama PPOK berhubungan dengan merokok. Fakta bahwa peningkatan prevalensi PPOK adalah penyakit di mana penyakit ini adalah penyakit masyarakat di sekitar



kita dan sangat terkait dengan merokok. Angka kesakitan penderita PPOK laki-laki mencapai 4%, angka kematian mencapai 6% dan angka kesakitan wanita 2% , angka kematian 4%. Klasifikasi pasien PPOK yaitu derajat 0 mempunyai hasil spirometri yang normal, PPOK derajat I mempunyai nilai FEV1/FVC < 70%, FEV1 ≥ 80%, PPOK derajat II mempunyai nilai FEV1/FVC < 70%; 50% < FEV1 < 80%, pasien PPOK derajat III mempunyai nilai FEV1/FVC < 70%; 30% < FEV1 < 50%, dan pasien PPOK derajat IV mempunyai nilai FEV1/FVC < 70%; FEV1 < 30% atau < 50%. Beberapa pemeriksaan dalam mendiagnosis pasien dengan PPOK adalah anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, tes spirometri dan pemeriksaan radiografi, tetapi pemeriksaan spirometri wajib dilakukan kepada setiap orang yang mengidap PPOK, namun kalangan praktisi kesehatan seringkali kesulitan mengakses spirometry [18].

Pasien dengan PPOK biasanya menunjukkan penurunan FEV1 dan FEV1/FVC.

Tingkat dari spirometri yang secara abnormal biasanya menunjukkan keparahan PPOK



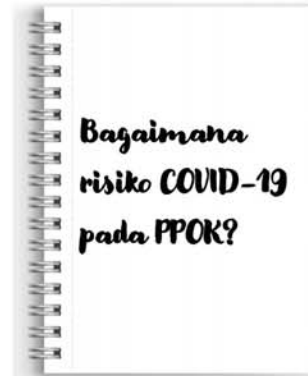
Gambar 3. Penilaian Nilai Normal Spirometri [14]

Morbiditas PPOK dapat mempengaruhi kondisi penyakit penyerta lain (seperti penyakit kardiovaskular, gangguan musculoskeletal, diabetes mellitus), yang juga berkaitan dengan status merokok dan usia. PPOK juga lebih banyak dialami pada usia >40 tahun dibandingkan <40 tahun, dan lebih banyak dialami pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. Sebagian besar peningkatan mortalitas PPOK disebabkan berkembangnya epidemik dari merokok, penurunan mortalitas penyebab umum kematian lainnya seperti penyakit jantung iskemik, penyakit infeksi [2]. Di negara-negara berkembang kematian akibat PPOK juga meningkat, hal ini dihubungkan dengan peningkatan jumlah masyarakat yang mengonsumsi rokok. Di Cina merokok menyebabkan kematian sebesar 12% dan diperkirakan akan meningkat menjadi 30% pada tahun 2030. Mortalitas PPOK lebih tinggi pada laki-laki dan

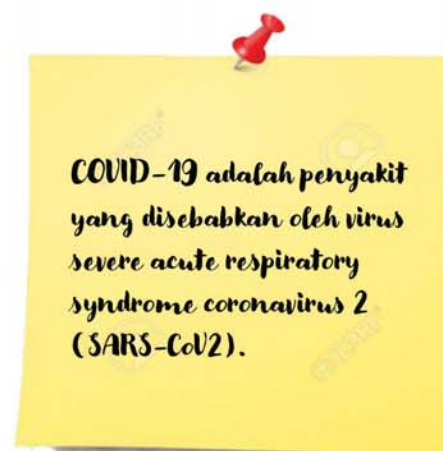


## 2. Risiko COVID-19 pada PPOK

**S**indrom pernapasan akut coronavirus 2 atau biasa dikenal dengan **COVID-19**, penyakit pernapasan menular yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut parah – virus corona 2 (*severe acute respiratory syndrome-corona virus 2 (SARS-CoV2)*), kini telah menyebar ke banyak negara. Penularan dalam kasus tanpa gejala, fase gejala awal, serta akses terbatas untuk pengujian di rangkaian yang berbeda merupakan faktor yang menyebabkan penyebaran infeksi yang cepat. Serangkaian kasus besar dari China mengungkapkan bahwa 81% kasus memiliki gejala ringan, 14% memiliki penyakit berat, dan 5% menderita penyakit kritis. Sementara kematian di Cina dilaporkan sebesar 2,3%, Italia, dengan proporsi lansia yang tinggi, melaporkan laporan kematian kasus sebesar 7,2% karena tingkat infeksi dan kematian yang lebih tinggi di antara orang tua. Menjadi penyakit yang sangat menular, dengan angka reproduksi dasar antara 2 hingga 3, COVID-19 mempengaruhi sejumlah besar petugas kesehatan, sebagaimana dibuktikan oleh fakta bahwa sebagian besar infeksi yang dilaporkan di AS termasuk petugas kesehatan. Memberikan perawatan kesehatan untuk individu yang terkena COVID-19, serta mereka dengan kondisi akut dan kronis lainnya, dengan akses terbatas ke fasilitas dan layanan kesehatan, merupakan tantangan bagi sistem kesehatan di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, yang memerlukan tindakan segera untuk penguatan sistem kesehatan lintas sector. Coronavirus termasuk dalam famili Coronaviridae yang diketahui menyebabkan penyakit pernapasan ringan pada manusia. Baru-baru ini, ada tiga virus corona utama yang menyebabkan wabah penyakit, dimulai dengan sindrom pernapasan akut yang parah (SARS-CoV) pada tahun 2002, diikuti oleh coronavirus sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS-CoV) pada tahun 2012, dan sekarang sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV2) [24,25].



Sindrom pernapasan akut coronavirus 2 (**SARS-CoV2**), virus yang bertanggung jawab atas pandemi penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) telah menginfeksi lebih dari 12,7 juta orang di seluruh dunia dan menyebabkan lebih dari 560.000 kematian [26]. Mengingat dampak buruk yang dapat ditimbulkan COVID-19 pada paru-paru, wajar untuk takut pada pasien dengan PPOK yang mendasarinya. *Memperkirakan risiko berlebih mereka untuk tertular COVID-19 dan, khususnya, manifestasi pernapasannya yang lebih parah telah menjadi latihan yang menantang dalam pandemi ini karena berbagai alasan [27].*



**Pertama**, pelaporan kasus terkonsentrasi pada pasien rawat inap dan unit perawatan intensif (ICU), bukan pada kasus rawat jalan yang ringan. Ini sebagian juga karena variabilitas dalam strategi pengujian di seluruh dunia, di

mana beberapa negara dengan persyaratan pengujian yang lebih ketat dan sumber daya pengujian yang terbatas hanya berfokus pada pengujian yang memerlukan rawat inap [28].

**Kedua**, meremehkan PPOK pada populasi umum adalah masalah yang mendahului era COVID-19 dan salah satu yang kemungkinan akan diperburuk di rumah sakit yang terbebani di mana kepastian komorbiditas yang tepat dapat diabaikan dan spirometri tidak dapat dilakukan. Selain itu, bagaimana diagnosis PPOK telah diputuskan dalam studi ini belum digambarkan dengan jelas, mungkin menimbulkan variabilitas dalam prevalensi di seluruh dunia [28].

Individu yang memiliki penyakit paru-paru kronis seperti asma parah dan PPOK memiliki risiko yang lebih tinggi, sehingga harus dilindungi untuk mengurangi risiko infeksi SARS-CoV2. Prevalensi PPOK di antara individu yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 mungkin lebih rendah daripada populasi umum, berbeda dengan prevalensi komorbiditas kronis lainnya seperti hipertensi dan diabetes, meningkatkan spekulasi kemungkinan fenotipe protektif. Sebaliknya, PPOK telah terbukti dikaitkan dengan risiko kematian terkait COVID-19 yang lebih besar, dan asma berat mungkin juga dikaitkan dengan peningkatan risiko [25].

### **Kortikosteroid inhalasi (Inhaled corticosteroid/ICS)**

adalah terapi utama untuk penyakit saluran napas, dan memberikan efek menguntungkan termasuk perlindungan terhadap eksaserbasi. Selain itu ICS dapat mengurangi risiko akuisisi virus atau sebagai alternatif menekan peradangan yang disebabkan virus dan mencegah manifestasi gejala. Namun ada teori juga yang mengatakan bahwa ICS memiliki efek buruk menekan respon imun bawaan terhadap rhinovirus dan infeksi influenza, yang menyebabkan peningkatan replikasi virus, meskipun efek berlawanan (protektif) dari ICS telah dilaporkan in vitro untuk coronavirus musiman 229E11 dan SARS-CoV2 [25].



Mekanisme ICS pada gangguan pernafasan melalui efek menekan peradangan pada asma, berdasarkan perkembangan terakhir dalam memahami mekanisme dasar transkripsi gen. Kortikosteroid mengaktifkan dan menekan banyak gen yang relevan untuk memahami aksinya pada asma. Kemajuan juga telah dibuat dalam memahami mekanisme molekuler resistensi kortikosteroid pada asma berat dan PPOK. Pada tingkat sel, kortikosteroid inhalasi mengurangi jumlah sel inflamasi di saluran napas asma, termasuk eosinofil, limfosit T, sel mast, dan sel dendritik. Efek kortikosteroid ini dihasilkan melalui penghambatan perekrutan sel inflamasi ke dalam saluran napas dengan menekan produksi mediator kemotaktik dan molekul adhesi dan dengan menghambat kelangsungan hidup sel inflamasi di saluran napas, seperti eosinofil, limfosit T dan sel mast. Sel epitel mungkin menjadi target seluler utama untuk ICS, yang merupakan andalan manajemen asma modern. ICS menekan banyak gen inflamasi teraktivasi dalam sel epitel saluran napas (**Gambar 2**) [29].



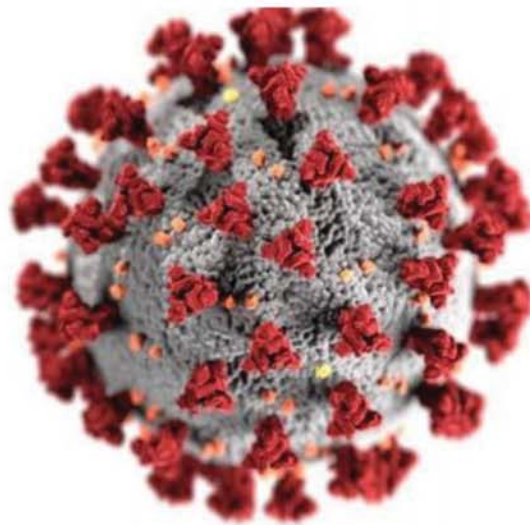
akibat stres, yang kemungkinan terjadi pada pasien yang didiagnosis dengan COVID-19, dapat memperburuk gejala klinis; diduga beta-blocker non-selektif dapat mencegah fenomena ini dan pada saat yang sama mengurangi kecemasan pada pasien tersebut. Beta-bloker berpean dengan mengurangi respon protrombotik, tonus vaskular, dan sekresi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Propranolol menghambat neovaskularisasi koroid (CNV) in vivo dan blokade 2-AR mengurangi ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF atau *Vascular Endothelial Growth Factor*) pada epitel pigmen retina tikus dan sel endotel koroid dalam kultur [36].

Beta-adrenergik blocker dapat menurunkan entri seluler SARS-CoV-2 dengan menurunkan ekspresi reseptor ACE2 dan cluster of differential 147 (CD147) di berbagai sel dalam tubuh. Beta-adrenergik blocker dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien COVID-19 dengan mencegah atau mengurangi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan komplikasi lainnya.

**Beta-blocker** adalah kelas obat yang lazim digunakan untuk mengelola irama jantung yang tidak normal, hipertensi dan untuk melindungi jantung dari infark miokard berulang. Ada dua kategori utama beta-blocker: non-selektif dan selektif. Kelompok

pertama seperti **propranolol**, nandol, timol, dll., yang memiliki tingkat afinitas yang berbeda untuk  $\beta$ 2-AR dan  $\beta$ 1-AR; obat generasi kedua yang lebih selektif seperti metoprolol dan acebutolol, dll. spesifik untuk  $\beta$ 1-AR. Setelah pengenalan beta-blocker kardioselektif, non-selektif tidak sering digunakan untuk mengobati kondisi jantung karena yang selektif memiliki lebih sedikit efek samping [36].

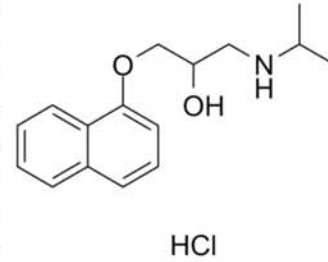
Bagaimana efek  
Beta Bloker pada  
COVID-19?



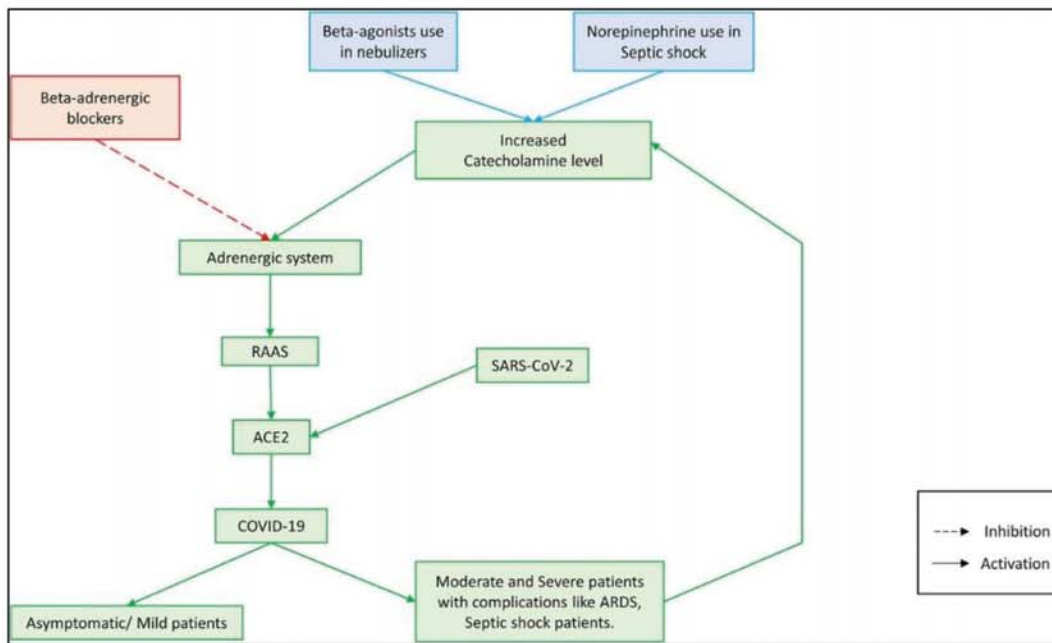


**Propranolol**, penghambat beta-adrenergik non-selektif,

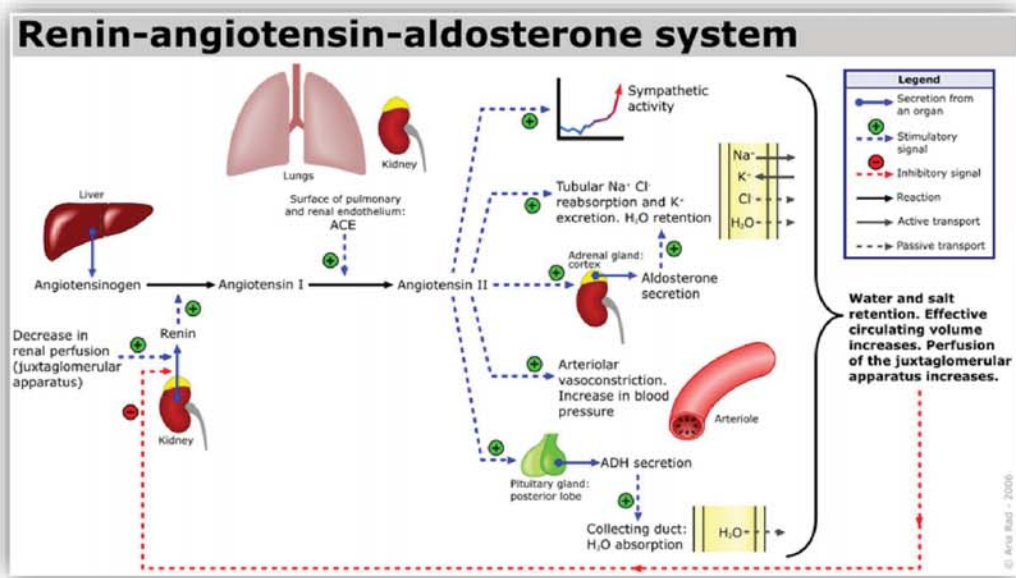
telah digunakan secara luas selama lebih dari 50 tahun dalam pengobatan banyak masalah kardiovaskular seperti penyakit jantung iskemik, aritmia, dan kerusakan jantung. Baru-baru ini, beberapa uji klinis mendukung manfaatnya dalam sejumlah kondisi, termasuk kanker, perdarahan, sepsis, dan sindrom hipermetabolik yang terkait dengan luka bakar parah, akatisia yang terkait dengan penyakit Alzheimer atau psikosis, agresi yang terkait dengan cedera atau penyakit otak, dan kecemasan. Dua laporan berbeda pada pasien kanker menunjukkan bahwa pengobatan propranolol mengurangi sitokin inflamasi termasuk IL-6 dan TNF $\alpha$ , faktor transkripsi terkait inflamasi seperti NF $\kappa$ B dan STAT3 dan mengurangi aktivasi limfosit Treg [36].



Peningkatan kadar katekolamin pada pasien COVID-19 dapat memicu loop ARAS hipotetis. Regulasi sistem adrenergik RAAS sangat penting dalam COVID-19. Peningkatan kadar katekolamin plasma akan mengaktifkan sistem adrenergik yang mengarah pada aktivasi RAAS dan peningkatan ACE2, akibatnya masuknya SARS-CoV-2 meningkat sehingga menimbulkan komplikasi pada pasien COVID-19; dalam menanggapi penyakit kritis, katekolamin endogen akan meningkat dan lingkaran setan berlangsung. Hal ini disebut loop sistem adrenergik-RAAS-ACE2-SARS-CoV-2 (ARAS) [37] (**Gambar 7**).



**Gambar 7. Sistem adrenergik-RAAS-ACE2-SARS-CoV-2 (ARAS) [37]**



Gambar 8. Diagram Alur RAAS dan Aksinya dalam Tubuh [38]

**Angiotensin II** bekerja pada korteks adrenal untuk merangsang pelepasan aldosteron. **Aldosteron** adalah mineralokortikoid, hormon steroid yang dilepaskan dari zona glomerulosa korteks adrenal.

Aldosteron bekerja pada sel utama dari saluran pengumpul di nefron. Ini meningkatkan ekspresi saluran Na<sup>+</sup> epitel apikal (ENaC) untuk menyerap kembali natrium urin. Selanjutnya, aktivitas basolateral Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase meningkat.

Hal ini menyebabkan natrium tambahan yang direabsorpsi melalui ENaC untuk dipompa ke dalam darah oleh pompa natrium/kalium. Sebagai gantinya, kalium dipindahkan dari darah ke sel utama nefron. Kalium ini kemudian keluar dari sel ke tubulus ginjal untuk diekskresikan ke dalam urin.

Akibatnya, peningkatan kadar aldosteron menyebabkan penurunan kadar kalium dalam darah.

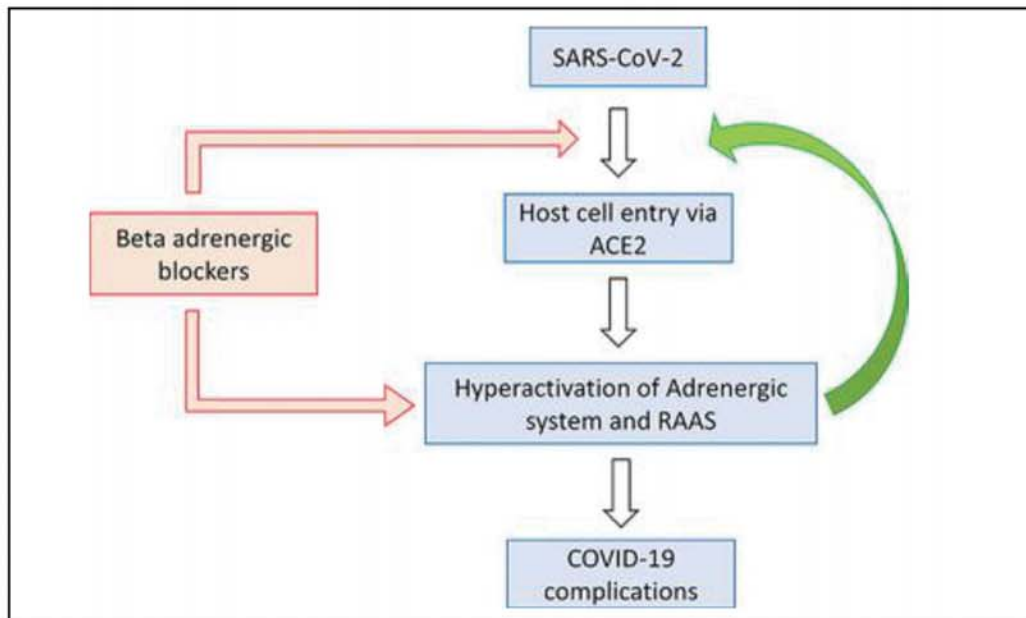
[38]

Penyakit kritis akan meningkatkan kadar katekolamin plasma. Penyakit pernapasan adenoviral menyebabkan peningkatan kadar katekolamin plasma. Infeksi SARS-CoV2 juga dapat menyebabkan peningkatan kadar katekolamin. Pada pasien COVID-19 yang terkena dampak parah dengan komplikasi seperti ARDS dan syok septik, kemungkinan kadar katekolamin endogen mungkin tinggi dan dapat memicu loop ARAS. Terlepas dari peningkatan kadar katekolamin endogen pada pasien COVID-19, pemberian katekolamin eksogen seperti beta-agonis dalam larutan nebulizer untuk mengobati dispnea atau norepinefrin yang diberikan secara intravena untuk pasien yang mengalami syok septik, selanjutnya dapat meningkatkan kadar katekolamin dan hiperaktivasi setan. ARAS loop dan memperburuk kondisi. Terapi yang memiliki efek meningkatkan aktivasi loop ARAS akan memperburuk kondisi COVID-19 dan meningkatkan kematian [37].

**RAAS =**  
*renin-angiotensin-aldosterone system*

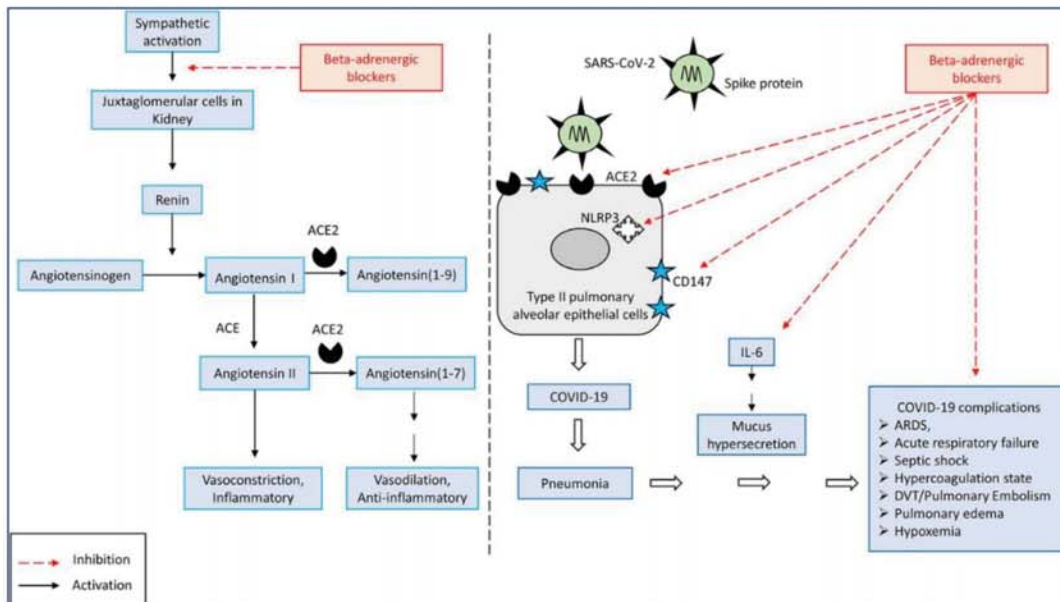
Beta-adrenergik blocker seperti Propranolol harus digunakan pada pasien COVID-19 pada **Gambar 9** dan **Gambar 10**. Efek beta-adrenergik blocker pada RAAS dan COVID-19 [37]:

- A) Beta-adrenergik blocker dengan tindakan penghambatannya pada sistem saraf simpatik menurunkan pelepasan renin oleh sel juxtaglomerular (JG) di Ginjal. Penurunan renin dapat mengurangi aktivitas di kedua lengan RAAS, dan dapat menurunkan ekspresi reseptor ACE2 pada sel.
- B) Penghambat beta-adrenergik menurunkan kelimpahan reseptor ACE2, sehingga mengurangi peluang masuknya sel SARS-CoV-2 dan dengan demikian mengurangi infektivitas virus. Beta-adrenergik blocker mengurangi kematian pada kasus ARDS, syok septik dan gagal napas. Beta-adrenergik blocker dapat menghambat inflammasome NLRP3, mengurangi tingkat IL-6, mengurangi sekresi lendir, mengurangi edema paru, emboli paru, dan komplikasi hipoksemia refrakter.



**Gambar 9. Beta Bloker sebagai Terapi Potensial untuk COVID-19 [37]**



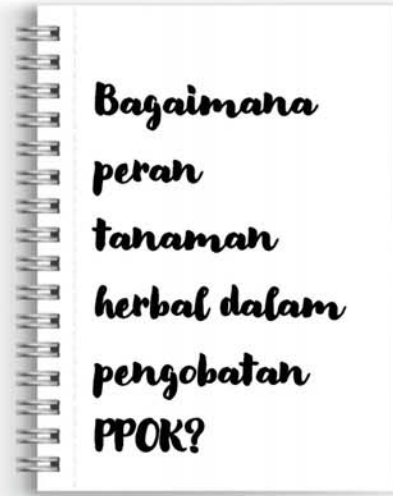


**Gambar 10. Efek Beta-Adrenergik Blocker pada RAAS dan COVID-19 [37]**

Lingkaran setan hipotetis yang terdiri dari sistem adrenergik-RAAS-ACE2-SARS-CoV-2 (ARAS) diprediksi akan muncul pada patologi COVID-19. Pasien COVID-19 yang terkena dampak parah mungkin mengalami “badai simpatik” (peningkatan kadar katekolamin dalam tubuh), yang dapat menyebabkan hiperaktivasi loop ini, dan meningkatkan ACE2 yang pada gilirannya dapat meningkatkan masuknya virus ke dalam sel. Pemberian *katekolamin* secara eksogen melalui aplikasi agonis beta2-adrenergik dalam larutan nebulizer, atau dengan pemberian norepinefrin intravena untuk mengobati kondisi syok septik pada pasien COVID-19, akan berfungsi sebagai agonis loop ARAS, dan memperburuk kondisi. Penghambat beta-adrenergik akan menghambat loop ARAS ini dan dapat menghasilkan efek menguntungkan pada pasien COVID-19 dengan mencegah atau mengurangi komplikasi seperti emboli paru, ARDS, dan syok septik [37].

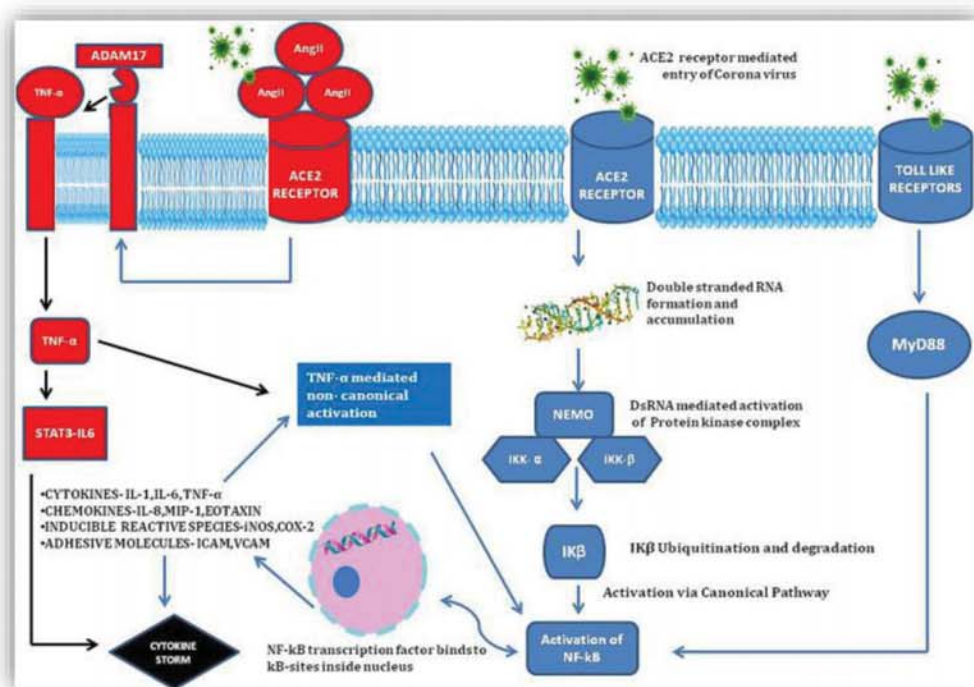
### 3. Potensi Tanaman Herbal untuk Pengobatan PPOK

**B**ronkitis akut dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) pada dasarnya adalah gangguan inflamasi paru. Berbagai ekstrak tumbuhan dan konstituennya menunjukkan efek terapeutik pada beberapa model hewan radang paru-paru. Ini termasuk kumarin, flavonoid, fenolat, iridoid, monoterpen, diterpen dan triterpenoid. Beberapa dari mereka melakukan tindakan penghambatan terutama dengan menghambat jalur protein kinase yang diaktifkan mitogen dan aktivasi faktor transkripsi nuklir- $\kappa$ B. Terutama, banyak turunan flavonoid secara jelas menunjukkan efektivitas pada peradangan paru-paru. Dalam ulasan ini, data eksperimental untuk ekstrak tumbuhan dan konstituennya yang menunjukkan efektivitas terapeutik pada model hewan dari peradangan paru-paru dirangkum. Berbagai ekstrak tumbuhan memiliki potensi efektivitas terapi terhadap gangguan inflamasi paru-paru termasuk PPOK. Selain itu, banyak kelas yang berbeda dari konstituen tanaman ditemukan untuk menghambat respon inflamasi di paru-paru [39].



Secara khusus, flavonoid adalah terapi yang menjanjikan karena mempengaruhi jalur sinyal yang penting untuk peradangan paru-paru. Sampai saat ini, efek regulasi dari banyak produk alami pada aktivasi **NF- $\kappa$ B** telah ditunjukkan secara luas. Terlepas dari pentingnya NF-B dalam gangguan inflamasi paru-paru, ada beberapa hasil yang bertentangan yang menunjukkan bahwa NF-B tidak berperan dalam model PPOK yang diinduksi asap rokok pada paru-paru tikus dan manusia. Jalur seluler lainnya perlu dievaluasi untuk menguji efektivitas produk alami. Misalnya, sirtuin baru-baru ini digambarkan sebagai molekul target pada gangguan PPOK. MMP juga penting untuk mengontrol elastisitas paru-paru. Dengan studi terus menerus, beberapa ekstrak tumbuhan dan konstituen diharapkan dapat dikembangkan sebagai obat pengubah penyakit baru yang bekerja pada gangguan inflamasi paru [39].





Gambar 11. Mekanisme Kerja NF-κB pada COVID-19 melalui berbagai jalur yang mengarah ke “sindrom badai sitokin” [40]

Aktivasi COVID-19 dari faktor transkripsi, NF-kappa B (**NF-κB**) di berbagai sel seperti makrofag paru-paru, hati, ginjal, sistem saraf pusat, sistem pencernaan dan sistem kardiovaskular menyebabkan produksi IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF-α, LT-α, LT-β, GM-CSF, dan berbagai kemokin [40].

Imunomodulasi pada tingkat aktivasi NF-κB dan inhibitor degradasi NF-κB (IκB) bersama dengan penghambatan TNF-α berpotensi menghasilkan pengurangan badai sitokin dan mengurangi keparahan COVID-19. Penghambatan jalur NF-κB memiliki peran terapeutik yang potensial dalam mengurangi bentuk parah COVID-19 [40].

PPOK merupakan masalah kesehatan global yang utama. Terapi saat ini tidak memadai dan memiliki banyak efek samping. Ada kebutuhan akut terapi alternatif potensial. Tanaman obat adalah bentuk pengobatan klasik dan paling luas untuk mengobati berbagai penyakit manusia di seluruh dunia. Untuk PPOK juga, berbagai tanaman dipraktekkan di banyak negara yang dipisahkan menjadi dua kategori [41].

**Pertama**, tanaman yang digunakan untuk penyakit paru obstruktif berdasarkan berbagai rekomendasi tradisional saja [41].

**Kedua**, tanaman atau formulasinya yang telah dipelajari secara mendalam pada pasien PPOK dan model hewan untuk validasi ilmiahnya. Beberapa faktor seluler dan molekuler yang diketahui terlibat dalam PPOK dan modulasinya oleh senyawa yang berasal dari tumbuhan. Perspektif masa depan tertentu juga telah dibahas [41].

## Ginseng Korea

Dalam satu RCT 9 *double-blind*, terkontrol plasebo, **Panax ginseng** ditemukan secara signifikan lebih unggul daripada plasebo dalam meningkatkan fungsi paru, termasuk FEV1. Perbaikan signifikan ditemukan di semua hasil, termasuk tes fungsi paru (FEV1, VC), penilaian klinis global efektivitas (tingkat responden) 11 dan skor gejala skala Borg [42].



<https://www.alodokter.com/fakta-dj-baikk-khasiat-ginseng>

Di sisi lain, semua ginsenosides yang diisolasi dari **ginseng merah** Korea tidak secara signifikan menghambat respons inflamasi sel-sel yang berhubungan dengan paru-paru secara *in vitro* di bawah konsentrasi non-sitotoksik ( $10\mu\text{M}$  dan  $20\mu\text{M}$ ). Ginsenosides perlu diubah menjadi metabolit aktif oleh metabolisme usus dan hati sebelum memberi efek di dalam tubuh. Senyawa K diketahui sebagai salah satu metabolit aktif utama ginsenosides yang dibentuk oleh metabolisme usus [43].

Berlawanan dengan sifat inaktif dari ginsenosides yang diisolasi, senyawa K ditemukan menghambat respon inflamasi sel-sel yang berhubungan dengan paru-paru.

**Ginsenosides** yang diberikan secara oral dapat diubah menjadi metabolit aktif, seperti senyawa K, yang memberikan aktivitas penghambatan dalam sel dan di paru-paru. Ginseng dan Ginseng Merah Korea telah banyak digunakan untuk meningkatkan vitalitas dan fungsi kekebalan tubuh, mencegah flu biasa, dan memperbaiki kondisi kulit. Ginseng telah diresepkan dalam jamu tradisional sebagai bahan berbagai obat antitusif.

**Docksamtang**, adalah bahan akti dari ginseng yang telah digunakan untuk mengobati



batuk. Penggunaan tradisional ini menunjukkan efektivitas ginseng terhadap gangguan inflamasi paru-paru [43].

Ginsenosides mempengaruhi berbagai molekul transduksi sinyal yang terlibat dalam peradangan dan regulasi kekebalan, termasuk MAPKs, NF- $\kappa$ B, AP-1, dan transduser sinyal dan aktivasi transkripsi. Ginsenoside Re menghambat aktivasi MAPK dan faktor transkripsi, seperti NF- $\kappa$ B dan c-Fos, secara in vivo. Secara khusus, penghambatan jalur p38 MAPK oleh ginsenosides adalah penting karena kinase ini sangat terkait dengan peradangan paru-paru. Selain itu, *NF- $\kappa$ B adalah faktor transkripsi yang merangsang produksi sitokin yang mengarah ke respon inflamasi.* Dengan demikian, potensi penghambatan Re dan mungkin ginsenosides lain di jalur ini dapat berkontribusi pada tindakan antiinflamasi paru in vivo [43,44].

Di antara ginsenosides, yang paling aktif adalah Rc, Re, Rg1, dan Rh2. Rc termasuk dalam kelas panaxadiol, sedangkan ginsenosides, seperti Re dan Rg1, adalah panaxatriols. Karena struktur kimianya yang beragam, tidak mungkin untuk membangun hubungan aktivitas struktural ginsenosides terhadap peradangan paru-paru. Ginsenosides tertentu dan ekstrak Ginseng Merah Korea menghambat peradangan paru-paru setelah pengobatan oral. Secara khusus, ginsenoside Re menunjukkan tindakan penghambatan yang kuat dan signifikan terhadap peradangan paru-paru, setidaknya sebagian, dengan mengganggu jalur pensinyalan MAPKs/NF- $\kappa$ B/c-Fos [43,44].

## *Salvia miltiorrhiza*

Satu RCT 12 menguji injeksi *Salvia miltiorrhiza* tanpa pengobatan dan menemukan peningkatan signifikan pada FEV1. Tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat responden yang ditemukan antara resimen pengobatan [42].

*DSM (depsides salts from salvia miltiorrhiza)* atau menghilangkan garam dari *salvia miltiorrhiza*, memiliki efek menghambat aktivasi sel endotel pembuluh darah dan trombosit. Obatnya dapat digunakan untuk mencegah penyakit trombotik. Pengaruh DSM pada fungsi trombosit dan sel endotel vaskular pada pasien PPOK berat dengan eksaserbasi akut [45].



[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-24716-4\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-24716-4_1)

Sejak Desember 2019, penyakit yang disebabkan oleh virus corona baru (juga dikenal sebagai sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 [SARS-CoV-2, 2019-nCoV]), COVID-19, telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. Penelitian telah melaporkan bahwa obat tradisional Cina *Salvia miltiorrhiza* memiliki sifat antivirus yang luar biasa; Namun, aktivitas anti-coronavirus dari komponen utamanya, asam salvianolic A (salvianolic acid A atau *SAA*), asam salvianolic B (salvianolic acid B atau *SAB*), dan

asam salvianolic C (salvianolic acid C atau **SAC**) masih diperdebatkan. Diketahui bahwa SAA, SAB, dan SAC dapat menghambat masuknya pseudovirus lonjakan COVID-19 ke dalam sel ACE2h dengan mengikat **RBD** (*receptor-binding domain*) dari protein lonjakan COVID-19 dan protein ACE2 [46].

## Echinacea

Suplementasi echinacea dapat membantu mengatasi gejala infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) dan flu biasa, terutama bila diberikan pada tanda pertama infeksi; namun, tidak ada penelitian yang menggunakan **Echinacea** dalam pencegahan atau pengobatan kondisi yang mirip dengan COVID-19 yang telah diidentifikasi. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa Echinacea dapat menurunkan tingkat keparahan dan/atau durasi ISPA bila diminum pada awal gejala [47].

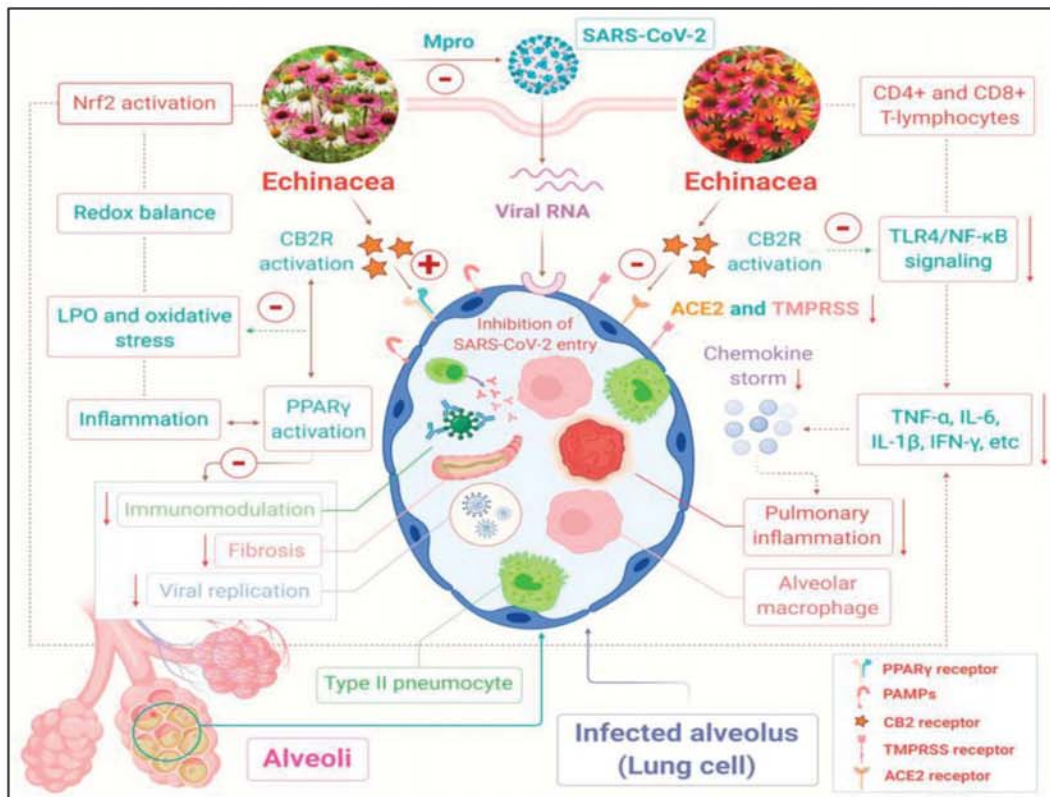


<https://pleidomastgardeners.org/article/echinacea-americana-in-the-garden/>

Studi melaporkan manfaat yang digunakan E. purpurea atau kombinasi E. purpurea dan E. angustifolia yang mengandung jumlah standar konstituen aktif. Beberapa efek samping dari penggunaan Echinacea dilaporkan, menunjukkan bahwa terapi herbal ini cukup aman. Tidak ada percobaan manusia yang dapat ditemukan yang melaporkan bukti badai sitokin ketika Echinacea digunakan hingga 4 bulan. Ketika menilai semua percobaan manusia yang melaporkan perubahan kadar sitokin sebagai respons terhadap suplementasi Echinacea, hasilnya sebagian besar konsisten dengan penurunan sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam perkembangan badai sitokin dan Sindrom Gangguan Pernafasan Akut (**ARDS** atau *Acute respiratory distress syndrome*), faktor yang memainkan peran penting dalam kematian pasien COVID-19. Meskipun saat ini tidak ada penelitian tentang efek terapeutik Echinacea dalam pengelolaan badai sitokin, bukti ini menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut diperlukan [47].

Baru-baru ini, preparat Echinacea, khususnya E. purpurea, telah diusulkan menjadi agen antivirus penting yang berguna dalam COVID-19 dengan memodulasi masuknya virus, internalisasi dan replikasi. Pada prinsipnya, respons imun dan proses inflamasi yang dihasilkan penting untuk menghilangkan infeksi, tetapi mungkin memiliki dampak signifikan pada patogenesis SARS-CoV-2 dan mungkin berperan dalam spektrum klinis COVID-19. Selain perubahan imunoinflamasi, makrofag dan neutrofil dapat menghasilkan banyak ROS termasuk radikal hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), superoksida (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) dan hidroksil (OH<sup>•</sup>), yang selanjutnya mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan dan menyebabkan inflamasi dan kematian sel di berbagai organ, termasuk paru-paru. Stres oksidatif dan aktivasi selanjutnya dari jalur pensinyalan NF-κB/TLR, yang dipicu oleh patogen virus seperti SARS-CoV, diyakini memperkuat respons inflamasi inang, yang





**Gambar 12. Efek Echinacea pada penghambatan sitokin inflamasi dan aktivasi CB2/PPAR dalam konteks infeksi, peradangan, dan kekebalan pada COVID-19 [48]**

Echinacea telah dilaporkan relatif aman dan dapat ditoleransi pada orang dewasa, anak-anak, dan bayi dan bermanfaat dalam mengurangi rasa sakit dan peradangan dengan rasio risiko-manfaat positif dengan sedikit efek samping kecil. Sebuah tinjauan sistematis telah menyajikan efek samping Echinacea pada manusia dan menyarankan penggunaan jangka pendek yang aman [48].

Persiapan Echinacea juga dikontraindikasikan pada pasien, menderita penyakit sistemik progresif, misalnya, leukemia, penyakit seperti leukemia, TBC, *multiple sclerosis*, gangguan kolagen, dan penyakit autoimun lainnya. Produk Echinacea juga dikontraindikasikan pada infeksi AIDS dan HIV. Imunostimulan digunakan dengan hati-hati karena dapat memperburuk atau memperburuk autoimunitas pada orang yang sensitif secara genetik. Echinacea memiliki potensi untuk meningkatkan fungsi kekebalan, oleh karena itu tidak dapat dikesampingkan bahwa mungkin ada risiko aktivasi sistem kekebalan selama badai sitokin. Namun, dalam banyak studi klinis, persiapan Echinacea telah terbukti mengurangi sitokin pro-inflamasi dan mempromosikan sitokin anti-inflamasi [48].

## Timi

**Thyme (*Thymus vulgaris* L.)** adalah tanaman obat tradisional daerah Mediterania yang digunakan untuk mengobati gangguan pernapasan. *Ekstrak thyme mengurangi IL-1beta dan IL-8, dengan menurunkan regulasi level NF- $\kappa$ B yang diaktifkan, menunjukkan potensinya untuk digunakan secara terapeutik pada PPOK.*

**Cilia Beating Frequency (CBF)** akan mengalami gangguan pada PPOK dan agen farmakologis yang berbeda dapat memodulasi fungsi silia. Ekstrak *thyme* meningkatkan kadar cAMP mulai dari 12 jam pasca perawatan, menurunkan kadar Ca<sup>2+</sup> ekstraseluler dan meningkatkan CBF di epitel saluran napas dari donor PPOK. Ekstrak *thyme* efektif dalam merangsang CBF dengan menginduksi peningkatan kadar cAMP dan Ca<sup>2+</sup>, sehingga mendukung penggunaan terapeutiknya dalam pengobatan PPOK [49].

Ada beberapa laporan bahwa *Thymus vulgaris* memiliki senyawa antioksidan tinggi yang efektif dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh, serta efek anti-virus untuk mengurangi gejala pernapasan. Oleh karena itu, *Thymus vulgaris* dapat bermanfaat untuk mengurangi beberapa gejala pada pasien yang menderita COVID-19. Tanaman *thyme* yang memiliki sifat antioksidan tinggi, memperkuat sistem kekebalan tubuh, dan menginduksi efek antivirus dapat mengurangi gejala virus corona [50].



<https://www.alodokter.com/ragam-manfaat-daun-thyme-untuk-kesehatan>

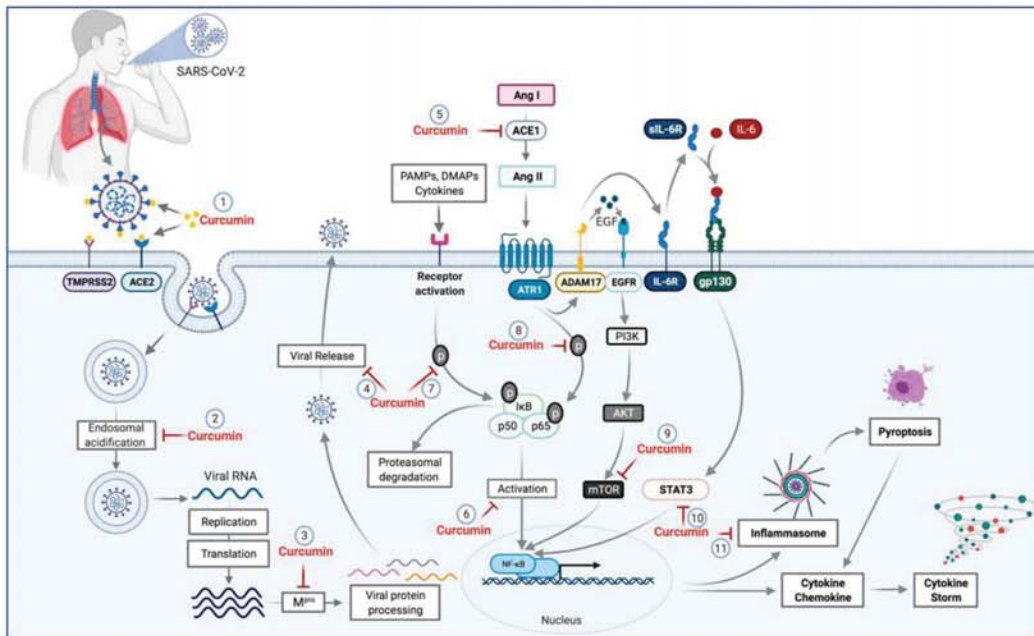
## Kurkumin

**Curcumin** (1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3, 5-dione) adalah fitokimia polifenol alami yang diisolasi dari rimpang tanaman obat *Curcuma longa* (kunyit). Ini biasanya digunakan sebagai bumbu, aditif makanan atau pigmen makanan. Telah terbukti bahwa kurkumin memiliki beberapa efek farmakologis termasuk anti-inflamasi, antioksidan, anti-tumor dan aktivitas penyembuhan luka. Hanya ada data terbatas dan kontradiktif yang tersedia tentang efek



<https://timesofindia.indiatimes.com/life-style/food-news/the-right-way-to-use-turmeric-to-get-maximum-benefits/photostory/7506387.cms>





- TMPSRS2 : transmembrane protease, serine 2
- ACE1 : angiotensin-converting enzyme 1
- ACE2 : angiotensin-converting enzyme 2
- Mpro : main protease
- PAMPs : pathogen-associated molecular pattern
- DAMPs : damage-associated molecular patterns
- ANG I : angiotensin I
- Ang II : angiotensin II
- ATR1 : angiotensin II (All) receptor 1
- ADAM17 : a disintegrin and metalloproteinase 17
- EGF : epidermal growth factor
- EGFR : epidermal growth factor receptor
- IL-6R : interleukin 6 receptor
- sIL-6R : soluble Interleukin 6 receptor
- gp130 : glycoprotein 130
- PI3K : phosphoinositide 3-kinase
- AKT : protein kinase B
- Mtor : mammalian target of rapamycin
- STAT3 : signal transducers and activators of transcription
- NF-κB : factor nuclear kappa B

**Gambar 13. Potensi target kurkumin sebagai antivirus dan antiinflamasi pada infeksi SARS-CoV-2 [52]**

**Gambar 13** menggambarkan bahwa potensi target kurkumin sebagai antivirus dan antiinflamasi pada infeksi SARS-CoV-2. Efek antivirus pertama kurkumin terhadap SARS-CoV-2 adalah potensinya untuk mencegah pengikatan protein S virus ke reseptor ACE2 dan memulai proses infeksi sel inang ①. Setelah menembus sel inang melalui endosom, virus memulai proses replikasi yang membutuhkan lingkungan asam endosomal untuk memulai proses proteolitik protein virus dan pelepasan berikutnya ke lingkungan eksternal. Curcumin bekerja dengan menghambat pengasaman Endosomal ② dan pemrosesan protein virus (Mpro), yang diperlukan untuk pelepasan virus ③④.

Selanjutnya, penghambatan ACE yang dimediasi oleh kurkumin ⑤ mencegah peningkatan kadar Ang II. Curcumin menghambat NF- $\kappa$ B ⑥, melalui penghambatan jalur yang berbeda. Pengikatan PAMPs, DAMPs, dan sitokin yang menyebabkan fosforilasi I $\kappa$ B dan degradasi proteasomal adalah salah satu jalur yang menyebabkan aktivasi NF- $\kappa$ B. Curcumin mencegah fosforilasi I $\kappa$ B dan subunit p65 dari NF- $\kappa$ B ⑦⑧, yang akibatnya mencegah aktivasi NF- $\kappa$ B. Aktivasi ADAM17 oleh sumbu AngII-ATRI mendorong interaksi antara reseptor EGF dan EGFR, yang mendorong aktivasi sumbu PI3K/AKT/mTOR yang menghasilkan aktivasi NF- $\kappa$ B. Curcumin bertindak sebagai inhibitor potensial untuk mTOR ⑨, mencegah aktivasi jalur NF- $\kappa$ B.

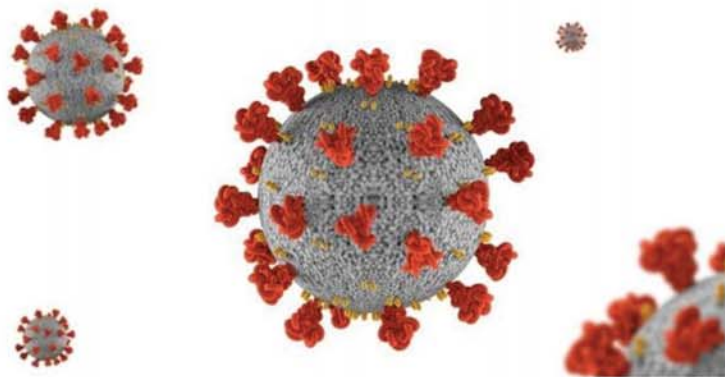
Pensinyalan yang dimediasi ADAM17 juga memicu pelepasan reseptor interleukin 6 yang larut, membentuk kompleks dengan IL-6 (sIL-6R-IL-6) yang berikatan dengan glikoprotein gp130. Pengikatan kompleks ini (sIL-6R-IL-6+gp130) mengaktifkan jalur transduksi sinyal yang bertanggung jawab untuk menginduksi aktivator transkripsi 3 (STAT3). Aktivasi STAT3 menghasilkan aktivasi NF- $\kappa$ B, yang dapat dicegah oleh kurkumin ⑩.

Aktivasi NF- $\kappa$ B menginduksi pembentukan kompleks protein, yang dikenal sebagai inflammasome, yang dapat menyebabkan kematian sel melalui piroptosis, jalur menuju kematian sel yang dimediasi oleh aktivasi caspase-1. Namun, kurkumin dapat menyebabkan penghambatan pembentukan inflammasome ⑪ dengan penghambatan NF- $\kappa$ B [52].

Terlepas dari kemajuan ilmiah yang cepat mengenai patofisiologi COVID-19, mekanisme yang tepat yang memicu respons inflamasi yang diperburuk yang diamati pada beberapa pasien belum sepenuhnya dijelaskan. Namun, beberapa hipotesis mencoba menjelaskan perubahan tersebut. Jalur nuklir faktor-kappa B (NF- $\kappa$ B) terlibat langsung dalam proses inflamasi ini dan dapat merangsang produksi sitokin pro-inflamasi saat diaktifkan. Temuan baru-baru ini menimbulkan kekhawatiran mengenai stimulasi berlebihan dari jalur NF- $\kappa$ B dan kontribusi potensialnya terhadap munculnya badai sitokin. Penelitian telah menunjukkan bahwa NF- $\kappa$ B dapat diaktifkan langsung oleh SARS-CoV-2 dari Toll-like receptor (TLR) dan komponen sistem RAAS [52].

Aktivasi sumbu AngII-AT1R menyebabkan aktivasi NF- $\kappa$ B. Sumbu AngII-AT1R terlibat langsung dalam respon pro-inflamasi dengan bekerja pada jalur utama yang mengarah pada pelepasan sitokin dan kemokin. Peningkatan AngII merangsang fosforilasi subunit NF- $\kappa$ B p65, yang menyebabkan aktivasinya dan pelepasan sitokin berikutnya (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, dan TNF- $\alpha$ ). Sumbu AngII-AT1R mengaktifkan disintegrin dan metalloprotease 17 (ADAM17), memproses bentuk membran IL-6R $\alpha$  menjadi bentuk larutnya (sIL-6R $\alpha$ ) melalui faktor pertumbuhan epidermal (EGFR). Kompleks sIL-6R $\alpha$ -IL-6 mengarah ke aktivasi STAT3 yang dimediasi gp130, dengan STAT3 menjadi penting untuk aktivasi lengkap jalur NF- $\kappa$ B, bersama dengan stimulator jalur utama, IL-6. Sitokin, TNF dan IL-1, juga memicu sinyal yang menyebabkan translokasi NF- $\kappa$ B ke nukleus dengan mengaktifkan gen yang terlibat dalam produksi mediator inflamasi. Curcumin memblokir aktivasi NF- $\kappa$ B yang dimediasi STAT3, dan akibatnya pengurangan sitokin pro-inflamasi mengganggu umpan balik positif antara sitokin pro-inflamasi dan NF- $\kappa$ B [52].

NF- $\kappa$ B tidak aktif dalam sitoplasma sel karena hubungannya dengan kompleks protein I $\kappa$ B. Di hadapan rangsangan (PAMPs, DAMPs, dan sitokin), I $\kappa$ B mengalami fosforilasi dan degradasi proteasomal yang memisahkan kompleks NF- $\kappa$ B, memungkinkan NF- $\kappa$ B untuk mentranslokasi ke dalam nukleus, yang mengarah ke ekspresi kemokin dan sitokin pro-inflamasi. Curcumin bertindak dengan menghambat fosforilasi I $\kappa$ B melalui penghambatan translokasi dan aktivasi konsekuensi dari NF- $\kappa$ B. Karena penghambatan NF- $\kappa$ B, terjadi pengurangan produksi sitokin inflamasi, seperti IL-1 $\alpha$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  [52].





## 4. Jahe Merah

**J**ahe (*Zingiber officinale* Rose) merupakan salah satu dari temu-temuan suku **Zingiberaceae** yang menempati posisi sangat penting dalam perekonomian masyarakat Indonesia [53].



***Zingiber officinale* Rosc. (Zingiberaceae)**, umumnya dikenal sebagai jahe, adalah tanaman tahunan dan herba dengan sejarah budidaya yang panjang. Rimpang jahe adalah salah satu bumbu makanan paling populer dengan rasa pedas yang unik dan diresepkan sebagai obat herbal tradisional Cina yang terkenal. Sampai saat ini, lebih dari 160 konstituen, termasuk minyak atsiri, analog gingerol, diarilheptanoid, fenilalkanoid, sulfonat, steroid, dan senyawa glikosida monoterpenoid, telah diisolasi dan diidentifikasi dari jahe. Semakin banyak bukti telah mengungkapkan bahwa jahe memiliki berbagai aktivitas biologis, terutama efek pelindung gastrointestinal, anti kanker, dan pencegahan obesitas. Selain itu, analog gingerol seperti 6-gingerol dan 6-shogaol dapat dengan cepat dieliminasi dalam serum dan dideteksi sebagai konjugat glukuronida dan sulfat. Variasi struktur akan berguna untuk meningkatkan karakteristik metabolisme dan bioaktivitas senyawa timbal yang berasal dari jahe. Selain itu, beberapa uji klinis menunjukkan bahwa jahe dapat dikonsumsi untuk meredakan mual dan muntah selama awal kehamilan; namun, tidak ada cukup data yang tersedia untuk mengesampingkan potensi toksisitasnya, yang harus dipantau terutama dalam periode yang lebih lama [54].

## Struktur kimia dari konstituen aktif

Banyak bahan aktif yang hadir dalam jahe termasuk terpen dan oleoresin yang disebut minyak jahe. Jahe juga merupakan minyak atsiri sekitar 1% sampai 3% dan komponen pedas non-volatil oleoresin. Komponen utama yang teridentifikasi dari terpen adalah hidrokarbon seskiterpen dan senyawa fenolik yaitu gingerol dan shogaol dan ekstrak rimpang lipofilik, menghasilkan gingerol yang berpotensi aktif, yang dapat dikonversi menjadi shogaol, zingerone, dan paradol [55].

## Mekanisme kerja jahe merah dalam manajemen penyakit

### Efek gastroprotektif

Beberapa komponen aktif jahe dilaporkan dapat merangsang pencernaan, penyerapan, meredakan sembelit dan perut kembung dengan meningkatkan aktivitas otot di saluran pencernaan. Studi menyimpulkan bahwa ekstrak jahe memberikan perlindungan ulkus lambung moderat dengan meningkatkan sekresi lendir. Studi penting lainnya menunjukkan bahwa ekstrak akar jahe secara signifikan menghambat kerusakan lambung yang disebabkan oleh indometasin dan khasiatnya sebagai agen gastroprotektif sebanding dengan penghambat pompa proton omeprazole (dengan dosis 400mg/kg lebih baik dari 200mg/kg) [55].

Ulkus peptikum merupakan masalah utama di seluruh dunia pada kedua jenis kelamin. Berbagai faktor termasuk bahan makanan, stres, *Helicobacter pylori* dan obat-obatan bertanggung jawab atas terjadinya tukak lambung. Beberapa tanaman obat dan konstituennya menunjukkan efek anti-ulkus dalam berbagai cara tetapi mekanisme yang tepat tidak dipahami sepenuhnya. Jahe dan konstituennya menunjukkan peran penting dalam pencegahan ulkus melalui peningkatan sekresi musin. Temuan sebelumnya telah menunjukkan efek anti-ulseratif jahe pada model ulkus lambung eksperimental. Konstituen utama jahe seperti **[6]-gingerol** dan **[6]-shogaol** menekan kontraksi lambung dan penekanan oleh **[6]-shogaol** lebih intensif [55].

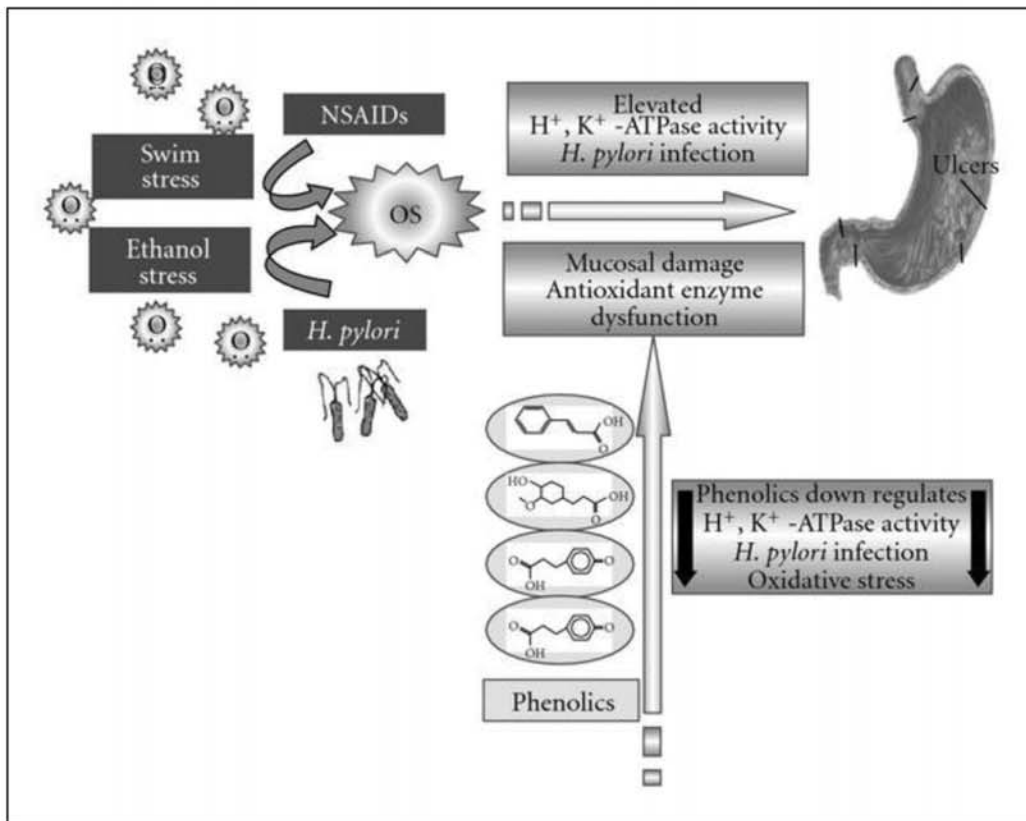
Peran histamin, gastrin dan asetilkolin selain asam lambung dalam mengendalikan sekresi lambung mengarah pada perancangan obat anti-ulkus yang bertindak sebagai penghambat reseptor tersebut. Peran pompa proton lambung enzim dengan aktivitas H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase sangat penting dalam berbagai jenis ulkus terlepas dari akar penyebabnya. Oleh karena itu, penghambat H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase telah dipertimbangkan dan dieksplorasi untuk merancang obat anti-ulkus seperti omeprazole, lansoprazole, dll. Namun, penghambat pompa proton ini didokumentasikan menyebabkan banyak efek samping, terutama dengan adanya obat antiinflamasi nonsteroid, kehamilan, menyusui, dan konsumsi alkohol. Oleh karena itu,





artikel saat ini membahas sumber alternatif untuk penyembuhan ulkus potensial, membahas penggunaan sumber makanan umum untuk pencegahan atau penyembuhan ulkus yang efektif (**Gambar 14**). Ulserogen menghasilkan stres oksidatif (OS) yang menyebabkan kerentanan pembentukan ulkus dengan mengaktifkan  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, memungkinkan kolonisasi dan invasi *H. pylori*, kerusakan mukosa, dan sebagainya, jahe menurunkan regulasi kejadian ini. Lebih jauh lagi, pertanyaan ini penting untuk dijawab karena dalam pengobatan tradisional jahe bermutu tinggi; potensinya perlu dievaluasi secara in vivo dalam bentuk penggunaannya dalam pengobatan tradisional [56].

Komposisi kimia terdekat jahe telah terbukti mengandung ~ 1–4% minyak atsiri, yang merupakan konstituen jahe yang aktif secara medis. Jahe telah dilaporkan memiliki aktivitas anti-oksidan dan anti-ulkus, anti-inflamasi, anti-tumor, karminatif, diafrodik dan pencernaan, ekspektoran, serta gastroprotektif. **Fenol** yang terdeteksi dalam ekstrak pelarut jahe terutama **gingerol** dan **zingiberone**. Asam fenolik memainkan peran utama dalam menghambat sel parietal  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, penghambatan ulserogen-*H. pylori*, menunjukkan sifat anti-oksidatif in vitro [56].



**Gambar 14. Peran Jahe Merah sebagai Gastroprotektif [56]**

## Aktivitas anti-inflamasi

Jahe memiliki sejarah panjang digunakan sebagai anti-inflamasi dan banyak dari konstituennya telah diidentifikasi memiliki sifat anti-inflamasi [57].

Peradangan adalah proses imun yang kompleks dan berbagai mediator seperti interleukin-1 (IL-1), faktor nekrosis tumor (TNF) dan sitokin anti-inflamasi terlibat dalam proses ini. Saat ini obat anti inflamasi non steroid sudah umum digunakan untuk mengobati peradangan tetapi obat ini menunjukkan efek samping yang merugikan dan tukak lambung. Berbagai tanaman obat dan konstituennya telah menunjukkan efek penting dalam pencegahan proses inflamasi. Jahe juga menunjukkan peran penting dalam penekanan/penghambatan dalam sintesis sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , dan IL-8. Temuan lain mengungkapkan bahwa, peningkatan ekspresi TNF- $\alpha$  pada tikus kanker hati diblokir ketika diobati dengan ekstrak jahe (100 mg/kg berat badan). Selain itu, Jahe berperan dalam penghambatan COX dan 5-lipoxygenase, penting untuk metabolisme arakidonat, dan menurunkan regulasi induksi gen inflamasi [55].

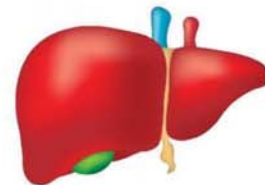
Penyelidikan sebelumnya telah menunjukkan bahwa, akar Jahe dan konstituennya dapat menghambat aktivasi NF-kB yang diinduksi oleh berbagai agen dan downregulasi produk gen NF-kB yang terlibat dalam proliferasi seluler dan angiogenesis. DZO juga menunjukkan peran dalam menekan ekspresi IFN- $\gamma$  dan IL-6 yang diinduksi LPS, yang meningkat pada inflamasi yang diinduksi LPS [57].

## Aktivitas hepatoprotektif

ALT = Alanine transaminase  
AST = Aspartate transaminase  
ALP = Alkaline phosphatase

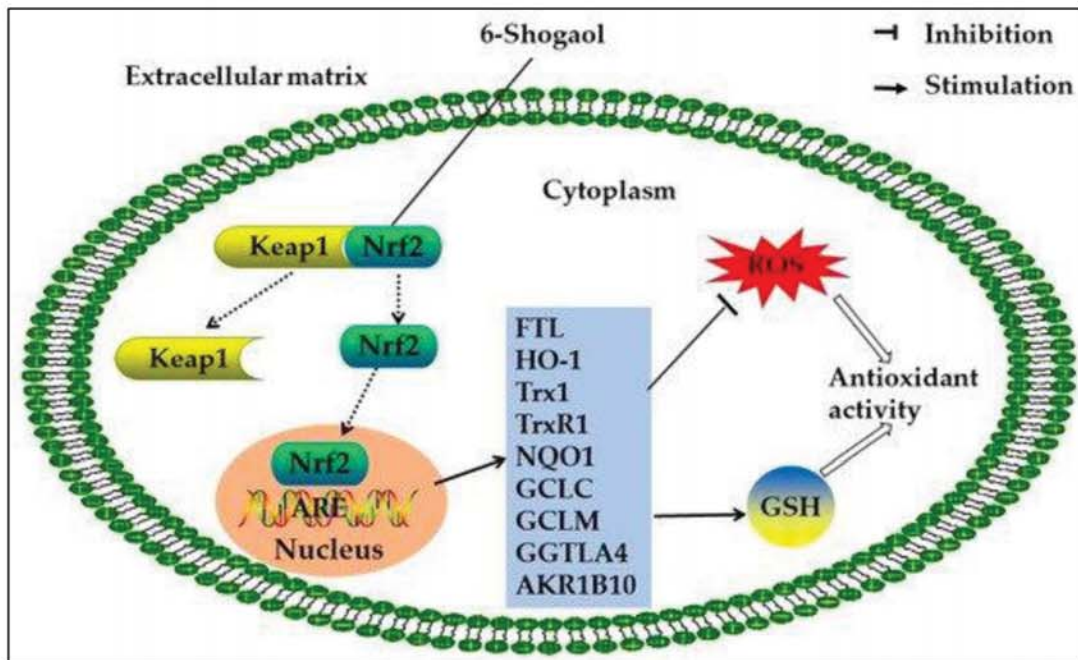
Efek hepatoprotektif dibuktikan dengan penurunan signifikan serum aminotransferase dan peroksidasi lipid hati. Melalui aktivitas antioksidannya yang kuat, jahe mempertahankan integritas membran plasma dan meningkatkan kapasitas regeneratif dan reparatif hati [57]. Laporan lain menunjukkan bahwa pemberian dosis tunggal ekstrak air jahe (200, 400 mg/kg sebelum asetaminofen) efektif dalam mencegah hepatotoksisitas yang diinduksi asetaminofen dan juga menurunkan kadar **ALT**, **AST**, dan **ALP**

serta meningkatkan aktivitas antioksidan. kadar enzim di hati [55,57].





antioksidan seluler. Selain itu, jenis pelarut ekstraksi dapat mempengaruhi aktivitas antioksidan jahe. Ekstrak etanol jahe menunjukkan kapasitas antioksidan setara Trolox yang tinggi dan kemampuan mereduksi besi, dan ekstrak air jahe menunjukkan aktivitas radikal bebas yang kuat dan kemampuan *chelating*. Selain itu, ekstrak etanolik, metanol, etil asetat, heksana, dan air jahe masing-masing menghambat 71%, 76%, 67%, 67%, dan 43% oksidasi low-density lipoprotein (LDL) manusia yang diinduksi oleh Cu<sup>2+</sup>. Hasil dari sistem xanthine/xanthine oxidase menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat dan ekstrak air memiliki sifat antioksidan yang lebih tinggi daripada ekstrak etanol, dietil eter, dan n-butanol [58].




- |         |   |
|---------|---|
| Nrf2    | : nuclear factor erythroid 2-related factor 2                                 |
| Keap1   | : Kelch-like ECH-associated protein 1   |
| NQO1    | : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) quinone dehydrogenase 1 |
| HO-1    | : heme oxygenase-1  |
| GCLC    | : glutamate-cysteine ligase catalytic subunit                                 |
| GCLM    | : glutamate-cysteine ligase modifier subunit                                  |
| Trx1    | : thioredoxin 1   |
| TrxR1   | : thioredoxin reductase 1   |
| AKR1B10 | : Aldo-keto reductase family 1 member B10                                     |
| FTL     | : ferritin light chain  |
| GGTLA4  | : γ-glutamyltransferase-like activity 4                                       |
| ROS     | : reactive oxygen species   |
| GSH     | : glutathione   |
| ARE     | : antioxidant response element  |

**Gambar 15. Peran Jahe Merah sebagai Antioksidan [58]**

## Bahan aktif Jahe Merah

Banyak penyelidikan kimia dari prinsip-prinsip pedas dan bioaktif jahe telah dilakukan. Senyawa bioaktif yang dilaporkan dari rimpang adalah *gingerol*, *shogaols*, zingerone, paradol, gingerenone, galanal, gingerdiols, gingerdiones. Senyawa pedas utama dalam jahe segar adalah *gingerol*, sedangkan kepedasan jahe kering terutama disebabkan oleh *shogaol*. Kandungan paling banyak ditemukan di jahe adalah *gingerol*.



Bagaimana  
bahan aktif  
jahe merah?

## Gingerol

*Gingerol*, yang disebut "asas pedas" adalah konstituen aktif jahe segar dan bertanggung jawab atas rasa jahe. Biasanya ditemukan sebagai minyak kuning yang menyengat, tetapi juga dapat membentuk padatan kristal dengan titik leleh rendah. Jahe mengandung 1,0-3,0% minyak atsiri dan sejumlah pedas senyawa. Beberapa *gingerol* dengan berbagai panjang rantai (n3 hingga n12) terdapat dalam jahe yang paling banyak adalah **[6]-gingerol**.

## Aktivitas farmakologi Gingerols

**[6]-gingerol** yang diberikan melalui injeksi intraperitoneal telah digunakan untuk menginduksi keadaan hipotermia pada tikus. Ini meningkatkan pengambilan glukosa dalam myotube L6 dengan aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) sebagai respons terhadap  $Ca^{2+}$ . **[6]-gingerol** tampaknya efektif dalam model hewan rheumatoid arthritis. **[6]-** dan **[10]-gingerol** efektif dalam menekan transformasi, hiperproliferasi dan inflamasi sel-sel yang memulai dan mempromosikan karsinogenesis, angiogenesis dan metastasis. *Gingerol* telah diselidiki in vitro untuk itu efek antitumor pada usus, jaringan payudara, ovarium dan pankreas dengan hasil positif yang signifikan. *Gingerol* dan analognya memiliki toksisitas yang menguntungkan terhadap berbagai garis sel kanker termasuk ovarium, kolorektal, usus besar, payudara, kanker darah dan paru-paru. *Gingerol* dan analognya menunjukkan penghambatan yang signifikan dari agregasi trombosit dan peroksidasi lipid yang disebabkan oleh enzim prostaglandin sintetase. Leukotriene B4 (LTB4) adalah chemoattractant poten yang disintesis oleh enzim leukotriene A4 hidrolase (LTA4H) dalam metabolisme oksidatif asam arakidonat untuk menginduksi kuat respon inflamasi. LTB4 telah terlibat untuk memainkan peran induktif yang menonjol dalam karsinogenesis, di mana LTA4H bertindak sebagai target yang menarik untuk kemoprevensi dan kanker terapi. Penekanan LTA4H memberikan bukti langsung baru yang menunjukkan bahwa LTA4H terlibat dalam pertumbuhan independen sel kanker. Selain mengkatalisasi produksi LTB4, LTA4H juga memiliki aktivitas aminopeptidase, yang menunjukkan ekspresi protein tingkat tinggi pada jenis sel kanker. **[6]-gingerol** secara langsung berikatan dengan LTA4H dan menghambat aktivitas enzimatik LTA4H pada sel kanker HCT116 dan HT29. Aktivitas aminopeptidase dari LTA4H juga berpotensi ditekan oleh **[10]-gingerol**. Hasil ini menunjukkan bahwa LTA4H mungkin menjadi target yang sangat diinginkan untuk pencegahan proliferasi sel kanker **[59]**.

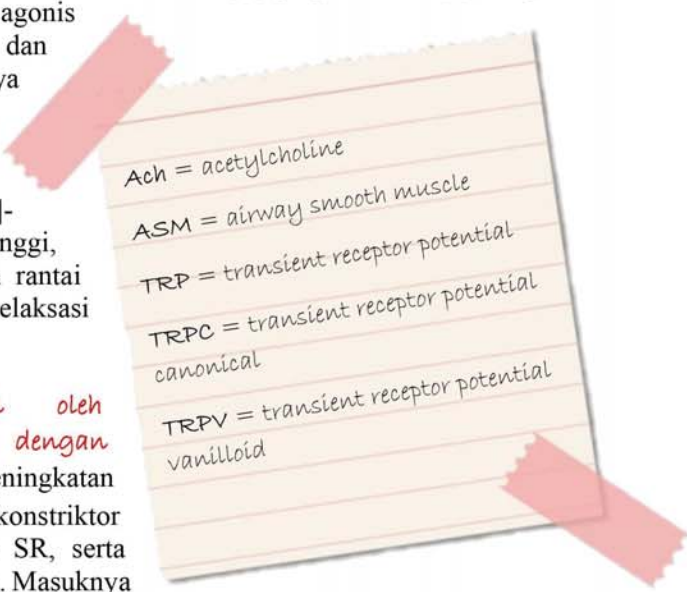


## 5. Peran Jahe Merah dalam Pengobatan Pernafasan

**T**umbuhan dari genus *Zingiber* (Famili *Zingiberaceae*) banyak digunakan di seluruh dunia sebagai tanaman pangan dan obat. Aktivitas antimikroba minyak atsiri rimpang telah dikonfirmasi secara luas secara *in vitro* dan dikaitkan dengan komponen kimianya, terutama terdiri dari hidrokarbon monoterpen dan sesquiterpen seperti -zingiberene, ar-curcumene, -bisabolene dan -sesquiphellandrene. Selain itu, *gingerol* telah diidentifikasi sebagai komponen aktif utama dalam rimpang segar, sedangkan *shogaol*, turunan gingerol kering, adalah konstituen pedas yang dominan dalam rimpang kering. *Zingiber* spp. dengan demikian dapat mewakili sumber alternatif alami yang menjanjikan dan inovatif untuk pengawet makanan kimia [60]. Sebagai agen antimikroba, minyak atsiri jahe tampak sangat efektif dalam pengelolaan kontaminasi makanan, meningkatkan umur simpan makanan. Mengingat data keamanannya yang masuk akal, anggota genus *Zingiber* dapat menjadi alternatif yang valid terhadap obat-obatan umum untuk mengatasi mual dan muntah, dan terhadap pengawet makanan kimia. Isu terakhir memenuhi meningkatnya perhatian konsumen yang sadar akan potensi risiko kesehatan yang terkait dengan antimikroba konvensional dalam makanan [60].

Komponen jahe yang diisolasi (*Zingiber officinale*) secara langsung mengendurkan ASM prakontrak dalam waktu 30 menit. Selain itu, [6]-*shogaol* dan [8]-*gingerol* terdiri dari konstituen yang paling kuat, menghasilkan relaksasi 100%. *Efek ini spesifik untuk otot polos karena terjadi tanpa adanya epitel dan dengan adanya blokade saraf saluran napas.* Selain itu, efek ini tidak tergantung pada agonis kontraktil yang digunakan, karena relaksasi kontraksi yang diinduksi ACh dan yang diinduksi Sub P. [8]-gingerol dan [6]-shogaol menurunkan respons kalsium terhadap agonis reseptor berpasangan Gq, bradikinin dan asetilkolin, dan juga mengurangi masuknya  $Ca^{2+}$  melalui saluran kalsium tipe-L. Menariknya, panjang rantai samping dan saturasi tampaknya mempengaruhi potensi senyawa ini, dengan bentuk tak jenuh, [6]-shogaol, menunjukkan efektifitas tertinggi, sedangkan [10]-gingerol, senyawa dengan rantai samping terpanjang, tidak efektif pada relaksasi saluran napas [61].

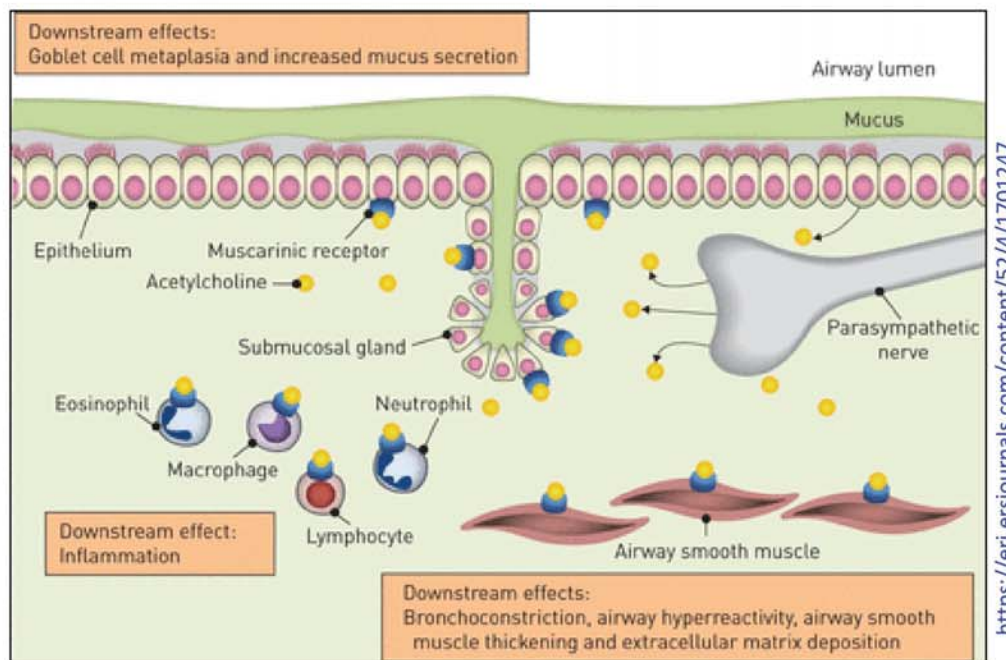
*Tonus jalan napas ditentukan oleh bronkokonstriksi dan bronkodilatasi, dengan  $[Ca^{2+}]_i$  merupakan penentu utama.* Peningkatan  $[Ca^{2+}]_i$  di ASM setelah stimulasi bronkokonstriktor dikaitkan dengan penipisan kalsium dari SR, serta masuknya kalsium melalui membran plasma. Masuknya



Ach = acetylcholine  
ASM = airway smooth muscle  
TRP = transient receptor potential  
TRPC = transient receptor potential canonical  
TRPV = transient receptor potential vanilloid

kalsium dapat terjadi melalui saluran berpintu tegangan dan yang dioperasikan oleh reseptor, penukar natrium-kalsium (mode terbalik), saluran masuk kalsium yang dioperasikan oleh toko, dan reseptor transien saluran potensial (TRP). Baik saluran TRPC dan TRPV telah mendapatkan perhatian untuk memodulasi masuknya kalsium di ASM, sedangkan antagonis TRPV1 mengendurkan saluran udara kecil manusia. Pada ganglia akar dorsal tikus, gingerol (khususnya, [6]-gingerol dan [8]-gingerol) terbukti terdiri dari kelas baru agonis TRPV1. [6]-gingerol, [8]-gingerol, dan [6]-shogaol melemaskan ASM. Pada ASM, relaksasi yang diinduksi oleh [6]-gingerol, [8]-gingerol, dan [6]-shogaol tampaknya tidak melibatkan mekanisme yang bergantung pada TRPV1 [61].

*Jahe mentah menghambat transien kalsium yang disebabkan oleh Ach (Gambar 16).* [6]-gingerol, [8]-gingerol, dan [6]-shogaol mencegah peningkatan kalsium intraseluler yang disebabkan oleh asetilkolin. dalam sel ASM manusia primer, dan juga mencegah masuknya kalsium melalui saluran kalsium tipe-L [61]. Dengan mengaktifkan dan selanjutnya memblokir reseptor ryanodine, [6]-gingerol, [8]-gingerol, dan [6]-shogaol menyebabkan transien kalsium awal yang hilang dalam beberapa menit, tetapi yang lebih penting, mencegah deplesi kalsium SR lebih lanjut dalam dua cara, dengan (1) *blokade reseptor ryanodine*, dan (2) *penghambatan sintesis IP3 dalam kasus [6]-shogaol* [61]. [8]-gingerol dan [6]-shogaol menghambat aktivasi reseptor ryanodine, tetapi tidak IP3R secara langsung, karena xestospongin C tidak memberikan efek pada senyawa ini ([6]-gingerol, [8]-gingerol, dan [6]-shogaol). Perubahan penanganan SR-kalsium dan gangguan masuknya kalsium melalui saluran kalsium tipe-L kemungkinan memainkan peran dalam relaksasi yang diamati dari saluran udara terisolasi yang dikontrak dengan ACh atau Sub P [61].



**Gambar 16. Mekanisme Ach pada Relaksasi Otot Polos Pernafasan**



## 6. Manfaat Jahe Merah untuk Pengobatan PPOK

**J**ahe memiliki tiga varietas, dan jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) memiliki kandungan antiinflamasi dan antioksidan yang lebih besar dibandingkan 2 tipe lainnya [62]. Jahe merah termasuk tanaman obat yang paling banyak dikonsumsi di Indonesia. Rimpang jahe tersebut mengandung senyawa fenol termasuk gingerol dan shogaol. [10]-gingerol telah dilaporkan menunjukkan aktivitas antiinflamasi dan antioksidan terbesar dibandingkan dengan gingerol lainnya. Studi farmakokinetik tentang jahe telah dilaporkan, tetapi studi tentang jahe merah masih kurang [63]. Penelitian terdahulu oleh Saragih et al. [64], bahwa rendaman ekstrak etanol jahe merah yang dihasilkan dalam penelitian ini adalah 6,78%. Ekstrak etanol jahe merah memiliki aktivitas antioksidan menghambat oksidasi minyak kacang tanah, hal ini dapat dilihat dari angka peroksida kontrol (tanpa ekstrak) dengan perlakuan penambahan ekstrak jahe merah. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol maka semakin kuat aktivitasnya menghambat oksidasi minyak kacang tanah. Efek jahe merah pada paru-paru ini didukung pula oleh penelitian Sutyarso et al. [65], bahwa ekstrak etanol jahe merah 200, 400 dan 600 mg/kgBB dapat menurunkan jumlah sel goblet dan meningkatkan tinggi silia saluran pernapasan tikus putih yang dipapar asap rokok.

Variabilitas yang mencolok dalam kerentanan individu terhadap efek merugikan pada fungsi paru-paru dan temuan menunjukkan adanya kontribusi genetik yang signifikan terhadap PPOK [66]. PPOK sering dikaitkan dengan rokok sebagai penyebab utamanya, namun ternyata merokok saja tidak menyebabkan PPOK: tidak semua perokok mengalami PPOK dan penurunan fungsi paru-paru di antara perokok sangat bervariasi. Ada bukti yang berkembang untuk faktor risiko genetik untuk PPOK: agregasi keluarga awal dan studi analisis keterkaitan sangat menyarankan kontribusi genetik untuk PPOK, dan studi asosiasi genom baru-baru ini telah mengidentifikasi beberapa daerah genom yang jelas terkait dengan kerentanan dan efek terapi PPOK [67].

Jahe menginduksi bronkodilatasi dengan memodulasi kalsium intraseluler di otot polos saluran napas, sehingga menyebabkan relaksasi yang signifikan dan cepat. Kandungan jahe, seperti gingerol dan shogaol memiliki sifat relaksan pada otot polos pernafasan [61].

Sistem ketahanan tubuh yang kuat dapat membantu meningkatkan daya tahan tubuh sehingga mengurangi risiko di tengah pandemi COVID-19 [31,32]. Penyakit paru kronis seperti PPOK (penyakit paru obstruksi kronis) dan asma sangat berisiko tinggi mengalami kondisi serius jika terinfeksi COVID-19 [27,28,33]. Data di dunia menunjukkan sebesar 70% kematian disebabkan penyakit tidak menular, seperti asma dan PPOK yang menyumbang 15% kematian di seluruh dunia [34]. Penyakit paru kronis (PPOK, asma, fibrosis paru dan kanker paru) berisiko tinggi mengalami kondisi serius jika terinfeksi COVID-19. Pasien dengan asma/PPOK yang parah dan/atau tidak terkontrol berisiko lebih tinggi terhadap infeksi yang lebih parah [31,32].

# REFERENSI



1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Kenali Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/artikel-sehat/kenali-penyakit-paru-obstruktif-kronik-ppok>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.2020. Available from: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0\\_FINAL-WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf)
3. Ramadhan MAH, Hartono B. Kejadian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Pada Pengendara Ojek Online di Kota Bogor dan Kota Depok Tahun 2018 (Studi Kasus Pencemaran Udara). *Jurnal Nasional Kesehatan Lingkungan Global*. 2020;1(1):1-9.
4. Suryadinata RV, Lorensia A, Wahyuningtyas D. Studi Tingkat pengetahuan mengenai Vitamin D pada Pengemudi Becak di Surabaya. *CoMPHI Journal: Community Medicine and Public Health of Indonesia Journal*, 2020;1(1):15-21.
5. Lorensia A, Suryadinata RV, Diputra INY. Risk Factors and Early Symptoms Related to Respiratory Disease in Pedicab in Surabaya. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (KEMAS)*. 2019;15(2):224-35.
6. Rodrigue C, Beauchsne MF, Savaria F, Forget A, Lemiere C, *et al*. Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergics and  $\beta$ 2-agonists in an outpatient respiratory clinic. *Respiratory Medicine*. 2016;113:65-73
7. Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA, *et al*. Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):290-301.
8. Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J*. 2015;45:525-37.
9. Mahmudah RL, Ikawati Z, Wahyono D. A Qualitative Study of Perspectives, Expectations and Needs of Education in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2017;9(1):32-5.
10. Mahmudah RL, Ikawati Z, Wahyono D. The Effectiveness of Video Education How to Use Diskus® DryPowder inhaler on Out-Patients COPD In Mojokerto, Indonesia. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2017; 9(3):240-6.
11. Clarke R, Lundy FT, McGarvey L. Herbal treatment in asthma and COPD—current evidence. *Clinical Phytoscience*. 2015;1(4).
12. Zhen G, Jing J, Fengsen L. Traditional Chinese medicine classic herbal formula Xiaoqinglong decoction for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13761.
13. American Thoracic Society (ATS). Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:P1-P2.
14. Lorensia A, Mahmudah RL. Buku Ajar: Pelayanan Kefarmasian Terkini pada PPOK. 2020. Surabaya: Direktorat Penerbitan dan Publikasi Ilmiah Universitas Surabaya.



15. Pahal P, Avula A, Sharma S. Emphysema. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482217/>
16. World Health Organization. (2021). Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
17. Oemiati R. Kajian Epidemiologis Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Media Litbangkes. 2013;23(2):82-88.
18. Susanti PFE. Influence of Smoking on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). J Majority. 2015;4(5):67-75.
19. Li, Q., Qu, H.J., Lv, D. *et al.* Drug-related problems among hospitalized patients with COPD in mainland China. Int J Clin Pharm. 2019;41:1507–15.
20. Apikoglu-Rabus S, Yesilyaprak G, Izzettin FV. Drug-related problems and pharmacist interventions in a cohort of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine. 2016;120:109-15.
21. Zulkarni R, Nessa N, Athifah Y. Analisis Ketepatan Pemilihan dan Penentuan Regimen Obat pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Jurnal Sains Farmasi & Klinis. 2019;6(2):158-63.
22. Hathasary RH, Wiyono W, Mpila D. Evaluation Of Drug Use in COPD Patients in The Outpatient Installationo Prof. R. D Kandou Manado. Pharmacon. 2021;10(1):630-8.
23. Veryanti PR, Wulandari A. Effectiveness Of Bronchodilator And Corticosteroid Treatment In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Journal of Pharmaceutical Science and Application. 2020;2(1):17-22.
24. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. Journal of Digestive Endoscopy. 2020;11(1):3-7.
25. Finney LJ, Glanville N, Farne H, Aniscenko J, Fenwick P, Kemp SV, Trujillo-Torralbo MB, Loo SL, Calderazzo MA, Wedzicha JA, Mallia P, Bartlett NW, Johnston SL, Singanayagam A. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(2):510-9.
26. Coronavirus Worldometer. 2020. Available from: [www.worldometers.info/coronavirus/](http://www.worldometers.info/coronavirus/).
27. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. Eur Respir J. 2020;56(2):2002108.
28. Wang L, Foer D, Bates DW, Boyce JA, Zhou L. Risk factors for hospitalization, intensive care, and mortality among patients with asthma and COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(4):808-12.
29. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. Pharmaceuticals. 2010;3(3):514-40.
30. Graziani D, Soriano JB, Del Rio-Bermudez C, *et al.* Characteristics and Prognosis of COVID-19 in Patients with COPD. J Clin Med. 2020;9(10):3259.
31. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, *et al.* The COVID-19 pandemic and physical activity. Sports Medicine and Health Science. 2020;2(2):55-64.
32. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid A, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. Journal of Infection and Public Health. 2020. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305670>
33. Daccord C, Touilloux B, Garnier VC. Asthma and COPD management during the COVID-19 pandemic. Rev Med Suisse. 2020;16(692):933-8.
34. InfoDATIN. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2019.
35. Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti AA. COPD & COVID-19. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;57(3):162-4.

70. Suharto IPS, Lutfi EI, Rahayu MD. PenGARUH Pemberian Jahe (*Zingiber officinale*) terhadap Glukosa Darah Pasien Diabetes Mellitus. Care:Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan. 2019;7(3):76-83.
71. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:261-276.
72. Davies, D.A., Adlimoghaddam, A. & Albeni, B.C. The Effect of COVID-19 on NF- $\kappa$ B and Neurological Manifestations of Disease. Mol Neurobiol. 2021;58:4178–87.
73. Goulart, F.S. 1995. Super Healing Foods. Reward Books, a member of Penguin Putnam Inc. New York.
74. Reader's Digest. 2004. Foods that Harm Foods that Heal. The Reader's Digest Association Inc. New York.
75. Ware, M. 2017. Ginger: Health Benefits and Dietary Tips. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/265990.php>. (diakses tanggal 15 September 2019).
76. Santoso, H.B. 2008. Ragam & Khasiat Tanaman Obat. PT Agromedia Pustaka.Yogyakarta
77. Nala, N. 1992. Usada Bali. Penerbit PT Upada Sastra. Denpasar.
78. Leach, J. 2017. 11 Proven Health Benefits of Ginger. <https://www.healthline.com/nutrition/11-proven-benefits-of-ginger>. (diakses tanggal 17 September 2019).
79. Suparyo. 2014. Manfaat Rempah Rempah Untuk Kesehatan. <http://daunbuah.com/manfaatrempah-rempah-untuk-kesehatan>. (diakses tanggal 20 September 2019).
80. Swari, R.C. 2017. Manfaat Jahe Merah untuk Kesehatan, dari Pencernaan hingga Kesuburan.
81. Hafida, N. 2019. Bukan Jahe Biasa, ini 10 Khasiat Jahe Merah yang lebih Nendang Manjuranya. <https://www.hipwee.com>. (diakses tanggal 12 September 2019).



## **BIODATA PENULIS**

### **Dr. apt. Amelia Lorensia, S.Farm.,M.Farm-Klin.,Apt.**

Lulus S1 dan Program Studi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) tahun 2006, lulus S2 di Program Magister Ilmu Farmasi minat Farmasi Klinis di Fakultas Farmasi UBAYA tahun 2008, dan menyelesaikan pendidikan doktor di Program Pascasarjana Program Studi Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada (UGM) pada tahun 2016. Saat ini adalah dosen tetap di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya. Mengampu mata kuliah klinis, terutama pada pengobatan penyakit respiratori (pernafasan) dan farmakoekonomi. Menekuni pengembangan penelitian di bidang pengobatan respiratori baik dari obat sintetik, nutrisi, dan pola hidup dalam menunjang peran farmasi klinis di masyarakat luas.

### **apt. Anggara Martha Pratama, S.Farm., M.Farm. Apt.**

Lulus S1 dan Studi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) pada tahun 2017, lulus S2 di Program magister Ilmu Farmasi minat Farmasi Industri di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya pada tahun 2020, dan sedang menempuh pendidikan doctor di program Pascasarjana Program Studi Ilmu Farmasi pada tahun 2021 di Universitas Gadjah Mada (UGM). Saat ini merupakan dosen tetap Program Studi Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Harapan Bangsa Jember. Mengampu mata kuliah industri terutama perminatan produksi sediaan dan farmakoekonomi. Menekuni bidang penelitian di bidang pengembangan farmakoekonomi dan management keuangan dalam menunjang kesejahteraan masyarakat.