

Potensi Terapeutik dari Metabolit Aktif Rimpang Jahe dalam Memodulasi Imunitas Tubuh terhadap Covid-19

Dinda Afifa

Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

dxafifa@gmail.com



Riwayat Artikel

Diterima pada 28 Januari 2022

Revisi 1 pada 31 Januari 2022

Revisi 2 pada 3 Februari 2022

Revisi 3 pada 10 Februari 2022

Revisi 4 pada 15 Maret 2022

Disetujui pada 17 Maret 2022

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to determine the role of various active compounds in rhizome of ginger as an immunomodulator so that rhizome of ginger can be used to prevent and treat COVID-19. Currently, there are no specific therapies such as antiviral drugs that are relevant to treat COVID-19. However, herbal treatment is one of the efforts in handling this pandemic.

Methodology: The method used is a literature review with the inclusion criteria of international scientific journals in the last ten years (2012-2021) which is accessed through trusted sites.

Result: The results obtained are experimentally and clinically, ginger (*Zingiber officinale* rhizome) has shown various therapeutic activities, including anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory so it provides direct antiviral effects.

Limitations: There is no precise identification of SARS-CoV-2 infection in the host organ and evaluation of the impact of ginger on virus-infected tissues.

Contribution: Because of ginger can be used as a potential therapeutic ingredient, this study will contribute to preventing and treating COVID-19.

Keywords: COVID-19, Immunomodulator, Rhizome of Ginger

How to cite: Afifa, D. (2022). Potensi Terapeutik dari Metabolit Aktif Rimpang Jahe dalam Memodulasi Imunitas Tubuh terhadap Covid-19. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(2), 71-81.

1. Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh mikroorganisme *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 kini telah menjadi masalah kesehatan global yang kemudian ditetapkan COVID-19 sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) atau Badan Kesehatan Dunia pada tanggal 11 Maret 2020 (WHO, 2020). Virus corona bernama SARS-CoV2, yang menyebar dengan cepat ke seluruh dunia yang menyebabkan dampak bencana bagi umat manusia, masyarakat, dan bisnis global telah mempertanyakan kelangsungan hidup manusia di bumi melalui pandemi di seluruh dunia. COVID-19 telah dinyatakan sebagai darurat kesehatan masyarakat dengan signifikansi global. Pandemi COVID-19 telah menyebabkan angka kematian yang tinggi baik bagi pasien maupun penyedia layanan Kesehatan (Tabasum dan Ghosh, 2021).

Indonesia mendapati kasus pertamanya pada 2 Maret 2020. Tak lama, kasus semakin meningkat dan menyebar cepat di seluruh wilayah di Indonesia. Hingga 9 Juli 2020, Kementerian Kesehatan (Kemenkes) melaporkan telah terjadi sebanyak 70.736 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 3.417 diantaranya meninggal (CFR 4,8%) (WHO, 2020).

Pasien yang terinfeksi oleh SARS-CoV-2 menunjukkan berbagai gejala yang bervariasi. Mulai dari gejala minimal hingga gejala yang berat. Gejala lainnya dapat berupa dispnea, demam, batuk nonproduktif, pneumonia, kelelahan, dan mialgia muncul setelah masa inkubasi 2-14 hari. Pada hasil CT-Scan, karakteristik *pulmonary ground glass opacification* dapat ditemui bahkan pada pasien asimtomatis (Guan, 2020).

Secara klinis, tipe gejala COVID-19 meliputi: bentuk ringan (80,0%), yang menunjukkan tanda-tanda minor non-spesifik yang tidak berkembang menjadi penyakit yang lebih parah; bentuk sedang (15,0%), yang menunjukkan inflamasi paru lokal dan pneumonia dengan atau tanpa hipoksia; dan infeksi berat

(5,0%), yang menunjukkan gejala sistemik hiper-inflamasi dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dengan risiko yang fatal pada kasus kritis (1-2%) ([Jamilloux et al., 2020](#)). Berbagai jalur, khususnya, replikasi virus masif, apoptosis ekstensif dan nekrosis sel epitel dan endotel yang berhubungan dengan paru-paru, kebocoran vaskular, respons hiperinflamasi, kelebihan produksi mediator pro-inflamasi, badai sitokin, stres oksidatif, penurunan regulasi ACE2, dan gangguan sistem renin-angiotensin berkontribusi pada patogenesis COVID-19 ([Channappanavar dan Perlman, 2017](#)).

Agen ACE-2 ini banyak ditemukan pada sel epitel di bagian apeks paru ruang alveolar. Ketika virus sudah masuk, virus merusak sel epitel dan alveolus. Hal ini sejalan dengan adanya peningkatan pengukuran D-Dimer dan pengukuran kadar fibrinogen pada pasien COVID-19 dengan kondisi yang berat. Seperti halnya infeksi virus lain, virus COVID-19 melakukan replikasi dan bertransformasi dalam jumlah yang banyak. Proses ini menyebabkan terbentuknya kompleks virus antigen-antibodi yang akan mengaktifkan sistem komplemen ([Masykur, 2022](#)).

Fungsi endotel seperti fibrinolisis, vasodilatasi, dan anti-agregasi. Karena endotel memiliki peran krusial dalam regulasi trombosis, maka hiperkoagulasi juga kerap ditemukan pada pasien COVID-19 dengan kondisi berat. Hal ini menandakan telah terjadi kerusakan endotel ([Wang, 2018](#)). Saat ini, tidak ada terapi khusus seperti obat anti-virus yang relevan yang tersedia untuk COVID-19. Herbal dapat menyediakan sumber komponen berharga yang memiliki sifat imunomodulator, anti-inflamasi, anti-oksidatif dan antivirus, memberikan efek menguntungkan pada sistem yang dipengaruhi oleh virus ([Ahmad, 2020](#)).

Secara eksperimental dan klinis, jahe (rimpang *Zingiber officinale*) telah menunjukkan berbagai aktivitas terapeutik, termasuk antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator, antimikroba, antijamur, antikanker, neuroprotektif, antimigrain, hepatoprotektif, hipokolesterolemia, pelindung kardiovaskular, pelindung pernapasan, anti-obesitas, antidiabetik, antimual, dan efek antiemetik ([Jafarzadeh dan Nemati, 2018](#)). Jahe juga menunjukkan efek anti-virus langsung, dan dapat memiliki peran protektif terhadap ARDS, yang merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19 yang parah ([Wang et al., 2020](#)).

Dengan demikian, rimpang jenis jahe dapat memberikan pengaruh yang menguntungkan pada organ yang terdampak infeksi SARS-CoV-2. Ulasan ini memberikan bukti mengenai efek potensial rimpang jahe terhadap infeksi SARS-CoV-2 termasuk di dalamnya antivirus, anti inflamasi, antioksidan, dan imunomodulator dalam upaya untuk menimbang agen ini sebagai potensial terapi alternatif dalam pengobatan COVID-19..

2. Tinjauan Pustaka dan Pengembangan Hipotesis

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS - CoV - 2) adalah virus yang diselubungi dengan RNA rantai positif beruntai tunggal dalam genomnya, yang telah mempengaruhi lebih dari 212 negara dan wilayah. SARS-CoV-2 memiliki empat protein struktural dasar, yang disebut protein spike (S), nukleokapsid, amplop dan membran, serta sejumlah protein aksesori, di antaranya protein S. Protein S berada di permukaan dan memainkan peran utama dalam penempelan dan pemindahan virus ke sel targetnya. Protein S memiliki *receptor-binding domain* (RBD) yang berikatan dengan reseptornya dan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2), yang diekspresikan di berbagai organ, seperti paru-paru, usus, jantung, kerongkongan, ginjal, kandung kemih, testis, hati, dan otak. Sel-sel endotel pembuluh darah otak mengekspresikan ACE2, yang menyediakan jalur langsung bagi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam organ ini. Oleh karena itu, selain sistem pernapasan, SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sistem pencernaan, kardiovaskular, urogenital, dan saraf. ([Zhang et al., 2020](#)).

Berbagai jalur, khususnya, replikasi virus masif, apoptosis ekstensif dan nekrosis sel epitel dan endotel yang berhubungan dengan paru-paru, kebocoran vaskular, respons hiperinflamasi, kelebihan produksi mediator pro-inflamasi, badai sitokin, stres oksidatif, penurunan regulasi ACE2, dan gangguan sistem renin-angiotensin berkontribusi pada patogenesis COVID-19. ([Channappanavar dan Perlman, 2017](#)). Hingga saat ini, belum ada pengobatan yang efektif untuk COVID-19. Namun, vaksin masih menjadi

alat untuk membasmi pandemi ini. Sejak vaksin pertama dibuat pada tahun 1796, berbagai program vaksinasi telah berhasil mencapai tujuannya untuk mencegah dan mengendalikan wabah penyakit menular di seluruh dunia. Oleh karena itu, saat ini program vaksinasi juga digencarkan pemerintah, khususnya di Indonesia. Dengan kritis, kita dituntut untuk mampu turut serta melawan pandemi ini dengan menemukan dan mencoba berbagai zat fungsional yang sekiranya efektif untuk meningkatkan kualitas Kesehatan ([Wee et al., 2021](#)).

Jahe segar memberikan efek antivirus yang kuat terhadap *human respiratory syncytial virus* (HRSV) dan rhinovirus, mendukung kegunaannya untuk pengobatan infeksi virus saluran napas. Komponennya dapat memblokir perlekatan dan penetrasi virus ke dalam sel inang melalui interaksi dengan protein G dan F. Berbeda dengan jahe kering, ekstrak air jahe segar menghambat perlekatan dan penetrasi HRSV ke sel karsinoma epidermoid laring manusia dan garis sel karsinoma paru-paru manusia, ketika diberikan 1-2 jam sebelum inokulasi virus ([Chang et al., 2013](#)).

Perbedaan peran tersebut tertuang dalam kaitan proses inflamasi dalam sistem saraf pusat. Berdasarkan teorinya, jalur sistem saraf pusat ini melibatkan aksis hipotalamus pituitari (HPA), nucleus tractus solitarius (NTS), nucleus suprachiasmaticus hipotalamus (SCN), dan pusat lainnya ([Pratama et al., 2021](#)). Namun, aksis inflamasi ini tetap bekerja pada jahe segar dengan merangsang sekresi interferon (IFN)- α dan IFN- β dari sel epitel yang terinfeksi. Oleh karena itu, jahe segar dapat menghambat replikasi virus di saluran pernapasan bagian bawah ([Chang et al., 2013](#)).

Dalam uji klinis, pemberian ekstrak jahe kepada pasien yang terinfeksi virus hepatitis C (HCV) menurunkan beban virus, mengurangi kadar α -fetoprotein dan menurunkan kadar enzim fungsional yang berhubungan dengan hati, seperti alanin aminotransferase dan aspartat aminotransferase ([Abdel-Moneim et al., 2013](#)). Hasil dari percobaan in vitro menunjukkan bahwa gingerol secara langsung menonaktifkan virus hepatitis A dan Tulane ([Patwardhan et al., 2020](#)).

Ha: Rimpang jahe dapat dimanfaatkan sebagai terapi yang potensial dalam menangani COVID-19

Selain berdampak secara langsung sebagai antivirus, jahe juga dapat mengaktifkan imunitas bawaan antivirus. Sebagai contoh, IFN adalah perlindungan pertama terhadap infeksi virus. Hal ini sejalan dengan analisis in vitro bahwa gingerol menginisiasi sekresi IFN- γ dari sel T teraktivasi. Selain itu, ekstrak jahe segar dapat merangsang sekresi IFN- α dan IFN- β dari sel epitel yang terinfeksi HSRV. Ekstrak jahe ini dapat menekan replikasi virus influenza melalui induksi produksi TNF- α oleh makrofag ([Jafarzadeh et al., 2020](#)).

Hasil penelitian di Arab Saudi mengindikasikan bahwa konsumsi jahe oleh pasien COVID-19 meningkat dari 36,2% sebelum infeksi menjadi 57,6% setelah infeksi. Proporsi rawat inap pasien untuk pengobatan COVID 19 juga lebih rendah di antara pengguna jahe (28,0%) dibandingkan bukan pengguna (38,0%) ([Aldwihi et al., 2021](#)). Dalam sebuah penelitian dari Bangladesh, dijelaskan beberapa kasus pasien yang sembuh dari COVID-19 mengonsumsi obat rumahan yang mengandung jahe dalam campuran berbagai herbal dengan atau tanpa menggunakan pengobatan tambahan ([Azam et al., 2020](#)). Begitu pun di Tunisia, pengobatan beberapa kasus COVID-19 dengan obat rumahan yang mengandung jahe dalam kombinasi dengan herbal lain mengurangi gejala penyakit ([Wannes dan Tounsi, 2020](#)).

Menurut penelitian di beberapa bagian Afrika, pengobatan terkenal yang mengandung jahe dalam campuran berbagai herbal juga digunakan untuk pengelolaan COVID-19 ([Orisakwe et al., 2020](#)). Hasil dari studi uji klinis dari Iran menunjukkan bahwa terapi kombinasi jahe dan *Echinacea* pada pasien rawat jalan yang diduga COVID-19 dapat mengurangi beberapa gejala klinis mereka (sesak napas, batuk, dan nyeri otot) dibandingkan dengan mereka yang dirawat dengan protokol standar menggunakan hidroksi- β -klorokuin ([Mesri et al., 2021](#)).

Hasil dari penelitian terkontrol secara acak menunjukkan bahwa pasien dengan ARDS yang diberi diet enteral yang diperkaya dengan ekstrak jahe selama 21 hari menunjukkan oksigenasi yang lebih besar, menurunkan konsentrasi serum IL-1, IL-6, dan TNF-a, dan menghabiskan waktu yang lebih singkat pada ventilasi mekanis dibandingkan dengan kelompok control ([Vahdat et al., 2013](#)). Jahe dapat memberikan dampak yang bermanfaat bagi pasien yang menderita komplikasi paru seperti ARDS, fibrosis paru, dan pneumonia, serta sepsis, yang kesemuanya merupakan gejala yang diamati pada COVID-19 ([Cicco et al., 2020](#))

3. Metode

Metode dalam penyusunan jurnal ini adalah *systematic literature review* dengan tahapan analitik meringkas suatu topik dari berbagai sumber pustaka yang bertujuan untuk menambah pemahaman mengenai topik yang dibahas. Pengumpulan sumber Pustaka dan data dalam artikel ini terdiri atas sumber data primer yang berupa jurnal ilmiah, baik jurnal nasional maupun jurnal internasional dalam rentang sepuluh tahun terakhir (2012-2021) dan sumber tersier yang berupa situs web terpercaya. Penelusuran sumber pustaka dan data dilakukan melalui situs NCBI, Pubmed, Elsevier, dan situs-situs lainnya. Kata kunci yang digunakan diantaranya COVID-19, imunomodulator, dan rimpang jahe. Kriteria inklusi pada jurnal ini yaitu artikel dan jurnal ilmiah yang membahas tentang rimpang jahe yang dapat digunakan sebagai terapi COVID-19 dan jurnal yang termasuk dalam rentang waktu antara 2012 sampai 2021

Melalui penelusuran, diperoleh 103 artikel sesuai kata kunci dalam periode waktu sepuluh tahun terakhir (2012-2021) dan hanya sekitar 38 artikel yang dianggap relevan. Analisis dilakukan dengan metode *systematic literature review* dengan mengidentifikasi, menelaah, dan mengkajinya. Sebelum menyajikannya, terlebih dahulu dilakukan penggabungan, perbandingan dengan hasil yang disajikan artikel, dan pengkajian kembali materi yang dijabarkan sebelumnya, untuk selanjutnya ditarik kesimpulan

4. Hasil dan pembahasan

Tabel Hasil Penelusuran Metabolit Aktif yang Terkandung dalam Jahe.

Kandungan Jahe	Metabolit Aktif	Referensi
Makronutrien	3% - 6% minyak lemak, 60 - 70% karbohidrat, 9.0% protein, 3% - 8% serat kasar 8% abu, 9 - 12% air, 2% - 3% minyak atsiri	Mao et al., 2019
Mikronutrien (Tarpene)	Zingiberene, Limonene, Cineole, Bisabolene, Geranial, Curcumene, Farnesene, Sesquiphel-landrene, Linalool, Borneol	Kiyama, 2020
Mikronutrien (Fenolik)	Gingerol, Paradols, Shogaols, Zingerone	Choi et al., 2018

Senyawa Bioaktif Jahe

Jahe mengandung berbagai komponen, termasuk sekitar 3% - 6% minyak lemak, 9,0% protein, 60 - 70% karbohidrat, 3% - 8% serat kasar, sekitar 8% abu, 9 - 12% air dan sekitar 2% - 3% minyak atsiri ([Kiyama, 2020](#)). Secara kimiawi, jahe mengandung lebih dari 400 senyawa berbeda, namun dampak farmakologisnya jahe sebagian besar dikaitkan dengan senyawa terpena dan fenoliknya ([Mao et al., 2019](#)).

Bahan terpena jahe antara lain zingiberene, bisabolene, farnesene, sesquiphellandrene, limonene, cineole, linalool, borneol, geranial dan curcumene. Terpen yang berasal dari jahe memiliki berbagai sifat farmakologis seperti antikanker, antioksidan, antiinflamasi, antivirus, antibakteri, antidiabetes, antihiperalgisik, gastro-protektif, dan efek neuroprotektif ([Kiyama, 2020](#)).

Senyawa fenolik yang berasal dari jahe termasuk gingerol, paradols, shogaols, dan zingerone, dengan bahan pedas utama jahe segar adalah gingerol. Meskipun 6-gingerol adalah gingerol yang paling

melimpah dalam jahe, jenis gingerol lainnya, seperti 8-, 10- dan 12-gingerol serta 6-gingerdione juga ada. Jahe memiliki aktivitas antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antiangiogenesis, antimetastasis, antimikroba, antijamur, neuroprotektif, antiemetik dan antihiperlipidemia ([Kiyama, 2020](#)).

Saat jahe mengalami dehidrasi dengan cara dikeringkan atau dimasak, 6-gingerol diubah menjadi 6-shogaol yang lebih stabil dan memiliki efek farmakologis yang lebih kuat daripada 6-gingerol. 24 Shogaol memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antiemetik, dan neuroprotektif. 6-Paradol disintesis dari 6-shogaol melalui biotransformasi mikroba melalui reduksi ikatan rangkap dalam shogaol yang menunjukkan efek antikanker, antiinflamasi, kardioprotektif, dan neuroprotektif ([Kiyama, 2020](#)).

Zingerone tidak ditemukan dalam jahe segar, tetapi dapat disintesis dari gingerol melalui aldolisasi terbalik ketika jahe dikeringkan, dipanaskan atau dipanggang. Zingerone menunjukkan berbagai sifat, seperti anti-inflamasi, antidiabetik, anti-oksidan, antidiare, antispasmodik, anti-hiperlipidemia, antikanker, antiemetik, ansiolitik, antitrombotik, pelindung radiasi dan efek antimikroba ([Choi et al., 2018](#)).

Potensi Jahe Sebagai Imunomodulator Respon Neutrofil

Neutrofil dari COVID-19 menunjukkan aktivasi dan degranulasi yang dapat memicu inflamasi dan lesi hemoragik pada sistem pernapasan pasien COVID-19. Selain itu, aktivasi neutrofil pada COVID-19 yang parah ditandai dengan adanya limfopenia dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi. Tingkat calprotectin (penanda aktivasi neutrofil) yang bersirkulasi tinggi dengan jumlah yang lebih tinggi pada pasien yang lebih parah ditunjukkan oleh pasien COVID-19. Neutrofil yang diaktifkan menampilkan NETosis, autofagi, dan pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) yang menimbulkan cedera pada paru-paru bahkan dapat memicu ARDS ([Cicco et al., 2020](#)).

Dalam sebuah penelitian eksperimental, ekstrak air jahe dengan dosis tertentu dapat melemahkan infiltrasi dan aktivasi neutrofil yang dinilai oleh produksi myeloperoxidase (MPO) ([Ezzat et al., 2018](#)). Ekstrak air jahe ini juga mengurangi infiltrasi leukosit pada hewan percobaan dengan asma alergi ([Khan et al., 2015](#)). *Ginger Essential Oil* (GEO) secara potensial menekan produksi ROS oleh *phorbol myristate acetate* (PMA) yang mulanya merangsang neutrofil ([Perez-Roses, 2016](#)).

Potensi Jahe Sebagai Imunomodulator Respon Makrofag

Sars-CoV-2 dapat menginfeksi beberapa subset monosit dan makrofag melalui jalur terkait ACE2 dan/atau tidak terkait ACE2. Monosit/makrofag yang terinfeksi SARS-CoV-2 mengeluarkan sejumlah mediator proinflamasi yang menyebabkan inflamasi organ lokal dan badai sitokin. Peradangan organ lokal dan badai sitokin memiliki peran penting dalam eksaserbasi onsekuensi terkait SARS-CoV-2 ([Jafarzadeh et al., 2020](#)).

Dua subset utama makrofag, termasuk makrofag M1-dan M2 menghasilkan sejumlah besar mediator pro-inflamasi (seperti TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12, nitric oxide (NO), dan ROS) dan sitokin anti-inflamasi (terutama antagonis reseptor IL-10, TGF- β dan IL-1) ([Jafarzadeh dan Nemati, 2018](#)). Pada hewan coba dengan *respiratory syncytial virus* (RSV), adanya makrofag paru yang berdiferensiasi menjadi fenotip M1-like akan dapat membatasi replikasi virus. Namun, penurunan tajam makrofag M1-like terjadi selama infeksi SARS dan influenza, sehingga mendukung ekspansi virus. Aktivasi makrofag M2 yang tidak tepat menyebabkan fibrosis paru, sementara hiperaktivasi makrofag M1 memperburuk respon inflamasi yang berbahaya ([Ghebremedhin et al., 2020](#)).

Ekstrak jahe, seperti shogaol, gingerol, dan gingerdion, menekan produksi TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, MCP-1, cyclo oxygenase (COX)-2, inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS), dan NO pada makrofag tikus yang diinduksi lipopolisakarida (LPS). Senyawa dalam ekstrak jahe tersebut menurunkan regulasi sel-sel makrofag melalui downregulasi Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) ([Kim et al., 2017](#)). Pada penelitian dengan tikus fibromyalgia, makan dengan jahe bubuk dapat memperbaiki gejala dan menurunkan produksi IL-1, NO, dan PGE2 oleh makrofag. Setara dengan penelitian hewan coba

periodontitis, pengobatan dengan 6-shogaol dapat mengurangi jumlah makrofag, menghindari kerusakan tulang, menghambat pematangan dan aktivasi osteoklas, dan menurunkan regulasi IL-1, TNF- α , dan ROS ([Kim et al., 2020](#)).

IL-6 dan TNF- α merupakan dua peran penting dalam badai sitokin terkait COVID-19. Konsumsi jahe mengurangi jumlah TNF- α , IL-1, dan IL-6 pada subjek pasien osteoarthritis, pelari jarak jauh, ataupun pada pengidap Diabetes Mellitus tipe 2 (DM tipe 2) dengan menurunkan konsentrasi C-reaktif Protein (CRP). ([Mahluji et al., 2013](#)). Berdasarkan ulasan di atas, jahe dan bahan bioaktifnya secara efektif memodulasi aktivasi makrofag dan melemahkan mediatorpro-iflamsi yang mengarah pada mitigasi respons inflamasi sehingga dapat meringankan peradangan terkait COVID-19

Potensi Jahe Sebagai Imunomodulator Respon yang Dimediasi TLR

Toll-like Receptor (TLR) adalah imunitas bawaan yang mengenali ligan *microbial-derived* yang disebut *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dan ligan *endogenous-originated* yang disebut *Danger-Associated Molecular Patterns* (DAMPs). RNA rantai tunggal, RNA rantai ganda, CpG-DNA, lipoprotein, peptidoglikan, dan lipopoliasakarida adalah contoh PAMP. *Heat Shock Protein* (HSP) 70 dan HSP 90 adalah contoh DAMP yang dilepaskan setelah kerusakan sel ([Jafarzadeh et al., 2019](#)).

Setiap molekul TLR memiliki area ekstraseluler yang mengenali PAMP/DAMP dan bagian intraseluler yang terdiri dari domain reseptor Toll/IL-1 (TIR), yang memulai pensinyalan. Kompleks pensinyalan ini mengaktifkan kompleks IKK yang berkontribusi pada degradasi inhibitor NF- κ B yang disebut I κ B. NF- κ B diaktifkan dan bermigrasi ke dalam inti sel, dimana mulai ekspresi gen dari berbagai parameter pro inflamasi, seperti TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, dan IFN- δ . IL-6 dan TNF- α mempunyai peran efektif dalam badai sitokin terkait COVID-19 melalui pensinyalan TLR. Molekul S dari SARS-CoV menggunakan TLR2 untuk mempromosikan produksi IL-8 dalam monosit melalui aktivasi NF- κ B. Interaksi SARS-CoV-2-TLR menyebabkan pelepasan pro-IL-1 β yang pada akhirnya diubah menjadi IL-1 β aktif dan berkontribusi pada inflamasi paru ([Conti et al., 2020](#)).

Molekul S dari SARS-CoV-2 dapat berinteraksi dengan TLR1, TLR4, dan TLR6; namun, interaksi protein TLR4-S menunjukkan afinitas terkuat dibandingkan dengan TLR6 dan TLR1. TLR4 mungkin penting dalam mengenali pola molekuler SARS-CoV-2 dan menginduksi respons inflamasi pada COVID-19. Dengan demikian, interaksi protein S-TLR4 dapat ditargetkan untuk memberi pendekatan baru dalam pengobatan COVID-19.

Potensi Jahe Untuk Menurunkan Respon Regulasi yang Diinduksi Ammasome

Inflammasome adalah penguat inflamasi yang terdiri dari molekul sensor yang mengenali stimulator, elemen adaptor (disebut ASC), dan komponen efektor bernama pro-caspase-1. Berbagai jenis DAMP dan PAMP mengaktifkan inflamasi, yang menghasilkan pembelahan pro-IL-1 β dan pro-IL-18 menjadi bentuk aktifnya serta piroptosis yang memungkinkan pelepasan IL-1 β dan IL-18 ([Awad et al., 2018](#)).

Inflammasome NOD-like receptor 3 (NLRP3) diinduksi selama beberapa infeksi virus paru-paru, seperti infeksi virus RSV dan influenza A. Induksi berkelanjutan dari peradangan NLRP3 menyebabkan pelepasan besar DAMP (seperti HMGB1), infiltrasi dan stimulasi makrofag dan neutrofil, generasi besar sitokin (seperti IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, CCL2, CCL3, dan CXCL10), dan fibrosis. Pada infeksi virus influenza, hubungan positif ditunjukkan antara jumlah HMGB1 dan keparahan pneumonia serta kematian terkait ALI, yang dapat diblokir dengan antibodi spesifik terhadap HMGB1. Tikus dengan defisiensi inflamasi NLRP3 menunjukkan cedera paru yang lebih rendah dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi setelah infeksi influenza, menunjukkan bahwa inflamasi dan IL-1 β ini berkontribusi pada inflamasi paru dan ARDS ([Zhang et al., 2017](#)).

Dalam model tikus dengan infeksi virus pernapasan, akan terjadi penekanan inflamasi NLRP3 pada tahap awal penyakit yang meningkatkan kematian, sementara penghambatannya selama puncak infeksi melindungi tikus. Dengan demikian, inflamasi mungkin memiliki dampak protektif dan merusak selama berbagai fase infeksi virus. Setelah terhirup, SARS-CoV-2 mengaktifkan P2RX7, yang merangsang inflamasi NLRP3, menyebabkan piroptosis dan pelepasan IL-18 dan IL-1.138 TNF- α dan IL-1 β yang

disekresikan oleh makrofag alveolar menyebabkan kematian sel dan pelepasan DAMP, yang menyebabkan aktivasi berlebihan dari inflamasi NLRP3, menghasilkan loop umpan balik inflamasi positif ([Freeman dan Swartz, 2020](#)).

Kerusakan sel epitel alveolus tipe II yang mengekspresikan ACE2 juga memicu inflamasi NLRP3. Peningkatan angiotensin II dapat disebabkan oleh penurunan regulasi ACE2 yang dimediasi oleh SARS-CoV-2, yang dapat menyebabkan aktivasi inflamasi NLRP3 ([Wen et al. 2016](#)). Aktivasi inflamasi NLRP3 yang dimediasi oleh angiotensin II dapat meningkatkan ekspansi sel otot polos pembuluh darah, *remodelling* pembuluh darah, hipertensi, dan fibrosis paru ([Freeman dan Swartz, 2020](#)). Stimulasi tidak teratur dari inflamasi NLRP3 memperkuat badai sitokin, yang memperburuk COVID-19 ([Wen et al., 2016](#)).

Aktivasi sel Th17, infiltrasi neutrofil, pelepasan HMGB1, aktivasi makrofag, dan badai sitokin adalah hasil dari hiper-aktivasi inflammasome NLRP3. Inflammasome NLRP3 memperburuk keparahan MERS dan SARS sementara juga memicu ARDS dan badai sitokin, menunjukkan bahwa inflamasi ini memiliki peran penting dalam patogenesis COVID-19. Menekan elemen hilir inflamasi NLRP3 seperti caspase-1, IL-1, dan IL-18 dapat digunakan untuk mengontrol hiperinflamasi terkait COVID-19 ([Van den Berg dan Te Velde, 2020](#)).

Karena kapasitas inflamasi yang tinggi, rimpang jahe kandidat terapi yang tepat untuk pengobatan kelainan inflamasi. Beberapa fitokimia turunan jahe menekan ekspresi inflamasi NLRP3 dan IL-1b. Target terapi pada sel makrofag manusia yang distimulasi dengan shogaols mencegah konversi pro-caspase-1 menjadi caspase-1 aktif. Gingerol dan shogaol juga menurunkan regulasi inflamasi NLRP3 dan IL-1b dalam makrofag manusia yang diinduksi LPS. Percobaan in vitro telah mengungkapkan bahwa konsentrasi tinggi glukosa memulai kalsifikasi dalam sel otot polos pembuluh darah manusia melalui upregulasi sumbu NLRP3 dan inflamasi-IL-1b. 6-shogaol mengurangi kalsifikasi dengan melemahkan produksi ROS dan menurunkan regulasi inflamasi NLRP3. Exosome-like nanoparticles (ELNs) yang diturunkan dari jahe juga menghambat perakitan inflamasi NLRP3, produksi IL-1b, dan IL-18 serta piroptosis pada makrofag tikus.144 Aktivitas penekan terkait ELN sebagian besar disebabkan oleh fraksi lipidnya ([Chen et al., 2019](#)).

Potensi Jahe untuk Menurunkan Regulasi Prostaglandin dan Leukotrien

Prostaglandin (PG) adalah mediator pro-inflamasi yang dihasilkan melalui jalur COX dari asam arakidonat (AA). Beberapa subset leukosit secara konstitutif mengekspresikan COX-1, sementara COX-2 diekspresikan selama inflamasi, yang mendorong produksi PGE2 ([Wang et al., 2019](#)). PGE2 dapat meningkatkan patogenisitas virus pada sejumlah infeksi seperti cytomegalovirus (CMV), RSV, herpes simplex virus (HSV), enterovirus 71, dan infeksi virus coxsackie B2 dengan mempengaruhi replikasi virus.167 Dalam sel endotel mikrovaskular paru, PGE2 memicu inflamasi melalui upregulasi ekspresi COX-2 dan juga meningkatkan produksi CXCL8. SARS-CoV meningkatkan produksi PGE2 dengan mengikat COX-2 ([FitzGerald, 2020](#)).

PGE2 memainkan peran utama dalam patogenesis COVID-19. Selama inflamasi akut, ekspresi COX-2 dan produksi PGE2 lebih meningkat pada pria dibandingkan dengan wanita, sehingga peningkatan produksi PGE2 pada pria menyebabkan COVID-19 yang lebih parah. Tingkat keparahan COVID-19 yang lebih tinggi pada usia tua dan individu yang mengalami obesitas juga dikaitkan dengan tingkat PGE2 yang lebih tinggi. PGE2 juga berkontribusi terhadap trombosis intravaskular yang merupakan komplikasi penting pada pasien COVID-19 ([Hoxha, 2020](#)).

Selama SARS-CoV-2, Asam Arakidonat (AA) dilepaskan oleh beberapa jenis leukosit. AA sebagai komponen antivirus, dapat menonaktifkan virus berselubung, seperti SARS-CoV-2.173 Oleh karena itu, defisiensi AA meningkatkan kerentanan manusia terhadap SARS-CoV-2 ([Hoxha, 2020](#)). Leukotrien (LT) termasuk LTB4, LTC4, LTD4 dan LTE4, diproduksi dari AA melalui jalur 5-lipoxygenase (5-LOX) ([Wang et al., 2019](#)). Virus influenza mendorong ekspresi 5-LOX di paru-paru dan LTB4 menekan perluasan virus influenza. Neutrofil yang terpapar LTB4 menunjukkan respons virus yang kuat terhadap RSV, virus influenza, dan rhinovirus ([Hoxha, 2020](#)).

Enzim COX dan LOX diinaktivasi oleh gingerol dan shogaol. Ekstrak jahe, 6-shogaol, dan 6-gingerol mencegah aktivasi COX-2 dan generasi PGE2 melalui berbagai jenis sel seperti mikroglia dan sel epitel kolon yang distimulasi dengan LPS in vitro. Ekspresi COX-2 juga ditekan dalam makrofag yang distimulasi menggunakan gingerol, 8-paradol dan dehydrogingerdione. Pada pasien dengan rheumatoid arthritis (RA) dan osteoarthritis, suplemen jahe mencegah produksi PG dan LT. Jahe mencegah sintesis PG dan LT dengan menonaktifkan enzim COX-1/2 dan 5-LOX (Al-Nahain et al., 2014). Represi ganda generasi PG dan LT oleh jahe dapat mengurangi hiperinflamasi pada pasien COVID-19.

Potensi Jahe Untuk Menurunkan Stres Oksidatif

Stres oksidatif (OS) adalah ketidakseimbangan prooksidan-antioksidan yang dihasilkan dari produksi berlebihan zat antara reaktif seperti ROS, spesies nitrogen reaktif (RNS), dan radikal bebas. Ini merusak DNA, protein, lipid dan polisakarida, yang mengganggu fungsi fisiologis seluler dan akhirnya menyebabkan kematian sel. OS juga berkontribusi pada respon inflamasi melalui aktivasi NF- κ B. Selanjutnya, NO memunculkan ekspresi COX-2 yang mempromosikan pembentukan prostaglandin E2 (PGE2) (Ortiz et al., 2013). Infeksi virus umumnya mengurangi cadangan antioksidan dan meningkatkan produksi oksidan. Infeksi virus mendorong pembentukan ROS sebagai hasil rekrutmen leukosit ke tempat infeksi. Kelebihan produksi ROS bersama dengan penipisan antioksidan meningkatkan replikasi virus dan komplikasi terkait virus (Khomich et al., 2018).

Mirip dengan virus RNA lainnya, SARS-CoV2 dapat memicu OS (Ntyonga-Pono, 2020). Risiko keparahan dan kematian COVID-19 meningkat di usia tua ketika degradasi antioksidan bersama dengan akumulasi prooksidan terjadi (Gil et al., 2015). Beberapa aktivitas anti-oksidatif yang efektif juga dikaitkan dengan 6-shogaol, seperti penekanan produksi ROS, iNOS, COX-2, dan peningkatan regulasi molekul anti-oksidan seperti Nrf2, GSH, quinone-1 dan hemeoxygenase-1 (Shim et al., 2011). Secara keseluruhan, jahe dan senyawanya mampu menurunkan elemen oksidatif dan bertindak sebagai stimulator kuat untuk protein pelemah OS. Oleh karena itu, aktivitas antioksidan jahe dapat memiliki efek menguntungkan pada pasien COVID-19

5. Kesimpulan

Reaksi kompleks yang dimediasi oleh SARS-CoV-2, imun, inflamasi, dan oksidatif berkontribusi pada patogenesis COVID-19. Rimpang jahe digunakan secara luas selama ribuan tahun sebagai bumbu dapur, suplemen, dan obat tradisional yang dapat mengobati berbagai gangguan. Beberapa pemaparan di atas telah menjelaskan bahwa jahe memberikan efek penghambatan secara langsung dan tidak langsung pada siklus hidup virus, termasuk pengikatan, entri, replikasi, pengemasan, dan perakitan, melalui interaksi dengan protein dan enzim virus. Rimpang jahe memiliki sifat antivirus, antiinflamasi, imunomodulator, dan antioksidan yang dapat mempengaruhi fusi replikasi virus SARS-CoV-2 pada COVID-19. Namun, identifikasi secara tepat infeksi SARS-CoV-2 pada organ inang dan evaluasi dampak jahe pada jaringan yang terinfeksi virus perlu dikaji lebih dalam pada penelitian selanjutnya.

Referensi

- Abdel-Moneim, A., Morsy, B. M., Mahmoud, A. M., Abo-Seif, M. A., & Zanaty, M. I. (2013). Beneficial therapeutic effects of *Nigella sativa* and/or *Zingiber officinale* in HCV patients in Egypt. *EXCLI journal*, 12, 943–955.
- Ahmad, A., Rehman, M. U., & Alkharfy, K. M. (2020). An alternative approach to minimize the risk of coronavirus (Covid-19) and similar infections. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(7), 4030–4034. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20873
- Aldwihi, L. A., Khan, S. I., Alamri, F. F., AlRuthia, Y., Alqahtani, F., Fantoukh, O. I., Assiri, A., & Almohammed, O. A. (2021). Patients' Behavior Regarding Dietary or Herbal Supplements before and during COVID-19 in Saudi Arabia. *International journal of environmental research and public health*, 18(10), 5086. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105086>
- Al-Nahain, A., Jahan, R., & Rahmatullah, M. (2014). *Officinale Zingiber*: A potential plant against rheumatoid arthritis. *Arthritis*, 159089. <https://doi.org/10.1155/2014/159089>.
- Awad, F., Assrawi, E., Louvrier, C., Jumeau, C., Georgin-Lavialle, S., Grateau, G., Amsalem, S., Giurgea, I., & Karabina, S. A. (2018). Inflammasome biology, molecular pathology and

- therapeutic implications. *Pharmacology & therapeutics*, 187, 133–149. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.011>
- Azam, M.N., Al Mahamud, R., Hasan, A., & Jahan, R. (2020). Some home remedies used for treatment of COVID-19 in Bangladesh. *Journal Medicines Plants Studies*, 8(4):27-32.
- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*, 39(5), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chang, J. S., Wang, K. C., Yeh, C. F., Shieh, D. E., & Chiang, L. C. (2013). Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *Journal of ethnopharmacology*, 145(1), 146–151. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.043>
- Chen, X., & Yu, J. (2019). Exosome-like Nanoparticles from Ginger Rhizomes Inhibited NLRP3 Inflammasome Activation (P06-072-19). *Current Developments in Nutrition*, 3(1), nzz031.P06-072-19. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz031.P06-072-19>.
- Choi, J. G., Kim, S. Y., Jeong, M., & Oh, M. S. (2018). Pharmacotherapeutic potential of ginger and its compounds in age-related neurological disorders. *Pharmacology & therapeutics*, 182, 56–69. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.010>
- Cicco, S., Cicco, G., Racanelli, V., & Vacca, A. (2020). Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID-19 Treatment. *Mediators of inflammation*, 7527953. <https://doi.org/10.1155/2020/7527953>
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 34(2), 327–331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
- Ezzat, S. M., Ezzat, M. I., Okba, M. M., Menze, E. T., & Abdel-Naim, A. B. (2018). The hidden mechanism beyond ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) potent in vivo and in vitro anti-inflammatory activity. *Journal of ethnopharmacology*, 214, 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.019>
- FitzGerald G. A. (2020). Misguided drug advice for COVID-19. *Science* (New York, N.Y.), 367(6485), 1434. <https://doi.org/10.1126/science.abb8034>
- Freeman, T. L., & Swartz, T. H. (2020). Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Frontiers in immunology*, 11, 1518. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01518>
- Ghebremedhin, A., Salam, A. B., Adu-Addai, B., Noonan, S., Stratton, R., Ahmed, M., Khantwal, C., Martin, G. R., Lin, H., Andrews, C., Karanam, B., Rudloff, U., Lopez, H., Jaynes, J., & Yates, C. (2020). A Novel CD206 Targeting Peptide Inhibits Bleomycin Induced Pulmonary Fibrosis in Mice. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2020.07.27.218115. <https://doi.org/10.1101/2020.07.27.218115>
- Gil, L., Hernández, R. G., Delgado-Roche, L., & Fernández, O. S. L. (2015). *Oxidative Stress in the Aging Process: Fundamental Aspects and New Insights*. 10.1021/bk-2015-1200.ch006.
- Guan, W. J., & Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *The New England journal of medicine*, 382(19), 1861–1862. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005203>
- Hoxha M. (2020). What about COVID-19 and arachidonic acid pathway?. *European journal of clinical pharmacology*, 76(11), 1501–1504. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02941-w>
- Jafarzadeh, A., Chauhan, P., Saha, B., Jafarzadeh, S., & Nemati, M. (2020). Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life sciences*, 257, 118102. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118102>
- Jafarzadeh, A., & Nemati, M. (2018). Therapeutic potentials of ginger for treatment of Multiple sclerosis: A review with emphasis on its immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-oxidative properties. *Journal of neuroimmunology*, 324, 54–75. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.09.003>
- Jafarzadeh, A., Nemati, M., Khorramdelazad, H., & Mirshafiey, A. (2019). The Toll-like Receptor 2 (TLR2)-related Immunopathological Responses in the Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 18(3), 230–250. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v18i3.1117>

- Jamilloux, Y., Henry, T., Belot, A., Viel, S., Fauter, M., El Jammal, T., Walzer, T., François, B., & Sève, P. (2020). Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity reviews*, 19(7), 102567. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>
- Khan, A. M., Shahzad, M., Raza Asim, M. B., Imran, M., & Shabbir, A. (2015). Zingiber officinale ameliorates allergic asthma via suppression of Th2-mediated immune response. *Pharmaceutical biology*, 53(3), 359–367. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.920396>
- Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B., & Ivanov, A. V. (2018). Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses*, 10(8), 392. <https://doi.org/10.3390/v10080392>
- Kim, Y., Kim, D. M., & Kim, J. Y. (2017). Ginger Extract Suppresses Inflammatory Response and Maintains Barrier Function in Human Colonic Epithelial Caco-2 Cells Exposed to Inflammatory Mediators. *Journal of food science*, 82(5), 1264–1270. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13695>
- Kim, Y. G., Kim, M. O., Kim, S. H., Kim, H. J., Pokhrel, N. K., Lee, J. H., Lee, H. J., Kim, J. Y., & Lee, Y. (2020). 6-Shogaol, an active ingredient of ginger, inhibits osteoclastogenesis and alveolar bone resorption in ligature-induced periodontitis in mice. *Journal of periodontology*, 91(6), 809–818. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0228>
- Kiyama R. (2020). Nutritional implications of ginger: chemistry, biological activities and signaling pathways. *The Journal of nutritional biochemistry*, 86, 108486. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108486>
- Mahluji, S., Ostadrahimi, A., Mobasser, M., Ebrahimzade Attari, V., & Payahoo, L. (2013). Anti-inflammatory effects of zingiber officinale in type 2 diabetic patients. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 3(2), 273–276. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.044>
- Mao, Q. Q., Xu, X. Y., Cao, S. Y., Gan, R. Y., Corke, H., Beta, T., & Li, H. B. (2019). Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods (Basel, Switzerland)*, 8(6), 185. <https://doi.org/10.3390/foods8060185>
- Masykur, F. Abdul. (2022). Hubungan Antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Profil Darah pada Pasien Demam Berdarah Dengue . *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(2), 53-58. <https://doi.org/10.35912/jimi.v1i2.912>
- Mesri, M., Esmaili Saber, S. S., Godazi, M., Roustaei Shirdel, A., Montazer, R., Koohestani, H. ., Baghcheghi, N., Karimy, M., & Azizi, N. (2021). The effects of combination of Zingiber officinale and Echinacea on alleviation of clinical symptoms and hospitalization rate of suspected COVID-19 outpatients: a randomized controlled trial. *Journal of complementary & integrative medicine*, 18(4), 775–781. <https://doi.org/10.1515/jcim-2020-0283>
- Ntyonga-Pono M. P. (2020). COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment?. *The Pan African medical journal*, 35(2), 12. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.2.22877>
- Orisakwe, O. E., Orish, C. N., & Nwanaforo, E. O. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and Africa: *Acclaimed home remedies*. *Scientific African*, 10, e00620. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00620>
- Ortiz, G. G., Pacheco-Moisés, F. P., Bitzer-Quintero, O. K., Ramírez-Anguiano, A. C., Flores-Alvarado, L. J., Ramírez-Ramírez, V., Macias-Islas, M. A., & Torres-Sánchez, E. D. (2013). Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. *Clinical & developmental immunology*, 2013, 708659. <https://doi.org/10.1155/2013/708659>
- Patwardhan, M., Morgan, M. T., Dia, V., & D'Souza, D. H. (2020). Heat sensitization of hepatitis A virus and Tulane virus using grape seed extract, gingerol and curcumin. *Food microbiology*, 90, 103461. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103461>
- Pérez-Rosés, R., Risco, E., Vila, R., Peñalver, P., & Cañigüeral, S. (2016). Biological and Nonbiological Antioxidant Activity of Some Essential Oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(23), 4716–4724. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00986>
- Pratama, R. B., Berawi, K. N., & Islamy, N. (2021). Mikrobiota Usus dan Osteoarthritis. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(1), 1-6. <https://doi.org/10.35912/jimi.v1i1.279>
- Shim, S., Kim, S., Choi, D. S., Kwon, Y. B., & Kwon, J. (2011). Anti-inflammatory effects of [6]-shogaol: potential roles of HDAC inhibition and HSP70 induction. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 49(11), 2734–2740. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.08.012>

- Tabasum, F., & Ghosh, N. (2021). Reinventing employee morale during Covid Pandemic: Study of psychological contract and job satisfaction of healthcare professionals. *International Journal of Financial, Accounting, and Management*, 3(3), 259-274. <https://doi.org/10.35912/ijfam.v3i3.596>
- Vahdat Shariatpanahi, Z., Mokhtari, M., Taleban, F. A., Alavi, F., Salehi Surmaghi, M. H., Mehrabi, Y., & Shahbazi, S. (2013). Effect of enteral feeding with ginger extract in acute respiratory distress syndrome. *Journal of critical care*, 28(2), 217.e1–217.e2176. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.04.017>
- van den Berg, D. F., & Te Velde, A. A. (2020). Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Frontiers in immunology*, 11, 1580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
- Wannes, W. A., & Tounsi, M. S. (2020). Can medicinal plants contribute to the cure of Tunisian COVID-19 patients? *Journal of Medicinal Plants Studies*, 8 : 218-26. <https://doi.org/10.22271/plants.2020.v8.i5c.1218>
- Wang, J., Prinz, R. A., Liu, X., & Xu, X. (2020). In Vitro and In Vivo Antiviral Activity of Gingerenone A on Influenza A Virus Is Mediated by Targeting Janus Kinase 2. *Viruses*, 12(10), 1141. <https://doi.org/10.3390/v12101141>.
- Wang, M., Hao, H., Leeper, N. J., Zhu, L., & Early Career Committee (2018). Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 38(6), 90–95. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310367>
- Wang, T., Fu, X., Chen, Q., Patra, J. K., Wang, D., Wang, Z., & Gai, Z. (2019). Arachidonic Acid Metabolism and Kidney Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3683. <https://doi.org/10.3390/ijms20153683>
- Wee, M. K., Cabantog, J., Magpayo, D. D., Sabido, N. L., Samson, E., & David, P. (2021). Factors causing vaccine hesitancy among parents in Bulacan. *Studies in Medicine and Public Health*, 1(1), 15-29. <https://doi.org/10.35912/simph.v1i1.715>.
- Wen, Y., Liu, Y., Tang, T., Lv, L., Liu, H., Ma, K., & Liu, B. (2016). NLRP3 inflammasome activation is involved in Ang II-induced kidney damage via mitochondrial dysfunction. *Oncotarget*, 7(34), 54290–54302. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11091>
- World Health Organization. (2020). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020>.
- World Health Organization. (2020). *Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report 22 May 2020*. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200522-covid-19-sitrep-123.pdf?sfvrsn=5ad1bc3_4.
- Zhang, Y., Geng, X., Tan, Y., Li, Q., Xu, C., Xu, J., Hao, L., Zeng, Z., Luo, X., Liu, F., & Wang, H. (2020). New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 127, 110195. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110195>
- Zhang, H., Luo, J., Alcorn, J. F., Chen, K., Fan, S., Pilewski, J., Liu, A., Chen, W., Kolls, J. K., & Wang, J. (2017). AIM2 Inflammasome Is Critical for Influenza-Induced Lung Injury and Mortality. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 198(11), 4383–4393. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600714>