

Studi Literatur: Potensi Tanaman Herbal Indonesia sebagai Imunostimulan dan Anti-stress untuk Pencegahan Covid-19 Berbasis *Evidence-based Analysis*

Meithavia Suciady, Meiliana, Dea N. Hendryanti*

Program Studi Teknologi Pangan, Universitas Katolik Soegijapranata

*e-mail korespondensi: deanathania@unika.ac.id

Abstrak

World Health Organization telah mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global. Strategi peningkatan sistem imunitas guna mencegah infeksi virus SARS-CoV-2 perlu mempertimbangkan aspek fisiologi serta kesehatan mental. Di samping itu, berbagai komponen aktif polar pada tanaman herbal Indonesia memiliki potensi sebagai imunostimulan maupun anti-stress yang dapat dimanfaatkan sebagai pangan fungsional. Studi literatur ini bertujuan untuk menganalisis kekuatan bukti ilmiah terkait pengaruh senyawa bioaktif pada berbagai tanaman herbal Indonesia terhadap sistem imunitas, aktivitas sitokin dan hormon kortisol untuk menurunkan resiko penyakit COVID-19. Metode yang digunakan adalah *review* sistematis (PRISMA) dan *evidence-based analysis*. Penelitian ini menemukan 7 jenis tanaman herbal Indonesia yang berpotensi dalam meningkatkan sel imunitas (limfosit sel T CD4+, CD8+, CD25+, CD68+, limfosit sel B, NK cell), aktivitas imunoglobulin ((IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ), membantu mengendalikan stress dengan menekan produksi hormon kortisol yang berlebihan serta memiliki fungsi sebagai anti-inflamasi dan antioksidan.

Kata kunci: COVID-19, senyawa bioaktif, sistem imunitas, stres psikologis, tanaman herbal Indonesia

Abstract

World Health Organization has declared COVID-19 as the global pandemic. Strategies to improve the immune system to prevent infection of SARS-CoV-2 virus need to consider physiological and mental health aspects. Many researches have been discovered that various active components in Indonesian herbal plants may have the potential as immunostimulants and anti-stress which can be used as functional foods. This literature study aims to analyze the strength of scientific evidence related to the effect of polar bioactive compounds in various Indonesian herbal plants on the immune system, cytokines activity and the cortisol hormone to decrease the COVID-19 disease risk. The method used was a systematic review (PRISMA) with evidence-based analysis. This study found 7 types of Indonesian herbal plants which have potential to increase the immune system (CD4+ T cell lymphocytes, CD8+, CD25+, CD68+, B cell lymphocytes, NK cells) and immunoglobulin activity (IgA, IgG, IgE, IgM), lower the activity of proinflammatory cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ), help manage stress by suppressing the excessive secretion of cortisol and has anti-inflammatory as well as antioxidant properties.

Keywords: bioactive compound, COVID-19, immune system, Indonesian herbal plants, phsycological stress

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Sejak 11 Maret 2020, *World Health Organization* menyatakan bahwa penyakit Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang tergolong dalam β -coronavirus sebagai pandemi. Virus tersebut mulai menyebar sejak akhir 2019 dan hingga Agustus 2021 telah menginfeksi lebih dari 200 juta jiwa dengan total kematian lebih dari 4,2 juta secara global. COVID-19 merupakan penyakit akut yang menginfeksi saluran pernapasan manusia dan disebabkan oleh virus baru bernama SARS-CoV-2 (Jiang *et al.*, 2020; Sohrabi *et al.*, 2020), di mana manusia belum memiliki sistem kekebalan alami untuk menyerang patogen tersebut. Virus SARS-CoV-2 akan menggunakan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) untuk menginfeksi sel manusia dan menyebabkan gangguan sistem pernapasan, kardiovaskular, dan organ penting lainnya (Xiang *et al.*, 2020).

Dalam upaya pemutusan penyebaran COVID-19, pemerintah Indonesia menerapkan sistem Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat berupa *work from home* maupun *school from home* dalam jangka waktu tertentu, di mana pada satu sisi memberikan dampak positif, tetapi di sisi lain dapat memicu terjadinya gangguan kesehatan mental. Keberadaan stres dapat memicu peningkatan produktivitas hormon kortisol, yang kemudian mampu menyebabkan penurunan sistem imunitas (De Bellis & Zisk, 2014; Astutik & Kuswati, 2014). Kortisol merupakan hormon steroid golongan glukokortikoid dan menjadi produk utama dari sumbu *Hypothalamic Pituitary Adrenal* (HPA) (Adam *et al.*, 2017). Selain itu, produksi dari hormon kortisol akan diatur oleh hipofisis berupa pengeluaran *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) (Setiyono, Prasetyo, & Maramis, 2015). Dalam kondisi stres, terjadi perubahan

langsung terhadap HPA dan saat hormon kortisol diproduksi secara berlebihan terdapat hubungan yang kompleks antara endokrin, saraf dan sistem imunitas (Setiyono, Prasetyo, & Maramis, 2015).

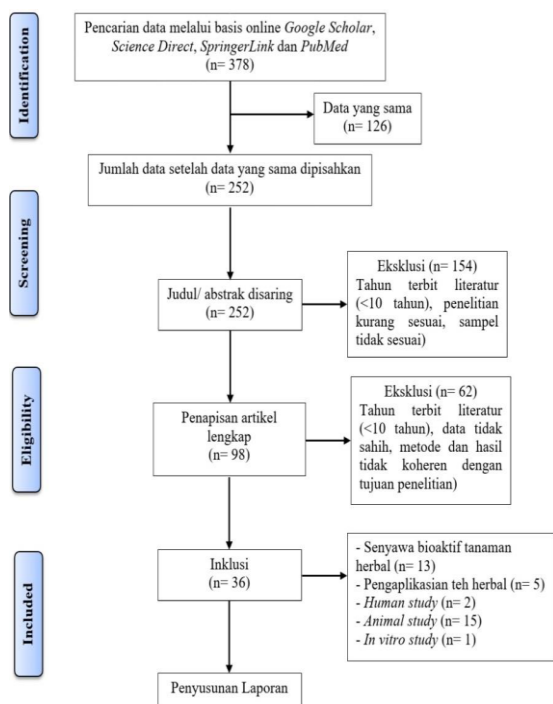
Tanaman herbal merupakan bahan pangan yang memiliki manfaat sebagai *immune booster* sehingga dapat membantu menjaga kesehatan. Hal tersebut dikarenakan adanya berbagai senyawa bioaktif, salah satunya adalah komponen antioksidan, seperti golongan flavonoid dan polifenol, serta beberapa senyawa golongan sulfur, tanin, alkaloid dan diterpene fenolik (Yashin *et al.*, 2017) yang relatif lebih tinggi bila dibandingkan dengan sayuran, buah-buahan, serta sereal (Li *et al.*, 2013). Tanaman herbal pegagan (*Centella asiatica*), kelor (*Moringa oleifera*), meniran (*Phyllanthus niruri*), sambiloto (*Andrographis paniculata*), ciplukan (*Physalis angulata*), katuk (*Sauropus androgynous*) dan kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) merupakan tanaman yang populer untuk dikonsumsi dalam situasi pandemi COVID-19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020; Gangal *et al.*, 2020; Muryani, 2020; Triandini *et al.*, 2020). Hal ini dikarenakan, tanaman herbal kaya akan kandungan senyawa bioaktif dengan mekanisme yang mungkin dapat berperan sebagai imunostimulan, anti-inflamasi, anti-stress serta antioksidan.

Khasiat tanaman herbal dalam membantu mencegah berbagai jenis penyakit telah lama diteliti secara global, akan tetapi informasi terkait seberapa kuat bukti riset mengenai potensi tanaman herbal dalam meningkatkan sistem imunitas tubuh masih terbatas. Studi literatur ini bertujuan untuk menganalisis kekuatan bukti ilmiah terkait pengaruh senyawa bioaktif pada berbagai tanaman herbal Indonesia terhadap sistem imunitas, aktivitas sitokin dan hormon kortisol untuk menurunkan risiko penyakit COVID-19. Dengan demikian, diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan dan strategi untuk menjaga kesehatan selama

masa Pandemi COVID-19 dengan menekankan prinsip *whole-person wellbeing* yaitu dengan mengoptimalkan sistem kekebalan tubuh (aspek kesehatan fisik) dan pengendalian stress dengan menekan sekresi hormon kortisol berlebih di dalam tubuh (aspek kesehatan emosional).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan metode *systematic review* (PRISMA) yang diawali dengan pengumpulan (database: *Google Scholar, Science Direct, SpringerLink* dan *PubMed*). Selanjutnya, data disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian, data yang didapatkan akan dianalisis menggunakan metode *evidence-based analysis* (Murad *et al.*, 2016; Mulimani, 2017). Diagram penelitian dapat dicermati pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram alir Penelitian: *Systematic Review* (PRISMA)

Data berupa *animal dose* dikonversi menjadi *Human Equivalent Dose* (HED) menggunakan rumus yang mengacu pada Nair & Jacob (2016), sebagai berikut:

$$HED (mg/kg) = Animal\ dose (mg/kg) \times Km\ ratio$$

$$Km\ ratio = \frac{Animal\ Km}{Human\ Km}$$

Tabel 1. Nilai K_m Ratio Dalam Perhitungan *Human Equivalent Dose* (HED)

Species	Reference body weight (kg)	Working weight range (kg)	Body surface area (m ²)	To convert dose in mg/kg to dose in mg/m ² , multiply by K_m	To convert animal dose in mg/kg to HED in mg/kg, either	
					Divide animal dose by	Multiply animal dose by
Human	60	-	1.62	37	-	-
Mouse	0.02	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
Hamster	0.08	0.047-0.157	0.016	5	7.4	0.135
Rat	0.15	0.08-0.27	0.025	6	6.2	0.162
Ferret	0.30	0.16-0.54	0.043	7	5.3	0.189
Guinea pig	0.40	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
Rabbit	1.8	0.90-3.0	0.15	12	3.1	0.324
Dog	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
Monkeys (rhesus)	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
Marmoset	0.35	0.14-0.72	0.06	6	6.2	0.162
Squirrel monkey	0.80	0.29-0.97	0.09	7	5.3	0.189
Baboon	12	7-23	0.80	20	1.8	0.541
Micro pig	20	10-33	0.74	27	1.4	0.730
Mini pig	40	25-64	1.14	35	1.1	0.946

Sumber: Nair & Jacob (2016)

Analisis kekuatan bukti ilmiah berbasis pada *evidence pyramid* (Mulimani, 2017). Piramida bukti atau *evidence pyramid* merupakan sebuah alat fundamental yang diperlukan dalam suatu studi dengan menunjukkan hirarki penelitian (Murad *et al.*, 2016; Mulimani, 2017).



Gambar 2. *Evidence Pyramid* (Mulimani, 2017)

Penentuan tingkatan piramida didasarkan pada jumlah studi penelitian, desain penelitian, efek estimasi dan efek absolut, resiko bias, serta ketepatan hasil. Klasifikasi kekuatan bukti penelitian dibagi menjadi:

- *Weak*: penelitian berada di level *in-vitro / Lab Tests*
- *Moderate*: penelitian berada di level *animal model*, yaitu penelitian yang telah menggunakan hewan uji
- *Strong*: penelitian telah dilakukan melalui studi klinis/*human study* (*case report, case control study, cohort study, randomized controlled trials*)

HASIL PENELITIAN

Hasil analisis potensi tanaman herbal Indonesia sebagai immunostimulan, anti-stress dan anti-inflamasi berbasis kekuatan bukti ilmiah dapat dilihat pada Tabel 1. Seluruh penelitian menggunakan teknik *oral consumption* untuk mengevaluasi manfaat komponen polar yang terdapat pada 7 tanaman herbal Indonesia yakni pegagan (*Centella asiatica*), kelor (*Moringa oleifera*), meniran (*Phyllanthus niruri*), sambiloto (*Andrographis paniculata*), ciplukan (*Physalis angulata*), katuk (*Sauropus androgynous*) dan kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*). Data yang dikumpulkan merupakan hasil riset eksperimental terbaru yaitu dalam 10 tahun terakhir).

Tabel 2. Potensi Tanaman Herbal dalam Mengendalikan Stres dan Mencegah Penyakit di Masa Pandemi COVID-19 Berdasarkan Evidence Strength

Tanaman Herbal	Senyawa Bioaktif Polar	Desain Penelitian	Kekuatan Penelitian	Deskripsi	Parameter yang Diukur	Dosis	HED (mg/kg bb)	Hasil	Ref.
<i>Centella asiatica</i> (Pegagan)	Asam asiatat Asiaticoside, pirogalol, quercetin, β-karoten, asam tanat	<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	40 ekor mencit <i>atopic dermatitis</i> (AD) berumur 8 minggu. Mencit AD diinduksi oleh PA (<i>phthalic anhydride</i>) pada bagian kulit punggung atau telinga. Selanjutnya, mencit AD yang sudah terinduksi, diberi treatment ekstrak <i>centella asiatica</i> secara oral pada konsentrasi 0,2% dan 0,4% v/v vs kelompok mencit yang diinduksi PA tanpa treatment dan kelompok kontrol sehat selama 4 minggu	↓TNF-α, ↓IL-1β, ↓IL-4, ↓IL-13 ↑IgE	0,4% ^a 0,2% ^b	- -	Anti-inflamasi Aktivitas imunoglobulin	(Ju Ho <i>et al.</i> , 2018; Kim <i>et al.</i> , 2009; Rahman <i>et al.</i> , 2013)
		<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	40 ekor tikus Sprague-Dawley jantan berumur 6 minggu. Tikus yang terinfeksi DMN (<i>dimethylnitrosamine</i>) diberi treatment oral 100 dan 200 mg/kg bb ekstrak <i>Centella asiatica</i> vs kelompok kontrol yang diberi treatment DMN + <i>distilled water</i> selama 5 hari	↓IL-2, ↓IL-6, ↓IL-10, ↓IL-12	200 mg/kg ^a	32,43	Anti-inflamasi	(Choi <i>et al.</i> , 2016)

Tanaman Herbal	Senyawa Bioaktif Polar	Desain Penelitian	Kekuatan Penelitian	Deskripsi	Parameter yang Diukur	Dosis	HED (mg/kg bb)	Hasil	Ref.
<i>Moringa Oleifera</i> (Kelor)	Mirisetin, quercetin, kaemferol, alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid, antrakuinon, antosianin, tanin, karotenoid	<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	Organ limpa <i>Mus musculus</i> jantan strain Balb/c diambil dan dikultur sebanyak 3×10^6 sel per 48 well cawan kultur dan ditumbuhkan dalam media RPMI 1640 yang berisikan 10% fetal bovine serum (FBS), antibiotik (penisilin & streptomisin), 1% α -CD3, dan 1 μ l 2-merkaptoethanol. Media dicampur dengan 3 dosis ekstrak air <i>Moringa oleifera</i> : 0,1 μ g/ml, 1 μ g/ml, 10 μ g/ml vs 0 μ g/ml sebagai kontrol dan disebarakan ke dalam 48 well cawan kultur, lalu dipanen setelah 4 hari	\uparrow CD4 ⁺ , \uparrow CD8 ⁺ , \uparrow B220 ⁺	10 μ g/ml ^b	-	Imunostimulan	(Rachmawati & Rifa'i, 2014; Matshedisio et al., 2015; Abalaka et al., 2012; Nkechinyere Onyekwere & Felix I., 2014)
		<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	48 ekor tikus wistar jantan dewasa berumur 10 minggu. Treatment: 1. Kelompok tikus diabetes yang diberi treatment oral ekstrak <i>Moringa oleifera</i> pada dosis 250 mg/kg bb vs kelompok kontrol (tikus diabetes tanpa treatment). 2. Kelompok tikus sehat yang diberi treatment oral ekstrak <i>Moringa oleifera</i> pada dosis 250 mg/kg bb vs kelompok kontrol (tikus sehat tanpa treatment) selama 6 minggu	\downarrow IL-6, \downarrow TNF- α	250 mg/kg ^{a,b}	40,54	Anti-inflamasi	(Omodanisi et al., 2017)
		<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	45 ekor kelinci putih berumur 6 minggu. Kelompok kelinci heat stress (kelinci yang ditempatkan pada suhu 28-39°C) + treatment oral ekstrak air <i>Moringa oleifera</i> pada dosis 100 mg/kg bb vs kelompok kontrol dan kelompok heat stress selama 6 minggu	\downarrow TNF- α , \downarrow IFN- γ \downarrow Kortisol	100 mg/kg ^{a,b} 100 mg/kg ^{a,b}	32,43 32,43	Anti-inflamasi Anti-stress	(Abdel-Latif et al., 2018)

Tanaman Herbal	Senyawa Bioaktif Polar	Desain Penelitian	Kekuatan Penelitian	Deskripsi	Parameter yang Diukur	Dosis	HED (mg/kg bb)	Hasil	Ref.
<i>Moringa Oleifera</i> (Kelor)	Mirisetin, quercetin, kaemferol, alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid, antrakuinon, antosianin, tanin, karotenoid	<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	40 ekor tikus wistar jantan. Kelompok tikus yang diberi treatment oral ekstrak air <i>Moringa oleifera</i> pada dosis 20, 40, 60, dan 80 mg/kg bb vs kelompok kontrol (tikus yang diberi 1,0 ml air distilasi) selama 14 hari	↑IgA, ↑IgM, ↑IgG	80 mg/kg ^b	12,97	Aktivitas imunoglobulin	(Ojeka <i>et al.</i> , 2016)
		<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	52 ekor ikan <i>Oreochromis niloticus</i> . Air akuarium diberi perlakuan berupa <i>pemdimethalin</i> (PM) dan ekstrak etanol <i>Moringa oleifera</i> . Jenis perlakuan yang diberikan yaitu ekstrak etanol <i>Moringa oleifera</i> pada dosis 20 ml/30 l air; 0,52 mg PM/l; dan 0,52 mg PM/l + 20 ml/30 l air vs kelompok kontrol sehat selama 28 hari	↓Kortisol	20 ml/30l air ^b	-	Anti-stress	(Hamed & El-Sayed, 2018)
<i>Phyllanthus niruri</i> (Meniran)	Asam galat, quercetin, phyllanthin, hypophyllanthin, niranthin	<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	Kultur splenosit dari organ limpa mencit C57BL/6 betina di suspensi dalam medium RPMI 1640. Media dicampur dengan ekstrak air <i>Phyllanthus niruri</i> dalam konsentrasi bertingkat 12.5, 25, 50, 100, 200 µg/ml vs kelompok kontrol yang tidak distimulasi <i>Phyllanthus niruri</i> (0 µg/ml) dan disebarkan ke dalam 96 well cawan kultur dengan kepadatan 1x10 ⁵ sel/well yang diinkubasi pada suhu 37°C dalam 5% CO ₂	↑CD4 ⁺ , ↑CD8 ⁺ , ↑B220 ⁺	200 µg/ml ^b	-	Imunostimulan	(Nworu <i>et al.</i> , 2010; Zain & Omar, 2018; Muthusamy <i>et al.</i> , 2017)
		<i>Human Study – RCT</i>	<i>Strong</i>	67 pasien TBC (<i>tuberculosis</i>) yang baru didiagnosis dalam rentang umur 15-55 tahun. Sebanyak 34 pasien yang menerima pengobatan kapsul RHZE+PNE dosis 50 mg/kg bb selama 2 bulan vs kelompok pasien kontrol yang menerima pengobatan RHZE+PNE dosis 50 mg/kg bb pada bulan ke-0	↓IL-6, ↓TNF-α	50 mg/kg ^a	50	Anti-inflamasi	(Amin, 2017)

Tanaman Herbal	Senyawa Bioaktif Polar	Desain Penelitian	Kekuatan Penelitian	Deskripsi	Parameter yang Diukur	Dosis	HED (mg/kg bb)	Hasil	Ref.
<i>Andrographis paniculata</i> (Sambiloto)	Andrographolide, neo-andrographolide	Animal Study	Moderate	<i>Mus musculus</i> jantan strain BALB/c berumur 6 minggu. Mencit BALB/c normal (kondisi sehat) diberi treatment ekstrak etanol <i>Andrographis paniculata</i> secara oral dalam dosis 100, 500, 1000 mg/kg bb vs kelompok kontrol (mencit tidak menerima treatment) selama 14 hari	↑CD4 ⁺ , ↑CD8 ⁺ , ↑CD25 ⁺	500 mg/kg ^b	40,54	Imunostimulan	(Qarni & Rifa'i, 2013; Malahubban <i>et al.</i> , 2013; Kumar <i>et al.</i> , 2014)
		Animal Study	Moderate	Tikus C57BL/6 jantan berumur 4 minggu yang diinduksi karsinogen NQO (sel kanker esofagus). Kelompok tikus yang menerima treatment oral <i>Andrographis paniculata hot water extract</i> (APW) pada dosis 1600 mg/kg bb vs kelompok kontrol (tikus yang diinduksi karsinogen, tanpa diobati) selama 21 hari	↓IL-2, ↓IL-10, ↓IL-12, ↓TNF-α	1600 mg/kg ^a	129,73	Anti-inflamasi	(Yue <i>et al.</i> , 2019)
<i>Physalis angulata</i> L. (Ciplukan)	Asam galat, quercetin, routine	Human Study	Strong	21 pasien terinfeksi HTLV-1 yang di diagnosis HAM/TSP (perempuan dan laki-laki berumur 61 tahun). Sel PBMC dari pasien terinfeksi HTLV-1 diobati dengan <i>Physalin</i> F dosis 10 μM dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 18 jam vs kontrol (pasien yang tidak diobati) yang dibiakkan dalam 96-well plate dengan jumlah sel 2x10 ⁵ sel/well pada media RPMI 1640	↓IL-2, ↓IL-6, ↓IL-10, ↓TNF-α, ↓IFN-γ	10 μM ^a	-	Anti-inflamasi	(Pinto <i>et al.</i> , 2016; Frida Susanti <i>et al.</i> , 2015)
		Animal Study	Moderate	16 ekor <i>Mus musculus</i> jantan. Kelompok yang menerima treatment oral ekstrak etanol <i>Physalis minima</i> Linn. + larutan suspensi Na-CMC 1% pada dosis 4%, 8%, 12% b/v vs kontrol (hanya menerima Na-CMC 1% b/v) serta diimunisasi dengan suspensi sel darah merah domba secara intraperitoneal selama 6 hari	↑IgM	12% ^b	-	Aktivitas imunoglobulin	(Effendi & Widiastuti, 2014)

Tanaman Herbal	Senyawa Bioaktif Polar	Desain Penelitian	Kekuatan Penelitian	Deskripsi	Parameter yang Diukur	Dosis	HED (mg/kg bb)	Hasil	Ref.			
<i>Sauropus androgynus</i> (Katuk)	Asam galat	<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	35 ekor mencit BALB/c betina hamil berumur 8 minggu. Kelompok mencit yang terinfeksi <i>S.typhi</i> + treatment ekstrak etanol <i>Sauropus androgynus</i> dosis 37,5; 75; 11,25; 150 mg/kg bb pada PBMC vs kontrol negatif (sehat tanpa infeksi) dan kontrol positif (terinfeksi dan tanpa treatment) selama 18 hari	↑CD4 ⁺	150 mg/kg ^{a,b}	12,16	Imunostimulan	(Djati <i>et al.</i> , 2016; Huda-Faujan <i>et al.</i> , 2015)			
					↑IL-2, ↑IFN- γ	150 mg/kg ^a	12,16	Proliferasi sel imun				
					↑CD68 ⁺ , ↑B220 ⁺	112,5 mg/kg ^{a,b}	9,12	Imunostimulan	(Djati <i>et al.</i> , 2016)			
<i>Orthosiphon stamineus</i> (Kumis Kucing)	Sinensetin, eupatorin, asam rosmarinat	<i>In Vitro</i>	<i>Weak</i>	Kultur Sel: Makrofag murine J774 dibiakkan pada suhu 37°C di media dulbeccos, dipanen dengan trypsin EDTA dan diunggulkan pada 24 well plates. Treatment: Sel J774 yang distimulasi LPS (lipopolisakarida) + Eupatorin dan sinensetin pada dosis masing-masing 50 mg/kg i.p. dan 50 mg/kg i.p. selama 24 jam	↓TNF- α	50 mg/kg	-	Anti-inflamasi	(Laavola <i>et al.</i> , 2012; Klungboonkrong <i>et al.</i> , 2018; Malahubban <i>et al.</i> , 2013; Li <i>et al.</i> , 2020)			
					<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	56 ekor tikus betina <i>Sprague-Dawley</i> . Kelompok tikus yang menerima treatment oral ekstrak etanol <i>Orthosiphon stamineus</i> (OSE) dan ekstrak air <i>Orthosiphon stamineus</i> (OSA) pada dosis 150 dan 300 mg/kg bb vs kelompok SHAM (kontrol sehat) dan OVX (<i>ovariectomized</i>) selama 4 bulan	↓IL-6	150 mg/kg ^{a,b}	24,32	Anti-inflamasi	(Bokhari <i>et al.</i> , 2018)
								<i>Animal Study</i>	<i>Moderate</i>	32 mencit BALB/c betina dengan rentang umur 4-5 minggu. Kelompok mencit yang diinjeksi kultur sel kanker payudara "4T1" + ditreatment eupatorin dalam dosis 5 dan 20 mg/kg bb vs kontrol sehat dan kontrol positif (terinfeksi, tanpa treatment eupatorin) selama 28 hari	↑NK 1.1 ⁺ , ↑CD8 ⁺	20 mg/kg ^a
↓TNF- α , ↓IL-1 β	20 mg/kg ^a	1,62	Anti-inflamasi									

Keterangan: HED = *Human Equivalent Dose*. bb= berat badan. ^aP<0,05 peningkatan signifikan vs kontrol positif (sampel terinfeksi – tanpa treatment). ^bP<0,05 peningkatan signifikan vs kontrol negatif (sampel kontrol sehat). "i.p." = intraperitoneal

PEMBAHASAN

Tanaman Herbal Indonesia

Tanaman herbal Indonesia kaya akan kandungan senyawa bioaktif yang terdapat didalamnya (Tabel 2). Dalam hal ini, ketujuh tanaman herbal mengandung senyawa bioaktif dari kelompok besar golongan flavonoid, triterpenoid, alkaloid, polifenol, terpenoid, fenolik serta trihidroksi lakton. Komponen bioaktif ini akan memberikan kontribusi dalam peningkatan sistem imunitas tubuh dan aktivitas antioksidan (Bala *et al.*, 2017). Studi dari Mancuso *et al.* (2007), disampaikan bahwa antioksidan berpotensi dalam menekan radikal bebas penyebab timbulnya berbagai jenis penyakit, sebab antioksidan mampu memblokir aksi sitokin proinflamasi yang menyebabkan kerusakan oksidatif. Aktivitas antioksidan juga berperan penting dalam mengurangi cedera sel dan disfungsi sel akibat dari gangguan inflamasi atau autoimun (De la Fuente, 2002). Selain itu, senyawa bioaktif mampu bertindak sebagai anti-inflamasi (Rosa *et al.*, 2012).

Tanaman Herbal dan Sel Imunitas

Sistem imunitas berperan dalam mendeteksi adanya patogen asing yang berbahaya menginfeksi tubuh. Dalam hal ini, kerja dari imunoglobulin dan aktivitas sitokin saling berkaitan untuk mempengaruhi kerja dari sistem imunitas. Hasil dari studi review (Tabel 2) menunjukkan bahwa ketujuh tanaman herbal mampu meningkatkan produksi limfosit sel T ($CD4^+$ T cells, $CD8^+$ T cells, $CD25^+$ T cells, dan $CD68^+$ T cells), limfosit sel B dan NK cell. Limfosit sel T $CD4^+$ (T helper cell) berperan penting dalam mempengaruhi jumlah sel nya sendiri dan sel T lain seperti $CD8^+$, $CD25^+$, serta merangsang sel B untuk mengeluarkan antibodi dan mensekresi sitokin IL-2 dan IFN- γ (Bell & Gray, 2003). Selain itu, limfosit sel T $CD8^+$ (T cytotoxic cell) yang diinduksi oleh sel T $CD4^+$ berkontribusi besar dalam menyerang virus. Hal ini dikarenakan, sel T $CD8^+$ akan melepaskan

suatu senyawa kimia sangat toksik yang bersifat mampu untuk melawan virus tersebut. Sel T $CD8^+$ juga dibutuhkan dalam kontrol sitokin proinflamasi serta membantu kerja sel T $CD4^+$ pada saat sel tidak mampu lagi mengontrol antigen yang masuk kedalam tubuh (Christina & Rifa'i, 2014). Selain itu, sel NK 1.1^+ juga berperan penting dalam respon awal imun bawaan (*innate immunity*) serta sel imun adaptif untuk mendeteksi dan melawan patogen asing yang masuk kedalam tubuh (Iwabuchi *et al.*, 2001).

Tanaman Herbal dan Imunoglobulin

Imunoglobulin merupakan salah satu antibodi yang dihasilkan oleh limfosit sel B dan digunakan sistem imun untuk mengidentifikasi dan menetralkan patogen yang masuk kedalam tubuh. Dalam hal ini, herbal *Centella asiatica*, *Moringa oleifera* dan *Physalis angulata* L. memberikan kontribusi peningkatan dari produksi imunoglobulin A (IgA), imunoglobulin E (IgE), imunoglobulin M (IgM) dan imunoglobulin G (IgG). Peningkatan kadar IgA dan IgM berkorelasi baik dengan penyakit autoimun serta individu dengan defisiensi IgA, dimana bersifat sebagai anti-inflamasi (West *et al.*, 1962; Latiff & Kerr, 2007), sedangkan IgG dan IgM merupakan imunoglobulin utama yang terlibat dalam aktivasi komplemen, opsonisasi dan netralisasi racun.

Tanaman Herbal dan Aktivitas Sitokin

Treatment dari ketujuh tanaman herbal Indonesia dalam berbagai studi penelitian (Tabel 2) menunjukkan penurunan aktivitas inflamasi dengan menekan sitokin yang meningkat pada pasien COVID-19 dan depresi. Dalam studi Cheon *et al.* (2018) dan Song *et al.* (2015), disampaikan bahwa IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-21, IL-22, TNF- α dan IFN- γ merupakan sitokin pemicu inflamasi (proinflamasi), sedangkan sitokin yang bertindak sebagai anti-inflamasi yaitu IL-10 dan TGF- β . Pada kondisi normal, IL-2 dibutuhkan tubuh dalam sistem kekebalan

untuk meningkatkan proliferasi sel T dan sel B. IL-2 akan bekerja dengan mengatur komunikasi antar sel untuk mengaktifkan sel lainnya (Krieg *et al.*, 2012) (Roediger *et al.*, 2015). Selain itu, dalam studi Kicielinska & Pajtasz-Piasecka (2014) disampaikan bahwa sitokin anti inflamasi yaitu IL-10 dapat menjadi penghambat makrofag dan sel Th1, tetapi mengaktifkan sel Th2 dan sel limfosit B. Sehingga IL-10 dapat bertindak sebagai immunosupresif sekaligus imunostimulan. Hal ini dikarenakan, sitokin dapat bekerja sebagai pleiotropi, yaitu suatu fenomena dimana satu sitokin memiliki efek beragam pada sel yang berbeda. Selain itu, aktivitas sitokin yang diproduksi oleh satu jenis sel, juga dapat menginduksi produksi sitokin dari jenis sel lain, seperti IL-4 akan menginduksi ekspresi sitokin IL-3, IL-5 dan IL-13 (Lorentz & Bischoff, 2001). Adapun, sitokin proinflamasi yaitu IL-6 penting untuk diminimalisir keberadaannya di dalam tubuh, sebab sitokin IL-6 mampu bertindak sebagai faktor pertumbuhan bagi beberapa sel tumor serta digunakan virus untuk bereplikasi (Tracey & Cerami, 1994).

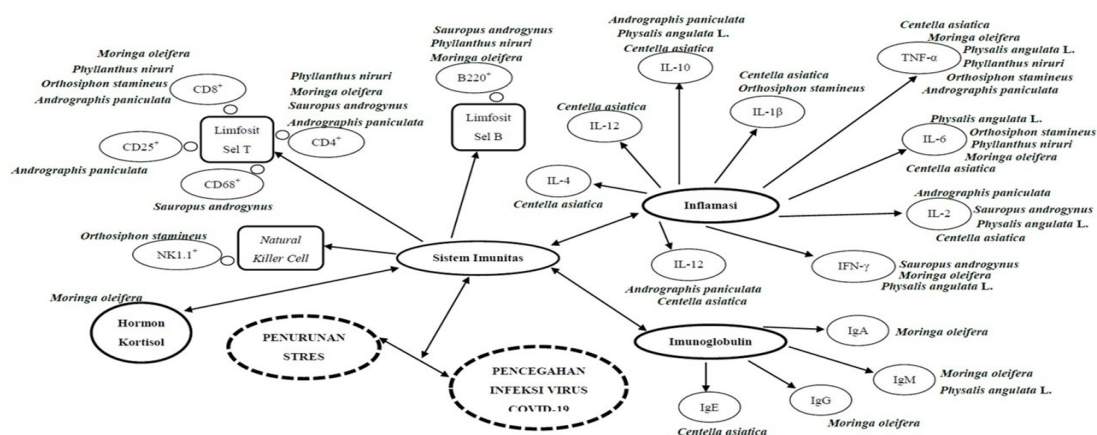
Tanaman Herbal dalam Mengendalikan Stress

Berdasarkan hasil penelitian ini, hanya satu dari tujuh tanaman herbal, yakni daun kelor (*Moringa oleifera*) yang secara signifikan memiliki potensi dalam menurunkan sekresi

hormon kortisol berlebih yang diakibatkan oleh stress (Abdel-Latif *et al.*, 2018; Hamed & El-Sayed, 2018). Penelitian telah dilakukan hingga tingkat *animal study* (kekuatan bukti: *moderate*) dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memberikan bukti ilmiah yang lebih kuat.

Dalam kondisi gangguan psikologis pada individu yang mengalami depresi, terjadi sekresi *Adrenocorticotrophic hormone* yang menyebabkan sekresi berlebih hormon glukokortikoid (kortisol) oleh adrenal (Adam *et al.*, 2017). Sistem saraf pusat, sistem endokrin, dan sistem kekebalan adalah sistem kompleks yang berinteraksi satu sama lain (Glaser *et al.*, 1993). Sekresi kortisol yang berlebihan dapat memicu penurunan sistem kekebalan tubuh (Maydych *et al.*, 2017).

Dapat dilihat pada data Gambar 3., di mana ketujuh dari tanaman hebal Indonesia yang populer digunakan dalam masa pandemi COVID-19 dapat bersifat sebagai imunostimulan (meningkatkan sistem imunitas), imunoglobulin, anti-inflamasi serta anti-stress. Dalam hal ini, kemampuan ketujuh tanaman herbal sangat dipengaruhi oleh peran dari senyawa bioaktif alami yang terkandung didalamnya. Sehingga, hormon kortisol penyebab stres dapat ditekan keberadaannya dan infeksi virus COVID-19 di masa pandemi dapat dikendalikan.



Gambar 3. Graphical Summary: Multidimensi potensi tanaman herbal sebagai pangan fungsional dalam mencegah infeksi virus COVID-19 melalui mekanisme sebagai anti-inflamasi, imunostimulan dan anti-stress

KESIMPULAN DAN SARAN

- Tanaman herbal pegagan (*Centella asiatica*) dan sambiloto (*Andrographis paniculata*) memiliki potensi (kekuatan bukti: *moderate*) sebagai anti-inflamasi dan imunostimulan
- Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) memiliki potensi (kekuatan bukti: *moderate*) sebagai anti-inflamasi, anti-stress dan imunostimulan
- Tanaman meniran (*Phyllanthus niruri*) memiliki potensi (kekuatan bukti: *moderate*) sebagai imunostimulan serta bermanfaat sebagai anti-inflamasi (kekuatan bukti: *strong*) terhadap IL-6 dan TNF- α
- Tanaman ciplukan (*Physalis angulata* L.) memiliki potensi (kekuatan bukti: *moderate*) sebagai immunostimulan serta bermanfaat sebagai anti-inflamasi (kekuatan bukti: *strong*) terhadap IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ
- Tanaman katuk (*Sauropus androgynus*) memiliki potensi (kekuatan bukti: *moderate*) sebagai imunostimulan
- Tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) memiliki potensi (kekuatan bukti: *moderate*) sebagai immunostimulan dan anti-inflamasi

Strategi pencegahan penyakit Covid-19 perlu dilakukan dengan pendekatan yang lebih holistik dengan memperhatikan kesehatan mental dan fisik. Tanaman herbal Indonesia memiliki potensi untuk dapat mempertahankan sistem kekebalan tubuh dan membantu mengendalikan stress. Tanaman herbal dapat dikonsumsi sebagai pangan fungsional.

Saran: penelitian yang masih berada pada tahap *animal study* perlu dilanjutkan ke tahap studi klinis agar dapat memberikan bukti yang lebih kuat.

DAFTAR PUSTAKA

Abalaka, M. E., Y. Daniyan, S., B. Oyeleke, S., & O. Adeyemo, S. (2012). The

Antibacterial Evaluation of Moringa Oleifera Leaf Extracts on Selected Bacterial Pathogens. *Journal of Microbiology Research*, 2(2), 1–4. <https://doi.org/10.5923/j.microbiology.20120202.01>

Abd Razak, N., Yeap, S. K., Alitheen, N. B., Ho, W. Y., Yong, C. Y., Tan, S. W., ... Long, K. (2020). Eupatorin Suppressed Tumor Progression and Enhanced Immunity in a 4T1 Murine Breast Cancer Model. *Integrative Cancer Therapies*, 19. <https://doi.org/10.1177/1534735420935625>

Abdel-Latif, M., Sakran, T., Badawi, Y. K., & Abdel-Hady, D. S. (2018). Influence of Moringa oleifera extract, vitamin C, and sodium bicarbonate on heat stress-induced HSP70 expression and cellular immune response in rabbits. *Cell Stress and Chaperones*, 23(5), 975–984. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0906-1>

Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., & Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 25–41. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018>

Amin, Z. (2017). Faster Sputum Conversion with Addition Phyllanthus niruri Extracts to Standard Anti-Tuberculosis Therapy: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. <https://www.econicon.com/ecprm/pdf/E-CPRM-03-00058.pdf>

Astutik, W., & Kuswati, E. (2014). Efektivitas Pemberian Jus Kulit Manggis Terhadap Kadar Hormon Kortisol Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang Mengalami Stres. *Jurnal Skala Husada*, 11(1), 91–95. <http://www.poltekkes-denpasar.ac.id/files/JSH/V11N1/Windu%20Astutik1,%20Elfi%20Kuswati2%20JSH%20V11N1.pdf>

- Bala, M., Troja, R., & Dalanaj, N. (2017). Antioxidant effects of natural bioactive compounds. *Journal of Hygienic Engineering and Design*, *18*, 59–62. <https://keypublishing.org/jhed/wp-content/uploads/2020/07/04.-Full-paper-Mimoza-Bala.pdf>
- Bell, J., & Gray, D. (2003). Antigen-capturing cells can masquerade as memory B cells. *Journal of Experimental Medicine*, *197*(10), 1233–1244. <https://doi.org/10.1084/jem.20020270>
- Bokhari, R. A., Lau, S. F., & Mohamed, S. (2018). Orthosiphon stamineus (Misai Kucing) ameliorated postmenopausal osteoporosis in rat model. *Menopause*, *25*(2), 202–210. <https://doi.org/10.1097/GME.00000000000000980>
- Cheon, Y. H., Lee, S. G., Kim, M., Kim, H. O., Sun Suh, Y., Park, K. S., ... Lee, S. II. (2018). The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *73*, 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.05.012>
- Choi, M. J., Zheng, H. M., Kim, J. M., Lee, K. W., Park, Y. H., & Lee, D. H. (2016). Protective effects of Centella asiatica leaf extract on dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats. *Molecular Medicine Reports*, *14*(5), 4521–4528. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5809>
- Christina, Y. I., & Rifa'i, M. (2014). Bioactivity of Purple Yam Tuber (*Dioscorea alata* L.) on the Level of CD8+and CD8+CD462L+ T cells and Histology of Liver in BALB/c Mice Model of Digestive Allergy. *The Journal of Experimental Life Sciences*, *4*(2), 27–33. <https://doi.org/10.21776/ub.jels.2014.004.02.01>
- De Bellis, M. D., & Zisk, A. (2014). The Biological Effects of Childhood Trauma. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *23*(2), 185–222. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.01.002>
- De la Fuente, M. (2002). Effects of antioxidants on immune system ageing. *European Journal of Clinical Nutrition*, *56*, S5–S8. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601476>
- Djati, M. S., Dwijayanti, D. R., Nurmamulyosari, L. D., Fuadah, Y., Basyarudin, M., & Jannah, N. (2016). Elephantopus scaber and Sauropus androgynus Regulate Macrophages and B Lymphocyte Cells during Salmonella typhi Infection. *Proceeding The 1st IBSC: Towards The Extended Use Of Basic Science For Enhancing Health, Environment, Energy And Biotechnology*, 42–44. <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/prosiding/article/view/4130/3810>
- Djati, M. S., Dwijayanti, D. R., & Rifa'i, M. (2016). Herbal supplement formula of Elephantopus scaber and Sauropus androgynus promotes IL-2 cytokine production of CD4+T cells in pregnant mice with typhoid fever. *Open Life Sciences*, *11*(1), 211–219. <https://doi.org/10.1515/biol-2016-0029>
- Effendi, N., & Widiastuti, H. (2014). Identifikasi aktivitas imunoglobulin M (Ig.M) ekstrak etanolik daun ceplukan (*Physalis minima* Linn.) pada mencit. *Jurnal Kesehatan*, *7*(2), 353–360. <http://103.55.216.56/index.php/kesehatan/article/view/54/28>
- Frida Susanti, R., Kurnia, K., Vania, A., & Jeremy Reynaldo, I. (2015). Total Phenol, Flavanoid and Antioxidant Activity of *Physalis angulata* Leaves Extract by Subcritical Water Extraction. *Modern Applied Science*, *9*(7), 190. <https://doi.org/10.5539/mas.v9n7p190>
- Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*, *35*(3), 266–271.

- <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
- Gangal, N., Nagle, V., Pawar, Y., & Dasgupta, S. (2020). AIJR Preprints Reconsidering Traditional Medicinal Plants to Combat COVID-19. *Researchgate.Net*, (April), 1–6. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Andrei_Sommer3/publication/341537951_Thymoquinone_shield_and_sword_against_SARS-CoV-2/links/5ec8cdae299bf1c09ad5b703/Thymoquinone-shield-and-sword-against-SARS-CoV-2.pdf
- Glaser R, Pearson GR, Bonneau RH, Esterling BA, Atkinson C, Kiecolt-Glaser JK. (1993). Stress and the memory T-cell response to the Epstein-Barr virus in healthy medical students. *Health Psychol* 12:435–442
- Hamed, H. S., & El-Sayed, Y. S. (2018). Antioxidant activities of Moringa oleifera leaf extract against pendimethalin-induced oxidative stress and genotoxicity in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.). *Fish Physiology and Biochemistry*, 45(1), 71–82. <https://doi.org/10.1007/s10695-018-0535-8>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huda-Faujan, N., Rahim, Z. A., Rehan, M. M., & Ahmad, F. B. H. (2015). Comparative analysis of phenolic content and antioxidative activities of eight Malaysian traditional vegetables. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 19(3), 611–624. <http://ddms.usim.edu.my/bitstream/123456789/16040/1/2015%20-%20MJAS%202015%20COMPARATIV E%20.pdf>
- Iwabuchi, K., Iwabuchi, C., Tone, S., Itoh, D., Tosa, N., Negishi, I., ... Onoé, K. (2001). Defective development of NK1.1+ T-cell antigen receptor $\alpha\beta$ + cells in zeta-associated protein 70 null mice with an accumulation of NK1.1+ CD3-NK-like cells in the thymus. *Blood*, 97(6), 1765–1775. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.6.1765>
- Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. W., & Xia, Z. (2020). Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, 35(5), 1545–1549. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>
- Ju Ho, P., Jun Sung, J., Ki Cheon, K., & Jin Tae, H. (2018). Anti-inflammatory effect of Centella asiatica phytosome in a mouse model of phthalic anhydride-induced atopic dermatitis. *Phytomedicine*, 43, 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.013>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Pemanfaat Obat Tradisional Untuk Pemeliharaan Kesehatan, Pencegahan Penyakit, dan Perawatan Kesehatan. Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan. Diakses dari http://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh_1592367336_716430.pdf/6
- Kicielinska, J., & Pajtasz-Piasecka, E. (2014). The Role of IL-10 in The Modulation of The Immune Response in Normal Conditions and The Tumor Environment. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 68, 879–892. <https://doi.org/10.5604/17322693.1111123>
- Kim, W. J., Kim, J., Veriansyah, B., Kim, J. D., Lee, Y. W., Oh, S. G., & Tjandrawinata, R. R. (2009). Extraction of bioactive components from Centella asiatica using subcritical water. *Journal of Supercritical Fluids*, 48(3), 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2008.11.0>

Klungboonkrong, V., Phoungchandang, S., & Lamsal, B. (2018). Drying of *Orthosiphon aristatus* leaves: Mathematical modeling, drying characteristics, and quality aspects. *Chemical Engineering Communications*, 205(9), 1239–1251. <https://doi.org/10.1080/00986445.2018.1443080>

Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., ... Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>

Krieg, C., Létourneau, S., Pantaleo, G., & Boyman, O. (2012). Erratum: Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2010) 107, (11906-11911) DOI: 10.1073/pnas.1002569107). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(1), 345. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119897109>

Kumar, S., Dhanani, T., & Shah, S. (2014). Extraction of three bioactive diterpenoids from *andrographis paniculata*: Effect of the extraction techniques on extract composition and quantification of three andrographolides using high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 52(9), 1043–1050. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt157>

Laavola, M., Nieminen, R., Yam, M., Sadikun, A., Asmawi, M., Basir, R., ... Moilanen, E. (2012). Flavonoids eupatorin and sinensetin present in *Orthosiphon stamineus* leaves inhibit inflammatory gene expression and STAT1 activation. *Planta Medica*, 78(8), 779–786. <https://doi.org/10.1055/s-0031->

Latiff, A. H. A., & Kerr, M. A. (2007). The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Annals of Clinical Biochemistry*, 44(2), 131–139. <https://doi.org/10.1258/000456307780117993>

Li, S., Li, S. K., Gan, R. Y., Song, F. L., Kuang, L., & Li, H. Bin. (2013). Antioxidant capacities and total phenolic contents of infusions from 223 medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, 51, 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.09.017>

Lorentz, A., & Bischoff, S. C. (2001). Regulation of human intestinal mast cells by stem cell factor and IL-4. *Immunological Reviews*, 179, 57–60. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2001.790106.x>

Malahubban, M., Alimon, A. R., Sazili, A. Q., Fakurazi, S., & Zakry, F. A. (2013). Phytochemical analysis of *Andrographis paniculata* and *Orthosiphon stamineus* leaf extracts for their antibacterial and antioxidant potential. *Tropical Biomedicine*, 30(3), 467–480. http://www.msptm.org/files/467_-480_Malahubban_M.pdf

Mancuso, C., Bates, T. E., Butterfield, D. A., Calafato, S., Cornelius, C., Lorenzo, A. D., ... & Calabrese, V. (2007). Natural antioxidants in Alzheimer's disease. Expert opinion on investigational drugs, 16(12), 1921–1931. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543784.16.12.1921>

Maydych V, Claus M, Dychus N, Ebel M, Damaschke J, Diestel S, et al. (2017). Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function. *PLoS ONE* 12(11): e0188108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188108>

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M.,

- Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mulimani, P. S. (2017). Evidence-based practice and the evidence pyramid: A 21st century orthodontic odyssey. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 152(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.03.020>
- Murad, M. H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). New evidence pyramid. *Evidence-Based Medicine*, 21(4), 125–127. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>
- Muryani, N. M. S. (2020). Pemanfaatan Tanaman Obat Keluarga (TOGA) di Masa Pandemi COVID-19. <https://jayapanguspress.penerbit.org/index.php/JPB/article/view/548/541>
- Muthusamy, A., Sanjay, E. R., Nagendra Prasad, H. N., Radhakrishna Rao, M., Manjunath Joshi, B., Padmalatha Rai, S., & Satyamoorthy, K. (2017). Quantitative Analysis of Phyllanthus Species for Bioactive Molecules Using High-Pressure Liquid Chromatography and Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B - Biological Sciences*, 88(3), 1043–1054. <https://doi.org/10.1007/s40011-017-0839-y>
- Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC4804402/pdf/JBCP-7-27.pdf>
- Nkechinyere Onyekwere, N., & Felix I., N. (2014). Phytochemical, Proximate and Mineral Composition of Leaf Extracts of *Moringa oleifera* Lam. from Nsukka, South-Eastern Nigeria. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9(1), 99–103. <https://doi.org/10.9790/3008-091699103>
- Nworu, C. S., Akah, P. A., Okoye, F. B. C., Proksch, P., & Esimone, C. O. (2010). The effects of Phyllanthus niruri aqueous extract on the activation of murine lymphocytes and bone marrow-derived macrophages. *Immunological Investigations*, 39(3), 245–267. <https://doi.org/10.3109/08820131003599585>
- Ojeka, S., Obia, O., & Dapper, D. (2016). Effect of Acute Administration of Aqueous Leaf Extract of *Moringa oleifera* on Immunoglobulin levels in Wistar Rats. *European Journal of Medicinal Plants*, 14(4), 1–7. <https://journalejmp.com/index.php/EJMP/article/view/14194/26075>
- Omodanisi, E. I., Aboua, Y. G., Oguntibeju, O. O., & Lamuela-Raventós, R. M. (2017). Assessment of the anti-hyperglycaemic, anti-inflammatory and antioxidant activities of the methanol extract of *moringa oleifera* in diabetes-induced nephrotoxic male wistar rats. *Molecules*, 22(4), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules22040439>
- Pinto, L. A., Meira, C. S., Villarreal, C. F., Vannier-Santos, M. A., De Souza, C. V. C., Ribeiro, I. M., ... Grassi, M. F. R. (2016). Physalin F, a seco-steroid from *Physalis angulata* L., has immunosuppressive activity in peripheral blood mononuclear cells from patients with HTLV1-associated myelopathy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 79, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.01.041>
- Qarni, U. A. Q., & Rifa'i, M. (2013). Uji Aktifitas Biologis Fraksi Ethanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Terhadap Perubahan Kuantitatif Sel T

- Regulator Pada Mencit BALB/c (*Mus musculus*). *Jurnal Biotropika*, 1(5), 201–205.
<https://biotropika.ub.ac.id/index.php/biotropika/article/download/182/155>
- Rachmawati, I., & Rifa'i, M. (2014). In Vitro Immunomodulatory Activity of Aqueous Extract of *Moringa oleifera* Lam. Leaf to the CD4 +, CD8+ and B220+ Cells in *Mus musculus*. *The Journal of Experimental Life Sciences*, 4(1), 15–20.
<https://doi.org/10.21776/ub.jels.2014.004.01.03>
- Rahman, M., Hossain, S., Rahaman, A., Fatima, N., Nahar, T., & Uddin, B. (2013). Antioxidant Activity of *Centella asiatica* (Linn .) Urban : Impact of Extraction Solvent Polarity. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(6), 27–32.
https://www.phytojournal.com/vol1Issue6/Issue_march_2013/7.pdf
- Roediger, B., Kyle, R., Tay, S. S., Mitchell, A. J., Bolton, H. A., Guy, T. V., ... Weninger, W. (2015). IL-2 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function during pulmonary inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6), 1653-1663.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.043>
- Rosa, F. T., Zulet, M. Á., Marchini, J. S., & Martínez, J. A. (2012). Bioactive compounds with effects on inflammation markers in humans. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 63(6), 749–765.
<https://doi.org/10.3109/09637486.2011.649250>
- Schmidt, F. M., Lichtblau, N., Minkwitz, J., Chittka, T., Thormann, J., Kirkby, K. C., ... Himmerich, H. (2014). Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *Journal of Psychiatric Research*, 55(1), 29–34.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.021>
- Setiyono, A., Prasetyo, B., & Maramis, M. (2015). Pengaruh Tingkat Stres dan Kadar Kortisol dengan Jumlah Folikel Dominan pada Penderita Infertilitas yang Menjalani Fertilisasi Invitro. *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 23(3), 128.
<https://doi.org/10.20473/mog.v23i3.2078>
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., ... Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*, 76(February), 71–76.
<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
- Tracey, K. J., & Cerami, A. (1994). Tumor necrosis factor: A pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annual Review of Medicine*, 45, 491–503.
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.45.1.491>
- Triandini, I. G. A. A. H., Isviyanti, I., Gumangsari, N. M. G., & Hidayati, D. (2020). Sosialisasi Budidaya Toga Di Lahan Terbatas Dengan Vertical Garden Untuk Menunjang Primary Health Care Dalam Upaya Pencegahan Covid-19 Di Lingkungan Bendega. *SELAPARANG Jurnal Pengabdian Masyarakat Berkemajuan*, 4(1), 594.
<https://doi.org/10.31764/jpmb.v4i1.3378>
- West, C. D., Hong, R., & Holland, N. H. (1962). Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. *The Journal of Clinical Investigation*, 41(11), 2054–2064.
<https://doi.org/10.1172/JCI104663>
- Xiang, Z., Liu, J., Shi, D., Chen, W., Li, J., Yan, R., ... Yang, Z. (2020). Glucocorticoids improve severe or critical covid-19 by activating ace2 and reducing il-6 levels. *International Journal of Biological Sciences*, 16(13), 2382–2391.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.47652>
- Yashin, A., Yashin, Y., Xia, X., & Nemzer, B. (2017). Antioxidant activity of spices

- and their impact on human health: A review. *Antioxidants*, 6(3), 1–18. <https://doi.org/10.3390/antiox6030070>
- Yue, G. G. L., Li, L., Lee, J. K. M., Kwok, H. F., Wong, E. C. W., Li, M., ... Lau, C. B. S. (2019). Multiple modulatory activities of *Andrographis paniculata* on immune responses and xenograft growth in esophageal cancer preclinical models. *Phytomedicine*, 60(January), 152886. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152886>
- Zain, S. N. D. M., & Omar, W. A. W. (2018). Antioxidant activity, total phenolic content and total flavonoid content of water and methanol extracts of *phyllanthus* species from Malaysia. *Pharmacognosy Journal*, 10(4), 677–681. <https://doi.org/10.5530/pj.2018.4.111>