

Scoping Review: Pengaruh Terapi Herbal pada Pasien Tuberkulosis Sebagai Antioksidan dan Imunomodulator

Diemas Abdurrahman^{*}, Wida Purbaningsih, Tryando Batara

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*diemasabdurrahman@gmail.com, widapurbaningsih@gmail.com, tryando.bhatara@gmail.com

Abstract. Tuberculosis (TB) is still a health problem in Indonesia and around the world. Traditional medicine, including herbal medicine, has been recommended by WHO for the maintenance of public health, prevention, and treatment of diseases, especially chronic diseases, one of which is TB. Several studies have stated that the role of antioxidants and immunomodulators in herbs is important for TB patients as a complementary therapy. This study aims to determine the effect of giving herbs to TB patients as antioxidants and immunomodulators. The research was conducted using the Scoping Review method by searching for articles from the Pubmed, Science Direct, ProQuest, and Springerlink databases. obtained 892 articles, then the inclusion criteria were carried out so that the number of articles obtained was 3 articles. The results stated in the first article stated that *Withania somnifera* was able to increase CD4 and CD8, the second article showed gingerol could reduce TNF-alpha and MDA levels, and the third article showed green tea could reduce NO production levels. The conclusion from the three studies is that herbal therapy is able to increase CD4 and CD8, reduce TNF-alpha levels, and reduce NO production levels.

Keywords: *Phytotherapy, Tuberculosis, Antioxidant, Immunomodulator.*

Abstrak. Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah Kesehatan di Indonesia dan di dunia. Pengobatan tradisional termasuk obat herbal telah direkomendasikan oleh WHO untuk pemeliharaan Kesehatan masyarakat, pencegahan, dan pengobatan penyakit terutama penyakit kronis salah satu nya adalah TB. Beberapa penelitian menyebutkan peranan antioksidan dan imunomodulator pada herbal penting bagi pasien TB sebagai terapi komplementer. penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian herbal pada pasien TB sebagai antioksidan dan imunomodulator. Penelitian dilakukan dengan metode Scoping Review dengan pencarian artikel yang berasal dari database Pubmed, Science Direct, Pro Quest, dan Springerlink. Didapatkan 892 artikel, kemudian dilakukan kriteria inklusi sehingga jumlah artikel yang didapat adalah 3 artikel. Hasil pada artikel pertama menyebutkan bahwa *Withania somnifera* mampu meningkatkan CD4 dan CD8, pada artikel kedua menunjukkan gingerol dapat menurunkan Level TNF alpha dan MDA, dan pada artikel ketiga menunjukkan Green tea dapat menurunkan level produksi NO. Kesimpulan dari ketiga penelitian tersebut adalah terapi herbal mampu meningkatkan CD4 dan CD8, mampu menurunkan level TNF alpha, dan mampu menurunkan level produksi NO.

Kata Kunci: *Terapi Herbal, Tuberkulosis, Antioksidan, Imunomodulator.*

A. Pendahuluan

Tuberkulosis adalah suatu penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia dan di dunia. Tuberkulosis menjadi salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Kematian akibat TB mengalahkan angka kematian karena *Human Immunodeficiency Virus (HIV)/Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)*.¹ Asia Tenggara dan Afrika menyumbang hampir sekitar 70% dari keseluruhan TB global.² Terdapat delapan negara penyumbang dua pertiga dari total kasus TB global, dan salah satu nya adalah negara Indonesia yaitu sebesar 8,5%.

Pengobatan dan penanganan menjadi tatalaksana suatu kasus TB di Fasilitas Pelayanan Kesehatan, pengawasan kepatuhan menelan obat, pemantauan kemajuan pengobatan, dan hasil pengobatan. Pelacakan kasus mangkir menjadi salah satu tata laksana kasus TB. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tuberkulosis menjadi acuan untuk tata laksana kasus TB.³ Masalah dasar dalam pengobatan TB adalah lamanya terapi yang diperlukan untuk penyembuhan.⁴ lamanya terapi yang diperlukan untuk penyembuhan dapat memberikan reaksi merugikan yang dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan.⁵ beberapa efek samping, termasuk gejala gastrointestinal, gangguan fungsi hati, dan insufisiensi ginjal sering mempengaruhi kepatuhan pasien, yang tidak kondusif untuk hasil pengobatan.⁶

Infeksi M.tb sangat bergantung pada beberapa faktor seperti faktor genetik host, genetik bakteri, status Kesehatan tubuh, dan gizi dari host.⁷ Pada saat peradangan paru, Reactive Oxygen Species (ROS) akan meningkat dikarenakan adanya suatu phagocytic Respiratory Burst, Reactive Oxygen Species dapat menginduksi suatu mekanisme kerusakan jaringan dikarenakan radikal bebas yang menyebabkan banyak kejadian patologis dinamakan Lipid Peroxidation (LP). Tumor Necrosis Factor (TNF) juga memainkan banyak peran dalam respon imun dan patologis pada TB. Proses inflamasi membuat ROS meningkat, menyebabkan suplementasi antioksidan menjadi penting karena dapat menurunkan ROS sebagai radikal bebas yang dapat berbahaya bagi tubuh.⁸

Penggunaan obat tradisional termasuk obat herbal telah direkomendasikan oleh WHO untuk pemeliharaan Kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit degeneratif, kanker dan pengobatan penyakit kronis yang salah satu nya adalah penyakit TB. penggunaan obat herbal secara umum lebih aman dibanding penggunaan obat modern karena obat herbal memiliki efek samping yang relatif kecil.⁹

Peranan antioksidan pada obat herbal sangat penting untuk mencegah stres oksidatif dan mencegah berbagai etiologi penyakit.¹⁰ Antioksidan banyak terdapat pada tanaman herbal. Suplementasi tanaman herbal dapat meningkatkan status anti inflamasi dan antioksidan.¹¹ beberapa obat herbal memiliki zat yang bersifat anti-inflamasi dan antioksidan yang baik untuk tubuh.¹² Pada penelitian Sahebkar disebutkan bahwa Herbal mampu untuk menurunkan ekspresi TNF dalam tubuh.¹⁵ Salah satu senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan adalah senyawa flavonoid, dikatakan dalam sebuah penelitian senyawa flavonoid dapat menangkap secara langsung radikal bebas dengan cara menyumbang atom hidrogen.¹³

Imunomodulator pun tidak kalah penting dengan antioksidan karena imunomodulator dapat menstimulasi, mensupresi atau memodulasi sistem imun baik itu bawaan maupun adaptif sehingga apabila tubuh terkena suatu infeksi maka sistem imun akan mempunyai pertahanan yang dapat mencegah dampak buruk dari adanya suatu patologis. Sumber imunomodulator selain bisa ditemukan di obat atau bahan sintesis nampaknya banyak terdapat pula pada bahan alami atau herbal.¹⁴

Menurut WHO definisi herbal adalah tanaman yang bagian daun, bunga, buah, biji, batang, kayu, kulit kayu, akar, rimpang atau bagian lain dari tanaman tersebut memungkinkan seluruhnya untuk terfragmentasi. Sedangkan pengobatan herbal adalah penggunaan obat untuk mengurangi, menghilangkan penyakit atau menyembuhkan seseorang dari penyakit dengan menggunakan bagian-bagian dari tanaman seperti biji, bunga, daun, batang, dan akar yang kemudian diolah menjadi obat herbal.¹⁵

Indonesia merupakan negara yang kaya akan aneka ragam tumbuhan. Hal ini dikarenakan Indonesia memiliki iklim yang berbeda dibanding negara-negara yang lain yaitu mempunyai iklim yang tropis. Tanaman herbal yang dikenal memiliki efek samping yang

rendah baru-baru ini digunakan untuk upaya pengobatan penyakit, mengurangi penggunaan obat kimia, dan untuk mengurangi efek samping dari penggunaan obat kimia. Adapun untuk macam-macam herbal yang ada di Indonesia dapat dibagi menjadi tiga bagian yaitu tanaman berbuah, tanaman berbunga, serta rempah-rempah. Contoh untuk tanaman herbal berbuah adalah belimbing, mengkudu, papaya, alpukat, dan jeruk nipis. Contoh untuk tanaman herbal berbunga adalah kumis kucing dan kemuning. Contoh untuk tanaman herbal rempah-rempah adalah kunyit, kayu manis, jintan hitam, jahe, temulawak, kapulaga, dan kencur. Tiga bagian herbal tersebut dapat mengobati berbagai jenis penyakit seperti penyakit ginjal, diabetes, asam urat, tuberkulosis, kanker, dan jantung.¹⁶

Tumbuhan yang mengandung senyawa seperti fenol, flavonoid, dan kurkuminoid memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Antioksidan adalah sekelompok bahan kimia yang melindungi system biologis dari efek yang berpotensi berbahaya dari proses atau reaksi oksidatif. Selain dapat mengurangi senyawa radikal bebas, antioksidan dapat meningkatkan daya tahan tubuh dengan meningkatkan efektivitas sel darah putih dalam menjaga sistem kekebalan tubuh.¹⁷ Diharapkan dengan memperkuat sistem kekebalan tubuh, dapat mengurangi kerentanan terhadap berbagai penyakit, salah satu nya adalah penyakit TB. Maka dari itu peneliti ingin mengetahui bahwa terapi herbal dapat berpengaruh pada pasien TB sebagai antioksidan dan imunomodulator. Dari sini peneliti melakukan scoping review mengenai pengaruh terapi herbal pada pasien tuberkulosis sebagai antioksidan dan imunomodulator.

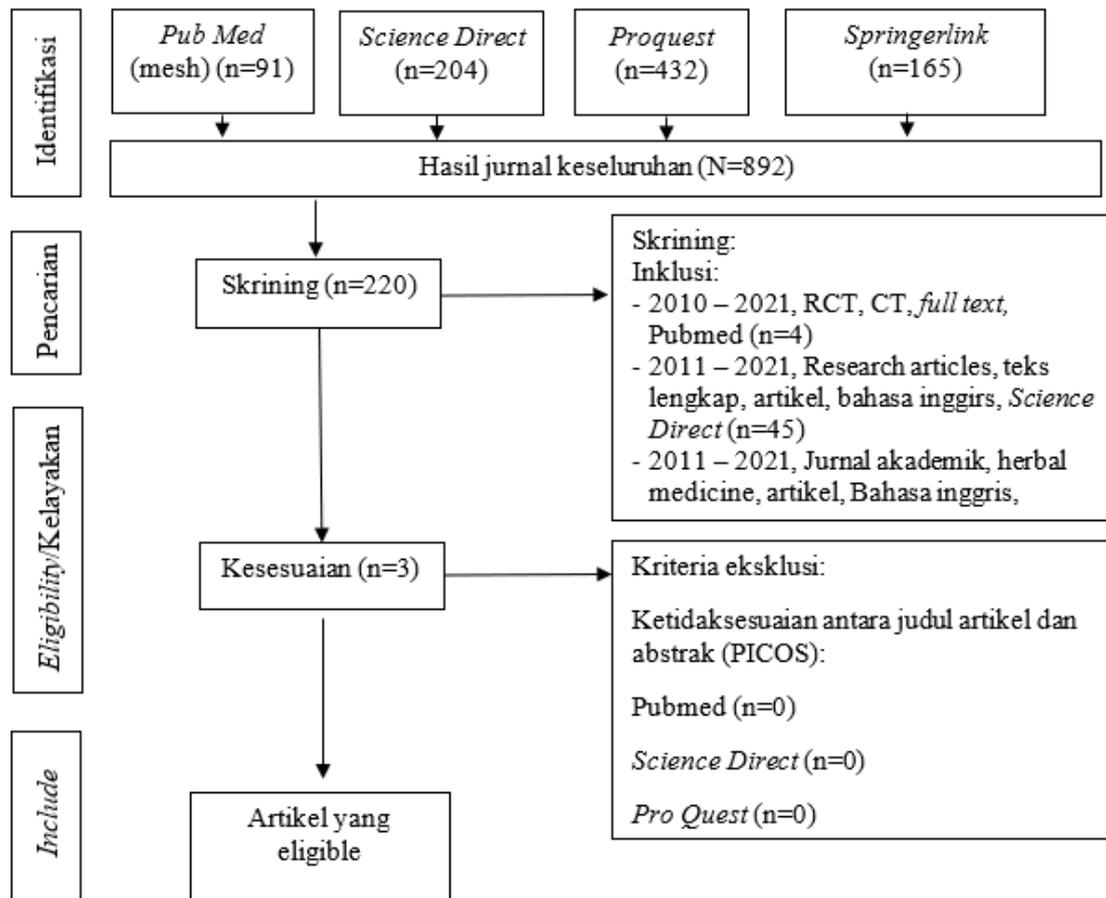
B. Metodologi Penelitian

Pencarian artikel dilakukan pada empat database, yaitu PubMed, Science direct, Proquest, dan Springerlink. Terdapat kriteria inklusi dan terdapat perbedaan keywords pada masing masing database (Tabel 1). Kriteria inklusi diantaranya Artikel penelitian yang telah diterbitkan (publish) pada jurnal internasional yang berkaitan dengan permasalahan penelitian, dari empat database yaitu dari pubmed, science direct, proquest dan springerlink dengan kata kunci pengaruh terapi herbal pada tuberkulosis sebagai antioksidan dan imunomodulator. Artikel penelitian diterbitkan dimulai 2010 – 2021. Artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (full text) dan Artikel berbahasa Inggris. Untuk Populasi yang akan dimasukkan dari penelitian ini adalah pasien TB untuk Intervensi dari penelitian ini adalah terapi herbal, untuk Comparationnya pasien yang tidak diberikan terapi herbal dan *outcome* pada penelitian ini adalah peningkatan CD4 dan CD8, dan penurunan level Tumor Necrosis Factor alpha (TNF Alpha), Nitric Oxide (NO), dan Malondialdehid (MDA).

Tabel 1. keyword pada database

Database: Keywords dan Query		
PubMed.[Mesh]	Keyword :	("Phytotherapy"[Mesh]) AND "Tuberculosis"[Mesh]
Science Direct	Keyword:	phytotherapy AND tuberculosis AND antioxidant OR imunomodulator
Proquest	Keyword :	phytotherapy AND tuberculosis AND antioxidant OR imunomodulator
Springerlink	Keyword :	phytotherapy AND tuberculosis AND antioxidant OR imunomodulator

Hasil pencarian artikel-artikel dari ketiga database tersebut disaring mengikuti alur PRISMA yang tertera



Gambar 1. Tahapan Pencarian dan Seleksi Artikel hingga Menjadi Artikel yang Di-review

Jumlah pencarian artikel pada database tersebut sebanyak 892 artikel. Setelah melalui penyaringan dengan kriteria inklusi didapatkan 220 artikel setelah dilakukan kriteria eksklusi terdapat duplikasi sebanyak 16 artikel. Artikel eligible dipilih berdasar atas kriteria patient, intervention, comparison, outcome, and study (PICOS).

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil *scoping Review* (pengaruh terapi herbal pada pasien tuberkulosis sebagai antioksidan dan imunomodulator) disajikan dalam tabel berikut.

N o	Judul Tahun Lokasi	Tujuan	Jumlah respon den Desain peneliti an	Interven si	Metode pengukura n	Teknik analisis	Hasil
1	<i>Comparative study of effect of Withania somnifera as an</i>	Mengetahui efek Withania somnifera pada pasien terdiagnosis TB	60 total subjek; <i>Randomized Control Trial</i> (RCT)	Partisipan dibagi menjadi dua grup intervensi, yaitu	Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan Hemoglobin, Red	Analisis dan representasi grafis dari data dilakukan dengan perangkat lunak statistik tervalidasi GraphPad	- Selama 12 minggu penelitian berlangsung terdapat

<p><i>adjuvant to DOTS in patients of newly diagnosed sputum smear positive pulmonary tuberculosis; 2018; India.</i></p>	<p>sebagai adjuvan</p>	<p>grup satu diberikan kapsul ekstrak <i>Withania somnifera</i> root 500 mg 2x1 selama 12 minggu dan grup control diberi placebo selama 12 minggu, kedua grup sama-sama diberikan pengobatan standar TB.</p>	<p>Blood Cell (RBC), White Blood Cell (WBC) counts, CD4, CD8, Serum Glutamic-pyruvic transaminase (SGPT), Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase (SGOT), dan asam urat pada minggu 0 sampai minggu ke 12.</p>	<p>StatMate 2.00 (http://www.graphpad.com). <i>Unpaired student's t-test</i> digunakan untuk memperkirakan perbedaan kadar parameter pada kedua kelompok sebelum dan setelah 30 hari perlakuan.</p>	<p>peningkatan kadar CD4 pada kelompok intervensi yang meningkat sekitar 42.32% dan pada kelompok kontrol meningkat 20.18% . - Selama 12 minggu penelitian kadar CD8 pada kelompok intervensi meningkat sekitar 47.97% dan pada kelompok kontrol meningkat sekitar 27.25% . - Sehingga dapat disimpulkan</p>
--	------------------------	--	--	---	--

							bahwa CD4 dan CD8 pada kelompok intervensi lebih meningkat dibandingkan dengan kelompok kontrol
2	<i>Anti-inflammatory and antioxidant effect of ginger in tuberculosis</i> ; 2016; India	Menginvestigasi efek anti-inflamasi dan antioksidan zingiber officinale pada pasien tuberkulosis	69 total subjek, RCT	Partisipan dibagi menjadi dua grup intervensi, yaitu grup satu diberikan kapsul ekstrak Zingiber officinale 500 mg 2x1 dan grup control diberi placebo selama 12 minggu. Kedua kelompok sama-sama diberikan pengobatan TB standar	Pada penelitian dilakukan pemeriksaan <i>serum TNF-alpha, serum feritin, dan malondialdehyde (MDA) level</i>	Uji-t Student berpasangan dan tidak berpasangan digunakan penilaian statistik dengan menggunakan SPSS versi 12 untuk menentukan nilai pretreatment dan setelah perawatan pada kelompok studi. Nilai dinyatakan sebagai mean \pm SD dan p 0,05 signifikan. Uji-t Student tidak berpasangan digunakan untuk memperkirakan perbedaan kadar parameter pada kedua kelompok sebelum dan setelah 30 hari perlakuan.	- Level TNF alpha pada awal sebelum penelitian yaitu 54.82 pg/mL pada kelompok intervensi dan 60.45 pg/mL pada grup placebo. Setelah dilakukan penelitian selama 12 minggu diketahui untuk level TNF alpha

	menuru n menjadi 47.60 pg/mL pada grup interve nsi dan menjadi 54.09 pg/mL pada grup placebo . Didapat kesimp ulan untuk level TNF alpha pada grup interve nsi lebih menuru n dibandi ng grup plasebo . - Level MDA pada awal sebelu m peneliti an yaitu 5.18 nmol/m L pada kelomp ok interve nsi dan 3.62 nmol/m L pada grup placebo
--	--

						<p>Setelah dilakukan penelitian selama 12 minggu diketahui untuk level MDA menurun menjadi 3.62 nmol/mL pada grup intervensi dan menjadi 4.54 nmol/mL pada grup placebo.</p> <p>Didapat kesimpulan untuk level MDA pada grup intervensi lebih menurun dibanding grup placebo.</p>	
3.	<i>Effect of green tea extract (catechins) in</i>	Menginvestigasi green tea extract (catechins) dalam	200 total subjek. <i>Clinical Trial</i> (CT)	Pada penelitian ini semua pasien diberi	Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan pada	Analisis data dilakukan dengan menggunakan Student's t-test. Nilai $P \leq 0.05$	- NO pada penelitian ini diketahui grup

<i>reducin g oxidativ e stress seen in patients of pulmon ary tubercul osis on DOTS Cat I regimen ; 2010; India</i>	mereduksi stress oksidatif pada pasien tuberkulosis	regimen kategori 1 terapi tuberkulosis termasuk isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol. 100 pasien secara acak akan mendapatkan catechin 500 mikrogram dengan OAT, diberi 3 kali selama seminggu, sedangkan kelompok kontrol diberikan placebo yang berisi 500 mikrogram pati dengan OAT 3 kali seminggu.	parameter antioksidan atau radikal bebas dengan menggunakan <i>High-performance liquid chromatography (HPLC)</i> berupa, LP, NO, <i>Catalase</i> , <i>Glutathione Peroxidase (GPx)</i> , <i>Super Oxidase Dismutase (SOD)</i> , <i>Glutathione (GSH)</i> .	dianggap signifikan.	intervensi pada hari ke-0 terdapat 31.79 µm/ml, pada satu bulan penelitian terdapat 29.97 µm/ml, dan pada empat bulan penelitian terdapat 28.40 µm/ml. hal ini dapat disimpulkan bahwa terdapat penurunan level NO pada pasien tuberkulosis yang diberikan intervensi <i>catechins</i> .
---	---	--	--	----------------------	--

Pada ketiga artikel tersebut menunjukkan bahwa satu artikel menunjukkan adanya efek herbal sebagai imunomodulator pada pasien tuberkulosis yaitu penelitian Kumar dkk.¹⁸ yang meneliti tentang efek *Withania somnifera* pada pasien tuberkulosis dengan hasil terdapat peningkatan kadar CD4 dan CD8, dua artikel menunjukkan efek herbal sebagai antioksidan yaitu penelitian Kulkarni dkk yang meneliti efek ekstrak jahe pada pasien tuberkulosis dengan hasil MDA yang menurun, dan penelitian Agarwal dkk.¹⁹ yang meneliti tentang efek Green tea (cetachin) pada pasien tuberkulosis dengan hasil LP dan NO yang menurun.

Didapatkan pada penelitian Kumar dkk (2016) bahwa *Withania somnifera* mampu untuk menjadi imunomodulator pada pasien tuberkulosis dengan dibuktikan oleh data yang menunjukkan bahwa CD4 dan CD8 terdeteksi meningkat secara signifikan, pada kelompok intervensi sekitar 42.32% CD4 mengalami peningkatan. hal ini lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol yang meningkat hanya sekitar 20.18%.¹⁸ ini selaras dengan penelitian Mikolai dkk yang dilakukan secara In Vivo. Pada penelitian tersebut menunjukkan peningkatan jumlah dan aktivasi dari CD4 dan CD8 sebagai efek imunomodulator yang berasal dari *Withania somnifera*. Hal ini memungkinkan menyebabkan *withania somnifera* memiliki mekanisme efek terhadap peningkatan produksi T helper 1 (Th1) yang diketahui bermanfaat untuk melawan bakteri dan virus.²⁰ Dengan adanya mekanisme tersebut menunjukkan bahwa *withania somnifera* mampu menurunkan gejala batuk, demam, sakit badan serta gejala TBC lainnya dengan diikuti dengan perubahan parameter imunologi seperti peningkatan kadar CD4 dan CD8 pada pasien dengan pemberian *Withania somnifera*.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kulkarni dkk (2016) menunjukkan bahwa zingiber officinale mampu menurunkan secara lebih *TNF alpha* dan MDA pada grup intervensi dibandingkan grup placebo. Konsentrasi serum MDA, yang menunjukkan pengukuran LP dalam tubuh mencerminkan adanya suatu stres oksidatif, MDA secara signifikan ditemukan lebih tinggi pada pasien TB yang menandakan bahwa pasien TB mengalami stres oksidatif.⁸ Gingerol merupakan senyawa yang banyak terdapat pada jahe yang dapat menjadi suatu antioksidan yang berasal dari herbal. hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Lin dkk.²³ (2014) yang menyatakan bahwa gingerol dapat menjadi senyawa antioksidan dengan mekanisme transfer atom hidrogen yang diuji dengan DPPH sehingga spesies yang bersifat reaktif tersebut dapat menjadi suatu spesies yang tidak bersifat reaktif.²³ Menurut penelitian Pizzino dkk.²² (2017) Peningkatan reaktif oksigen dapat meningkatkan proses inflamasi sistemik atau kronis.²² Ini dikarenakan aktivasi berbagai kinase yang melibatkan jalur dan faktor transkripsi seperti Nuclear Faktor kappa-B (NF-kB) dan Activator Protein 1 (AP-1) sehingga penurunan reaktif oksigen dapat mencegah suatu peradangan yang bersifat sistemik atau kronis.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Agarwal dkk.¹⁹ (2010) menunjukkan bahwa ekstrak *Green tea (Catechins)* memiliki efek sebagai antioksidan pada pasien tuberkulosis. Hal ini dibuktikan dengan suatu penurunan pada produksi NO dan LP pada grup intervensi catechins sedangkan diperlihatkan bahwa peningkatan produksi NO dan LP terjadi pada pasien dalam grup placebo.¹⁹ Catechins merupakan golongan senyawa polifenol yang banyak terdapat pada *green tea*. Hasil pada penelitian Agarwal dkk selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Bernatoniene dkk.²¹ (2018) bahwa catechin memiliki efek antioksidan dengan dua mekanisme yaitu mekanisme langsung dan tidak langsung. Mekanisme langsung dengan cara mengambil langsung radikal bebas dan mekanimse tidak langsung menginduksi antioksidan, menghinhibisi enzim pro-oksidan, dan memproduksi enzim antioksidan dan enzim detoksifikasi fase II.²¹ Hal tersebut membuktikan bahwa *Green tea (Catechin)* memiliki efek antioksidan dengan dibuktikan dengan radikal bebas berupa LP dan NO yang menurun pada grup intervensi catechin.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka diperoleh beberapa kesimpulan diantaranya adalah sebagai berikut:

1. Kesimpulan umum: Berdasarkan hasil pencarian artikel yang telah di-review, tiga artikel menunjukkan bahwa terdapat pengaruh herbal pada pasien tuberkulosis sebagai antioksidan dan imunomodulator.

2. Kesimpulan khusus: Terdapat pengaruh efek imunomodulator pada pasien tuberkulosis setelah pemberian akar *Withania somnifera*. Senyawa terbanyak yang terdapat pada *withania somnifera* adalah lignan. *Withania somnifera* diberikan dengan dosis 500 mg 2x1 selama 12 minggu didapatkan hasil akhir yaitu peningkatan kadar CD4 dan CD8. Terdapat pengaruh efek antioksidan pada pasien tuberkulosis setelah pemberian herbal ekstrak *Zingiber officinale*, senyawa yang terbanyak dalam herbal tersebut yaitu gingerol. Ekstrak *zingiber officinale* diberikan pada pasien dengan dosis 500 mg 2x1 selama 12 minggu didapatkan hasil penurunan *TNF alpha* dan MDA. Terdapat pengaruh efek antioksidan pada pasien tuberkulosis setelah pemberian herbal ekstrak Green tea, senyawa terbanyak dalam herbal tersebut adalah catechin lalu diberikan pada pasien dengan dosis 500 mikro gram diberikan sebanyak tiga hari dalam satu minggu selama tiga bulan dengan hasil penurunan LP dan NO.

Acknowledge

Penulis ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Dr. Wida Purbaningsih, dr., M.Kes. dan kepada Tryando Bhatara, dr., M.Kes. yang telah meluangkan waktu serta tenaganya dalam membantu penulis untuk menyelesaikan penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] WHO. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva; 2020.
- [2] MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, Maloney S, Floyd K. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets — 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019 Mar 22 [cited 2021 Feb 1];68(11):263–6. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6811a3.htm?s_cid=mm6811a3_w
- [3] Sari M. TERAPI TUBERKULOSIS. *J Med Utama*. 2021;03(01):1571–5. Available from: <http://www.jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/318>
- [4] Connolly LE, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Why is long-term therapy required to cure tuberculosis? *PLoS Med*. 2007;4(3):435–42.
- [5] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472–7.
- [6] Lv X, Tang S, Xia Y, Wang X, Yuan Y, Hu D, et al. Adverse Reactions Due to Directly Observed Treatment Strategy Therapy in Chinese Tuberculosis Patients: A Prospective Study. *PLoS One*. 2013;8(6):1–8.
- [7] Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, dkk. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 3 [cited 2021 Feb 10];216(suppl_6):S629–35. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/216/suppl_6/S629/4589582
- [8] Kulkarni RA, Deshpande AR. Anti-inflammatory and antioxidant effect of ginger in tuberculosis. *J Complement Integr Med*. 2016;13(2):201–6.
- [9] Sari LORK. Pemanfaatan Obat Tradisional Dengan Pertimbangan Manfaat Dan Keamanannya. *Pharm Sci Res*. 2006;3(1):1–7.
- [10] Asri Werdhasari. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *J Biomedik Medisiana Indones*. 2014;3(2):59–68.
- [11] Jalali M, Mahmoodi M, Moosavian SP, Jalali R, Ferns G, Mosallanezhad A, dkk. The effects of ginger supplementation on markers of inflammatory and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phyther Res*. 2020;34(8):1723–33.
- [12] Redi Aryanta IW. MANFAAT JAHE UNTUK KESEHATAN. *Widya Kesehat* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2021 Feb 13];1(2):39–43. Available from: <https://ejournal.unhi.ac.id/index.php/widyakesehatan/article/view/463>

- [13] Srinivasan K. Ginger rhizomes (*Zingiber officinale*): A spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition*. 2017;5(1):18–28.
- [14] Kedokteran J, Nafis I, Lestari IC, Artikel H. Potensi Herbal Sebagai Immunomodulator the Potential of Herbs As Immunomodulators. *J Kedokt Ibnu Nafis* [Internet]. 2020;9(2):33–44. Available from: <https://ojsfkuisu.com/index.php/ibnunafis/article/view/85>
- [15] World Health Organization (WHO). Annex 1: WHO guidelines on good herbal processing practices for herbal medicines. WHO Tech Rep Ser No 1010 [Internet]. 2018;81–152. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23449en/s23449en.pdf>
- [16] Darnita Y, Toyib R, Kurniawan Y. Penerapan Metode K-Means Clustering Pada Aplikasi Android Pada Tanaman Obat Herbal. *Pseudocode*. 2020;7(2):105–14.
- [17] Arifin B, Ibrahim S. Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *J Zarah*. 2018;6(1):21–9.
- [18] Kumar R, Rai J, Kajal NC, Devi P. Comparative study of effect of *Withania somnifera* as an adjuvant to DOTS in patients of newly diagnosed sputum smear positive pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2018;65(3):246–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2017.05.005>
- [19] Agarwal A, Prasad R, Jain A. Effect of green tea extract (catechins) in reducing oxidative stress seen in patients of pulmonary tuberculosis on DOTS Cat I regimen. *Phytomedicine* [Internet]. 2010;17(1):23–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.019>
- [20] Mikolaj J, Erlandsen A, Murison A, Brown KA, Gregory WL, Raman-Caplan P, et al. In Vivo effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on the activation of lymphocytes. *J Altern Complement Med*. 2009;15(4):423–30.
- [21] Bernatoniene J, Kopustinskiene DM. The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress. *Molecules*. 2018;23(4):1–11.
- [22] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
- [23] Lin J, Li X, Chen L, Lu W, Chen X, Han L, et al. Protective effect against hydroxyl radical-induced DNA damage and antioxidant mechanism of [6]-gingerol: A chemical study. *Bull Korean Chem Soc*. 2014;35(6):1633–8.
- [24] Ramandhita, Adila Putri, Hanum, Listy (2021). Efek Antikanker Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) pada Kultur Sel Kanker Hepar (HepG2). 1(2). 130-133.