

TINJAUAN PUSTAKA

Potensi Ekstrak Daun Ruku-Ruku (*Ocimum tenuiflorum*) Terenkapsulasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Agen Terapi Meningitis Berbasis Bahan Alam

Rahmadini Aulia¹, Rauza Sukma Rita²

1.Program Studi S1 Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia; 2.Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Korespondensi: Rauza Sukma Rita; Email: rauzasukmarita@med.unand.ac.id; 081267123395

Abstrak

Tujuan: untuk menganalisis kandungan daun ruku-ruku sebagai agen terapi meningitis. **Metode:** Pencarian tinjauan naratif ini dilakukan melalui tiga basis data yaitu Pubmed, *Science Direct*, dan Google Scholar dengan kata kunci "Meningitis", "*Ocimum tenuiflorum*", "Nanopartikel", dan "Kitosan". **Hasil:** Ruku-ruku mengandung asam ursolat yang berperan pada regulasi katepsin yang berhubungan dengan keparahan meningitis. Kandungan flavonoid ruku-ruku berfungsi sebagai antiinflamasi. **Kesimpulan:** Ruku-ruku berpotensi sebagai agen terapi alternatif meningitis berbasis bahan alam.

Kata kunci: meningitis; *Ocimum tenuiflorum*; sitokin proinflamasi; nanopartikel; kitosan

Abstract

Objective: to analyze the content of ruku-ruku leaves as a therapeutic agent for meningitis. **Methods:** A search for this narrative review was conducted through three databases, namely Pubmed, *Science Direct*, and Google Scholar with the keywords "Meningitis", "*Ocimum tenuiflorum*", "Nanoparticles", and "Chitosan". **Results:** Ruku-ruku contains ursolic acid which plays a role in cathepsin regulation which is related to the severity of meningitis. The content of ruku-ruku flavonoids functions as an anti-inflammatory. **Conclusion:** Ruku-ruku has potential as an alternative therapy agent for meningitis based on natural ingredients.

Keywords: meningitis; *Ocimum tenuiflorum*; proinflammatory cytokines; nanoparticles; chitosan

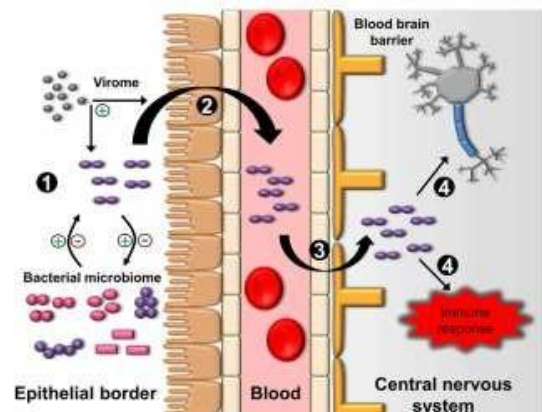
PENDAHULUAN

Meningitis merupakan salah satu penyakit yang menimbulkan permasalahan serius pada kesehatan masyarakat di beberapa negara dan berdampak luas terhadap kualitas hidup, sosial, ekonomi, bahkan dapat berujung pada kematian. Menurut *World Health Organization*, lebih dari 1,2 juta kasus meningitis bakteri diperkirakan terjadi di seluruh dunia setiap tahunnya.¹ Penderita meningitis yang meninggal akibat meningitis di Indonesia pada tahun 2016 mencapai 4.313 orang dari 78.018 kasus.² Angka tersebut menjadikan Indonesia sebagai negara dengan kasus dan tingkat kematian tertinggi di Asia Tenggara akibat meningitis. Insiden dan tingkat fatalitas kasus meningitis bervariasi menurut wilayah, negara, patogen, dan kelompok usia. Tanpa pengobatan, tingkat fatalitas kasus dapat mencapai 70 persen, bahkan satu dari lima orang yang selamat dari meningitis dapat mengalami gejala sisa permanen termasuk gangguan pendengaran, kecacatan neurologis, atau kehilangan anggota badan.³

Meningitis digambarkan sebagai suatu peradangan yang terjadi pada lapisan yang membungkus jaringan otak dan sumsum tulang belakang. Meningitis terjadi disebabkan organisme seperti bakteri, virus, dan jamur. Gambaran klinis yang muncul pada penderita meningitis seperti lesu, hipertermia, anoreksia, sakit kepala, gangguan frekuensi dan irama pernapasan, munculnya tanda-tanda rangsangan meningeal seperti kaku kuduk dan regiditas umum.⁴ Meningitis juga mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial yang ditandai dengan penurunan kesadaran, muntah proyektil (menyembur), dan kejang. Berbagai kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan

otak yang parah dan berakibat fatal pada 50% kasus jika tidak diobati.³

Penyebab paling umum dari meningitis adalah bakteri *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza*, dan *Hemolytic streptococcus*.⁴ Organisme-organisme ini adalah patogen pada saluran pernapasan yang menyebar antarmanusia melalui droplet. Setelah sampai di tubuh manusia, patogen tersebut menginvasi mukosa nasofaring dan orofaring, yang dikenal sebagai *pharyngeal carriage*. Selanjutnya, patogen penyebab meningitis dapat masuk dan menginvasi aliran subarachnoid dalam berbagai cara, yaitu melalui lintasan mukosa dan aliran darah ke struktur sekitar meningen, menginvasi nervus perifer dan kranial.^{3,4} Adanya invasi patogen ke subarachnoid akan mengaktifasi sistem imun. Sel darah putih, komplemen, dan immunoglobulin akan bereaksi dan menyebabkan produksi sitokin. Selain itu, invasi ini juga dapat mengakibatkan gangguan aliran cairan serebrospinal, dan kerusakan neuron.⁵ Mekanisme patogenesis meningitis ditunjukkan oleh gambar 1.



Gambar 1. Patogenesis meningitis.⁶

Sulitnya pelaksanaan sosialisasi dan edukasi, rendahnya kesadaran masyarakat terhadap pola hidup sehat, dan beberapa kontroversi terhadap vaksinasi meningitis menjadi faktor penghambat terlaksananya

upaya preventif sehingga diperlukan upaya represif dalam mengatasi kasus meningitis yang terjadi. Upaya represif untuk penanganan meningitis diberikan sesuai dengan penyebabnya. Pada meningitis disebabkan oleh bakteri yang sering terjadi, diberikan antibiotik seperti ceftriaxone, benzylpenicilin, vancomycin, dan trimethoprim, serta obat golongan dexamethason.⁷ Meskipun pengobatan modern dan perawatan klinis ditingkatkan, meningitis bakteri masih menjadi masalah yang belum terselesaikan dalam kedokteran klinis dibuktikan dengan angka kematian yang terjadi masih mencapai 34%.⁴ Hal ini diakibatkan pemberian antibiotik dan dexamethason terasa belum memberikan dampak optimal serta menjadi kurang efektif dilihat dari efek samping yang ditimbulkannya.

Berdasarkan beberapa penelitian, efek samping dari antibiotik bisa membahayakan karena dampaknya, mulai dari gangguan pencernaan, kerusakan jaringan ikat, gangguan jantung, reaksi alergi, infeksi jamur, hingga resistensi antibiotik.⁷⁻⁹ Adapun pada penggunaan dexamethason jangka pendek bisa mengakibatkan sakit lambung, mual dan muntah, sakit kepala, nafsu makan meningkat, sulit tidur dan gelisah. Pasien yang menggunakan dexamethasone jangka panjang akan menyebabkan terjadinya moon face (wajahnya bengkak seperti bulan), terjadi peningkatan kadar gula darah, tekanan darah meningkat, tulang keropos (osteoporosis), daya tahan tubuh menjadi turun sehingga rentan terhadap infeksi.^{3,4,10} Oleh karena itu, dibutuhkan solusi alternatif agen terapi berbasis bahan alam untuk meningkatkan efektivitas dan meminimalisir efek samping dari pengobatan meningitis. Hal ini bertujuan untuk membuka sudut pandang baru dalam penatalaksanaan

dalam mengatasi masalah meningitis di Indonesia dan di dunia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan secara tinjauan naratif. Pencarian literatur dilakukan melalui tiga database yaitu *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan yaitu "Meningitis", "*Ocimum tenuiflorum*", "Nanopartikel", dan "Kitosan". Kriteria inklusi penelitian ini yaitu artikel tersedia dalam *fulltext* dalam rentang tahun 2011 sampai dengan 2021. Kriteria inklusi penelitian ini apabila artikel tidak tersedia dalam *fulltext*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peran Katepsin terhadap Meningitis

Katepsin adalah protease lisosom yang paling banyak dan terutama ditemukan di kompartemen endo/lisosom asam. Katepsin memainkan peran penting dalam degradasi protein intraseluler, metabolisme energi, dan respon imun.¹¹ Dalam respon imun, katepsin berpartisipasi dalam pemrosesan antigen dan mendegradasi beberapa protease dan kemokin untuk mempertahankan homeostasis seluler. Namun demikian, katepsin ekstraseluler sebagian besar diregulasi dalam keadaan patologis dan terlibat dalam berbagai penyakit termasuk kanker dan penyakit neurovaskular. Pada berbagai keadaan patologi, terjadi disfungsi regulasi katepsin.¹² Sintesis dan aktivitas katepsin yang dideregulasi telah dikaitkan dengan beberapa penyakit termasuk sindrom metabolik, kanker, dan penyakit saraf inflamasi.¹¹ Katepsin diketahui mengaktifkan dan/atau mendegradasi beberapa protein neuron penting, dengan demikian katepsin terlibat

secara penting dalam gangguan neurodegeneratif.^{11,13} Misalnya, katepsin D memainkan peran penting dalam homeostasis sel saraf, disfungsi katepsin D menyebabkan gangguan proteolisis protein target seperti huntingtin, -synuclein, tau, lipofuscin, dan apoE pada gangguan neurologi pada pasien Alzheimer dan Parkinson.¹¹ Dalam cairan serebrospinal, enzim proteolitik, salah satunya katepsin, diyakini memiliki peran penting dalam inisiasi dan perkembangan penyakit saraf inflamasi.¹³ Oleh karena itu, upaya untuk menghambat aktivitas katepsin diyakini sebagai salah satu tatalaksana terapi yang bisa dilakukan untuk mengurangi keparahan pada pasien meningitis.

Aktivitas Sitokin Proinflamasi pada Meningitis

Meningitis merupakan kondisi infeksi serius pada sistem saraf pusat (SSP) dan dirangsang oleh respon inflamasi bakteri host yang memiliki peran penting dalam patogenesisnya.¹³ Elemen terpenting dari respon ini adalah sitokin, terutama *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 beta), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), dan interleukin-10 (IL-10), yang memiliki aktivitas antiinflamasi.^{14,15} Produksi sitokin di SSP memicu kaskade mediator inflamasi. Adanya peningkatan produksi sitokin dapat menyebabkan beberapa perubahan fisiologis, yaitu peningkatan permeabilitas *Blood Brain Barrier* (BBB), perubahan aliran darah serebral, peningkatan perlekatan leukosit ke endothelium kapiler, serta peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS).¹⁴

Adanya peningkatan permeabilitas *Blood Brain Barrier* serta perubahan aliran darah serebral dapat menyebabkan tekanan perfusi aliran darah turun dan

terjadi iskemia. Hal ini dapat membuat perubahan pada komposisi serta aliran cairan serebrospinal. Gangguan pada serebrospinal, perlekatan leukosit ke endothelium kapiler, serta peningkatan ROS dapat menyebabkan kerusakan neuron, peningkatan tekanan intrakranial (penyebab utama terjadinya stroke), dan edema.^{14,15} Kerusakan neuronal terutama disebabkan oleh metabolit yang bersifat sitotoksik dan adanya iskemia neuronal. Akibatnya, terjadi perburukan manifestasi klinis berupa demam, kaku kuduk, perubahan status mental, kejang, atau defisit neurologis fokal.¹³⁻¹⁵ Oleh karena itu, upaya untuk mengurangi respon sitokin proinflamasi yang terjadi juga diyakini sebagai salah satu tatalaksana terapi yang bisa dilakukan untuk mengurangi perburukan kondisi pada pasien meningitis.

Ekstraksi Daun Ruku-Ruku (*Ocimum tenuiflorum*) sebagai Upaya Menghambat Aktivitas Katepsin dan Mengurangi Respon Sitokin Proinflamasi pada Meningitis

Indonesia adalah negara yang kaya akan tumbuh-tumbuhan. Dalam hutan tropis Indonesia diperkirakan terdapat 30.000 jenis tumbuhan. Diduga dari jumlah tersebut sekitar 9.600 jenis diketahui berkhasiat sebagai obat. Pemanfaatan sumber daya alam sebagai terapi alternatif meningitis bisa ditemukan pada tumbuhan ruku- ruku (*Ocimum tenuiflorum*) yang berasal dari keluarga lamiaceae (gambar 1).^{6,16} Tumbuhan ini berasal dari sebagian wilayah India dan Asia Tenggara yang sekarang dapat dijumpai dengan mudah di seluruh pelosok Indonesia, terutama di daerah Sumatera, Sumbawa, dan sekitarnya. Pada sejarahnya, daun ruku-ruku dikenal dalam pengobatan India untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit

seperti malaria, bronkitis, maag, dan lain-lain.^{17,18,19} Selain itu, bagian daun ruku-ruku juga dimanfaatkan oleh masyarakat khususnya Minangkabau, Sumatera Barat, sebagai bumbu pelengkap makanan untuk memperkuat dan menambah cita rasa, bahkan sebagai kunci kelezatan hidangan tradisional seperti gulai kakap, gulai tunjang, asam padeh, pangek ikan mas, hingga ikan bakar. Namun, sebagian besar masyarakat belum mengetahui komponen kimia yang terkandung dalam daun ruku-ruku sehingga pemanfaatannya dalam bidang kesehatan masih kurang optimal.

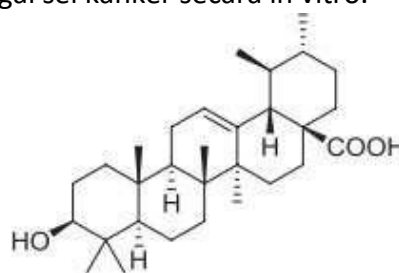


Gambar 2. Daun Ruku-Ruku (*Ocimum tenuiflorum*).¹⁶

Berdasarkan proses histologis dan metabolisme tingkat seluler yang terjadi, pengembangan alternatif terapi meningitis dapat diarahkan untuk menghambat aktivitas katepsin dan mengurangi respon sitokin antiinflamasi yang menyebabkan perburukan kondisi pada pasien meningitis. Penghambatan aktivitas katepsin yang memodulasi evolusi penyakit dan respons imunologis dilakukan sebagai upaya menurunkan kadar sitokin dikaitkan dengan perjalanan klinis yang lebih baik dan peradangan otak yang lebih sedikit pada pasien meningitis.¹⁹

Komponen kimia kompleks dari *Ocimum tenuiflorum* seperti *asam rosmarinic*, *eugenol*, *carvacrol*, *asam ursolat*, *asam oleanolic*, *carvacrol*, *linalool*, dan *apigenin* menunjukkan aktivitas farmakologis seperti antijamur, antioksidan, dan antikanker.¹⁷ Asam ursolat

(3-beta-3-hydroxy-urs-12-en-28-oic-acid) dengan struktur kimia triterpenoid pentasiklik (gambar 3) sebagai metabolit sekunder dari *Ocimum tenuiflorum* memiliki manfaat sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektif, nefroprotektif, pelindung jantung, antidiabetes, dan antivirus.^{17,18} Selain itu, agen antitumor yang lebih kuat dapat diturunkan dari asam ursolat karena sangat efektif dalam mengurangi pertumbuhan berbagai sel kanker secara in vitro.¹⁸



Gambar 3. Struktur kimia asam ursolat¹⁸

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Szulc et.al pada tahun 2020 tentang inhibitor katepsin, didapatkan data bahwa asam ursolat merupakan salah satu inhibitor efektif katepsin.¹⁶ Asam ursolat bisa ditemukan pada berbagai tumbuhan dan tanaman herbal. Pada hasil uji senyawa metabolit sekunder, ditemukan kandungan asam ursolat yang tinggi pada ruku-ruku.

Berdasarkan hasil uji fitokimia, didapatkan bahwa tanaman ruku-ruku positif terhadap tes flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin.¹⁹ Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antibakteri yang sangat baik diberikan kepada penderita meningitis. Studi terbaru menunjukkan bahwa flavonoid dapat menghambat enzim pengatur atau faktor transkripsi yang penting untuk mengendalikan mediator yang terlibat dalam peradangan.^{20,21} Flavonoid juga dikenal sebagai antioksidan kuat yang berpotensi untuk mengurangi kerusakan jaringan atau fibrosis. Akibatnya,

banyak penelitian *in vitro* dan pada model hewan telah menemukan bahwa flavonoid memiliki potensi untuk menghambat perkembangan penyakit inflamasi.²¹ Oleh karena itu, dengan melimpahnya kandungan flavonoid pada tumbuhan ruku-ruku, tumbuhan ini dapat dijadikan solusi agen terapi untuk mengurangi keparahan pada pasien meningitis.

Formulasi Nanoenkapsulasi Kitosan Sebagai Sistem Penghantaran Ekstrak Ruku-Ruku (*Ocimum tenuiflorum*)

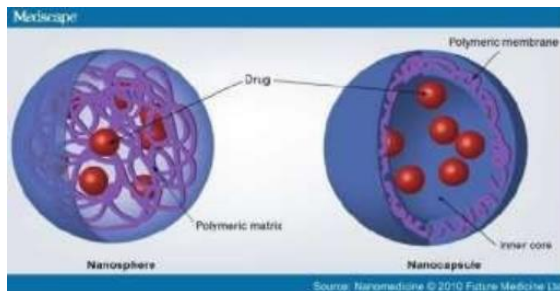
Berbagai senyawa metabolit yang terkandung dalam ekstrak daun ruku-ruku sangat bermanfaat dan berpotensi dijadikan agen terapi pada pasien meningitis. Namun, karakter lipofilik dari ekstrak daun ruku-ruku membatasi bioavailabilitas oral dan farmakokinetiknya sehingga mengurangi efektivitasnya. Untuk mengatasi keterbatasan ini, diperlukan suatu sediaan yang dapat meningkatkan absorpsi dan bioekivalensi dalam tubuh, salah satunya adalah dengan membuat sediaan nanopartikel. Pada pengembangan sediaan nanopartikel terhadap senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan, terdapat kendala yang berhubungan dengan stabilitas zat aktif. Oleh karena itu, diperlukan sebuah sistem penghantaran yang secara efektif dapat berperan dalam terapi yakni formulasi nanoenkapsulasi. Nanoenkapsulasi merupakan teknologi yang digunakan untuk mengenkapsulasi zat atau bahan yang mengacu untuk pengemasan senyawa bioaktif dalam skala nano.²² Enkapsulasi adalah proses dimana partikel kecil pada material inti dikemas dalam sebuah dinding untuk membentuk kapsul. Keunggulan menggunakan sistem penghantaran nanoenkapsulasi diantaranya dapat meningkatkan bioavailabilitas oral, mengurangi dosis yang dibutuhkan, menjaga stabilitas dan

melindungi zat aktif dari kerusakan akibat kondisi asam pada lambung, meningkatkan efikasi, serta memudahkan distribusi senyawa di saluran gastrointestinal.²³

Adapun langkah formulasi yang dilakukan secara umum meliputi dua tahap, yaitu pembuatan ekstrak daun ruku-ruku dan proses nanoenkapsulasi. Pertama, daun segar tanaman ruku-ruku (*Ocimum tenuiflorum*) dikumpulkan dan dilakukan sortir basah, dibersihkan dari debu dan pengotor lain yang melekat pada permukaan helai daun menggunakan air. Setelah itu, dilakukan sortir kering, serta dilakukan pengecilan ukuran daun untuk memperbesar luas permukaannya. Daun basah kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 60° C selama 48 jam. Kemudian, daun diubah bentuknya menjadi serbuk dan dilakukan pengayakan untuk mendapatkan serbuk halus yang homogen. Selanjutnya, proses ekstraksi dilakukan dengan ethanol 80%, dengan proses maserasi selama 24 jam dan dilakukan remaserasi tiga kali. Setelah dimaserasi, etanol dievaporasi hingga diperoleh ekstrak kental daun ruku-ruku.

Hasil ekstraksi tersebut selanjutnya dijadikan nanopartikel. Tahapan pertama, disiapkan amilum yang dilarutkan dalam akuades hangat, diaduk dengan magnetic stirrer dan didiamkan selama satu malam pada suhu ruang. Ekstrak yang telah diencerkan ditambahkan ke dalam bubur amilum dan kitosan sebagai pembentuk nanopartikel, lalu dilakukan homogenisasi dengan homogenizer hingga terbentuk dispersi nanopartikel padat dan homogen.²² Hasil dispersi selanjutnya diultrasonifikasi dan dikeringkan dengan *spray dryer*. Hasil serbuk kering nanopartikel ekstrak daun ruku-ruku dalam bentuk *nanocapsule* (gambar 4), kemudian dilakukan kontrol kualitas berupa deteksi

identifikasi dan karakterisasi untuk mengetahui efektivitasnya.



Gambar 4. Struktur *Nanosphere* dan *Nanocapsule*²³

Potensi pemanfaatan ekstrak daun ruku-ruku sebagai terapi berbasis bahan alam merupakan salah satu bentuk pengembangan produk herbal dengan memanfaatkan kekayaan alam Indonesia. Sediaan yang dianjurkan untuk formulasi nanoenkapsulasi ekstrak daun ruku-ruku adalah bentuk kapsul keras sehingga lebih mudah diaplikasikan secara oral. Kombinasi kandungan dan sistem pengantaran ekstrak daun ruku-ruku merupakan formulasi yang memiliki hubungan sinergis dengan terapi meningitis sehingga diharapkan dapat menjadi solusi untuk mengatasi permasalahan efek samping terapi farmakologis yang lebih berat. Selain itu, bahan baku yang mudah didapat dan proses pembuatan yang tidak rumit dilakukan menjadikan formulasi ini sebagai solusi dari permasalahan obat-obatan yang relatif mahal sehingga tidak dapat atau sulit dijangkau oleh masyarakat dengan keadaan ekonomi menengah ke bawah. Selain sebagai terapi meningitis menuju

Indonesia sehat, pengembangan nanoenkapsulasi ekstrak daun ruku-ruku juga diharapkan menjadi solusi untuk menurunkan angka impor obat dalam rangka menuju kemandirian bahan baku obat nasional.

SIMPULAN

Ekstrak daun ruku-ruku (*Ocimum tenuiflorum*) mengandung berbagai zat aktif seperti asam rosmarinic, eugenol, carvacrol, asam ursolat, asam oleanolic, carvacrol, linalool, dan apigenin yang berperan sebagai antioksidan, antijamur, antikanker, antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektif, nefroprotektif, antidiabetes, dan antivirus. Pada meningitis, terjadi disregulasi protease lisosom, katepsin, yang dapat dihambat dengan pemberian ekstrak daun ruku-ruku yang mengandung asam ursolat. Pengembangan nanoenkapsulasi ekstrak daun ruku-ruku diharapkan menjadi solusi inovatif agen terapi meningitis menuju Indonesia sehat dan kemandirian bahan baku obat nasional.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alshahrani WA. Effectiveness of Steroids in the Treatment of Bacterial Meningitis in Adults: Narrative Review. *Int J Med*. 2020 ;7(1): 7-10.
2. Kementerian Kesehatan RI. Panduan Deteksi dan Respon Penyakit Meningitis Meningokokus. 2019.

3. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol*. 2021 34(3):386–95.
4. Brouwer MC, Van de Beek D. Bacterial Meningitis. *Int Encycl Public Heal* [Internet]. 2021 Dec 8 [cited 2022 Jul 24];21–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470351/>
5. Hoegen T, Tremel N, Klein M, Angele B, Wagner H, Kirschning C, et al. The NLRP3 Inflammasome Contributes to Brain Injury in Pneumococcal Meningitis and Is Activated through ATP-Dependent Lysosomal Cathepsin B Release. *J Immunol*. 2011 Nov 15;187(10):5440–51.
6. Janowski AB, Newland JG, Heyderman R, Leib S. From the microbiome to the central nervous system, an update on the epidemiology and pathogenesis of bacterial meningitis in childhood. *F1000Research* 2017: 6(F1000 Faculty Rev):86: 1-10.
7. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016; 352(6285): 544–545.
8. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. *Pharm Ther*. 2015;40(4): 277-283.
9. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(6):229–41.
10. Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol*. 2021;894: 1-5.
11. Perlenfein TJ, Murphy RM. A mechanistic model to predict effects of cathepsin B and cystatin C on β -amyloid aggregation and degradation. *J Biol Chem*. 2017;292(51): 21071–21082
12. Yadati T, Houben T, Bitorina A, Shiri-Sverdlov R. The Ins and Outs of Cathepsins: Physiological Function and Role in Disease Management. *Cells*. 2020;9(1679):1-26
13. Huang S, Thomsson KA, Jin C, Alweddi S, Struglics A, Rolfson O, et al. Cathepsin g Degrades Both Glycosylated and Unglycosylated Regions of Lubricin, a Synovial Mucin. *Sci Reports*. 2020;;10(1):1–12.
14. What is the role of cytokines in the pathogenesis of meningitis? [Internet]. [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/232915-10695/what-is-the-role-of-cytokines-in-the-pathogenesis-of-meningitis>
15. Sulik A, Kroten A, Wojtkowska M, Oldak E. Increased Levels of Cytokines in Cerebrospinal Fluid of Children with Aseptic Meningitis Caused by Mumps Virus and Echovirus 30. *Scand J Immunol*. 2014 ;79(1):68–72.
16. Aggarwal A, Mali RR. Ocimum tenuiflorum – A Medicinal Plants with its versatile uses. *Int. J Rec. Adv. Sci. Tech.*, 2015; 2(2):1-10
17. Do Nascimento PGG, Lemos TLG, Bizerra AMC, Arriaga AMC, Ferreira DA, Santiago GMP, et al. Antibacterial and Antioxidant Activities of Ursolic Acid and

- Derivatives. *Molecules*. 2014; 19: 1317-1327
18. Sharan S, Sarin NB, Mukhopadhyay K. Elicitor-mediated enhanced accumulation of ursolic acid and eugenol in hairy root cultures of *Ocimum tenuiflorum* L. is age, dose, and duration dependent. *South African J Bot*. 2019 Aug 1;124:199–210.
19. Nagai A, Murakawa Y, Terashima M, Shimode K, Umegae N, Takeuchi H, et al. Cystatin C and cathepsin B in CSF from patients with inflammatory neurologic diseases. *Neurology*. 2000 Dec 26;55(12):1828–32.
20. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem*. 2019:299.
21. Sankhalkar S, Vernekar V. Quantitative and Qualitative Analysis of Phenolic and Flavonoid Content in *Moringa oleifera* Lam and *Ocimum tenuiflorum* L. *Pharmacognosy Res*. 2016; 8(1):16–21.
22. Pradhan N, Singh S, Ojha N, Shrivastava A, Barla A, Rai V, et al. Facets of Nanotechnology as Seen in Food Processing, Packaging, and Preservation Industry. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-17
23. Sahandi Zangabad P, Karimi M, Mehdizadeh F, Malekzad H, Ghasemi A, Bahrami S, et al. Nanocaged Platforms: Modification, Drug Delivery and Nanotoxicity Opening Synthetic Cages to Release the Tiger: Nanocages for Drug Delivery. *Nanoscale*. 2017; 9(4): 1356–1392