

## Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia Lam*) terhadap Kadar CRP pada Tikus Wistar Model Kontusio Pulmonum

Aufa Muhammad Nadhif<sup>1\*</sup>, M.T. Kamaluddin<sup>2</sup>, Theodorus<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

Email : aufamn99@gmail.com

### Abstrak

Daun jati Belanda merupakan tanaman dengan kandungan flavonoid dan fenol yang cukup tinggi. Kedua kandungan zat tersebut dapat memberikan efek antioksidan yang baik untuk proses pengobatan kontusio pulmonum. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun jati Belanda terhadap kadar CRP pada tikus wistar model kontusio pulmonum. Penelitian dilakukan secara in vivo. Hewan uji tikus jantan galur Wistar (n=25) dibagi menjadi lima kelompok yang tiap kelompok terdiri dari lima tikus. Tikus diinduksi kontusio pulmonum dengan cara dijatuhkan beban dari ketinggian tertentu, setelah itu diambil darahnya untuk diperiksa kadar CRP sebelum perlakuan. Tikus diberi perlakuan sesuai dengan kelompok selama 48 jam, lalu diambil darahnya untuk diperiksa kadar CRP sebelum perlakuan menggunakan ELISA. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 25. Pemberian ekstrak daun jati Belanda menunjukkan hasil yang signifikan dalam menurunkan kadar CRP pada semua kelompok dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pemberian ekstrak daun jati Belanda (*Guazuma ulmifolia Lam*) efektif menurunkan kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum.

**Kata kunci:** Ekstrak Daun Jati Belanda, *In Vivo*, Kadar CRP, Kontusio Pulmonum

### Abstract

**The Efficacy of *Guazuma ulmifolia Lam* Leaf Extract on CRP Levels in Rat with Pulmonary Contusion.** *Guazuma ulmifolia Lam* is a plant with high flavonoid and phenol content. Both of these substances can provide antioxidant effects that are good for the treatment of pulmonary contusions. The aim of the study was to determine the efficacy of *Guazuma ulmifolia Lam* leaves extract on CRP levels in Wistar rats in pulmonary contusion models. In vivo study, pre-post-test only has been done in Animal House Faculty of Medicine Sriwijaya University in the period from November to December 2019. There were 25 male Wistar strain rats and divided into five groups, each group consisting of five mice. Mice were induced pulmonary contusions by dropping a load from a certain height. after that, rat blood was taken to be examined for pre-treatment CRP levels. Rats were treated according to the group for 48 hours, then their blood was taken to be examined for post-treatment CRP levels with ELISA. Data was analyzed using SPSS version 25. The rats' weight and CRP levels are homogen. *Guazuma ulmifolia Lam* leaves extract showed significant results in reducing CRP levels in all groups compared with the control group. The administration of the *Guazuma ulmifolia Lam* leaves extract (*Guazuma ulmifolia Lamk*) in rats with pulmonary contusions can reduce serum CRP levels.

**Keywords:** *Guazuma Ulmifolia Lam* Leaf Extract, In Vivo, CRP Levels, Pulmonary Contusio

## 1. Pendahuluan

Kontusio pulmonum merupakan kondisi trauma pada paru-paru yang terjadi karena gaya deselerasi secara tiba-tiba pada tubuh, sementara dada bertabrakan dengan benda tetap yang yang tidak bergerak. Dalam kehidupan sehari-hari, hal ini biasanya terjadi selama kecelakaan lalu lintas di sekitar 70% pasien kontusio pulmonum.<sup>1</sup> Kejadian ini dikaitkan dengan kerusakan pada kapiler alveolus yang merusak struktur di dalam paru dengan akumulasi cairan darah di dalamnya. Proses ini akan meningkatkan kadar *C-Reactive Protein* (CRP), Monosit, dan Limfosit pada darah. Berbagai komplikasi dapat ditimbulkan oleh kondisi ini, antara lain *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), pneumonia serta disfungsi pernafasan jangka panjang yang dikaitkan dengan angka kematian sebesar 10-25%.<sup>2</sup> Salah satu bahan yang dapat membantu mempercepat pengobatan kontusio pulmonum adalah daun jati Belanda. Komposisi kimia daun jati Belanda adalah asam fenolat, flavonoid, tanin, steroid/triptenoid, karotenoid, tanin, dan kandungan lendir sekitar 8,08% pada simplisia daun jati belanda.<sup>3</sup> Flavonoid telah diketahui memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan melalui berbagai mekanisme molekular.<sup>4</sup> Flavonoid juga memiliki peran sebagai anti-inflamasi melalui mekanisme blokade jalur NF- $\kappa$ B yang berperan dalam produksi berbagai mediator inflamasi.<sup>5</sup>

## 2. Metode

Daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia Lam*), etanol 96%, pakan standar berupa pellet, ketamin injeksi, beban silinder dan metilprednisolon. Blender, timbangan digital, bejana maserasi, pengaduk, gelas ukur, alat suntik, *vacum rotary evaporator*, kandang tikus, tabung *stainless steel*, *platform lexon*, teflon, dan perisai prekordial. Hewan uji tikus jantan galur Wistar usia 2 bulan dengan rentang usia berat badan 100-200 gram.

Ekstraksi diawali dengan cara daun jati Belanda dibersihkan kemudian dipotong kecil-kecil dan dikeringkan dengan cara diangin-aginkan pada suhu kamar selama 3 hari. Setelah itu diblender hingga menjadi serbuk kasar. Serbuk tersebut di timbang sebanyak 500 g kemudian direndam dengan 5000 ml pelarut etanol 96 % selama 24 jam. Selanjutnya ekstrak disaring dengan kertas saring. Ekstrak yang diperoleh diuapkan dengan *Vacum Rotary Evaporator* pada suhu 70°C selama 2 jam dan dipanaskan pada suhu 40°C sehingga diperoleh ekstrak kasar.

Hewan coba didapatkan dari Laboratorium Uji Pra-Klinik FK Unsri, lalu dikandangkan dalam kandang *stainless steel*, dengan volume kandang yang diperlukan minimal 500 cm<sup>2</sup> untuk dua ekor tikus serta tinggi kandang minimal 20 cm, diberi makan berupa pellet serta diberi air minum secukupnya. Kemudian, diletakkan dalam ruang yang bersuhu 20-24°C, siklus gelap-terang selama 12 jam.

Sebelum dilakukan induksi kontusio pulmonum, hewan coba dianestesi dengan ketamin 50 mg/kgBB. Hewan coba dibuat mengalami kontusio pulmonum dengan menggunakan teknik yang dijelaskan oleh Raghavendran dan rekan.<sup>6</sup> Sebuah beban silinder (400 gram) dijatuhkan dari ketinggian tertentu (50 cm) melalui tabung *stainless steel* vertikal yang diposisikan pada *platform lexon*. Perangkat ini disangga dengan teflon di keempat sisinya untuk meminimalkan gesekan dan memungkinkan terjadinya transfer energi. Kemudian hewan coba akan diletakkan dibawah *platform* dan diberi perisai prekordial untuk menghindari terjadinya kontusio pada miokard jantung, sehingga trauma yang dihasilkan hanya akan menyebabkan terjadinya bilateral kontusio pulmonum. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel darah pada vena orbitalis sebelum perlakuan dan dua hari setelah perlakuan untuk diperiksa kadar serum CRP.

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan tersebut dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS versi 25. Uji homogenitas data sebelum dilakukan intervensi (*before and before analysis*) menggunakan *levene test* karena jumlah kelompok lebih dari dua, lalu dilakukan uji t berpasangan (*Paired samples t-test*) untuk menilai efektifitas sebelum dan sesudah intervensi dilakukan dengan uji t tidak berpasangan (*independen t-test*) untuk menilai efektifitas antar kelompok setelah pemberian ekstrak daun jati belanda dengan pemberian metilprednisolon (*after and after analysis*). Setelah itu, untuk menguji kadar CRP kelima kelompok dilakukan *oneway Anova*. Uji *oneway Anova (Analysis of Variant)* digunakan untuk membandingkan rata-rata lebih dari dua kelompok. Analisis lalu dilanjutkan dengan post hoc test untuk mengetahui kesesuaian dosis antara ekstrak daun jati belanda dengan metilprednisolon

### 3. Hasil

**Tabel 1. Uji Homogenitas Kadar CRP sebelum perlakuan**

Kelompok	Kadar CRP Sebelum $\pm$ SD (ng/ml)	Median	<i>P value</i>
Kontrol Positif	7,6940 $\pm$ 0,096	7,7200	0,138
Kontrol Negatif	7,6260 $\pm$ 0,096	7,6000	
EJB Dosis 125 mg	8,3300 $\pm$ 0,261	8,2800	
EJB Dosis 250 mg	6.8980 $\pm$ 0,092	6,9200	
EJB Dosis 500 mg	8,5580 $\pm$ 0,130	8,5100	

*Lavene test*,  $p > 0,05$

**Tabel 2. Uji Normalitas dan Kadar CRP**

Kelompok	Kadar CRP sebelum $\pm$ SD (ng/ml)	<i>P value</i> sebelum	Kadar CRP sesudah $\pm$ SD (ng/ml)	<i>P Value</i> sesudah
Kontrol Positif	7,6940 $\pm$ 0,096	0,315	8,3740 $\pm$ 0,096	0,315
Kontrol Negatif	7,6260 $\pm$ 0,096	0,315	10,9900 $\pm$ 0,095	0,307
Dosis 125 mg	8,3300 $\pm$ 0,261	0,665	7,3540 $\pm$ 0,096	0,315
Dosis 250 mg	6.8980 $\pm$ 0,092	0,314	6.4440 $\pm$ 0,096	0,315
Dosis 500 mg	8,5580 $\pm$ 0,130	0,790	7,3760 $\pm$ 0,115	0,118

Uji normalitas data Shapiro-Wilk,  $p = 0,05$

**Tabel 3. Perbedaan Efektivitas dalam kelompok**

Kelompok	Kadar rata-rata CRP $\pm$ SD (ng/ml)		<i>P value</i>
	Sebelum	Sesudah	
Kontrol positif	7,6940 $\pm$ 0,096	8,3740 $\pm$ 0,096	0,000
Kontrol negative	7,6260 $\pm$ 0,096	10,9900 $\pm$ 0,095	0,000
Dosis 125 mg	8,3300 $\pm$ 0,261	7,3540 $\pm$ 0,096	0,001
Dosis 250 mg	6.8980 $\pm$ 0,092	6.4440 $\pm$ 0,096	0,005
Dosis 500 mg	8,5580 $\pm$ 0,130	7,3760 $\pm$ 0,115	0,000

Uji T berpasangan,  $p = 0,05$

Rata-rata kadar CRP sebelum diberikan perlakuan lebih tinggi daripada setelah diberikan perlakuan kecuali pada kelompok kontrol positif dan negatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar CRP menurun pada kelompok yang diberi ekstrak daun jati belanda. Kadar CRP menjadi lebih tinggi pada kontrol negatif yang tidak diberikan perlakuan dan kontrol positif yang diberikan metilprednisolon. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun jati belanda efektif dalam menurunkan kadar CRP dibandingkan dengan kelompok kontrol.

**Tabel 4. Perbedaan Efektivitas antar Kelompok**

Kelompok		P value	SD
Kontrol positif	Kontrol	0,000	0,09568
	negatif		
	Dosis 125 mg	0,000	0,09685
Kontrol negatif	Dosis 250 mg	0,000	0,09685
	Dosis 500 mg	0,000	0,11502
	Dosis 125 mg	0,000	0,09685
Kontrol negatif	Dosis 250 mg	0,000	0,09685
	Dosis 500 mg	0,000	0,11502
	Dosis 500 mg	0,000	0,11502

Uji T tidak berpasangan,  $p=0,05$

Hasil analisis data menunjukkan perbandingan rata-rata kadar CRP antar kelompok setelah perlakuan berbeda secara signifikan ( $p<0,005$ ) pada semua kelompok kecuali antara kelompok dosis 125 mg dan dosis 500 mg. Hal ini menunjukkan tidak ada perbedaan efektivitas antara pemberian ekstrak daun jati belanda pada dosis 125 mg dan 500 mg.

**Tabel 5. Uji Kesesuaian Dosis**

P value	Kontrol positif	Kontrol negatif	EJB Dosis 125 mg	EJB Dosis 250 mg	EJB Dosis 500 mg
Kontrol positif		0,000	0,000	0,000	0,000
Kontrol negatif	0,000		0,000	0,000	0,000
EJB Dosis 125 mg	0,000	0,000		0,000	1,000
EJB Dosis 250 mg	0,000	0,000	0,000		0,000
EJB Dosis 500 mg	0,000	0,000	1,000	0,000	

Uji Post Hoc *Bonferonni* ( $p=0,05$ )

Hasil analisis data menunjukkan bahwa antara dosis 125 mg dan 500 mg tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p>0,05$ ). Sehingga

ekstrak daun jati belanda memiliki pola *inverted U-shaped*.

#### 4. Pembahasan

Subjek penelitian dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar yang dipilih sebagai hewan coba. Pemilihan hewan coba berdasarkan atas dasar bahwa hewan tersebut digunakan untuk penelitian laboratorium sebleumnya sehingga data atau informasi yang diperlukan mudah diperoleh, selain itu hewan tersebut tersedia dalam galur baku sehingga didapatkan latar belakang genetic yang seragam, agar untuk perlakuan yang sama, setiap hewan akan memberikan respon yang identik pula. Terakhir, pemilihan hewan coba juga berdasarkan atas kedekatan ciri atau sifat yang diteliti dengan manusia. Atas pertimbangan ini, peneliti memilih tikus putih karena data yang diperlukan mudah diperoleh, tersedia dalam strain yang baku yaitu strain wistar, yang memiliki kemiripan dengan manusia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi ekstrak daun jati belanda dibandingkan dengan metilprednisolon dalam menurunkan kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum.

Pada penelitian ini, induksi kontusio pulmonum dilakukan teknik yang telah diperkenalkan oleh oleh Raghavendran dan rekan (2005) yaitu dengan cara menjatuhkan beban silinder seberat 0.4 kg dari ketinggian 50 cm tepat kearah rongga dada hewan coba. Proses induksi tersebut mensimulasikan keadaan trauma tumpul dengan mekanisme deselerasi cepat pada proses tumbukan antara dinding dada dengan benda yang menyebabkan kontusio pulmonum pada hewan coba. Segera setelah induksi dilakukan, proses inflamasi akut dimulai pada paru-paru yang melibatkan akumulasi leukosit, aktivasi makrofag dan produksi mediator inflamasi, termasuk sitokin, kemokin, asam arakidonat, dan komplemen.<sup>7</sup> Selain itu efek dari cedera paru juga mengaktifkan *Reactive Oxygen*

*Species* (ROS) pada patogenesis cedera paru akut. Sitotoksitas yang dimediasi neutrofil terhadap sel endotel telah dikaitkan dengan produksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. MIP-1 dan MIP-2 akan terjadi upregulasi setelah mengalami stress oksidatif akibat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Upregulasi MIP-2 dikaitkan dengan aktivasi NF-κB. Dengan demikian, stress oksidatif dapat meregulasi akumulasi neutrofil dengan secara tidak langsung memediasi aktivasi NF-κB dan ekspresi kemokin inflamasi.<sup>8</sup> Aktivasi respon inflamasi yang kemudian akan dengan dihasilkannya radikal bebas dan mediator inflamasi. Sel-sel inflamasi yang terakumulasi akan mengeluarkan mediator inflamasi berupa IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α. Mediator inflamasi, terutama IL-6, menginduksi transkripsi CRP selama fase akut inflamasi, yaitu melalui aktivasi factor transkripsi STAT3, C/EBP dan Rel proteins (NF-κB).<sup>9</sup> Oleh karena itu, CRP positif menunjukkan adanya proses inflamasi yang sedang berlangsung. CRP berperan dalam proses inflamasi termasuk pada jalur komplemen, apoptosis, fagositosis, pelepasan nitrat oksida (NO), dan produksi sitokin, terutama interleukin-6 dan TNF-α. Level CRP akan cepat turun yaitu sekitar tiga sampai tujuh hari setelah resolusi inflamasi pada jaringan.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini, kadar CRP diperiksa sebelum dan setelah perlakuan. Perlakuan yang diberikan adalah pemberian ekstrak daun jati belanda yang dibagi dalam tiga kelompok perlakuan dengan dosis yang berbeda-beda. Pada kontrol positif diberikan metilprednisolon 3 mg /kgBB dan kontrol negative diberikan akuades. Dengan analisis statistik didapatkan hasil peningkatan kadar CRP yang signifikan pada tiap kelompok setelah subjek diinduksi kontusio pulmonum. Kadar serum CRP normal pada tikus adalah 3-6 ng/mL.<sup>7</sup> Terjadi kenaikan yang signifikan pada kadar CRP tikus setelah diinduksi. Hal ini menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi pada penelitian ini sudah terjadi inflamasi akibat dari kontusio pulmonum. Kadar serum CRP

normal pada tikus adalah 3-6 ng/mL. Hal ini menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi pada penelitian ini sudah terjadi inflamasi akibat dari kontusio pulmonum.

Pada penelitian ini pemberian ekstrak daun jati efektif dalam menurunkan kadar CRP setelah tikus diinduksi kontusio pulmonum. Aktivitas inflamasi yang diakibatkan kontusio pulmonum dapat dihambat menggunakan ekstrak daun jati belanda. Ekstrak etanol daun jati belanda diketahui memiliki kandungan flavonoid dan fenol yang dapat menghambat proses inflamasi serta mencegah stress oksidatif, hingga pada akhirnya turut berperan dalam menurunkan kadar CRP sebagai tanda penurunan aktivitas inflamasi akut.

Senyawa fenolik individu atau campurannya dapat memberikan aktivitas anti-inflamasi melalui banyak cara, sementara obat-obatan bekerja dalam satu obat. Senyawa fenolik bekerja dengan cara yang sama seperti NSAID, juga beberapa dari mereka menghambat mediator proinflamasi lain selain COX dengan menghambat aktivitas atau ekspresi gen mereka. Selain itu, beberapa senyawa fenolik dapat menaikkan / menurunkan regulasi faktor transkripsi, seperti faktor-κB (NF-κB) atau Nrf-2, dalam jalur inflamasi dan antioksidan.<sup>11</sup>

Ekstrak daun jati Belanda mengandung flavonoid tidak kurang dari 3.20% dihitung sebagai kuersetin. Penelitian oleh Morais et. al. (2017) menunjukkan bahwa kuersetin dan asam klorogenat ditemukan dalam persentase tertinggi pada ekstrak etanol daun jati belanda.

Kuersetin telah terbukti mensupresi produksi sitokin proinflamasi dengan yang cara menghambat aktivasi NF-κB oleh signal-regulated kinase ekstraseluler dan penghambatan p38 kinase.<sup>12</sup> Penelitian in vivo yang meneliti tentang efek flavonoid terhadap metabolisme asam arakidonat menunjukkan bahwa kuersetin dapat menghambat produksi COX-2 yang berperan dalam produksi prostaglandin pada jalur inflamasi.<sup>13</sup>

Asam klorogenat berperan menghambat inflamasi melalui: (1) penurunan produksi NO yang dimediasi oleh downregulasi dari iNOS; (2) penekanan sitokin proinflamasi seperti IL-1b, TNF-a, dan IL-6, serta kemokin CXCL1 melalui down-regulasi NF-kB; (3) penghambatan Nij1 yang penting untuk infiltrasi leukosit<sup>14</sup>

Pada penelitian ini efek dosis ekstrak daun jati belanda terhadap kadar CRP memiliki pola *inverted u shaped* atau sering juga disebut hormesis. Terjadinya hubungan dosis-respons ini telah didokumentasikan dalam banyak penyelidikan biologis, toksikologis, dan farmakologis. Belum banyak yang diketahui mengenai mekanisme yang melatarbelakangi pola ini namun diduga pola ini merupakan kompensasi yang berlebihan terhadap gangguan homeostasis atau pada kondisi fisiologis tertentu.<sup>15</sup>

Pada penelitian ini, kontrol positif tidak efektif dalam menurunkan kadar CRP pada proses inflamasi. Hal ini tidak sesuai dengan teori dan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyebutkan metilprednisolon sebagai antiinflamasi. Penelitian *randomized prospective observational study* yang mengevaluasi efek pemberian metilprednisolon pada pasien ARDS menunjukkan penurunan kadar CRP yang signifikan sejak tiga hari pertama.<sup>16</sup> Penelitian lain pada tikus yang diinduksi kontusio pulmonum dan diberikan metilprednisolon 30 mg/kg pada hari pertama dan 3 mg/kg pada hari selanjutnya, menunjukkan penurunan yang signifikan terhadap CC-16, sebuah *marker* inflamasi epitel paru.<sup>17</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbandingan kadar CRP antar kelompok setelah perlakuan bermakna secara statistik dengan nilai  $p < 0,05$  pada semua kelompok, kecuali antara kelompok perlakuan 1 dan 3. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis ekstrak daun jati belanda pada dosis 125 mg/KgBB dan 500 mg/kgBB memiliki efek

antiinflamasi yang tidak berbeda. Berdasarkan dari analisis statistik hasil kadar CRP post perlakuan, ekstrak daun jati belanda efektif dalam menurunkan kadar CRP pada semua kelompok dibandingkan dengan kontrol positif.

## 5. Kesimpulan

Ekstrak daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia Lam.*) efektif untuk menurunkan kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum.

## Daftar Pustaka

1. Rendeki S, Molnár TF. Pulmonary contusion. 2019;11(Suppl 2):141–51.
2. Ganie FA, Lone H, Lone GN, Wani ML, Singh S, Dar AM, et al. Lung Contusion: A Clinico-Pathological Entity with Unpredictable Clinical Course. Bull Emerg Trauma. 2013;1(1):7–16.
3. Sukandar EY, Nurdewi, Elfahmi. Antihypercholesterolemic effect of combination of *Guazuma ulmifolia Lamk.* leaves and *Curcuma xanthorrhiza Roxb.* rhizomes extract in wistar rats. Int J Pharmacol. 2012;
4. Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. Proc Nutr Soc. 2010;69(3):273–8.
5. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. 2016;2016.
6. Raghavendran K, Davidson BA, Helinski JD, Marschke CJ, Manderscheid P, Woytash JA, et al. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. Anesth Analg. 2005;101(5):1482–9.
7. Raghavendran K, Notter RH, Davidson BA, Helinski JD, Kunkel SL, Knight PR. Lung contusion: Inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. Shock. 2009.
8. Guo RF. MEDIATORS AND REGULATION OF NEUTROPHIL ACCUMULATION IN INFLAMMATORY RESPONSES IN LUNG: INSIGHTS FROM THE IgG IMMUNE

- COMPLEX MODEL. 2002;33(3):303–10.
9. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: All the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1227–36.
  10. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of inflammation and infection. 2018;9(April):1–11.
  11. Ambriz-pérez DL, Leyva-lópez N, Gutierrez-grijalva EP, Heredia JB. Phenolic compounds : Natural alternative in inflammation treatment . A Review Phenolic compounds : Natural alternative in inflammation treatment . A Review. *Cogent Food Agric*. 2016;41(1).
  12. Cho SY, Park SJ, Kwon MJ, Jeong TS, Bok SH, Choi WY, et al. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- $\kappa$ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Mol Cell Biochem*. 2003;
  13. Welton A. Effect of flavonoids on arachidonic acid metabolism. *Plant flavonoids Biol Med*. 1986;5(5):231–42.
  14. Hwang SJ, Kim YW, Park Y, Lee HJ, Kim KW. Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide- stimulated RAW 264.7 cells. *Inflamm Res*. 2014;
  15. Calabrese EJ, Baldwin LA. U-Shaped Dose-Response In Biology, Toxicology, And Public Health. 2001;15–33.
  16. Metwally AA, Fathy WM, El EM, Saleh MES. Effect of methylprednisolone on inflammatory markers and patients ' outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Menoufia Med J*. 2018;1193–9.
  17. Akdemir HU, Güzel A, Kati C, Duran L, Alaçam H, Gacar A, et al. The evaluation of different treatment protocols for trauma-induced lung injury in rats. *J Thorac Dis*. 2014;