

HERBAL UNTUK MENINGKATKAN SISTEM IMUN TUBUH SAAT PANDEMI CORONAVIRUS: SEBUAH REVIEW

Auliani Hafifah

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung,

Sumedang Km 21 Jatinangor, 45363

aulianih@gmail.com

Diserahkan 16/07/2020, diterima 18/08/2020

ABSTRAK

Sistem imun tubuh yang baik diperlukan untuk membunuh patogen dan mencegah perkembangan berbagai penyakit, termasuk penyakit *Coronavirus* 2019 (COVID-19). Berbagai tumbuhan di Indonesia secara turun-temurun telah digunakan untuk meningkatkan sistem imun tubuh. Artikel ini memberikan *review* mengenai kunyit, temulawak, dan meniran dalam meningkatkan dan menjaga sistem imun tubuh saat pandemi *Coronavirus*. *Review* ini dilakukan dengan studi literatur melalui situs-situs resmi penyedia artikel, seperti *PubMed*, *ResearchGate*, dan *Google Scholar*. Berdasarkan studi literatur yang dilakukan, kurkumin yang terkandung pada kunyit dan temulawak diketahui memiliki aktivitas biologis, yaitu *immunomodulator*, antivirus, dan anti-inflamasi baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Filantin yang terkandung pada meniran juga diketahui memiliki aktivitas biologis, yaitu *immunomodulator* dan antivirus.

Kata kunci: COVID-19, kunyit, temulawak, meniran, kurkumin, filantin, *immunomodulator*, antivirus, anti-inflamasi

ABSTRACT

A good immune system is needed to kill pathogens and prevent the development of several diseases, include Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Various plants in Indonesia for generations have been used to enhance the body's immune system. This article provide a review of turmeric, curcuma, and stonebreaker in improving and maintaining the body's immune system during the Coronavirus pandemic. This review is carried out with literature studies through the official websites providing articles, such as PubMed, ResearchGate, and Google Scholar. Based on the literature study, curcumin contained in turmeric and curcuma was known to have biological activities, such as immunomodulatory, antiviral, and anti-inflammatory both in vitro and in vivo. Phyllanthin contained in stonebreaker is also known to have biological activity, such as immunomodulators and antivirals.

Keywords: COVID-19, turmeric, curcuma, stonebreaker, curcumin, phyllanthin, *immunomodulator*, antiviral, anti-inflammatory

PENDAHULUAN

Penyakit *Coronavirus* 2019 (COVID-19) disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus ini pertama kali diidentifikasi pada pasien pneumonia atipikal di Wuhan, Cina pada Desember 2019 (Zhu *et al.*, 2020; Wuhan Municipal Health Commission, 2020).

Pada tanggal 11 Maret 2020, COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO. Pada tanggal 21 Maret 2020, jumlah kasus COVID-19 telah mencapai angka 275,469 jiwa yang tersebar di 166 negara, termasuk Indonesia (WHO, 2020). Indonesia pertama kali melaporkan pasien positif COVID-19 pada tanggal 11 Maret 2020. Adanya pelaporan tersebut membuat Indonesia menjadi salah satu negara terjangkit dengan 34 pasien positif COVID-19. Hingga akhir Maret 2020, Indonesia telah melaporkan 1,528 pasien positif COVID-19 dengan 81 di antaranya dinyatakan sembuh dan 136 dinyatakan meninggal (Kemenkes RI, 2020). Pada tanggal 15 April 2020, lebih dari 1,9 juta kasus COVID-19 dan lebih dari 1,200 kematian akibat COVID-19 telah terjadi di seluruh dunia (WHO, 2020).

Jumlah kasus dan kematian akibat COVID-19, hingga waktu tertentu, dapat dipastikan terus meningkat. Oleh karena itu, prinsip utama dalam penanganan kasus dan kematian akibat COVID-19, yaitu penekanan tingkat fatalitas kasus hingga serendah mungkin dengan terapi farmakologis dan non-farmakologis (IAI, 2020).

Hingga saat ini, belum ada bukti yang merekomendasikan terapi farmakologis anti-COVID-19 tertentu untuk pasien positif COVID-19. Oleh karena itu, terapi farmakologis yang dilakukan masih bersifat suportif, sesuai dengan gejala dan manifestasi klinis pasien (WHO, 2020).

Selain terapi farmakologis, terapi non-farmakologis juga berperan penting dalam penanganan kasus dan kematian akibat COVID-19. Hal ini dikarenakan sebagian besar penyakit akibat virus bersifat *self-limiting*, termasuk COVID-19. COVID-19 bersifat *self-limiting* pada lebih dari 80% pasien (Yuen, *et al.*, 2020). Secara klinis, ada dua fase respon imun akibat COVID-19, yaitu *protective phase* dan *damaging phase*. Selama *protective phase*, yaitu *incubation* dan *non – severe phase*, sistem imun tubuh yang baik diperlukan untuk menghilangkan dan mencegah perkembangan penyakit (Xu *et al.*, 2020). Oleh karena itu, tindakan yang dapat dilakukan oleh pasien pada fase ini, yaitu meningkatkan dan menjaga sistem imun tubuh dengan cara menerapkan pola hidup sehat, seperti menjaga pola makan, melakukan olahraga, meminum air putih, menjaga kebersihan tubuh dan lingkungan, serta istirahat cukup (IAI, 2020).

Selain menerapkan pola hidup sehat, herbal juga terbukti dapat meningkatkan dan menjaga sistem imun tubuh. Senyawa yang terkandung dalam herbal, seperti kurkumin pada *Curcuma longa* Linn. dan *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. serta filantin yang terkandung dalam meniran diketahui memiliki berbagai aktivitas

Volume 18 Nomor 3

biologis, termasuk *immunomodulator*, antivirus, dan anti-inflamasi. Artikel ini akan memberikan *review* mengenai beberapa tumbuhan yang terdapat di Indonesia yaitu kunyit, temulawak, dan meniran dalam meningkatkan dan menjaga sistem imun tubuh saat pandemi *Coronavirus*.

METODE

Review artikel ini dilakukan dengan studi literatur. Pencarian sumber data dilakukan dengan menggunakan situs-situs resmi penyedia artikel, seperti *PubMed*, *ResearchGate*, dan *Google Scholar*. Pencarian sumber data dilakukan dengan menggunakan kata kunci *Curcumin*, *Curcuma longa*, *immunomodulator*, antivirus, *Coronavirus*, *anti-inflammatory*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Phyllanthus niruri*. Adapun kriteria inklusi bagi sumber data yang digunakan, yaitu artikel yang memuat informasi mengenai manfaat kunyit, temulawak, dan meniran sebagai *immunomodulator*, antivirus, dan anti-inflamasi. Selain itu, artikel yang digunakan, yaitu artikel dengan waktu publikasi maksimal 10 tahun terakhir.

PEMBAHASAN*Kunyit*

Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) merupakan tanaman tropis yang berasal dari India dan banyak terdapat di Asia (Gul dan Mutshaba, 2016). Kunyit berasal dari keluarga Zingiberaceae. Kunyit bersifat tahunan (*perennial*), berbatang pendek, dan berdaun besar,

ovate dan *pyriform*. Rimpang kunyit berbentuk oblong dan berwarna kuning kecokelatan. Secara tradisional, kunyit banyak digunakan sebagai obat herbal, bumbu makanan, pengawet makanan, dan pewarna makanan (Kim *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2017).

Pada pengobatan herbal, kunyit banyak digunakan untuk *rheumatoid arthritis*, uveitis anterior kronis, konjungtivitis, kanker kulit, cacar air, infeksi saluran kemih, gangguan hati, dan gangguan pencernaan. Selain itu, kunyit digunakan untuk meningkatkan sistem imun tubuh, mengatur siklus menstruasi, melarutkan batu empedu, dan membersihkan luka (Prasad dan Aggarwal, 2011).

Kandungan Kimia Kunyit: Kurkumin

Sejak 4000 tahun lalu, kunyit banyak digunakan sebagai obat herbal, bumbu makanan, pengawet makanan, dan pewarna makanan (Prasad dan Aggarwal, 2011). Kunyit mengandung karbohidrat (69,4%), protein (6,3%), lemak (5,1%), dan mineral (3,5%). Selain itu, kunyit juga mengandung minyak atsiri (5,8%) yang diperoleh dengan cara destilasi kering. Rimpang kunyit mengandung *a-phellandrene* (1%), *sabinene* (0,6%), *cineol* (1%), *borneol* (0,5%), *zingiberene* (25%), dan *sesquiterpenes* (53%) (Bagchi, 2012). Kandungan kimia lainnya, yaitu *Demethoxycurcumin* (DMC) (1,4%), *Bisdemethoxycurcumin* (BDMC) (1,2%), dan kurkumin (3% – 6 %) (Li, 2011).

Kurkumin merupakan salah satu kandungan kimia dalam rimpang kunyit yang paling menarik. Kurkumin termasuk senyawa

Volume 18 Nomor 3

fenolik yang digunakan untuk memberikan warna kuning (Bagchi, 2012). Selain itu, kurkumin banyak digunakan sebagai antioksidan (Rheim *et al.*, 2015), anti-inflamasi (Gomez-Estaca *et al.*, 2017), antimikroba (Prasad *et al.*, 2015), antiparasit, anti-alergi, antimutagenik, dan antikanker (Fadus *et al.*, 2017).

Kurkumin memiliki nama lain, yaitu diferuloylmethane (Panahi *et al.*, 2015). Nama IUPAC kurkumin, yaitu (1E-6E) -1, 7-bis (4-hydroxy-3-methoxy phenyl) -1, 6-heptadiene-3, 5-dione. Rumus kimia kurkumin, yaitu $C_{21}H_{20}O_6$ dengan berat molekul, yaitu 368,355 g/mol (Sunghwan dan Paul, 2016). Kurkumin bersifat hidrofobik dengan nilai log P, yaitu 3,43. Kurkumin dapat larut dalam *diethylsulfoxide*, etanol, *methanol*, aseton, dan pelarut organik lainnya (Kumar *et al.*, 2016). Kurkumin bersifat stabil terhadap pH asam dan tidak stabil terhadap cahaya (Dulbecco dan Savarino, 2013; Kharat *et al.*, 2017).

Kurkumin memiliki bioavailabilitas yang buruk, distribusi yang terbatas, dan waktu paruh yang pendek. Hal-hal tersebut dapat mempengaruhi efikasi Kurkumin (Dulbecco dan Savarino, 2013). Sebuah studi menyebutkan bahwa piperine, sebagai eksipien, dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin (Shehzad *et al.*, 2013).

Kurkumin tersedia dalam beberapa bentuk sediaan, seperti kapsul, tablet, dan salep (Chuengsamarn *et al.*, 2012). Bentuk sediaan lainnya, seperti nanopartikel dan liposom juga

tersedia untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin (Shehzad *et al.*, 2013).

Aktivitas Kunyit: Immunomodulator dan Antivirus

Pasien COVID-19 dengan sistem imun tubuh yang rendah lebih rentan terhadap kematian akibat COVID-19. Sistem imun tubuh yang rendah dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti penggunaan obat-obat *immunosuppressant* (misalnya: pada penerima transplantasi organ, kemoterapi atau radioterapi) dan penderita infeksi HIV/AIDS (IAI, 2020). Sebuah studi menyebutkan bahwa pada fase inkubasi, yaitu sekitar 14 hari, sistem imun tubuh yang baik diperlukan untuk menghilangkan dan mencegah perkembangan penyakit (Prompetchara *et al.*, 2020).

Kurkumin merupakan salah satu kandungan kimia dalam rimpang kunyit yang memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk *immunomodulator*. Aktivitas biologis ini biasanya meningkatkan sistem imun tubuh secara non-spesifik dan menghasilkan efek secara sistemik. Sebuah studi dilakukan untuk membandingkan efek imunologis dari berbagai *immunostimulant*. Studi ini dilakukan dengan cara mengukur aktivitas fagositik pada tikus yang telah diberikan kurkumin selama 2 minggu dengan menggunakan 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) sintetik. Hasil studi ini menunjukkan bahwa kurkumin memiliki aktivitas fagositik yang signifikan. Interaksi antara ligan dengan reseptor selama fagositosis menunjukkan peningkatan konsumsi oksigen, aktivitas *hexose*

Volume 18 Nomor 3

monophosphate shunt (HMP shunt), dan produksi oksigen reaktif selama *oxidative burst* yang diperlukan untuk melawan mikroorganisme (Vetvicka dan Jana, 2014).

Studi lain dilakukan terhadap udang air tawar, yaitu *Macrobrachium rosenbergii* yang rentan terhadap infeksi bakteri dan virus. Studi ini menunjukkan bahwa bubuk kering kunyit yang diberikan sebagai pakan tambahan pada *Macrobrachium rosenbergii* menunjukkan aktivitas biologis, yaitu *immunomodulator*. Penambahan bubuk kering kunyit pada *Macrobrachium rosenbergii* diketahui dapat memperpanjang usia hidup *Macrobrachium rosenbergii* (Alambra *et al.*, 2012).

Sebuah studi mengenai efektivitas kurkumin menunjukkan bahwa kurkumin dapat mempengaruhi sistem imun tubuh, baik *innate* maupun *adatif* dengan cara memodulasi sel-sel imun, yaitu neutrofil, makrofag, monosit, sel pembunuh alami (sel *Natural Killer*), sel dendritik, sel T, dan sel B (Basnet dan Skalko, 2010; Teiten *et al.*, 2010). Studi lain dilakukan terhadap tikus menunjukkan bahwa kurkumin dapat meningkatkan sistem imun tubuh dengan cara memodulasi sel B, IgM, dan IgG. Kurkumin dalam bentuk nanopartikel diketahui dapat meningkatkan sistem imun tubuh lebih signifikan dibandingkan dengan kurkumin dalam bentuk bebas. Hal ini dikarenakan bioavailabilitas kurkumin dalam bentuk nanopartikel lebih tinggi dibandingkan dengan kurkumin dalam bentuk bebas (Afolayan *et al.*, 2018).

Macias-Peres., *et al* (2019) melakukan sebuah studi terhadap hamster dengan menggunakan kurkumin untuk mencegah *hepatic amoebiasis*. Hasil studi ini menunjukkan bahwa kurkumin dapat mengurangi kerusakan hati secara akut selama 12 – 48 jam dan mencegah kerusakan hati selama 7 hari yang disebabkan oleh *E. histolytica*. Studi ini menunjukkan bahwa kurkumin merupakan *immunomodulator* alami pertama yang dapat digunakan untuk mencegah kerusakan hati dengan cara memodulasi *signaling pathway nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) dan menghambat aktivasi faktor transkripsi NF-k8. Kemungkinan efek hepatoprotektif pada kurkumin dipengaruhi oleh aktivitas biologisnya, yaitu antioksidan.

Selain telah terbukti dapat meningkatkan sistem imun tubuh, Kurkumin juga telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan virus, walaupun bukan *Coronavirus*. Kurkumin telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan virus influenza PR8, H1N1, dan H6N1, secara *in vitro* (Moghadamtousi *et al.*, 2014). Studi lain menunjukkan bahwa kurkumin dapat menghambat *uptake*, replikasi, dan produksi virus influenza A secara *in vitro*. Kurkumin dapat memodulasi *signaling pathway* Nrf2 dan merangsang produksi antioksidan, seperti *catalase* (CAT), superoksida dismutase (SOD), glutation perioksidase (GSH-Px), *heme oxygenase-1* (HO-1), *quinoneoxido-reductase* (NQO1), dan *glutathione S-transferase alpha 3* (GSTA3). Cucumin juga dapat menekan stres oksidatif sehingga mencegah terjadinya radang

Volume 18 Nomor 3

akibat virus influenza A. Kurkumin memiliki tingkat toksisitas yang rendah sehingga dapat digunakan secara langsung untuk mengobati infeksi akibat virus influenza A. Studi ini juga mengusulkan bahwa kurkumin berpotensi dalam mencegah pneumonia (Dai *et al.*, 2018).

Ekstrak rimpang kunyit yang digunakan sebagai pakan untuk juga terbukti dapat meningkatkan kadar heterofil dan basofil serta menghambat produksi virus avian influenza. Selain itu, studi ini juga menyimpulkan bahwa kurkumin memiliki aktivitas biologis, yaitu *immunostimulant* sehingga dapat memperpanjang usia hidup unggas (Widhowati *et al.*, 2018).

Studi lain yang dilakukan dengan cara memberikan kurkumin pada kalkun menunjukkan bahwa kurkumin dapat menghambat virus avian influenza dan meningkatkan sistem imun tubuh. Namun, dosis kurkumin yang digunakan pada studi ini sangat tinggi sehingga sulit untuk diterapkan pada manusia karena membutuhkan ekstrak rimpang kunyit dalam jumlah yang besar (Umar *et al.*, 2016).

Han *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa kurkumin dapat menghambat replikasi virus influenza A pada tikus dan sel kanker paru-paru manusia. Kurkumin dapat menghambat virus influenza A secara *in vitro* dan mencegah perkembangan penyakit. Hasil studi ini juga menunjukkan bahwa kurkumin

dapat memodulasi ekspresi gen *heme oxygenase-1* secara *in vivo* dan mengurangi kerusakan paru-paru. Sebuah studi komputasi yang dilakukan terhadap kurkumin menunjukkan bahwa kurkumin dapat berikatan dengan S-protein pada *Coronavirus* yang diketahui terlibat dalam proses pengikatan *Coronavirus* dengan sel inang. Selain itu, kurkumin juga dapat berikatan dengan *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) yang diketahui terlibat dalam proses pemasukan *Coronavirus* ke dalam sel inang. Studi ini mengusulkan bahwa kurkumin dapat meningkatkan eliminasi dan netralisasi infeksi akibat *Coronavirus*. Kurkumin dapat dijadikan sebagai intervensi terapeutik atau preventif pada pasien COVID-19 (Jena *et al.*, 2020). Perlu disadari bahwa penggunaan kurkumin untuk pasien COVID-19 masih sulit dilakukan. Namun, setidaknya kurkumin dapat membantu untuk meningkatkan sistem imun tubuh selama masa inkubasi sehingga dapat menghilangkan dan mencegah perkembangan penyakit.

Temulawak

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) merupakan salah satu tanaman dari keluarga zingiberaceae yang tumbuh di Indonesia. Temulawak merupakan tumbuhan

Volume 18 Nomor 3

terna berbatang semu, daun memiliki bentuk lonjong sampai lanset berwarna hijau atau coklat keunguan terang sampai gelap. Bagian temulawak yang digunakan, yaitu rimpang. Rimpang temulawak bercabang dan berwarna hijau gelap. Daging dalam rimpang berwarna jingga dan berasa agak pahit (Menteri Kesehatan RI, 2016). Rimpang tanaman dari keluarga zingiberaceae dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional, bumbu dapur, kosmetik, bahan makanan, dan sebagai tanaman hias. Di Jawa, tanaman ini sering digunakan untuk membuat minuman tradisional, yaitu jamu (Trimanto *et al.*, 2018).

Pada pengobatan herbal, temulawak dapat digunakan untuk membantu mengatasi letih lesu, batu empedu, penurunan kolesterol dan anoreksia baik berupa ramuan maupun dalam bentuk tunggal (Menteri Kesehatan RI, 2017 ; Menteri Kesehatan RI, 2016). Selain itu, temulawak juga memiliki manfaat untuk meningkatkan sistem imun (Falahudin *et al.*, 2016).

Kandungan Kimia Temulawak: Kurkumin

Rimpang temulawak mengandung senyawa kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin, demetoksikurkumin, dan minyak atsiri dengan komponen α -kurkumen, xanthorizol, β -kurkumen, germakren, furanodien, furanodienon, arturmeron, β -atlantanton, d-kamfor, dan pati (Menteri Kesehatan RI, 2016). Kurkuminoid merupakan senyawa utama pada temulawak. Kurkuminoid terdapat pada ekstrak metanol rimpang temulawak, xanthorizol dan ar-

turmerone terdapat pada minyak atsiri rimpang temulawak (Jantan *et al.*, 2012).

Aktivitas Temulawak: Immunomodulator dan Anti-inflamasi

Kurkumin yang terkandung dalam rimpang temulawak dapat berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Berdasarkan hasil uji *in vitro* terhadap proliferasi sel limfosit mencit, aktivitas kurkumin sebagai immunomodulator salah satunya dengan cara menstimulasi proliferasi sel limfosit (Azimah *et al.*, 2016). Selain itu, peran kurkumin dalam meningkatkan sistem imun juga dengan memodulasi fungsi sel-sel imun lainnya termasuk neutrofil, makrofag, monosit, sel NK, serta sel dendritik (Srivastava *et al.*, 2011).

Kurkumin juga bermanfaat sebagai anti-inflamasi. Berbagai uji farmakologis menunjukkan kemanjurannya sebagai anti-inflamasi. Aktivitas anti-inflamasi kurkumin terkait mekanisme down regulasi aktivitas COX-2, penghambatan pembentukan TNF- α , dan IL-1,-2,-6,-8,-12 (Fadus *et al.*, 2017). COX-2 (*cyclooxygenase-2*) merupakan enzim yang terlibat pada proses inflamasi melalui produksi prostaglandin proinflamasi (Chen , 2010; Wang & Dubois, 2010). Adapun aktivitas kurkumin dalam memodulasi jalur inflamasi terkait TNF- α , yaitu dengan menghambat produksi TNF- α (Sahebkar *et al.*, 2016).

Meniran

Meniran termasuk kedalam genus *Euphorbiaceae* dan tersebar di daerah tropis,

Volume 18 Nomor 3

salah satunya di Indonesia dan diklaim memiliki kegunaan yang beragam dalam etnofarmasi. Meniran memiliki nama latin *Phyllanthus niruri*. Meniran secara turun-temurun telah digunakan dalam mengobati beberapa penyakit seperti batu ginjal, gangguan hati, diabetes, dan infeksi virus. Meniran memiliki efek farmakologi yaitu sebagai imunomodulator, antivirus, antibakteri, diuretik, anti-hiperglikemia dan hepatoprotektor (Lee *et al.*, 2016; Tjandrawinata, *et al.*, 2017).

Terdapat beberapa penelitian yang dilakukan untuk menguji efektivitas dari meniran terhadap beberapa penyakit yang disebabkan oleh virus diantaranya virus hepatitis, virus herpes simplex dan virus Dengue 2 (Lee *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2013) serta pengujian efek imunomodulator dari meniran (Putri *et al.*, 2018).

Hasil HPLC dan LC-MS –MS dari ekstrak air dan metanol *Phyllanthus niruri* menunjukkan bahwa *Phyllanthus niruri* mengandung polifenol yaitu asam galat, *galloylglucopyrsonside*, corilagen, geraniin, rutin, glukosida kuersetin, *syringing*, *digalloylglucopyrsonside*, *syringing diamer*, *trigalloylglucopyrsonside*, apigenin rhamnosida, dan kuersetin rhamnosida (Lee *et al.*, 2013).

Dalam tumbuhan genus *Phyllanthus* terkandung senyawa lignan yaitu Fillantin. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa fillantin memiliki aktivitas antioksidan dan hepatoprotektif, kemudian ditemukan juga bahwa fillantin efektif sebagai antidiabetes dan sebagai antivirus yang menyerang hati termasuk hepatitis

sehingga fillantin disebut sebagai antifibrotik dan antiinflamasi (Azam dan Ajitha, 2017).

Aktivitas Meniran: Immunomodulator dan antivirus

Pengujian ekstrak air meniran yang dilakukan oleh Putri dkk. (2018) terhadap pasien TB menyatakan bahwa meniran meningkatkan imunitas terhadap pasien tuberkulosis dengan mekanisme:

1. Merangsang proliferasi *peripheral blood mononuclear* (PBMC) yang mengandung sel T, sel B dan sel NK serta monosit.

Phyllanthus niruri dengan dosis 25-400 µg/mL mampu merangsang proliferasi PBMC. Proliferasi sel diuji menggunakan MTT-*reduction assay* yang termasuk kedalam uji kolorimetri serta pengukuran OD. Seiring bertambahnya konsentrasi *Phyllanthus niruri* dapat menginduksi proliferasi PBMC mulai dari 1,03 hingga 2,1 kali lipat lebih tinggi dari kontrol tanpa obat atau plasebo (tidak distimulasi) dan secara statistik signifikan ($p = 0,006$). Hasilnya sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mengamati efek *Phyllanthus niruri* pada tikus makrofag peritoneal dan splenosit, dan juga pada PBMC subyek sehat (Mellinger *et al.*, 2005; Nworu *et al.*, 2010; Amin *et al.*, 2012a).

Proliferasi PBMC yang diinduksi oleh ekstrak air *Phyllanthus niruri* menunjukkan bahwa ekstrak tersebut tidak beracun bagi sel-sel imun tubuh. Selain itu, meniran menunjukkan potensi dalam memodulasi sistem kekebalan seluler pada pasien TB (Putri *et al.*, 2018).

Volume 18 Nomor 3

2. Aktivitas fagosit makrofag

Ekstrak air dari meniran menyebabkan peningkatan fagosit dari makrofag dilihat dari jumlah sel fagosit dan rata-rata jumlah butiran lateks yang dihancurkan ($p < 0,001$) (Putri *et al.*, 2018).

3. Pelepasan Nitrit Oksida (NO)

Kultur makrofag yang distimulasi menggunakan ekstrak air meniran menunjukkan jumlah NO yang lebih tinggi. NO diukur menggunakan reagen Griess. Kontrol makrofag tanpa stimulus menunjukkan pelepasan NO sebesar 27,26 μM sedangkan makrofag yang diberikan stimulus dengan konsentrasi 50, 100, 200, and 400 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan pelepasan NO sebesar 124,3; 177,8; 222 and 330,9 μM . Pelepasan NO dapat bertambah karena tingginya jumlah sel setelah diberikan stimulasi oleh *Phyllanthus niruri* (Putri *et al.*, 2018).

4. Aktivitas pelepasan antioksidan

Dilakukan pengujian aktivitas DPPH, diperoleh IC_{50} sebesar $0,032 \pm 0,002 \text{ mg / mL}$. Dalam penelitian saat ini, ekstrak air *Phyllanthus niruri* terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi, dengan kandungan fenol yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak etanol. Namun, kandungan flavonoid lebih rendah (Amin *et al.*, 2012b).

Ekstrak air juga terbukti mengandung arabinogalactan (Mellinger *et al.*, 2005). Fitokimia ini dapat berkontribusi dalam aktivitas imunomodulator *Phyllanthus niruri*. Namun, Senyawa fitokimia lainnya seperti alkaloid, terpenoid, lignan, tanin, saponin, dan kumarin,

yang juga terkandung dalam ekstrak mungkin juga memiliki efek dalam proliferasi sel, meskipun mekanisme pasti dari masing-masing senyawa masih belum diketahui (Mellinger *et al.*, 2005; Giribabu *et al.*, 2014).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wahyuni dkk. (2019) dilakukan uji ekstrak etanol meniran terhadap virus hepatitis C (HCV). stimulus meniran diberikan pada tiga titik waktu yaitu pada sebelum, saat, dan sesudah proses inokulasi virus kedalam sel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa inhibisi virus berkurang saat meniran diberikan sebelum inokulasi virus kedalam sel sebesar 70% dibandingkan dengan setelah proses inokulasi sebesar kurang dari 50%. Hasil ini menunjukkan bahwa mekanisme kerja meniran diprediksi berkaitan dengan beberapa reseptor inang melalui proses endositosis. Aktivitas antivirus tersebut berasal dari senyawa fillantin dan hipofillantin berdasarkan pengujian menggunakan studi *molecular docking* terhadap reseptor 4GAG yang merupakan protein dalam tahap masuknya bakteri HCV.

Tan *et al.*, (2013) menyatakan bahwa *Phyllanthus niruri* memiliki aktivitas antivirus yang lebih kuat dibandingkan empat spesies *Phyllanthus* yang lain terhadap virus herpes simplex (HSV) 1 dan HSV 2 setelah dilakukan pengujian terhadap virus HSV dalam *African green monkey kidney Vero cells* (ATCC CCL-81).

KESIMPULAN

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan, kurkumin yang terkandung pada kunyit dan temulawak diketahui memiliki aktivitas biologis, yaitu *immunomodulator*, antivirus, dan anti-inflamasi baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Filantin yang terkandung pada meniran juga diketahui memiliki aktivitas biologis, yaitu *immunomodulator* dan antivirus.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan syukur kepada Allah, swt., terimakasih kepada orang tua, dan dosen pembimbing, yaitu Ibu Dra. apt. Hj. Rr. Sulistyaningsih, M.Kes. dan Ibu Apt. Yena R. Iskandar, S.Si. yang telah memberikan masukan pada penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Afolayan FID, Erinwusi B, Oyetunde TO. 2018. Immunomodulatory activity of Curcumin-entrapped poly D, L-lactic-co-glycolic acid nanoparticles in mice. *Integr Med Res*, 7: 168 – 175.
- Alambra JR, Rod RRA, Pia CRG., *et al.* 2012. Immunomodulatory effects of turmeric, *Curcuma longa* (Magnoliophyta, Zingiberaceae) on *Macrobrachium rosenbergii* (Crustacea, Palaemonidae) against *Vibrio alginolyticus* (Proteobacteria, Vibrionaceae). *International Journal of the Bioflux Society*, 5 (1): 13 – 17.
- Amin ZA, Abdulla MA, Ali HM, Alshawsh MA, Qadir SW. 2012a. Assessment of In-vitro antioxidant, antibacterial and immune activation potentials of aqueous and ethanol extracts of *Phyllanthus niruri*. *J Sci Food Agric*. 92: 1874 –1877.
- Amin ZA, Bilgen M, Alshawsh MA, Ali HM, Hadi AH, Abdulla MA. 2012b. Protective role of *Phyllanthus niruri* extract against thioacetamide-induced liver cirrhosis in rat model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012: 241583.
- Azam M. dan Ajitha M. 2017. Phyllanthin: A Potential Lead Molecule for the Future Needs. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 9(8); 1081-1089
- Azimah D, Yuswanto, Wahyono, Santosa D, Prawita Setyowati E. 2016. Efek Immunomodulator Dari Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis Paniculata* (Burm. F.) Nees) Dan Rimpang Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) Terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Balb/C Secara In Vitro. *Traditional Medicine Journal*, 21(3): 157 – 168.
- Bagchi A. 2012. Extraction of curcumin. *IOSR J Environ Sci Food Technol*, 1: 1 – 16.
- Basnet P dan Skalko-Basnet N. 2010. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules*, 16: 4567 – 4598.
- Cascella M., Michael R., Arturo C., *et al.* 2020. Features, evaluation, and treatment Coronavirus (COVID-19). Tersedia online di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> [diakses pada tanggal 22 April 2020].
- Chen C. 2010. COX-2's new role in inflammation. *Nat Chem Biol*, 6 (6): 401 – 402.
- Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R., *et al.* 2012. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35 (11): 2121 – 2127.
- Dai J, Gu L, Su Y., *et al.* 2018. Inhibition of Curcumin on influenza A virus infection and influenza pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and

Volume 18 Nomor 3

- NF-kb pathways. *International Immunopharmacology*, 54: 177 – 187.
DOI 10.21203/rs.3.rs-22057/v1
- Falahudin I, Rosa Pane E, Sugiati. 2016. Efektifitas Larutan Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) Terhadap Peningkatan Jumlah Leukosit Ayam Broiler (*Gallus gallus Domestica* sp.). *Jurnal Biota*, 2 (1): 68 – 75.
- Fardus MC, Lau C, Bikhchandani J., *et al.* 2017. Curcumin: an age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *J Tradit Complement Med*, 7 (3): 339 – 346.
- Giribabu N, Rao PV, Kumar KP, Muniandy S, Swapna Rekha S, Salleh N. 2014. Aqueous extract of *Phyllanthus niruri* leaves displays in vitro antioxidant activity and prevents the elevation of oxidative stress in the kidney of streptozotocin-induced diabetic male rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014: 834815.
- Gomez-Estaca J, Balaguer MP, Lopez Varballo G., *et al.* 2017. Improving antioxidant and antimicrobial properties of curcumin by means of encapsulation in gelatin through electrohydrodynamic atomization. *Food Hydrocolloids*, 70: 313 – 320.
- Gul FZ dan Mutshaba B. 2016. Curcumin as natural bioactive compound of medicinal plant: *Curcuma longa* to combat against different disease. *J. Ayu. Herb. Med*, 2 (5): 192 – 199.
- Jantan I, Chany Saputri F, Naeem Qaisar M, Buang F. 2012. Correlation between Chemical Composition of *Curcuma domestica* and *Curcuma xanthorrhiza* and Their Antioxidant Effect on Human Low-Density Lipoprotein Oxidation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012: 1 – 10.
- Jena AB, Namrata K, Vinayak N., *et al.* 2020. Catechin and curcumin interact with corona (2019-nCoV/SARS-CoV2) viral S protein and ACE2 of human cell membrane: insight from computational study and implication for intervention. *Pharmacodynamics*,
Kemenkes RI. 2020. COVID-19. Tersedia online di <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/> [diakses pada tanggal 28 Maret 2020].
- Kharat M, Du Z, Zhang G., *et al.* 2017. Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: Impact of pH, temperature, and molecular environment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65 (8): 1525 – 1532.
- Kim DW., Lee SW., Woo HS. 2016. Chemical constituents and anti-inflammatory activity of the aerial parts of *Curcuma longa*. *Journal of Functional Foods*, 26: 485 – 493.
- Kumar D, BAsu S, Parija L., *et al.* 2016. Curcumin and ellegic acid synergistically induce ROS generation, DNA damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 81: 31 – 37.
- Lee NY, Khoo WK, Adnan MA, Mahalingam TP, Fernandez AR, Jeevaratnam K. 2016. The pharmacological potential of *Phyllanthus niruri*. *J Pharm Pharmacol* 68: 953 – 69.
- Lee SH., Yin QT., Anusyah R., Seok MW., Kien CO., Rishya M., Bobby JP., Indu BJ. and Shamala DS. 2013. Effects of cocktail of four local Malaysian medicinal plants (*Phyllanthus spp.*) against dengue virus 2. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13: 192.
- Li S. 2011. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops*, 5: 28 – 54.
- M. Srivastava R, Sarvjeet Singh, Shiv K. Dubey, Misra K, Ashok Khar. 2011. Immunomodulatory and Therapeutic Activity of Curcumin : Review. *International Immunopharmacology*, 11: 331-341.
- Maciaz-Perez JR, Liseth RAM, Sandra LMH., *et al.* 2019. Curcumin provides

Volume 18 Nomor 3

- hepatoprotection against amoebic liver abscess induced by *Entamoeba histolytica* in hamster: involvement of Nrf2/HO-1 and NF- κ B/IL-1B signaling pathway. *Journal of Immunology Research*, DOI 10.1155/2019/7431652.
- Mehta P., McAuley DF., Brown M., *et al.* 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395 (10229): 1033 – 34.
- Mellinger CG, Carbonero ER, Noleto GR, Cipriani TR, Oliveira MB, Gorin PA, Iacomini M. 2005. Chemical and biological properties of an arabinogalactan from *Phyllanthus niruri*. *J Nat Prod*, 68: 1479 – 1483.
- Menteri Kesehatan RI. 2016. *Formularium Obat Herbal Asli Indonesia*. Jakarta, Kementerian Kesehatan RI.
- Menteri Kesehatan RI. 2017. *Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia*. Jakarta, Kementerian Kesehatan RI.
- Nworu CS, Akah PA, Okoye FB, Proksch P, Esimone CO. 2010. The effects of *Phyllanthus niruri* aqueous extract on the activation of murine lymphocytes and bone marrow-derived macrophages. *Immunol Invest*, 39: 245 – 267.
- Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N., *et al.* 2015. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 34 (6): 1101 – 1108.
- Prasad S dan Aggarwal B. 2011. *Turmeric, the golden spice: from tradisional medicine to modern medicine, chapter 13*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis.
- Prasad S, Tyagi AK, dan Aggarwal BB. 2014. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption, and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment. Official Journal of Korean Cancer Association*, 46 (1): 2.
- Promptchara E, Chutitorn K, Tanapat P. 2020. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, DOI 10.12932/AP-200220-0772.
- Putri, DU., Ning R., Marsetyawan HNES. and Sofia MH. 2018. Immune modulation properties of herbal plant leaves: *Phyllanthus niruri* aqueous extract on immune cells of tuberculosis patient - in vitro study. *Natural Product Research*, 32: 463 – 467.
- Rheim FA, Ragab AA, Hamdy HED., *et al.* 2015. Evaluation of DNA damage in-vivo by comet assay and chromosomal aberrations for pyrethroid insecticide and the antimutagenic: Role of curcumin. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 59: 172 – 181.
- Sahebkar A, Cicero AFG, Simental-Mendia LE, Aggarwal BB, Gupta SC. 2016. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- α levels: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*, 107: 234 – 242.
- Singh N., Sangeeta G., Valbhav R. 2017. Comparative antimicrobial study of ethanolic extract of leaf and rhizome of *Curcuma longa* Linn. *Pharmacogn J*, 9 (2): 208 – 212.
- Sunghwan K dan Paul AT. 2016. Pubchem open chemistry data base. *Nucleic Acids Res*, 4: 44.
- Tan WC., Indu BJ., Rishya M., and Shamala DS. 2013. Evaluation of Antiviral Activities of Four Local Malaysian *Phyllanthus* Species against Herpes Simplex Viruses and Possible Antiviral Target. *International Journal of Medical Sciences*, 10 (13): 1817 – 1829.
- Teiten MH, Eifes S, Dicato M., *et al.* 2010. Curcumin – the paradigm of a multi target natural compound with

Volume 18 Nomor 3

- applications in cancer prevention and treatment. *Toxins*, 2: 128 – 162.
- Tjandrawinata, Raymond R., Dwi Nofiarny, dan Liana W. Susanto. 2017. The use of *Phyllanthus niruri* L. as an immunomodulator for the treatment of infectious diseases in clinical settings. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 7(3): 132 – 140.
- Trimanto, Dwiyanti D, Indriyani S. 2018. Morfologi, Anatomi Dan Uji Histokimia Rimpang *Curcuma aeruginosa* Roxb; *Curcuma longa* L. dan *Curcuma heyneana* Valeton dan Zijp. *Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati*, 17 (2): 123 – 133.
- Umar S, Shah MAA, Munir MT., *et al.* 2016. Synergistic effects of thymoquinone and curcumin on immune response and anti-viral activity against avian influenza virus (H9N2) in *Turkeys*. *Poultry Acience*, 95 (7): 1513 – 1520.
- Vetvicka V dan Jana V. 2014. Natural immunomodulators and their stimulation of immune reaction: true or false?. *Anticancer Research*, 34: 2275 – 2282.
- Wahyuni, TS., Dzul A., Adita AP., Myrna A., Lydia T., Tri W., Chie AU., Aty W., Achmad F. and Hak H. 2019. Anti-viral activity of *Phyllanthus niruri* against Hepatitis C Virus. *Malays. Appl. Biol.* 48 (3): 105 – 111.
- Wang D, Dubois RN. 2010. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Oncogene*, 29 (6): 781 – 788.
- WHO. 2020. *Coronavirus disease 2019: situation report, April 15, 2020*. Tersedia online di https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200415-sitrep-86-covid-19.pdf?sfvrsn=c615ea20_6 [diakses pada tanggal 22 April 2020]
- Widhowati D, Hidayah N, Yunani R., *et al.* 2017. The effect of turmeric as immunostimulant against avian influenza (AI) vaccine. *Anvances in Social Science, Education, and Humanities Research (ASSEHR)*, 98: 293 – 295.
- World Health Organization. 2020. *Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019 n-CoV) Infection is Suspected*. Tersedia online di [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) [diakses pada tanggal 22 April 2020].
- Wuhan Municipal Health Commission. 2020. *Report on unexplained viral pneumonia, Jan 5, 2020*. Tersedia online di <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/%20showDetail/2020010509020> [diakses pada tanggal 22 April 2020].
- Xu Z., Shi L., Wang Y., *et al.* 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8 (4): 420 – 22.
- Yuen KS., Zi-Wei Y., Sin-Yee F., *et al.* 2020. SARS-CoV-2 and COVID-19: the most important research questions. *Cell Biosci*, 10 (40): 1 – 5.
- Zhu N., Zhang D., Wang W., *et al.* 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382: 727 – 33.