

Potensi Curcumin dan 4 Herbal Empon-Empon Dalam Memodulasi Kekebalan Sel T Terhadap Covid-19

Aryo Tedjo^{1,2}, Dimas Ramadhian Noor³, Rudi Heryanto^{4,5}

¹Departemen Kimia Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Drug Development Research Center, Indonesia Medical Education and Research Institute, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³Human Cancer Research Center, Indonesia Medical Education and Research Institute, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

⁴Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor

⁵Pusat Studi Biofarmaka Tropika

Email: 1aryo.tedjo@gmail.com

Abstract

Longer immunity to Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2) infection is thought to occur through memory cellular responses by activity of specific T lymphocytes. However, most patients with Coronavirus disease-19 (Covid-19) experienced a decrease in the number of T lymphocytes or lymphopenia. Agents that help maintain T cell counts such as Curcumin appear to have played an important role during the Covid-19 pandemic. Curcumin is known to provide a balance between T cell effectiveness and T cell autoaggressiveness, as well as restoring memory T cell function as observed in tumor-induced mice. The mixture of 4 herbal extracts of empon-empon which is commonly used as herbal medicine, namely temulawak, ginger, lemongrass, and turmeric, is thought to have the same effect as curcumin. This is known from the tracing of a plant-protein-compound database which shows that there are not many compounds other than curcumin that can modulate T cells. It is necessary to study the role of Curcumin and a mixture of 4 herbal empon-empon in modulating T cells in cases of infection by the SARS-Cov-2 antigen..

Key word: Covid-19, SARS-CoV-2, T cells, curcumin, empon-empon

Abstrak

Kekebalan terhadap infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2) yang lebih lama diduga terjadi melalui memori respon seluler oleh aktivitas sel limfosit T spesifik. Namun demikian pada sebagian besar pasien Coronavirus disease-19 (Covid-19) mengalami penurunan jumlah limfosit T atau limfopenia. Agen yang membantu mempertahankan jumlah sel T seperti Curcumin nampaknya cukup berperan penting selama pandemi Covid-19. Curcumin diketahui memberikan keseimbangan antara efektivitas sel T dengan autoagresivitas sel T, termasuk juga mengembalikan fungsi sel T memori seperti yang teramati pada mencit yang diinduksi tumor. Campuran ekstrak 4 herbal empon-empon yang biasa digunakan sebagai jamu yaitu temulawak, jahe, sereh, dan kunyit diduga memberikan efek yang sama dengan Curcumin. Hal tersebut diketahui dari penelusuran basis data protein-senyawa-tanaman yang menunjukkan tidak banyak senyawa selain Curcumin yang dapat memodulasi sel T. Perlu dilakukan kajian bagaimana peran Curcumin dan campuran 4 herbal empon-empon dalam memodulasi sel T pada kasus infeksi oleh antigen Sars-Cov-2.

Kata Kunci: Covid-19, SARS-CoV-2, sel T, kurkumin, empon-empon

Pendahuluan

Le Bert et al (2020) melaporkan suatu fakta menarik bahwa kekebalan terhadap Coronavirus disease-19 (Covid-19) mungkin telah diperoleh pada orang yang tidak diketahui sebelumnya pernah terinfeksi Severe

Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2).¹ Pada laporan yang terbit pada jurnal Nature, 15 Juli 2020, itu disebutkan bahwa sel-T dari 23 pasien yang pernah terinfeksi SARS-CoV pada tahun 2003 telah terbukti bereaksi silang dengan virus SARS-CoV-

2 17 tahun kemudian. Hal ini diduga menyebabkan kondisi asimtomatik dan gejala ringan pada pasien-pasien tersebut.

Kekebalan seluler yang kuat terhadap SARS-CoV-2 kemungkinan besar terdapat pada sebagian besar orang dewasa pada 6 bulan setelah infeksi asimtomatik, ringan, hingga sedang. Hal tersebut ditandai dengan meningkatnya jumlah Interferon gamma (IFN γ) dan interleukin-2 (IL2) pada Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) yang diinkubasi dengan berbagai protein virus, termasuk protein spike (S), nukleoprotein (N), dan protein membran (M) SARS-CoV-2.2 Studi sebelumnya terhadap 18 orang yang pernah terinfeksi virus Middle East Respiratory Syndrome (MERS) juga menunjukkan bahwa respons imun seluler terutama oleh sel T CD8⁺ spesifik terhadap virus dipertahankan untuk jangka waktu yang lebih lama (24 bulan) dibandingkan dengan respons antibodi.³ Fakta ini memunculkan harapan bahwa respons seluler terhadap SARS-CoV-2 juga akan berlangsung lebih lama seperti yang ditemukan pada kasus infeksi MERS.

Bagi orang dewasa, tingkat resistensi terhadap infeksi SARS-CoV-2 mungkin juga disebabkan oleh adanya sel T yang telah berkembang dari infeksi virus corona sebelumnya dan disimpan dalam bentuk sel T memori. Diketahui Ada empat spesies virus corona manusia yang bersirkulasi (229E, NL63, OC43 dan HKU1) yang biasanya menyebabkan flu biasa.⁴ Beberapa virus

tersebut juga ditemukan pada pasien Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA).⁵ Pada sebagian orang yang tidak terlindungi dari infeksi SARS-CoV-2 dengan cara di atas antara lain dapat disebabkan oleh: ¹virus telah menyebar secara luas, ² virus memicu limfopenia yang menyebabkan penurunan jumlah sel limfosit T6, dan ekspresi faktor inflamasi pada sel T7 yang selain diduga menyebabkan inflamasi ganda (hiperinflamasi)³, juga diduga menyebabkan penurunan jumlah limfosit T.

Berdasarkan paparan di atas, agen yang dapat membantu mempertahankan jumlah sel T nampaknya dapat berperan penting selama pandemi. Salah satu senyawa yang berpotensi memiliki peran tersebut adalah Curcumin. Curcumin diketahui mampu memulihkan penurunan populasi sel T yang diinduksi tumor dan mengembalikan peran sel T memori pada mencit bertumor.⁸ Pada tanaman obat, Curcumin antara lain ditemukan pada rimpang Zingiberaceae dengan kadar berkisar antara 0.60 - 11.3%.⁹ Di dunia, Zingiberaceae diperkirakan telah dikenal sejak kemunculan umat manusia karena pemanfaatannya yang multiguna seperti dalam kuliner/rempah dan sebagai obat tradisional (jamu).¹⁰ Di Indonesia, hampir seluruh suku dan etnik memanfaatkan Zingiberaceae terutama rimpangnya, dalam kehidupan sehari-hari. Melihat kemudahan dan luasnya cakupan penggunaan oleh masyarakat, penting untuk dikaji pemanfaatan curcumin atau rimpang Zingiberaceae sebagai

imunomodulator, khususnya dalam membantu mempertahankan jumlah sel T yang dibutuhkan untuk memicu kekebalan seluler.

Mekanisme Kerja Curcumin dalam Memodulasi Kekebalan Seluler

Bhattacharyya et al (2010) melakukan suatu studi komprehensif terkait peran Curcumin dalam memodulasi kekebalan seluler oleh Sel T.⁸ Studi tersebut dilakukan dengan mengamati hilangnya populasi sel T efektor dan memori, serta mengamati penghambatan proliferasi sel T efektor pada mencit bertumor. Dalam studi tersebut, pemberian Curcumin 50 mg/kg BB/hari per-oral selama 7 hari pasca inokulasi tumor pada mencit, diketahui dapat mempertahankan jumlah sel T, sel T memori pusat (TCM), dan sel T memori efektor (TEM), serta menurunkan proses penghambatan proliferasi sel T. Selain itu, pada penelitian yang sama juga diketahui bahwa Curcumin dapat menghambat proliferasi sel T regulator (Treg) dengan cara menurunkan produksi TGF β dan IL10. Proses tersebut pada akhirnya meningkatkan kemampuan sel T efektor untuk membunuh sel kanker.

Penelitian yang dilakukan oleh Kleim et al (2012) menunjukkan hal yang nampaknya bertolak-belakang dengan penelitian Bhattacharyya et al (2010). Sel T primer yang diambil dari darah tepi donor manusia dan distimulasi dengan campuran 5 ng/ml Phorbol Myristate Acetate (PMA), 0,5 μ M Ionomycin,

serta Curcumin (2,5-10 μ g/ml), justru memberikan efek penurunan jumlah Interleukin-2 (IL2) dan Interferon Gamma (IFNG atau IFN γ).¹¹ Penurunan konsentrasi sitokin IL2 dan IFNG menunjukkan efek imunosupresi dari Curcumin pasca stimulasi oleh agen inflamasi dan merupakan penanda menurunnya aktivitas sel T efektor.

Selama sistem imun seluler bekerja, diperlukan suatu mekanisme yang menyeimbangkan efek inflamasi yang dihasilkan oleh sitokin agar tidak berdampak pada sel yang sehat. Mekanisme keseimbangan yang paling mungkin dilakukan adalah dengan cara menghilangkan sel T yang autoreaktif tersebut oleh organ Timus untuk mencegah terjadinya autoagresivitas pada sirkulasi perifer.¹² Namun demikian, sering dijumpai sel T autoreaktif berada dalam sirkulasi perifer sehingga diperlukan sel Treg yang mampu menetralkan terjadinya efek inflamasi pada sel atau jaringan yang sehat. Di sisi lain, peningkatan jumlah sel Treg mengakibatkan tidak efektifnya peran sel T efektor seperti yang dijumpai pada pasien kanker.¹³

Berdasarkan studi yang dipaparkan oleh Bhattacharyya et al (2010) dan Kleim et al (2012) tersebut, terlihat peran Curcumin dalam memberikan keseimbangan antara efektivitas sel T efektor dengan autoagresivitas sel T. Bhattacharyya et al (2010) menunjukkan bahwa Curcumin dapat menurunkan jumlah sel Treg yang berarti Curcumin memiliki kemampuan menjaga efektivitas sel T efektor. Sedangkan kemampuan

Curcumin dalam menyeimbangkan autoagresivitas sel T ditunjukkan oleh Kleim et al (2012) melalui peran Curcumin dalam menurunkan konsentrasi IL2 dan IFNG yang diproduksi oleh sel T yang diisolasi dari darah perifer.

Mekanisme keseimbangan antara kerja sistem imun dan pencegahan terhadap hiperinflamasi juga merupakan hal penting yang perlu dilakukan dalam mengatasi infeksi SARS-CoV-2. Limfopenia kerap terjadi pada pasien Covid-19 yang ditandai dengan penurunan sel T CD4⁺ dan CD8⁺ pada sirkulasi darah.^{14,15} Manson et al (2020) menyebutkan bahwa C-reactive protein (CRP) merupakan penanda penting hiperinflamasi pada perburukan pasien Covid-19.¹⁶ Adapun Yang et al (2020) dalam studinya menyimpulkan bahwa limfopenia dan peningkatan CRP merupakan penanda signifikan keparahan pasien Covid-19.¹⁷ Hubungan antara proses inflamasi dengan penurunan kekebalan adaptif dijelaskan oleh Yoshida et al (2020). Yoshida et al (2020) menyebutkan bahwa kadar CRP yang tinggi memicu lingkungan immunosupresif pasien melanoma dan menghambat proliferasi, serta fungsi efektor dari sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang teraktivasi.¹⁸

Berdasarkan paparan di atas, Curcumin berpotensi digunakan untuk memperbaiki kerusakan kekebalan adaptif yang disebabkan oleh penurunan jumlah dan fungsi efektor sel T CD4⁺ dan CD8⁺. Belum diketahui proses inflamasi apakah yang berkorelasi kuat dengan

penurunan limfosit T yang terkait dengan kekebalan adaptif yang terjadi pada pasien Covid-19. Namun demikian, Curcumin nampaknya dapat dijadikan target terapi untuk mengatasi inflamasi sistemik karena peningkatan konsentrasi sitokin IL-2 dan IFNG di sirkulasi perifer akibat autoagresivitas sel T selama infeksi SARS-CoV-2.

Potensi 4 Herbal Empon-Empon Dalam Memodulasi Kekebalan Sel T

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) empon-empon adalah rimpang (jahe, kunyit, temulawak, dan sebagainya) yang digunakan sebagai ramuan tradisional.¹⁹ Pada awal-awal pandemi Covid-19, jenis tanaman ini sempat dipromosikan Presiden Republik Indonesia (RI) Joko Widodo sebagai herbal yang dapat membantu menjaga imunitas tubuh. Presiden RI tersebut menggunakan temulawak, jahe, sereh, kunyit sebagai minuman jamu yang dikonsumsi sehari-hari.²⁰ Adapun kandungan Curcumin/Curcuminoid keempat tanaman tersebut tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Kandungan Curcumin/Curcuminoid temulawak, jahe, sereh, dan kunyit

Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Kadar Curcumin (%)	Rujukan
Temulawak (<i>Curcuma xanthorrhiza</i>)	Rimpang	5,95±0,33	(9)
Jahe (<i>Zingiber Officinale</i>)	Rimpang	0,076	(21)
Sereh (<i>Cymbopogon citratus</i>)	Batang-Daun	--	--
Kunyit (<i>Curcuma</i>	Rimpang	11,33±0,44	(9)

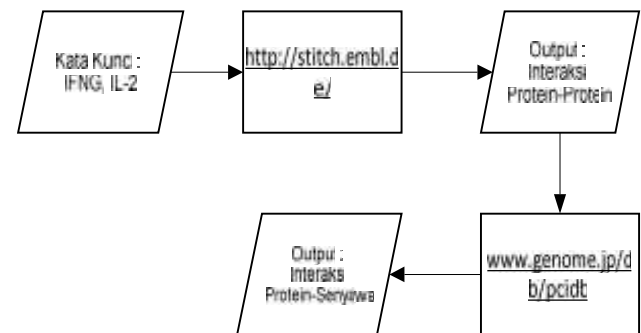
domestica)

Berdasarkan Tabel 1 di atas, tiga dari empat tanaman memiliki kandungan Curcumin/Curcuminoid yaitu temulawak, jahe, dan kunyit dengan kadar yang bervariasi. Seperti telah dijelaskan sebelumnya, Curcumin memiliki aktivitas memodulasi kekebalan seluler oleh sel T. Dengan demikian, konsumsi jahe, kunyit, dan temulawak, berpotensi memberikan efek kekebalan, terutama terkait dengan imunitas adaptif-seluler, yang dibutuhkan selama pandemi Covid-19.

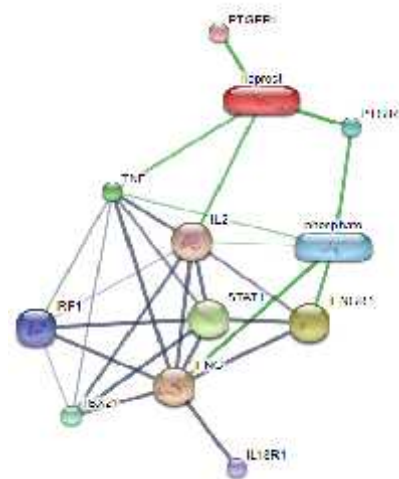
Curcumin memiliki efek menyeimbangkan antara efektivitas dan autoagresivitas sel T. Mengonsumsi herbal atau kombinasi herbal berbeda dengan mengonsumsi Curcumin. Herbal mengandung berbagai macam senyawa yang kemungkinan juga dapat memodulasi kekebalan seluler. Untuk itu perlu dikaji bagaimana peran senyawa-senyawa selain Curcumin dalam empon-empon (jahe, kunyit, sereh, dan temulawak) terkait dengan efektivitas dan autoagresivitas sel T tersebut.

Sebagai studi pendahuluan, kami mencoba melakukan penelusuran menggunakan basis data <https://www.genome.jp/db/pcidb> dan <http://stitch.embl.de/>. Keduanya adalah basis data yang memungkinkan penelusuran informasi terkait dengan hubungan antara senyawa, protein, dan gen. Untuk <https://www.genome.jp/db/pcidb> juga dapat melakukan penelusuran melalui nama tanaman. Target penelusuran adalah mendapatkan protein-protein dan senyawa dalam herbal yang terhubung dengan target

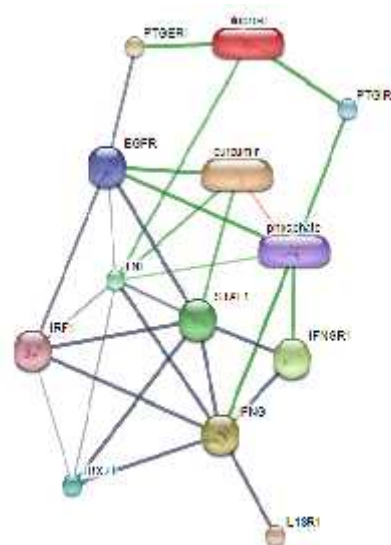
protein IL2 dan IFNG. Secara sederhana, alur penelusuran tersebut dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur penelusuran basis data



(a)



(b)

Gambar 2. (a) Interaksi protein dengan protein target IL2 dan IFNG. Asosiasi yang lebih kuat diwakili oleh garis yang lebih tebal. Interaksi protein-protein ditunjukkan dalam warna abu-abu, interaksi kimia-protein berwarna hijau dan interaksi antara bahan kimia dengan warna merah. (b) Curcumin mempengaruhi IFNG antara lain melalui TNF dan STAT1.

Dari penelusuran basis data pada <http://stitch.embl.de/>, diperoleh sejumlah protein yang terhubung dengan target protein IL-2 dan IFNG seperti terlihat pada Gambar 2 dan Tabel 2. Tabel 2 menjelaskan interaksi protein-protein yang dihasilkan pada Gambar 2 terkait peran protein dan tingkatan asosiasi antar protein. Interaksi senyawa Curcumin dengan protein tidak ditampilkan pada Tabel 2, namun dapat dilihat pada Gambar 2 (b).

Pada Gambar 2(b) terlihat bahwa jalur pengaktifan IFNG oleh Curcumin dapat melalui EGFR→IRF1; EGFR→STAT1; TNF; TNF→STAT1; dan STAT1. Sebagai contoh, jalur pengaktifan/penghambatan IFNG oleh Curcumin melalui Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ditandai dengan garis-garis yang lebih tebal dibandingkan jalur yang lain. Hal ini dapat dibaca bahwa terdapat interaksi yang kuat terkait pengaktifan/penghambatan IFNG oleh Curcumin melalui EGFR. Curcumin diketahui dapat menghambat persinyalan EGFR dan menginduksi degradasi EGFR pada adenokarsinoma paru.^{23,24} Aktivitas antikanker melalui gangguan aktivitas EGFR oleh Curcumin mungkin bisa berimplikasi pada efek penghambatan produksi IFNG oleh sel T. Efek tersebut dapat berperan memproteksi sel/jaringan sehat dari kerusakan akibat

inflamasi (seperti yang dilaporkan Kliem et al, 2012)¹¹

baik oleh kanker maupun virus. Sebagaimana terlihat dalam kolom keterangan pada Tabel 2, IFNG dapat berperan dalam proses imunologis seluler kanker maupun virus.

Tabel 2. Interaksi protein dengan protein target IL2 dan IFNG.*

<i>node1</i>	<i>node2</i>	<i>score</i>	<i>Keterangan</i> ²²
IFNG	IFNGR 1	0.999	IFNG : Diproduksi oleh limfosit yang diaktivasi oleh antigen atau mitogen tertentu. IFN-gamma, selain memiliki aktivitas antivirus, memiliki fungsi imunoregulasi penting, penggerak makrofag yang kuat, memiliki efek antiproliferasi pada sel yang bisa berdiferensiasi, dan dapat mempotensiasi efek antivirus dan antitumor dari interferon tipe I
IFNG	IL18R1	0.982	
IFNG	IL2	0.978	
IFNG	IRF1	0.985	
IFNG	STAT1	0.995	
IFNG	TBX21	0.989	
IFNG	TNF	0.994	IL2 : Diproduksi oleh sel-T sebagai respons terhadap stimulasi antigenik atau mitogenik. Protein ini diperlukan untuk proliferasi sel-T dan aktivitas lain yang penting untuk regulasi respons imun. Dapat merangsang sel B, monosit, sel pembunuh yang diaktifkan oleh limfokin, sel pembunuh alami, dan sel glioma.
IL2	IFNG	0.978	
IL2	IFNGR 1	0.813	
IL2	IRF1	0.48	
IL2	STAT1	0.99	
IL2	TBX21	0.912	
IL2	TNF	0.943	IRF1 : Regulator transkripsi dalam pengaturan respons seluler. Ini termasuk regulasi gen IFN dan IFN yang diinduksi IFN, respon host terhadap infeksi virus dan bakteri, regulasi banyak gen yang diekspresikan selama hematopoiesis, inflamasi, respon imun, proliferasi dan diferensiasi sel, serta regulasi siklus sel dan induksi penghentian pertumbuhan dan kematian sel terprogram setelah kerusakan DNA. Merangsang respon imun bawaan sekaligus adaptif melalui aktivasi target spesifik
			STAT 1 : transduser sinyal dan aktivator proses

transkripsi

TBX21 : Faktor transkripsi yang mengontrol ekspresi sitokin TH1, dan IFNG. Memulai pengembangan garis keturunan TH1 dari sel prekursor TH naif, baik dengan mengaktifkan program genetik TH1 maupun dengan menekan program TH2 yang berlawanan

TNF : *tumor necrosis factor*

IFNGR1 : Reseptor 1 IFNG

IL18R1 : Reseptor 1 interleukin 18

*Interaksi yang kuat ditandai dengan *score* yang tinggi

Setelah diperoleh protein-protein yang dapat berinteraksi secara langsung dengan IL2 dan IFNG, penelusuran dilanjutkan pada basis data <https://www.genome.jp/db/pcidb> untuk mendapatkan senyawa-senyawa dalam temulawak, jahe, sereh, dan kunyit yang berinteraksi dengan protein-protein tersebut. Hasil penelusuran dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Interaksi yang terbentuk antara protein dan senyawa pada temulawak, jahe, sereh, dan kunyit

Tanaman	Senyawa	Protein	Keterangan
Temulawak (Rimpang)	Curcumin	IFNG, IL2, STAT1, TNF, EGFR	
Jahe (Rimpang)	[6]-Shogaol	TNFSF6, TNFRSF6	TNFSF6 dikenal juga sebagai Fas ligan yang termasuk dalam famili TNF
Sereh (batang-daun)	-	-	
Kunyit (Rimpang)	Curcumin	IFNG, IL2, STAT1, TNF, EGFR	

Berdasarkan Tabel 3 di atas, Curcumin merupakan senyawa dominan dalam memodulasi Sel T melalui

interaksinya dengan protein IFNG, IL2, STAT1, TNF, EGFR. Senyawa lain yang diduga ikut memodulasi sel T adalah Shogaol yang ditemukan pada rimpang jahe.⁶

Selain secara tidak langsung dapat mempengaruhi IL2 dan IFNG melalui TNF,⁶ Shogaol juga diketahui berperan mempengaruhi inflamasi paru pada model tikus murine.²⁵ Dalam penelitian yang dilakukan oleh Yocum et al (2019) tersebut diketahui bahwa sifat antiinflamasi jahe (*Zingiber officinale*) pada paru disebabkan kandungan [6]-Shogaol pada jahe meningkatkan polarisasi sel CD4 naif menjadi sel Treg (CD4+CD25+FOXP3+) atau menyebabkan peningkatan jumlah sel Treg.⁶

Seperti telah dibahas pada subbab sebelumnya, sel Treg bersifat immunosupresif dengan cara menekan pembentukan sitokin oleh sel T efektor. Adanya sel Treg di sisi lain dapat mengurangi efektivitas sel T efektor. Sifat immunosupresif ini berbeda dengan Curcumin yang justru secara langsung mempengaruhi produksi sitokin inflamasi IL2 dan IFNG oleh sel T efektor seperti yang dilaporkan oleh Kliem et al (2012)¹¹. Efek immunosupresif oleh Curcumin tersebut terjadi tanpa meningkatkan jumlah sel Treg seperti yang yang dilaporkan oleh Bhattacharyya et al (2010).¹² Dengan demikian terjadi efek yang berlawanan antara Curcumin dan Shogaol terkait dengan jumlah dan aktivitas sel Treg.⁶ Untuk itu perlu dilakukan penelitian apakah komponen jahe dalam

sediaan jamu empon-empon dapat mengurangi efektivitas fungsi kekebalan seluler oleh sel T.

Potensi Nanocurcumin Dalam Meningkatkan Kekebalan Seluler Terhadap Covid-19

Curcumin atau diferuloylmethane memiliki bioavailabilitas yang rendah, dan sukar larut dalam air. Hal tersebut menyebabkan keterbatasan penggunaan Curcumin dalam aplikasi klinis. Untuk meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutannya, Curcumin dapat dibuat dalam bentuk sediaan Nano-Elmusion Curcumin (NEC). Selama studi *ex vivo*, pelepasan Curcumin dari NEC ditemukan jauh lebih tinggi daripada suspensi Curcumin.²⁶ Adapun studi *invitro* pada PBMC yang diinkubasi dengan Lipocure™ -suatu NEC liposomal- menunjukkan peningkatan distribusi Curcumin pada PBMC yang diambil dari pasien Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) dibandingkan dengan pada PBMC yang diambil dari donor sehat.²⁷ Peningkatan distribusi Curcumin pada PBMC pasien CLL menunjukkan bahwa NEC berpotensi terapeutik terhadap sistem kekebalan seluler. Limfosit merupakan salah satu komponen utama PBMC. Sehingga keberadaan Curcumin pada PBMC diduga dapat mempengaruhi jumlah dan aktivitas sel T. Peran NEC dalam mempengaruhi aktivitas sel T ditunjukkan oleh Milano et al (2013) yang memaparkan bukti bahwa kombinasi Theracurmin- salah satu bentuk sediaan NEC- dengan sel T dapat meningkatkan efek sitotoksik sel-T terhadap sel adenokarsinoma esofagus.²⁸

Evaluasi potensi NEC dalam meningkatkan kekebalan sel-T terhadap Covid-19 dapat dilakukan dengan merujuk pada penelitian Le Bert et al (2020)₁. Penelitian tersebut dapat diimodifikasi dengan penambahan sediaan nanopartikel curcumin pada PBMC pasien Covid-19 atau pada PBMC akseptor vaksin pasca dilakukan vaksinasi. Hipotesis yang dapat diajukan adalah terjadi peningkatan respon sel T atau respon Cell Mediated Immunity (CMI) pada PBMC yang diinkubasi dengan protein nucleocapsid (protein N) Sars-CoV-2 dengan penambahan sediaan NEC. Respon sel T efektor spesifik atau respon CMI akibat paparan peptida N dievaluasi berdasarkan peningkatan jumlah sitokin IL2 dan IFNG. Jika hipotesis tersebut benar, NEC berpotensi digunakan sebagai terapi adjuvant untuk pasien Covid-19 atau sebagai profilaksis dalam meningkatkan kekebalan seluler di masa pandemi. Setelah hipotesis di atas dapat dibuktikan, tantangan selanjutnya adalah bagaimana membuat sediaan NEC yang berkualitas baik dan terjangkau oleh masyarakat luas, termasuk bagaimana memanfaatkan ekstrak rimpang Zingiberaceae atau empon-empon sebagai bahan baku pembuatan sediaan nanopartikel. Hal ini sebagai antisipasi apabila pandemi saat ini berubah menjadi endemik atau apabila terjadi pandemi virus corona lainnya di masa yang akan datang. Antisipasi tersebut perlu dilakukan mengingat Indonesia adalah negara kepulauan dengan wilayah dan jumlah penduduk yang besar.

Kesimpulan

Peran Curcumin dalam memodulasi sel T berpotensi dijadikan target terapi untuk Covid-19. Sediaan jamu yang terdiri 4 herbal empon-empon nampaknya memberikan efek yang sama dengan Curcumin disebabkan tidak banyak kandungan senyawanya yang memiliki aktivitas dalam memodulasi aktivitas sel T. Disebabkan bioavailabilitasnya yang rendah, bentuk sediaan nanoemulsi Curcumin (NEC) atau nanoekstrak empon-empon nampaknya dapat memberikan aktivitas yang lebih tinggi. Evaluasi memodulasi kekebalan seluler terhadap infeksi SARS-CoV-2 dapat dilakukan pada PBMC yang diinkubasi dengan peptida N dan sediaan Curcumin atau ekstrak untuk kemudian diamati peningkatan jumlah IFNG dan IL2.

Daftar Pustaka

1. Le Bert, N. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;584(7821): 457–462.
2. Zuo J, Dowell AC, Pearce H, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection [published online ahead of print, 2021 Mar 5]. *Nat Immunol*. 2021;10.1038/s41590-021-00902-8.
3. Zhao J, Alshukairi AN, Baharoon SA, et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses. *Sci Immunol*. 2017;2(14):eaan5393.
4. Birch CJ, et al. Human coronavirus OC43 causes influenza-like illness in residents and staff of aged-care facilities in Melbourne, Australia. *Epidemiol Infect*. 2005;133(2):273-277.
5. Setyawati V, et al. Deteksi Virus Penyebab Infeksi Saluran Pernafasan Akut di Rumah Sakit (Studi Pendahuluan dengan Uji Fast-Track® Diagnostik). *Media Litbangkes*. 2018;28(4):257–262
6. Avendaño-Ortiz J, Lozano-Rodríguez R, Martín-Quirós A, et al. Proteins from SARS-CoV-2 reduce T cell proliferation: A mirror image of sepsis. *Heliyon*. 2020;6(12):e05635.
7. Hammond T, Lee S, Watson MW, et al. Toll-like receptor (TLR) expression on CD4+ and CD8+ T-cells in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Cell Immunol*. 2010;264(2):150-155.
8. Bhattacharyya S, Md Sakib Hossain D, Mohanty S, et al. Curcumin reverses T cell-mediated adaptive immune dysfunctions in tumor-bearing hosts. *Cell Mol Immunol*. 2010;7(4):306-315.
9. Yustinianus RR, et al. Curcumin Content in Extract of some Rhizomes from Zingiberaceae Family. *JPMS* 2019;4(1):15-19
10. Kulip J, Nawan CST, Vairappan CS, and Jaumin B. Ethnobotanical and Phytochemical Studies on Indigenous Zingiber spp. (Zingiberaceae) from Tambunan District, Sabah, Borneo, Malaysia. *Nat Prod Chem Res*. 2020;8(3):374
11. Kliem C, Merling A, Giaisi M, Köhler R, Krammer PH, Li-Weber M. Curcumin suppresses T cell activation by blocking Ca²⁺ mobilization and nuclear factor of activated T cells (NFAT) activation. *J Biol Chem*. 2012;287(13):10200-10209.
12. Chai, J.G., S.A. Xue, D. Coe, C. Addey, I. Bartok, D. Scott, E. Simpson, H.J. Stauss, S. Hori, S. Sakaguchi, J. Dyson. Regulatory T cells, derived from naive CD4+ CD25- T cells by in vitro Foxp3 gene transfer, can induce transplantation tolerance. *Transplantation*. 2005; 79:1310–1316.
13. Nishimura, E, T. Sakihama, R. Setoguchi, K. Tanaka, S. Sakaguchi. 2004. Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+ CD25+ CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol*. 16: 1189–1201.
14. He, Z., Zhao, C., Dong, Q., Zhuang, H., Song, S., Peng, G., & Dwyer, D. E. (2005). Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 9(6), 323–330.
15. Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T.,

- Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620–2629.
16. Manson JJ, Crooks C, Naja M, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e594-e602.
 17. Yang M, Chen X, Xu Y. A Retrospective Study of the C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio and Disease Severity in 108 Patients with Early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926393.
 18. Yoshida T, Ichikawa J, Giuroiu I, et al. C reactive protein impairs adaptive immunity in immune cells of patients with melanoma [published correction appears in *J Immunother Cancer*. 2020 May;8(1):]. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000234.
 19. kbbi.web.id. Empon-empon. Diakses pada 22 Maret 2021, dari <https://kbbi.web.id/empon-empon>
 20. cnnindonesia.com. (2020, 12 Maret). Cegah Corona, Jokowi Suguih Tamu Minuman Empon-empon. Diakses pada 22 Maret 2021, dari <https://www.cnnindonesia.com/nasional/20200312120924-20-482799/cegah-corona-jokowi-suguih-tamu-minuman-empon-empon>
 21. Vipada Kantayos, Yingyong Paisooksantivatana, Antioxidant Activity and Selected Chemical Components of 10 Zingiber spp. in Thailand, J. Dev. Sus. Agr. 2012;7(1):89-96,
 22. stitch.embl.de/. STITCH. Diakses pada 22 Maret 2021, dari <http://stitch.embl.de/cgi/network.pl?taskId=s0I8qzenzaYj>
 23. Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin. *Curr Drug Targets*. 2011;12(3):332-347.
 24. Lee JY, Lee YM, Chang GC, et al. Curcumin induces EGFR degradation in lung adenocarcinoma and modulates p38 activation in intestine: the versatile adjuvant for gefitinib therapy. *PLoS One*. 2011;6(8):e23756.
 25. Yocum GT, Hwang JJ, Mikami M, Danielsson J, Kuforiji AS, Emala CW. Ginger and its bioactive component 6-shogaol mitigate lung inflammation in a murine asthma model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(2):L296-L303.
 26. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat*. 2014;46(1):2-18.
 27. Bolger GT, Licollari A, Tan A, et al. Distribution of Curcumin and THC in Peripheral Blood Mononuclear Cells Isolated from Healthy Individuals and Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Anticancer Res*. 2018;38(1):121-130.
 28. Milano F, Mari L, van de Luijngaarden W, Parikh K, Calpe S, Krishnadath KK. Nano-curcumin inhibits proliferation of esophageal adenocarcinoma cells and enhances the T cell mediated immune response. *Front Oncol*. 2013;3:137