

## POTENSI TERAPI DARI NUTRASETIKAL DALAM UPAYA PENCEGAHAN PENYAKIT INFEKSI VIRUS

Dea Okta Pabiola<sup>1\*</sup>, Khairun Nisa Berawi<sup>2</sup>, Giska Tri Putri<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>3</sup>Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

\*) Email Korespondensi: deaokta28@gmail.com

**Abstract: Therapeutic Potential of Nutraceuticals in The Prevention of Viral Disease.** Viral infectious diseases are a major cause of morbidity worldwide with the potential to increase their spread, turning them into pandemics. Nutrition can play a major role in supporting the immune system and its optimal function. A healthy diet contained in nutraceuticals can play an important role in boosting the immune system and fighting various viral invasions. The aim of this journal is to provide comprehensive information on dietary-based scientific recommendations, evidence, and case studies around the world regarding viral infections, particularly in the current pandemic. The method used is a literature review. After reviewing the immune potential of nutraceuticals based on laboratory studies and human studies, it was concluded that bioactive compounds such as resveratrol, quercetin, curcumin, epigallocatechin gallate (EGCG), N-acetyl cysteine (NAC), and palmitoylethanolamide (PEA) with proven antiviral properties enhance the immune system. Immune system thus plays an important role in treating various infections caused by viruses in addition to strengthening the immune system.

**Keywords:** nutraceutical, immune system, viral infection

**Abstrak: Potensi Terapi dari Nutrasetikal dalam Upaya Pencegahan Penyakit Infeksi Virus.** Penyakit infeksi virus menjadi penyebab utama morbiditas di seluruh dunia yang berpotensi meningkat penyebarannya, sehingga berubah menjadi pandemi. Nutrisi dapat memainkan peran utama dalam mendukung sistem kekebalan tubuh dan fungsinya secara optimal. Diet sehat yang terkandung dalam nutraceuticals dapat memainkan peran penting dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan melawan berbagai invasi virus. Tujuan penyusunan jurnal ini untuk memberikan informasi komprehensif tentang rekomendasi ilmiah berbasis diet, bukti, dan studi kasus di seluruh dunia sehubungan dengan infeksi yang disebabkan oleh virus, khususnya pada pandemi saat ini. Metode yang digunakan adalah literature review. Setelah meninjau potensi kekebalan nutraceuticals berdasarkan studi laboratorium dan penelitian pada manusia, disimpulkan bahwa senyawa bioaktif seperti resveratrol, quercetin, curcumin, epigallocatechin gallate (EGCG), N-acetyl cysteine (NAC), dan palmitoylethanolamide (PEA) dengan khasiat antivirus yang terbukti meningkatkan sistem imun sehingga berperan penting dalam mengobati berbagai infeksi yang disebabkan oleh virus selain memperkuat sistem kekebalan tubuh.

**Kata Kunci:** nutrasetikal, infeksi virus, sistem imun

### PENDAHULUAN

Infeksi yang disebabkan oleh virus menempati morbiditas tertinggi karena tingkat penularannya dan angka kematian yang terus meningkat. Pengembangan obat dalam kasus virus

menjadi tantangan karena banyaknya jalur resistan terhadap obat, jumlah target yang terbatas, evolusi gen virus yang cepat, dan munculnya galur virus baru melalui mutasi. Perawatan simtomatik dan peningkatan kekebalan

adalah metode yang paling efisien karena tidak ada obat khusus yang tersedia untuk setiap penyakit virus. Meskipun berbagai agen antivirus baru telah dikembangkan baru-baru ini, masih ada banyak kendala terkait dengan perawatan antivirus saat ini seperti kemanjuran, keamanan, dan biaya tinggi (Devaux dkk., 2020).

Nutrasetikal tidak hanya bersifat virucidal (menghambat replikasi virus dan sintesis protein) tetapi juga dapat meningkatkan imunitas alami dan meningkatkan kondisi fisiologis tubuh manusia (seperti mengisi jumlah glutathione (GSH) dan mengendalikan jumlah radikal bebas dalam sel). Dengan demikian, virus menjadi sulit untuk bereplikasi di dalam tubuh inang dan tingkat keparahan gejalanya juga berkurang, sehingga angka kematian menjadi rendah dan pemulihan pun cepat (McCarty dkk., 2020).

Aktivitas antivirus dari berbagai agen alami melawan virus corona juga dapat dilakukan dengan modulasi respon imun (makrofag, sel dendritik, dll), pembentukan bahan kimia sitotoksik (antivirus) dan sel seperti radikal bebas oksida nitrat (NO-), limfosit T sitotoksik dari limfosit T CD8+, sel T helper dari limfosit T CD4+, aktivasi fagositosis, proliferasi limfosit B, dll (Lehtoranta dkk., 2014).

Dengan bertambahnya usia, tubuh manusia mulai memproduksi lebih sedikit sel T karena atrofi timus, sehingga membuat seseorang rentan terhadap infeksi mematikan. Oleh karena itu, nutrisi dapat berperan penting dalam membantu sistem imun dan

mengoptimalkan fungsi sel, termasuk sel yang berperan dalam fungsi imun tubuh. Nutraceuticals berperan dalam menjadikan makanan fungsional dan meningkatkan gagasan diet sebagai makanan sehari-hari dalam aspek yang berhubungan dengan kesehatan. Dalam tinjauan ini, kemanjuran nutrasetikal untuk memodulasi respons imun dan mencegah infeksi virus atau mengurangi keparahan penyakit dibahas secara ringkas. Pada bagian berikut, penggunaan senyawa bioaktif dalam mekanisme virus, khususnya SARS dan infeksi terkait virus pernapasan, telah dibahas, yang mungkin membantu dalam memfasilitasi pra-intervensi baik secara langsung sebagai suplemen atau dalam kombinasi dengan obat-obatan farmasi (Jayawardena, 2020).

## METODE

Metode pengumpulan sumber data yang digunakan dalam artikel ini terdiri dari sumber data primer berupa jurnal ilmiah internasional sepuluh tahun terakhir (2011-2020) dan sumber tersier berupa situs web terpercaya. Penelusuran sumber data dilakukan melalui situs Pubmed, NCBI, Elsevier, dan situs lainnya. Kata kunci yang digunakan diantaranya nutraceutical, immune system, viral infection, dan sebagainya. Kriteria inklusi pada jurnal ini yaitu artikel dan jurnal ilmiah yang membahas tentang nutrasetikal yang dapat digunakan sebagai pencegahan maupun terapi pada infeksi virus dan jurnal yang termasuk dalam rentang waktu antara 2011 sampai 2021.

## HASIL

Tabel 1. Nutrasetikal dengan potensi antivirus dan cara kerjanya.

Nama	Virus	Mekanisme aksi	Memengaruhi
Resveratrol (Abba, 2015)	virus influenza	1. Pemblokiran aktif translokasi nukleositoplasma ribonukleoprotein virus dalam sel MDCK 2. Penghambatan mekanisme terkait protein kinase C.	Penghambatan Replikasi virus dan ekspresi protein <i>in-vitro</i> dan <i>in-vivo</i>

Virus Epstein-Barr	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penghambatan induksi antigen dini EBV (melalui Rajicells), siklus litik EBV, gen dan protein transkripsi, Rta, Zta, dan antigen awal difusi (EAD), protein awal segera EBV: promotor BRLF1 dan BZLF1, faktor transkripsi NF- dan AP1 .</li> <li>2. Downregulation protein anti-apoptosis: Mc1 STAT-3, miR-155, dan miR-34a</li> <li>3. Pengurangan produksi ROS</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan produksi papiloma, produksi virion</li> <li>• Penghambatan sintesis dan transformasi protein virus dalam sel B manusia</li> </ul>
Virus Herpes Simpleks	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penurunan produksi protein virus awal ICP-4. Menginduksi pelepasan ROS yang cepat dan berkelanjutan.</li> <li>2. Penghambatan NF-<math>\kappa</math>B, ekstra-seluler signal-regulated kinases/mitogen-activated protein kinases (Erk/MAPK), gen HSV segera-awal, awal, dan akhir.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penghambatan replikasi virus yang reversibel dan tergantung dosis <i>In-vitro</i> dan <i>in-vivo</i></li> <li>• Pencegahan reaktivasi virus dalam sel neuron, lesi kulit pada kulit yang terkelupas dan lesi vagina</li> </ul>
Virus sinsitium saluran pernapasan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Modulasi ekspresi reseptor 3 seperti toll</li> <li>2. Penghambatan toll/IL-1R domain-containing adaptorinducing IFN (TRIF) signaling, matrix metallo-proteinase 12 (MMP-12), ekspresi protein TANK binding kinase 1 (TBK1), TNF-<math>\alpha</math>, IL-2, IL-6, dan saraf faktor pertumbuhan (NGF) sekresi</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan kadar interferon-gamma (IFN-<math>\gamma</math>)</li> <li>• Penurunan jumlah sel inflamasi, penurunan refleksi inflamasi dan inflamasi saluran napas</li> <li>• Penghambatan replikasi virus</li> </ul>
<i>Human Immuno-deficiency Virus (HIV)</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menghambat sintesis DNA selama proses transkripsi balik</li> <li>2. Aktivasi siklus litik HIV-1 <i>in vitro</i></li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penghambatan replikasi HIV-1 <i>in-vitro</i></li> <li>• redaman trans HIV-1 LTR yang diinduksi aktivasi <i>in-vitro</i></li> </ul>
Varicella Zoster Virus (VZV)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penghambatan sel MRC-5 yang reversibel dan tergantung dosis</li> <li>2. Menurunkan sintesis protein intermediet awal (IE 62)</li> </ol>	Penghambatan replikasi VZV <i>in vitro</i>
Enterovirus 71	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fosforilasi sitokin proinflamasi (IKK<math>\alpha</math>, IKK<math>\beta</math>, IKK<math>\gamma</math>, IKB, NF-<math>\kappa</math>B p50, dan NF-<math>\kappa</math>B p65)</li> <li>2. Sekresi IL-6 dan TNF-<math>\alpha</math></li> </ol>	Penghambatan sintesis protein virus (VP-1)
Sitomegalo-virus	Penghambatan faktor pertumbuhan epidermal teraktivasi (EGF), transduksi sinyal phosphatidyl-inositol-3-kinase dan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B	Penghambatan replikasi HCMV dan sintesis protein virus <i>secara in vitro</i>
Quersetin (Choi dkk., Enteritis 2011)	Bersamaan dengan Resveratrol, ia menekan sekresi mediator pro-inflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ ) dan kemokin (CXCL10 dan CCL4).	Menurunkan kerusakan oksidatif seluler

	Virus Meta-pneumonia manusia	Seiring dengan Resveratrol menghambat sekresi mediator pro-inflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ ) dan kemokin (CXCL10 dan CCL4)	Pengurangan kerusakan oksidatif seluler
	Virus herpes simpleks tipe 1 (HSV-1)	Seiring dengan TNF, quercetin meningkatkan aktivitas dan produksi IFN- $\gamma$	Mempotensiasi efek penghambatan tergantung dosis dari TNF pada replikasi virus.
	Virus ensefalo-miokarditis (EMCV)	Seiring dengan TNF, quercetin meningkatkan aksi IFN- $\beta$ dan meningkatkan produksi IFN- $\gamma$ .	Mempotensiasi efek penghambatan tergantung dosis dari TNF pada multiplikasi virus
	Virus para-influenza tipe 3 (Pf3)	Menghambat replikasi DNA <i>in-vitro</i>	pengurangan tergantung dosis dalam infektivitas virus
Kurkumin (Moghataousi, 2014; Zhong, 2011)	HSV-1	Regulasi turun dari gen awal langsung (IE).	Penghambatan replikasi HSV-1
	HIV	Obstruksi ekspresi gen yang diarahkan pada HIV-1 LTR, Transaktivasi yang dibantu tat (asetilasi protein Tat) dari HIV-1 LTR, HIV-1 dan HIV-2 protease, HIV-1 Integrase	Penghambatan pembentukan DNA proviral, pembentukan protein fungsional dari poliprotein virus dan integrasi DNA proviral ke dalam DNA inang
	Virus Influenza	Penghambatan pensinyalan NF-	Penghambatan hemaglutinasi dan propagasi virus
	HVB	Peningkatan level p53	Penghambatan replikasi DNA virus
	HVC	Penghambatan jalur Akt-SREBP-1	Penghambatan replikasi DNA virus
	Leukemia sel T dewasa (ATL)	1. Penekanan pengikatan DNA, efek transkripsi AP-1 pada garis sel T yang terinfeksi HTLV-1 dan ekspresi protein JunD	1. Induksi penghentian siklus sel dan apoptosis 2. Penghambatan replikasi HTLV-1 pada sel T yang terinfeksi
EGCG (Zhong, 2011)	Virus Influenza	Pemblokiran aktif translokasi nukleo-sitoplasma ribonukleoprotein virus dalam sel MDCK	Penghambatan virus yang bergantung pada dosis
	HIV	Penghambatan -glukosidase .	Mengurangi infektivitas virus
	HCV	Penghambatan NS3/4A protease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penghambatan pematangan virus</li> <li>• Penurunan patogenesis virus</li> </ul>
	HSV	Seiring dengan TNF, quercetin meningkatkan aksi IFN- dan meningkatkan produksi IFN-	Mempotensiasi efek penghambatan tergantung dosis dari TNF pada replikasi virus.
NAC (Singh dkk., 2021)	HCV	1. Memulung Spesies Oksidasi Reaktif 2. Penghambatan sitokin inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pencegahan stres oksidasi intraseluler.</li> <li>• Penurunan patogenesis virus</li> </ul>
	Virus flu babi (H1N1)	1. Menghambat regulasi katalase paru, glutathione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pencegahan stres oksidasi intraseluler.</li> </ul>

	dan superoksida dismutase	• Pencegahan Patogenesis Virus
	2. Scavenging Reactive Oxidation Species	
Virus Flu Burung (H5N1)	Penghambatan sekresi sitokin pro-inflamasi (misalnya, TNF- $\alpha$ ), kemokin (misalnya, IP10) dari makrofag manusia primer <i>secara in-vitro</i>	• Pencegahan stres oksidasi intraseluler. • Pencegahan Patogenesis Virus
HIV	1. Memulung Spesies Oksidasi Reaktif 2. Penonaktifan faktor transkripsi seluler (NFK- $\kappa$ ) 3. Penghambatan peningkatan regulasi sitokin pro-inflamasi (misalnya, tumor necrosis factor- $\alpha$ ) sekresi dan ekspresi gen yang diarahkan pada HIV-1 LTR	• Pencegahan stres oksidasi intraseluler. • Pencegahan Patogenesis Virus • Penghambatan transkripsi dan replikasi HIV
PEA (Hesse-link, 2013)	Influenza dan flu biasa 1. Penghambatan seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan IL-10. 2. Menghambat molekul adhesi (ICAM-1, P-selectin) dan NF- $\kappa$ B Ekspresi B	• Pencegahan Patogenesis Virus • Pengurangan gejala

Tabel 1 menjelaskan mengenai potensi dan cara kerja dari berbagai jenis nutrasetikal. Nutrasetikal memiliki efek antivirus, anti-inflamasi, dan imunomodulator, seperti resveratrol, quercetin, curcumin, epigallocatechin gallate (EGCG), N-acetyl cysteine (NAC), dan palmitoylethanol-amide (PEA). Aktivitas antivirus nutrasetikal ini terhadap kelompok coronavirus (seperti SARS-CoV-2 dan COVID-19) terutama didasarkan pada anti-inflamasinya (penghambatan produksi IL- $\square$  yang dimediasi inflammasin NLRP3 dan menghambat efek sitokin pro-inflamasi) bersama dengan properti penghambatan replikasi virusnya dengan mengatur protease utama COVID-19 (M pro) (IFM, 2020). Pengendalian patogenesis virus dan pengurangan gejala telah diberikan oleh agen-agen nutrasetikal.

## PEMBAHASAN

Nutraceuticals tertentu memiliki efek penghambatan terhadap berbagai virus dalam penelitian pada hewan dan manusia. Dengan munculnya jenis virus corona baru, nutraceuticals berperan sebagai pengganti yang lebih aman dan

efisien untuk membantu menawarkan bantuan pada mereka yang terinfeksi virus RNA yang dienkapsulasi.

### Resveratrol

Resveratrol atau 3,4,5-trihydroxy-transstilbene adalah kelas nutraceuticals phytoalexin yang diakui (umumnya diproduksi dengan adanya rangsangan seperti stres atau serangan patogen) dan merupakan senyawa stilben polifenol yang terutama ditemukan dalam produk fermentasi yang berasal dari spermatofit keluarga tanaman seperti anggur (anggur merah), murbei, dan kacang tanah. Selain menjadi senyawa yang berguna dalam pengobatan penyakit kardiovaskular dan kanker dan sebagai agen yang menjanjikan untuk meningkatkan umur panjang (dengan mengais radikal superoksida, hidroksil, dan hidroperoksil lipid), ia memiliki spektrum efek antivirus yang luas dengan potensi yang terbukti secara *in vitro* dan dalam hidup. Ini bertindak dengan melemahkan generasi superoksida di mitokondria dan menghentikan disfungsi mitokondria yang diinduksi asam arakidonat. Ini juga

menghambat produksi protein virus, ekspresi gen, dan sintesis asam nukleat pada berbagai tingkat (Campagna & Rivas, 2011).

Sifat antivirus resveratrol telah menunjukkan hasil positif ketika diuji pada beberapa virus seperti virus influenza, virus hepatitis C (HCV), virus pernapasan syncytial (RSV), virus varicella zoster, virus Epstein-Barr, virus herpes simpleks (HSV), dan HIV. Namun, dalam kasus HCV dan multiple sclerosis (MS), perkembangan penyakit memburuk setelah pemberian RSV. Penambahan resveratrol yang bergantung pada dosis dalam sistem replikon HCV OR6 in vitro secara signifikan meningkatkan replikasi RNA HCV. Demikian pula, penelitian in vivo resveratrol pada tikus pada model virus MS, bernama ensefalomyelitis autoimun (EAE) memperburuk kondisi tikus dibandingkan dengan kelompok kontrol (Abba dkk. 2015).

### Quercetin

Quercetin secara kimiawi termasuk dalam kelompok bioflavonoid nutraceuticals (flavonol), yang banyak ditemukan pada buah-buahan, sayuran, dan teh. Ini memiliki berbagai tindakan seperti modulasi jalur sinyal, antimalignansi, antivirus, antiinflamasi, dan antioksidan. Sifat antivirus quercetin memiliki spektrum yang luas di alam karena dapat efektif melawan virus DNA (misalnya, virus herpes) dan RNA (misalnya, virus corona dan influenza). Quercetin dapat menghambat replikasi DNA virus dan juga dapat mempengaruhi penyembuhan pascaviral dengan berinteraksi dengan jalur pensinyalan yang terkait dengan modulator pascatranskripsi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa quercetin dalam kombinasi dengan resveratrol menekan sekresi mediator pro-inflamasi dan kemokin pada virus enteritis bebek dan infeksi yang disebabkan oleh virus metapneumonia manusia, sehingga meminimalkan kerusakan oksidatif sel (.). Sebuah penelitian menunjukkan efektivitas quercetin dalam menghambat siklus replikasi virus parainfluenza tipe 3

(Pf3) dengan menghambat replikasi DNA secara in vitro (Choi dkk., 2011).

### Kurkumin

Kurkumin (diferuloylmethane) merupakan golongan nutrasetikal polifenol, yang dapat dengan mudah diperoleh dari rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dalam jumlah yang melimpah. Kunyit telah digunakan sebagai obat tradisional dalam peradaban India dan Cina. Belakangan ini, kurkumin menjadi senyawa yang menarik bagi para ilmuwan karena potensi efek obatnya. Ini adalah molekul yang sangat pleiotropik dan memiliki sifat antitumor, antioksidan, hipoglikemik, penyembuhan luka, anti-inflamasi, antivirus, dan anti-infeksi yang terkenal dan penelitian lebih lanjut masih berlangsung (Moghadamtousi, 2014).

Metode molekuler docking menunjukkan bahwa kurkumin mengikat reseptor target, yang terlibat dalam mekanisme infeksi virus seperti lonjakan glikoprotein-RBD, PD-ACE2, dan protease SARS-CoV-2, sehingga menghalangi masuknya virus dan tunas. Studi ini juga mengungkapkan bahwa kurkumin mungkin dapat memblokir ACE2 (reseptor sel, yang mengikat glikoprotein lonjakan SARS-CoV-2) untuk menekan masuknya virus corona baru ke dalam sel. Inkubasi langsung dengan kurkumin dikatakan mengurangi kemampuan virus yang diselimuti untuk menginfeksi sel karena yang pertama mengikat glikoprotein permukaan virus dan menghambat aktivitasnya (Ramezankhani, 2020).

Dalam penelitian lain, pemberian kurkumin (50 dan 150 mg/kg) melalui gavage oral pada model hewan in vivo mengurangi replikasi virus influenza A (IAV) dan cedera paru (Jennings & Parks, 2020). Sejauh ini, 300 uji klinis telah menunjukkan kegunaan kurkumin terhadap penyakit kardiovaskular, neurologis, kanker, hati, metabolisme, paru, dan inflamasi. "Badai sitokin" yang diinduksi oleh virus corona menyebabkan kegagalan multi-organ. Curcumin memblokir sinyal regulasi yang diperlukan yang terlibat dalam beberapa ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti

MAPK dan jalur nuklir faktor-  $\kappa$  B (NF-  $\kappa$  B). Kurkumin mencegah peradangan dan fibrosis paru dengan menurunkan ekspresi sitokin dan kemokin vital (IFN , MCP1, IL-6, dan IL-10) yang terlibat dalam infeksi virus (Zahedipour, 2020).

Meskipun beberapa manfaat mempromosikan kesehatan, ketidakstabilan dan bioavailabilitas rendah in vivo adalah faktor utama, yang membatasi penggunaan kurkumin untuk penggunaan klinis pada skala yang lebih luas. Namun, penggunaan kurkuminoid lain (demethoxycurcumin dan bisdemethoxycurcumin), turunan kurkumin dan analog kurkumin sintesis, kurkumin yang dienkapsulasi liposom, nanopartikel apotransferrin yang mengandung kurkumin, dan nanoemulsi telah meningkatkan serapan seluler, kelarutan, stabilitas, dan aktivitas biologis (Jennings & Parks, 2020).

### **Epigallocatechin Gallate**

Flavonoid telah terbukti menjadi obat fungsional yang berguna melawan sejumlah penyakit. EGCG adalah flavonoid katekin umum, yang dapat dengan mudah ditemukan dalam teh dan produk teh. EGCG dan esternya telah mencakup beberapa aktivitas seperti anti-inflamasi, antibakteri, antivirus, antidiabetik, antihipertensi, dll. EGCG telah dilaporkan membantu melawan berbagai virus seperti HSV, HCV, enterovirus (EV), dan HIV. Selain itu, sebuah penelitian menunjukkan kemampuan EGCG untuk bertindak melawan virus influenza dengan menghalangi pergerakan nukleositoplasma ribonukleoprotein virus di sel ginjal anjing Madin-Darby (MDCK) dalam pendekatan yang bergantung pada dosis (Zhong, 2011).

Telah dihipotesiskan bahwa EGCG, ionofor seng dengan toksisitas yang jauh lebih rendah, dapat memberikan efek positif yang mirip dengan klorokuin (CQ) dengan meningkatkan konsentrasi Zn<sup>2+</sup> + intraseluler, sehingga memediasi efek antivirusnya terhadap SARS-CoV-2. Namun, uji klinis pada manusia perlu dilakukan untuk mendukung studi in vitro dan untuk menetapkan kemanjuran EGCG (Lin dkk., 2018).

### **N-asetil Sistein**

N-asetil sistein adalah prodrug, yang terutama digunakan sebagai media mukolitik dan juga dalam pengendalian keracunan asetaminofen. Efek antioksidan dan anti-inflamasi dari senyawa ini memainkan peran penting dalam aktivitas antivirus. Meskipun mekanisme aksi aktivitas antivirus NAC masih belum sepenuhnya ditemukan pada tingkat molekuler. Namun, telah ditetapkan bahwa itu tidak hanya aktif terhadap virus seperti HIV dan virus lain yang memiliki mekanisme replikasi serupa (yang bergantung pada faktor transkripsi nuklir untuk infektivitasnya) tetapi juga terhadap virus lain yang memiliki patogenesis penyakit manusia yang berbeda. Ini adalah fakta yang diketahui bahwa kekurangan oksigen di lingkungan sel inang, peningkatan stres seluler karena tidak adanya atau kurang jumlah GSH dan lebih banyak radikal bebas, sekresi molekul sinyal inflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis virus, dan seperti prodrug yang mengisi ulang GSH, ini membantu tubuh melawan virus tersebut (Singh dkk., 2021).

### **Palmitoylethanolamide**

Palmitoylethanolamide dapat diperoleh dari tanaman serta sumber hewani. Ini adalah molekul terkait endocannabinoids (eCB) reseptor-inaktif cannabinoid, yang terutama digunakan dalam profilaksis untuk membantu dalam pencegahan infeksi virus pernapasan. Ia dikenal karena aktivitas pengaturannya dalam homeostasis seluler dan metabolik, antioksidan, anti-inflamasi, dan kemampuan modulasi kekebalan (IFM, 2019).

Sifat anti-inflamasi dan antioksidannya membantu mempromosikan efek antivirus pada berbagai jenis virus, terutama flu biasa dan influenza. Ini juga telah digunakan di Spanyol dan Italia dengan nama merek Normast dan di Cekoslowakia sebelumnya dengan nama merek Impulsin hingga 2008 sementara saat ini dikenal sebagai PeaPure. Di AS, itu dijual sebagai Recoclix untuk sindrom radang usus. Ini juga efektif melawan berbagai gangguan autoimun, seperti

penyakit radang SSP dan penyakit radang usus (Hasselink, 2013).

Sebuah uji coba terkontrol acak awal (RCT) yang dilakukan pada 468 orang dewasa sehat menunjukkan bahwa pemberian PEA menurunkan (45,5%) insiden sakit kepala, demam, dan sakit tenggorokan dibandingkan dengan kelompok plasebo ( $p < 0,05$ ). Dalam uji coba profilaksis dengan 918 peserta, hari sakit berkurang masing-masing sebesar 40 dan 32% setelah 6 dan 8 minggu, relatif terhadap plasebo ( $p < 0,0005$ ). Dalam percobaan lain (901 sukarelawan) dari pemberian PEA postoral, penurunan signifikan pada penyakit pernapasan akut (22,7%) dan titer virus influenza diamati pada 34,4% pada kelompok plasebo ( $p < 0,0002$ ) (Hasselink dkk., 2013).

## KESIMPULAN

Potensi terapeutik dan pencegahan penyakit yang terkandung dari nutraceutical dapat diwujudkan sebagai bagian dari pendekatan pencegahan penyakit dan promotif kesehatan. Mengingat pandemi COVID19 saat ini,

jenis infeksi saluran pernapasan akut dengan kekurangan obat antivirus yang efektif, maka terapi dukungan simptomatik masih menjadi pendekatan yang sedang diupayakan. Oleh karena itu, sangat penting untuk mempelajari relevansi klinis dan keamanan senyawa dengan kemampuan peningkatan sistem imun. Demikian juga, zinc ionophores seperti quercetin dan EGCG dapat bekerja dengan cara yang mirip dengan obat-obatan seperti CQ/HCQ dengan meningkatkan kadar  $Zn^{2+}$  intraseluler tanpa efek samping. Uji klinis dan studi in vitro dapat dilakukan dalam hal ini. Senyawa bioaktif seperti nutraceutical dengan efikasi yang terbukti dalam menghambat mekanisme virus, bersama dengan obat-obatan farmasi, mungkin berperan dalam mengobati infeksi yang disebabkan oleh virus, salah satunya *corona virus*. Nutraceuticals sebagian besar merupakan makanan yang bertindak secara bertahap, sehingga konsumsi jangka panjang dan teratur mereka sangat penting dalam menuai manfaat kesehatan sepenuhnya terkait dengan mereka.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abba, Y., Hassim, H., Hamzah, H., Noordin, MM. (2015). Antiviral activity of resveratrol against human and animal viruses. *Adv Virol.* 184241:1-7. doi: 10.1155/2015/184241
- Campagna, M & Rivas, C. (2011). Antiviral activity of resveratrol. *Biochem Soc Trans.* 38:50-3. doi: 10.1042/BST0380050
- Choi, H.J., Kim, J.H., Lee, C.H., Ahn, Y.J., Song, J.H., Baek, S.H., et al. (2009). Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus. *Antiviral Res.* 81:77-81. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.10.002
- Devaux, C. A., Rolain, J. M., & Raoult, D. (2020). ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 53(3), 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
- Hasselink, J.M.K. (2013). Evolution in pharmacologic thinking around the natural analgesic palmitoylethanolamide: from nonspecific resistanceto PPAR- a agonist and effective nutraceutical. *J Pain Res.* 6:625-34. doi: 10.2147/JPR.S48653
- Hasselink, J.M.K., Boer, T., Witkamp, R.F. (2013). Palmitoylethanolamide :a natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold. *Intl J Inflammation.* 2013:151028 doi: 10.1155/2013/151028
- IFM. (2019). The Functional Medicine Approach to COVID-19: Virus-Specific Nutraceutical and Botanical Agents. Diakses pada



- 22 April 2022 dari  
<https://www.ifm.org/newsinsights/the-functional-medicine-approach-to-covid-19-virus-specific-nutraceutical-and-botanical-agents>
- Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., & Ranasinghe, P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 367–382.  
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
- Jennings MR, Parks RJ. (2020). Curcumin as an antiviral agent. *Viruses*. 12:1242. doi: 10.3390/v12111242
- Lin, M.H., Moses, D.C., Hsieh, C.H., Cheng, S.C., Chen, Y.H., Sun, C.Y., et al. (2018). Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Res*. 150:155–63. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.12.015
- McCarty, M. F., & DiNicolantonio, J. J. (2020). Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(3), 383–385.  
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007>
- Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Keivan K. (2014). A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Res Intl*. 2014:186864. doi: 10.1155/2014/186864
- Ramezankhani R, Solhi R, Memarnejadian A, Nami F, Hashemian SMR, Tricot T, et al. (2020). Therapeutic modalities and novel approaches in regenerative medicine for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. (2020) 56:0924–8579. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106208
- Singh, S., Kola, P., Kaur, D., Singla, G., Mishra, V., Panesar, P. S., Mallikarjunan, K., & Krishania, M. (2021). Therapeutic Potential of Nutraceuticals and Dietary Supplements in the Prevention of Viral Diseases: A Review. *Frontiers in nutrition*, 8, 679312.  
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.679312>
- Zahedipour F, Hosseini SA, Sathyapalan T, Majeed M, Jamialahmadi T, Al-Rasadi, et al. (2020). Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res*. 34:2911–20. doi: 10.1002/ptr.6738
- Zhong Y, Ma C, Shahidi F. (2011). Antioxidant and antiviral activities of lipophilic epigallocatechin gallate (EGCG) derivatives. *J Funct Foods*. 4:87–93. doi: 10.1016/j.jff.2011.08.003