

Kombinasi Tetrahidrokurkumin dan *Cyanidine-3-O-β-glucoside* sebagai Terapi Fitokimia Asma Anak melalui Penghambatan IL-4Rα-STAT6 dan Sitokin Proinflamasi

Afid Brilliana Putra,^{1,2*} Muhammad Ilham Dhiya Rakasiwi,^{1,3} Ihya Fakhurizal Amin^{1,2}

ABSTRACT

Asthma is chronic inflammatory disease experienced mostly by children with prevalence of 4.5% in Indonesia. Asthma puts burden on sufferers because of the long duration of treatment. However, prolonged inhaled corticosteroids use in certain doses can cause side effects. Tetrahydrocurcumin (THC) is metabolite of curcumin and has higher bioavailability than its precursor molecules. THC has been shown to significantly reduce leukocyte infiltration, as well as inhibit inflammation through IL-4Rα pathway and decrease GATA3 expression. The same effect is obtained from Cyanidine-3-O-β-glucoside (Cy-3-g). The anti-inflammatory effect of those combination can be used as alternative phytochemical therapy to treat asthma in children.

Keywords: asthma, cyanidine-3-O-β-glucoside, tetrahydrocurcumin, Th2 response

Asma merupakan penyakit inflamasi pernapasan kronik yang banyak dialami anak-anak. Setidaknya 300 juta orang terdiagnosis mengalami asma.^{1,2} Penyakit ini ditandai dengan suara napas mengi, batuk dan sesak napas pada waktu-waktu tertentu, serta pemicu yang dapat diidentifikasi. Berdasarkan data Riskesdas 2013, jumlah penderita asma sekitar 4,5% dari seluruh penduduk Indonesia. Dari seluruh jumlah penderita asma tersebut, jumlah asma pada anak meningkat sejak 2007 menjadi lebih dari 8%.³ Peningkatan jumlah asma pada anak juga terjadi secara global sekitar 8,7% pada 2001 dan meningkat menjadi 9,3% pada 2010.⁴

Umumnya asma berkembang sejak masa kanak-kanak dimana agen pencetus seperti debu menstimulasi proliferasi sel T helper 2 (Th2) dan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-4, IL-5 dan IL-13.⁵ Sitokin tersebut nantinya dapat meningkatkan kadar IgE dan eosinofil dalam tubuh. Aktivasi sel Th2 membutuhkan sel dendritik (DC) untuk memulai sekaligus menjaga agar reaksi alergi terus berjalan.^{6,7} Mekanisme lain yang dapat memulai reaksi inflamasi adalah sitokin yang

dihasilkan oleh sejumlah sel CD4 seperti Th1, Th17 dan Treg. Adanya sitokin-sitokin tersebut dapat menimbulkan reaksi inflamasi pada saluran napas seperti peningkatan kontraktilitas otot polos dan penebalan dinding saluran napas.⁸

Hingga sekarang terapi asma pada umumnya masih menggunakan bronkodilator dan kortikosteroid.⁹ Kedua obat tersebut memiliki efek samping cukup banyak jika diberikan terus menerus sepanjang waktu.^{10,11} Berkaitan dengan itu, asma merupakan penyakit kronis sehingga harus diberikan terapi dalam waktu cukup lama. Selain itu terdapat beberapa agen terapi yang cukup baru seperti anti-IgE dan anti IL-4 memiliki efikasi dan keamanan yang baik, akan tetapi untuk penggunaan jangka panjang memiliki kelemahan dalam segi biaya.¹²

Pada tinjauan pustaka ini, penulis memberikan data berupa terdapat agen-agen yang memiliki potensi baik dalam memberikan efek immunosupresif dengan keamanan yang baik. Tetrahidrokurkumin (THC) merupakan senyawa turunan dari kurkumin yang menurut studi sudah terbukti memiliki keamanan konsumsi yang baik.⁹ Beberapa penelitian terkini menunjukkan bahwa THC memiliki potensi yang baik sebagai agen immunosupresan yang cukup selektif pada sel T *helper* yang nantinya akan memproduksi sitokin spesifik.⁹ Selain itu, *anthocyanin* merupakan senyawa yang terdapat

* Penulis korespondensi: afibrilliana@gmail.com

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, Indonesia

² RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, Indonesia

³ RSUP Persahabatan, Jakarta Timur, DKI Jakarta, Indonesia

cukup banyak di dalam tumbuhan dan buah-buahan memiliki potensi yang baik untuk memberikan efek terapeutik pada pasien asma.¹³ Beberapa studi memberikan data bahwa konsumsi monomer dari antosianin, *cyanidin-3-O-β-glucoside* (Cy-3-g) memberikan efek penurunan histamin pada percobaan *in vivo* di tikus.¹³ Sehingga penulis pada tinjauan pustaka ini memberikan inovasi untuk mengkombinasikan kedua agen ini, dikarenakan keduanya memiliki jalur inhibisi yang bisa saling dikomplemenkan untuk agen terapi asma.

METODE

Tinjauan pustaka ini dibuat melalui penelusuran sumber terbaru yang berkaitan dengan potensi terapi alternatif asma pada anak. Hal pertama yang dilakukan adalah pencarian literatur utama di mesin pencari *PubMed*, *ScienceDirect*, *Wiley*, dan *Google Scholar*. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel dengan tahun terbit kurang dari 5 tahun terakhir, menggunakan bahasa Inggris dan berupa artikel orisinal dengan level kepercayaan satu. Kata kunci yang digunakan adalah *Tetrahydrocurcumin*, *Cyanidin-3-O-β-glucoside*, *asthma*, *allergic airway inflammation*, *Th2 response*. Literatur utama yang didapatkan adalah artikel orisinal Chen, dkk (2018) yang membahas penggunaan THC dan Ma B, dkk (2019) yang membahas penggunaan Cy-3-g sebagai terapi alternatif asma.

Kemudian dilakukan penelusuran literatur pendukung yang membahas mengenai komponen yang digunakan dalam tatalaksana alternatif asma. Kriteria inklusi yang kami gunakan untuk literatur pendukung adalah literatur dengan tahun terbit 10 tahun terakhir, kecuali untuk teori dasar dan data yang jarang diteliti.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aspek Tinjauan Biomedis

Asma pada anak

Asma merupakan penyakit pernapasan kronik yang sering dialami anak diseluruh dunia. Patogenesis asma melibatkan beberapa jalur inflamasi seperti produksi IL-4, IL-5 dan IL-13. Beberapa sitokin lain seperti IL-10, IL-17 dan jalur inflamasi IL-4Rα-STAT6 juga terlibat dalam kejadian asma. Adanya

sitokin-sitokin tersebut dapat menimbulkan reaksi inflamasi pada saluran napas seperti peningkatan kontraktilitas otot polos dan penebalan dinding saluran napas.^{1,5-8}

Jalur inflamasi IL-4Rα-STAT6

Sistem IL-4Rα-STAT6 merupakan salah satu kaskade yang berperan penting dalam terinduksinya proses hipersensitivitas saat asma.¹³ Proses diawali dengan penempelan IL-4 atau IL-13 ke reseptornya (IL-4Rα) terjadi aktivasi janus kinase 1 (Jak1) dan memfosforilasi asam amino tirosin yang berada pada urutan 641 pada protein STAT6.^{13,14} Protein STAT 6 yang sudah terfosforilasi ini akan bertranslokasi pada nukleus dan menempel pada DNA untuk meregulasi transkripsi dari GATA3. Protein GATA3 ini berfungsi penting untuk diferensiasi dan produksi sitokin dari sel Th2.¹⁴

Tetrahydrokurkumin (THC)

Tetrahydrokurkumin (THC) merupakan metabolit kurkumin yang tidak berwarna atau putih, pertama kali ditemukan oleh Holder dkk pada tahun 1978. Berbeda dengan metabolit kurkumin lainya seperti kurkumin glukoronida dan kurkumin sulfat yang secara biologis tidak aktif, THC ditemukan memiliki aktivitas yang mirip dengan kurkumin aslinya.¹⁵ Kurkumin sendiri adalah komponen penyusun dari turmeric (*Curcuma longa*) yang berwarna kuning. Kurkumin memiliki aktivitas pleiotropik yang sangat berguna bagi dunia kesehatan, seperti sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antifungi, antibakteri, antikanker, dan neuroprotektif.¹⁶

Salah satu kelebihan dari THC dibandingkan kurkumin meskipun keduanya memberikan efek yang sama, yaitu bioavailabilitas saat administrasi. Hal ini disebabkan karena kurkumin memiliki metabolisme, pertama melalui O-conjugation menghasilkan kurkumin glukoronida dan kurkumin sulfat, sedangkan bioreduksi menjadi THC, dan senyawa lainnya. Sehingga ketika diberikan kurkumin, waktu paruh di plasma sangat pendek yang menyebabkan kurang efektifnya terapi. Tetapi THC yang merupakan metabolitnya memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dari berbagai penelitian *in vivo*.¹⁷

Pada murine yang diberi curcuma-p selama 4 minggu menunjukkan ada senyawa THC pada jaringan adiposa tetapi tidak ada kurkumin sama sekali. Hal ini dikarenakan THC lebih stabil pada lingkungan *in vivo* (pH 7.2) dibandingkan kurkumin. Selain itu pada plasma juga tidak ditemukan kurkumin tetapi THC ditemukan saat masuk 80 menit pasca-administrasi kurkumin. Waktu paruh yang lebih panjang juga dimiliki oleh THC jika dibandingkan kurkumin yaitu 186 dan 813 menit pada medium kultur sel.¹⁸

Cyanidine-3-O-β-glucoside (Cy-3-g)

Anthocyanin adalah pigmen alami larut air yang berasal dari keluarga flavonoid dan tersebar dibanyak sumber makanan seperti kacang-kacangan, sayuran, dan anggur merah.¹⁹ Anthocyanin dilaporkan memiliki efek positif sebagai antioksidan. Cyanidin-3-O-glukosidase (Cy-3-g) adalah salah satu fraksi terbesar dari anthocyanin. Cy-3-g memiliki efek protektif sebagai *scavenger* spesies oksigen aktif pada kasus iskemia. Anthocyanin secara khusus menunjukkan kemampuan dalam menurunkan level mediator inflamasi di paru-paru model mencit asma.²⁰

THC dan Cy-3-g Mengurangi Infiltrasi Sel Inflamasi dan Produksi Sitokin Th2

Pemberian Cy-3-g *in vivo* pada mencit menunjukkan bahwa terjadi penurunan infiltrasi sel radang ke jaringan bronkus. Suplementasi Cy-3-g menurunkan produksi mukus akibat hiperplasia sel goblet pada saluran napas yang mengalami peradangan. Selain itu, Cy-3-g juga diketahui menurunkan secara signifikan produksi IL-4, IL-5 dan IL-13, namun produksi IL-10, IL-17A, dan IFN- γ tidak terpengaruh.¹³

Sama dengan Cy-3-g, pemberian THC *in vivo* pada mencit dapat menurunkan tingkat infiltrasi makrofag (64%), produksi mukus (89%), dan eosinofil (86%). Sebagai tambahan, THC juga menekan aktivitas sel dendritik (43%). Suplementasi THC juga menurunkan produksi IL-4, IL-5 dan IL-13 serta IL-10.⁹

THC dan Cy-3-g Menekan Jalur Inflamasi IL-4R α -STAT6 *in vivo*

Mengetahui jalur IL-4R α -STAT6 merupakan komponen penting dari munculnya *allergic asthma*, maka dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui kemampuan Cy-3-g dalam menghambat jalur inflamasi tersebut. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Ma dkk menggunakan tikus sebagai subjek cobanya, diawali dengan pemaparan molekul yang bisa menginduksi inflamasi asma pada jalur respirasi yaitu molekul ovalbumin (OVA). Bersamaan dengan itu dibagi tiga kelompok, kontrol (dipaparkan PBS saja), dipaparkan OVA, dan dipaparkan OVA bersamaan dengan Cy-3-g.¹³

Setelah 26 hari pasca pemaparan dengan OVA dilihat ekspresi protein untuk masing-masing komponen dengan cara melakukan ekstraksi protein yang terekspresi di jaringan paru-paru. Setelah proses pengekstrasian dilakukan *western blot* untuk mengetahui kuantitas protein yang terekspresi dengan kontrol positif berupa β -Actin. Hasilnya, jumlah protein IL-4R α dan p-Jak1 secara signifikan lebih rendah jika diberikan Cy-3-g dibandingkan dengan jumlah IL-4R α dan p-Jak1 pada tikus yang hanya dipaparkan OVA saja.¹³ Hal ini mengindikasikan salah satu cara Cy-3-g dalam mengintervensi jalur induksi asma melalui IL-4R α -STAT6. Selain itu, data ini didukung oleh penelitian lain yang menelusuri hubungan antara pemaparan Cy-3-g dengan GATA secara langsung.^{21,22} Uji *in vitro* yang dilakukan oleh Yun Pyo dkk menunjukkan terdapat perbedaan signifikan tingkat ekspresi protein GATA3 jika dibandingkan dengan kontrol (tanpa Cy-3-g) dengan tanpa pemaparan agen mempunyai ekspresi GATA3 yang lebih tinggi.³ Mengetahui kemampuan inhibitorik yang cukup baik dari Cy-3-g pada jaringan paru-paru, membuka potensi untuk digunakan sebagai obat anti inflamasi pada asma.^{13,21,22}

Kurkumin merupakan agen immunosupresan yang telah terbukti memiliki efikasi baik, tetapi terdapat limitasi berupa bioavailabilitas yang rendah. Sehingga dicarilah molekul lain yang memiliki efek sama tetapi dengan kelebihan berupa farmakokinetik yang lebih baik. THC merupakan molekul hasil metabolisme dari kurkumin yang telah diuji *in vivo* ke tikus dan menunjukkan prospek yang baik. Penelitian *in vivo* yang dilakukan Lin Chen dkk

memberikan data bahwa THC memiliki kemampuan immunosupresan yang juga bekerja secara spesifik ke sistem IL-4R α -STAT6.⁹

Percobaan diawali dengan inkubasi dan menyensitisasi tikus dengan OVA agar terinduksi inflamasi. Setelah itu baru dilihat distribusi ekspresi masing-masing protein pada setiap sel. Dapat dilihat untuk kelompok OVA+ THC memiliki ekspresi seluruh komponen dari IL-4R α -STAT6 pathway (IL-4R α , p-Jak1, dan p-STAT6) yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang hanya dipaparkan OVA.⁹ Meskipun sudah terbukti kurkumin cukup baik dalam hal efikasi dan keamanan, tetapi salah satu kekurangannya adalah memiliki waktu paruh di plasma sangat cepat.¹⁷ Sehingga THC dengan efikasi yang sama dapat menggantikan agen herbal tersebut dalam terapi asma karena memiliki keunggulan dalam waktu paruh yang lebih tinggi.^{9,23}

THC dan Cy-3-g Mengatur Ekspresi mRNA Sitokin Berkaitan dengan Th2

Pengukuran ekspresi relatif mRNA pada Th2 menggunakan *real-time* PCR menunjukkan bahwa kehadiran Cy-3-g mampu menurunkan regulasi ekspresi mRNA pada sitokin terkait-Th2, yaitu IL-4 dan IL-5 ($p < 0,05$). Penemuan ini juga selaras dengan efek Cy-3-g yang mampu menurunkan efek salah satu faktor transkripsi sel Th2 yaitu GATA3. GATA3 berperan dalam mengatur diferensiasi sel Th2 dan produksi sitokin Th2.¹³ Sementara pada pemberian anthocyanin, diketahui terjadi penurunan kadar IL-13 secara signifikan.²⁰

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pyo dkk pada tahun 2013, Cy-3-g dianggap mampu menekan produksi IL-4, IL-13 dan ekspresi mRNA pada sel T EL-4 yang teraktivasi. Hal tersebut menunjukkan kemungkinan bahwa supresi terjadi pada tingkat transkripsi dan aktivasi promotor di sel T EL-4. Studi lainnya mengemukakan bahwa efek inhibisi Cy-3-g terhadap IL-4 dan IL-13 pada sel T EL-4 tidaklah mempengaruhi viabilitas sel.²²

Cy-3-g diduga menekan ekspresi sitokin Th2 pada tingkat transkripsional. Ketidakseimbangan respon imun yang didominasi sel Th2 secara luas telah diyakini sebagai penyebab berbagai penyakit alergi. IL-4 dan IL-13 yang utamanya diproduksi

oleh sel Th2 dan sel pro-inflamasi seperti sel mast dan basofil, merupakan sitokin yang memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit alergi seperti dermatitis atopik, rhinitis alergi, dan asma. Selama respon alergi berlangsung, sekresi IL-4 dan IL-13 dari sel Th2 akan mendorong *switching* isotipe IgE di sel B, sehingga memicu aktivasi sel mast dan pelepasan mediator inflamasi. Produksi IL-13 di saluran napas akan mengundang migrasi eosinofil, aktivasi makrofag, serta peningkatan permeabilitas dan produksi mukus oleh sel epitel saluran napas.²²

Supresi sitokin Th2 juga dapat terjadi karena Cy-3-g mampu meregulasi faktor transkripsi GATA3. GATA3 yang rendah akan menurunkan produksi IL-4 dan IL-13 yang diasosiasikan dengan penurunan jumlah eosinofil, produksi mukus, dan kadar IgE. Hal tersebut menunjukkan bahwa GATA3 merupakan mediator kunci pada kasus penyakit alergi. Cy-3-g diketahui menekan ekspresi GATA3 tidak hanya pada tingkat ekspresi mRNA, tapi juga pada tingkat ekspresi nuklear.²²

Sementara itu, THC diketahui juga memiliki efek yang sama dalam menurunkan regulasi produksi sitokin IL-4 dan juga populasi sel Th2. Efek penghambatan tersebut berkontribusi pada penurunan jumlah infiltrasi eosinofil yang lebih poten. Terdapat banyak sitokin yang terkait-Th2 (IL-4, IL-5, dan IL-13). Namun, hanya IL-13 dan GATA3 saja yang diketahui mampu dihambat dengan pemberian THC. Terapi THC dianggap memiliki efek penghambatan yang terutama pada ekspresi mRNA gen-gen terkait-Th2.⁹

Analisis Farmakologi Terapi

THC diketahui lebih efektif dalam mengatasi gejala klinis nasal, infiltrasi eosinofil, dan produksi mukus. Efek antioksidan pada THC dimediasi oleh perubahan level GSH dan MDA. Oleh karena itu, THC dianggap memiliki efek yang superior sebagai antiinflamasi dan antioksidan dalam penatalaksanaan asma. Efek superior ini diyakini akibat adanya peningkatan bioavailabilitas THC di dalam plasma dan jaringan.⁹

Sebuah studi menunjukkan bahwa secara bioavailabilitas, THC dapat ditemukan hingga di plasma dan jaringan, terutama jaringan adiposa subkutan. THC diketahui mampu beredar di plasma

dalam waktu 80 menit setelah pemberian. Degradasi waktu paruhnya adalah 813 menit pada medium kultur sel.²⁴

Cy-3-g yang diadministrasi ke dalam tubuh, akan dihidrolisis oleh β-glukosidase dan diubah secara kimia di usus halus. Setelah 4 jam, Cy-3-g akan beredar di dalam plasma. Sebelum beredar di plasma, Cy-3-g dimetabolisme oleh ginjal dan mencapai konsentrasi maksimumnya dalam 30 menit. Cy-3-g dimetilasi oleh grup katekol, yaitu *catechol-O-methyltransferase* (COMT). Selain di ginjal, Cy-3-g juga dimetilasi di hati, namun konsentrasinya tidak sebanyak di ginjal.¹⁹

Beberapa studi telah mengungkapkan peran anthocyanin (Cy-3-g) sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antialergi. Pemberian anthocyanin peroral seperti Cy-3-g memiliki efek yang menguntungkan pada status alergi. Melalui sebuah studi *in vivo* teramati adanya penghambatan inflamasi saluran napas dan reaksi hipersensitivitas pada model murin asma. Sayangnya, mekanisme molekuler dan seluler dari efek antialergi tersebut masih belum banyak diterangkan.²²

Namun, Cy-3-g diharapkan mampu menjadi agen terapi potensial terbaru karena kemampuan kerjanya dalam menghambat efek sitokin Th2 dan GATA3 pada berbagai penyakit alergi.

Uji Klinis pada Manusia

Uji klinis acak terkontrol tersamar gandar (*randomized clinical trials*) oleh Manarin dkk (2019) yang membahas efek THC, dilakukan pada populasi anak dan remaja menggunakan bubuk akar *Curcuma longa* L (kunyit). Studi tersebut merupakan uji klinis fase II pada pasien anak dan remaja berusia 7—18 tahun dengan asma persisten. Subjek telah dipastikan tidak memiliki alergi pada kunyit maupun tanaman lain dari famili *Zingiberaceae*.²⁵

Subjek dibagi menjadi kelompok intervensi dan kelompok plasebo. Kelompok intervensi mendapatkan bubuk akar *Curcuma longa* L. dalam kapsul dengan dosis 30 mg/kg/hari sebanyak 2 kali sehari selama 6 bulan. Pembagian dosis tersebut berdasarkan kelompok umur menjadi 500 mg/hari untuk usia 7—10 tahun, 750 mg/hari untuk usia 11—14 tahun, dan 1000 mg/hari untuk usia 15—18 tahun. Ketiga dosis tersebut setara dengan

kandungan kurkuminoid sebesar masing-masing 20, 30, dan 40 mg/kg/hari.²⁵

Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa kedua kelompok mengalami perbaikan frekuensi gejala dan interferensi dengan aktivitas normal. Tidak ada perbedaan signifikan antara dua kelompok. Akan tetapi, variabel lainnya menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok pasien yang menerima *C. longa*, yaitu lebih jarang terbangun di malam hari, lebih jarang menggunakan agonis beta adrenergik kerja pendek (*short-acting β-adrenergic agonists*), dan membaiknya kontrol gejala penyakit setelah pemberian 3 dan 6 bulan. Tidak ada perbedaan efek pada variabel *Forced Expiratory Volume in one second* (FEV1) setelah 6 bulan. Tidak ada efek samping yang dilaporkan, selain gejala mual pada satu pasien di kelompok plasebo.²⁵

Selanjutnya, efek Cy-3-g sebagai salah satu bentuk anthocyanin telah diteliti oleh Nejatbakhsh, dkk (2017). Uji klinis acak terkontrol tersamar yang dilakukan sebagai terapi adjuvan pada 60 pasien usia 18—70 tahun dengan diagnosis asma persisten derajat *moderate-severe* stabil. Cy-3-g menjadi salah satu kandungan dalam obat yang diuji, yaitu sirup *Squill Oxymel* yang merupakan formula dari ekstrak *Drimia maritima* (L.) Stearn. Kandungan *squill* adalah 0,25 mg dalam setiap 5 ml sirupnya.²⁶

Bagian aerial (batang, daun, buah) *D. Maritima* diketahui paling kaya kandungan anthocyanin, salah satunya adalah Cy-3-g. Zat ini dikenal berperan sebagai antioksidan dan berpotensi untuk diekstrak menjadi sediaan kaya flavonol.²⁷

Pada uji klinis Nejatbakhsh, dkk (2017) subjek dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok pertama diberikan 10 ml sirup *Squill Oxymel*, kelompok kedua diberikan 10 ml sirup *simple oxymel* (hanya *oxymel*, tanpa *D. Maritima*), dan kelompok ketiga diberikan plasebo (madu yang dilarutkan air). Masing-masing diberikan sebanyak dua kali sehari. Seluruh pasien tetap mendapat terapi standar asma, yaitu kortikosteroid inhalasi dan agonis β₂.²⁶

Hasilnya adalah terjadi peningkatan parameter FEV1 pada kelompok *squill oxymel* secara signifikan dibandingkan kelompok lainnya. Peningkatan juga terjadi pada parameter skor *St. George's respiratory questionnaire* (SGRQ) di kelompok *squill* dan *simple oxymel*. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan muncul, selain keluhan mual dan muntah

pada lima pasien yang menerima *squill* atau *simple oxymel*. Gejala mual muntah tersebut membaik sendiri setelah satu minggu.²⁶

KESIMPULAN

Saat ini pengobatan asma menggunakan kortikosteroid inhalasi yang jika dikonsumsi dalam waktu lama akan memberikan efek samping yang merugikan pengguna. Tetrahidrokurkumin merupakan senyawa turunan kurkumin dengan tingkat keamanan dan bioavailabilitas baik, serta diketahui memiliki efek antiinflamasi yang terbukti baik untuk jaringan paru-paru. Selain itu, Cy-3-g merupakan suatu zat turunan antosianan yang cukup banyak ditemukan di buah-buahan, memiliki efek antiinflamasi yang baik pada jaringan paru dibuktikan dari penurunan signifikan pada sitokin dan infiltrasi sel-sel inflamasi. Uji klinis kedua zat tersebut menunjukkan peningkatan signifikan pada gejala klinis dan fungsi paru pasien asma. Tidak ada efek samping serius yang ditemukan.

Melihat potensi tersebut penulis merekomendasikan kombinasi kedua zat ini untuk diteliti lebih lanjut karena efikasi yang baik dalam mengatasi asma dan tidak ada laporan efek samping serius.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017; 5:691–706.
2. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18: 1269–78.
3. Pusdatin Kemenkes RI. Infodatin Asma. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta
4. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing Trends in Asthma Prevalence Among Children. *Pediatrics*. 2016; 137(1): 1–7
5. Bowen H, Kelly A, Lee T, Lavender P. Control of cytokine gene transcription in Th1 and Th2 cells. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 1422–31
6. Lambrecht BN, Hammad H. Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma. *Immunity*. 2009; 31: 412–24
7. Schuijs MJ, Willart MA, Hammad H, Lambrecht B N. Cytokine targets in airway inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13: 351–61
8. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 193–204
9. Chen BL, Chen YQ, Ma BH, Yu SF, Li LY, Zeng QX, et al. Tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin, ameliorates allergic airway inflammation by attenuating Th2 response and suppressing the IL-4R α -Jak1-STAT6 and Jagged1/Jagged2 -Notch1/Notch2 pathways in asthmatic mice. *Clin Exp Allergy*. 2018 Sep 12;48(11):1494–508.
10. Galván CA, Guarderas JC. Practical Considerations for Dysphonia Caused by Inhaled Corticosteroids. *MCP*. 2012 Sep;87(9):901–4.
11. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. *NEJM*. 2012 ;367(10):904–12.
12. Holgate ST. Trials and tribulations in identifying new biologic treatments for asthma. *Trends Immunol*. 2012;33(5):238–46.
13. Ma B, Wu Y, Chen B, Yao Y, Wang Y, Bai H, et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside attenuates allergic airway inflammation by modulating the IL-4R α -STAT6 signaling pathway in a murine asthma model. *Int Immunopharmacol*. 2019 ;69:1–10.
14. Ho IC, Tai TS, Pai SY. GATA3 and the T-cell lineage: essential functions before and after T-helper-2-cell differentiation. *Nature Rev Immunol*. 2009 ;9(2):125–35.
15. Hassaninasab A, Hashimoto Y, Tomita-Yokotani K, Kobayashi M. Discovery of the curcumin metabolic pathway involving a unique enzyme in an intestinal microorganism. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences. 2011; 108(16):6615–20.
16. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*. 2014; 32(6):1053–64.
 17. Asai, A.; Miyazawa, T. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life Sci*. 2000; 67: 2785–93
 18. Hong, J.; Lambert, J.D.; Lee, S.H.; Sinko, P.J.; Yang, C.S. Involvement of multidrug resistance-associated proteins in regulating cellular levels of (–)-epigallocatechin-3-gallate and its methyl metabolites. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 310: 222–7.
 19. Tsuda T, Horio F, Osawa T. Absorption and metabolism of cyanidin 3-o-β-d-glucoside in rats. *FEBS Lett*. 1999; 449(2–3): 179–82.
 20. Park SJ, Shin WH, Seo JW, Kim EJ. Anthocyanins inhibit airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine asthma model. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45(8): 1459–67.
 21. Tomkinson A, Duez C, Lahn M, Gelfand EW. Adoptive transfer of T cells induces airway hyperresponsiveness independently of airway eosinophilia but in a signal transducer and activator of transcription 6-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(5): 810–6.
 22. Pyo MY, Yoon SJ, Yu Y, Park S, Jin M. Cyanidin-3-glucoside suppresses Th2 cytokines and GATA-3 transcription factor in EL-4 T cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2014; 78(6):1037–43.
 23. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*. 2007; 4(6):807–18.
 24. Aggarwal BB, Deb L, Prasad S. Curcumin differs from tetrahydrocurcumin for molecular targets, signaling pathways and cellular responses. *Molecules*. 2015;20(1):185-205.
 25. Manarin G, Anderson D, Silva JME, et al. *Curcuma longa* L. ameliorates asthma control in children and adolescents: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 2019;238:111882.
 26. Nejatbakhsh F, Karegar-Borzi H, Amin G, et al. Squill Oxymel, a traditional formulation from *Drimia Maritima* (L.) Stearn, as an add-on treatment in patients with moderate to severe persistent asthma: A pilot, triple-blind, randomized clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2017;196:186-192.
 27. Zhang L, Zengin G, Mahomoodally MF, et al. Untargeted Phenolic Profiling and Functional Insights of the Aerial Parts and Bulbs of *Drimia maritima* (L.) Stearn. *Plants (Basel)*. 2022;11(5):600.