

ACTA HOLISTICA PHARMACIANA

VOL.3, ISSUES. 1, 2021



Published by :
Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha



e-ISSN : 2656-8233

ACTA HOLISTICA PHARMACIANA

Published by :

Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha

Jl. Tukad Barito Timur, No. 57, Denpasar, Telp. (0361) 4749310

ahpjournal@farmasimahaganesha.ac.id

Acta Holistica Pharmacia is an official scientific journal published by School of Pharmacy Mahaganesha (Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha-STF Mahaganesha) located in Denpasar, Bali, Indonesia. This Journal is an open access, peer-reviewed, and continuously published two times a year.

EDITOR IN CHIEF

Kadek Duwi Cahyadi, M.Si., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

MANAGING EDITOR

Mahadri Dhrik, M.Farm.,Klin., Apt

(School of Pharmacy Mahaganesha)

BOARD OF EDITOR :

Made Dwi Pradipta Wahyudi S., M.Sc., Apt

(School of Pharmacy Mahaganesha)

LAY-OUT EDITOR

Putu Dian Marani K., M. Sc. In. Pharm., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

PEER-REVIEWER

Dewa Ayu Arimurni, M. Sc., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Agustina Nila Yuliawati, M. Pharm.Sci., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

A. A. N. Putra Riana Prasetya, M. Farm. Klin., Apt

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Heny Dwi Arini, M. Farm., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Pande Made Desy R., M. Clin. Pharm., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Repining Tyas Sawiji, M. Si., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Ni Ketut Esati, M. Si.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Elisabeth Oriana Jawa La, M. Si., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

EDITORIAL OFFICE

Jalan. Tukad Barito Timur, No. 57. Renon, Denpasar.Bali, 80226

Phone : (0361) 4749310 ; 082237088860

Homepage : <https://ojs.farmasimahaganesha.ac.id>



e-ISSN : 2656-8233

ACTA HOLISTICA PHARMACIANA

Published by :

Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha

Jl. Tukad Barito Timur, No. 57, Denpasar, Telp. (03614749310)

ahpjournal@farmasimahaganesha.ac.id

Vol. 3 No. 1. Juni 2021

DAFTAR ISI

Dewan Redaksi	i
Daftar Isi	ii
POLA PEMBERIAN ANTIBIOTIK UNTUK INFEKSI SALURAN PERNAPASAN ATAS PADA PASIEN ANAK RAWAT JALAN DI RUMAH SAKIT UMUM DI GIANJAR TAHUN 2018	1-8
<i>Ni Putu Diah Wulandari, Putu Dian Marani Kurnianta, Mahadri Dhrik, Heny Dwi Arini</i>	
MANFAAT SUPLEMEN DALAM MENINGKATAN DAYA TAHAN TUBUH SEBAGAI UPAYA PENCEGAHAN COVID-19	9-21
<i>Ketut Tia Pran Anggar Yani, Putu Dian Marani Kurnianta, Kadek Duwi Cahyadi, Ni Ketut Esati....</i>	
MOLECULAR DOCKING ELLAGIC ACID AS AN ANTI-PHOTOAGING AGENT IN SILICO	22-30
<i>Ni Luh Putu Lestari Dewi</i>	
PENGARUH FAKTOR DEMOGRAFI DENGAN PENGETAHUAN IBU TENTANG PENCEGAHAN DAN PENANGANAN DIARE PADA BALITA	31-38
<i>Ilil Maidatuz Zulfa</i>	
UJI EFEK ANALGESIK INFUS DAUN MAHKOTA DEWA (<i>Phaleria macrocarpa</i>) PADA MENCIT JANTAN (<i>Mus musculus.L</i>)	39-44
<i>Dewa Anom Lestari</i>	

REVIEW ARTICLE

POLA PEMBERIAN ANTIBIOTIK UNTUK INFEKSI SALURAN PERNAPASAN ATAS PADA PASIEN ANAK RAWAT JALAN DI RUMAH SAKIT UMUM DI GIANYAR TAHUN 2018

Ni Putu Diah Wulandari ¹, Putu Dian Marani Kurnianta ^{1*}, Mahadri Dhrik ¹,
Heny Dwi Arini ¹

¹Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganeshha, Denpasar

INTISARI

Infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) merupakan infeksi di saluran pernapasan yang menimbulkan gejala batuk, pilek, disertai dengan demam, dan mudah menular. Kejadian ISPA, khususnya bagian atas, sering menimpa populasi yang rentan, seperti anak-anak. Secara umum, tata laksana penyakit ISPA melibatkan penggunaan antibiotik serta obat-obat simptomatis yang mempertimbangkan diagnosis, gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan parameter penunjang lainnya. Oleh karena itu, pola pengobatan pasien anak yang mengalami ISPA cenderung bervariasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola persebaran antibiotik dan obat simptomatis pada pasien anak rawat jalan yang mengalami ISPA di salah satu rumah sakit umum di Gianyar tahun 2018.

Penelitian observasional dengan desain *cross sectional* secara retrospektif telah dilakukan. Sampel penelitian ini memenuhi kriteria inklusi yang diambil dengan teknik *purposive sampling*. Data penelitian bersumber pada rekam medik dan resep pasien anak yang terdiagnosis ISPA selama bulan Januari sampai Mei 2018 di salah satu rumah sakit umum di Gianyar. Analisa data dilakukan secara deskriptif dengan bantuan *software Microsoft Excel*. Dari sebanyak 77 sampel, diagnosis golongan ISPA bagian atas tertinggi adalah rhino-faringitis (RFA) (82%) dengan frekuensi pemberian golongan antibiotik yang paling sering diresepkan, yaitu sirup azitromisin 200 mg/ 5 ml (47%). Rentan usia yang paling banyak terkena ISPA bagian atas, yaitu 1-5 tahun (76,6%), dan berat badan 10-17 kg (52%). Pola persebaran obat simptomatis tertinggi ditempati oleh golongan dekongestan (pseudoefedrin HCl) (41,5%). Penggunaan obat simptomatis lainnya adalah golongan antipiretik dan analgesik yaitu parasetamol sirup (36,66%). Penelitian selanjutnya dapat dikembangkan untuk mengetahui efektivitas pengobatan antibiotik dan simptomatis pasien anak dengan ISPA secara lebih mendalam.

Kata Kunci : ISPA, resep, antibiotik, anak-anak

PENDAHULUAN

Infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) merupakan infeksi di saluran pernapasan yang menimbulkan gejala batuk, pilek, dan demam serta sangat mudah menular. Secara umum, ISPA terbagi dalam dua golongan berdasarkan wilayahnya, yaitu ISPA bagian atas dan ISPA bagian bawah. ISPA bagian atas meliputi influenza, rinitis,

sinusitis, faringitis, laringitis, epiglottitis, tonsillitis, dan otitis. ISPA bagian bawah meliputi infeksi pada bronkus maupun alveoli seperti bronkitis, *bronchiolitis*, dan pneumonia (Hermawan, 2014).

ISPA merupakan penyakit yang sering terjadi pada anak-anak. Insiden menurut kelompok umur balita diperkirakan terjadi sejumlah 0,29 episode per anak setiap

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 11 Februari 2021

Diterima: 17 Juni 2021

*Penulis korespondensi
Putu Dian Marani Kurnianta

Alamat/ kontak penulis:
Program Studi S1 Farmasi,
Sekolah Tinggi Farmasi
Mahaganeshha
Jl. Tukad Barito Timur No 57
Denpasar 80225

E-mail korespondensi:
putudian.mk@farmasimahaganeshha.ac.id

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Wulandari, NPD, dkk. Pola Pemberian Antibiotik untuk Infeksi Saluran Pernapasan Atas pada Pasien Anak Rawat Jalan di Rumah Sakit Umum di Gianyar Tahun 2018. *Acta Holis Pharm.* 2021. 3 (1): 1-8.

tahun di negara berkembang dan 0,05 episode per anak setiap tahun di negara maju. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat 156 juta episode baru di dunia per tahun dimana 151 juta episode (96,7%) terjadi di negara berkembang. Kasus terbanyak terjadi di India (43 juta), Cina (21 juta), dan Pakistan (10 juta). Sementara itu, Bangladesh, Indonesia, dan Nigeria masing-masing memiliki kasus sebanyak 6 juta episode (Kemenkes RI, 2011).

Periode prevalensi rata-rata ISPA yang dihitung dalam kurun waktu dua tahun terakhir menurut diagnosis tenaga kesehatan tahun 2013 sampai 2018 mencapai 4,4% dalam data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Lima provinsi dengan ISPA tertinggi di Indonesia adalah Papua (10%), Bengkulu (8%), Nusa Tenggara Timur (7,5%), Kalimantan Tengah (5,5%), dan Bali (4,7%). Sementara itu, provinsi lainnya menunjukkan angka di bawah 4,4% (Riskesdas, 2018).

Tingginya kejadian ISPA di Provinsi Bali dapat dilihat di beberapa daerah, salah satunya adalah Gianyar, Bali. Prevalensi ISPA di daerah Kota Gianyar tahun 2015 ditunjukkan melalui angka cakupan penemuan dan penanganan penderita pneumonia pada balita. Kejadian pneumonia mengalami peningkatan, yaitu dari 19,1 % di tahun 2014 menjadi 24,87% di tahun 2015 (Dinkes, 2016). Data sepuluh besar penyakit di salah satu rumah sakit umum (RSU) di Gianyar menunjukkan bahwa ISPA menjadi salah satu kasus terbanyak yang dijumpai di daerah Gianyar. Laporan menunjukkan bahwa terdapat sekitar 351 kasus yang tercatat pada periode Januari sampai Mei tahun 2018.

Penatalaksanaan penyakit ISPA mencakup pemberian antibiotik beserta pengobatan simptomatis. Contoh antibiotik meliputi golongan makrolida, penisilin, dan sefalosporin. Pemberian antibiotik mencakup beberapa pertimbangan yaitu, diagnosis, gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan hasil dari pemeriksaan penunjang lainnya serta apabila ISPA tersebut

disebabkan oleh infeksi bakteri (Tandi, 2018). Bakteri dibagi menjadi dua bagian berdasarkan struktur dinding sel yaitu, bakteri Gram negatif dan bakteri Gram positif. Bakteri yang termasuk Gram negatif adalah *Enterobacteriaceae*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *E. coli* dan sebagainya. Sedangkan bakteri yang termasuk Gram positif adalah *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Clostridium sp*, dan *Bacillus* (Hiaranya, 2017). Sementara itu, contoh pengobatan simptomatis yaitu, dekongestan seperti pseudoefedrin HCl, analgesik seperti ibuprofen dan parasetamol, serta antihistamin seperti setirizin (Tandi, 2018). Penggunaan antibiotik dan pengobatan simptomatis akan bervariasi pada tiap individu pasien ISPA.

Variasi penggunaan antibiotik dan simptomatis pada pasien ISPA akan memperlihatkan pola pengobatan yang selanjutnya dapat memberikan beberapa manfaat. Pola pengobatan dapat digunakan sebagai pertimbangan tenaga kesehatan ketika meresepkan obat pada kasus lain yang serupa. Selain itu pola pengobatan, khususnya antibiotik, dapat membantu mengontrol rasionalitas penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik secara irasional dapat menimbulkan terjadinya peningkatan efek samping, pemborosan biaya, tidak tercapainya dosis terapi, toksisitas antibiotik, serta perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Resistensi dapat terjadi di rumah sakit dan unit pelayanan kesehatan lainnya serta berkembang di lingkungan masyarakat, terlebih lagi dalam penanganan ISPA akibat infeksi *Streptococcus pneumoniae* (Pinkan, 2014). Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan antibiotik dan obat simptomatis pada pasien anak rawat jalan yang mengalami penyakit ISPA bagian atas di salah satu rumah sakit umum di Gianyar.

METODOLOGI PENELITIAN

Prosedur Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional dengan jenis analisis deskriptif dan bersifat retrospektif dengan desain *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel yang dipakai pada penelitian ini adalah *purposive sampling*. Sampel yang diambil berasal dari populasi yaitu seluruh pasien ISPA pada anak-anak yang berkunjung ke rumah sakit selama bulan Januari sampai Mei 2018. Sampel yang terpilih telah memenuhi kriteria kriteria inklusi yaitu: pasien anak-anak berusia 1-10 tahun (WHO, 2013) yang terdiagnosis ISPA; memperoleh antibiotika oral; dan pasien rawat jalan selama bulan Januari-Mei 2018. Penentuan sampel dilakukan secara *non random*.

Berdasarkan hasil perhitungan jumlah sampel dengan menggunakan rumus *Isaac and Michael* (1), diperoleh kebutuhan sampel sebanyak 77 pasien. Adapun rumus dapat dilihat sebagai berikut:

$$S = \frac{\lambda^2 \cdot N \cdot P \cdot Q}{d^2 (N - 1) + \lambda^2 \cdot P \cdot Q} \quad (1)$$

λ^2 dengan dk = 1, taraf kesalahan bias 1%, 5%, 10% dan P = Q = 0,5. d = 0,05.

Keterangan:

S : Jumlah sampel

λ^2 : Chi kuadrat yang harganya tergantung derajat kebebasan dan tingkat kesalahan. Untuk derajat kebebasan 1 dan kesalahan 5% harga Chi kuadrat = 3,841.

N : Jumlah populasi

P : Peluang benar (0,5)

Q : Peluang salah (0,5)

d : Perbedaan antara sampel yang diharapkan dengan yang terjadi perbedaan bias 1%, 5%, 10% (diambil nilai 5%)

Sugiyono (2015)

Data sekunder yang diambil untuk penelitian ini diperoleh dengan metode pengamatan atau observasi pada rekam medik beserta resep obat. Data kualitatif dan kuantitatif yang dikumpulkan meliputi data

demografi, diagnosa klinis pasien, penggunaan obat antibiotik, dan penggunaan obat simptomatis. Analisis data dilakukan dengan menggunakan teknik analisis non statistik (deskriptif) dengan bantuan *software Microsoft Excel*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam pembahasan ini didiskusikan apakah pemberian golongan antibiotik pada anak-anak dengan penyakit ISPA sesuai dengan ketentuan literatur.

1. Karakteristik pasien

Karakteristik demografi pasien anak dengan ISPA di salah satu rumah sakit di Gianyar dapat dilihat pada Tabel 1. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa jumlah pasien laki-laki lebih banyak daripada jumlah pasien perempuan, yaitu 52% dari total populasi. Hasil penelitian yang dilakukan Nisa (2017) menunjukkan pasien laki-laki lebih banyak mengalami ISPA dibandingkan jumlah pasien perempuan yaitu 26 pasien laki-laki (55,3%). Hal ini terjadi karena anak laki-laki lebih suka bermain di tempat yang kotor, berdebu, dan banyak bermain diluar rumah, sehingga kontak dengan *host* yang terinfeksi dan memudahkan penularan ISPA pada anak (Sugiarti, 2015).

Usia merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap perkembangan kasus ISPA pada anak. Hal ini dikarenakan rentang usia pada anak pertahanan tubuhnya masih lemah. Tampak pada Tabel 1 bahwa persentase usia pasien ISPA pada anak paling tinggi terjadi pada rentang usia 1-5 tahun sebesar 76,6%. Penelitian yang telah dilakukan Nisa (2017) memaparkan bahwa masa anak balita (1-5 tahun) paling banyak terkena ISPA yaitu dengan presentase 65,9%. Penelitian lain yang telah dilakukan Utami (2017) juga memaparkan bahwa usia yang rentan terkena ISPA adalah 0-5 tahun sebanyak 83,93%. Hal ini

disebabkan oleh imunitas yang belum sempurna oleh saluran pernapasan yang relatif sempit. Masa anak-anak pada rentang usia awal balita hingga 6-7 tahun cenderung memasukkan sesuatu ke dalam mulut, sehingga menjadi perantara masuknya kuman ke dalam tubuh (Utami, 2017).

kejadian ISPA paling tinggi pada anak-anak adalah RFA sebanyak 41,7%. Penentuan ada atau tidaknya infeksi bakteri dilakukan dengan cara pemeriksaan kriteria klinis yang kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan laboratorium (Nisa, 2017). *Streptococcus β -hemolyticus Group A* merupakan bakteri yang

Tabel 1. Karakteristik demografis pasien ISPA

	Karakteristik	Jumlah Orang (N)	Persentase (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	40	51,94
	Perempuan	37	48,05
Usia	1-5 Tahun	59	76,62
	6-10 Tahun	18	23,37
BB	10-17 kg	40	51,94
	17-35 kg	18	23,37
	Tidak tertulis	19	24,67
Total		77	100, 00

Keterangan:

BB = berat badan

sering menyebabkan ISPA bagian atas yaitu faringitis (Wahyono, 2019).

2. Diagnosis pasien

Tabel 2. Diagnosis pasien ISPA

No.	Jenis Diagnosis	Jumlah (N)	Persentase (%)
1.	Rhino-faringitis akut (RFA)	63	81,81
2.	Faringitis akut	9	11,68
3.	Laringitis akut	1	1,29
4.	Tonsillitis	1	1,29
5.	Otitis media	1	1,29
6.	ISPA (tanpa detail)	2	2,59
Total		77	100, 00

Hasil diagnosa menunjukkan kejadian tertinggi golongan penyakit ISPA di salah satu RSU di Gianyar Tahun 2018 adalah RFA dengan persentase sebanyak 82% dari total populasi (Tabel 2). Penelitian yang dilakukan oleh Hermawan (2014) menyebutkan bahwa

3. Penggunaan golongan antibiotic

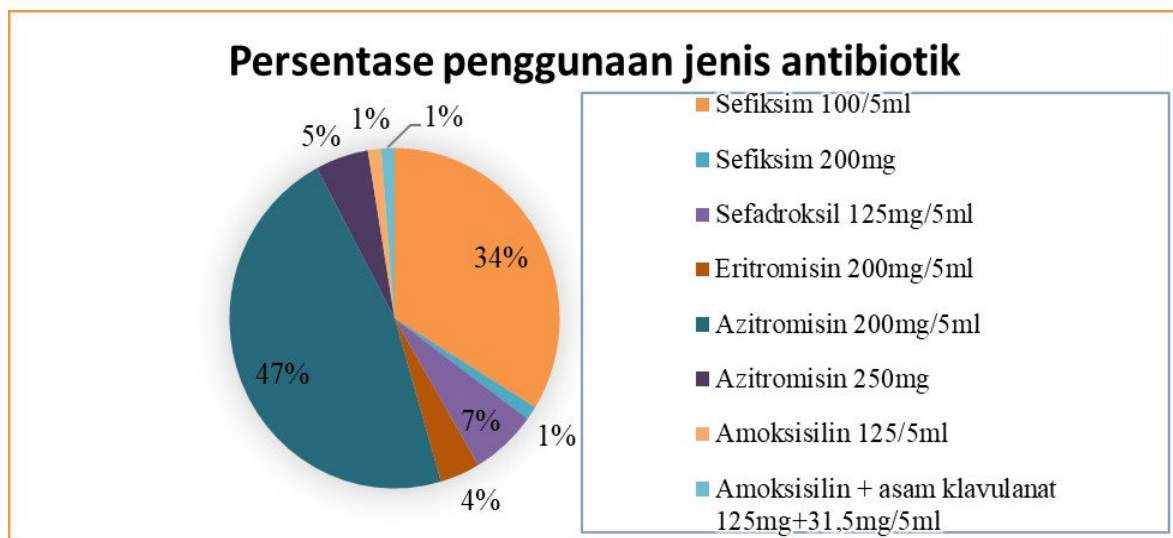
Pemberian antibiotik pada penelitian ini bernilai 100% dimana semua kasus menerima antibiotik dalam bentuk sediaan sirup yang diterima pasien secara per oral (Tabel 3). Antibiotik yang disarankan untuk

Tabel 3. Diagnosis pasien ISPA

No.	Golongan antibiotik	Jenis anti-otik	Jenis sediaan	Dosis dan durasi	Jumlah
1.	Sefalosporin	Sefiksim	Sirup 100 mg/5 ml	1 x 1 cth, selama 12 hari	26
		Sefiksim	Sirup 200 mg/5 ml	1 x 2 cth, selama 6 hari	1
		Sefadroksil	Sirup 125 mg/5 ml	3 x ½ cth, selama 8 hari	5
2.	Makrolida	Eritromisin	Sirup 200 mg/5 ml	3 x ½ cth, selama 8 hari	3
		Azitromisin	Sirup 200 mg/5 ml	1 x 1 cth, selama 6 hari	36
		Azitromisin	Sirup 250 mg	1 x 250 mg, selama 5 hari	4
3.	Penisilin	Amoksisilin	Sirup 125 mg/5 ml	3 x 1 cth, selama 4 hari	1
		Amoksisilin + Klavulanat	Sirup 125 mg + 31,5 mg/5 ml	3 x 1 cth, selama 4 hari	1
Total					77

Keterangan:
cth = sendok teh 5 ml

sedangkan antibiotik yang disarankan berdasarkan standar Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI) antara lain



Gambar 1. Persentase penggunaan antibiotik untuk penyakit ISPA pada anak-anak

pengobatan ISPA pediatrik berdasarkan standar WHO, antara lain golongan penisilin, sefalosporin, aminoglikosida, dan makrolida,

golongan penisilin, sefalosporin, aminoglikosida dan makrolida (WHO, 2010 dalam Pramita, 2019). Penelitian lain tentang

sekali pada beberapa sefalosporin (misalnya, sefadroksil, sefiksim, seftibuten, sefpodoksim, sefprozil, dan sefdinir), efektif dalam pemberantasan faringitis akibat bakteri golongan streptokokus. Saat ini, hanya azitromisin, sefadroksil, dan sefiksim yang disetujui oleh lembaga regulasi obat sebagai terapi sekali sehari untuk faringitis streptokokus pada anak-anak.

Dari hasil observasi yang dilakukan pada penelitian ini, hasil tertinggi penggunaan antibiotik adalah azitromisin dengan persentase 47% dari total populasi sampel (Gambar 1). Pemberian antibiotik untuk anak terdiagnosis ISPA pada penelitian ini sudah sesuai dengan literatur. Makrolida aktif terhadap bakteri Gram positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil Gram positif. Sebagian besar Gram negatif aerob resisten terhadap makrolida, namun azitromisin dapat menghambat *Salmonella*. Azitromisin dapat menghambat *Hemophilus influenzae*, tetapi azitromisin mempunyai aktivitas terbesar (Lisni, 2017). Azitromisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang lebih aktif terhadap bakteri Gram negatif seperti *H. influenza* (Noviyani, 2012). Selain itu, azitromisin juga sangat aktif terhadap *Chlamydia pneumonia* (Wahyono, 2019). Pada terapi azitromisin, acuan pustaka dosis tunggal (*single dose*) yang digunakan pada anak-anak usia > 6 bulan adalah 10 mg/kg BB selama 3 hari (Putri, 2011).

Terdapat beberapa penjelasan terkait seringnya azitromisin dipilih sebagai lini awal pengobatan penyakit ISPA pada anak. Pertama, cara penggunaan oral azitromisin dosis tunggal dengan cara berulang tidak menimbulkan masalah secara farmakokinetika. Hal ini dikarenakan

azitromisin merupakan antibiotik *drug dependent-dose* yang efikasinya tergantung pada jumlah dosis pemberian (Cahyani, 2012). Kedua, dari sisi stabilitas, sediaan azitromisin yang sudah direkonstitusi dapat bertahan dalam waktu cukup setelah rekonstitusi hingga akhirnya diberikan kepada pasien (Cahyani, 2012). Dengan demikian, keuntungan tersebut memudahkan penggunaan azitromisin pada pasien anak-anak yang lebih sering memperoleh sediaan oral cair.

Penelitian ini tidak terlepas dari adanya keterbatasan. Keterbatasan penelitian ini dilihat dari penggunaan metode deskriptif, sehingga hanya memperoleh gambaran pola persebaran golongan antibiotik dan obat simtomatis. Penggunaan metode retrospektif untuk pengambilan data juga terkadang berpengaruh terhadap ketidaklengkapan dan kerentanan terhadap akurasi informasi. Penelitian selanjutnya dapat diperpanjang untuk melihat efektivitas pemberian golongan antibiotik dan obat simtomatis dalam mengobati ISPA bagian atas pada anak-anak menyangkut ketepatan dosis, durasi, frekuensi penggunaan obat yang diberikan, luas spektrum antibiotik, dan efek samping yang ditimbulkan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Gianyar diperoleh sebanyak 77 sampel dengan rata-rata pasien anak yang paling banyak terkena ISPA pada rentan usia 1-5 tahun (76,6%) dan berat badan 10-17 kg (52%). Didapat nilai tertinggi jenis ISPA bagian atas pada anak-anak yaitu RFA sebanyak 82% dengan pemberian golongan antibiotik paling sering diresepkan pada kasus ini adalah azitromisin sirup 200 mg/ 5 ml dengan nilai persentase 47% dari total populasi sampel. Obat simtomatis terbanyak adalah golongan dekongestan (pseudoefedrin HCl) (41,5%).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak rumah sakit yang telah memberikan izin penelitian.

REFERENSI

- Cahyani, N. K. M., R. Noviyani, L. M. Ratnawati, I. A. A. Widhiartini, R. Niruri, K. Tunas. 2012. Pemantauan Penggunaan Azitromisin Dosis Tunggal Pada Pasien Pediatri Otitis Media Akut (OMA) Dengan Rinitis Akut. *Skripsi*. Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana. Jimbaran.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Gianyar. 2016. *Profil Kesehatan Kabupaten Gianyar Tahun 2016*. Seksi Pengolahan Data dan Pelaporan Bidang Pengkajian dan Pengembangan Sumber Daya Manusia Kesehatan 2017. Gianyar
- Hiaranya, M. P., Sukini, Yodong. 2017. *Mikrobiologi*. Buku Bahan Ajar keperawatan Gigi, Jakarta: Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Hermawan, dan K. A. K. Sari. 2014. Pola Pemberian Antibiotik Pada Pasien ISPA Bagian Atas Di Puskesmas Sukasada II. *Disertasi*. Program Studi Pendidikan Dokter. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Denpasar
- Kemenkes Republik Indonesia. 2011. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Lisni, I., S. O. Iriani, dan E. Sutrisno. 2017. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Faringitis di Suatu Rumah Sakit di Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Galenika*, Vol. 2 No. 01. Program Studi Farmasi. Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
- Noviyani, R., R. Niruri. 2012. Pemantauan Penggunaan Azitromisin Dosis Tunggal sebagai Terapi Definitif Pada Pasien Pediatri Faringitis Rawat Jalan. Jurusan Farmasi. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana. Denpasar.
- Nisa, D. N. 2017. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Atas (ISPa) Pada Anak di Instalasi Rawat Jalan RSUD Y Tahun 2015. *Skripsi*. Program Studi Farmasi. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah. Surakarta.
- Pinkan, C., Kaparang, Tjitrosantoso, dan V. Y. Yamlem. 2014. Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Antibiotik Pada Pengobatan Pneumonia Anak Di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof. DR.R.D Kandou Manado Periode Januari-Desember 2013. *Skripsi*. Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT. Manado.
- Pramita, B. K. D., S. Endrawati, S. S. Wahyuningsih. 2019. Pola Pengobatan Infeksi Saluran Pernafasan Akut (IsPa) Pediatrik Rawat Inap Di Rsud Dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri. *Indonesia Journal Of Medical Science*, Vol. 6, No. 1.
- Riset Kesehatan Dasar. 2018. *Prevalensi ISPA Menurut Diagnosis Tenaga Kesehatan (NAKES) Menurut Provinsi Periode, 2013-2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia. Jakarta
- Sugiyono. 2015. *Metode Penelitian Kombinasi (Mix Methods)*. Bandung, Indonesia: Alfabeta.
- Sugiarti, T. 2015. Studi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Penyakit ISPA Usia Bawah Lima Tahun di Instalasi Rawat Jalan Puskesmas Sumbersari Periode 1 Januari-31 Maret 2014. *Jurnal Pustaka Kesehatan*, Vol.3, No. 2. ISSN 2355-178X. Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Tandi, J., M. Penno, V. Ruterline, dan A. Panggeso. 2018. Kajian Peresepan Obat Antibiotik Penyakit ISPA Pada

- Anak Di RSUD Anutapura Palu Tahun 2017. *Jurnal Ilmiah Farmasi Unsrat*, Vol. 7, No. 4. ISSN 2302-2493. Program Studi S1 Farmasi. STIFA Pelita Mas Palu.
- Utami, Y. A., M. A. Yuswar, dan R. Susanti. 2017. *Description Of The Use Of Antibiotics and PTO Patients Of Artificial Inapped Children In RSUD dr. Soedarso Pontianak. Skripsi*. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura. Pontianak.
- Wahyono, A. 2019. *Antibiotik*. Surya Husadha Group. Denpasar. Web: <https://suryahusadha.com/blog/articles>. 10 Agustus 2020 (22:13).
- World Health Organization. 2013. *HIV/AIDS Age Group and Populations*. Web: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/intro/keyterms/en/>. 24 Agustus 2020 (16:45).

REVIEW ARTICLE

MANFAAT SUPLEMEN DALAM MENINGKATAN DAYA TAHAN TUBUH SEBAGAI UPAYA PENCEGAHAN COVID-19

Ketut Tia Pran Anggar Yani¹, Putu Dian Marani Kurnianta^{1*}, Kadek Duwi¹ Cahyadi, Ni Ketut Esati², Repining Tiyas Sawiji², Gede Agus Darmawan¹, I Gede Komang Aditya Pramana¹, Luh Gede Tina Sujayanti¹, Kadek Ria¹ Dwitya Putra, I Gusti Ayu Putu Prima Purnamasari¹

¹Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar

²Program Studi D3 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar

INTISARI

Penyakit *coronavirus* 2019 (COVID-19) yang bermula di Wuhan, Cina pada akhir tahun 2019 telah menyebar pesat sebagai pandemi global hingga ke Indonesia. Tingginya angka kejadian dan dampak mortalitas yang ditimbulkan mendorong dilakukannya berbagai upaya penanganan maupun pencegahan sesuai karakteristik perjalanan penyakit COVID-19. Salah satu upaya pencegahan infeksi maupun perburukan kondisi penderita COVID-19 adalah melalui penggunaan suplemen untuk peningkatan daya tahan tubuh. Diantara berbagai produk suplemen komersil di pasaran, beberapa komponen mikronutrien seperti vitamin B, C, D dan E, seng, dan selenium serta probiotik adalah komponen penting yang memberikan keuntungan dalam mencegah maupun menghadapi infeksi COVID-19. Bukti-bukti ilmiah melalui penelitian telah menunjukkan bahwa masing-masing kandungan suplemen tersebut berperan dalam peningkatan respon imun dan penyeimbang regulasi proses inflamasi dalam tubuh. Dengan demikian, aplikasi penggunaan suplemen adalah upaya rasional untuk menghadapi COVID-19 menuju era *new normal*, selama suplementasi sesuai dengan kebutuhan masing-masing individu.

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 21 April 2021

Diterima: 17 Juni 2021

*Penulis korespondensi
Putu Dian Marani Kurnianta

Alamat/ kontak penulis:
Program Studi S1 Farmasi,
Sekolah Tinggi Farmasi
Mahaganesha
Jl. Tukad Barito Timur No 57
Denpasar 80225

E-mail korespondensi:
putudian.mk@farmasimahaganesh
a.ac.id

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Yani, KTPA, dkk. Manfaat
Suplemen dalam Meningkatkan
Daya Tahan Tubuh Sebagai
Upaya Pencegahan COVID-19.
Act Holis Pharm. 2021. 3 (1): 9-
21.

PENDAHULUAN

Selama sekitar satu tahun terakhir, penyakit *coronavirus* 2019 (COVID-19) telah menjadi pandemi global yang juga berkembang hingga ke Indonesia. COVID-19 merupakan salah satu penyakit menular pada saluran pernafasan yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome corona virus 2* (SARS-CoV-2) (Cao, 2020). Menurut *World Health Organization* (WHO), kasus COVID-19 pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada tanggal 8 Desember 2019. Sejak

Januari 2020, kejadian COVID-19 menyebar ke berbagai belahan dunia hingga menunjukkan prevalensi tertinggi pada bulan April 2020 yang dialami oleh Amerika Serikat dengan total kasus sebesar 800.926 kasus dan jumlah kematian sebesar 40.073 orang (WHO, 2020). Khususnya di Indonesia, COVID-19 terus berkembang hingga mencapai 1.437.283 kasus dengan kematian sebesar 38.915 orang hingga tanggal 17 Maret 2021 (WHO, 2021).

Melihat perkembangan kasus COVID-19 yang cukup dramatis, maka upaya

pencegahan perlu dilakukan dengan memperhatikan karakteristik dan perjalanan COVID-19 pada penderitanya. Penularan COVID-19 dapat terjadi melalui air liur ataupun *droplet* pada saat orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Lebih jauh lagi, *droplet* tersebut dapat mengontaminasi permukaan benda-benda, seperti misalnya, uang, makanan, pegangan pintu, pegangan tangga, tombol *lift*, dan lainnya, sehingga berpotensi meneruskan penyakit melalui *fomite* (permukaan benda yang terkontaminasi). Selanjutnya, sebagian besar kasus COVID-19 mempunyai tanda dan gejala utama, seperti demam $\geq 38^{\circ}\text{C}$, batuk kering, sakit tenggorokan, kelelahan, pusing, dan bahkan dalam kondisi berat dapat menunjukkan sesak nafas maupun kehilangan penciuman. Namun, tanda dan gejala yang muncul selama dua sampai empat belas hari setelah terinfeksi tidaklah spesifik, sehingga infeksi sulit dikenali. Maka dari itu, berbagai upaya rasional pencegahan COVID-19 yang dilakukan diantaranya adalah *social distancing*, penggunaan masker secara rutin, sering cuci tangan, pembersihan diri setelah bepergian, dan peningkatan daya tahan tubuh (Alimansur dan Qulumi, 2020).

Peningkatan daya tahan tubuh sebagai salah satu upaya pencegahan infeksi COVID-19 tentunya bermanfaat pada seluruh individu, termasuk pula pada mereka yang rentan terinfeksi. Daya tahan tubuh adalah pertahanan terbaik yang mendukung kemampuan alami tubuh untuk melawan SARS-CoV-2. Akan tetapi, kelompok individu yang rentan terinfeksi virus seperti lansia, ibu hamil, anak-anak termasuk balita, dan individu dengan daya tahan tubuh yang lemah memerlukan upaya ekstra dalam peningkatan daya tahan tubuhnya agar terhindar dari risiko kematian akibat COVID-19. Upaya tersebut mengarah pada konsumsi suplemen selama masa pandemi (Galanakis, 2020; Nuris-laminingsih, 2020). Namun, maraknya komersialitas suplemen di media massa tanpa bekal informasi yang tepat dapat berpotensi mengakibatkan penggunaan suplemen yang kurang rasional di kalangan

masyarakat sehari-hari (Hamishehkar et al., 2016). Oleh karena itu, artikel *review* ini bertujuan untuk mendiskusikan kandungan dan peran suplemen dalam upaya meningkatkan daya tahan tubuh demi mencegah risiko infeksi COVID-19, sehingga pengetahuan ini dapat bermanfaat dalam upaya kesehatan terkait konsumsi suplemen yang sesuai dengan kebutuhan masyarakat secara luas di komunitas pada era *new normal*.

SUPLEMEN KESEHATAN

Berdasarkan peraturan yang berlaku, suplemen kesehatan didefinisikan sebagai produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi, memelihara, meningkatkan dan/atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan/ atau efek fisiologis, dengan kandungan satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino dan/ atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasikan dengan tumbuhan (BPOM RI, 2020). Penggunaan suplemen dalam upaya pencegahan COVID-19 berfungsi untuk melengkapi kekurangan vitamin pada kondisi tertentu, sehingga sistem imun dapat berfungsi secara optimal. Suplemen yang digunakan dapat mengandung vitamin C, probiotik, vitamin B kompleks, multivitamin, dan mineral. Sementara itu, suplemen juga dapat diberikan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 tanpa gejala untuk mencegah perburukan kondisi selama menunggu hingga konfirmasi akhirnya negatif. Pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 tanpa gejala dengan klasifikasi ringan dan sedang, diberikan vitamin C, D, E dan seng (Mishra and Patel, 2020); (Sahebnaasagh et al., 2020).

KOMPONEN SUPLEMEN UNTUK DAYA TAHAN TUBUH

Beberapa kandungan yang biasa ditemukan pada suplemen untuk meningkatkan daya tahan tubuh diantaranya adalah vitamin B, C, D dan E, seng, selenium, dan probiotik.

Vitamin B

Vitamin B terdiri atas berbagai jenis yaitu, B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₉ dan B₁₂ yang sering disebut sebagai vitamin B kompleks. Vitamin B bersifat larut air dan tidak disimpan dalam tubuh, sehingga diperlukan asupan vitamin B melalui makanan. Secara umum vitamin B berperan penting dalam mengatur respon peradangan (Junaid *et al.*, 2020). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa penggunaan vitamin B₆ dapat mencegah terjadinya peradangan pada pasien penyakit kronis. Pada serum protein C-reaktif (CRP) yang diamati antara sebelum dan sesudah pemberian vitamin B₆, terdapat hubungan signifikan dimana semakin tinggi asupan vitamin B₆ maka semakin rendah nilai serum CRP ($p < 0,001$) (Morris *et al.*, 2010). Kemudian penelitian *randomized controlled trial* (RCT) yang dilakukan oleh Balfour *et al.* (2014) menunjukkan bahwa vitamin B₁₂ berperan penting untuk meningkatkan daya tahan tubuh pasien yang terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Secara signifikan ($p = 0,02$) penurunan kadar serum B₁₂ sebesar 21 pmol/L menurunkan jumlah CD4⁺ sebesar 100 sel/ μ L. Sel CD4⁺ pada penelitian tersebut menjadi penanda tingkat kekebalan tubuh pasien. Artinya, pemberian vitamin B₁₂ akan sebanding dengan tingkat kekebalan tubuh pasien HIV yang dipengaruhi.

Vitamin C

Vitamin C atau asam L-askorbat merupakan vitamin larut air yang biasanya ditemukan pada berbagai jenis buah dan sayur. Vitamin C tidak dapat disintesis oleh tubuh, sehingga harus diperoleh dari luar dalam bentuk makanan atau suplemen (Pacier and Martirosyan, 2015). Vitamin C berkontribusi untuk daya tahan tubuh dengan mendukung berbagai fungsi seluler pada sistem imun. Hal tersebut dibuktikan oleh beberapa penelitian berikut. Chen *et al.* (2014) menunjukkan bahwa vitamin C berperan dalam menghambat aktivasi *reactive oxygen species* (ROS) yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) sebagai endotoksin pada epitel *barrier*. Selain itu, vitamin C dapat menghambat kerusakan DNA secara signifikan untuk mencegah adanya kerusakan sel pada

penderita pneumonia berat secara *in vitro* ($p = 0,0002$). Penelitian lainnya oleh Canali *et al.* (2014) menunjukkan bahwa pemberian vitamin C 1 gram/hari selama lima hari berturut-turut secara signifikan ($p = 0,001$) dapat meningkatkan respon sel subjek terhadap endotoksin yang diberikan dengan memodulasi produksi sitokin (interleukin-10) sebagai mediator inflamasi.

Vitamin D

Selain berperan dalam menjaga keutuhan tulang, vitamin D juga merangsang pematangan sel-sel pada sistem imun. Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang diproduksi dalam tubuh saat sinar ultraviolet mengenai kulit. Vitamin D berperan dalam proses proliferasi sel dan imunomodulator dalam bentuk 1,25 (OH) 2D₃ (Carella, *et al.*, 2020). Penelitian RCT yang dilakukan oleh Goncalves *et al.* (2019) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada lansia yang mengalami defisiensi secara signifikan ($p = 0,0028$) dapat meningkatkan respon *transforming growth factor beta* (TGF- β) plasma terhadap vaksinasi flu tanpa peningkatan produksi antibodi. Defisiensi vitamin D ditandai dengan nilai serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) di bawah 30 ng/mL. Penelitian Arihiro *et al.* (2019) menunjukkan bahwa pasien dengan *inflammatory bowel disease* (IBD) yang diberikan suplementasi vitamin D mempunyai risiko infeksi saluran pernafasan atas lebih rendah secara signifikan ($p = 0,042$) dibandingkan tanpa suplementasi vitamin D. Hal tersebut disebabkan karena mekanisme imunomodulator dari metabolit vitamin D (25-OHD) yang mengatur imunitas mukosa saat terjadi infeksi bakteri pada saluran pernafasan. Penelitian lain oleh Brett *et al.* (2018) juga mengkaji peran vitamin D pada sistem imun anak-anak dimana kadar 25-OHD > 75 nmol/L secara signifikan ($p < 0,05$) dapat meningkatkan respon inflamasi sel imun melalui peningkatan konsentrasi sistemik IL-6 dan TNF α .

Vitamin E

Vitamin E (*alpha-tocopherol*) merupakan vitamin larut lemak dengan aktivitas

antioksidan yang secara alami ditemukan dalam beberapa makanan atau suplemen kesehatan. Aktivitas vitamin E dalam sistem daya tahan tubuh tidak terlepas dari aktivitas antioksidannya untuk mencegah radikal bebas masuk ke dalam tubuh. Vitamin E juga berfungsi untuk menjaga integritas sel membran, memberikan efek antiinflamasi, dan sebagai imunomodulator. Defisiensi vitamin E dapat menyebabkan kerusakan fungsi sel yang memediasi sistem imun (Carella *et al.*, 2020). Penelitian Mahalingam *et al.* (2011) menganalisis pengaruh suplementasi vitamin E (*tocotrienol*) terhadap respon imun pada pasien dengan imunisasi tetanus toksoid (TT). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terjadi peningkatan jumlah IgG anti-TT secara signifikan ($p < 0,05$) setelah pemberian *tocotrienol* 400 mg/hari selama 56 hari. Suplementasi *tocotrienol* juga berpengaruh terhadap produksi IL-4 (sitokin antiinflamasi) dan IL-6 (sitokin pro inflamasi) dalam tubuh. Secara signifikan ($p < 0,05$) pemberian *tocotrienol* meningkatkan produksi IL-4 yang distimulasi oleh vaksin TT dan menurunkan jumlah IL-6 yang distimulasi lipopolisakarida. Sementara itu, Capo *et al.* (2016) menganalisis pengaruh pemberian vitamin E terhadap respon inflamasi atlet dengan aktivitas fisik 1-2 jam setiap hari selama 5-7 hari/minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas fisik secara signifikan dapat meningkatkan daya tahan tubuh setelah suplementasi vitamin E yang ditunjukkan melalui adanya peningkatan ekspresi gen pro-inflamasi TNF α .

Seng

Seng didefinisikan sebagai salah satu *trace mineral* atau mikronutrisi dari zat anorganik yang berperan penting dalam ekspresi gen, sintesis protein, pembentukan dan perkembangan sel termasuk sel yang bekerja dalam sistem daya tahan tubuh (Khanam, 2018). Seng meningkatkan imunitas tubuh dengan mengurangi pembentukan sitokin inflamasi dan mengurangi stres oksidatif dengan efek antioksidan yang dimilikinya (Gammoh dan Rink, 2017). Peningkatan daya tahan tubuh setelah suplementasi seng

juga dibuktikan oleh penelitian Asdamongkol *et al.* (2013) yang menganalisis pengaruh suplementasi seng terhadap respon imun pasien yang terinfeksi HIV. Setelah suplementasi seng 15 mg/hari selama 12 bulan terdapat kenaikan jumlah sel CD4⁺ plasma secara signifikan ($p = 0,042$) yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan respon imun pasien. Hasil serupa juga dilaporkan melalui penelitian oleh Barnett *et al.* (2016) yaitu, suplementasi seng 30 mg/hari selama 3 bulan secara efektif ($p < 0,05$) meningkatkan proliferasi sel T pada lansia. Sehubungan dengan hal tersebut, seng juga berperan positif dalam kasus infeksi. Berdasarkan hasil beberapa studi RCT yang dilakukan oleh Shah *et al.* (2013), Malik *et al.* (2014), dan Estevez *et al.* (2016), suplementasi seng dengan dosis 10-20 mg/hari selama 2-5 bulan dapat menurunkan morbiditas infeksi saluran pernafasan bawah secara signifikan ($p < 0,05$). Pada dosis 5 mg dan suplementasi seng yang lebih panjang selama 12 bulan bahkan dapat menurunkan insiden infeksi saluran pernafasan atas secara signifikan ($p < 0,05$).

Selenium

Selenium adalah mikronutrien yang berperan penting dalam perkembangan dan berbagai macam proses fisiologis termasuk respon imun. Di dalam tubuh, selenium tersebar di semua organ dalam bentuk senyawa terkonjugasi protein (selenoprotein). Selenoprotein dapat berfungsi sebagai antioksidan (Avery dan Hoffmann, 2018). Kadar selenium yang rendah di dalam tubuh berkaitan dengan risiko kematian dan penurunan daya tahan tubuh, sedangkan kadar selenium yang tinggi bermanfaat sebagai antivirus (Rayman, 2012). Hasil penelitian Pfrimer *et al.* (2017) menunjukkan bahwa secara signifikan ($p < 0,05$) selenoprotein dengan dosis 180 mcg/hari bekerja dengan vitamin E pada dosis 40 mg/hari selama 12 minggu untuk mencegah radikal bebas yang dapat menimbulkan kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan. Selain itu, penelitian lain oleh Ivory *et al.* (2015) yang mengkaji efek suplementasi selenium pada dosis 100 mcg/hari selama

4 minggu terhadap sistem imun lansia penerima vaksin influenza telah membuktikan adanya perubahan respon imun secara signifikan ($p < 0,05$) melalui peningkatan proliferasi sel T, IFN- γ dan sekresi IL-8.

Probiotik

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila diberikan dengan jumlah yang memadai dapat memelihara keseimbangan mikrobiota dalam tubuh yang mungkin dapat memberikan manfaat kesehatan kepada manusia. Probiotik seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* merupakan bagian dari flora normal pada saluran pencernaan manusia. Sedangkan prebiotik merupakan makanan (biasanya makanan tinggi serat) yang berfungsi sebagai asupan untuk bakteri baik dalam tubuh manusia agar jumlahnya tetap terjaga (WGO, 2011). Probiotik dapat menstimulasi respon imun sistemik melalui peningkatan antibodi yang dibuktikan oleh penelitian Velez *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa secara signifikan ($p \leq 0,05$) probiotik menginduksi keseimbangan sel Th1 yang dapat meningkatkan produksi immunoglobulin G (IgG) dan meningkatkan kadar sitokin IL-10 dan IFN- γ . Selain itu, Manuel *et al.* (2017) dan Lemme *et al.* (2018) menjelaskan bahwa, probiotik mempunyai efek imunoregulasi yang secara signifikan ($p < 0,05$) dapat meningkatkan respon imun dengan meningkatkan aktivitas fagositik makrofag peritoneal dan limpa. Makrofag adalah sel efektor kekebalan utama yang mempunyai kemampuan untuk membunuh mikroorganisme melalui aktivitas fagositik (Lemme *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian dari beberapa macam vitamin dan mineral diatas, rangkuman terkait dosis penggunaan masing masing komponen suplemen dapat dilihat pada Tabel 1.

PERAN SUPLEMEN DALAM ERA NEW NORMAL COVID-19

Bukti-bukti ilmiah terkait suplemen yang telah dipaparkan pada bagian sebelumnya mengindikasikan bahwa penggunaan suplemen berdasarkan masing-masing kom-

ponen mikronutrientnya bermanfaat untuk mencegah terjadinya infeksi dan untuk mempertahankan daya tahan tubuh. Manfaat ini dapat diterapkan untuk pencegahan infeksi COVID-19 pada era *new normal*. Meningkatkan kadar mikronutrien dalam tubuh melalui penggunaan suplemen berpeluang untuk mencegah potensi efek merugikan ketika kadar mikronutrien (vitamin E, B₆, B₁₂, seng, dan selenium) tidak memadai, terutama dalam kondisi terinfeksi virus. Review terbaru oleh Zhang dan Liu (2020) menunjukkan bahwa vitamin D, vitamin B, vitamin C, selenium dan seng perlu dipertimbangkan penggunaannya pada pasien COVID-19. Vitamin C diketahui memiliki efek antivirus dan penggunaan dosis tinggi menunjukkan efek yang menguntungkan pada pasien COVID-19. Hal tersebut dibuktikan oleh penelitian Truwit, *et al.* (2019) dan Khan, *et al.* (2020) yang menganalisis peran vitamin C, vitamin D, dan selenium terhadap imunitas serta keuntungan penggunaan mikronutrien dalam mengurangi risiko terjadinya COVID-19.

Vitamin C berpotensi melemahkan respon imun yang berlebihan pada pasien COVID-19. Infeksi COVID-19 yang parah menyebabkan respon inflamasi paru dan sistemik (Garcia, 2020). Infeksi mikroba menyebabkan aktivasi makrofag yang berlebihan untuk memproduksi mediator inflamasi dan nitric oxide (NO) yang dapat diturunkan dengan suplementasi vitamin C (Alamdari, *et al.*, 2020). Studi tersebut juga menunjukkan bahwa vitamin C berperan penting untuk memperbaiki ketidakseimbangan antioksidan pasien COVID-19. Penelitian lain menunjukkan, pemberian vitamin C secara intravena dengan dosis 1 g setiap 8 jam selama 3 hari, kepada 17 pasien COVID-19 dapat menurunkan penanda (*marker*) inflamasi, seperti feritin dan D-dimer dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan mengurangi aktivasi respon imun yang berlebihan (Hiedra, *et al.*, 2020). Dengan demikian penggunaan vitamin C dapat dipertimbangkan untuk mencegah perburukan kondisi pasien COVID-19.

Sejumlah penelitian lainnya men-

Tabel 1. Vitamin dan mineral untuk daya tahan tubuh

Jenis vitamin/mineral	Mekanisme peningkatan daya tahan tubuh	Contoh merk dagang sediaan	Rekomendasi dosis*		
			Pria	Wanita	Lain-lain
Vitamin B	Mengatur respon inflamasi Berperan dalam produksi sitokin dan aktivitas sel NK Meningkatkan CD4 ⁺ plasma	Betominplex, Becom-C, Wellness, Nutrimax	(19-50 tahun) Tiamin(B ₁): 1,2 mg/hari Riboflavin(B ₂): 1,3mg/hari Niacin (B ₃): 16 mg/hari Piridoksin (B ₆): 1,1mg/hari Asam folat (B ₉): 400µg/hari Kobalamin (B ₁₂): 2,4µg/hari	(19-50 tahun) Tiamin(B ₁): 1,1 mg/hari Riboflavin(B ₂): 1,1mg/hari Niacin (B ₃): 14 mg/hari Piridoksin (B ₆): 1,1mg/hari Asam folat (B ₉): 400µg/hari Kobalamin(B ₁₂): 2,4µg/hari	Wanita hamil: Tiamin(B ₁): 1,4 mg/hari Riboflavin(B ₂): 1,4mg/hari Niacin (B ₃): 18 mg/hari Piridoksin (B ₆): 1,9mg/hari Asam folat (B ₉): 600µg/hari Kobalamin(B ₁₂): 2,6µg/hari Anak-anak: (4-8 tahun) Niacin (B ₃): 8 mg/hari Piridoksin (B ₆): 0,6 mg/hari Asam folat (B ₉): 200 µg/hari Kobalamin(B ₁₂): 1,2 µg/hari
Vitamin C	Efektif sebagai antioksidan dengan menghambat aktivasi reactive oxygen species (ROS) Memodulasi produksi sitokin (interleukin-10)	Vitacimin, Vicee, Hema-viton C-1000, Protecal, CDR, Becom-C, Enervon-C, Pureway-C, Vitalong C, vitamin C, dan You C1000	(14-18 tahun): 75 mg/hari (19-70 tahun): 90 mg/hari (>70 tahun): 90 mg/hari	(14-18 tahun): 65 mg/hari (19-70 tahun): 75 mg/hari (>70 tahun): 75 mg/hari	Wanita hamil: 85 mg/hari Anak-anak (4-8 tahun): 25 mg/hari
Vitamin D	Meningkatkan respon TGF-β Menstimulasi produksi sitokin	Nature's Plus Vitamin D3, Sunkist Calsium Vitamin D3, Voost Vitamin D, Blacmores Vitamin D3, Youvit Multivitamin, Biocalci	(14-70 tahun): 600 IU/hari (>70 tahun): 800 IU/hari	(14-70 tahun): 600 IU/hari (>70 tahun): 800 IU/hari	Wanita hamil: 600 IU/hari Anak-anak (4-8 tahun): 600 IU/hari

dukung vitamin D sebagai mikronutrien yang kadarnya dalam tubuh dapat menentukan risiko infeksi maupun status infeksi COVID-19. Pada sebuah studi kasus yang dilakukan terhadap 10 pasien COVID-19 di Indonesia, sembilan pasien menunjukkan defisiensi vitamin D dan satu pasien mengalami insu-

fisiensi kadar vitamin D dalam darah. Kadar vitamin D yang tidak memadai dari fenomena tersebut cenderung mengindikasikan bahwa kekurangan vitamin D dapat menjadi faktor risiko terinfeksi virus (Pinzon, *et al*, 2020). Lebih jauh lagi, sebuah meta-analisis yang mencakup 360.972 pasien COVID-19

Tabel 1. Lanjutan.

Jenis vitamin/mineral	Mekanisme peningkatan daya tahan tubuh	Contoh merk dagang sediaan	Rekomendasi dosis*		
			Pria	Wanita	Lain-lain
Vitamin E	Melindungi integritas membrane sel dari kerusakan akibat radikal bebas Meningkatkan produksi antibodi dan IL-4, menurunkan produksi IL-6	Nature-E, Sea Quill, Wellness, Ever E250, Nutrimax, Cavi-plex CDEZ	(14-70 tahun): 15 mg/hari (>70 tahun): 15 mg/hari	(14-70 tahun): 15 mg/hari (>70 tahun): 15 mg/hari	Wanita hamil: 15 mg/hari Anak-anak (4-8 tahun): 7mg/hari
Seng	Meningkatkan jumlah sel CD4+ plasma, Meningkatkan proliferasi sel T Sebagai antioksidan, menghambat aktivasi ROS	Redoxon Double Action, Sivit-Zinc, Zegavit, Imusive for Adults, Tianshi	(14-70 tahun): 11 mg/hari (>70 tahun): 11 mg/hari	(14-18 tahun): 9 mg/hari (19-70 tahun): 8 mg/hari (>70 tahun): 8 mg/hari	Wanita hamil: 11 mg/hari Anak-anak (4-8 tahun): 5 mg/hari
Selenium	Mencegah radikal bebas menimbulkan kerusakan oksidatif Meningkatkan proliferasi sel T, IFN- γ dan sekresi IL-8	Pharmaton Vit, Selefitt Plus, Scaven, Marinox, Oligo-care, Sea Quill, Bevizil, Seloxy AA.	(14-70 tahun): 55 μ g/hari (>70 tahun): 55 μ g/hari	(14-70 tahun): 55 μ g/hari (>70 tahun): 55 μ g/hari	Wanita hamil: 60 μ g/hari Anak-anak (4-8 tahun): 30 μ g/hari
Probiotik	Meningkatkan produksi antibodi dan aktivitas fagositik makrofag	Probiokid, Synbio, Protexin, Interlac, Rillus	-	-	-

menunjukkan bahwa sebanyak masing-masing 37,7% mengalami defisiensi vitamin D dan 32,2% mengalami insufisiensi vitamin D. Pada proporsi tersebut, terlihat bahwa risiko COVID-19 meningkat secara signifikan pada pasien dengan kadar vitamin D yang rendah (Ghasemian, *et al.*, 2020). Meta-analisis lain yang mencakup 1.368 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa rendahnya kadar vitamin D secara signifikan berhubungan dengan prognosis penyakit yang lebih buruk. Angka kematian pasien COVID-19 dengan kadar serum 25-OHD >30 ng/mL lebih rendah (5%) dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar serum 25-OHD <10 ng/mL (50%) setelah 10 hari rawat inap (Carpagnano, *et al.*, 2020). Selain itu, vitamin

D dapat menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi (NF- α , IL-6, IL-12 dan IFN- γ) yang berlebih, terutama pada penderita COVID-19 dengan gejala parah (Sharifi, *et al.*, 2019). Oleh karena itu, vitamin D selain dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk pasien COVID-19, sebaiknya juga diberikan sebagai suplemen untuk meminimalkan risiko infeksi COVID-19.

Vitamin E merupakan salah satu vitamin yang memiliki sifat antioksidan dan berbagai efek lain dalam menunjang sistem kekebalan tubuh. Berdasarkan penelitian Wu dan Meydani (2017), defisiensi vitamin E dapat merusak fungsi kekebalan tubuh. Vitamin E pada dasarnya merupakan antioksidan kuat yang melindungi membran sel dari ke-

rusakan akibat radikal bebas. Vitamin E juga akan mengurangi stres oksidatif dan memberikan efek anti-inflamasi. Oleh karena itu, seperti halnya vitamin C yang bersifat antioksidan, vitamin E juga berpotensi untuk digunakan secara tunggal maupun kombinasi suplemen dalam peningkatan daya tahan tubuh selama masa pandemi.

Selanjutnya vitamin yang berperan dalam pencegahan COVID-19 adalah vitamin B. Vitamin B secara umum membantu aktivasi respon imun, mengurangi jumlah sitokin pro-inflamasi, meningkatkan fungsi pernafasan, dan menjaga integritas endotel (Michele, *et al.*, 2020; Zhang dan Liu, 2020). Pasien COVID-19 merespon virus dengan peningkatan respon sel imun dan mediator inflamasi secara berlebihan, sehingga membutuhkan pengendali untuk menormalkan kondisi tersebut. Salah satu anggota vitamin B, yaitu vitamin B3, secara signifikan menurunkan IL-6 yang dapat membantu mengendalikan inflamasi pada pasien COVID-19 (Liu, *et al.*, 2020). Penelitian selanjutnya yang dilakukan di Universitas Victoria melaporkan bahwa penggunaan vitamin B6 dan B9 dapat meningkatkan regulasi IL-10, sitokin immunosupresif yang dapat menonaktifkan makrofag dan monosit serta menghambat sel T (Mikkelsen, 2019). Apabila suplementasi vitamin B diaplikasikan untuk pencegahan infeksi COVID-19, maka kemungkinan konsep homeostasis respon imun dan inflamasi tersebut dapat berlaku.

Selain vitamin, mineral juga sangat penting untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh maupun dalam pertahanan melawan infeksi COVID-19. Salah satu mineral yang berperan penting dalam hal ini adalah selenium. Kekurangan selenium dapat mengganggu pematangan sel T pada fungsi dan respon antibodi terhadap kemunculan infeksi serta menjadi faktor risiko kematian pasien COVID-19. Studi eksperimental menunjukkan bahwa tingkat serum antibodi IgM dan IgG lebih rendah pada tikus yang kekurangan selenoprotein dibandingkan dengan tikus kontrol (Carlson, *et al.*, 2010; Zhou, *et al.*, 2020). Selanjutnya pada

penelitian *cross-sectional* yang dilakukan di Jerman, pasien COVID-19 yang bertahan hidup ternyata memiliki tingkat serum selenium yang lebih tinggi secara signifikan daripada pasien COVID-19 yang meninggal (Moghaddam *et al.*, 2020). Mekanisme keterkaitan antara defisiensi selenium dengan risiko mortalitas pada pasien COVID-19 dapat dijelaskan berdasarkan peristiwa kerusakan jaringan, vasokonstriksi, dan pembekuan darah. Kekurangan selenium berkorelasi dengan aktivitas CRP dan minimnya trombosit, sehingga vasokonstriksi dan pembekuan darah dapat berlanjut pada kerusakan jaringan (Klok, *et al.*, 2020). Oleh karena itu, suplementasi selenium untuk kadar yang mencukupi dalam tubuh dapat menjadi tindakan yang rasional demi mempersiapkan tubuh menghadapi kemungkinan infeksi COVID-19 lebih dini.

Kekurangan seng dapat menghambat respon imun dan mengurangi resistensi patogen. Sebuah studi menunjukkan peningkatan konsentrasi seng dalam sel akibat kombinasinya dengan klorokuin yang dapat meningkatkan efek antivirus seng terhadap SARS-CoV-2. Demikian pula suplementasi seng tanpa klorokuin dapat memiliki efek yang serupa dengan yang diinginkan tanpa efek samping merusak dari klorokuin (Guastalegname and Vallone, 2020). SARS-CoV-2 membutuhkan *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) untuk masuk ke dalam sel inang dan karenanya modulasi reseptor ACE2 dipertimbangkan untuk terapi COVID-19. Penurunan aktivitas ACE2 telah dibuktikan melalui pengamatan terhadap paru-paru tikus dengan paparan 100 µg seng yang menyerupai total sumber seng dalam tubuh manusia (Hoffman *et al.*, 2020; Lan *et al.*, 2020). Seng diperkirakan memiliki peran dalam perbaikan disfungsi pembersihan mukosiliar epitel pernafasan pada COVID-19 berdasarkan sifat antioksidan dan anti-inflamasinya. Seng juga membantu meningkatkan fungsi *barrier tight junction protein* yaitu *claudin* (Roscioli, *et al.*, 2017). Berdasarkan temuan tersebut, suplementasi makanan dengan seng dapat memberikan efek

positif yang tidak hanya dapat meredakan gejala COVID-19, tetapi juga menurunkan risiko infeksi virus tersebut.

Selain vitamin dan mineral, probiotik juga berperan dalam era baru pandemi COVID-19. Probiotik sangat bermanfaat untuk meningkatkan kekebalan tubuh melalui pengaturan mukosa dan sel epitel usus (Sakai, *et al.*, 2014). Probiotik telah dibuktikan dapat menginduksi perlindungan imunitas humoral dan seluler. Antibodi IgA adalah bagian dari respon humoral yang dapat mengikat bakteri patogen dan racun untuk mengoptimalkan respon imun secara keseluruhan (Lemme, *et al.*, 2018; Maldonado, *et al.*, 2019). *Lactobacillus* adalah probiotik yang dilaporkan memiliki efek menguntungkan pada infeksi virus. Penelitian menunjukkan suplemen dengan *lactobacillus* dapat mengobati diare yang disebabkan oleh rotavirus (Azagra dan Massot, *et al.*, 2020). Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa penggunaan probiotik pada pasien pneumonia secara signifikan dapat meningkatkan respon imun terhadap virus yang menyerang saluran pernafasan, menurunkan transmigrasi bakteri ke seluruh paru-paru, dan menurunkan adanya inflamasi paru-paru (Clua, *et al.*, 2017). Berdasarkan hal tersebut maka penggunaan probiotik dibutuhkan untuk mengatasi gejala COVID-19.

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian diatas, dapat disimpulkan bahwa penggunaan suplemen dapat bermanfaat selama menghadapi era *new normal*. Mengambil konsep melalui modulasi sistem imun dan penyeimbangan regulasi respon inflamasi dalam tubuh, beberapa jenis komponen suplemen yang mencakup vitamin B, vitamin C, vitamin D, vitamin E, selenium, seng, dan probiotik dapat meminimalkan risiko infeksi maupun perburukan status infeksi COVID-19. Dengan demikian, aplikasi penggunaan suplemen adalah upaya rasional untuk pencegahan COVID-19 selama suplementasi sesuai dengan kebutuhan masing-masing individu.

REFERENSI

- Alamdari, D.H., Moghaddam, A.B., Amini, S., Keramati, M.R., Zarmehri, A.M., Alamdari, A.H., 2020. Application of Methylene Blue-vitamin C-N-acetyl cysteine for Treatment of Critically ill COVID-19 Patients, Report of a Phase-I Clinical Trial. *Eur J Pharmacol*, 885, 173494.
- Alimansur, M., Quyumi, E., 2020. Prevention Efforts with Compliance to the Prevention of Transmission of Covid-19 To Covid Volunteers. *JPHRECODE*, 4, 81.
- Arihiro, S., Nakashima, A., Matsuoka, M., Suto, S., Uchiyama, K., Kato, T., *et al.*, 2019. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 25, 1088-95.
- Asdamongkol, N., Phanachet, P., Sungkanuparph, S., 2013. Low Plasma Zinc Levels and Immunological Responses to Zinc Supplementation in HIV-Infected Patients with Immunological Discordance after Antiretroviral Therapy. *Jpn J Infect Dis*, 66, 469-74.
- Avery, J., Hoffmann, P., 2018. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*, 10, 1203.
- Azagra, I., Massot, M., 2020. Strain-Specific Probiotic Properties of Bifidobacteria And Lactobacilli for the Prevention of Diarrhea Caused by Rotavirus in A Pre-clinical Model. *Nutrients*, 12, 498.
- Balfour, L., Spaans, J.N., Fergusson, D., Huff, H., Mills, E.J., la Porte, C.J., *et al.*, 2014. Micronutrient Deficiency and Treatment Adherence in a Randomized Controlled Trial of Micronutrient Supplementation in ART-Naïve Persons with HIV. *PLoS ONE*, 9, e85607.
- Barnett, J.B., Dao, M.C., Hamer, D.H., Kandel, R., Brandeis, G., Wu, D., *et al.*, 2016. Effect of Zinc Supplementation on Serum Zinc Concentration and T Cell Proliferation in Nursing Home Elderly: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Clin Nutr*, 103,

- 942–51.
- BPOM RI. 2020. *Pedoman Penggunaan Herbal dan Suplemen Kesehatan dalam Menghadapi COVID-19 di Indonesia*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Brett, N., Lavery, P., Agellon, S., Vanstone, C., Goruk, S., Field, C., Weiler, H., 2018. Vitamin D Status and Immune Health Outcomes in a Cross-Sectional Study and a Randomized Trial of Healthy Young Children. *Nutrients*, 10, 680.
- Canali, R., Natarelli, L., Leoni, G., Azzini, E., Comitato, R., Sancak, O., 2014. Vitamin C Supplementation Modulates Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells Specifically Upon an Inflammatory Stimulus: A Pilot Study in Healthy Subjects. *Genes Nutr*, 9, 390.
- Cao, X., 2020. COVID-19: Immunopathology and Its Implications for Therapy. *Nat Rev Immunol*, 20, 269–70.
- Capo, X., Martorell, M., Sureda, A., Riera, J., Drobnic, F., Tur, J., Pons, A., 2016. Effects of Almond- and Olive Oil-Based Docosahexaenoic- and Vitamin E-Enriched Beverage Dietary Supplementation on Inflammation Associated to Exercise and Age. *Nutrients*, 8, 619.
- Carella, Angelo., Benvenuto, Angelo., Lagattola, V., Marinelli, T., Pasquale., *et al.*, 2020. Vitamin Supplements in the Era of SARS-Cov2 Pandemic. *GSC Biol and Pharm Sci*, 11, 007–19.
- Carlson, B.A., Yoo, M.H., Shrimali, R.K., Irons, R., Gladyshev, V.N., Hatfield, D., Park, J.M., 2010. Role of Selenium-containing Proteins in T-cell and Macrophage Function. *Proc Nutr Soc*, 69, 300–10.
- Carpagnano, G.E., Di Lecce, V., Quaranta, V., Zito, A., Buonamico, E., 2020. Vitamin D Deficiency as A Predictor of Poor Prognosis in Patients with Acute Respiratory Failure Due to COVID-19. *J Endocrinol Investig*, 44(4), 765–71.
- Chen, Y., Luo, G., Yuan, J., Wang, Y., Yang, X., Wang, X., 2014. Vitamin C Mitigates Oxidative Stress and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Severe Community-Acquired Pneumonia and LPS-Induced Macrophages. *Mediators Inflamm*, 426740.
- Clua, P., Kanmani, P., Zelaya, H., Tada, A., Kober, A.K., *et al.*, 2017. Peptidoglycan from Immunobiotic Lactobacillus Rhamnosus Improves Resistance of Infant Mice to Respiratory Syncytial Viral Infection and Secondary Pneumococcal Pneumonia. *Front Immunol*, 8, 948.
- Estevez, N.S., Guevara, A.N., Martinez, C.E., 2016. Effects of Zinc Supplementation in the Prevention of Respiratory Tract Infections and Diarrheal Disease in Colombian Children: A 12-Month Randomised Controlled Trial. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 44, 368–75.
- Galanakis, C.M., 2020. The Food Systems in the Era of the Coronavirus (COVID-19) Pandemic Crisis. *Foods*, 9, 523.
- Gammoh, N., Rink, L., 2017. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*, 9, 624.
- García, L., 2020. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol*, 11, 1441.
- Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., *et al.*, 2020. The Role of Vitamin D in the Age of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Along with an Ecological Approach. *medRxiv*, Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20123554>.
- Goncalves N., Talvas, J., Dualé, C., Guttmann, A., Corbin, V., *et al.*, 2019. Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Front Immunol*, 10, 65.
- Guastalegname, M., Vallone, A., 2020. Could Chloroquine/Hydroxy-Chloroquine Be Harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment? *Clin Infect Dis*, 71, 888–9.
- Hamishehkar, H., Ranjdoost, F., Asgharian, P., Mahmoodpoor, A., Sanaie, S., 2016. Vit-

- amins, Are They Safe? *Adv Pharm Bull*, 6, 467–77.
- Hiedra, R., Lo, K.B., Elbashabsheh, M., Gul, F., Wright, R.M., Albano, J., Azmaiparashvili, Z., 2020. The Use of IV Vitamin C for Patients with COVID-19: A Case Series. *Expert Rev Anti-Infect Ther*, 18 (12), 1259–61.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., *et al.*, 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 16, 181(2), 271–80.
- Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine-National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225472/>.
- Ivory, K., Prieto, E., Spinks, C., Armah, C.N., Goldson, A.J., Dainty, J.R., Nicoletti, C., 2017. Selenium Supplementation Has Beneficial and Detrimental Effects on Immunity to Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Nutr*, 36, 407–15.
- Junaid, K., Ejaz, H., Abdalla, A.E., Abosalif, A., Ullah, M.I., Yasmeen, H., *et al.*, 2020. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12, 2992.
- Khan, H.M.W., Parikh, N., Megala, S.M., Predeteanu, G.S., 2020. Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep*, 21, e925521-1.
- Khanam, S., 2018. Impact of Zinc on Immune Response. *Immunol Curr Res*, 2, 103.
- Klok, F., Kruip, M., Van der Meer, N., Arbous, M., Gommers, D., Kant, K. *et al.*, 2020. Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients with COVID-19. *Thromb Res*, 191, 145–47.
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S, *et al.*, 2020. Structure of the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Bound to the ACE2 Receptor. *Nature*, 1–6.
- Lemme, J.M., Polti, M.A., Perdigon, G., Galdeano, C.M., 2018. Probiotic Bacteria Cell Walls Stimulate the Activity of the Intestinal Epithelial Cells and Macrophage Functionality. *Benef. Microbes*, 9, 153–64.
- Liu, B., Li, M., Zhou, Z., Guan, X., Xiang, Y., 2020. Can We Use Interleukin-6 (IL-6) Blockade for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-induced Cytokine Release Syndrome (CRS)? *J Autoimmun*, 102452.
- Mahalingam, D., Radhakrishnan, A.K., Amom, Z., Ibrahim, N., Nesaretnam, K., 2011. Effects of Supplementation with Tocotrienol-rich Fraction on Immune Response to Tetanus Toxoid Immunization in Normal Healthy Volunteers. *Eur J Clin Nutr*, 65, 63–69.
- Maldonado, C., Cazorla, S.I., Lemme Dumit, J.M., Velez, E., Perdigon, G., 2019. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*, 74, 115–24.
- Malik, A., Taneja, D.K., Devasenapathy, N., Rajeshwari, K., 2014. Zinc Supplementation for Prevention of Acute Respiratory Infections in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*, 51, 780–84.
- Manuel, P., Elena, B., Carolina, M.G., Gabriela, P., 2017. Oral Probiotics Supplementation Can Stimulate the Immune System in A Stress Process. *J Nutr Intermed Metab*, 8, 29–40.
- Michele, C., Angelo, B., Valeria, L., Teresa, M., Pasquele, D., Giuseppe, C., *et al.*, 2020. Vitamin Supplements in the Era of SARS-Cov2 Pandemic. *GSCBPS*, 11(02), 007–19.
- Mikkelsen, K., Prakash, M. D., Kuol, N., Nurgali, K., Stojanovska, L., Apostolopoulos, V., 2019. Anti-Tumor Effects of Vitamin B2, B6 and B9 in Promonocytic Lymphoma Cells. *Int J Mol Sci*, 20(15), 3763.
- Mishra, S., Patel, M., 2020. Role of Nutrition

- on Immune System During Covid-19 Pandemic. *J Food Nutr Health*, 3(2), 6.
- Moghaddam, A., Heller, R.A., Sun, Q., Seelig, J., Cherkezov, A., *et al.*, 2020. Selenium Deficiency is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*, 12, 2098.
- Morris, M.S., Sakakeeny, L., Jacques, P.F., Picciano, M.F., Selhub, J., 2010. Vitamin B-6 Intake Is Inversely Related to, and the Requirement Is Affected by Inflammation Status. *J Nutr*, 140, 103–10.
- Nurislaminingsih, R., 2020. *Layanan Penge-tahuan tentang COVID-19 di Lembaga Informasi*. TI 4, 19.
- Pacier, C., Martirosyan, D., 2015. Vitamin C: Optimal Dosages, Supplementation and Use in Disease Prevention. *FFHD*, 5, 89.
- Pfrimer, K., Ferriolli, E., Takeuchi, P.L., Salles, M.S., *et al.*, 2018. Effects of the Consumption of Milk Biofortified with Selenium, Vitamin E, and Different Fatty Acid Profile on Immune Response in the Elderly. *Mol Nutr Food Res*, 62, 1700307.
- Pinzon, R.T., Angela, A., Pradana, A.W., 2020. Vitamin D Deficiency Among Patients with COVID-19: Case Series and Recent Literature Review. *Trop Med Health*, 20, 48, 102.
- Rayman, M.P., 2012. Selenium and Human Health. *Lancet*, 379, 1256–68.
- Roscioli, E., Tran, H.B., Jersmann, H., Nguyen, P.T., Hopkins, E., Lester, S., *et al.*, 2017. The Uncoupling of Autophagy and Zinc Homeostasis in Airway Epithelial Cells as A Fundamental Contributor to COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 313, L453–65.
- Sahebnaasagh, A., Saghafi, F., Avan, R., Khoshi, A., Khataminia, M., Safdari, M. *et al.*, 2020. The Prophylaxis and Treatment Potential of Supplements for COVID-19. *Eur J Pharmacol*, 887, 173530.
- Sakai, F., Hosoya, T., Ono-Ohmachi, A., Ukibe, K., Ogawa, A., Moriya, T., *et al.*, 2014. Lactobacillus Gasseri SBT2055 Induces TGF-beta Expression in Dendritic Cells and Activates TLR2 Signal to Produce IgA in the Small Intestine. *PLoS ONE*, 9.
- Shah, U.H., Abu-Shaheen, A.K., Malik, M.A., Alam, S., Riaz, M., AL-Tannir, M.A., 2013. The Efficacy of Zinc Supplementation in Young Children with Acute Lower Respiratory Infections: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Clin Nutr*, 32, 193–9.
- Sharifi, A., Vahedi, H., Nedjat, S., 2019. Effect of Single-dose Injection of Vitamin D on Immune Cytokines in Ulcerative Colitis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *APMIS: Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, 127, 681–7.
- Truwit, J.D., Hite, R.D., Morris, P.E., DeWilde, C., Priday, A., Fisher, B., *et al.*, 2019. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322, 1261–70.
- Velez, E.M., Maldonado Galdeano, C., Carmuega, E., Weill, R., Bibas Bonet, M.E., Perdigón, G., 2015. Probiotic Fermented Milk Consumption Modulates the Allergic Process Induced by Ovalbumin in Mice. *Br J Nutr*, 114, 566–76.
- WGO. 2011. *Probiotics and Prebiotics*. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Available from: https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/2011-Probiotics_FINAL_20110116.pdf.
- World Health Organization (WHO). 2020. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report-94*. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>.
- World Health Organization (WHO). 2021. *Update on Coronavirus Disease in Indonesia*. Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/novel->

coronavirus.

- Wu, D., Meydani, S.N., 2017. *Vitamin E, Immunity, and Infection* in Calder P. C., Kulkarni, A. D., *Nutrition, Immunity, and Infection*. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, pp. 197–212.
- Zhang, L., Liu, Y., 2020. Potential Interventions for Novel Coronavirus in China: A Systematic Review. *J Med Virol*, 92 (5), 479-90.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., *et al.*, 2020. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*, 395, 1054–62.

RESEARCH ARTICLE

MOLECULAR DOCKING ELLAGIC ACID SEBAGAI AGEN ANTI-PHOTOAGING SECARA *IN SILICO*

Ni Luh Putu Lestari Dewi^{1*}, Ni Made Ari Ginarsih²

¹Fakultas MIPA, Universitas Udayana

INTISARI

Penuaan kulit adalah proses biologi kompleks yang dipengaruhi oleh adanya paparan berlebih radiasi ultraviolet (UV) dari sinar matahari. *Photoaging* kulit dapat diatasi dengan agen anti-*photoaging* yang mempunyai aktivitas menghambat *matrix metalloproteinases* (MMPs). Degradasi kolagen kulit dikatalisis oleh enzim MMPs yaitu MMP-1. Senyawa *ellagic acid* dilaporkan secara *in vitro* memiliki aktivitas antioksidan melalui induksi SOD dan GSH yang berperan dalam peredaman ROS. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi *ellagic acid* sebagai agen anti-*photoaging* melalui penentuan afinitas dan mekanisme molekuler terhadap enzim MMP-1 secara *in silico*. Uji *in silico* dilakukan secara *docking molecular* dengan tahapan yaitu preparasi protein target enzim MMP-1 dilakukan menggunakan *software Chimera 1.11.1*. Validasi dan *docking* dilakukan dengan menggunakan *Autodock tools 1.5.6* yang dilengkapi dengan program *Autodock4* dan *Autogrid4*. Metode *docking molecular* dapat dinyatakan valid apabila nilai RMSD (*root mean square distance*) yang diperoleh $< 3 \text{ \AA}$. Hasil pengujian *molecular docking* menunjukkan bahwa *ellagic acid* dengan protein target enzim MMP-1 memiliki ikatan yang lebih stabil dibandingkan dengan *native ligand* RS2 dengan protein target enzim MMP-1. Sehingga berdasarkan hasil penelitian ini dapat diprediksi bahwa *ellagic acid* memiliki aktivitas sebagai agen anti-*photoaging* karena memiliki afinitas dengan protein target enzim MMP-1

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 3 Mei 2021

Diterima: 17 Juni 2021

*Penulis korespondensi
Ni Luh Putu Lestari Dewi

Alamat/ kontak penulis:
Fakultas MIPA, Universitas
Udayana
Jl. Raya Kampus Unud Jimbaran,
Kec. Kuta Selatan, Kab. Badung,
Bali 80361

E-mail korespondensi:
putulestaridw@gmail.com

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Dewi, NLPL, Ginarsih, NMA.
Molecular Docking Ellagic Acid
sebagai Agen Anti-*Photoaging*
secara *In Silico*. *Acta Holis Pharm.*
2021. 3 (1): 22-30.

Kata kunci: Anti-*photoaging*, *Ellagic Acid*, *Photoaging*

PENDAHULUAN

Penuaan kulit adalah proses biologi kompleks yang dipengaruhi oleh kombinasi faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor ekstrinsik utama penyebab penuaan kulit adalah adanya paparan berlebih radiasi ultraviolet (UV) dari sinar matahari, yang disebut sebagai *photoaging*, sekitar 80% dari penuaan kulit wajah disebabkan oleh paparan radiasi UV (Zhang and Duan, 2018). Paparan sinar UVB dan UVA berkepanjangan pada rentang waktu tersebut dapat

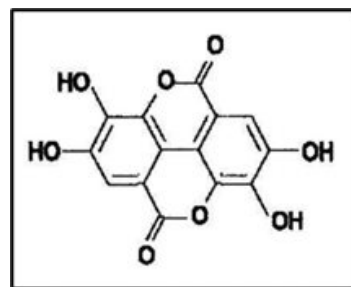
menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler yang berkontribusi besar pada terjadinya penuaan kulit dini yang disebut dengan *photoaging* (Kim et al., 2018). *Photoaging* disertai dengan perubahan struktural dan fungsional pada komponen matriks ekstraseluler, terutama degradasi kolagen yang merupakan komponen utama penyusun matriks ekstraseluler kulit. Hal ini menimbulkan perubahan besar pada jaringan ikat kulit yang menyebabkan kulit

lebih cepat keriput dan kendur (Hwang et al., 2011). Kondisi inilah menjadi salah satu permasalahan, khususnya di Indonesia karena paradigma masyarakat tentang konsep cantik dan sehat yaitu salah satunya memiliki kulit yang tampak kencang dan halus sehingga mempengaruhi rasa percaya diri terhadap penampilan (Agustina dan Suryaningsih, 2013).

Reactive oxygen species (ROS) intraseluler berkontribusi besar pada terjadinya penuaan kulit, dimana ROS intraseluler ini akan mengaktifkan jalur *mitogen-activated* protein kinase (MAPK), yang akan membentuk faktor transkripsi *activator* protein-1 (AP-1). Faktor transkripsi AP-1 ini memegang peran penting dalam regulasi transkripsi enzim *matrix metalloproteinases* (MMPs), terutama MMP-1 (kolagenase tipe-1) yang bekerja mendegradasi kolagen tipe I pada kulit. Penghambatan kerja enzim MMPs yang bekerja mendegradasi kolagen kulit ini dapat mengatasi permasalahan *photoaging* kulit (Pittayapruek et al., 2016). Agen anti-*photoaging* yang umum digunakan yakni tretinoin dan tazarotene yang merupakan retinoid topikal untuk pengobatan *photoaging* kulit (Han et al., 2014). Namun demikian, senyawa-senyawa tersebut memiliki efek samping yang berbahaya bagi tubuh, seperti bersifat teratogenik, dapat menimbulkan perubahan aktivitas enzim alkali fosfatase, anemia, tulang rapuh, dan degenerasi testis (Nursidika dkk., 2018). Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan senyawa anti-*photoaging* dengan efek samping yang lebih minim dan aman untuk digunakan dalam jangka panjang. Contoh senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen anti-*photoaging* adalah *ellagic acid*.

Ellagic acid (2,3,7,8-tetrahidroksikromeno[5,4,3-cde]kromene-5,10-dione) merupakan senyawa heterotetrasiklik organik, keton siklik, lakton, anggota katekol serta polifenol dengan rumus molekul $C_{14}H_6O_8$. Struktur *ellagic acid* meliputi bagian hidrofilik yang terdiri dari

empat gugus hidroksil dan dua gugus lakton serta bagian planar lipofilik yang terdiri dari dua cincin fenil hidrokarbon. Gugus hidroksil dan sistem lakton dapat bertindak sebagai akseptor elektron dan dapat berinteraksi untuk membentuk ikatan hidrogen (Alfei et al., 2019). Adapun struktur *ellagic acid* ditunjukkan pada Gambar 1. *Ellagic acid* terdapat dalam berbagai sumber alami diantaranya yaitu buah delima, raspberry, strawberry, blackberry, biji anggur, daun teh hijau, kacang walnut, dan pecan nut (Baek et al., 2016). *Ellagic acid* memiliki berbagai aktivitas farmakologi, seperti antioksidan, anti-inflamasi, anti-tirosinase, dan efek fotoprotektif (Choubey et al., 2018).



Gambar 1. Struktur Kimia Senyawa *Ellagic Acid* (Mathai et al., 2015)

Berdasarkan penelitian Baek et al. (2016), *ellagic acid* dilaporkan secara *in vitro* memiliki aktivitas antioksidan melalui induksi SOD dan GSH yang berperan dalam peredaman ROS. *Ellagic acid* dengan konsentrasi 5, 12 dan 30 $\mu\text{mol/L}$ dapat meningkatkan aktivitas SOD masing-masing sebesar 2,0-, 2,5-, 3,2- kali lipat dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati. Pada perlakuan dengan konsentrasi yang sama, *ellagic acid* juga meningkatkan kadar GSH total masing-masing sebesar 1,7-, 2,6-, 3,1- kali lipat dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati (Baek et al., 2016). Pada penelitian Moon et al. (2018), dilaporkan bahwa *ellagic acid* memiliki efek protektif terhadap jaringan kulit mencit dan sel HaCaT akibat kerusakan yang disebabkan oleh paparan radiasi UVB, efek ini terkait dengan pengaktifan jalur pensinyalan reseptor tipe II

dari TGF- β 1 serta aktivasi jalur pensinyalan wnt (Moon et al., 2018). *Ellagic acid* secara *in vivo* dilaporkan memiliki aktivitas memperlambat pembentukan kerutan pada kulit yang terpapar UVB. Aplikasi topikal 10 μ mol/L *ellagic acid* setiap hari selama delapan minggu pada kulit dorsal SKH-1 *hairless mice* yang diradiasi UVB memperlihatkan pembentukan kerutan yang lebih sedikit daripada kontrol yang tidak diobati. Aplikasi *ellagic acid* mengurangi ketebalan epidermal kulit dorsal SKH-1 *hairless mice* sehingga pengobatan topikal dengan *ellagic acid* dapat mengurangi kerutan kasar dan tebal yang terbentuk akibat paparan radiasi UVB jangka panjang (Bae et al., 2010). *Ellagic acid* pada konsentrasi 0, 300, 400, 500, 600 μ M menunjukkan efek inhibisi yang reversible terhadap aktivitas enzim tirosinase, dibandingkan dengan hesperetin (IC₅₀ = 11,25 $\pm$ 1,73 mM), nilai penghambatan yang diperoleh dari *ellagic acid* sebesar 0,2 $\pm$ 0,05 mM. Hal ini menunjukkan bahwa *ellagic acid* merupakan inhibitor tirosinase yang efektif sehingga dapat mencegah pembentukan pigmen melanin berlebih pada kulit yang menyebabkan hiperpigmentasi sebagai salah satu gejala penuaan kulit (Huang et al., 2019).

Berdasarkan studi pustaka yang telah dilakukan, potensi senyawa *ellagic acid* sebagai agen anti-*photoaging* melalui mekanisme penghambatan enzim MMP-1 belum dilaporkan. Oleh karena itu, diperlukan penelusuran potensinya terkait aktivitasnya terhadap enzim MMP-1. Pengembangan suatu senyawa obat membutuhkan biaya yang sangat mahal dan tahapan panjang dengan kemungkinan risiko ketidaksesuaian hasil cukup tinggi. Oleh karena itu, diperlukan suatu uji pendahuluan berdasarkan afinitas dan mekanisme molekuler dari *ellagic acid* guna menilai potensinya sebagai anti-*photoaging*, sehingga hasil yang diperoleh lebih tepat dan memperkecil terjadinya *trial and error*. Potensi tersebut dapat diuji menggunakan metode *molecular docking*. *Molecular docking*

merupakan suatu teknik *computer-aided drug design* (CADD) yang mampu memprediksi lokasi, konformasi, orientasi dan interaksi suatu molekul pada *binding site* dari protein target. Hasil interaksi antara ligan dengan protein target melalui *molecular docking* dapat menghasilkan nilai afinitas dan jenis ikatan (Dastmalchi et al., 2016). Adanya afinitas ditandai dengan energi ikatan yang negatif, sementara kemampuan *ellagic acid* untuk berikatan dengan MMP-1 digambarkan melalui jenis ikatan. Melalui afinitas dan jenis ikatan tersebut, dapat ditunjukkan interaksi molekuler antara *ellagic acid* dengan MMP-1 sehingga dapat diketahui potensinya sebagai agen anti-*photoaging*.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur 3 dimensi dari senyawa *ellagic acid* yang diunduh pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur protein target enzim MMP-1 yang diunduh dari <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.

Prosedur Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi *Windows* 10 32 bit dengan program *Hyperchem* 8 yang digunakan untuk optimasi senyawa *ellagic acid*, program *Chimera* 1.11.1 yang digunakan untuk preparasi protein target MMP-1, dan aplikasi *AutoDockTools* 1.5.6 yang dilengkapi dengan program *Autodock4* dan *Autogrid4* yang digunakan untuk proses validasi dan *molecular*.

Prosedur

Preparasi Protein

Preparasi protein target enzim MMP-1 dilakukan menggunakan *software Chimera* 1.11.1. Preparasi enzim MMP-1 dilakukan dengan memisahkan protein dengan senyawa *native ligandnya*.

Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan men-*docking*-kan kembali

native ligand pada protein target yang sudah dihilangkan *native ligand*-nya menggunakan program *Autodock tools 1.5.6*. Parameter validasi yang digunakan adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Distance*) $< 3 \text{ \AA}$, nilai tersebut menunjukkan protokol diterima dan *docking* dapat dilakukan.

Optimasi Struktur 3D Ellagic Acid

Struktur 3D *ellagic acid* yang telah di-download kemudian dioptimasi menggunakan *Hyper Chem 8*. Optimasi dilakukan pada senyawa beserta dengan atom hidrogennya. Optimasi dilakukan dengan melakukan kalkulasi *single point* dan geometri optimasi.

Docking Ellagic Acid pada Protein Target

Docking dilakukan dengan menggunakan program *Autodock 1.5.6*. Senyawa yang dianalisis didocking pada protein target enzim MMP-1 yang telah dipreparasi. Hasil dari *molecular docking* adalah konformasi senyawa dalam berikatan dengan protein target yang memiliki energi ikatan terendah.

Analisis Data

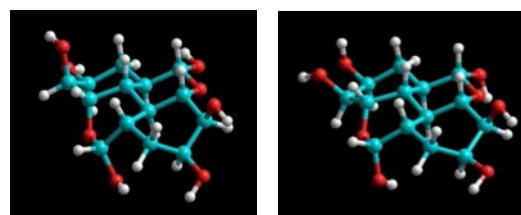
Analisis data dilakukan berdasarkan hasil energi ikatan yang dihasilkan dari hasil *molecular docking*. Nilai energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa uji dengan reseptor. Semakin rendah energi ikatan, maka semakin kuat ikatan antara senyawa dengan reseptor. Interaksi yang terjadi antara *ellagic acid* dengan protein target enzim MMP-1 dapat dilihat dari jenis ikatan yang terbentuk antara *ellagic acid* dengan protein target MMP-1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi Struktur 3D Senyawa Uji

Optimasi senyawa *ellagic acid* menggunakan program *Hyperchem 8*, optimasi senyawa uji dilakukan dengan metode semi empiris AM-1. Metode AM-1 adalah metode yang memiliki kemampuan memprediksi ikatan hidrogen lebih baik dibandingkan dengan metode lainnya (Ramachandran et al., 2008), sehingga cocok diterapkan untuk senyawa organik. AM-1

memiliki keuntungan, yaitu dapat menghasilkan hasil yang sesuai dengan data eksperimen (*error* sekitar 5%) (Wright et al., 2013), paling banyak dipilih karena paling sesuai dalam program *Hyperchem* (Stewart, 2007), nilai energi elektronik dari suatu senyawa mudah diperoleh, dan waktu pengerjaannya singkat sehingga hasil optimasi yang diperoleh lebih akurat (Saputra dkk., 2013). Tahapan yang dilakukan dalam optimasi ini terdiri dari kalkulasi *single point* dan optimasi geometri. Kalkulasi *single point* adalah perhitungan yang digunakan untuk menentukan energi total molekul dari struktur tanpa proses optimasi struktur senyawa uji. Optimasi geometri adalah suatu proses untuk meminimalisasi energi total, sehingga diperoleh struktur senyawa uji yang paling stabil, ditandai dengan penurunan energi total dari struktur senyawa uji (Adnyani dkk., 2019). Optimasi dari senyawa diindikasikan berhasil apabila adanya penurunan nilai energi total senyawa dari kalkulasi *single point* ke optimasi geometri. Energi total yang dihasilkan dari kalkulasi *single point* adalah -4360,026579 kkal/mol. Penurunan energi total yang diperoleh dari optimasi geometri adalah -4413,8100 kkal/mol. Hasil Struktur 3D senyawa uji hasil optimasi ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. (a) Struktur *Ellagic Acid* Hasil Kalkulasi *Single Point*; (b) Struktur *Ellagic Acid* Hasil Optimasi Geometri

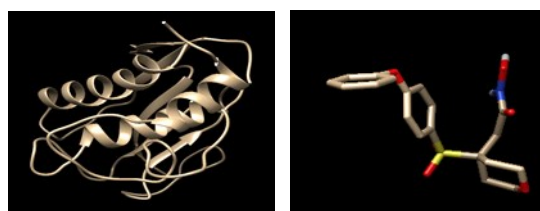
Hasil optimasi struktur 3D senyawa *gallic acid* dan *ellagic acid* dinyatakan berhasil, ditunjukkan dengan hasil optimasi geometri yang mampu meminimalisasi energi total senyawa uji, sehingga diperoleh struktur yang stabil dan energi yang lebih rendah. Minimalisasi energi total dapat

memaksimalkan kemampuan senyawa dalam mendonorkan elektron, sehingga senyawa lebih mudah untuk berikatan dengan protein target. Struktur yang telah dioptimasi kemudian disimpan dalam format *.pdb* dengan tujuan agar struktur senyawa uji dapat terbaca dalam program *Autodock* 1.5.6 yang digunakan dalam proses *docking*. Struktur hasil optimasi dengan format *.pdb* kemudian digunakan untuk proses *docking* pada protein target.

Preparasi Struktur 3D Protein Target

Preparasi protein dilakukan terhadap struktur 3D protein target yaitu enzim MMP-1 (PDB ID: 966C). Struktur protein yang diunduh merupakan struktur protein yang masih berikatan dengan *native ligand*-nya, sehingga perlu dilakukan preparasi protein terlebih dahulu dengan menggunakan program *Chimera* 1.11.1. Preparasi protein bertujuan untuk memperoleh struktur protein target tanpa *native ligand* sehingga tersedia ruang (*pocket cavity*) untuk proses *docking* senyawa uji, serta diperoleh juga struktur dari *native ligand* protein untuk proses validasi metode. Tahapan dalam preparasi protein yaitu dengan memilih satu rantai dari protein target dengan tujuan untuk mempermudah penentuan ruang koordinat binding site sebagai tempat senyawa uji berikatan saat di-*docking*-kan. Pemilihan rantai didasarkan dari informasi tempat berikatannya *native ligand* yang memiliki aktivitas inhibisi dan merupakan senyawa organik pada protein. Preparasi protein selanjutnya adalah penghilangan molekul air (H₂O) pada masing-masing protein target yang telah dihilangkan *native ligand*-nya sehingga hanya menyisakan asam amino dari protein. Molekul air ini harus dihilangkan dari makromolekul protein karena dapat memperpanjang durasi simulasi *docking*. Struktur protein yang diperoleh adalah protein yang telah dihilangkan *native ligand* dan molekul airnya, sehingga pada proses *docking* dapat dipastikan yang berinteraksi hanya senyawa uji dengan residu asam amino pada *binding site* protein (Kitchen et al., 2004; Rachmania

dkk., 2018). Enzim MMP-1 hanya memiliki 1 rantai yaitu rantai A sehingga untuk preparasi protein MMP-1 ini menggunakan rantai A. *Native ligand* pada rantai A yang memiliki mekanisme sebagai inhibitor dari enzim MMP-1 yakni *N-hydroxy-2-[4-(4-phenoxy-benzenesulfonyl)-tetrahydro-pyran-4-yl]-acetamide* (ID: RS2). Adapun hasil dari preparasi protein ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur Rantai Enzim MMP-1 dan *Native Ligand*-nya (a) Struktur Rantai A Enzim MMP-1; (b) Struktur *Native Ligand* RS

Validasi Metode Molecular Docking

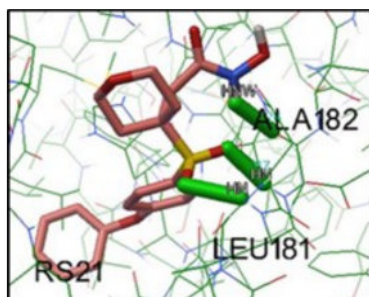
Validasi metode dalam *molecular docking* dilakukan dengan cara men-*docking*-kan kembali *native ligand* yang sebelumnya telah dipisahkan dengan protein target pada proses preparasi protein dengan protein target tanpa *native ligand*-nya. Proses ini bertujuan untuk melihat penyimpangan antara posisi atau konformasi *native ligand* sebelum dan sesudah di-*docking*-kan kembali. Penyimpangan yang minimal mampu meminimalisir kesalahan prediksi interaksi proses *molecular docking*, sehingga hasil yang diperoleh valid. Nilai penyimpangan ini dinyatakan sebagai RMSD. Nilai RMSD yang dianggap mampu menunjukkan metode valid adalah ≤ 3 Å (Jain and Nicholls, 2008). Semakin rendah nilai RMSD yang diperoleh menunjukkan posisi atau konformasi *native ligand* hasil *docking* semakin mendekati posisi yang sesuai dengan *binding site* protein target untuk berikatan dengan *native ligand*-nya sebelum dilakukannya pemisahan.

Pengaturan *grid box* dalam validasi metode *molecular docking* juga dilakukan (Tabel 1). *Grid box* merupakan tempat dari

Tabel 1. Nilai *Grid Box* antara *Native Ligand* dengan Enzim MMP-1

Protein	Pengaturan <i>Grid Box</i>	
	<i>Grid Size</i>	<i>Grid Center</i>
MMP-1	x = 60	x = 9,166
	y = 60	y = -10,353
	z = 60	z = 38,398

ligand untuk berinteraksi dengan residu asam amino pada *binding site* protein target. Penentuan *grid box* dilakukan untuk mengetahui titik koordinat pada *binding site* dari suatu protein. Pengaturan *grid box* yang dilakukan adalah pengaturan koordinat *grid center* dan *grid size* (Rachmania dkk., 2016). Nilai RMSD yang diperoleh untuk MMP-1 yakni sebesar 1,46 Å pada konformasi 10. Berdasarkan hasil tersebut, metode yang digunakan dapat dikatakan valid sehingga proses *docking ellagic acid* terhadap protein target MMP-1 dapat dilakukan. Visualisasi interaksi antara protein target dan *native ligand*-nya ditunjukkan pada Gambar 4.

**Gambar 4.** Visualisasi interaksi antara MMP-1 dengan *native ligand* RS2

Docking *Ellagic Acid* pada Protein Target

Senyawa *ellagic acid* yang telah dioptimasi kemudian di-*docking*kan pada protein target menggunakan program *Autodock 1.5.6.* menggunakan ukuran *grid box* dan koordinat yang sama dengan pada saat validasi, hal ini untuk memastikan bahwa senyawa uji di-*docking*kan tepat pada sisi aktif dari protein target sesuai dengan hasil validasi. Metode yang digunakan dalam *docking* ini yaitu *semirigid*, dimana *native*

ligand diatur dalam keadaan fleksibel, sedangkan molekul enzim MMP-1 diatur menjadi kaku (*rigid*). Pengaturan ini bertujuan agar *native ligand* atau senyawa uji dapat menyesuaikan konformasi untuk berikatan dengan *binding site* pada enzim MMP-1 (Morris et al., 2014).

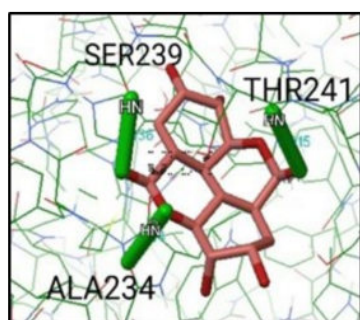
Proses *docking* menghasilkan nilai energi ikatan yang menunjukkan afinitas *ellagic acid* pada protein target, semakin negatif energi ikatan maka ikatan yang terbentuk akan semakin stabil. Nilai energi ikatan yang diperoleh pada *ellagic acid* dengan protein target enzim MMP-1 dapat dilihat pada Tabel 2. Model interaksi yang dapat divisualisasi antara *ellagic acid* dengan enzim MMP-1 adalah melalui pembentukan ikatan hidrogen pada residu asam amino *binding site*. Interaksi lain yang dapat mempengaruhi energi ikatan namun tidak dapat divisualisasi yaitu interaksi elektrostatis, *Van der Waals*, dan hidrofobik.

Hal ini menunjukkan bahwa *ellagic acid* dengan protein target enzim MMP-1 memiliki ikatan yang lebih stabil dibandingkan dengan *native ligand* RS2 dengan protein target enzim MMP-1. Sehingga berdasarkan hasil penelitian ini dapat diprediksi bahwa *ellagic acid* memiliki aktivitas sebagai agen anti-*photoaging* karena memiliki afinitas dengan protein target enzim MMP-1. Interaksi terjadi pada sisi aktif dari protein target yang mengakibatkan aktivitas inhibitor, dimana interaksi antara *ellagic acid* dengan protein target enzim MMP-1 dapat menghambat terjadinya degradasi kolagen tipe I yang merupakan salah satu komponen utama

Tabel 2. Perbandingan Energi Ikatan dan Model Interaksi antara Senyawa Uji dan *Native Ligand* terhadap Protein Target

No.	Protein Target	Ligan	Energi Ikatan (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Gugus dalam Ikatan Hidrogen (Protein-Ligan)
1.	MMP-1	<i>Native Ligant</i> RS2	-8,86	Leu181	HN-O26
				Ala182	HN-O25
		<i>Ellagic Acid</i>		Ala234	HN-O
				Thr241	HN-O
				Ser239	HN-O

penyusun kulit manusia, sehingga proses penuaan kulit atau *skin photoaging* dapat diminimalisir. Visualisasi interaksi antara *ellagic acid* dengan protein target enzim MMP-1 ditunjukkan pada Gambar 5.

**Gambar 5.** Visualisasi *Ellagic Acid* dengan MMP-1

KESIMPULAN

Senyawa *ellagic acid* memiliki afinitas terhadap protein target enzim MMP-1 yang ditunjukkan dari energi ikatan bernilai negatif. *Ellagic acid* memiliki afinitas yang lebih kuat dibandingkan *native ligand* pada MMP-1. Berdasarkan hal tersebut, dapat diketahui bahwa senyawa *ellagic acid* memiliki potensi sebagai agen anti-*photoaging* secara *in silico* melalui penghambatan enzim MMP-1.

REFERENSI

Adnyani, K.D., Lestari, L.W.E., Prabowo, H., Siaka, P.A.I.A. dan Laksmiani, N.P.L. 2019, Aktivitas dari Kuersetin sebagai Agen Pencerah Kulit secara *In Silico*, *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*,

13:207-212.

Agustina, N.E.S. dan Suryaningsih, B.E. 2013. Pengaruh Penggunaan Krim Pemutih Kulit Terhadap Terjadinya Teleangiectasis pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran UII. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 5: 40-46.

Alfei, S., Turrini, F., Catena, S., Zunin, P., Grilli, M., Pittaluga, A.M., *et al.* 2019, Ellagic Acid a Multi-Target Bioactive Compound for Drug Discovery in CNS: A Narrative Review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 11:17-24.

Bae, J.Y., Choi, J.S., Kang, S.W., Lee, Y.J., Park, J., and Kang, Y.H. 2010, Dietary Compound Ellagic Acid Alleviates Skin Wrinkle and Inflammation Induced by UV-B Irradiation, *Experimental Dermatology*, 19:182-190.

Baek, B., Lee, S.H., Kim, K., Lim, H.W., and Lim, C.J. 2016, Ellagic Acid Plays a Protective Role Against UV-B-Induced Oxidative Stress by Up-Regulating Antioxidant Components in Human Dermal Fibroblasts, *Korean J Physiol Pharmacol*, 20:269-277.

Choubey, S., Goyal, S., Varughese, Kumar, V., Sharma, A.K., and Beniwal, V. 2018, Probing Gallic Acid for Its Broad Spectrum Applications, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 18:1283-1293.

Dastmalchi, S., Mivehroud, M.H., and Sokuti, B. 2016, *Methods and Algorithms for molecular Docking-Based Drug Design and Discovery*, Medical Information

- Science Reference, United States of American.
- Han, A., Chien, A.L., and Kang, S. 2014, Photoaging, *Dermatologic Clinics*, 32:291-299.
- Huang, Q., Chai, W.M., Ma, Z.Y., Deng, W.L., Wei, Q.M., Song, S., *et al.* 2019, Antityrosinase Mechanism of Ellagic Acid In Vitro and Its Effect on Mouse Melanoma Cells, *Journal of Food Biochemistry*, 1-9.
- Hwang Y.P., Kim, H.G., Choi, J.H., Han E.H., Kwon, K.I., Lee, Y.C., *et al.* 2011, Saponins From the Roots of *Platycodon grandiflorum* Suppress Ultraviolet A-Induced Matrix Metalloproteinase-1 Expression via MAPKs and NF- κ B/AP-1-Dependent Signaling in HaCaT Cells, *Food and Chemical Toxicology*, 49:3374-3382.
- Jain, A.N. and Nicholls, A.. 2008. Recommendations for Evaluations of Computational Methods. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 22:133-139.
- Kim, H.S., Song, J.H., Youn, U.J., Hyun, J.W., Jeong, W.S., Lee, M.Y., *et al.* 2012, Inhibition of UVB-Induced Wrinkle Formation and MMP-9 Expression by Mangiferin Isolated from *Anemarrhena asphodeloides*, *European Journal of Pharmacology*, 689:38-44.
- Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J. R., and Bajorath, J. 2004, Docking and Scoring in Virtual Screening in Drug Discovery, Methods and Applications, *Nature Review and Drug Discoveries*, 3:935-949.
- Mathai, R.T., Tonse, R., Kalekhan, F., Colin, M.D., Prabhu, H.S., Rao, S., *et al.* 2015, Amla in the Prevention of Aging: Scientific Validation of the Ethnomedicinal Claims, *Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults*, 29-35.
- Moon, N.R., Kang, S., and Park, S. 2018, Consumption of Ellagic Acid and Dihydromyricetin Synergistically Protects Against UV-B Induced Photoaging, Possibly by Activating Both TGF- β 1 and wnt Signaling Pathways, *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, 178:92-100.
- Morris, G.M., Goodsell, D.S., Pique, M.E., Lindstrom, W.L., Huey, R., Forli, S., Hart, W.E., Halliday, S., Belew, R., dan Olson, A.J., 2014, *User Guide Autodock Version 4.2*, Available at: <http://autodock.scripps.edu/faqshelp/manual/autodock-4-2-user-guide>, Opened at: 19st Januari 2021.
- Nursidika, P., Sugihartina, G., dan Fransiska, I. 2018, „Asam Retinoat dalam Krim Pemutih yang Dijual Secara Online“, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Nasional Penelitian & Pengabdian Masyarakat*, Dies Natalis ke-16 STIKES Jenderal Achmad Yani, Cimahi, pp 622-626.
- Pittayapruek, P., Meephansan, J., Prapapan, O., Komine, M., and Ohtsuki, M. 2016, Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis, *International Journal of Molecular Sciences*, 17:868-888.
- Rachmania, R.A., Supandi, dan Cristina, F.A.D. 2016. Analisis Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Reseptor α Glukosidase sebagai Antidiabetes. *Pharmacy*. 13 (2):239-251.
- Ramachandran, K.I., Deepa, G., and Kamboori, K. 2008, *Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications*, Springer, Verlag Berlin Heidelberg.
- Saputra, A., Wijaya, K. dan Tahir, I. 2013, Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Antitumor Senyawa Turunan Amino Pirimido Isokuinolin Kuinon dengan Pendekatan Regresi Komponen Utama, *Chemistry Progress*, 6:10-18.
- Stewart, J.J.P. 2007, Optimization of Parameters for Semiempirical Method V: Modification of NDDO Approximation and Application to 70 Elements, *Journal Molecular Modeling*,

- 13:1173-1213.
- Wright, P., Alex, A. and Pullen, F. 2014, Predicting Collision-Induced Dissociation Spectra: Semi-Empirical Calculation as a Rapid and Effective Tool in Software-Aided Mass Spectral Interpretation, *Rapid Communication in Mass Spectrometry*, 28:1127-1143.
- Zhang, S. and Duan, E. 2018, Fighting Against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside, *Cell Transplantation*, 27:729-738.

REVIEW ARTICLE

PENGARUH FAKTOR DEMOGRAFI DENGAN PENGETAHUAN IBU TENTANG PENCEGAHAN DAN PENANGANAN DIARE PADA BALITA

Ilil Maidatuz Zulfa^{1*}

¹Bidang Ilmu Farmasi Komunitas, Program Diploma III Farmasi, Akademi Farmasi Surabaya

INTISARI

Diare pada balita merupakan kondisi serius dan mengancam jiwa. Penyebab kematian yang tinggi pada balita disebutkan karena penanganan yang terlambat pada kondisi dehidrasi. Penanganan yang terlambat pada kondisi dehidrasi terkait dengan pengetahuan ibu atau pengasuh yang kurang terhadap penanganan diare. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi pengetahuan ibu dan pengasuh pada pencegahan dan penanganan diare pada balita. Studi observasional secara *cross sectional* dilakukan pada ibu usia 20-56 tahun yang pernah atau sedang mengasuh balita. Kategori pengetahuan diukur melalui kuesioner. Faktor demografi meliputi usia, status asuh balita, pendidikan terakhir, dan pekerjaan dianalisis sebagai faktor yang mungkin mempengaruhi kategori pengetahuan ibu tentang pencegahan dan penanganan diare balita. Sebanyak 65 Ibu bersedia terlibat dalam penelitian. Hasil menunjukkan Sebagian besar ibu telah memiliki pengetahuan yang baik tentang pencegahan dan penanganan diare pada balita (53,84%). Usia, status asuh balita, pendidikan terakhir, dan pekerjaan Ibu dalam penelitian ini tidak berkorelasi signifikan dengan tingginya pengetahuan Ibu tentang pencegahan dan penanganan diare. Selain itu, edukasi tentang kaitan MPASI dan penggunaan botol susu terhadap diare pada balita serta komposisi dan cara pembuatan oralit masih perlu ditingkatkan di kalangan Ibu sehingga penanganan diare yang tepat dengan cairan oralit di rumah dapat dengan tepat dilakukan oleh ibu.

Kata Kunci: pengetahuan, diare, balita

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 6 Mei 2021

Direvisi: 17 Juni 2021

Diterima: 28 Juni 2021

*Penulis korespondensi
Ilil Maidatuz Zulfa

Alamat/ kontak penulis:
Bidang Ilmu Farmasi
Komunitas, Program Diploma
III Farmasi, Akademi Farmasi
Surabaya
Jl. Ketintang Madya No. 81
Surabaya

E-mail korespondensi:
ilil.maidatuz@akfarsurabaya.ac.
id

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Zulfa, IM. Pengaruh Faktor Demografi dengan Pengetahuan Ibu tentang Pencegahan dan Penanganan Diare pada Balita. *Acta Holis Pharm.* 2021. 3 (1): 31-38.

PENDAHULUAN

Diare didefinisikan sebagai kondisi defekasi dengan frekuensi tiga kali atau lebih dalam sehari serta dengan kondisi feses yang cair (Mahfouz *et al.*, 2010). Prevalensi diare pada balita di Indonesia menurut hasil riset kesehatan dasar (riskesdas) tahun 2018 berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar mencapai 6,8% dan berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan atau gejala yang pernah dialami mencapai 8% (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Diare pada balita adalah kondisi yang serius serta merupakan

salah satu faktor penyebab kematian pada balita. *United Nations International Children's Emergency Fund* (Unicef) menyebutkan diare menyumbang 8% kematian pada balita diseluruh dunia pada tahun 2017 (Unicef, 2021). Sementara di Indonesia mortalitas balita akibat diare berkisar 10,7% pada tahun 2019 (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Penyebab kematian yang tinggi pada balita disebutkan karena penanganan yang terlambat pada kondisi dehidrasi (Ghasemi *et al.*, 2013). Menurut *World Health Organization* (WHO) dehidrasi didefinisikan

sebagai kondisi yang timbul karena banyak kehilangan cairan tubuh (Vega and Avva, 2021). Kondisi dehidrasi yang ringan pada balita dapat ditangani dengan terapi rehidrasi oral dengan larutan rehidrasi atau oralit. Namun, keterlambatan pemberian oralit menyebabkan perburukan derajat dehidrasi dan kematian.

Penanganan yang terlambat pada kondisi dehidrasi terkait dengan pengetahuan ibu atau pengasuh yang kurang terhadap penanganan diare. Studi di Indore, India menyebutkan terdapat keterkaitan yang kuat antara pengetahuan dengan sikap ibu terhadap penanganan diare pada balita (Arora *et al.*, 2019). Hal ini menunjukkan pentingnya edukasi guna meningkatkan pengetahuan serta kewaspadaan ibu dan pengasuh terhadap penanganan diare. Studi tentang faktor-faktor yang mempengaruhi pengetahuan ibu terhadap diare telah banyak dilakukan di berbagai negara. Studi di Iran menyebutkan bahwa latar belakang pendidikan ibu berpengaruh pada kategori pengetahuan ibu tentang diare dan penanganannya sedangkan di India menyebutkan bahwa tidak ada kaitan yang signifikan antara karakteristik demografi yang meliputi usia, latar belakang pendidikan, penghasilan, tipe keluarga, lokasi tempat tinggal dan akses sumber informasi terhadap pengetahuan ibu tentang diare dan penanganannya (Shafizadeh *et al.*, 2019; Divya *et al.*, 2020). Kajian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi pengetahuan ibu dan pengasuh pada pencegahan dan penanganan diare masih perlu dilakukan guna mengoptimalkan sasaran edukasi sehingga tercapai peningkatan pengetahuan dan kewaspadaan ibu dan pengasuh tentang pencegahan dan penanganan diare pada balita.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Studi observasional secara *cross sectional* dilakukan pada ibu usia produktif (20-56 tahun) yang pernah atau sedang mengasuh balita di daerah Mojokerto, Jawa

Timur dari Januari-April 2021. Faktor demografi, pengetahuan tentang pencegahan dan penanganan diare pada balita diukur menggunakan kuesioner yang dibagikan secara daring setelah responden bersedia bergabung dalam penelitian. Lembar persetujuan atau *informed consent* juga diberikan pada responden secara daring karena kondisi pandemic Covid-19.

Kuesioner

Kuesioner terdiri dari tiga bagian. Bagian pertama merupakan bagian isian faktor demografi berupa usia, status asuh balita, pendidikan terakhir, pekerjaan dan sumber informasi yang diakses untuk mendapatkan informasi tentang diare yang merupakan pertanyaan multirespon. Bagian kedua merupakan kuesioner yang menilai pengetahuan tentang pencegahan diare pada balita yang terdiri dari 3 pertanyaan tertutup dengan opsi "Ya", "Tidak", dan "Tidak Tahu" sementara bagian ketiga merupakan

Tabel 1. Hasil Uji Validitas

Nomor Pertanyaan	Pearson Correlation	p-value
1	0.334	0.007
2	0.741	0.000
3	0.745	0.000
4	0.416	0.001
5	0.288	0.020
6	0.672	0.000

Tabel 2. Hasil Uji Reliabilitas

KR-21	N of items
0.489149	65

kuesioner yang menilai pengetahuan tentang penanganan diare pada balita yang terdiri dari 3 pertanyaan tertutup dengan opsi "Ya", "Tidak", dan "Tidak Tahu" dan 1 pertanyaan terbuka yang menanyakan pengetahuan responden tentang cara membuat oralit.

Sebelum dilakukan analisis data, kuisioner telah dilakukan uji validitas dan uji reliabilitas. Uji validitas menggunakan uji korelasi bivariat pearson sementara uji reliabilitas menggunakan uji Kuder-Richardson (KR-21). Hasil uji validitas terdapat pada Tabel 1 yang menunjukkan seluruh pertanyaan yang dalam kuesioner valid ($p\text{-value} < 0,05$). Sementara itu, hasil uji reliabilitas terdapat pada Tabel 2 yang menunjukkan hasil KR-21 berada diantara 0,4-0,6, sehingga reliabilitas kuisioner dikatakan memiliki reliabilitas sedang.

Analisis Data

Pengaruh faktor demografi usia, status asuh balita, pendidikan terakhir, dan pekerjaan terhadap kategori pengetahuan ibu tentang pencegahan dan penanganan diare pada balita dianalisis menggunakan *Chi-square test*. Usia responden dikategorikan menjadi 20-35 tahun dan >35 tahun keatas sementara pendidikan terakhir dibedakan menjadi pendidikan tinggi (diploma satu keatas) dan non pendidikan tinggi, dan untuk pekerjaan responden dibedakan menjadi ibu yang bekerja dan ibu rumah tangga. Kategori pengetahuan ibu tentang pencegahan dan penanganan diare pada balita diklasifikasikan menjadi baik (menjawab benar 4-6 pertanyaan) dan kurang baik (menjawab benar 0-3 pertanyaan). Nilai $p\text{-value} < 0,005$ menunjukkan pengaruh signifikan dari faktor demografi pada kategori pengetahuan ibu tentang pencegahan dan penanganan diare balita.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Responden

Selama periode penelitian diperoleh 65 responden sesuai kriteria yang bersedia bergabung dalam penelitian. Karakteristik usia, status asuh balita, pendidikan terakhir dan pekerjaan terdapat pada Tabel 3. Hasil menunjukkan Sebagian besar responden berusia 35-44 tahun (38,46%) dan berpendidikan SMA sederajat (43,08%). Dalam hal status asuh balita setengah dari responden sedang mengasuh balita (50,77%) sementara berdasarkan pekerjaan

jumlah responden yang bekerja dan yang berperan sebagai ibu rumah tangga biasa hampir sama yaitu masing-masing 52,31% dan 47,69%.

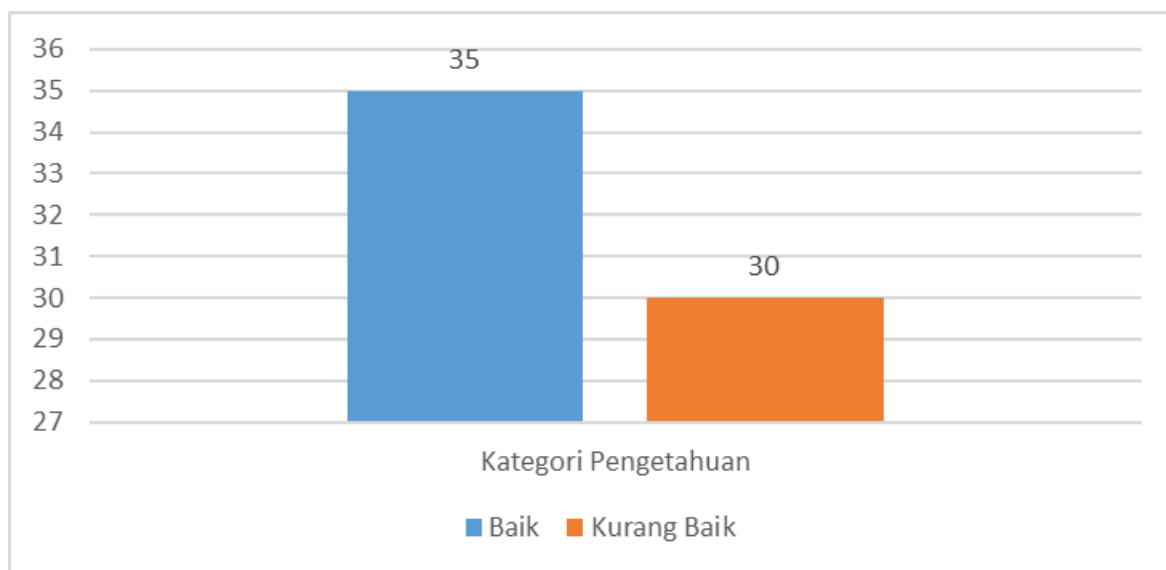
Tabel 3. Karakteristik Responden

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Usia (th)		
25-34	24	36,92
35-44	25	38,46
45-54	15	23,08
≥ 55	1	1,54
Status Asuh balita		
Ya	33	50,77
Tidak	32	49,33
Pendidikan Terakhir		
SMP sederajat	1	1,54
SMA sederajat	28	43,08
Diploma 1	4	6,15
Diploma 3	6	9,23
Strata 1	25	38,46
Strata 2	1	1,54
Pekerjaan		
Ibu Rumah Tangga	31	47,69
Ibu Bekerja	34	52,31

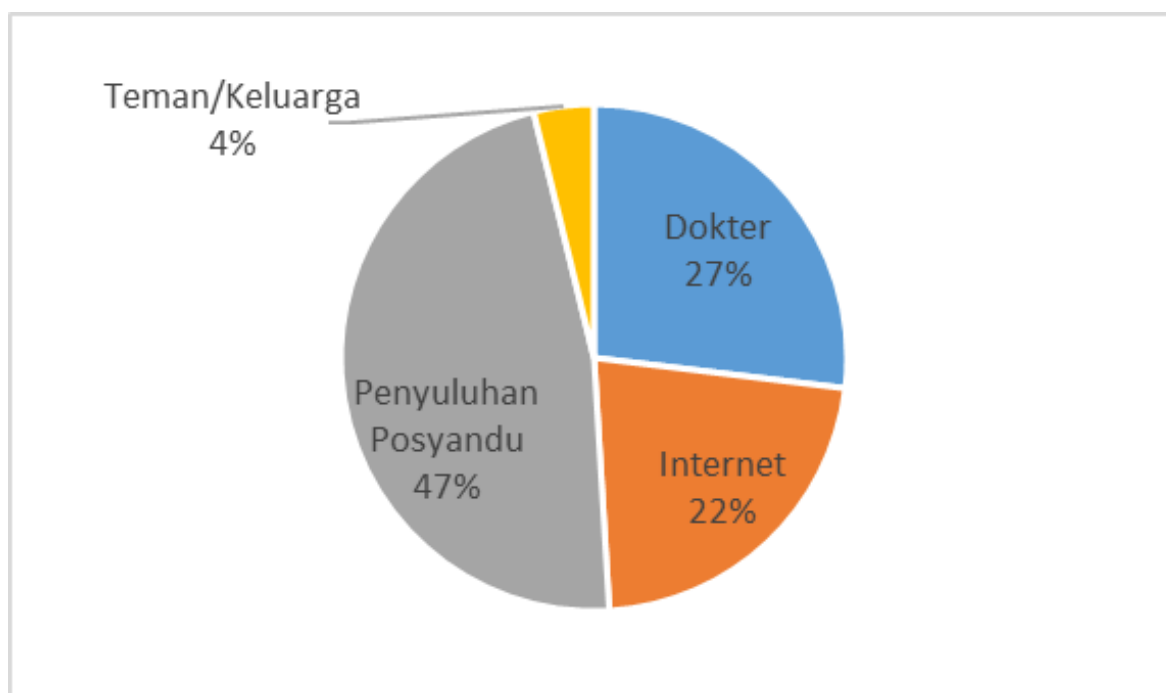
Kategori Pengetahuan

Kategori pengetahuan responden terhadap pencegahan dan penanganan diare pada balita terdapat pada Gambar 1 sementara sumber informasi yang diakses responden untuk mendapatkan informasi tentang diare tersaji pada Gambar 2.

Gambar 1 menyebutkan lebih dari separuh (35 orang atau 53,84%) responden telah memiliki pengetahuan yang baik tentang pencegahan dan penanganan diare



Gambar 1. Kategori Pengetahuan Responden tentang Pencegahan dan Penanganan Diare



Gambar 2. Sumber Informasi yang Diakses

sementara yang memiliki pengetahuan kurang baik sebanyak 30 orang atau 46,15% dan tidak ada yang berpengetahuan rendah. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan beberapa hasil penelitian di berbagai daerah di Indonesia. Di Pemalang, 60,4% ibu telah

memiliki pengetahuan yang baik tentang pencegahan diare (Megasari, Wardani dan Indrawati, 2014). Selain itu penelitian di Bandung dan di Ternate menyebutkan sebanyak 60% dan 94% ibu telah memiliki pengetahuan yang baik tentang pencegahan

dan penanganan diare (Kosasih *et al.*, 2018; Sulfiati, The dan Soesanty, 2019). Hal tersebut menunjukkan akses informasi tentang pencegahan dan penanganan diare balita telah mudah didapatkan oleh para responden. Dalam penelitian ini sebagian besar responden mendapat informasi tentang diare dari penyuluhan posyandu (Gambar 2) yang menunjukkan kegiatan promosi kesehatan tentang diare di daerah setempat berkontribusi pada baiknya pengetahuan ibu terhadap pencegahan dan penanganan diare. Distribusi jawaban responden pada setiap pertanyaan kuesioner terdapat pada Tabel 4.

diare serta tidak menggunakan botol susu dapat mencegah diare pada balita. MPASI dan penggunaan botol susu dapat meningkatkan resiko diare pada balita karena masalah higienitas sehingga potensi kontaminasi akan meingkat (Hussain, 2017). Hasil ini menunjukkan masih perlunya edukasi terkait kaitan MPASI dan penggunaan botol susu terhadap diare pada balita.

Selain pengetahuan tentang pencegahan dan penanganan diare pada Tabel 2, pengetahuan ibu tentang cara membuat oralit dirumah juga diobservasi dalam penelitian ini. Hasil (Gambar 3)

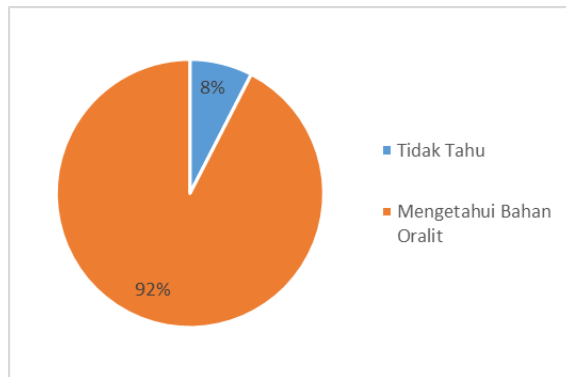
Tabel 4. Distribusi Jawaban Responden

No	Pertanyaan	Menge- tahui	Persentase (%)	Tidak mengetahui	Persentase (%)
1	Apakah menurut Anda dengan memberikan air susu ibu (ASI) eksklusif dapat mencegah diare?	62	95,39	3	4,61
2	Apakah menurut Anda dengan memberikan makanan pendamping air susu ibu (MPASI) dapat mencegah diare?	17	26,15	48	73,85
3	Apakah menurut Anda dengan tidak menggunakan botol susu dapat mencegah diare?	21	32,31	44	67,69
4	Apakah menurut Anda dengan memberikan suplemen zinc dapat menangani diare pada balita?	60	92,31	5	7,69
5	Apakah menurut Anda dengan memberikan air susu ibu (ASI) eksklusif dapat menangani diare pada balita?	64	98,46	1	1,54
6	Apakah menurut Anda dengan memberikan makanan pendamping air susu ibu (MPASI) dapat menangani diare pada balita?	58	89,23	7	10,77

Tabel diatas menunjukkan mayoritas responden telah mengetahui cara pencegahan dan penanganan diare pada balita kecuali pada poin bahwa pemberian MPASI beresiko meningkatkan kejadian

menunjukkan 61 orang (92,42%) mengetahui bahwa komposisi oralit adalah air matang, gula dan garam. Namun, tidak ada yang dapat menyebutkan dengan benar takaran yang sesuai antara air matang, gula,

dan garam yang dibutuhkan. Larutan pengganti cairan tubuh dapat dibuat dengan mencampurkan 1 sendok teh garam dan 8 sendok teh gula kedalam 1 liter air (Farthing *et al.*, 2012). Temuan ini menunjukkan edukasi tentang takaran pembuatan oralit di



Gambar 3. Pengetahuan Responden Tentang Cara Membuat Oralit Dirumah

rumah juga penting untuk dilakukan di kalangan ibu.

Faktor-faktor yang Berpengaruh pada Kategori pengetahuan

Pengaruh faktor demografi usia, status asuh balita, pendidikan terakhir, dan pekerjaan terhadap kategori pengetahuan ibu tentang pencegahan dan penanganan diare pada balita dianalisis menggunakan Chi

-square test. Hasil analisis terdapat pada Tabel 5.

Hasil diatas menunjukkan bahwa faktor-faktor demografi yang diamati tidak berhubungan dengan tingginya pengetahuan ibu terhadap pencegahan dan penanganan diare. Pengetahuan ibu yang baik tentang diare seringkali berhubungan dengan pengalaman yang mereka dapatkan serta berbanding lurus dengan jumlah anak yang diasuh (Mengistie, Berhane and Worku, 2012; Shah *et al.*, 2012). Dari hasil ini, walaupun pengetahuan ibu tentang pencegahan dan penanganan diare sudah baik, edukasi dan penguatan pemberian informasi harus tetap dilakukan oleh tenaga kesehatan sebagai agen promosi kesehatan masyarakat karena dalam peneitian ini terlihat bahwa sumber informasi yang banyak berkontribusi pada pengetahuan ibu terhadap diare adalah berasal dari posyandu dan dokter.

KESIMPULAN

Pengetahuan sebagian besar Ibu tentang pencegahan dan penanganan diare di daerah Kabupaten Mojokerto dalam penelitian ini adalah baik (53,84%). Tingginya pengetahuan Ibu tentang pencegahan dan penanganan diare tidak berkorelasi signifikan dengan usia, status

Tabel 5. Hubungan Faktor Demografi Ibu terhadap Kategori pengetahuan Ibu tentang Pencegahan dan Penanganan Diare

Faktor Demografi	Kriteria	Kategori pengetahuan		P-value
		Baik	Kurang Baik	
Usia	20-35 tahun	15	15	0,479
	>35 tahun	20	15	
Status Asuh Balita	Iya	18	15	0,909
	Tidak	17	15	
Pendidikan Terakhir	Pendidikan Tinggi	22	14	0,290
	Non Pendidikan Tinggi	13	16	
Pekerjaan	Bekerja	21	13	0,275
	Ibu Rumah Tangga	14	17	

asuh balita, pendidikan terakhir, dan pekerjaan. Selain itu, edukasi tentang kaitan MPASI dan penggunaan botol susu terhadap diare pada balita serta komposisi dan cara pembuatan oralit masih perlu ditingkatkan di kalangan Ibu.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih pada seluruh responden dan asisten peneliti Fadhil Hisyam Putra yang telah membantu terlaksananya penelitian ini dari awal hingga akhir.

REFERENSI

- Arora, Dr. K. K. *et al.* (2019) 'A cross sectional study: knowledge and practices about diarrheal diseases and ORS in the mothers of under five years children', *Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research*, 6(2), pp. 58-63. doi: 10.17511/ijpr.2019.i02.02.
- Arora, Dr. K. K. *et al.* (2019) 'A cross sectional study: knowledge and practices about diarrheal diseases and ORS in the mothers of under five years children', *Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research*, 6(2), pp. 58-63. doi: 10.17511/ijpr.2019.i02.02.
- Divya, R. *et al.* (2020) 'A Study to Assess the Level of Knowledge on Home Management of Diarrhea among Mothers.', *Indian Journal of Public Health Research & Development*. doi: 10.37506/ijphrd.v11i3.700.
- Farthing, M. *et al.* (2012) 'Acute diarrhea in adults and children: a global perspective'. World Gastroenterology Organisation.
- Ghasemi, A. A. *et al.* (2013) 'Knowledge of Mothers in Management of Diarrhea in Under-Five Children, in Kashan, Iran', *Nursing and Midwifery Studies*, 1(3), pp. 158-62. doi: 10.5812/nms.10393.
- Hussain, Z. (2017) 'Assessment of the Nutritional Status of Bottle-Fed Infants and the Prevalence of Infections, Allergy and Diarrhea among Bottle Fed Infants and Its Comparison with Exclusively Breast Fed Infants Aged 0-6 Months', *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*, 6(4). doi: 10.15406/jpnc.2017.06.00249.
- Kementerian Kesehatan RI (2018) *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Available at: <https://labmandat.litbang.kemkes.go.id/riset-badan-litbangkes/menu-riskesnas/menu-riskesdas/426-rkd-2018>.
- Kementerian Kesehatan RI (2020) *Profil Kesehatan Indonesia 2019*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kosasih, C. *et al.* (2018) 'Gambaran Pengetahuan Ibu Tentang Diare Pada Anak Usia Balita Di Kelurahan Padasuka', *JURNAL PENDIDIKAN KEPERAWATAN INDONESIA*, 1(2), p. 86. doi: 10.17509/jpki.v1i2.9746.
- Mahfouz, M. *et al.* (2010) 'Assessment of the effect of health education on mothers in Al Maki area, Gezira state, to improve homecare for children under five with diarrhea', *Journal of Family and Community Medicine*, 17(3), p. 141. doi: 10.4103/1319-1683.74332.
- Megasari, J., Wardani, R. S. and Indrawati, N. D. (2014) 'Hubungan Pengetahuan Ibu tentang Diare dengan Pencegahan Diare pada Anak Balita Usia 1-5 Tahun di Wilayah RW V Desa Kaliprau Kecamatan Ulujami Kabupaten Pemalang', 3(2), pp. 43-48.
- Mengistie, B., Berhane, Y. and Worku, A. (2012) 'Predictors of Oral Rehydration Therapy use among under-five children with diarrhea in Eastern Ethiopia: a community based case control study', *BMC Public Health*, 12(1), p. 1029. doi: 10.1186/1471-2458-12-1029.
- Shafizadeh, F. *et al.* (2019) 'Mothers' knowledge and perception of childhood diarrhea and its management with diet in north and east of Tehran', 5(1), pp. 342-349.
- Shah, D. *et al.* (2012) 'Promoting appropriate management of diarrhea: A systematic

- review of literature for advocacy and action: UNICEF-PHFI series on newborn and child health, India', *Indian Pediatrics*, 49(8), pp. 627–649. doi: 10.1007/s13312-012-0134-1.
- Sulfiati, S. D., The, F. and Soesanty (2019) 'Gambaran Pengetahuan dan Sikap Ibu dalam Pencegahan Diare pada Balita di Puskesmas Kalumata Kota Ternate', 1 (1), pp. 24–30.
- Unicef (2021) 'Diarrhoea'. Available at: <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>.
- Vega, R. M. and Avva, U. (2021) 'Pediatric Dehydration', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436022/> (Accessed: 1 May 2021).

RESEARCH ARTICLE

UJI EFEK ANALGESIK INFUS DAUN MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus.L*)

Dewa Anom Dwi Lestari^{1*}

¹Program Studi Diploma 3 Farmasi, Akademi Kesehatan Bintang Persada

ABSTRAK

Telah Dilakukan Uji Efek Analgesik Infus Daun Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) Pada Mencit Jantan (*Mus Musculus.L*) menggunakan metode rangsang panas pada suhu 55°C. Pada penelitian ini digunakan hewan uji berupa mencit jantan yang dibagi dalam lima kelompok masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit. Kelompok pembanding diberi asetosal 1,4 mg/0,5 ml, kelompok kontrol diberi aquades 0,5 ml, kelompok uji diberi infus daun mengkudu konsentrasi 5%, 10% dan 20% masing-masing 0,5 ml. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan metode statistik (ANOVA). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan waktu munculnya respon mencit (pertama kali menjilat kakinya), pada kelompok yang diberi infus daun mengkudu. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa, infus daun mengkudu memiliki efek analgesik pada mencit.

Kata Kunci: Analgesik, infus, daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 17 Juni 2021

Diterima: 28 Juni 2021

*Penulis korespondensi
Dewa Anom Dwi Lestari

Alamat/ kontak penulis:
Program Studi Diploma 3
Farmasi, Akademi Kesehatan
Bintang Persada
Jalan Gatot Subroto Barat No.
466 A Denpasar

E-mail korespondensi:

-

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Lestari, DAD. Uji Efek Analgesik
Infus Daun Mahkota Dewa
(*Phaleria macrocarpa*) pada
Mencit Jantan (*Mus
musculus.L*) . Act Holis Pharm.
2021. 3 (1): 39-44.

PENDAHULUAN

Sejalan dengan adanya kesadaran masyarakat untuk kembali ke alam (*Back To Nature*), penggunaan obat-obatan tradisional (herbal) untuk mengobati berbagai penyakit sebenarnya bukan merupakan hal yang baru lagi bagi masyarakat Indonesia (Tone dkk., 2013).

Indonesia merupakan negara yang memiliki kekayaan hayati yang cukup besar yang dapat dikembangkan terutama untuk obat tradisional, yang merupakan bahan atau ramuan bahan berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian

atau gelenik atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman (Wasito, 2011).

Obat tradisional telah lama dikenal dan digunakan oleh semua lapisan masyarakat di Indonesia untuk tujuan pengobatan maupun perawatan kesehatan. Jika ada anggota keluarga atau masyarakat yang sedang menderita suatu penyakit, sebagian masyarakat berinisiatif untuk memanfaatkan tanaman obat yang terdapat di sekitar lingkungannya untuk digunakan dalam pengobatan (Wasito, 2011).

Salah satu tumbuhan tradisional yang dapat digunakan sebagai tumbuhan obat yaitu mahkota dewa (*Phaleria Macrocarpa*). Manfaatnya dapat di temui hampir di setiap bagian tumbuhan, meliputi batang, daun, biji, daging dan kulit buah yang di dalamnya terkandung senyawa-senyawa alkaloid, saponin flavonoid, tanin, polifenol, fenol. Diantara senyawa-senyawa tersebut flavonoid dan saponin mempunyai bermacam-macam efek, yaitu antitumor, anti HIV, antioksidan, analgesik, antiradang (anti-inflamasi), antivirus, antibakteri, anti-fungal, antidiare, antihepatotoksik, anti-hiperglikemik dan sebagai vasodilator. Berdasarkan bukti empiris, tanaman mahkota dewa berkhasiat dalam mengatasi berbagai penyakit seperti kanker, tumor, diabetes melitus, hipertensi, mengurangi rasa sakit jika terjadi pendarahan atau pembengkakan, reumatik, asam urat, penyakit jantung, gangguan ginjal, eksim (penyakit kulit), jerawat dan luka gigitan serangga (Tone dkk., 2013).

Nyeri merupakan keluhan yang paling sering dijumpai dalam praktek dokter. Untuk mengurangi gejala nyeri diperlukan obat analgesik, yaitu obat yang dapat mengurangi nyeri akibat sebab yang beragam seperti aspirin, parasetamol dan morfin. Meskipun demikian, pengobatan nyeri di masyarakat tidak hanya menggunakan obat-obat analgesik tersebut, melainkan juga obat-obat tradisional (Yusuf & Sumastuti, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Yusuf, dkk (2013) menunjukkan bahwa ekstrak ethanol daun mahkota dewa memiliki efek analgesik pada mencit (*Mus musculus*). Mengingat belum adanya penelitian dalam bentuk infus, maka peneliti akan melakukan uji efek analgesik infus daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada mencit jantan (*Mus musculus*). Menurut FI IV, infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan percobaan yang berupa Rancangan Acak Sederhana dengan 5 macam percobaan dan setiap unit perlakuan diulang sebanyak 6 kali, sehingga dibutuhkan 30 ekor mencit. Variabel yang diamati dalam penelitian ini meliputi variabel bebas (VB), pada konsentrasi infus daun mahkota dewa. Variabel terikat (VT) dilihat dari waktu timbulnya respon nyeri pada mencit. Variabel kendali (VK) yaitu suhu pembuatan infus daun mahkota dewa, makanan yang diberikan pada mencit dibuat sama, umur mencit $\pm$ 2 bulan dan bobot mencit antara 25 -28 gram.

Bahan

Bahan yang digunakan untuk penelitian adalah infus daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan pembanding obat Asetosal, bahan lain yang digunakan untuk penunjang penelitian ini adalah Aquadestilata sebagai kontrol yang diberikan secara oral.

Metode

Dalam pengujian efek analgesik digunakan hewan percobaan mencit putih jantan sehat berumur $\pm$ 2 bulan pada saat perlakuan uji dengan bobot mencit 25-28 g. Sebagai penginduksi nyeri digunakan *hot plate*, sebagai kontrol digunakan aquades dan bahan ujinya yaitu infus Daun Mahkota Dewa. Prosedur penelitiannya sebagai berikut : Mencit diadaptasi dengan lingkungan penelitian selama satu minggu. Tiga puluh mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Masing-masing kelompok diberi perlakuan, yaitu kelompok 1 sebagai kelompok kontrol diberi aquades, kelompok 2 sebagai kelompok pembanding diberi asetosal 1,4 mg/21,9 gBB/ekor, kelompok 3, 4 dan 5 diberi infus daun mahkota dewa dengan konsentrasi masing-masing 5%, 10%, dan 20%. Semua perlakuan diberikan sebanyak 0,5 ml/ekor secara oral. Mencit didiamkan selama 15 menit untuk memberikan kesempatan distribusi obat kedalam tubuh. Selanjutnya dilakukan pengujian dengan menggunakan metode cara

panas menggunakan alat *hot plate* dengan suhu 55°C. Tiap mencit diletakkan di atas *hot plate* yang mempunyai suhu 55°C, yang ditutupi dengan menggunakan *beaker glass* Kemudian *stopwatch* dihidupkan sampai mencit merasakan nyeri yang ditandai dengan gerakan mencit menjilat kakinya. Dicatat waktu timbulnya respon pada mencit, yaitu pertama kali mencit menjilat kakinya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil uji efek infus daun mahkota dewa pada mencit putih yang diinduksi dengan cara panas terbagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok pembanding yang diberi Asetosal 0,5 ml, kelompok kontrol

jantan menjilat kakinya. Data dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan tabel anova diatas diperoleh nilai sig. Anova = 0,000 (sig < 0,05) yang dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan waktu pertama kali mencit menjilat kakinya pada kelompok pembanding, kontrol dan kelompok uji. Sedangkan pada tabel *multiple comparison* dapat diketahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata rangkaian data tiap kelompok yang dapat dilihat pada tabel 3.

Pada penelitian ini telah dilakukan uji efek analgesik infus daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*.) pada mencit jantan (*Mus musculus* L.). Uji efek analgesik infus daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*.)

Tabel 1. Waktu Timbulnya Respon Nyeri pada Mencit Jantan *Balb/C* Kelompok Pembanding, Kelompok Kontrol Dan Kelompok Uji.

Mencit	Waktu Timbulnya Respon Nyeri				
	Kelompok Pembanding (Asetosal 0,5 ml)	Kelompok Kontrol (Aquades 0,5 ml)	Kelompok Uji		
			Infus Daun Mahkota Dewa Konsentrasi 5% 0,5 ml	Infus Daun Mahkota Dewa Konsentrasi 10% 0,5 ml	Infus Daun Mahkota Dewa Konsentrasi 20% 0,5 ml
1	18	5	10	9	10
2	15	9	13	10	13
3	17	7	12	11	13
4	10	7	11	13	13
5	11	6	10	15	16
6	19	8	10	11	10
Rata-rata	15 detik	7 detik	11 detik	11,5 detik	12,5 detik

yang diberi Aquades 0,5 ml dan kelompok uji yang diberi infus daun mahkota dewa (konsentrasi 5%, 10% dan 20%) masing-masing 0,5 ml. Data diperoleh dari pengamatan waktu pertama kali mencit

terhadap mencit jantan dengan berbagai konsentrasi (5%, 10% dan 20%) menggunakan pembanding asetosal dengan dosis 1,4 mg/21,9 g BB/ekor dan sebagai kontrol yaitu aquades, volume pemberian 0,5

Tabel 2. ANOVA : Aktivitas Analgsik Daun Mahkota Dewa, Aquades dan Asetosal .

Detik Reaksi Mencit					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	202.200	4	50.550	9.224	.000
Within Groups	137.000	25	5.480		
Total	339.200	29			

ml. Uji analgesik infus daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa.*) menggunakan plat panas (*hot plate*) karena suhu pada *hot plate* dapat tetap stabil pada suhu 55°C.

Farmakoterapi, 2008).

Pada penelitian ini, digunakan daun mahkota dewa yang telah dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan tidak

Tabel 3. Multiple Comparisons: Aktivitas Analgesik Infus Daun Mahkota Dewa, Aquades dan Asetosal

Multiple Comparisons							
Dependent Variable: Waktu (detik) Aktivitas Motorik Mencit							
		Mean Difference (I - J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
(I) Kelompok	(J) Kelompok				Lower Bound	Upper Bound	
Tukey HSD	Kelompok A	Kelompok B	8.000 [*]	1.352	.000	4.03	11.97
		Kelompok C	4.000 [*]	1.352	.048	.03	7.97
		Kelompok D	3.500	1.352	.103	-.47	7.47
		Kelompok E	2.500	1.352	.369	-1.47	6.47
	Kelompok B	Kelompok A	-8.000 [*]	1.352	.000	-11.97	-4.03
		Kelompok C	-4.000 [*]	1.352	.048	-7.97	-.03
		Kelompok D	-4.500 [*]	1.352	.021	-8.47	-.53
		Kelompok E	-5.500 [*]	1.352	.003	-9.47	-1.53
	Kelompok C	Kelompok A	-4.000 [*]	1.352	.048	-7.97	-.03
		Kelompok B	4.000 [*]	1.352	.048	.03	7.97
		Kelompok D	-.500	1.352	.996	-4.47	3.47
		Kelompok E	-1.500	1.352	.800	-5.47	2.47
	Kelompok D	Kelompok A	-3.500	1.352	.103	-7.47	.47
		Kelompok B	4.500 [*]	1.352	.021	.53	8.47
		Kelompok C	.500	1.352	.996	-3.47	4.47
		Kelompok E	-1.000	1.352	.945	-4.97	2.97
	Kelompok E	Kelompok A	-2.500	1.352	.369	-6.47	1.47
		Kelompok B	5.500 [*]	1.352	.003	1.53	9.47
		Kelompok C	1.500	1.352	.800	-2.47	5.47
		Kelompok D	1.000	1.352	.945	-2.97	4.97

Keterangan:

- Kelompok A : Kelompok Pembanding (Asetosal)
 Kelompok B : Kelompok Kontrol (Aquades)
 Kelompok C : Kelompok Uji (Infus Daun Mahkota Dewa 5%)
 Kelompok D : Kelompok Uji (Infus Daun Mahkota Dewa 10%)
 Kelompok E : Kelompok Uji (Infus Daun Mahkota Dewa 20%)

Analgesik adalah obat yang bekerja untuk menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri (Marlyne, 2012). Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan adanya (aktual) atau potensi kerusakan jaringan atau keadaan yang menggambarkan kerusakan tersebut (ISO

dipanaskan di bawah sinar matahari langsung. Pengeringan bertujuan untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak oleh adanya pertumbuhan jamur sehingga dapat disimpan lebih lama. Daun mahkota dewa yang telah kering tersebut selanjutnya diblender untuk mendapatkan hasil yang halus sehingga dapat mempermudah dalam pembuatan infus daun mahkota dewa.

Hewan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit jantan *Balb/C* sebanyak 30 ekor mencit, yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 25-28 g dalam kondisi fisik yang sehat dan aktif. Tujuan pemilihan mencit jantan (*Mus musculus* L.), yaitu karena pada mencit

betina mengalami fluktuasi dari waktu ke waktu karena siklus hormon, sedangkan kadar hormon estrogen pada mencit jantan relatif rendah dibanding mencit betina dan adanya stres akut dapat menyebabkan penurunan kadar estrogen pada mencit betina yang berefek imunostimulasi sehingga dapat mengaburkan efek stres bising terhadap hormon-hormon stres yang mempunyai efek imunodepresi. Mencit diadaptasikan selama 10 hari dan dipuaskan selama 6 jam sebelum diberikan perlakuan yang bertujuan agar mencit tidak merasakan lingkungan yang asing dan tidak mengalami stres atau depresi yang dapat mempengaruhi hasil pengujian dan interpretasi data.

Pada pengujian ini yang diamati adalah waktu pertama kali mencit menjilat kakinya, setelah 15 menit pemberian masing-masing sampel. Metode yang digunakan yaitu induksi cara panas dengan menggunakan alat *hot plate* pada suhu 55°C. Prinsip dari metode cara panas yaitu mencit diletakkan di atas *hot plate* yang telah diukur temperaturnya (55°C).

Mencit dibagi secara acak menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Mencit diberikan perlakuan sesuai dengan kelompoknya masing-masing. Kelompok kontrol diberikan aquades, kelompok pembanding diberikan asetosal, kemudian tiga kelompok uji diberikan infus daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan konsentrasi yang berbeda yaitu 5%, 10% dan 20%. Semua perlakuan diberikan per oral sebanyak 0,5 ml dengan cara di sonde ke dalam mulut mencit, mencit didiamkan selama 15 menit untuk memberikan kesempatan distribusi obat ke dalam tubuh. Selanjutnya dilakukan pengujian dengan menggunakan metode cara panas menggunakan alat *hot plate* dengan suhu 55°C. Tiap mencit diletakkan di atas *hot plate*, kemudian *stopwatch* dihidupkan sampai mencit merasakan nyeri yang ditandai dengan gerakan mencit menjilat kakinya. Dilakukan pencatatan waktu

pertama kali mencit menjilat kakinya.

Data yang diperoleh pada masing-masing kelompok perlakuan menghasilkan rata-rata durasi aktivitas motorik mencit yang berbeda-beda dan untuk mengetahui data itu berbeda signifikan atau tidak maka dilakukan analisis dengan menggunakan metode Analisa Varian (ANOVA) menggunakan SPSS *version 16 for windows*. Berdasarkan hasil analisis Anova pada SPSS dapat diperoleh nilai sig. Anova = 0,000 (sig < 0,05) yang berarti bahwa ada perbedaan yang bermakna waktu reaksi mencit pada pemberian asetosal, aquades, infus daun mahkota dewa pada konsentrasi 5%, 10% dan 20%.

Selanjutnya berdasarkan metode HSD (*High Significant Design*) test menggunakan *Tuckey test* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata rangkaian data tiap kelompok, berdasarkan tabel 4.3 *Multiple Comparisons* antara kelompok pembanding (asetosal) dengan kelompok kontrol (aquades) diperoleh nilai Sig F = 0,000 yang berarti bahwa ada perbedaan bermakna antara kelompok pembanding dengan kelompok kontrol. Hasil perbandingan antara kelompok pembanding (asetosal) dengan kelompok uji (infus daun mahkota dewa pada konsentrasi 5%, 10% dan 20%) diperoleh nilai Sig F masing-masing yaitu: pada infus daun mahkota dewa pada konsentrasi 5% = 0,048, pada konsentrasi 10% = 0,103, dan pada konsentrasi 20% = 0,369, yang berarti bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok pembanding dengan kelompok uji pada konsentrasi 5%, 10% dan 20%.

Hasil kelompok kontrol (aquades) dengan kelompok uji (infus daun mahkota dewa pada konsentrasi 5%) diperoleh nilai Sig F = 0,048 yang berarti bahwa ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol (aquades) dengan kelompok uji (infus daun mahkota dewa pada konsentrasi 5%) sedangkan dengan kelompok uji (infus daun mahkota dewa pada konsentrasi 10% dan 20%) diperoleh nilai Sig F masing-

masing yaitu: pada infus daun mahkota dewa pada konsentrasi 10% = 0,021 dan pada konsentrasi 20% = 0,003 yang berarti bahwa ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol (aquades) dengan kelompok uji (infus infus daun mahkota dewa pada konsentrasi 10% dan 20%).

Dari hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa seluruh kelompok uji yaitu kelompok mencit yang diberikan infus daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*.) 5%, 10% dan 20% memiliki aktifitas sebagai analgesik.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian yang diperoleh maka dapat diambil kesimpulan bahwa infus daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) memiliki efek analgesik pada mencit jantan (*Mus musculus* L).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. (2015). Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia. UPT Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya "Eka Karya" Bali. Bali.
- Asteya, D. M. 2010, Sintesis Asam-2 (2'-Klorobenzoiloksi) Benzoat dan Uji Aktivitas Analgesik Pada Mencit (*Mus musculus*), Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya..
- Bisby, F. 2015, The Integrated Taxonomic Information, In Catalogue Of Life, diakses pada tanggal 1 juli 2015, <<http://www.catalogueoflife.org/col/details/species/id/21942760>>.
- Dewoto, R. H. 2007, Farmakologi Dan Terapi Edisi 5 (5th Ed.), Gaya Baru, Jakarta.
- Dinar Salsabila Tone, J. W. Christi M. (2013). Uji Efek Analgesik Ekstrak Daun Mahkota Dewa (, 873–878.)
- Dirjen POM. 1995, Farmakope Indonesia Edisi IV (IV), Depkes RI, Jakarta.
- E.W, L. (2013). Eksperimen Farmakologik Orientasi Preklinik. Surabaya.
- Kartika, Dewi Gita, Sekarsari, Dyah Ayu, Arasy, Emir Nur, & Hutajulu, Gorbey Brilian. (2013). Analisa Mengenai Tanaman Apotek Hdiup Mahkota Dewa.
- Marlyne, R. 2012, Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol 70% Bunga Mawar (*Rosa Chinensis* Jacq.) Pada Mencit Yang Diinduksi Asam Asetat, Skripsi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok.
- Ochtavia Prima Sari & Titik Taufiqurrohman. (2006). Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Fraksi Etil Asetat Rimpang Tumbuhan Temu Kunci (*Boesenbergia Pandurata* (Roxb) Schelecht) (Zingiberaceae).
- Price A., S., & Wilson M., L. (2012). Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit (6th Ed.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran Egc.
- Sardjono, H., Santoso, O., & Dewoto, H. R. (1995). Farmakologi Dan Terapi Edisi 4 (4th Ed.). Jakarta: Gaya Baru.
- Sukandar, E. Y., Andrajati, R., Sigit, J. I., Adnyana, I. K., Setiadi, A. A. P., & Kusnandar. 2008, ISO Farmakoterapi, Jakarta: Pt. Isfi Penerbitan.
- Syamsudin, & Darmono. (2011). Farmakologi Eksperimental. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Syamsuni, H. . (2006). Ilmu Resep. (E. Elviana & W. R. Syarief, Eds.). Jakarta: Buku Kedokteran Egc.
- Sylvia, P. A., & Lorraine, W. M. (2012). Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit (6th Ed.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran Egc.
- Tahani, N. A. (2013). Laboratorium Biosistem (Hewan Coba) Dosen Pengampu : Dr . Nur Laili Susanti , S . Ked Asisten : Khoirul Muaddibah Nama Nim : Nadia Anisah Tahani Jurusan Biologi Universitas Islam Negeri.
- Wasito, H. 2011, Obat Tradisional Kekayaan Indonesia, Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Yenni Yusuf, Yuliasuti, Regina S. (2013). Efek Analgesik Ekstrak Daun Makutadewa (*Phaleria Macrocarpa*) Pada Mencit. Universitas Hasanuddin.