

Review Artikel

Potensi Kombinasi Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra*) dan Propolis dalam Bentuk Sediaan Tablet Effervescent sebagai Imunomodulator

G.A. Desya Pradnyaswari^{1*}, Komang Dian Aditya Putra¹

¹Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
desyapradnya3@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak—Munculnya sebuah penyakit yaitu *Coronavirus disease* 2019 atau disebut juga dengan COVID-19 telah berhasil menggemparkan dunia. Upaya pencegahan terhadap COVID-19 adalah dengan meningkatkan imunitas atau sistem kekebalan tubuh. Dalam upaya peningkatan sistem kekebalan tubuh maka dibutuhkan suatu agen yang mampu memberikan efek modulasi sistem imun. Senyawa yang mampu memberikan efek imunomodulator dapat diperoleh dari alam, sebagai contoh yaitu akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) dan propolis. Mengonsumsi akar manis dan propolis secara langsung dianggap kurang efektif, maka diperlukan suatu inovasi bentuk sediaan agar lebih mudah dalam mengonsumsinya. Salah satu bentuk sediaan yang dapat dipilih adalah sediaan tablet effervescent. Artikel ini bertujuan untuk mengetahui potensi dari kombinasi akar manis dan propolis dalam bentuk sediaan tablet effervescent sebagai imunomodulator. Adapun metode yang digunakan untuk membuat artikel ini yaitu *literature review*. Hasil yang didapatkan yaitu akar manis dan propolis mengandung beragam senyawa bioaktif yang secara sinergis bertindak sebagai imunomodulator. Tablet effervescent sebagai bentuk sediaan yang membawa zat aktif akar manis dan propolis sangat potensial untuk digunakan melalui rute administrasi oral dalam rangka meningkatkan imunitas tubuh.

Kata Kunci— Akar Manis, imunomodulator, propolis, tablet effervescent

1. PENDAHULUAN

Beberapa waktu lalu dunia sempat digemparkan dengan kemunculan sebuah penyakit yaitu *Coronavirus disease* 2019 atau disebut juga dengan COVID-19. Hal ini disebabkan oleh penyebaran virus SARS-CoV-2 yang muncul pertama kali pada tahun 2019 di Tiongkok [1]. Penularan SARS-CoV-2 terjadi melalui jalur pernapasan, di mana transmisi melalui *droplet* diketahui sebagai rute penularan yang paling utama [2], [3]. Gejala utama COVID-19 meliputi demam, kelelahan, dan batuk [4]. Pasien COVID-19 pada umumnya akan menunjukkan penurunan jumlah limfosit dan eosinofil, serta hemoglobin yang lebih rendah [5], [6]. Salah satu akibat yang ditimbulkan karena adanya pandemi COVID-19 adalah krisis kesehatan. Upaya pencegahan terhadap COVID-19 adalah dengan meningkatkan imunitas atau sistem kekebalan [7]. Pada dasarnya, tubuh memiliki imunitas bawaan (*innate immunity*) berupa *physical barriers* (membran mukosa, sel epitel), *chemical barriers* (pH, enzim), dan sel (makrofag, sel dendritik, sel NK) yang dapat melawan patogen. Tubuh akan rentan terserang penyakit ketika terdapat penurunan fungsi dari sistem kekebalan dalam tubuh [8]. Kekebalan tubuh tidak dapat dibangun dalam sehari, maka dari itu diperlukan peningkatan sistem kekebalan tubuh dengan imunomodulator. Imunomodulator

merupakan senyawa yang dapat memodulasi fungsi dan aktivitas sistem imun dan bekerja pada sistem imun yang terganggu [9].

Berdasarkan analisis problematik dan kondisi terkini, imunitas tubuh dapat ditingkatkan dengan mengkonsumsi senyawa yang bersifat imunomodulator. Pemanfaatan bahan alam rupanya dapat dijadikan pilihan untuk meningkatkan imunitas di kala pandemi. Beberapa bahan alam juga telah melalui serangkaian pengujian baik *in silico* hingga *in vivo* dan menunjukkan aktivitas yang sangat potensial sebagai peningkat sistem imun [10]. Beberapa bahan yang dapat dimanfaatkan seperti akar manis dan propolis. Mengonsumsi akar manis dan propolis secara langsung dianggap kurang efektif. Maka diperlukan suatu inovasi bentuk sediaan agar lebih mudah dalam mengonsumsinya. Salah satu bentuk sediaan yang dapat dipilih adalah sediaan tablet effervescent. Tablet effervescent merupakan tablet yang dapat membebaskan gelembung gas setelah tablet kontak dengan air. Sediaan tablet effervescent dibuat dengan cara pengempaan bahan-bahan aktif dengan campuran asam-basa organik, seperti asam sitrat atau asam tartrat dan natrium bikarbonat. Melalui permasalahan tersebut, tulisan ini bertujuan untuk mengetahui potensi kombinasi akar manis dan propolis dalam bentuk sediaan tablet effervescent sebagai imunomodulator menggunakan metode literatur review [11].

2. METODE

Dalam artikel review ini, metode pencarian data menggunakan berbagai jurnal penelitian yang telah diterbitkan baik nasional maupun internasional dari 5 tahun terakhir yaitu 2017-2022. Pencarian menggunakan sistem pencarian online dari database elektronik seperti Google Scholar, Pubmed, Research gate, NCBI, Science Direct, dan situs penyedia jurnal yang lain.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kandungan Kimia Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra*)

Akar manis (*Glycyrrhizia glabra* L.) berasal dari famili Fabaceae merupakan tanaman obat yang juga dikenal sebagai *licorice*. Akar manis merupakan herba yang khas, dapat tumbuh hingga setinggi 1 meter dengan daun menyirip dan panjang 7 hingga 15 cm. Bunga dari akar manis berwarna ungu sampai biru keputihan pucat, tersusun dalam perbungaan hermaphrodit. Buahnya berupa polong-polongan lonjong dengan panjang 2 sampai 3 cm dan mengandung beberapa biji [12]. Akar manis mengandung lebih dari 20 triterpenoid dan hampir 300 flavonoid [13]. Senyawa utama berupa glycyrrhizin yang merupakan senyawa triterpenoid yang berkontribusi dalam memberi rasa manis. Selain itu, akar manis juga mengandung saponin, flavonoid, polisakarida, pektin, asam amino, asparagin, resin, sterol, minyak atsiri, tanin, dan glikosida [14]. Akar manis juga memiliki kandungan protein, garam mineral (seperti kalsium, fosfor, natrium, kalium, besi, magnesium, silikon, selenium, mangan, seng, dan tembaga), resin, pati, sterol, dan gom, estrogen, tanin, pitosterol (sitosterol dan stigmasterol), kumarin, vitamin (B1, B2, B3, B5, E, dan C), dan glikosida. Saponin akar manis hadir sebagai glukuronida, sedangkan aglikon hadir sebagai oleanana [15]. Warna kuning pada akar manis disebabkan oleh kandungan flavonoid. Flavonoid yang diidentifikasi memiliki kelas yang berbeda, termasuk flavanon, flavon, flavanonol, kalkon, isoflavan, isoflavon, dan isoflavanon. Flavonoid utama adalah glikosida dari

liquiritigenin (4',7 dihydroxyflavanne) dan isoliquiritigenin (2',4,4'-trihydroxychalcone), seperti liquiritin, isoliquiritin, liquiritin apioside, dan licuraside [16]. Berdasarkan Pandey *et al* (2017) kehadiran banyak komponen volatil seperti pentanol, heksanol, linalool oksida A dan B, tetrametil pirazin, terpinen-4-ol, terpineol, geraniol dan lain-lain di akar juga ditemukan. Selain itu adanya asam propionat, asam benzoat, etil linoleat, metil etil ketin, 2, 3-butanadiol, furfuraldehida, furfural format, 1-metil-2-formil pirol, trimetil pirazie, maltol dan senyawa lain juga diisolasi dari minyak atsiri [17].

Aktivitas Farmakologi Akar Manis

Menurut Pandey *et al* (2017) akar manis memiliki aktivitas antitusif dan *antidemulcent*. Bubuk dan ekstrak akar manis efektif dalam pengobatan sakit tenggorokan, batuk dan radang selaput lendir hidung. Liquorice telah terbukti bekerja seefisien kodein pada sakit tenggorokan. Hal ini mengurangi iritasi dan menghasilkan efek ekspektoran. Carbenoxolone (senyawa semi sintetis yang berasal dari Glycyrrhiza) merangsang sekresi lendir lambung. Glycyrrhizin merupakan kandungan yang memiliki aktivitas *demulcent* pada akar manis. *Liquiritin apioside* merupakan senyawa aktif yang ada dalam ekstrak metanol akar manis yang menghambat batuk yang diinduksi capsaicin [17].

Glycyrrhiza memiliki efek menangkal radikal bebas yang signifikan. Flavonoid *licorice* memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat. Aktivitas antioksidan flavonoid akar manis ditemukan lebih dari 100 kali lebih kuat daripada aktivitas antioksidan vitamin E. Dengan demikian, ekstrak akar manis dapat digunakan secara efisien untuk memformulasi produk kosmetik untuk perlindungan kulit dan rambut terhadap kerusakan oksidatif [17].

Glikosida triterpen dari akar Glycyrrhiza *glabra*, memiliki efek positif pada penghambatan apoptosis dan nekrosis hati dengan menekan TNF- α dan caspase-3 suatu sitokin penting yang merupakan mediator kunci dari apoptosis dan nekrosis hati pada LPS/D-GaAlN menginduksi kerusakan hati, menurunkan regulasi matriks metalloproteinase-9 pada kerusakan hati yang diinduksi lipopolisakarida/D-galaktosamin [16].

Ekstrak akar manis menghambat pertumbuhan virus, termasuk herpes simpleks, Varicella zoster, Japanese ensefalitis, virus influenza, virus stomatitis vesikular dan virus influenza tipe A. Glycyrrhizin tidak memungkinkan pengikatan sel virus. Dengan demikian, akar manis dinyatakan memiliki aktivitas antivirus yang menonjol. Berdasarkan pengujian secara *in silico* dengan cara *molecular docking* terhadap protein spike dan endoribonuclease NSP (*non-structural protein*) 15 dari SARS-CoV-2, glycyrrhizin memiliki *binding affinity* yaitu -9,2 kkal/mol pada protein spike dan -8,3 kkal/mol pada endoribonuclease NSP 15 yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan lopinavir dan ribavirin. Hal membuktikan bahwa glycyrrhizin mampu mengganggu proses terikatnya virus pada reseptor ACE-2 sehingga virus tidak dapat masuk ke dalam sel [18]. Pernyataan tersebut telah terbukti melalui pengujian secara *in vitro* yang menyatakan bahwa glycyrrhizin merupakan senyawa yang paling potensial dalam melawan 2 isolat virus SARS-CoV (FFM-1 dan FFM-2) bila dibandingkan dengan ribavirin, 6-azauridin, dan pyrazofurin [19].

Aktivitas Imunomodulator Akar Manis

Fraksi polisakarida yang diperoleh dari akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) merangsang makrofag dan karena hal tersebut maka dapat berperan dalam meningkatkan dan membantu stimulasi kekebalan. Penelitian lainnya pada hewan telah mengungkapkan kemanjuran akar manis melawan virus influenza yang dimediasi dengan menghentikan replikasi virus. Asam glisirrhizic yang ada di tanaman akar manis menghambat pertumbuhan virus dan menonaktifkan partikel virus merupakan sumber potensial imunomodulator [20]. Menurut Bordbar *et al.* (2012), senyawa glycyrrhizin yang terkandung dalam akar manis mampu meningkatkan proliferasi limfosit serta bertindak sebagai promotor transduksi sinyal limfosit T untuk memproduksi IL-2. Peningkatan produksi IL-2 berkorelasi terhadap peningkatan aktivasi NF-kB, produksi IL-10, dan induksi IFN- γ yang mengindikasikan bahwa senyawa ini bertindak sebagai agen imunostimulan [21].

Sebuah penelitian membuktikan bahwa *Glycyrrhiza glabra* pada 100 μ g/ml konsentrasi, memiliki efek imunostimulan. Akar manis meningkatkan produksi limfosit TCD69 dan makrofag dari granulosit manusia. Dalam sebelumnya studi yang dilaporkan, ekstrak akar manis ditemukan untuk mencegah peningkatan jumlah kompleks imun terkait dengan penyakit autoimun seperti lupus sistemik eritematosus [17]. Selain itu, penelitian tentang polisakarida yang diperoleh dari akar manis menurunkan TNF α dan meningkatkan kadar IL-2, IL-6, IL-7 dan serum sitokin antitumor [22]. Selanjutnya kombinasi yang mengandung *G. glabra* bersama dengan tanaman lain yang ditemukan menunjukkan aktivitas imunopotensiasi adalah melalui modulasi faktor biokimia, imunitas sel T, dan faktor transkripsi [23]. Akar manis menginduksi makrofag dan merangsang respon imun sebagai bukti dari beberapa penelitian. Selanjutnya, N-asetil muramoil peptida yang merupakan turunan glycyrrhizin telah ditemukan menunjukkan efisiensi perangsang kekebalan khususnya pada virus influenza dengan menekan replikasi virus [24]. Akhir-akhir ini sekelompok peneliti menunjukkan bahwa ekstrak etanol akar manis yang mengandung polisakarida meningkatkan kekebalan melalui peningkatan kadar serum IgG, IgM dan IgA serta dengan meningkatkan prevalensi limfosit di limpa [25].

Kandungan Kimia Propolis

Propolis (*bee-glue/lem lebah*) merupakan zat alami dikumpulkan oleh lebah dari berbagai tanaman [26]. Propolis adalah produk dari aktivitas vital lebah madu *Apis mellifera*. Lebah menghasilkan propolis dengan mencampur zat yang dikumpulkan dari tanaman tunas, kuncup bunga, dan eksudat resin. Dengan demikian mereka menghasilkan bahan yang cocok untuk menutup celah, pembalseman serangga mati di dalam sarang lebah dan perlindungan dari invasi oleh mikroorganisme dan serangga [27]. Propolis diketahui memiliki lebih dari 300 komponen yang telah teridentifikasi termasuk fenol, tanin, polisakarida, terpen, asam alifatik, ester, asam aromatik, asam lemak, aldehida, asam amino, keton, kalkon, dihidrokalkon, vitamin, dan zat anorganik. Karakteristik kimia propolis ditentukan juga oleh keragaman lokasi geografis, sumber tanaman, dan spesies lebah. Kandungan khas propolis daerah beriklim sedang adalah flavonoid tanpa substituen cincin-B seperti chrysin, galangin, pinocembrin, pinobanksin, serta asam aromatik dan esternya. *Caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) merupakan konstituen utama dari propolis beriklim sedang dengan aktivitas biologis yang luas [27]. Propolis daerah tropis

mengandung asam dihydrocinnami, asam p-coumaric, prenyland diprenyl-p-coumaric acids dan flavonoids. Konstituen khas dari propolis ini adalah kaempferide (3,5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavone) dan turunan asam cinnamic, asam p-coumaric (4-hydroxycinnamic acid), artepillin C (3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid), baccharin (3-prenyl-4-(dihydrocinnamoyloxy)-cinnamic acid) dan drupanin (3-prenyl-4-hydroxycinnamic acid) [28].

Aktivitas Farmakologi Propolis

Penggunaan propolis sebagai pengobatan tradisional telah banyak dilakukan. Ekstrak propolis memiliki banyak dampak positif terhadap pengobatan berbagai macam penyakit. Adapun aktivitas farmakologi dari propolis diantaranya adalah antiseptic, antimikotik, antivirus, antiprotozoal, antioksidan, spasmolitik, kolerik, astringen, anti-inflamasi, anestesi, antitumor, imunomodulator, sitostatik, hepatoprotektif, dan aktivitas lainnya.

Aktivitas antioksidan propolis disebabkan oleh kandungan flavonoid dan fraksi polifenol di dalam propolis. Aktivitas antioksidan yang tinggi dari senyawa ini telah dikaitkan dengan kemampuannya untuk menghasilkan atom hidrogen dan elektron dari gugus hidroksil aromatik menjadi radikal bebas dan kemungkinan delokalisasi muatan dalam sistem ikatan rangkap cincin aromatik [29]. Dikarenakan stres oksidatif menyebabkan banyak penyakit, kapasitas antioksidan propolis sangat penting dan dapat dianggap sebagai faktor petunjuk untuk elaborasi produk obat. Oleh karena itu, diperlukan penetapan metode standar untuk mengevaluasi potensi penangkapan radikal bebas. Evaluasi tersebut dilakukan dengan uji DPPH (1,1-difenil-2 pikrilhidrazil), uji penangkal radikal bebas, uji kapasitas antioksidan pengurang ion tembaga, dan uji daya antioksidan pereduksi besi banyak digunakan. Berdasarkan penelitian Al-Ani *et al* (2018) aktivitas antioksidan (IC_{50}) ekstrak etanolik propolis adalah 26,45 $\mu\text{g/mL}$ sedangkan pada kondisi yang sama nilai IC_{50} untuk asam askorbat adalah 3,21 $\mu\text{g/mL}$ [30]. Nilai IC_{50} yang semakin rendah mengindikasikan bahwa senyawa atau ekstrak tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi karena semakin sedikit konsentrasi senyawa yang diperlukan untuk menangkal sejumlah radikal bebas [31].

Sifat antimikroba dari propolis telah ditunjukkan terhadap berbagai macam mikroorganisme seperti bakteri, jamur, virus, dan parasit [32]. Aktivitas antibakteri propolis dikaitkan dengan flavonoid, asam fenolik, aldehida, keton dan terpen, yang dapat dijelaskan oleh beberapa mekanisme seperti perubahan permeabilitas membran, penghambatan sintesis protein dan motilitas bakteri [33], [34]. Studi mikroskop elektron menunjukkan bahwa *B. cereus* yang diberikan propolis mengalami kerusakan struktural substansial pada tingkat sel, pecahnya membran sel ireversibel dengan kebocoran isi intraseluler yang nyata dan efek sporostatik [35].

Propolis juga memiliki aktivitas sebagai antivirus. Flavonoid pada propolis (quercetin, kaemferol, dan chrysin) memiliki kemampuan untuk mengurangi replikasi dan bahkan infektivitas beberapa strain virus herpes, adenovirus, rotavirus, dan virus corona (OC43). Berdasarkan studi docking molekuler mengungkapkan bahwa *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) yang merupakan salah satu bahan bioaktif propolis memiliki potensi untuk menghambat aktivitas fungsional protease SARS-CoV-2 protein yang sangat penting untuk virus bertahan hidup. CAPE berinteraksi dengan residu protease yang terterkonservasi dari virus corona [36].

Flavonoid yang diekstraksi dari propolis diidentifikasi sebagai 30,40-dihidroksi-4-methoxydalbergione, 4-methoxydalbergion, cearoin, dan chrysin secara signifikan menghambat ekspresi mRNA yang diinduksi IL-33 dari gen inflamasi, termasuk IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan IL-13 dalam sel mast yang diturunkan dari sumsum tulang. Induksi IL-33 aktivasi faktor nuklir B (NF- κ B) juga dihambat oleh keempat flavonoid yang konsisten dengan efek penghambatannya pada ekspresi sitokin [37]. Oleh karena itu, preparat propolis atau beberapa senyawa hasil isolasi dari propolis dapat dianggap sebagai kandidat potensial untuk memodulasi peradangan kronis pada manusia.

Propolis dapat digunakan untuk terapi adjuvant anti kanker karena efek sitotoksiknya [38], [39]. 20-Hydroxy-30,40-dimethoxychalcone sebagai komponen propolis dilaporkan menunjukkan secara in vitro memiliki efek sitotoksik masing-masing sebesar 100% dan 97% terhadap sel kanker asites Ehrlich dan sel asites limfoma Dalton. 20,40-dihydroxy-30-methoxychalcone menunjukkan sitotoksitas sangat kuat dengan nilai $IC_{50} < 4\mu\text{g/mL}$ terhadap sel kanker P-388 dan HT-29. Terdapat aktivitas sitotoksik kuat hingga sedang terhadap sel kanker HeLa, HL-60, dan MCF-7 dengan masing-masing nilai IC_{50} 12.2 $\mu\text{g/mL}$; 5.1 $\mu\text{g/mL}$; dan 12.5 $\mu\text{g/mL}$.

Aktivitas Immunomodulator Propolis

Propolis dan beberapa konstituennya, seperti CAPE, asam sinamat, dan artepillin C, mempengaruhi imunitas non spesifik melalui modulasi aktivitas neutrofil dan monosit/makrofag [40]. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa aktivitas fagosit dan motilitas sel dapat ditingkatkan dengan zat immunomodulator seperti propolis dan komponennya. Immunomodulator atau aktivitas propolis dikaitkan dengan aktivasi makrofag dan peningkatan kapasitas fagositosis makrofag. Sebuah studi membuktikan setelah pemberian propolis (2,5 dan 5 mg/kg) kepada mencit selama 3 hari berturut-turut menyebabkan makrofag peritoneal diaktifkan secara in vitro dengan IFN- γ , dan produksi H_2O_2 dan NO meningkat dibandingkan dengan sel yang tidak diaktifkan (kontrol). Ini menunjukkan bahwa pemberian propolis menyebabkan makrofag memberikan respon yang lebih tinggi terhadap rangsangan seperti IFN- γ . Namun, hal tersebut tergantung pada konsentrasinya dimana makrofag dari hewan yang diberi propolis, dirangsang secara in vitro dengan IFN- γ dengan menghambat pembentukan H_2O_2 dan NO [27]. Neutrofil, monosit, dan makrofag juga memainkan peran penting dalam peradangan. Selama inflamasi, pada stimulasi oleh LPS dari bakteri Gram-negatif dan IFN- γ atau TNF- α dari sel imun inang, neutrofil atau monosit/makrofag melepaskan sejumlah besar spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen (RNS), oksida nitrat (NO), sitokin, dan menghasilkan mediator inflamasi penting seperti prostaglandin (PG) dan leukotrien. Ekspresi berlebih dari mediator ini menyebabkan respons patologis inflamasi akut atau kronis. Sejumlah penelitian telah menunjukkan efek antioksidan dan antiinflamasi dari ekstrak propolis. Molekul biologis aktif dalam propolis adalah asam fenolik dan flavonoid, yang bertindak sebagai penangkap radikal bebas dan inhibitor NO serta produksi sitokin inflamasi oleh monosit/makrofag dan neutrofil [27].

Sel T dan B adalah populasi utama sel mononuklear darah perifer (PBMC), yang memainkan peran penting dalam pertahanan imun adaptif. Efek immunomodulator propolis dalam mengistirahatkan PBMC manusia terutama disebabkan oleh aksinya pada monosit. Namun,

limfosit T dan B adalah komponen utama lain dari PBMC yang mungkin dipengaruhi oleh propolis. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa propolis merangsang proliferasi limfosit, sementara yang lain mengklaim bahwa propolis dan komponennya, terutama flavonoid adalah immunosupresan aktif yang menghambat proliferasi limfosit. Sebenarnya kedua pernyataan itu benar, tetapi efek propolis tergantung pada konsentrasinya. PBMC yang diberi propolis memiliki kemampuan untuk menghasilkan IL-2. Efek stimulasi IL-2 mungkin diarahkan ke sel T. Diduga bahwa sebagai hasil dari interaksi antarmolekul propolis dapat mengaktifkan sel Th dan merangsang imunitas seluler dan humoral secara *in vitro* [27]. Ekstrak propolis dapat meningkatkan potensi respon imun humoral dibandingkan dengan tikus yang menerima antigen (bakteri *Staphylococcus aureus*) tanpa propolis (kontrol negatif 8,19 ng/ml IgG). Kadar IgG serum meningkat secara signifikan pada tikus yang mendapat 0,46% propolis (13,73 ng/ml IgG) dibandingkan dengan dosis propolis lainnya (0,16%-10,72ng/ml dan 1,44%-11,85 ng/ml). Perlakuan dengan propolis 0,46% tidak berbeda nyata dengan yang diamati untuk CAPE (0,5 % - 13,46 ng/ml kontrol positif). Pada penelitian telah dipertimbangkan kemungkinan bahwa limonene, salah satu konstituen terpenting dalam propolis dari Indonesia dapat berperan dalam meningkatkan produksi antibodi [41].

Sel NK dicirikan sebagai subpopulasi limfosit yang berbeda dari sel T dan B, non-adherent dan non-phagocytic, menunjukkan aktivitas litik terutama terhadap beberapa jenis tumor dan sel yang terinfeksi virus. Sel NK dianggap sebagai mekanisme pertahanan utama inang. Efek propolis pada sel NK telah diselidiki secara *in vivo*. Aktivitas NK meningkat dalam sel limpa dari tikus yang diberi propolis. Makrofag yang diaktifkan propolis dapat menghasilkan sitokin seperti TNF- α dan IL-12 yang bertindak pada sel NK serta meningkatkan aktivitas sitotoksiknya terhadap sel tumor [27].

Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) yang merupakan komponen utama dari ekstrak propolis, dilaporkan mampu menghambat NF- κ B aktivasi dan menghambat pelepasan PAF, sehingga mengurangi anafilaksis pada tikus dengan asma yang diinduksi OVA. CAPE memberikan efek penghambatan pada sel-sel inflamasi dalam cairan BAL dalam model murine asma. CAPE secara signifikan menurunkan jumlah total leukosit, eosinofil, limfosit dan makrofag. Tikus yang diberi perlakuan dengan CAPE juga menunjukkan penurunan yang nyata dalam infiltrasi sel-sel inflamasi di dalam daerah peribronkiolar dan perivaskular [42].

Propolis dan komponen di dalamnya telah terbukti memiliki efek imunomodulator pada spektrum sel imun yang luas, termasuk sel limfoid atau monositik. Ini menunjukkan efek imunoregulasi pada sifat fungsional dasar sel imun, yang dimediasi oleh jalur pensinyalan Erk2/MAP-kinase (*extracellular signal-regulated kinase 2* dan *MAP-kinase*) dan faktor transkripsi eukariotik: NFAT dan NF- κ B [27].

Tablet Effervescent

Tahap awal pembuatan tablet effervescent adalah dengan ekstraksi akar manis dan propolis. Ekstraksi akar manis menggunakan metode maserasi. Pertama-tama, simplisia dicuci hingga bersih. Kemudian keringkan simplisia lalu dirajang menjadi potongan kecil dan dihaluskan menjadi serbuk. Maserasi serbuk simplisia dengan etanol sebagai pelarut dengan perbandingan

1:5. Simplisia dibiarkan selama 24 jam dengan dilakukan pengadukan setiap 2 jam. Dipisahkan filtrat dan ampas, kemudian dievaporator. Untuk mendapatkan ekstrak kental digunakan *waterbath* [43]. Pada ekstraksi propolis juga digunakan metode maserasi. Selama 3 hari, propolis dimaserasi dengan perbandingan propolis dan pelarut etanol 70% sebanyak 1:10 sambil diaduk setiap 2 jam. Setelah itu, filtrat diambil dan ditampung. Ampas propolis dapat dimaserasi kembali sebanyak 3 kali agar terekstraksi secara sempurna. Kemudian saring hasil ekstraksi dengan menggunakan kertas saring. Untuk memperoleh ekstrak kental, filtrat propolis dipekatkan dengan menguapkan etanol pada pemanasan 50°C dengan *vacuum rotary evaporator* [44].

Kedua herbal tersebut sangat potensial untuk dikembangkan menjadi suatu produk kesehatan dalam meningkatkan imunitas tubuh. Memformulasikan bahan herbal menjadi sediaan tablet effervescent dapat menjadi solusi dalam menggabungkan kebermanfaatan akar manis dan propolis. Tablet effervescent merupakan tablet yang dapat membebaskan gelembung gas setelah tablet kontak dengan air. Tablet effervescent dibuat dengan mengempa sumber asam dan sumber basa dalam rangka menghasilkan karbondioksida sehingga dapat menghancurkan tablet saat dilarutkan ke dalam air dan juga menghasilkan rasa yang segar [45]. Ekstrak kering akar manis dan propolis nantinya akan dibuat menjadi granul dengan bantuan laktosa. Granul ekstrak tersebut nantinya akan dicampurkan dengan asam sitrat dan asam tartrat sebagai sumber asam, juga dengan sumber basa seperti natrium bikarbonat. Dibutuhkan pula polivinilpirolidon (PVP) sebagai bahan zat pengikat dan polietilen glikol (PEG) sebagai zat pelicin atau pelubrikan. Setelah semua tercampur lalu diayak hingga campuran homogen, selanjutnya dapat dikempa menjadi tablet effervescent [46].

Keunggulan dari sediaan tablet effervescent ini diantaranya dapat dilarutkan dengan air dalam waktu seketika dan dapat dikonsumsi langsung dalam bentuk larutan dengan kandungan dosis yang tepat. Hal ini menguntungkan terlebih lagi bagi kalangan yang tidak dapat menelan tablet secara langsung. Menurut penelitian, dilaporkan bahwa kebanyakan masyarakat menyukai produk makanan atau minuman dengan rasa, warna, dan bentuk yang menarik [47]. Apabila dilihat dari parameter rasa, tablet effervescent ketika diminum menghasilkan sensasi rasa yang segar dan memberikan efek *sparkle* seperti minuman bersoda [48]. Selain itu juga memiliki rasa yang enak karena mengandung karbonat yang dapat memperbaiki rasa dari kandungan zat aktif tertentu [49]. Dengan kata lain, bentuk sediaan ini akan memperbaiki sifat organoleptis dari akar manis dan propolis yang memiliki aroma dan rasa yang khas.

4. KESIMPULAN

Di tengah situasi *new normal* seperti saat ini, diperlukan sistem imunitas tubuh yang baik untuk mencegah dan melawan berbagai macam penyakit. Sehingga mengonsumsi bahan yang bersifat imunomodulator merupakan langkah yang bijak sebagai upaya pencegahan serta perlawanan diri terhadap penyakit termasuk COVID-19. Sebagai bentuk pemanfaatan tanaman herbal yang merupakan salah satu kekayaan alam yang dimiliki Indonesia, tablet effervescent kombinasi akar manis (*Glycyrrhizia glabra* L.) dan propolis dapat menjadi alternatif yang efektif, menarik, dan mudah dikonsumsi bagi seluruh kalangan masyarakat karena bekerja secara sinergis sebagai imunomodulator. Namun, belum ditemukan penelitian yang secara spesifik membahas

mengenai kombinasi tanaman tersebut sebagai imunomodulator dalam bentuk sediaan tablet effervescent. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut baik secara *in vitro*, *in vivo*, optimasi formula agar didapatkan sediaan yang mampu memberikan efek imunomodulator yang optimal. Dengan berbagai keunggulannya, bukan tidak mungkin inovasi ini dapat diterima oleh masyarakat luas sehingga kebermanfaatannya dari akar manis dan propolis dapat turut menangani permasalahan kesehatan khususnya dalam menjaga imunitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang telah mendukung penyusunan artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Y. Yuliana, "Corona Virus Diseases (Covid-19): Sebuah Tinjauan Literatur," *Wellness Heal. Mag.*, Vol. 2, No. 1, Pp. 187–192, 2020, Doi: 10.30604/Well.95212020.
- [2] N. H. L. Leung *Et Al.*, "Respiratory Virus Shedding In Exhaled Breath And Efficacy Of Face Masks," *Nat. Med.*, Vol. 26, No. 5, Pp. 676–680, 2020, Doi: 10.1038/S41591-020-0843-2.
- [3] Q. Han, Q. Lin, Z. Ni, And L. You, "Uncertainties About The Transmission Routes Of 2019 Novel Coronavirus," *Influenza Other Respi. Viruses*, Vol. 14, No. 4, Pp. 470–471, 2020, Doi: 10.1111/Irv.12735.
- [4] F. He, Y. Deng, And W. Li, "Coronavirus Disease 2019: What We Know?," *J. Med. Virol.*, Vol. 92, No. 7, Pp. 719–725, 2020, Doi: 10.1002/Jmv.25766.
- [5] A. Bhargava *Et Al.*, "Predictors For Severe Covid-19 Infection Ashish," *Clin. Infect. Dis.*, Vol. 71, No. 8, Pp. 1962–1968, 2020, [Online]. Available: [Http://Dx.Doi.Org/10.1080/07853890.2020.1840620](http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2020.1840620).
- [6] C. Z. Wang, S. L. Hu, L. Wang, M. Li, And H. T. Li, "Early Risk Factors Of The Exacerbation Of Coronavirus Disease 2019 Pneumonia," *J. Med. Virol.*, Vol. 92, No. 11, Pp. 2593–2599, 2020, Doi: 10.1002/Jmv.26071.
- [7] R. A. Kusumo, F. Y. Wiyoga, H. P. Perdana, I. Khairunnisa, R. I. Suhandi, And S. S. Prastika, "Jamu Tradisional Indonesia: Tingkatkan Imunitas Tubuh Secara Alami Selama Pandemi," *J. Layanan Masy. (Journal Public Serv.)*, Vol. 4, No. 2, Pp. 465–471, 2020.
- [8] Kusmardi, S. Kumala, And E. E. Triana, "Efek Imunomodulator Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia Alata L.*) Terhadap Aktivitas Dan Kapasitas Fagositosis Makrofag," *Makara, Kesehat.*, Vol. 11, No. 2, Pp. 50–53, 2007.
- [9] A. Suparman And Saptarini, "Review Article : Formulasi Tablet Imunostimulan Ekstrak Daun Pepaya, Herba Meniran, Dan Rimpang Kunyit," *Farmaka*, Vol. 17, No. 2, Pp. 111–117, 2019, [Online]. Available: [Http://Jurnal.Unpad.Ac.Id/Farmaka/Article/View/21867/Pdf](http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/21867/pdf).
- [10] D. P. Sari, A. W. Mukti, And Maulidia, "Peningkatan Pengetahuan Terhadap Pemanfaatan Obat Tradisional Untuk Menjaga Daya Tahan Tubuh Di Masa Pandemi Covid-19," *Snhrp*, Pp. 75–81, 2021, [Online]. Available: [https://Snhrp.Unipasby.Ac.Id/Prosiding/Index.Php/Snhrp/Article/View/246](https://snhrp.unipasby.ac.id/prosiding/index.php/snhrp/article/view/246).
- [11] A. Dewangga, S. F. Meirani, R. Apriliany, U. A. Darojati, And A. I. Yudha, "Formulasi Tablet Effervecent Dari Ekstrak Etanol Daun Talas (*Colocasia Esculenta L.*) Sebagai Antiseptik Topikal," *Biomedika*, Vol. 9, No. 2, Pp. 1–5, 2018, Doi:

- 10.23917/Biomedika.V9i2.5836.
- [12] G. Pastorino, L. Cornara, S. Soares, F. Rodrigues, And M. B. P. P. Oliveira, "Licorice (Glycyrrhiza Glabra): A Phytochemical And Pharmacological Review," *Phyther. Res.*, Vol. 32, No. 12, Pp. 2323–2339, 2018, Doi: 10.1002/Ptr.6178.
- [13] A. K. Thakur And P. Raj, "Pharmacological Perspective Of Glycyrrhiza Glabralinn.: A Mini-Review," *J. Anal. Pharm. Res.*, Vol. 5, No. 5, 2017, Doi: 10.15406/Japlr.2017.05.00156.
- [14] V. Sharma, A. Katiyar, And R. C. Agrawal, "Glycyrrhiza Glabra: Chemistry And Pharmacological Activity," *Ref. Ser. Phytochem.*, Pp. 87–100, 2018, Doi: 10.1007/978-3-319-27027-2_21.
- [15] A. Esmail, "Glycyrrhiza Glabra : A Phytochemical And Pharmacological Review Glycyrrhiza Glabra : A Phytochemical And Pharmacological Review Prof Dr Ali Esmail Al-Snafi," *Iosr J. Pharm.*, Vol. 8, No. 6, Pp. 1–17, 2018.
- [16] G. Rizzato, E. Scalabrin, M. Radaelli, G. Capodaglio, And O. Piccolo, "A New Exploration Of Licorice Metabolome," *Food Chem.*, Vol. 221, No. November, Pp. 959–968, 2017, Doi: 10.1016/J.Foodchem.2016.11.068.
- [17] S. Pandey, "A Review On Constituents, Pharmacological Activities And Medicinal Uses Of Glycyrrhiza Glabra," *Univers. J. Pharm. Res.*, Vol. 2, No. 2, Pp. 6–11, 2017, Doi: 10.22270/Ujpr.V2i2.Rw2.
- [18] S. K. Sinha *Et Al.*, "Identification Of Bioactive Compounds From Glycyrrhiza Glabra As Possible Inhibitor Of Sars-Cov-2 Spike Glycoprotein And Non-Structural Protein-15: A Pharmacoinformatics Study," *J. Biomol. Struct. Dyn.*, Vol. 39, No. 13, Pp. 4686–4700, Aug. 2021, Doi: 10.1080/07391102.2020.1779132.
- [19] C. Activities, S. H. Ghoran, M. El-Shazly, And N. Sekeroglu, "Natural Products From Medicinal Plants With Anti-Human," 2021.
- [20] S. Firoz Ahmed, M. Sajid, W. Ahmad, F. Zeenat, And M. Shakir, "A Comprehensive Review On An Important Unani Drug Mulethi (Root Of Glycyrrhiza Glabra Linn)," Vol. 10, No. 3, Pp. 488–493, 2021, [Online]. Available: [Www.Phytojournal.Com](http://www.phytojournal.com).
- [21] N. Bordbar, M. H. Karimi, And Z. Amirghofran, "The Effect Of Glycyrrhizin On Maturation And T Cell Stimulating Activity Of Dendritic Cells," *Cell. Immunol.*, Vol. 280, No. 1, Pp. 44–49, 2012, Doi: 10.1016/J.Cellimm.2012.11.013.
- [22] P. A. Ayeka, Y. H. Bian, P. M. Githaiga, And Y. Zhao, "The Immunomodulatory Activities Of Licorice Polysaccharides (Glycyrrhiza Uralensis Fisch.) In Ct 26 Tumor-Bearing Mice," *Bmc Complement. Altern. Med.*, Vol. 17, No. 1, Pp. 1–9, 2017, Doi: 10.1186/S12906-017-2030-7.
- [23] P. Kaur, Robin, V. O. Makanjuola, R. Arora, B. Singh, And S. Arora, "Immunopotentiating Significance Of Conventionally Used Plant Adaptogens As Modulators In Biochemical And Molecular Signalling Pathways In Cell Mediated Processes," *Biomed. Pharmacother.*, Vol. 95, No. May, Pp. 1815–1829, 2017, Doi: 10.1016/J.Biopha.2017.09.081.
- [24] C. Huan, Y. Xu, W. Zhang, T. Guo, H. Pan, And S. Gao, "Research Progress On The Antiviral Activity Of Glycyrrhizin And Its Derivatives In Licorice," *Front. Pharmacol.*, Vol. 12, No. July, Pp. 1–10, 2021, Doi: 10.3389/Fphar.2021.680674.
- [25] S. L. Ng *Et Al.*, "Licorice: A Potential Herb In Overcoming Sars-Cov-2 Infections," *J. Evidence-Based Integr. Med.*, Vol. 26, Pp. 1–8, 2021, Doi: 10.1177/2515690x21996662.
- [26] S. I. Anjum *Et Al.*, "Composition And Functional Properties Of Propolis (Bee Glue): A Review," *Saudi J. Biol. Sci.*, Vol. 26, No. 7, Pp. 1695–1703, 2019, Doi:

- 10.1016/J.Sjbs.2018.08.013.
- [27] K. Wolska, A. Górska, K. Antosik, And K. Ługowska, “Immunomodulatory Effects Of Propolis And Its Components On Basic Immune Cell Functions,” *Indian J. Pharm. Sci.*, Vol. 81, No. 4, Pp. 575–588, 2019, Doi: 10.36468/Pharmaceutical-Sciences.548.
- [28] É. W. Teixeira, D. Message, G. Negri, A. Salatino, And P. C. Stringheta, “Seasonal Variation, Chemical Composition And Antioxidant Activity Of Brazilian Propolis Samples,” *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, Vol. 7, No. 3, Pp. 307–315, 2010, Doi: 10.1093/Ecam/Nem177.
- [29] R. Cauich-Kumul And M. R. Segura Campos, *Bee Propolis: Properties, Chemical Composition, Applications, And Potential Health Effects*. Elsevier Inc., 2018.
- [30] I. Al-Ani, S. Zimmermann, J. Reichling, And M. Wink, “Antimicrobial Activities Of European Propolis Collected From Various Geographic Origins Alone And In Combination With Antibiotics,” *Medicines*, Vol. 5, No. 1, P. 2, 2018, Doi: 10.3390/Medicines5010002.
- [31] H. Aati, A. El-Gamal, And O. Kayser, “Chemical Composition And Biological Activity Of The Essential Oil From The Root Of *Jatropha Pelargoniifolia* Courb. Native To Saudi Arabia,” *Saudi Pharm. J.*, Vol. 27, No. 1, Pp. 88–95, 2019, Doi: 10.1016/J.Jsps.2018.09.001.
- [32] F. Saeed *Et Al.*, “Propolis To Curb Lifestyle Related Disorders: An Overview,” *Int. J. Food Prop.*, Vol. 19, No. 2, Pp. 420–437, 2016, Doi: 10.1080/10942912.2012.745131.
- [33] S. S. Marly, L. M. F. E. Maria, A. L. De C. Carlos, T. M.-G. Karina, F. S. Rosane, And C. De C. A. Rogeria, “Propolis As Natural Additive: A Systematic Review,” *African J. Biotechnol.*, Vol. 17, No. 41, Pp. 1282–1291, 2018, Doi: 10.5897/Ajb2017.16105.
- [34] A. Vasilaki, M. Hatzikamari, A. Stagkos-Georgiadis, A. M. Goula, And I. Mourtzinis, “A Natural Approach In Food Preservation: Propolis Extract As Sorbate Alternative In Non-Carbonated Beverage,” *Food Chem.*, Vol. 298, No. June, P. 125080, 2019, Doi: 10.1016/J.Foodchem.2019.125080.
- [35] Y. H. Kim And H. J. Chung, “The Effects Of Korean Propolis Against Foodborne Pathogens And Transmission Electron Microscopic Examination,” *N. Biotechnol.*, Vol. 28, No. 6, Pp. 713–718, 2011, Doi: 10.1016/J.Nbt.2010.12.006.
- [36] V. Kumar, J. K. Dhanjal, S. C. Kaul, R. Wadhwa, And D. Sundar, “Withanone And Caffeic Acid Phenethyl Ester Are Predicted To Interact With Main Protease (Mpro) Of Sars-Cov-2 And Inhibit Its Activity,” *J. Biomol. Struct. Dyn.*, Vol. 0, No. 0, Pp. 1–13, 2020, Doi: 10.1080/07391102.2020.1772108.
- [37] M. Funakoshi-Tago *Et Al.*, “Anti-Inflammatory Activity Of Flavonoids In Nepalese Propolis Is Attributed To Inhibition Of The Il-33 Signaling Pathway,” *Int. Immunopharmacol.*, Vol. 25, No. 1, Pp. 189–198, 2015, Doi: 10.1016/J.Intimp.2015.01.012.
- [38] H. Chang, Y. Wang, X. Yin, X. Liu, And H. Xuan, “Ethanol Extract Of Propolis And Its Constituent Caffeic Acid Phenethyl Ester Inhibit Breast Cancer Cells Proliferation In Inflammatory Microenvironment By Inhibiting Tlr4 Signal Pathway And Inducing Apoptosis And Autophagy,” *Bmc Complement. Altern. Med.*, Vol. 17, No. 1, Pp. 1–9, 2017, Doi: 10.1186/S12906-017-1984-9.
- [39] Y. Ishida *Et Al.*, “Anticancer Activity In Honeybee Propolis: Functional Insights To The Role Of Caffeic Acid Phenethyl Ester And Its Complex With Γ -Cyclodextrin,” *Integr. Cancer Ther.*, Vol. 17, No. 3, Pp. 867–873, 2018, Doi: 10.1177/1534735417753545.
- [40] G. C. F. Chan, K. W. Cheung, And D. M. Y. Sze, “The Immunomodulatory And Anticancer

- Properties Of Propolis,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, Vol. 44, No. 3, Pp. 262–273, 2013, Doi: 10.1007/S12016-012-8322-2.
- [41] N. Kalsum, “Preliminary Studies Of The Immunomodulator Effect Of The Propolis Trigona Spp. Extract In A Mouse Model,” *Iosr J. Agric. Vet. Sci.*, Vol. 10, No. 2, Pp. 75–80, 2017, Doi: 10.9790/2380-1002027580.
- [42] H. Shi, H. Yang, X. Zhang, And L. Yu, *Identification And Quantification Of Phytochemical Composition And Anti-Inflammatory And Radical Scavenging Properties Of Methanolic Extracts Of Chinese Propolis*, Vol. 60, No. 50. 2012.
- [43] Sogandi, D. W. S. T. Darma, And J. Raudatul, “Potensi Senyawa Antibakteri Dari Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza Glabra* L) Terhadap *Bacillus Cereus*,” *J. Kim. Sains Dan Apl.*, Vol. 22, No. Vol 22, No 4 (2019): Volume 22 Issue 4 Year 2019, Pp. 105–111, 2019, [Online]. Available: <https://ejournal.undip.ac.id/index.php/ksa/article/view/22122>.
- [44] L. Lutpiatina, “Efektivitas Ekstrak Propolis Lebah Kelut (*Trigona* Spp) Dalam Menghambat Pertumbuhan *Salmonella Typhi*, *Staphylococcus Aureus* Dan *Candida Albicans*,” *J. Skala Kesehat.*, Vol. 6, No. 1, Pp. 1–8, 2015, [Online]. Available: <https://doi.org/10.31964/jsk.v6i1.32>.
- [45] S. D. Kartikasari, Y. B. Murti, And U. G. Mada, “Effervescent Tablets Formulation Of Ginger Rhizome (*Zingiber Officinale* Rosc.) With Variation Of Citric Acid And Tartaric Acid Level,” *Maj. Obat Tradis.*, Vol. 20, No. 2, Pp. 124–132, 2015.
- [46] D. A. Yulianti *Et Al.*, “Formulasi Tablet Effervescent Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus Androgynous* L. Merr.) Dengan Variasi Konsentrasi Asam Dan Basa,” *Pharm. Sci. Pract.*, Vol. 8, No. 1, Pp. 34–40, 2021.
- [47] L. Amalia, O. P. Endro, D. Rizal, And M. R. M. Damanik, “Referensi Dan Frekuensi Konsumsi Makanan Jajanan Pada Anak Sekolah Dasar Di Kecamatan Cijeruk, Kabupaten Bogor,” *J. Gizi Dan Pangan*, Vol. 7, No. 2, Pp. 119–126, 2012.
- [48] R. Dewi, I. Iskandarsyah, And D. Octarina, “Tablet Effervescent Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Dengan Variasi Kadar Pemanis Aspartam,” *Pharm. Sci. Res.*, Vol. 1, No. 2, Pp. 116–133, 2014, Doi: 10.7454/psr.v1i2.3492.
- [49] K. Anwar, “Formulasi Sediaan Tablet Effervescent Dari Ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica* Val.) Dengan Variasi Jumlah Asam Sitrat-Asam Tartrat Sebagai Sumber Asam,” *Sains Dan Terap. Kim.*, Vol. 4, No. 2, Pp. 168–178, 2010.