

ANALISIS SILICO PADA SENYAWA AKTIF PRUNUS DULCIS SEBAGAI TERAPI DERMATITIS ATOPIK

In Silico Analysis of Prunus dulcis Active Compound as Therapy of Atopic Dermatitis

Nathania Amelinda¹, Harijono Kariosentono¹, Mardiana¹, Budi Eko Prasetyorini¹,
Fatimah Fitriani¹, Didik H. Utomo²

AFFILIATIONS

1. Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi Surakarta
2. Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya, Malang

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is chronic inflammatory disease characterized by xerosis, chronic eczema and pruritus due to repeated exposure to antigens. Almond oil derived from almonds (*Prunus dulcis*) is emollient that rich in active compounds of essential fatty acids, vitamins and other minerals that are beneficial for maintaining healthy skin. Aim of this study to evaluate the content of almond oil by in silico analysis as treatment of AD. The active compound *Prunus dulcis* was extracted from the knapsack database. The simplified molecular input line entry system (SMILE) format is taken from the pubchem database. Potential barrier repair, anti eczema, anti-inflammatory and antipruritic using pass server. The molecular mechanism of the active compounds in human body was taken from the search tool for interacting chemicals (STITCH), predicted experimentally, computationally analyzed and pathway using cytoscape software. There are 17 active compounds in *Prunus dulcis*. High potency as antieczema predicted computationally and in laboratory tests, while the potential for anti-inflammatory, skin barrier repair and antihistamines in laboratory tests was not proven, but computationally predicted to be effective. Oleic acid with average active probability (Pa) of 0.838 the highest antieczema compound. Almond oil considered as adjunct topical therapy for AD because increases the penetration of other topical therapies, but need to adjust the frequency of use to prevent the severity of AD symptoms.

KEYWORDS:

Almond, Atopic Dermatitis, In Silico, Prunus Dulcis

ABSTRAK

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit inflamasi kronis yang ditandai xerosis, ekzema kronis dan pruritus akibat paparan berulang dengan antigen. Minyak almond berasal dari buah almond (*Prunus dulcis*) merupakan emolien yang kaya akan senyawa aktif asam lemak esensial, vitamin dan mineral lain yang bermanfaat untuk menjaga kesehatan kulit. Tujuan dari studi ini untuk mengevaluasi kandungan minyak almond dengan analisis in silico pada pengobatan DA. Senyawa aktif *Prunus dulcis* diekstraksi dari database knapsack. Format simplified molecular input line entry system (SMILE) diambil dari basis data pubchem. Potensi perbaikan sawar, anti eczema, antiinflamasi dan antipruritus menggunakan pass server. Mekanisme molekuler senyawa aktif tubuh manusia diambil dari search tool for interacting chemicals (STITCH), diprediksi secara eksperimental, dianalisis komputasional dan analisis pathway dengan perangkat lunak cytoscape. Terdapat 17 senyawa aktif pada *Prunus dulcis*. Potensi tinggi sebagai antieczema diprediksi secara komputasi dan uji laboratorium, sedangkan potensi antiinflamasi, perbaikan sawar kulit dan antihistamin dalam uji laboratorium tidak terbukti, namun secara komputasional diprediksi efektif. Oleic acid dengan rerata kemungkinan aktif (Pa) 0,838 sebagai senyawa tertinggi antieczema. Minyak almond dipertimbangkan sebagai terapi topikal tambahan DA karena meningkatkan penetrasi terapi topikal lain, namun perlu diatur frekuensi pemakaiannya untuk mencegah keparahan gejala DA.

KATA KUNCI:

Almond, Dermatitis Atopik, In Silico, Prunus Dulcis



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

CORRESPONDING AUTHOR:

Nathania Amelinda
nathania@student.uns.ac.id

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit inflamasi kronis kambuhan bersifat multifaktorial yang ditandai dengan *xerosis*, lesi *eczema* dan

pruritus. Dermatitis atopi biasanya dimulai pada masa bayi atau masa kanak-kanak, sekitar 90% kasus dimulai pada lima tahun pertama kehidupan. Istilah "atopik" dari dermatitis atopik berasal dari

bahasa Yunani yang berarti aneh atau tidak biasa (McAleer *et al.*, 2018). Dermatitis atopik berhubungan erat dengan munculnya alergi makanan, asma dan rhinitis alergi yang disebut dengan *atopic march*. Terdapat beberapa faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya DA, antara lain disregulasi imun, defek pada diferensiasi terminal epidermal, defisiensi *antimicrobial peptides* (AMP), perubahan komposisi lipid interselular dan perubahan mikrobiota kulit yang dapat mempengaruhi fungsi barier kulit (Kezic *et al.*, 2011; Kim and Leung, 2018).

Dermatitis atopik dapat ditemukan pada anak-anak sekitar 10–30% kasus dan pada dewasa sekitar 2–10% kasus. Prevalensi DA di Afrika mencapai 12–14% pada remaja usia 13–14 tahun dan di Amerika Latin sebesar 6–10%, sedangkan di Asia Pasifik, Mediterania Timur dan subkontinen India prevalensinya lebih rendah, yaitu sekitar 3–6% (Nutten, 2015; McAleer *et al.*, 2018; Lopez Carrera *et al.*, 2019). Soegiarto *et al.* melaporkan di Surabaya pada tahun 2006 terdapat peningkatan dermatitis atopik seiring bertambahnya usia, yaitu sebesar 21,9% pada anak kelompok usia 7-12 tahun, sebesar 28,95% pada kelompok 13-18 tahun dan sebesar 45,5 pada usia >19 tahun (Soegiarto *et al.*, 2019).

Dermatitis atopik didahului adanya kerusakan barier kulit pada lapisan epidermis dan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL) yang

memudahkan sensitisasi oleh alergen sehingga memicu proses inflamasi pada kulit. Stratum korneum merupakan lapisan kulit yang tersusun atas ikatan kuat lipid-protein dan berperan dalam fungsi proteksi. Protein utama yang terdapat pada stratum korneum adalah filaggrin (FLG), sedangkan kandungan lipid terdiri dari seramid, asam lemak dan kolesterol. Kerusakan struktural pada matriks lipid-protein tersebut menyebabkan disfungsi pada barier kulit (McAleer *et al.*, 2018; Earlia *et al.*, 2019).

Prinsip tatalaksana DA adalah untuk memperbaiki fungsi barier lapisan epidermis dan mencegah kekambuhan dengan terapi pemeliharaan. Pemberian terapi topikal dengan pemberian pelembab dapat meredakan gejala DA, memperbaiki fungsi barier kulit dan menurunkan kolonisasi bakteri. Pelembab digolongkan menjadi 4 kelompok yakni oklusif, humektan, emolien dan *rejuvenator*. Minyak almond berasal dari buah almond (*prunus dulcis*) yang hingga saat ini telah banyak digunakan dalam bidang kecantikan dan kesehatan kulit sejak peradaban di India, Cina serta Yunani (Zohary and Hopf, 2000; Puri, 2003; Cantor *et al.*, 2006). Minyak almond adalah salah satu emolien kaya akan senyawa aktif asam lemak esensial, beta-zosterol, *squalene*, *alpha-tocopherol*, vitamin dan mineral lain yang bermanfaat untuk menjaga kesehatan kulit. Emolien memperbaiki tekstur kulit dengan mengisi celah di

antara korneosit sehingga kulit menjadi lembut dan halus (Ahmad, 2010; Nolan and Marmur, 2012).

Analisis *in silico* merupakan suatu metode awal yang sederhana, hemat waktu dan biaya serta dapat mengurangi risiko kegagalan dalam uji klinis. Analisis *in silico* menggunakan simulasi komputasi untuk mengidentifikasi potensi suatu senyawa untuk menguji hipotesa dan memprediksi hasil terapi sehingga dapat digunakan sebagai acuan uji klinis berikutnya (Khedkar *et al.*, 2006; Ekins *et al.*, 2007). Analisis *in silico* senyawa pada *virgin coconut oil* (VCO) untuk terapi DA oleh Mardiana dkk melaporkan bahwa VCO memiliki potensi bioaktivitas antiinflamasi, inhibitor histamin, memperbaiki fungsi sawar kulit dan antieczema sehingga dapat menghambat terjadinya DA (Domínguez-Hüttinger *et al.*, 2017; Eyerich *et al.*, 2019; Dharmawan dkk., 2020). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara komputasional untuk menentukan potensi senyawa aktif dan potensi aktivitas biologi *prunus dulcis* yang berperan dalam pengobatan pada dermatitis atopik.

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan menggunakan analisis *in-silico*. Analisis dilakukan di Laboratorium Biologi Bioinformatika dan Biomolekuler Universitas Brawijaya, Malang.

Analisa senyawa *prunus dulcis*

Analisa awal dilakukan dengan cara mengunduh website KNApSACK

(http://kanaya.naist.jp/knapsack_jsp/top.html), kemudian memasukkan kata kunci kata kunci *prunus dulcis*. *Prunus dulcis* mengandung 17 senyawa potensial yaitu *alpha-tocopherol*, *amygdalin*, *beta-carotene*, *oleic-acid*, *alpha-linolenic-acid*, *ascorbic-acid*, *beta-sitosterol*, *campesterol*, *dioleolinolein*, *gamma-tocopherol*, *lauric-acid*, *linoleic-acid*, *myristic-acid*, *palmitic-acid*, *palmitoleic-acid*, *phytosterols* dan *stearic-acid*.

Analisa prediksi potensi senyawa *prunus dulcis*

Senyawa aktif *prunus dulcis* dari KNApSACK dengan format *simplified molecular-input line-entry system* (SMILE) diambil dari basis data *pubchem*. Data analisa *prunus dulcis* diperoleh dari *prediction of activity spectra for biologically active substances* (PASS) *server/prediction* dengan mengunduh website PASS online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>) dan menggunakan pendekatan *structure activity relationship* (SAR).

Analisa potensi bioaktivitas senyawa aktif pada *prunus dulcis*

Metode awal analisa potensi senyawa *prunus dulcis* menggunakan teknik PASS *server*. PASS *server* digunakan untuk menganalisis potensi senyawa *prunus dulcis* sebagai perbaikan sawar kulit, *antieczema*, antiinflamasi dan inhibitor histamin. Setelah dianalisis dengan PASS *server*, kemudian digunakan perangkat *search tool for interacting chemicals* (STITCH) untuk memprediksi

mekanisme molekuler senyawa aktif secara eksperimental dan dianalisis secara komputasi.

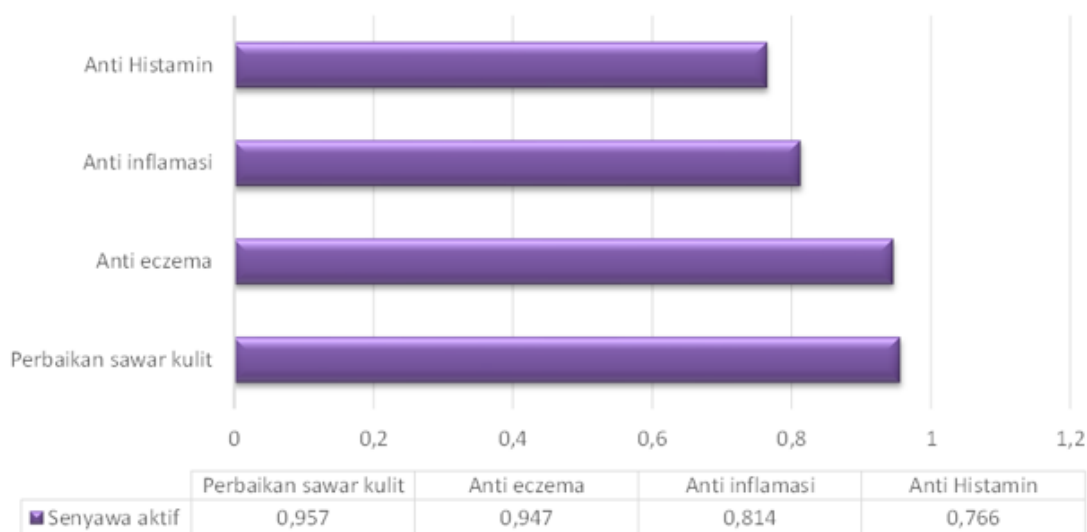
Potensi bioaktivitas senyawa aktif *prunus dulcis* dinilai berdasarkan nilai *probable to be active* (Pa) yang diprediksi dengan server *Way2Drug* PASS. Nilai Pa merupakan nilai yang menggambarkan potensi suatu senyawa yang diuji. Penilaian nilai Pa $\geq 0,7$ menandakan bahwa senyawa tersebut diprediksi

memiliki potensi yang tinggi secara komputasi maupun uji laboratorium. Nilai Pa 0,3-0,7 maka senyawa tersebut secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil. Nilai Pa $\leq 0,3$ maka senyawa tersebut berpotensi rendah secara komputasi maupun uji laboratorium.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Analisis Senyawa Aktif pada *Prunus dulcis*

Senyawa aktif	Perbaikan sawar kulit	Anti <i>eczema</i>	Anti inflamasi	Anti Histamin
<i>Alpha-tocopherol</i>	0,403		0,814	0,396
<i>Amygdalin</i>	0,267		0,419	0,766
<i>Beta-carotene</i>	0,957	0,722	0,69	0,32
<i>Oleic-acid</i>	0,53	0,947	0,614	0,558
<i>Alpha-linolenic-acid</i>	0,308	0,918	0,396	
<i>Ascorbic-acid</i>	0,369	0,682	0,779	0,415
<i>Beta-sitosterol</i>	0,759	0,796	0,467	
<i>Campesterol</i>	0,785	0,802	0,502	
<i>Diolenolein</i>	0,521	0,946		0,446
<i>Gamma-tocopherol</i>	0,382		0,775	0,41
<i>Lauric-acid</i>	0,507	0,92	0,515	0,589
<i>Linoleic-acid</i>	0,537	0,388	0,73	0,528
<i>Myristic-acid</i>	0,507	0,92	0,515	0,589
<i>Palmitic-acid</i>	0,507	0,92	0,515	0,589
<i>Palmitoleic-acid</i>	0,53	0,947	0,614	0,558
<i>Phytosterols</i>	0,759	0,796	0,467	
<i>Stearic-acid</i>	0,507	0,92	0,515	0,589
Rata-rata Pa	0,537	0,838	0,585	0,522



Gambar 1. Diagram potensi bioaktivitas senyawa aktif *Prunus dulcis*.

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit inflamasi kronis pada kulit ditandai dengan kondisi kulit eksim dan gatal berulang. DA masih menjadi penyakit kulit dengan beban kesehatan yang besar terutama pada anak-anak. Prevalensi global DA diperkirakan sebesar 15-20% pada anak-anak dan 1-3% pada orang dewasa dengan prevalensi DA yang makin meningkat sebesar 2-3 kali selama beberapa dekade terakhir. Insidensi DA dilaporkan lebih tinggi pada belahan bumi utara yang kemungkinan disebabkan penurunan paparan sinar matahari dan tingkat kelembaban udara yang lebih rendah. DA awitan dini (onset sejak lahir hingga 2 tahun) adalah jenis yang paling umum dengan 60% kasus terjadi dalam umur 1 tahun pertama (Domínguez-Hüttinger *et al.*, 2017). Data prevalensi pada anak-anak menunjukkan perempuan sedikit lebih sering menderita DA dibandingkan laki-laki (1:1,3). Penyakit DA dapat memiliki periode remisi lengkap, terutama pada masa remaja dan kemungkinan dapat kambuh pada kehidupan dewasa muda (Lopez Carrera *et al.*, 2019).

Terdapat 3 bentuk klinis DA yaitu bentuk infantil, bayi dan dewasa. Bentuk infantil ditandai dengan lesi eritema, papulo-vesikel akut dengan predileksi daerah muka terutama pipi dan daerah ekstensor ekstremitas. Lesi bersifat gatal dan dapat pecah bila digaruk menjadi menjadi eksudatif dan krusta. Bentuk bayi/anak merupakan kelanjutan dari bentuk infantil yang ditandai kulit tampak lebih

kering (xerosis), bersifat kronik dan timbul di daerah fleksura seperti antekubiti, poplitea, tangan kaki dan periorbita. Bentuk dewasa mirip dengan lesi anak yang ditandai dengan likenifikasi terutama pada daerah lipatan-lipatan tangan. Manifestasi klinis awal berupa papul multipel bergabung menjadi plak likenifikasi dengan sedikit skuama, sering terjadi eksoriasi dan eksudasi karena garukan sehingga menyebabkan hiperpigmentasi (McAleer *et al.*, 2018). Penegakkan diagnosis DA menggunakan kriteria mayor dan minor menurut Hanifin dan Rajka (Endre *et al.*, 2022).

Pasien dermatitis atopik memiliki gangguan sawar kulit menyebabkan xerosis yang rentan terhadap iritan dan alergen sehingga terjadi inflamasi dan pruritus. Gangguan sawar kulit dapat disebabkan oleh penurunan kadar *ceramide* dan filaggrin, yaitu: protein utama pada lapisan epidermis yang berperan dalam menjaga integritas kulit dan mencegah kehilangan air transepidermal (TEWL) (Flohr *et al.*, 2010). Barrier kulit yang rusak memungkinkan iritan dan alergen menembus kulit dan menyebabkan inflamasi melalui peningkatan aktivitas respon Th2 yang melepaskan sitokin IL-4, IL-5 pada fase akut dan respon Th1 yang melepaskan IFN- γ dan IL-12 pada fase kronis (Kim *et al.*, 2019). Menggaruk kulit juga merangsang keratinosit untuk melepaskan sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6. Penurunan peptida anti-mikroba (*human beta-defensins*, *cathelicidins*) pada lapisan epidermis

juga memicu kolonisasi *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) yang terjadi pada lebih dari 90% pasien DA. *S. aureus* dapat memperberat inflamasi dan menyebabkan infeksi sekunder serta impetiginisasi (Sugita and Akdis, 2020).

Penyakit DA adalah penyakit yang kompleks dan membutuhkan tatalaksana yang baik. Penyakit DA sering bersifat kronis dan kambuh-kambuhan bila tidak diobati secara benar. Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI) menyusun konsensus dalam penatalaksanaan DA yaitu "Lima Pilar Tatalaksana DA", meliputi edukasi penyakit kepada pasien; pencegahan dan modifikasi faktor pencetus dengan memperbaiki sawar kulit (pemberian emolien); mengurangi inflamasi kulit (pemberian kortikosteroid topikal) serta mengontrol siklus gatal garuk pada pasien (PERDOSKI, 2017).

Tatalaksana DA membutuhkan jangka waktu yang panjang sehingga dalam pemilihan terapi diperlukan pertimbangan terkait efek samping dari modalitas terapi yang diberikan. Saat ini peneliti mencoba melakukan inovasi studi terkait tatalaksana DA dengan target masa remisi jangka panjang, mencegah kekambuhan dan menjaga kestabilan barier kulit. Analisis *in silico* merupakan metode penelitian awal dan pengembangan farmasi untuk menemukan terapi suatu penyakit dalam waktu yang relatif singkat dan tanpa biaya yang tinggi (Wang *et al.*, 2015).

Almond (*Prunus dulcis*) termasuk jenis biji-bijian dari famili *Rosaceae* dan genus *Prunus* yang berasal dari daerah Asia tengah, terutama di negara Iran dan sekitarnya. Pada zaman modern, almond diproduksi di seluruh dunia terutama di daerah yang beriklim panas seperti di Amerika Serikat yang merupakan produsen almond terbesar, diikuti oleh Spanyol dan Australia. Almond selain dimanfaatkan sebagai makanan juga sering digunakan dalam industri kosmetik dan farmasi dengan cara diekstraksi menjadi produk minyak melalui berbagai metode seperti ekstraksi sistem tekanan (*screw press dan hydraulic press*), ekstraksi dengan larutan dan *enzyme assisted aqueous extraction* (Martínez *et al.*, 2013). Minyak almond sering digunakan sebagai produk kesehatan kulit dan rambut dikarenakan kandungan zat yang dimilikinya (Ahmad, 2010). Almond kaya akan antioksidan vitamin E sebagai pelindungi sel dari efek merusak radikal bebas yang disebabkan oleh polusi dan sinar UV dari matahari. Minyak almond mengandung *linoleic acid* suatu asam lemak esensial yang dapat menjaga hidrasi kulit dan mencegah kulit kering (Barreca *et al.*, 2020).

Almond mengandung berbagai sumber vitamin (vitamin E, niasin, riboflavin), mineral (kalium, fosfor, magnesium, kalsium, besi, seng, mangan, selenium, tembaga), makronutrien (protein, karbohidrat, serat, dll) serta asam lemak. Biji almond memiliki kandungan lipid yang tinggi

sekitar 48-67%, terdiri dari asam lemak utama yaitu *oleic acid* (50-70%), *linoleic acid* (10-26%), *palmitic acid* (5-9%) dan *stearic acids* (1,5-4%) (Kodad, 2008; Moayedi *et al.*, 2011; Ouzir *et al.*, 2021). Kandungan *alpha-tocopherol* pada minyak almond cukup tinggi yaitu sekitar 450 ug/g minyak dan sedikit kandungan karotenoid yaitu 1659 ug/g minyak (Ouzir *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini *Prunus dulcis* memiliki bioaktivitas perbaikan sawar kulit rata rata Pa= 0,537 (Tabel 1) dengan prediksi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil. *β-carotene* merupakan kandungan tertinggi yang diprediksi memiliki potensi aktivitas perbaikan sawar kulit dengan nilai Pa= 0,957 (Gambar 1). Epidermis tersusun atas sel epitel, sel imun dan flora normal yang berperan sebagai faktor perlindungan pada kulit. Protein penyusun sawar kulit pada lapisan epidermis, seperti filaggrin, transglutaminases, keratin dan lorikrin saling terkait untuk membentuk penghalang kulit yang sulit untuk ditembus oleh alergen atau mikroba, sehingga dapat mencegah penetrasi alergen dari lingkungan dan mikroba patogen (Flohr *et al.*, 2010; Kim and Leung, 2018). Pada DA diawali adanya disfungsi sawar kulit yang disebabkan beberapa faktor, antara lain disregulasi imun, mutasi filaggrin, defisiensi peptida antimikroba dan disbiosis mikrobiota kulit. Disfungsi sawar memfasilitasi masuknya iritan dan alergen

sehingga menembus kulit dan mengaktifasi respon Th2 dengan melepaskan mediator inflamasi sitokin interleukin (IL)-4 serta IL-5 pada fase akut, sedangkan pada fase kronis terjadi aktivasi respon Th1 melepaskan interferon (IFN)- γ dan IL-12 (Endre *et al.*, 2022). *Transepidermal water loss* (TEWL) adalah pengukuran noninvasif yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi sawar kulit. Pada pasien DA terjadi peningkatan TEWL yang menandakan adanya disfungsi sawar kulit. *β-carotene* berfungsi sebagai antioksidan dan fotoproteksi (Schagen *et al.*, 2012). Fungsi *β-carotene* dalam *prunus dulcis* untuk perbaikan sawar kulit masih belum banyak diteliti. Studi oleh Alaluf *et al.* melaporkan bahwa *β-carotene* berperan dalam menginduksi diferensiasi keratinosit dan secara signifikan mengurangi tingkat mutasi mitokondria pada fibroblast kulit manusia sehingga dapat membantu memperbaiki sawar kulit (Alaluf *et al.*, 2002). Studi oleh Takahashi dkk melaporkan bahwa *β-carotene* secara signifikan mengurangi ekspresi *messenger ribonucleic acid* (mRNA) matriks metaloproteinase (MMP) dan meningkatkan ekspresi filaggrin pada kulit (Kake *et al.*, 2019).

Potensi bioaktivitas senyawa aktif *prunus dulcis* tertinggi sebagai *antieczema* dengan rata-rata nilai Pa= 0,838 (Tabel 1) sehingga diprediksi memiliki potensi tinggi secara komputasi dan laboratorium. Kandungan *oleic acid* (OA) yang merupakan asam lemak utama pada almond

memiliki bioaktivitas *antieczema* tertinggi yaitu dengan nilai 0,947 (Gambar 1). *Oleic acid* memiliki karakteristik lebih kental dan lebih berat dibandingkan jenis asam lemak lainnya sehingga memberikan efek hidrasi dan penetrasi kulit yang dalam. Hidrasi kulit yang lebih dalam menyebabkan OA dapat bertahan lebih lama sehingga cocok diberikan pada kulit dengan karakteristik kering dan rusak seperti pada DA (Lin *et al.*, 2018). Hidrasi kulit yang baik dapat mencegah masuknya alergen sehingga mencegah terjadinya *eczema*. Penelitian oleh Pegaro dkk melaporkan bahwa OA memiliki efek anti-inflamasi yang mirip dengan deksametason, sehingga dapat digunakan untuk mengobati kondisi inflamasi pada kulit tanpa menimbulkan efek samping. Efek antinflamasi OA dimediasi dengan penghambatan sitokin inflamasi IL-1 β (Pegoraro *et al.*, 2021). Hal ini berbeda dengan yang dilaporkan oleh Correa *et al.* bahwa pemberian *oleic acid* topikal secara terus menerus dapat memperburuk sawar kulit dan meningkatkan TEWL sehingga berisiko memperburuk *eczema* (Correa *et al.*, 2014). Minyak almond sering digunakan sebagai "*carrier oil*" karena dapat meningkatkan penetrasi obat atau terapi topikal lain (Ouzir *et al.*, 2021).

Pemahaman dasar tentang kaskade inflamasi di DA digambarkan sebagai disfungsi sel T bifasik. Sel Th2 mendominasi pada fase akut, memicu produksi IL-4, IL-5, IL 13, IL-31 dan IL-33 yang menyebabkan disfungsi barrier, penurunan produksi

peptida antimikroba, gangguan diferensiasi keratinosit dan gejala pruritus (Boothe *et al.*, 2017). Peralihan dari Th2 ke Th1 menunjukkan kronisitas penyakit DA. Aktivitas inflamasi yang dimediasi sel Th1 menyebabkan penebalan epidermis dan proliferasi keratinosit yang abnormal. Studi oleh Kim dan Leung juga melaporkan keterlibatan sel T yang memproduksi IL-22 dan IL-17 dalam perkembangan DA (Kim *et al.*, 2019). Pada penelitian ini bioaktivitas *prunus dulcis* sebagai agen antiinflamasi dengan rata-rata nilai Pa= 0,585 (Tabel 1), sehingga diprediksi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil. Aktivitas antiinflamasi paling tinggi berasal dari *alpha-tocopherol* dengan nilai Pa= 0,814 (Gambar 1). *Alpha-Tocopherol* merupakan senyawa yang telah terbukti dalam penelitian *in vivo* dan *in vitro* dapat menurunkan pelepasan sitokin proinflamasi (seperti IL-1 β , IL-4, IL-6, dan TNF- α) serta kemokin terhadap IL-8. Blokade kaskade inflamasi ini dapat mencegah kerusakan kulit dan mengurangi gejala yang timbul pada penyakit DA serta memperbaiki sawar kulit dengan menginduksi proliferasi keratinosit (Singh and Jialal, 2004; Teo *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini bioaktivitas antihistamin dari *prunus dulcis* adalah Pa= 0,522 (Tabel 1) dengan diprediksi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil.

Kandungan *amygdalin* pada almond memiliki efek antihistamin paling tinggi dengan nilai $P_a=0,766$ (Gambar1). Pasien DA berkaitan erat dengan keterlibatan antibodi imunoglobulin E (IgE) spesifik alergen dalam serum darah yang dibuktikan dengan hasil uji fluoresensi enzim imunologis positif atau hasil pemeriksaan uji tusuk positif. Autoreaktivitas antibodi IgE memicu degranulasi sel mast yang menyebabkan pelepasan histamin sehingga terjadi gejala gatal. Gejala gatal akibat pelepasan histamin memicu pasien untuk menggaruk kulitnya yang berisiko memperberat kerusakan sawar kulit. Penelitian tentang aktivitas antihistamin dari *amygdalin* belum banyak dilakukan. Studi oleh Song dkk melaporkan *amygdalin* memiliki efek antiinflamasi dan analgesik dengan menurunkan produksi sitokin inflamasi IL-1 β dan TNF- α serta menghambat kerja enzim *cyclooxygenase* (COX)-2 (Song and Xu, 2014). IL-1 β dan TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam nyeri, inflamasi dan terkait penyakit alergi seperti asma bronkial, dermatitis kontak alergi dan DA. Pada lapisan epidermis, IL-1 β diproduksi oleh keratinosit di bawah stimulasi sistem imun dengan stratum korneum berfungsi sebagai reservoir utama IL-1 β aktif (Ren and Torres, 2009). Pelepasan IL-1 β dari lapisan epidermis menyebabkan inflamasi dan meningkatkan sensitivitas reseptor nyeri (*nociceptor*) dan reseptor histamin pada kulit. Pemberian minyak almond berpotensi dapat

mengurangi nyeri, pruritus dan inflamasi melalui penurunan produksi IL-1 β sehingga terjadi penurunan aktivitas reseptor nyeri dan pruritus serta penurunan kaskade inflamasi yang diinduksi IL-1 β (Abramovits *et al.*, 2013).

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu menggunakan metode *in silico* yang merupakan suatu metode sederhana untuk mengidentifikasi potensi minyak almond (*Prunus dulcis*) sebagai dasar pengembangan terapi DA. Secara komputasi *Prunus dulcis* diprediksi memiliki potensi sebagai *antieczema*, perbaikan sawar kulit, antiinflamasi dan antihistamin. Walaupun pendekatan ini dapat memberikan gambaran rinci senyawa tanpa melakukan pengujian *in vitro* dan *in vivo*, analisis *silico* ini merupakan penelitian dasar sehingga memerlukan pengujian lain sebagai penguat bukti aktivitas dari senyawa dan menentukan konsentrasi, dosis, toksisitas serta efek samping dari minyak almond dalam terapi DA.

SIMPULAN DAN SARAN

Metode penelitian *in silico* dapat mengetahui secara rinci zat bioaktif bahan uji farmakologis sehingga mengoptimalkan proses pengembangan obat, mengurangi biaya, waktu dan kegagalan dalam uji klinis. Almond (*Prunus dulcis*) memiliki potensi sebagai pilihan terapi yang baik untuk pengobatan DA karena memiliki efektifitas menguntungkan dari segi ketersediaan dan keamanan. Senyawa potensial aktif *Prunus dulcis*

dengan analisis *in silico* mengandung 17 senyawa potensial yaitu *alpha tocopherol*, *amygdalin*, *beta-carotene*, *oleic-acid*, *alpha-linolenic-acid*, *ascorbic-acid*, *beta-sitosterol*, *campesterol*, *dioleolinolein*, *gamma-tocopherol*, *lauric-acid*, *linoleic acid*, *myristic-acid*, *palmitic-acid*, *palmitoleic-acid* *phytosterols* dan *stearic-acid*. Analisa senyawa dalam *Prunus dulcis* sebagai perbaikan sawar kulit, antiinflamasi dan antihistamin diprediksi secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil, sedangkan *antieczema* diprediksi memiliki potensi tinggi secara komputasi dan laboratorium. Potensi bioaktivitas *Prunus dulcis* tertinggi sebagai *antieczema* dan senyawa aktif yang paling berperan adalah *olealic acid*. Minyak almond dapat dipertimbangkan sebagai terapi topikal tambahan pada DA karena dapat meningkatkan penetrasi terapi topikal lain, namun perlu diatur frekuensi pemakaiannya karena pada pemakaiannya terlalu sering memperberat gejala DA.

DAFTAR PUSTAKA

- Abramovits, W., Bejarano, J.R., and Valdecantos, W. 2013. Role of Interleukin 1 in Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 31(3). Pp: 437–44.
- Ahmad Z. The uses and properties of almond oil. *Complement Ther Clin Pract.* 2010. 16(1). Pp:10-12. doi:10.1016/j.ctcp.2009.06.015
- Alaluf, S., Heinrich, U., Stahl, W., Tronnier, H., and Wiseman, S. 2002. Dietary Carotenoids Contribute to Normal Human Skin Color and UV Photosensitivity. *J Nutr.* 132(3). Pp: 399–403.
- Barreca, D., Nabavi, S.M., Sureda, A., Rasekhian, M., Raciti, R., Silva, A.S., Annunziata, G., Arnone, A., Tenore, G.C., Süntar, İ., and Mandalari, G. 2020. Almonds (*Prunus Dulcis* Mill. D. A. Webb): A Source of Nutrients and Health-Promoting Compounds. *Nutrients.* 12(3). doi: 10.3390/nu12030672.
- Boothe, W.D., Tarbox, J.A., and Tarbox, M.B. 2017. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 1027. Pp: 21–37.
- Cantor, D., Fleischer, J., Green, J., and Israel, D. 2006. The Fruit of the Matter. *Mental Floss.* 5(4). Pp: 1–12.
- Correa, M.C.M., Mao, G., Saad, P., Flach, C.R., Mendelsohn, R., and Walters, R.M. 2014. Molecular Interactions of Plant Oil Components with Stratum Corneum Lipids Correlate with Clinical Measures of Skin Barrier Function. *Exp. Dermatol.* 23(1). Pp: 39–44. doi: 10.1111/exd.12296.
- Dharmawan, M., Bhadra, P., Nareswari, A., Kusuma, H.P, Utomo, D.H., Ellistasari, E., dan Widhiati, S. 2020. Analisis In Silico Pada VCO Untuk Terapi Dermatitis Atopik. *Medicinus.* 33(3). Pp: 32–7.
- Domínguez-Hüttinger, E., Christodoulides, P., Miyauchi, K., Irvine, A.D., Okada-Hatakeyama, M., Kubo, M., and Tanaka, R.J. 2017. Mathematical Modeling of Atopic Dermatitis Reveals 'Double-Switch' Mechanisms Underlying 4 Common Disease Phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139(6). Pp: 1861–72. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.026.
- Earlia, N., Muslem, Suhendra, R., Amin, M., Prakoeswa, C.R.S., Khairan, and Idroes, R. 2019. GC/MS Analysis of Fatty Acids on Pliek U Oil and Its Pharmacological Study by Molecular Docking to Filaggrin as a Drug Candidate in Atopic Dermatitis Treatment. *Sci World J.* Pp: 1–7. doi: 10.1155/2019/8605743.
- Ekins, S., Mestres, J., and Testa, B. 2007. In Silico Pharmacology for Drug Discovery: Methods for Virtual Ligand Screening and Profiling. *Br J Pharmacol.* 152(1). Pp: 9–20. doi: 10.1038/sj.bjp.0707305.
- Endre, K.M.A., Landrø, L., LeBlanc, M., Gjersvik, P., Lødrup Carlsen, K.C., Haugen, G., Hedlin, G., Jonassen, C.M., Nordlund, B., Rudi, K., Skjerven, H.O., Staff, A.C., Söderhäll, C., Vettukattil, R., and Reh binder, E.M. 2022. Diagnosing Atopic Dermatitis in Infancy Using Established Diagnostic Criteria: A Cohort

- Study. *Br J Dermatol.* 186(1). Pp: 50–8. doi: 10.1111/bjd.19831.
- Eyerich, K., Brown, S.J., Perez White, B.E., Tanaka, R.J., Bissonette, R., Dhar, S., Bieber, T., Hijnen, D.J., Guttman-Yassky, E., Irvine, A., Thyssen, J.P., Vestergaard, C., Werfel, T., Wollenberg, A., Paller, A.S., and Reynolds, N.J. 2019. Human and Computational Models of Atopic Dermatitis: A Review and Perspectives by an Expert Panel of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol.* 143(1). Pp: 36–45. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.033.
- Flohr, C., England, K., Radulovic, S., McLean, W.H.I., Campbell, L.E., Barker, J., Perkin, M., and Lack, G. 2010. Filaggrin Loss-of-Function Mutations Are Associated with Early-Onset Eczema, Eczema Severity and Transepidermal Water Loss at 3 Months of Age. *Br J Dermatol.* 163(6). Pp: 1333–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x.
- Take, T., Imai, M., and Takahashi, N. 2019. Effects of β -Carotene on Oxazolone-Induced Atopic Dermatitis in Hairless Mice. *Exp. Dermatol.* 28(9). Pp: 1044–50. doi: 10.1111/exd.14003.
- Kezic, S., O'Regan, G.M., Yau, N., Sandilands, A., Chen, H., Campbell, L.E., Kroboth, K., Watson, R., Rowland, M., McLean, W.H., and Irvine, A.D. 2011. Levels of Filaggrin Degradation Products Are Influenced by Both Filaggrin Genotype and Atopic Dermatitis Severity. *Allergy.* 66(7). Pp: 934–40. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02540.x.
- Khedkar, S.A., Malde, A.K., and Coutinho, E.C. 2006. In Silico Screening of Ligand Databases: Methods and Applications. *Indian J Pharm Sci.* 68(6). Pp: 689–96. doi: 10.4103/0250-474x.30998.
- Kim, B.E. and Leung, D.Y.M. 2018. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 10(3). Pp: 207–15.
- Kim, J., Kim, B.E., and Leung, D.Y.M. 2019. Pathophysiology of Atopic Dermatitis: Clinical Implications. *Allergy Asthma Proc.* 40(2). Pp: 84–92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
- Kodad, O. 2008. Variability of Oil Content and of Major Fatty Acid Composition in Almond (Prunus and Its Relationship with Kernel Quality). *J Agric Food Chem.* 56(11). Pp: 4096–101.
- Lin, T., Zhong, L., and Santiago, J.L. 2018. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci.* 19(1). p: 70. doi: 10.3390/ijms19010070.
- Lopez Carrera, Y.I., Al Hammadi, A., Huang, Y.H., Llamado, L.J., Mahgoub, E. and Tallman, A.M. 2019. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Atopic Dermatitis in the Developing Countries of Asia, Africa, Latin America, and the Middle East: A Review. *Dermatol. Ther.* 9(4). Pp: 685–705. doi: 10.1007/s13555-019-00332-3.
- Martínez, M., Penci, M., Marin, M., Ribotta, P., and Maestri, D. 2013. Screw Press Extraction of Almond (Prunus Dulcis (Miller) DA Webb): Oil Recovery and Oxidative Stability. *Journal of Food Engineering,* 119(1). Pp: 40–5.
- McAleer, M., O'Regan, G. and Irvine, A. 2018. Atopic Dermatitis. in Bologna, J., Schaffer, J., and Cerroni, L. (eds) *Dermatology.* 4th edn. New York: Elsevier. Pp: 208–27.
- Moayedi, A., Rezaci, K., Moini, S. and Keshavarz, B. 2011. Chemical Compositions of Oils from Several Wild Almond Species. *J Am Oil Chem Soc.* 88(4). Pp: 503–8.
- Nolan, K. and Marmur, E. 2012. Moisturizers: Reality and the Skin Benefits. *Dermatologic Therapy.* 25(3). Pp: 229–33. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01504.x.
- Nutten, S. 2015. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann. Nutr. Metab.* 66. Pp: 8–16. doi: 10.1159/000370220.
- Ouzir, M., Bemoussi, S. E., Tabyaoui, M., and Taghzouti, K. 2021. Almond Oil: A Comprehensive Review of Chemical Composition, Extraction Methods, Preservation Conditions, Potential Health Benefits, and Safety. *Compr Rev food Sci food Saf.* 20(4). Pp: 3344–87.
- Pegoraro, N., Camponogara, C., Cruz, L. and Oliveira, S. 2021. Oleic Acid Exhibits an Expressive Anti Inflammatory Effects in Croton Oil-Induced Irritant Contact Dermatitis without the Occurrence of Toxicological Effects in Mice. *J Ethnopharmacol.* 267. Pp: 1134–42.
- PERDOSKI. 2017. *Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter Spesialis Kulit Di Indonesia.* Jakarta. Pp:191-8
- Puri, H. 2003. *Rasayana: Ayurvedic Herbs for*

- Longevity and Rejuvenation*. London: Taylor and Francis. Pp: 559-63.
- Ren, K. and Torres, R. 2009. Role of Interleukin-1 Beta during Pain and Inflammation. *Brain Res Rev*. 60(1). Pp: 57–64.
- Schagen, S., Zampeli, V., Makrantonaki, B. and Zouboulis, C. 2012. Discovering the Link between Nutrition and Skin Aging. *Dermatoendocrinol*. 4(3). Pp: 298–307.
- Singh, U. and Jialal, I. 2004. Anti-Inflammatory Effects of Alpha-Tocopherol. *Ann N Y Acad Sci*, 1031. Pp: 195–203.
- Soegiarto, G., Abdullah, M.S., Damayanti, L.A., Suseno, A., and Effendi, C. 2019. The Prevalence of Allergic Diseases in School Children of Metropolitan City in Indonesia Shows a Similar Pattern to That of Developed Countries. *Asia Pac Allergy*. 9(2). Available at: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2019.9.e17>.
- Song, Z. and Xu, X. 2014. Advanced Research on Anti-Tumor Effects of Amygdalin. *J Cancer Res Ther*. 10(5). Pp: 3–7.
- Sugita, K. and Akdis, C.A. 2020. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Allergology International*. 69(2). Pp: 204–14. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.013.
- Teo, C., Tay, S, Tey, H., Ung, Y., and Yap, W. 2021. Vitamin E in Atopic Dermatitis: From Preclinical to Clinical Studies. *Dermatology*. 237(4). Pp: 553–64.
- Wang, Y., Xing, J., Xu, Y., Zhou, N., Peng, J., Xiong, Z., Liu, X., Luo, X., Luo, C., Chen, K., Zheng, M., and Jiang, H. 2015. In Silico ADME/T Modelling for Rational Drug Design. *Q Rev Biophys*. 48(4). Pp: 488–515. doi: 10.1017/S0033583515000190.
- Zohary, D., and Hopf, M. 2000. Domestication of Plants in the Old World. The origin and spread of cultivated plants in West Asia, Europe, and the Nile Valley. Edisi ke-3. London: Oxford University Press. Pp: 183-6.