

JFU



Jurnal Farmasi Udayana



Published by
Pharmacy Department
Faculty of Math and Natural Sciences
Udayana University
Bukit Jimbaran - Bali

Volume 13, Issue II
2024
Page 37-97

JURNAL FARMASI UDAYANA

INFORMASI BAGI PENULIS

DAFTAR ISI

- Deskripsi
- Pembaca
- Editor
- Petunjuk Penulisan

DESKRIPSI

Jurnal Farmasi Udayana merupakan jurnal elektronik yang dikelola oleh jurusan

Farmasi FMIPA Udayana. Jurnal ini yang merupakan media publikasi penelitian pada semua aspek ilmu farmasi yang bersifat inovatif, kreatif, original dan didasarkan pada *scientific*. Artikel yang dimuat dalam jurnal ini meliputi penemuan obat, sistem penghantaran obat serta pengembangan obat. Jurnal ini memuat bidang khusus di farmasi seperti kimia medisinal, farmakologi, farmakokinetika, farmakodinamika, analisis farmasi, sistem penghantaran obat, teknologi farmasi, bioteknologi farmasi, obat herbal dan komponen aktif tanaman serta evaluasi klinik obat.

Jurnal menerima artikel hanya dalam kategori artikel penelitian orisinal, Seluruh artikel yang dimasukkan ke dalam Jurnal Farmasi Udayana ini akan melalui proses peer-review oleh para ahli.

PEMBACA

Ilmuwan di bidang kimia medisinal, farmasetika dan biofarmasetika, farmakologi, kimia analisis, farmakologi klinik, mikrobiologi, bioteknologi dan bahan alam

Penanggung Jawab

Eka Indra Setyawan. Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

Editor-in-Chief

Eka Indra Setyawan, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

Associate Editor

Ni Kadek Warditiani, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

INFORMASI UNTUK PENULIS JANUARI 2025

Vol 13 No 2

AA Rai Yadnya Putra, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

Editor

Putu Sanna Yustiantara, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

Putu Era Sandhi Kusuma Yudha, Akademi Farmasi Saraswati Denpasar, Indonesia

Luh Putu Mirah Kusuma Dewi, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

I Wayan Martadi Santika, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

Ni Made Ary Sarasmita, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

Ni Wayan Nik Asih, Department of Pharmacy, Faculty of Mathematic and Natural Science, Udayana University, Indonesia

Mitra Bestari

Prof. Dr. I Ketut Adnyana, Apt. Intitut Teknologi Bandung

Prof. Dr. rer.nat. I Made Agus Gelgel Wirasuta, Apt. Universitas Udayana

Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. Universitas Hasanuddin

Dr. Sri Handayani, M.Si., Pusat Penelitian Kimia Indonesian Institute of Sciences

Andhi Fahrurroji, S.Farm., M.Sc. Apt. Tanjungpura University

Susanti, M.Phil Apt, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Siti Zahliyatul Munawiroh, S.F., Apt., Ph.D., Universitas Islam Indonesia

I Gusti Ngurah Jemmy Anton Prasetya, S.Farm., M.Si., Apt. Universitas Udayana

Dr. Ni Putu Eka Leliqia, S.Farm., M.Si., Apt. Universitas Udayana

Ketut Widayani Astuti, S.Farm., M.Biomed, Apt., Universitas Udayana

EMAIL

jurnalfarmasiudayana@gmail.com

INFORMASI UNTUK PENULIS JANUARI 2025

Vol 13 No 2

PENDAHULUAN

Naskah yang diajukan ke jurnal harus memenuhi persyaratan sebagai berikut: (1) topik artikel akan melewati proses *review* terlebih dahulu oleh editor, dan (2) artikel belum dipublikasikan atau akan dipublikasikan seluruhnya atau sebagian di jurnal lain atau media publikasi yang lain.

FAKTOR YANG HARUS DIPERHATIKAN

Conflict of interest

Semua penulis wajib menghindari terjadinya *Conflict of interest* yang meliputi pembiayaan atau hubungan dengan orang lain atau badan paling lama tiga tahun sebelum pengajuan artikel ke jurnal yang dapat mempengaruhi secara langsung maupun tidak langsung penelitian yang bersangkutan

Contoh hal yang potensial menyebabkan *Conflict of interest* antara lain pekerja, konsultan, kepemilikan bahan, honor, pengajuan registrasi/paten, hibah atau sumber dana yang lain.

Verifikasi Artikel

Artikel yang diajukan ke Jurnal Farmasi Udayana belum pernah dipublikasikan sebelumnya (kecuali dalam bentuk abstrak atau sebagai bagian dari skripsi), tidak dalam posisi akan diterbitkan pada jurnal lain, artikel telah mendapat persetujuan semua penulis yang tercantum di dalam artikel yang bersangkutan dan secara eksplisit telah mendapat persetujuan dari tempat dimana penulis melakukan penelitian dan jika diterima, artikel tidak dipublikasikan di tempat lain dalam bentuk yang sama dalam bahasa Indonesia atau bahasa lainnya untuk menghindari plagiarisme

Kontribusi

Semua penulis harus berpartisipasi di dalam penelitian dan atau penyiapan naskah, sehingga fungsi dari masing-masing penulis harus didefinisikan.

Kepemilikan artikel

Semua penulis harus memiliki peran penting pada setiap tahap pengajuan artikel yang meliputi: (1) konsep dan desain penelitian, pengolahan data atau menganalisis atau menginterpretasi data, (2) memperbaiki naskah, (3) menyetujui draf akhir yang akan dipublikasikan

Perubahan penulis

Pada jurnal ini dimungkinkan untuk menambahkan, mengurangi, mengubah urutan penulis untuk naskah yang diterima. Hal-hal yang perlu dilakukan antara lain: membuat permintaan untuk dapat menambahkan, mengurangi atau mengubah urutan penulis kepada pengelola jurnal yang diajukan oleh *corresponding author* yang dicantumkan di dalam naskah yang diajukan dan meliputi: (a) alasan mengapa nama penulis harus ditambahkan, dikurangi atau

diubah susunannya (b) konfirmasi tertulis (e-mail, fax, surat) dari semua penulis yang menyatakan persetujuan dengan perubahan tersebut di atas

Bahasa

Penulisan menggunakan bahasa Indonesia sesuai ejaan yang disempurnakan.

PERSIAPAN

Penggunaan program microsoft word. File dibuat dalam format asli menggunakan program microsoft word. Teks harus dibuat dalam format dua kolom, huruf font Times new roman 11, 1 spasi, ditulis dalam kertas ukuran A4.

Struktur Artikel

Sub pokok bahasan-penomor

Artikel dibagi menjadi pokok bahasan dengan penomor yang jelas. Sub pokok bahasan harus diberi nomor 1.1 (kemudian 1.1.1, 1.1.2,...), 1.2 dan seterusnya. Abstrak tidak dimasukkan dalam sistem penomor.

Pendahuluan

Informasi penting dalam struktur artikel

Judul

Ringkas, jelas dan informatif. Jika dimungkinkan hindari pencantuman persamaan matematika dan singkatan

Nama penulis dan institusi

Ungkapkan institusi tempat bekerja (tempat dimana penelitian dilakukan) di bawah nama penulis. Tunjukkan institusi penulis dengan *superscript* di belakang nama penulis dan didepan nama institusi. Tuliskan alamat lengkap termasuk kode pos dan nama kota, disertakan juga alamat email masing-masing penulis

Alamat korespondensi

Tunjukkan dengan jelas siapa yang bertanggung jawab terhadap korespondensi semua tahap dari pengajuan, revisi, publikasi maupun sampai pasca publikasi. Cantumkan nomor telepon disamping alamat email, kode pos. Kontak terperinci harus tetap diperbaharui oleh korespondensi penulis

Alamat penulis

Jika alamat penulis berbeda dibandingkan dengan tempat penelitian semula, maka alamat terbaru atau tetap penulis sebagai catatan kaki dari nama penulis. Alamat dimana penelitian semula dilakukan oleh penulis tetap digunakan sebagai alamat utama. Penulisan catatan kaki untuk alamat terbaru maupun alamat tetap menggunakan superscript dengan penomoran Arabic

Abstrak

Dibutuhkan abstrak yang jelas, ringkas dan sesuai fakta penelitian. Abstrak harus menunjukkan tujuan penelitian secara tegas, hasil yang penting dan kesimpulan umum. Untuk memenuhi persyaratan abstrak ini, disarankan untuk tidak menyertakan tinjauan pustaka, tetapi jika sangat diperlukan wajib mengutip nama penulis dan tahun. Disamping itu dihindari pencantuman singkatan yang tidak

umum tetapi jika sangat diperlukan maka harus dijelaskan pada awal abstrak itu sendiri

Gambar

Gambar harus dibuat untuk menyimpulkan isi dari artikel secara jelas untuk dapat menarik perhatian pembaca yang berasal dari berbagai bidang yang berhubungan dengan farmasi. Gambar harus dibuat dalam bagian terpisah dari artikel. Ukuran gambar: sediakan gambar dengan minimal setara 531x1328 pixel atau lebih, tetapi dapat tetap terbaca pada layar 200x500 pixel (pada 91 dpi yang sama dengan 5 x13 cm). Program yang digunakan dapat berupa pdf atau MS Word

Kata kunci

Kata kunci maksimal 6 kata diletakkan langsung di bawah abstrak, hindari penggunaan frasa dan penghubung (dan, dari dan sebagainya)

Singkatan

Deskripsikan singkatan yang tidak umum sebagai catatan kaki pada halaman pertama artikel. Singkatan yang menjadi keharusan untuk diungkapkan pada abstrak diwajibkan didefinisikan pada bagian sebelum singkatan tersebut ditulis. Penulisan singkatan harus konsisten pada seluruh artikel.

Ucapan terima kasih

Cantumkan ucapan terima kasih pada bagian terpisah di bagian akhir artikel sebelum daftar pustaka, hindari penyertaan ucapan terima kasih pada judul, sebagai catatan kaki judul atau bagian artikel lainnya. Buatlah rincian orang yang berkontribusi di dalam penelitian (penerjemah, pengetik atau pembaca dan lain sebagainya)

Unit

Gunakan satuan internasional (SI). Jika satuan diungkapkan dalam unit yang berbeda, sebaiknya diungkapkan kesetaraan dengan SI

Tabel

Penomoran tabel diurut berdasarkan urutan munculnya di dalam artikel. Tabel dibuat dengan tiga garis horisontal, hindari penggunaan garis vertikal dan data yang diungkapkan di dalam tabel tidak diungkapkan berulang pada bagian lain dari artikel

Daftar pustaka

Pastikan daftar pustaka tercantum di dalam artikel. Hasil yang belum dipublikasikan dan *personal communication* tidak direkomendasikan dimasukkan di dalam daftar pustaka. Pustaka yang ditandai dengan *In Press* menunjukkan bahwa artikel tersebut telah disetujui untuk dipublikasikan dan dapat digunakan sebagai sumber pustaka. Penulisan pustaka mengikuti aturan penulisan pustakan jurnal ini.

Aturan penulisan pustaka

Daftar pustaka harus diurut berdasarkan alfabetis dan kronologi. Jika terdapat lebih dari satu sumber yang berasal dari penulis yang sama pada tahun yang sama, maka harus ditambahkan a, b, c dan seterusnya di belakang tahun terbit.

Penulisan buku

Penulis, A.A., Penulis, B.B., & Penulis, C.C. (tahun terbit). *judul buku*: sub judul. (Edisi [jika bukan edisi pertama]). tempat terbit: penerbit

Contoh:

Buku dengan satu penulis

Nama penulis (tanpa singkatan). (tahun terbit). judul buku. Tempat terbit: penerbit
Reynolds Hadi. (2000). Black pioneers. Ringwood, Vic: Penguin

Buku dengan banyak penulis

Dua-enam penulis

Dua penulis: kedua penulis. (tahun terbit). judul buku. Tempat terbit: penerbit

Gilbert, R., & Gilbert, P. (1998). Maculinity goes to school. St. Leonards, N.S.W.: Allen & Unwin

Lebih dari 6 penulis

Setelah nama dan singkatan nama penulis ke-enam gunakan dkk

Buku yang memiliki editor

Broinowski, A. (Ed.) (1990). ASEAN into 1990s. London: Macmillan

Nugent, S.L., Shore, C. (Eds.). (1997). Anthropology and cultural study. London: Pluto Press

Buku yang memiliki penulis dan editor

Valery, P. (1957). Oeuvres (J. Hytier, Ed). Paris: Gallimard

Bab yang terdapat di dalam buku

Penulis, singkatan nama penulis. (tahun terbit). judul bab: sub judul. editor. *judul buku*. (hal. x-y). tempat terbit: penerbit

Artikel jurnal

Penulis, singkatan nama penulis. (tahun terbit). judul artikel. *singkatan jurnal*, volume (issue), halaman

Skripsi/Tesis/Disertasi

Nama penulis, singkatan nama penulis. (tahun terbit). *judul*. skripsi/tesis/disertasi. Universitas, kota

Sumber penulisan singkatan jurnal

Index Medicus journal abbreviations: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>

List of title word abbreviations: <http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>

CAS (Chemical Abstract Service): <http://www.cas.org/sent.html>

Submission checklist

Daftar isian di bawah ini dapat digunakan untuk memudahkan pemeriksaan akhir sebelum artikel dikaji oleh editor.

Satu orang penulis ditunjuk sebagai *corresponding author*:

- alamat email
- kode pos
- nomor telepon atau fax

Semua file yang dibutuhkan telah diupload

- Kata kunci
- Gambar
- Tabel (termasuk judul, deskripsi, catatan kaki)

Hal selanjutnya yang harus diperhatikan

- Naskah telah dicek tata bahasa dan pengucapannya
- Pustaka telah ditulis sesuai format di dalam jurnal ini
- Semua pustaka yang ditulis di dalam daftar pustaka disinggung di dalam teks
- Izin telah didapat dari untuk materi yang memiliki hak cipta yang berasal dari sumber lain (termasuk web)

DAFTAR ISI

	Hal
Halaman Judul	i
Petunjuk Penulisan	ii
Daftar Isi	viii
1 Literature Review: Faktor Yang Mempengaruhi Pengobatan Pada Pasien Malaria.....	37
2 Potensi Antidepresan Ekstrak Dan Fraksi Daun Seledri (<i>Apium graveolens</i> L.) pada Mencit Putih Jantan.....	46
3 Review: Mekanisme Aksi, Keamanan, Dan Potensi Penggunaan Fenitoin Untuk Terapi Epilepsi Dan Pengobatan Selain Epilepsi	55
4 Review: Potensi Tanaman Pegagan (<i>Centella asiatica</i> L.) dalam Dunia Pengobatan Modern.	58
5 Analisis Hubungan Faktor Personal Pelaku Dengan Tindak Pidana Penyalahgunaan Obat di Wilayah Provinsi Bali	69
6 Review: Gambaran Permasalahan Obat Tidak Tercampurkan Pada Sediaan Semisolid (Krim, Gel, dan Salep) Serta Pengatasannya	77
7 Review: Perbandingan Compounding Konvensional dan Modern dalam Pembuatan Sediaan Farmasi Berbahan Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.).....	85

Literature Review: Faktor Yang Mempengaruhi Pengobatan Pada Pasien Malaria

Meri¹ and Titien Siwi Hartayu¹

¹ Universitas Sanata Dharma, Paingan, Maguwoharjo, Yogyakarta, 55282

Reception date of the manuscript: 5 September 2024

Acceptance date of the manuscript: 12 November 2024

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— The effectiveness of malaria treatment heavily depends on the patient's adherence to the treatment regimen prescribed by the doctor. Identifying and understanding the influencing factors will facilitate the selection of strategies to address this issue. This article aims to identify factors affecting treatment adherence in malaria patients. Article searches were based on keywords and screened with inclusion and exclusion criteria. Analysis was conducted on demographic data, types of drugs, research content, and to find the main factors influencing adherence by analyzing the most frequently seen factors in the reviewed articles. Out of 104 articles, 12 articles met the inclusion and exclusion criteria. Reviewing these 12 articles found that the main factor influencing treatment adherence was the perception of feeling healthy before finishing the medication. Other factors also found were economic status, occupation, age, language, education level, quality of health services, availability of drug stocks, treatment education methods, vomiting complaints, types of antimalarial drugs, characteristics of antimalarial drugs, duration of treatment, perception of barriers, perceived susceptibility, perception of medications, perception of diagnosis, habit of storing medications, family support, medication supervisor, forgetfulness, and knowledge of malaria treatment. From this literature review, it can be concluded that the main factor influencing adherence is the perception of feeling healthy before finishing the medication.

Keywords—*treatment adherence, malaria, malaria treatment adherence*

Abstrak— Efektivitas pengobatan malaria sangat tergantung pada ketaatan pasien terhadap regimen pengobatan yang diberikan oleh dokter. Dengan mengidentifikasi dan memahami faktor-faktor yang mempengaruhi akan mempermudah pemilihan strategi untuk mengatasi permasalahan tersebut. Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi ketaatan pengobatan pada pasien malaria. Penelusuran artikel berdasarkan kata kunci dan diskrining dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian dilakukan analisis data demografi, jenis obat, isi penelitian dan mencari faktor utama yang mempengaruhi ketaatan dengan menganalisis faktor yang paling banyak ditemukan pada artikel yang di *review*. Dari 104 artikel, ditemukan 12 artikel memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelusuran 12 artikel ditemukan faktor utama yang mempengaruhi ketaatan pengobatan adalah persepsi merasa sehat sebelum obat habis. Adapun faktor lain yang juga ditemukan adalah status ekonomi, pekerjaan, usia, bahasa, tingkat pendidikan, kualitas pelayanan kesehatan, ketersediaan stok obat, metode edukasi pengobatan, keluhan muntah, jenis obat antimalaria, karakteristik obat antimalaria, durasi pengobatan, persepsi hambatan, perceived susceptibility, persepsi obat-obatan, persepsi diagnosis, kebiasaan menyimpan obat, dukungan keluarga, pendamping minum obat, lupa, dan pengetahuan pengobatan malaria. Dari literature review ini dapat disimpulkan bahwa faktor utama yang mempengaruhi ketaatan adalah persepsi merasa sehat sebelum obat habis.

Kata Kunci—*ketaatan pengobatan, malaria, ketaatan pengobatan malaria*

1. PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit Plasmodium dan dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk Anopheles betina. Saat ini penyakit malaria masih menjadi tantangan yang signifikan bagi kesehatan masyarakat, terutama di Asia Tenggara dan Afrika (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Berdasarkan World Malaria Report 2023, diperkirakan terdapat kasus malaria sejumlah 249

juta selama tahun 2022 secara global, dimana terjadi peningkatan signifikan sekitar 5 juta kasus bila dibandingkan dengan tahun 2021. Sebagian besar peningkatan ini terjadi di negara-negara wilayah Afrika. Di Benua Asia, Indonesia merupakan negara dengan kasus malaria terbesar kedua setelah India dengan estimasi kasus sebesar 790.598 pada tahun 2022 (Health Organization, 2023). Berdasarkan laporan Rutin Direktorat Pencegahan dan Penularan Penyakit Menular tahun 2023, terdapat peningkatan kasus positif malaria hingga lebih dari 30% di tahun 2023. Adapun kasus tertinggi yang dilaporkan berasal dari Provinsi Papua, yakni sebesar 393.801 (89%) dari kasus nasional (Kemen-

Penulis koresponden: Meri, meri_{apt}@yahoo.co.id

terian Kesehatan RI, 2024). WHO memperkenalkan strategi global untuk menurunkan minimal 90% angka kejadian dan kematian akibat malaria di tahun 2030. Pedoman tersebut digunakan untuk mencegah penjualan obat antimalaria yang tidak memenuhi standar, kesalahan diagnosis, kesalahan persepsian obat dan penggunaan obat yang tidak rasional sehingga dapat menyebabkan kegagalan pengobatan. Dalam rangka menciptakan negara bebas malaria 2030, Pemerintah Uganda mengadopsi pedoman tersebut dalam pengendalian malaria dengan menggunakan metode pencegahan dan pengobatan yang hemat biaya serta berbasis bukti (Bulafu et al., 2023). Pengobatan malaria yang efektif dipengaruhi oleh ketaatan pasien terhadap regimen pengobatan yang diberikan oleh dokter. Namun, ketidaktaatan pengobatan masih sering terjadi sehingga menghambat upaya pengendalian dan eliminasi malaria. Adapun ketaatan pengobatan malaria dipengaruhi oleh faktor sosial ekonomi, sistem layanan kesehatan, kondisi penyakit, terapi dan pasien (Health Organization, 2023). Beberapa penelitian dilakukan untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi ketaatan pengobatan malaria. Pada tahun 2023, dilakukan wawancara terhadap beberapa responden dan ditemukan bahwa pasien tidak menyelesaikan pengobatan Primakuin selama 14 hari karena lupa, sudah sehat, dan penggunaan obat yang terlalu lama. Oleh karena itu, peneliti membuat sebuah rancangan sistem informasi ketaatan minum obat malaria, yakni SIPENGUAT (Sistem Informasi Pengingat Minum Obat) sehingga dapat membantu menangani masalah tersebut (Diliani et al., 2023). Penelitian lain menunjukkan bahwa 65% penderita malaria Vivax tidak taat minum obat. Adapun alasannya adalah pasien merasa sudah sembuh dan pengetahuan yang minim tentang cara minum obat. Sedangkan faktor yang tidak mempengaruhi adalah tingkat pendidikan, jenis kelamin, dan keberadaan efek samping obat karena sebagian besar efek samping yang ada bersifat ringan sehingga dianggap wajar oleh pasien (Wuryanto, 2008). Salah satu cara untuk meningkatkan ketaatan adalah dengan mengetahui faktor apa saja yang mempengaruhi ketaatan pasien dalam pengobatannya. Apabila kita dapat mengidentifikasi dan memahami faktor-faktor tersebut, maka dapat dirumuskan strategi yang sesuai. Strategi tersebut harus dirancang dengan pertimbangan kondisi budaya dan sosial ekonomi dari setiap negara sehingga dapat efektif dan tepat sasaran.

2. BAHAN DAN METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *Literature review* merupakan suatu metodologi penelitian yang dilakukan dengan tujuan mengumpulkan dan mengambil intisari dari penelitian sebelumnya serta menganalisis beberapa *overview* para ahli yang tertulis dalam bentuk teks (Snyder, 2019). Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti terdahulu. Adapun sumber data sekunder yang didapat berupa artikel ilmiah yang relevan dengan topik penulisan artikel.

Adapun langkah-langkah yang dilakukan dalam *literature review* adalah sebagai berikut:

1. Menentukan topik penulisan artikel, yakni *ketaatan pengobatan malaria*.
2. Membuat *keyword*. *Keyword* yang digunakan dalam

pencarian artikel berbahasa Inggris adalah "*adherence and malaria*", sedangkan kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel berbahasa Indonesia adalah "*ketaatan pengobatan malaria*" dan "*kepatuhan malaria*".

3. Melakukan penelusuran literatur dengan *keyword* yang telah ditentukan. Penelusuran literatur dilakukan melalui database PubMed dan mesin pencarian Google Scholar.
4. Mengumpulkan semua artikel yang memuat kata kunci dan menyimpannya dalam format PDF atau Word di dalam folder calon artikel *review*. Artikel yang memuat kata kunci ditemukan sebanyak 102 artikel. Proses pemilihan artikel dapat dilihat dalam Gambar 1.
5. Membaca artikel yang telah dikumpulkan dan melakukan skrining sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang di-review harus memenuhi kriteria berikut:

■ Kriteria Inklusi:

- a) Artikel yang terbit pada jurnal nasional dan internasional.
- b) Artikel yang membahas mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi ketaatan minum obat pada pasien malaria.
- c) Artikel yang terbit pada tahun 2014–2024.
- d) Artikel yang dapat diakses *full text*.
- e) Bahasa yang digunakan dalam artikel adalah Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris.

■ Kriteria Eksklusi:

- a) Artikel berbayar atau menggunakan kata sandi.
- b) Artikel yang memiliki judul sama.

Dari hasil skrining, ditemukan 14 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

6. Artikel yang tidak memenuhi kriteria dihapus dari folder calon artikel *review*, yakni sebanyak 88 artikel.
7. Selanjutnya, 14 artikel tersebut diskroning kembali, dan ditemukan 2 artikel yang sama, sehingga dihapus.
8. Setelah mendapatkan 12 artikel yang memenuhi kriteria, penulis membaca artikel tersebut secara mendalam untuk memahami isi artikel tersebut.
9. Membuat ringkasan artikel dalam bentuk tabel yang memuat nama peneliti, tahun, judul penelitian, dan faktor-faktor yang mempengaruhi ketaatan pengobatan yang ditemukan.
10. Melakukan analisis hasil penelitian dengan membuat pemetaan kategori responden, baik berdasarkan usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, dan data demografi responden lainnya.
11. Melakukan analisis hasil penelitian dengan membuat pemetaan kategori jenis obat yang digunakan dalam penelitian.

12. Melakukan analisis dengan cara membandingkan, mencari persamaan isi, ataupun temuan yang belum terjawab pada artikel yang di-review.
13. Melakukan analisis faktor-faktor yang paling sering ditemukan dari setiap artikel yang di-review. Faktor yang memiliki frekuensi terbesar merupakan faktor utama, sedangkan faktor lainnya merupakan faktor lain yang mempengaruhi ketaatan pengobatan malaria.
14. Selanjutnya dilakukan pembahasan untuk menarik kesimpulan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil skrining 104 artikel, ditemukan 12 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dalam *review of the literature* ini, penulis melakukan rekapitulasi semua faktor yang ditemukan mempengaruhi ketaatan pengobatan malaria dalam bentuk tabel 1 dan dilanjutkan dengan analisis data.

Karakteristik Responden Dan Jenis Obat Antimalaria Yang Digunakan

Karakteristik responden dalam artikel yang di *review* terdapat beberapa kriteria. Responden terbanyak berjenis kelamin perempuan (Bawate et al., 2024; Kusa & Jelatu, 2021; Shafira & Krisanti, 2020; Weni et al., 2019), memiliki usia di atas 17 tahun (Bawate et al., 2024; Berwulo et al., 2020; Farouk, 2016; Hossain et al., 2023; Kusa & Jelatu, 2021) dan telah memiliki pekerjaan (Berwulo et al., 2020; Kusa & Jelatu, 2021). Adapun tingkat pendidikan responden minimal SMP hingga perguruan tinggi (Amponsah et al., 2015; Berwulo et al., 2020; Hossain et al., 2023; Kusa & Jelatu, 2021; Weni et al., 2019). Obat antimalaria yang digunakan dalam artikel yang di *review* adalah Artemisinin-Based Combination Therapy seperti Arthemether/ Lumefantrine, Artesunate/Amodiaquine, Artesunate/Piperazine dan Dihydroartemisinin Piperazine (Amponsah et al., 2015; Banek et al., 2014; Bawate et al., 2024; Hossain et al., 2023; Rahmalia et al., 2023) serta Primaquine (Hossain et al., 2023; Rahmalia et al., 2023).

Faktor Utama Dalam Ketaatan Pengobatan Malaria

Dari hasil penelusuran artikel, terdapat faktor utama yang mempengaruhi ketaatan pengobatan malaria, yakni persepsi. Ada beberapa persepsi yang dapat mempengaruhi ketaatan, yaitu persepsi obat-obatan, persepsi diagnosis, persepsi merasa sehat, persepsi hambatan, dan perceived susceptibility (Banek et al., 2014; Bawate et al., 2024; Farouk, 2016; Hossain et al., 2023; Kusa & Jelatu, 2021; Rahmalia et al., 2023; Suharmanto, 2024). Persepsi yang paling banyak ditemukan adalah persepsi merasa sehat sebelum obatnya habis (Banek et al., 2014; Bawate et al., 2024; Hossain et al., 2023; Kusa & Jelatu, 2021).

Faktor Yang Mempengaruhi Ketaatan Pengobatan Malaria

Ketaatan pengobatan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti faktor sosial ekonomi, sistem layanan kesehatan, penyakit, terapi dan pasien.

Faktor Sosial Ekonomi

Status ekonomi dan pekerjaan

Banek et al (2014) meneliti bahwa status sosio-ekonomi tidak terkait secara signifikan dengan ketaatan pengobatan. Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara status jaminan kesehatan baik golongan PBI (Penerima Bantuan Iuran) maupun non-PBI (mandiri) terhadap ketaatan terapi pengobatannya (Pratiwi et al., 2024). Namun dua studi lain justru menjelaskan adanya hubungan status ekonomi dan pekerjaan terhadap ketaatan pengobatan (Bawate et al., 2024; Rahmalia et al., 2023). Ketidaktaatan pengobatan malaria dapat terjadi karena pasien tidak memiliki uang yang mencukupi untuk membeli obat antimalaria sehingga mereka menunda pengobatan dan berharap mendapatkan obat secara gratis. Hal ini diperkuat dengan adanya nilai ketaatan yang lebih tinggi terjadi pada pasien yang mendapatkan obat secara gratis (Bawate et al., 2024). Selain itu, status pekerjaan juga dapat mempengaruhi ketaatan pengobatan, dimana pekerjaan akan berdampak secara langsung terhadap status ekonomi, terutama saat terjadi kelangkaan obat di fasilitas kesehatan publik, sehingga pasien harus memiliki ketersediaan uang untuk membeli obat antimalaria (Bawate et al., 2024). Perbedaan ketaatan antar etnis dalam pengobatan malaria juga terjadi di Papua, dimana ketaatan pada etnis Papua lebih rendah dibandingkan dengan etnis non-Papua. Hal ini disebabkan populasi Papua terpinggirkan secara sosial dan ekonomi, memiliki peluang pendidikan dan pekerjaan yang lebih rendah dibandingkan dengan populasi non-Papua (Rahmalia et al., 2023).

Jenis kelamin

Pada tahun 2014, Banek et al meneliti bahwa jenis kelamin juga berpengaruh secara signifikan dengan ketaatan pengobatan malaria. Akan tetapi penelitian Shafira et al (2023) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dan ketaatan minum obat. Perbedaan ini terjadi karena wanita dianggap lebih telaten dan peduli akan kesehatannya dibandingkan dengan laki-laki. Namun di sisi lain, ketaatan pengobatan dipengaruhi oleh kemampuan masing-masing individu dalam menjaga kesehatannya, dan bukan karena jenis kelaminnya.

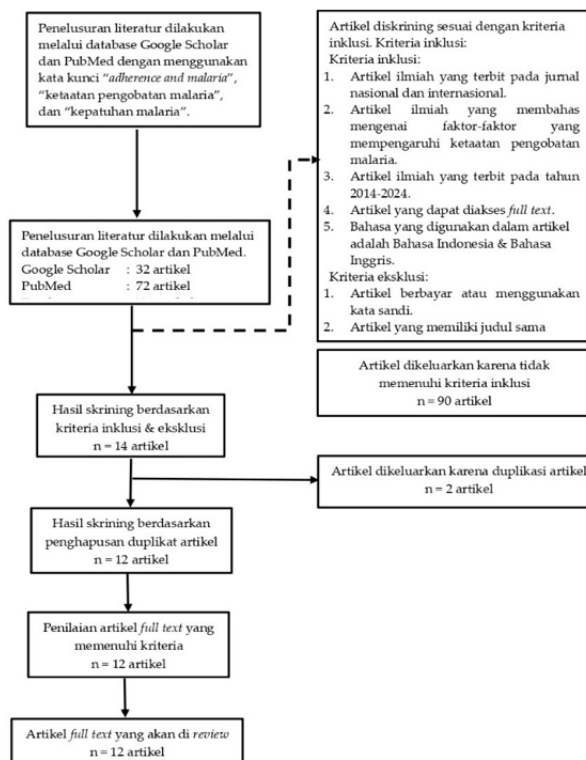
Usia

Dua hasil studi menjelaskan bahwa usia dapat mempengaruhi ketaatan pengobatan secara signifikan (Banek et al., 2014; Bawate et al., 2024). Hal ini juga sejalan dengan studi Lawford et al (2011) yang menemukan bahwa usia responden (pengasuh) yang berusia 25-50 tahun memiliki peluang lebih taat dibandingkan dengan pengasuh yang berusia <25 tahun. Namun, terdapat satu studi yang justru berpendapat bahwa usia tidak mempengaruhi ketaatan pengobatan, dimana 52,2% responden berusia di bawah 17 tahun cenderung memiliki ketaatan lebih tinggi karena adanya dukungan keluarga sebagai Pendamping Minum Obat (PMO) bukan karena usianya (Shafira & Krisanti, 2020). Bila dikorelasikan, faktor usia tentu saja mempengaruhi kemandirian pasien dalam melakukan pengobatan sesuai dengan anjuran dokter. Seperti pada usia anak-anak, mereka belum memahami pengobatan yang akan dijalani, sehingga ada kecenderungan tidak taat dan membutuhkan pengasuh dalam menyelesaikan terapinya. Sedangkan pada usia dewasa, ketaatan



TABEL 1: FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KETAATAN PENGOBATAN MALARIA

No.	Penulis & Tahun	Judul & Metode Penelitian	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Ketaatan Pengobatan Malaria
1	Berwulo et al., 2020	Efektivitas <i>Telenursing</i> Terhadap Kepatuhan Minum Obat pada Pasien Malaria di Puskesmas Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Mimika. (Quasi-experimental design, posttest control group)	Intervensi <i>Telenursing</i> : mengingatkan waktu minum obat dan edukasi pentingnya pengobatan secara teratur.
2	Yakasai et al., 2015	<i>Adherence to Artemisinin-Based Combination therapy for the treatment of uncomplicated malaria: a systematic review and meta-analysis. (Systematic review and meta-analysis)</i>	Pengemasan obat antimalaria disertai dengan instruksi bergambar.
3	Rahmalia et al., 2023	<i>Adherence to 14-day radical cure for Plasmodium vivax malaria in Papua, Indonesia: a mixed-methods study. (Sequential designs)</i>	Status sosio-ekonomi, status pekerjaan, bahasa, kualitas pelayanan kesehatan, persepsi obat-obatan, dan persepsi diagnosis.
4	Bawate et al., 2024	<i>Factors influencing patients' adherence to malaria artemisinin-based combination therapy in Kamuli District, Uganda. (A longitudinal design)</i>	Status sosio-ekonomi, usia, ketersediaan obat malaria, edukasi penggunaan obat antimalaria yang benar, keluhan muntah, ketidaksukaan terhadap obat tertentu, persepsi merasa sehat, lupa, dan pengetahuan malaria.
5	Banek et al., 2014	<i>Adherence to artemisinin-based combination therapy for the treatment of malaria: a systematic review of the evidence. (A systematic review)</i>	Jenis kelamin, usia, bahasa, tingkat pendidikan, pengemasan dosis obat bersama, memberikan instruksi bergambar, ketidaksukaan terhadap obat tertentu, persepsi merasa sehat, kebiasaan menyimpan obat, pendamping minum obat, lupa, dan pengetahuan.
6	Kusa, 2021	Gambaran Pengetahuan Kepatuhan Minum Obat Pasien Malaria Falciparum di Puskesmas Sentani Kabupaten Jayapura (Deskriptif kuantitatif dengan rancangan <i>cross-sectional</i>)	Persepsi merasa sehat, lupa minum obat, dan dukungan keluarga.
7	Weni, 2019	Pengaruh Faktor Pendidikan Terhadap Akses dan Kepatuhan Pengobatan Malaria di Kabupaten Sikka Tahun 2018. (Studi observasional analitik dengan metode <i>cross-sectional</i> study)	Pendidikan tidak mempengaruhi ketaatan minum obat, namun dipengaruhi oleh persepsi merasa sehat, lupa jadwal minum obat, dan rasa obat yang pahit.
8	Farouk, 2016	Analisis Faktor yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Pengobatan Malaria di Kabupaten Sarolangun Provinsi Jambi Tahun 2015. (Desain analitik eksplanatori melalui pendekatan <i>cross-sectional</i>)	Pengetahuan tentang pengobatan malaria, dukungan keluarga, dan persepsi hambatan.
9	Amponsah et al., 2015	<i>Patient-Related Factors Affecting Adherence to Antimalarial Medication in an Urban Estate in Ghana</i>	Kepercayaan dan pengetahuan tentang pengobatan malaria.
10	Hossain et al., 2023	<i>Adherence to Anti-Malarial Treatment in Malaria Endemic Areas of Bangladesh</i>	Durasi pengobatan dan persepsi merasa sehat.
11	Suharmanto, 2024	Persepsi Kerentanan Berhubungan Dengan Perilaku Patuh Terhadap Pengobatan Malaria. (Penelitian analitik observasional dengan pendekatan <i>cross-sectional</i>)	<i>Perceived susceptibility.</i>
12	Shafira et al., 2023	Faktor-Faktor Kepatuhan Minum Obat pada Penderita Malaria Vivax di Puskesmas Hanura Kabupaten Pesawaran (Penelitian analitik kuantitatif dengan desain penelitian <i>cross-sectional</i>)	Usia, jenis kelamin, dan riwayat malaria tidak mempengaruhi ketaatan minum obat.



Gambar. 1: Proses Pemilihan Artikel

pengobatan akan jauh lebih tinggi, dan juga dipengaruhi oleh faktor lainnya, seperti pengetahuan malaria, bahasa, persepsi, dan faktor lainnya.

Bahasa

Menurut Banek et al (2014), bahasa mempengaruhi ketaatan pengobatan, baik bagi pasien maupun pengasuh. Peneliti lain menemukan bahwa memberikan instruksi tentang pemberian pengobatan kepada pengasuh dalam bahasa daerah mereka dapat mengurangi risiko ketidakpahaman instruksi yang diberikan (Depoortere et al., 2004). Selain itu, bahasa juga menjadi hambatan dalam komunikasi antara tenaga kesehatan dan pasien di Papua, sehingga menyulitkan pemahaman akan pentingnya ketaatan terhadap pengobatan malaria, dimana banyak tenaga kesehatan merupakan non-Papua dan tidak dapat berbicara bahasa lokal Papua (Rahmalia et al., 2023).

Kepercayaan

Kepercayaan terhadap malaria dapat mempengaruhi ketaatan pengobatan. Dari sebuah studi diketahui bahwa ada beberapa kepercayaan yang dapat mempengaruhi ketaatan pengobatan, yakni: a. Obat antimalaria tidak dapat menyembuhkan penyakit malaria melainkan doa, b. Obat tradisional dipercaya lebih aman, c. Kita boleh menghentikan minum obat sesekali, d. Obat antimalaria dapat menyebabkan ketergantungan, e. Obat-obatan lebih banyak bahayanya dibandingkan manfaatnya f. Semua obat merupakan racun g. Dokter terlalu percaya pada obat-obatan, sehingga mereka menganggap apabila waktu konsultasi dokter lebih lama, maka obat yang diresepkan akan lebih sedikit (Amponsah et al., 2015).

Tingkat Pendidikan

Dalam penelitian Banek et al (2014) menunjukkan bahwa tingkat pendidikan mempengaruhi ketaatan. Hal ini berbeda dengan pendapat Farouk (2016) dan Weni (2019) yakni ketaatan pengobatan tidak berhubungan dengan tingkat pendidikan, namun dipengaruhi oleh tingkat pengetahuan mengenai pengobatan malaria. Pengobatan malaria tidak didapatkan dari pendidikan formal, melainkan non-formal seperti kegiatan penyuluhan di posyandu, leaflet, media cetak maupun media elektronik lainnya. Tingkat pendidikan dapat berpengaruh pada ketaatan pengobatan karena pendidikan dapat mempengaruhi kemampuan pasien/pengasuh dalam membaca dan memahami aturan penggunaan obat. Hal ini diperkuat oleh penelitian Banek et al (2014) di Uganda, dimana kurangnya pendidikan formal pengasuh memiliki hubungan secara signifikan dengan ketidaktaatan pengobatan. Studi lain di Kenya juga menemukan bahwa tingkat pendidikan yang lebih tinggi dan kemampuan membaca berpengaruh pada ketaatan pengobatan. Di Zanzibar, dilaporkan bahwa pendidikan pengasuh (7 tahun) diprediksi dapat meningkatkan ketaatan pengobatan secara signifikan (Beer et al., 2009).

Faktor Sistem Layanan Kesehatan

Kualitas pelayanan kesehatan

Di Papua, ada persepsi bahwa keluhan demam yang diderita pasien berhubungan positif dengan penyakit malaria. Sehingga setiap pasien dengan keluhan demam akan dilakukan pemeriksaan malaria. Akan tetapi ketika hasil malaria dinyatakan negatif, dokter jarang melakukan pemeriksaan lanjutan untuk memastikan penyebab demam lainnya (Rahmalia et al., 2023). Hal ini menyebabkan persepsi masyarakat semakin kuat menderita malaria, walaupun belum terdeteksi.

Ketersediaan stok obat antimalaria

Obat antimalaria memiliki peran yang sangat penting dalam pengobatan. Namun ketika terjadi kekosongan obat, hal ini akan mendorong pasien untuk tidak mengikuti regimen yang diberikan dokter (Bawate et al., 2024).

Metode edukasi pengobatan malaria

Ada beberapa penelitian yang memberikan hasil positif mengenai hubungan metode pemberian informasi obat dan ketaatan pengobatan. Pengemasan dosis bersama, memberikan instruksi bergambar, intruksi dosis dibuat lebih sederhana dapat meningkatkan ketaatan (Banek et al., 2014). Dari hasil studi dilakukan pada sektor publik penyedia obat antimalaria yang disertai dengan instruksi bergambar dapat meningkatkan ketaatan penggunaan obat dengan dosis dan waktu yang tepat (Yakasai et al., 2015). Akan tetapi menurut Bawate et al (2024) penggunaan kemasan obat antimalaria sebagai alat bantu visual instruksi, tidak mempengaruhi ketaatan pengobatan malaria. Metode pemberian informasi obat, tidak hanya penting bagi pasien, namun juga bagi pengasuhnya. Adapun hasil penelitian lain menunjukkan bahwa pengasuh tidak memahami instruksi atau memberikan dosis yang salah dengan memberikan dua dosis sekaligus (Banek et al., 2014). Di Malawi, ditemukan bahwa pengasuh yang menerima instruksi dengan alat bantu visual atau kemasan obat sedikit lebih taat terhadap pengobatan malaria (Mace et al., 2011). Oleh karena itu perlu adanya metode yang sesuai dalam memberikan edukasi penggunaan obat. Edukasi pasien/pengasuh tentang penggunaan obat antimalaria yang benar dalam hal dosis, waktu, manfaat, dan efek sampingnya harus dilakukan secara agresif oleh tenaga kesehatan, sehingga dapat meningkatkan ketaatan mereka secara menyeluruh terhadap pengobatannya (Bawate et al., 2024).

Faktor Penyakit

Keluhan Muntah

Peneliti lain juga menemukan bahwa muntah merupakan salah satu alasan yang sering dikeluhkan dalam ketidaktaatan pengobatan malaria pada anak-anak di Sierra Leone (Gerstl et al., 2010). Hal serupa juga dilaporkan oleh Bawate et al (2024), ketidaktaatan terhadap obat antimalaria ini dipengaruhi oleh keluhan pasien muntah setelah minum obat. Mual dan muntah merupakan salah satu gejala yang sering terjadi saat menderita malaria. Selain itu, rasa obat yang pahit dan berukuran besar juga dapat menginduksi muntah pada individu tertentu. Oleh karena itu, perlu adanya pertimbangan dalam formulasi obat antimalaria sehingga dapat meminimalisir resiko muntah dalam pengobatan malaria.

Riwayat malaria

Hasil penelitian Shafira et al (2023) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara riwayat malaria dan ketaatan minum obat. Ketaatan pengobatan berhubungan dengan faktor lainnya, seperti faktor sosial ekonomi, sistem layanan kesehatan, terapi, dan pasien.

Faktor Terapi

Jenis obat antimalaria

Tiga studi melaporkan adanya ketidaktaatan terhadap jenis obat antimalaria tertentu sebagai alasan ketidaktaatan pengobatan (Banek et al., 2014; Lawford et al., 2011; Ogolla et al., 2013). Hal ini diperkuat oleh hasil penelitian Bawa-

te et al (2024), dimana pasien yang menggunakan Artemisinin Based Combination Therapy (ACT) memiliki tingkat ketaatan yang lebih tinggi dibandingkan antimalaria lain, karena persepsi efikasi obat tersebut. Selain itu, ACT juga dapat mengurangi keluhan gejala malaria setelah penggunaan dosis pertama dengan efek samping minimal. Hal ini menimbulkan persepsi bahwa obat tersebut lebih poten dibandingkan obat antimalaria lainnya.

Karakteristik obat antimalaria

Di Koto-Bessi, dilaporkan bahwa pasien tidak patuh terhadap Artemether-Lumefantrine (AL) karena karakteristik obatnya seperti jumlah tablet terlalu banyak, terlalu besar atau pahit, dan anak-anak menolak untuk mengonsumsi obat tersebut (Lemma et al., 2011). Begitupun di kabupaten Sikka ditemukan 12,5% responden tidak taat dengan alasan rasa obat yang pahit (Weni et al., 2019). Bentuk obat yang besar dan banyak, akan menyulitkan pasien dalam menyelesaikan pengobatannya, terutama bagi pasien yang tidak dapat minum obat berukuran besar seperti anak-anak. Apabila obat tersebut dibuat dalam bentuk serbuk, rasa obat yang pahit akan menjadi tantangan besar dalam pemberian obat. Oleh karena itu, formulasi obat yang sesuai dengan kebutuhan pasien dapat meningkatkan ketaatan pengobatan.

Durasi pengobatan

Hossain et al (2023) juga melaporkan bahwa ketaatan pengobatan malaria Falciparum lebih tinggi dibandingkan dengan Vivax karena durasi pengobatan yang lebih pendek. Primakuin pada malaria Falciparum digunakan secara single dose, sedangkan pada malaria Vivax, Primakuin diminum selama 14 hari.

Faktor Pasien

Persepsi merasa sehat

Ketidaktaatan pengobatan pada pasien malaria juga dapat disebabkan oleh persepsi pasien merasa sehat sebelum menyelesaikan seluruh regimen pengobatannya (Banek et al., 2014; Bawate et al., 2024; Hossain et al., 2023; Kusa & Jelatu, 2021; Weni et al., 2019). Persepsi merasa sehat ini disebabkan karena penggunaan obat antimalaria tertentu sangat efektif mengurangi gejala malaria pada dosis pertama walaupun parasit malaria belum sepenuhnya hilang dari tubuh pasien. Parasit malaria terdapat pada darah dan hati. Untuk menghilangkan parasit malaria Vivax di dalam hati membutuhkan penggunaan Primakuin selama 14 hari. Setelah penggunaan dosis pertama ACT dan Primakuin biasanya keluhan pasien berkurang secara signifikan, sehingga hal ini menyebabkan pasien merasa sudah sembuh dan tidak menyelesaikan pengobatannya. Di sisi lain, ditemukan bahwa beberapa pasien malaria tidak memiliki keluhan demam. Hal ini mempengaruhi persepsi pengasuh bahwa penyakit yang diderita oleh pasien tidak parah sehingga menurunkan tingkat ketaatan pengobatannya (Kalyango et al., 2013).

Persepsi hambatan

Persepsi hambatan adalah kepercayaan seseorang atas aspek negatif dari suatu tindakan tertentu, dimana pasien akan mempertimbangkan manfaat yang akan diterima atas sebuah tindakan dapat mempengaruhi ketaatan minum obat. Apabila pasien mempersepsikan bahwa obat antimalaria memiliki banyak efek samping, mereka cenderung tidak taat dalam mi-

num obat (Farouk, 2016). Dari hasil studi di Jambi, ditemukan responden yang memiliki persepsi hambatan yang baik memiliki peluang dalam meningkatkan ketaatan pengobatan malarianya sebesar 8,3 kali dibandingkan dengan responden yang memiliki persepsi hambatan kurang (Farouk, 2016).

Perceived susceptibility

Perceived susceptibility memiliki hubungan dengan ketaatan pengobatan, dimana dalam sebuah studi ditemukan bahwa orang yang memiliki persepsi kerentanan kurang baik memiliki resiko enam kali tidak taat pada pengobatan dibandingkan dengan orang yang memiliki persepsi kerentanan yang baik. Pada orang yang memiliki persepsi kerentanan yang baik cenderung memahami dirinya mudah terserang penyakit sehingga akan melakukan berbagai langkah pencegahan seperti pola hidup sehat dan menyelesaikan pengobatannya (Suharmanto, 2024).

Persepsi terhadap obat-obatan

Mayoritas tenaga kesehatan dan masyarakat lokal di Papua mengenal 2 jenis malaria, yakni *Falciparum* dan *Vivax*, dimana obat biru (ACT) dianggap lebih poten dibandingkan dengan obat coklat (Primakuin). Oleh karena itu, tingkat ketaatan minum obat biru jauh lebih tinggi dibandingkan dengan obat coklat. Pemberian Primakuin yang tidak konsisten dan panjangnya durasi pengobatan pada malaria *Vivax* membentuk sebuah konsep Primakuin sebagai suplemen bukan obat malaria (Rahmalia et al., 2023). Studi ini juga menemukan bahwa penampilan fisik Primakuin (ukuran lebih kecil dan warna kecoklatan) yang berbeda dengan ACT (ukuran besar dan warna biru) menimbulkan persepsi bahwa Primakuin kurang penting. Hubungan antara warna dan ukuran obat dengan efikasi obat telah dipelajari pada penelitian lainnya. Penampilan yang menimbulkan persepsi bahwa obat tersebut kuat terbukti penting dalam meningkatkan ketaatan minum obat (Rahmalia et al., 2023).

Persepsi diagnosis

Secara umum, orang sering mendiagnosis malaria dirinya sendiri berdasarkan gejalanya yang dirasakan. Pada umumnya, masyarakat akan mengunjungi fasilitas kesehatan setelah 24 jam timbul gejala dengan tujuan untuk mengkonfirmasi diagnosisnya sendiri dan menerima pengobatan (Rahmalia et al., 2023). Tingginya prevalensi malaria di kabupaten Mimika, membuat orang akan mempertimbangkan diagnosis malaria saat mereka demam sehingga meningkatkan harapan diagnosis positif dibandingkan hasil negatif (Rahmalia et al., 2023). Dengan adanya persepsi diagnosis, pasien cenderung melakukan swamedikasi, sehingga dapat menyebabkan kesalahan penggunaan obat dan cenderung tidak taat dengan dosis terapi.

Kebiasaan menyimpan obat

Banek et al (2014)) melaporkan adanya kebiasaan pasien untuk berbagi atau menyimpan obat-obatan yang dapat menurunkan ketaatan minum obat. Namun penelitian ini, justru bertolak belakang dengan penelitian Bawate et al (2024) yang menemukan bahwa pasien yang memiliki riwayat menyimpan obat antimalaria lebih taat akan pengobatan, karena sering terjadinya kehabisan stok obat dan tingginya permintaan di fasilitas kesehatan publik. Oleh karena itu, pasien yang berbagi obat dengan anggota keluarganya

yang sakit akan lebih taat dalam pengobatannya. Definisi taat dalam penelitian tersebut hanya terbatas pada penggunaan obat antimalaria, tanpa mempertimbangkan ketaatan dalam hal dosis penggunaan obat. Apabila pasien berbagi obat, maka dosis dan durasi pengobatan tidak akan memenuhi standar terapi malaria.

Dukungan keluarga

Dukungan keluarga dapat berupa dorongan untuk memberikan persetujuan atas suatu tindakan, dukungan emosional, seperti kepedulian, perhatian, rasa nyaman, dan dicintai. Dukungan keluarga yang baik dapat meningkatkan peluang ketaatan 7,1 kali lebih tinggi dibandingkan dengan responden yang tidak memiliki dukungan keluarga (Farouk, 2016). Dengan adanya dukungan keluarga, maka pasien dapat diawasi saat minum obat dan meminimalisir resiko lupa obat (Kusa & Jelatu, 2021).

Pendamping minum obat

Menurut Banek et al (2014), pasien yang diberikan dosis pertama dengan pengamatan langsung oleh pusat pelayanan kesehatan 2,4 kali lebih taat dalam pengobatannya. Namun menurut Bawate et al (2024) hal tersebut tidak mempengaruhi ketaatan pengobatan. Pemberian dosis awal dengan pengamatan langsung tidak dapat menjamin bahwa pasien akan menyelesaikan seluruh terapinya tanpa pengawasan. Dalam studi lainnya, pendampingan minum obat dengan metode *telenursing*, yakni setiap responden akan dihubungi selama 14 hari untuk mengingatkan waktu minum obatnya ditemukan dapat meningkatkan ketaatan pengobatan secara signifikan (Berwulo et al., 2020).

Lupa

Lupa merupakan salah satu hambatan ketaatan yang sering terjadi di Masyarakat (Banek et al., 2014; Bawate et al., 2024; Kusa & Jelatu, 2021; Weni et al., 2019). Oleh karena itu, bagi pasien yang mudah lupa sebaiknya selalu berada dalam pengawasan keluarga/pengasuh untuk menjamin bahwa pasien dapat menyelesaikan pengobatannya dengan benar.

Pengetahuan pengobatan malaria

Lima studi menunjukkan bahwa pengetahuan malaria dapat meningkatkan ketaatan pengobatannya. Dengan memahami penyakit yang diderita dan pengobatannya, maka pasien akan mengerti tujuan terapi, outcome yang akan dicapai, dan resiko tidak taat sehingga pasien akan menjadi taat. Pengetahuan yang benar mengenai pengobatan malaria dapat meningkatkan potensi ketaatan pengobatan sebesar 3,3 kali (Amponsah et al., 2015; Banek et al., 2014; Bawate et al., 2024; Berwulo et al., 2020; Farouk, 2016).

4. KESIMPULAN

Dari hasil penelusuran disimpulkan bahwa karakteristik responden dari 12 artikel yang di *review* kebanyakan berjenis kelamin perempuan, usia di atas 17 tahun, memiliki pekerjaan, pendidikan minimal SMP hingga perguruan tinggi. Faktor utama yang mempengaruhi ketaatan pengobatan malaria adalah persepsi merasa sehat sebelum obat habis. Adapun faktor lain yang mempengaruhi ketaatan pengobatan adalah status ekonomi, pekerjaan, usia, bahasa, tingkat pendidikan, kualitas pelayanan kesehatan, ketersediaan stok obat, metode edukasi pengobatan malaria, keluhan muntah,

jenis obat antimalaria, karakteristik obat antimalaria, durasi pengobatan, persepsi hambatan, perceived susceptibility, persepsi obat-obatan, persepsi diagnosis, kebiasaan menyimpan obat, dukungan keluarga, pendamping minum obat, lupa, dan pengetahuan pengobatan malaria.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada segenap dosen Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma yang telah memberikan bantuan dalam penyusunan artikel ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Amponsah, A. O., Vosper, H., & Marfo, A. F. A. (2015). Patient Related Factors Affecting Adherence to Antimalarial Medication in an Urban Estate in Ghana. *Malaria Research and Treatment*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/452539>
- Banek, K., Lalani, M., Staedke, S. G., & Chandramohan, D. (2014). Adherence to Artemisinin-Based Combination Therapy for the Treatment of Malaria: A Systematic Review of the Evidence. In *Malaria Journal* (Vol. 13). <http://www.malariajournal.com/content/13/1/7>
- Bawate, C., Callender-Carter, S. T., Guyah, B., & Ouma, C. (2024). Factors Influencing Patients' Adherence to Malaria Artemisinin-Based Combination Therapy in Kamuli District, Uganda. *Malaria Journal*, 23(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04824-8>
- Beer, N., Ali, A. S., Rotllant, G., Abass, A. K., Omari, R. S., Al-Mafazy, A. W. H., Björkman, A., & Källander, K. (2009). Adherence to Artesunate Amodiaquine Combination Therapy for Uncomplicated Malaria in Children in Zanzibar, Tanzania. *Tropical Medicine and International Health*, 14(7), 766–774. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02289.x>
- Berwulo, J., Kusumaningsih, I., & Adyatmaka, A. (2020). Efektivitas Telenursing Terhadap Kepatuhan Minum Obat pada Pasien Malaria di Puskesmas Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Mimika. *Jurnal Kesehatan*, 7(2), 48–60. <https://doi.org/10.35913/jk.v7i2.159>
- Bulafu, D., Tamale, B. N., Ninsiima, L. R., Baguma, J. N., Namakula, L. N., Niyongabo, F., Lubega, G. B., Aruhomukama, D., Ndejjo, R., & Musoke, D. (2023). Adherence to Malaria Treatment Guidelines Among Health Care Workers in Private Health Facilities in Kampala's Informal Settlements, Uganda. *PLOS Global Public Health*, 3(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002220>
- Depoortere, E., Guthmann, J. P., Sipilanyambe, N., Nkandu, E., Fermon, F., Balkan, S., & Legros, D. (2004). Adherence to The Combination of Sulphadoxine-Pyrimethamine and Artesunate in the Maheba Refugee Settlement, Zambia. *Tropical Medicine and International Health*, 9(1), 62–67. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2003.01157.x>
- Diliani, D., Budiman, B., Safarina, L., Nurharlinah, N., & Suharjiman, S. (2023). Rancangan Sistem Informasi Kepatuhan Minum Obat Malaria Dalam Menunjang Penerapan Sistem Kepatuhan Minum Obat pada Pasien Malaria Tertiana. *Journal of Telenursing*, 5(2), 2329–2337. <https://doi.org/10.31539/joting.v5i2.5328>
- Farouk, A. H. (2016). Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Pengobatan Malaria Di Kabupaten Sarolangun Provinsi Jambi Tahun 2015. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 16, 1–11. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.33087/jiubj.v16i1.73>
- Gerstl, S., Dunkley, S., Mukhtar, A., Baker, S., & Maikere, J. (2010). Successful Introduction of Artesunate Combination Therapy is Not Enough to Fight Malaria: Results From an Adherence Study in Sierra Leone. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(5), 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.12.008>
- Health Organization, W. (2023). WHO Guidelines for Malaria. <https://www.mmv.org/sites/default/files/content/document/WHO-UCN-GMP-2023.01-eng.pdf>
- Hossain, M. S., Matin, M. A., Ferdous, N.-E. N., Hasan, A., Sazed, S. A., Neogi, A. K., Chakma, S., Islam, M. A., Khan, A. A., Haque, M. E., Islam, S., Islam, M. N., Khan, W. A., Islam, M. A., Haque, R., & Alam, M. S. (2023). Adherence to Anti-Malarial Treatment in Malaria Endemic Areas of Bangladesh. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 12(12). <https://doi.org/10.3390/pathogens12121392>
- Kalyango, J. N., Rutebemberwa, E., Karamagi, C., Mwo-rozi, E., Ssali, S., Alfven, T., & Peterson, S. (2013). High Adherence to Antimalarials and Antibiotics under Integrated Community Case Management of Illness in Children Less than Five Years in Eastern Uganda. *PLoS ONE*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060481>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Buku Saku Tatalaksana Kasus Malaria. Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. (2024). Laporan Kinerja Direktorat P2PM Tahun 2023. <https://p2p.kemkes.go.id/wpcontent/uploads/2024/02/%20Lapkin2023P2PM16022024.pdf>
- Kusa, S., & Jelatu, V. A. (2021). Gambaran Pengetahuan Minum Obat Pasien Malaria Falciparum di Puskesmas Sentani Kabupaten Jayapura [Stikes Jayapura]. <https://repository.stikesjypr.ac.id/id/eprint/8/>
- Lawford, H., Zurovac, D., O'Reilly, L., Hoibak, S., Cowley, A., Munga, S., Vulule, J., Juma, E., Snow, R. W., & Allan, R. (2011). Adherence to Prescribed Artemisinin-Based Combination Therapy in Garissa and Bunyala districts, Kenya. *Malaria Journal*, 10(1), 281. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-281>
- Lemma, H., Löfgren, C., & San Sebastian, M. (2011). Adherence to A Six-Dose Regimen of Artemether-Lumefantrine Among Uncomplicated Plasmodium Falciparum Patients in the Tigray Region, Ethiopia. *Malaria Journal*, 10. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-349>
- Mace, K. E., Mwandama, D., Jafali, J., Luka, M., Filler, S. J., Sande, J., Ali, D., Kachur, S. P., Mathanga, D. P., & Skarbinski, J. (2011). Adherence to Treatment with Artemether-Lumefantrine for Uncomplicated Malaria in Rural Malawi. *Clinical Infectious Diseases*, 53(8), 772–779. <https://doi.org/10.1093/cid/cir498>
- Ogolla, J. O., Ayaya, S. O., & Otieno, C. A. (2013). Levels of Adherence to Coartem® In the Routine Treatment of

- Uncomplicated Malaria in Children Aged Below Five Years, in Kenya. In *Iranian J Publ Health* (Vol. 42, Issue 2). <http://ijph.tums.ac.ir>
- Pratiwi, V. D., Hendra, P., & Virginia, D. M. (2024). Ketaatan Terapi Antihipertensi dengan Terkontrolnya Tekanan Darah pada Pasien Hipertensi Komorbid DM Tipe2 di Puskesmas Kabupaten Sleman. *Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan Dr. Soetomo*, 10(1).
- Rahmalia, A., Poespoprodjo, J. R., Landuwulang, C. U. R., Ronse, M., Kenangalem, E., Burdam, F. H., Thriemer, K., Devine, A., Price, R. N., Peeters Grietens, K., Ley, B., & Gryseels, C. (2023). Adherence to 14-Day Radical Cure for *Plasmodium Vivax* Malaria in Papua, Indonesia: A Mixed-Methods Study. *Malaria Journal*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04578-3>
- Shafira, I. D., & Krisanti, I. G. (2020). Faktor-Faktor Kepatuhan Minum Obat pada Penderita Malaria Vivax di Puskesmas Hanura Kabupaten Pesawaran. *Jurnal Analis Kesehatan*, 8(2), 53. <https://doi.org/10.26630/jak.v8i2.1863>
- Snyder, H. (2019). Literature Review as a Research Methodology: an Overview and Guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Suharmanto. (2024). Persepsi Kerentanan Berhubungan Dengan Perilaku Patuh Terhadap Pengobatan Malaria. *Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 14(3), 983–988. <http://journal.stikeskendal.ac.id/index.php/PSKM>
- Weni, A. D. D., Fitriah, Nenu, M. B. S., Tory, M. V., Andajani, S., & Basuki, S. (2019). Pengaruh Faktor Pendidikan Terhadap Akses dan Kepatuhan Pengobatan Malaria Di Kabupaten Sikka Tahun 2018. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah*, 139–144.
- Wuryanto, M. A. (2008). Tingkat Kepatuhan Penderita Malaria Vivax Dalam Minum Obat Serta Faktor yang Mempengaruhinya Studi Pada Penderita Malaria Vivax Di Kabupaten Banjarnegara Tahun 2005. *Jurnal Promosi Kesehatan Indonesia*, 3(1), 24–30.
- Yakasai, A. M., Hamza, M., Dalhat, M. M., Bello, M., Gadanya, M. A., Yaqub, Z. M., Ibrahim, D. A., & Hassan-Hanga, F. (2015). Adherence to Artemisinin-Based Combination Therapy for the Treatment of Uncomplicated Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Journal of Tropical Medicine* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/189232>

Potensi Antidepresan Ekstrak Dan Fraksi Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) pada Mencit Putih Jantan

Sri Ayu Ningsih¹, Dwi Ningsih¹ dan Mamik Ponco Rahayu¹

¹ Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongso, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah, 5712

Reception date of the manuscript: 17 Maret 2024

Acceptance date of the manuscript: 08 Desember 2024

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— The intolerability side effect of synthetic antidepressant reduced adherence and trigger recurrent depression episodes. Herbal medicine had known have good tolerability and safety. Celery had been widely cultivated and consumed in Indonesia. Celery which contains flavonoid, alkaloid, and terpenoid which is suspected to have activity as an antidepressants herbal medicine. This study was aimed to determine antidepressant potential of celery leaves extract and fraction. Celery leaves extract (CLE) obtained by maceration used ethanol 70 %. Celery leaves fraction obtained by partition with n-hexane, ethyl acetate, and water. This research used 32 mices divided into eight groups which is positive control (fluoxetine 2.9 mg/kgBW), negative control (natrium carboxy methylcellulose (Na-CMC) suspension), three groups extract, and three groups fraction (n-hexane, ethyl acetate, and water) of celery leaves. Variation dose of CLE was 150, 200, and 250 mg/kgBW. Chronic Mild Stress (CMS) given as stressor induction. Decrease duration of Immobility Time (IT) and grooming obtained from Forced Swimming Test (FST) method. CLE 150 mg/kgBW was the effective dose. Celery leaves extract and fractions decreased the duration of IT and grooming. Fraction of ethyl acetate 7.99 mg/kgBW was the most active fraction had antidepressant effect as same as fluoxetine 2.9 mg/kgBW. Celery leaves extract and fraction have potentiation as antidepressant

Keywords—*Celery leaves, antidepressant, fraction, immobility time*

Abstrak— Intoleransi efek samping antidepresan sintetis menurunkan kepatuhan dan memicu episode depresi berulang. Obat herbal diketahui memiliki tolerabilitas dan keamanan yang baik. Seledri telah banyak dibudidayakan dan dikonsumsi di Indonesia. Seledri mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, dan terpenoid yang diduga memiliki aktivitas antidepresan berbahan alam. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi antidepresan ekstrak dan fraksi daun seledri. Ekstrak daun seledri (EDS) diperoleh melalui maserasi dengan etanol 70 %. Fraksi daun seledri diperoleh melalui partisi dengan pelarut *n*-heksana, etil asetat, dan air. Penelitian ini menggunakan 32 mencit dalam delapan kelompok perlakuan yaitu kontrol positif (fluoxetine 2,9 mg/kgBB), kontrol negatif (suspensi natrium carboxy methylcellulose (Na-CMC)), tiga kelompok ekstrak, dan tiga kelompok fraksi (fraksi *n*-heksana, etil asetat, dan air) daun seledri. Variasi dosis EDS yang digunakan ialah 150, 200, dan 250 mg/kgBB. Induksi stresor yang diberikan yaitu *Chronic Mild Stress* (CMS). Data penurunan durasi *Immobility Time* (IT) dan *grooming* diperoleh melalui metode *Forced Swimming Test* (FST). EDS 150 mg/kgBB adalah dosis efektif ekstrak. Ekstrak dan fraksi daun seledri mampu menurunkan durasi IT dan *grooming*. Fraksi etil asetat 7,99 mg/kgBB merupakan fraksi teraktif yang memiliki efek antidepresan setara dengan fluoxetine 2,9 mg/kgBB. Ekstrak dan fraksi daun seledri berpotensi sebagai antidepresan.

Kata Kunci—*daun seledri, antidepresan, fraksi, immobility time*

1. PENDAHULUAN

Prevalensi depresi akibat pandemi *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) meningkat tujuh kali lipat (Bueno-Notivol *et al.*, 2021). Data swaperiksa *Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia* (PDSKJI) tahun 2020 menunjukkan terdapat 62-67 % kasus depresi, mayoritas penderita depresi di Indonesia berusia 17-29 tahun dan >60 tahun (PDSKJI, 2020). Keterbatasan beraktivitas, tuntutan pekerjaan, dan kondisi ekonomi yang tidak stabil akibat pandemi

merupakan faktor pencetus depresi dan kecemasan (Rosita, 2021).

Obat antidepresan sintetis seperti golongan trisiklik, *mono amin oksidase inhibitor* (MAOI), dan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) memiliki efek samping seperti mulut kering, otot kaku, gangguan pencernaan, dan pernafasan, gelisah, mengantuk, dan aritmia (Adelina, 2013). Hal tersebut menyebabkan ketidaknyamanan dan ketidakpatuhan terapi, kemudian terjadi kegagalan terapi hingga akhirnya memicu episode depresi berulang (Valvassori *et al.*, 2017). Pengobatan herbal adalah alternatif untuk mengatasi depresi dengan tolerabilitas dan keamanan yang lebih baik serta risiko efek samping yang lebih rendah (Suhendy *et al.*, 2018). Per-

Penulis koresponden: Ningsih, sayu37362@gmail.com

sepsi masyarakat Indonesia terhadap obat herbal cukup baik dalam mengatasi masalah kesehatan (Adiyasa dan Meiyanti, 2021), sehingga pengembangan antidepresan berbahan alam memiliki prospek yang baik.

Daun seledri (*Apium graveolens L.*) merupakan tanaman yang sering dibudidayakan dan dikonsumsi sebagai bahan penyedap makanan. Ekstrak seledri mengandung senyawa flavonoid, steroid, glikosida, alkaloid, furokumarin, sesquiterpen, dan minyak esensial yang berfungsi sebagai agen neuroprotektif (Khairullah et al., 2021). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak metanol biji seledri memiliki aktivitas antidepresan pada dosis 100 dan 200 mg/kgBB. Flavonoid, alkaloid, dan terpenoid adalah golongan senyawa yang diduga bertanggung jawab atas aktivitas antidepresan (Desu dan Sivaramakrishna, 2012). Ketersediaan bahan baku berupa daun pada herba seledri lebih banyak dan mudah diperoleh dibandingkan bagian bijinya. Oleh sebab itu, tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui efek antidepresan ekstrak dan fraksi daun seledri, mengetahui fraksi teraktif daun seledri pada mencit putih jantan dengan metode *forced swimming test (FST)*, serta mengetahui kandungan senyawa dalam fraksi teraktif.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan dan Alat

Alat yang dipakai meliputi peralatan gelas (Pyrex), kain hitam, bejana maserasi, oven (Binder), eksikator, rotary evaporator (IKA RV-10), plat KLT silika GF254 (Merck), chamber, lampu UV 254 dan 366 nm, kain flanel, kertas saring, kapas, corong pisah, sonde oral (OneMed), kandang hewan (LionStar), akuarium ukuran 3x15x2 cm³, kamera digital, stopwatch, spidol hitam. Bahan yang dipakai meliputi daun seledri (*Apium graveolens L.*) yang diperoleh dari Sanden Boyolali, Jawa Tengah, Nopres (fluoxetine 20 mg/tab), NaCMC, etanol 70 %, aquadest, n-heksana, etil asetat, mencit putih jantan galur Swiss Webster diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Universitas Setia Budi. Terpilih 32 ekor mencit sehat dengan berat badan 20-30 gram. Mencit diaklimatisasi selama 7 hari dalam 8 kandang, tiap kandang berisi 4 ekor mencit. Kondisi lingkungan dijaga pada suhu kamar (25-30°C), 12 jam siklus gelap-terang, dan diberi pakan berupa pellet dan aquadest ad libitum.

2.2 Metode

2.2.1 Pengumpulan sampel dan determinasi tanaman

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini ialah daun seledri segar, berwarna hijau, berumur 90-125 hari, tidak busuk atau berlubang, dan bebas dari hama, diperoleh dari petani seledri desa Sanden, kecamatan Selo, Boyolali, Jawa Tengah pada bulan Juni 2022. Determinasi tanaman herba seledri dilakukan di Laboratorium Herbal Materia Medica Batu, Jawa Timur dengan nomor 074/322/102.20-A/2022.

2.2.2 Pembuatan serbuk simplisia

Sebanyak 20 kg herba seledri disortasi untuk diperoleh bagian daunnya, daun seledri dicuci dengan air mengalir, dirajang dan dikering-anginkan di bawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam. Daun yang telah kering kemudian diserbukkan dengan blender lalu diayak dengan ayakan nomor 40. Serbuk disimpan dalam wadah tertutup baik.

2.2.3 Penetapan susut pengeringan serbuk simplisia daun seledri

Sampel yang digunakan yaitu satu gram serbuk daun seledri ditimbang dan diratakan dalam krus porselin yang sudah dipanaskan pada suhu 105°C dan ditara. Sampel dipanaskan dengan kondisi terbuka pada suhu 105°C hingga diperoleh bobot tetap. Sebelum ditimbang, sampel diletakkan dalam eksikator dengan kondisi tertutup hingga mencapai suhu ruang. Penetapan susut pengeringan dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Hasil susut pengeringan serbuk daun seledri dinyatakan dalam satuan persen (Kemenkes RI, 2017).

$$\text{Susut Pengeringan} = \frac{\text{Bobot sebelum pengeringan} - \text{Bobot setelah pengeringan}}{\text{Bobot sebelum pengeringan}} \times 100\% \quad (1)$$

2.2.4 Pembuatan ekstrak daun seledri

Serbuk daun seledri ditimbang kurang lebih 900 gram, lalu dimasukkan pada bejana maserasi dan ditambah pelarut 9 L etanol 70 %. Bejana maserasi sesekali digojok selama 6 jam dan didiamkan selama 18 jam. Filtrat disaring dengan kain flanel dan kertas saring, lalu dilakukan proses remaserasi dengan 4,5 L pelarut dengan prosedur yang sama dengan proses maserasi. Maserat dipekatkan dengan rotary evaporator pada suhu 57°C hingga didapatkan ekstrak kental yang disebut sebagai ekstrak daun seledri (EDS).

2.2.5 Penetapan kadar air ekstrak daun seledri

Kadar air ekstrak daun seledri ditetapkan dengan metode destilasi toluen. Ekstrak ditimbang seksama 20 g ke dalam labu kering kemudian ditambahkan batu didih agar proses pemanasan merata, lalu dimasukkan lebih kurang 200 mL toluen jenuh air kedalam labu. Labu dipanaskan secara hati-hati hingga volume air konstan, kemudian skala air dibaca. Prosedur diulangi sebanyak tiga kali. Hasil kadar air ekstrak daun seledri dinyatakan dalam satuan persen (Kemenkes RI, 2017).

$$\text{Kadar Air} = \frac{\text{Volume air (mL)}}{\text{Bobot sampel (g)}} \times 100\% \quad (2)$$

2.2.6 Pembuatan fraksi daun seledri

Sebanyak sepuluh gram EDS ditimbang, dilarutkan dengan 10 mL etanol 70 % lalu ditambah aquadest 75 mL. Campuran disaring, dimasukkan ke dalam corong pisah, lalu dipartisi dengan 75 mL n-heksana dan 75 mL etil asetat. Partisi tiap pelarut dilakukan sebanyak tiga kali. Fase n-heksana dipekatkan dengan rotary evaporator disebut fraksi n-heksana (FH), residu dipartisi dengan etil asetat. Fase etil asetat dipekatkan dengan rotary evaporator disebut fraksi etil asetat (FEA). Sisa fraksi diuapkan di atas waterbath disebut fraksi air (FA). Proses fraksinasi diulangi tiga kali (Suhendy et al., 2018).

2.2.7 Skrining fitokimia ekstrak dan fraksi daun seledri

Identifikasi kandungan senyawa ekstrak daun seledri dilakukan dengan metode tabung pada senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid/triterpenoid. Keberadaan senyawa ditandai dengan perubahan warna, adanya cincin, endapan, atau busa yang konstan. Identifikasi senyawa fraksi daun seledri dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) pada golongan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid/triterpenoid, dan minyak atsiri. Keberadaan senyawa ditandai dengan adanya bercak yang memiliki nilai R_f dan/atau warna sama dengan baku (Anggreany et al., 2020).

2.2.8 Pembuatan sediaan uji

Sebanyak setengah gram Na-CMC ditimbang lalu dikombinasikan dengan aquadest panas hingga terbentuk massa transparan, diencerkan dengan aquadest hingga 100 mL, diperoleh konsentrasi 0,5 % yang digunakan sebagai kontrol negatif. Satu kaplet fluoxetine 20 mg digerus dan ditambahkan suspensi Na-CMC sampai homogen lalu dicukupkan dengan aquadest hingga 50 mL, diperoleh konsentrasi 0,04 % yang digunakan sebagai kontrol positif. Satu gram EDS dan FA ditimbang dan ditambahkan suspensi Na-CMC sampai homogen lalu dicukupkan dengan aquadest hingga 100 mL, diperoleh konsentrasi 1 %. Seratus mg FH dan FEA ditimbang lalu ditambahkan suspensi Na-CMC sampai homogen dan dicukupkan dengan aquadest hingga 100 mL, diperoleh konsentrasi 0,1 % (Simorangkir et al., 2021).

2.2.9 Pengelompokan dan perlakuan hewan uji

Chronic Mild Stress (CMS) diberikan pada mencit yang sudah diaklimatisasi sebagai induksi stresor selama satu minggu berupa pengurangan pakan, guncangan kandang, pemberian suara kucing, dan pengotoran kandang. Hewan uji sejumlah 32 ekor mencit jantan dibagi ke dalam 8 kelompok sebagai berikut:

- **Kelompok I:** Kontrol negatif *CMC-Na* 0,5 %
- **Kelompok II:** Kontrol positif fluoxetin 0,04 %
- **Kelompok III:** *EDS* dosis 150 mg/kgBB
- **Kelompok IV:** *EDS* dosis 200 mg/kgBB
- **Kelompok V:** *EDS* dosis 250 mg/kgBB
- **Kelompok VI:** *FH* dosis 6,64 mg/kgBB
- **Kelompok VII:** *FEA* dosis 7,99 mg/kgBB
- **Kelompok VIII:** *FA* dosis 113,99 mg/kgBB

Metode pengujian antidepresan yang digunakan adalah *forced swimming test (FST)*, yaitu mencit direnangkan selama 6 menit; 2 menit pertama dianggap sebagai waktu adaptasi dan 4 menit terakhir dianggap sebagai waktu uji sebenarnya. Parameter yang diamati yaitu durasi *immobility time (IT)* selama 4 menit terakhir (Valvassori et al., 2017) dan durasi *grooming* (perilaku depresi) selama 5 menit setelah direnangkan paksaan.

IT dihitung ketika mencit tidak menggerakkan tubuhnya selain berusaha agar kepalanya tetap di atas air. *Grooming* dihitung ketika mencit menjilat, meraba, mengendus kaki, muka, dan bagian tubuh lainnya. Data yang digunakan adalah data sebelum pemberian larutan uji dan data sesudah pemberian larutan uji selama satu minggu.

2.2.10 Penentuan dosis efektif ekstrak daun seledri

Penentuan dosis efektif EDS dilakukan terhadap kelompok I-V guna memastikan dosis efektif EDS dengan variasi dosis 150, 200, dan 250 mg/kgBB. Sebelum perlakuan dilakukan uji FST untuk memperoleh data T_0 . Satu jam setelah pemberian larutan uji dilakukan uji FST dan diperoleh data durasi IT dan perilaku depresi (T_1).

$$\text{Dosis Fraksi} = \frac{\text{Bobot fraksi (g)}}{\text{Bobot ekstrak untuk fraksinasi (g)}} \times \text{Dosis efektif EDS} \quad (3)$$

2.2.11 Penentuan dosis efektif fraksi daun seledri

Penentuan dosis fraksi daun seledri dihitung dengan cara bobot fraksi dibagi dengan bobot ekstrak yang digunakan untuk fraksinasi dikali dosis efektif EDS. Pengambilan data sebelum perlakuan dilakukan terhadap kelompok I-VIII sesudah induksi CMS untuk memperoleh data T_0 . Pengujian efek antidepresan fraksi daun seledri dilakukan pada kelompok I-III dan VI-VIII setelah diberikan larutan uji selama satu minggu. Pada hari ke-7, diberikan jeda 1 jam dengan pemberian larutan uji lalu dilakukan uji FST dan diperoleh data sesudah perlakuan (T_1).

2.3 Analisis data

Data durasi *immobility time* dinyatakan sebagai % IT . Data perilaku depresi sebelum dan sesudah perlakuan dihitung selisihnya. Kedua data tersebut dianalisis menggunakan software SPSS versi 26 dengan uji Saphiro-Wilk test dan Levene Test untuk melihat normalitas distribusi dan homogenitas data. Kemudian data dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA dengan taraf kepercayaan 95 %, untuk melihat perbedaan rata-rata antara efek antidepresan dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Terakhir, untuk menentukan kelompok perlakuan terbaik yang dapat memberikan efek antidepresan sebanding dengan kontrol positif dilakukan uji posthoc Tukey.

$$IT = \frac{T_0 - T_1}{T_0} \times 100\% \quad (4)$$

Keterangan:

- IT : *Immobility time*
- T_0 : Durasi *immobility* sebelum pemberian sediaan uji
- T_1 : Durasi *immobility* sesudah pemberian sediaan uji

3. HASIL

3.1 Hasil Pembuatan Serbuk Simplisia Daun Seledri

Serbuk simplisia daun seledri diperoleh dari 20 kg herba seledri segar yang diproses sedemikian rupa hingga diperoleh 5.437 gram daun seledri segar. Daun seledri segar tersebut dikeringanginkan sehingga diperoleh daun seledri kering sebanyak 993 gram, yang kemudian diserbuk dan dihaluskan menjadi serbuk daun seledri sebesar 987 gram.

3.2 Hasil Penetapan Susut Pengeringan Serbuk Daun Seledri

Tabel berikut merupakan hasil dari penetapan susut pengeringan serbuk daun seledri sesuai dengan metode yang tertera dalam *Formularium Herbal Indonesia* edisi II.

3.3 Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Seledri

Ekstrak daun seledri diperoleh dari 900 gram serbuk daun seledri yang dimaserasi dengan etanol 70 %, sehingga diperoleh ekstrak kental sebanyak 338 gram.

3.4 Hasil Penetapan Kadar Air Ekstrak Daun Seledri

Tabel berikut merupakan hasil dari penetapan kadar air ekstrak daun seledri sesuai dengan metode yang tertera dalam *Formularium Herbal Indonesia* edisi II.

3.5 Hasil Fraksi Daun Seledri

Tabel berikut merupakan hasil fraksinasi dari 30,465 gram ekstrak daun seledri dengan tiga pelarut yang memiliki polaritas berbeda yaitu *n-heksana*, etil asetat, dan air.

TABEL 1: HASIL SUSUT PENGERINGAN SERBUK DAUN SELEDRI

Replikasi	Bobot serbuk sebelum pengeringan (g)	Bobot serbuk sesudah pengeringan (g)	Susut pengeringan (% b/b)
1	1,003	0,909	9,312
2	1,002	0,907	9,458
3	1,004	0,910	9,425
Rata-rata ± SD	1,003 ± 0,001	0,909 ± 0,001	9,398 ± 0,077

TABEL 2: HASIL PENETAPAN KADAR AIR EKSTRAK DAUN SELEDRI

Replikasi	Bobot ekstrak (g)	Volume air (mL)	Kadar air (% b/v)
1	19,762	1,7	8,60
2	20,068	1,9	9,47
3	20,820	2,1	10,09
Rata-rata ± SD	20,22 ± 0,54	1,90 ± 0,20	9,39 ± 0,75

TABEL 3: HASIL FRAKSINASI EKSTRAK DAUN SELEDRI

Bobot EDS (g)	Fraksi	Bobot (g)	Rendemen (% b/b)
30,465	<i>n-heksana</i>	1,349	4,428
	Etil asetat	1,622	5,324
	Air	23,153	75,998
Total		26,124	85,751

TABEL 4: HASIL SKRINING FITOKIMIA EKSTRAK DAUN SELEDRI DENGAN UJI TABUNG

Golongan Senyawa	Pereaksi	Hasil Uji	Pustaka (Anggreany et al., 2020)	Keterangan
Alkaloid	Bouchardat	Endapan coklat	Endapan coklat keunguan	+
	Dragendorff	Endapan jingga kecoklatan	Endapan jingga hingga merah	+
	Mayer	Endapan merah	Endapan jingga kekuningan lalu menjadi merah	+
Flavonoid	Sitroborat	Merah pada lapisan amil alkohol	Larutan berwarna jingga-merah pada lapisan alkohol	+
Tanin	FeCl ₃	Hijau	Endapan biru, biru kehitaman, atau hijau	+
Saponin	Forth	Busa kontan	Busa konstan setelah penambahan HCl	+
Steroid dan Triterpenoid	Lieberman-Burchard	Cincin merah kecoklatan	Steroid: cincin biru kehijauan	-
			Triterpenoid: cincin merah kecoklatan	+

Keterangan: Tanda (+) = Terdeteksi; Tanda (-) = Tidak terdeteksi.

3.6 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Seledri

Tabel 4 merupakan hasil skrining fitokimia ekstrak daun seledri secara kualitatif dengan uji tabung untuk mengetahui golongan senyawa dalam ekstrak tersebut.

Tabel 5 merupakan hasil skrining fitokimia fraksi *n-heksana*, etil asetat, dan air daun seledri secara kualitatif dengan metode *KLT*.

3.7 Hasil Penentuan Dosis Efektif Ekstrak Daun Seledri

Penentuan dosis efektif ekstrak daun seledri dilihat dari penurunan persen *immobility time* (*IT*) pada Tabel 6 dan selisih durasi perilaku depresi (*grooming*) mencit pada Tabel 7.

3.8 Pengujian Antidepresan Fraksi Daun Seledri

Berikut hasil pengujian antidepresan fraksi daun seledri berdasarkan parameter penurunan persen *immobility time* (Tabel 8) dan selisih durasi perilaku depresi (*grooming*) pada mencit (Tabel 9).

4. PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Serbuk Simplisia Daun Seledri

Penelitian ini telah mendapatkan kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan nomor 629/V/HREC/2022. Daun seledri basah yang telah disortasi dari 20 kg herba seledri adalah 5.437 gram. Proses sortasi bertujuan untuk memisahkan bagian daun dengan bagian tanaman lain dan menghilangkan kotoran serta memisahkan tanaman lain yang tidak sengaja tercampur saat pengumpulan bahan. Daun seledri dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran atau tanah yang masih menempel, perajangan dilakukan untuk mempercepat proses pengeringan (Istriningsih et al., 2018).

Pengeringan dilakukan dengan bantuan sinar matahari ditutupi kain hitam selama 3 hari agar reaksi enzimatis dalam daun berhenti sehingga senyawa kimia yang terkandung di dalamnya tidak terdegradasi menjadi senyawa lain dan mengurangi kadar air sehingga tidak mudah ditumbuhi mikroba (Dewi dan Rahmawati, 2021). Daun seledri kering yang diperoleh sebesar 993 gram kemudian diserbuk dan diayak untuk mengurangi volume penyimpanan dan memperluas area permukaan yang kontak dengan pelarut pada proses ekstraksi. Serbuk daun seledri yang diperoleh sebesar 987 gram.



TABEL 5: HASIL SKRINING FITOKIMIA FRAKSI DAUN SELEDRI DENGAN KLT

Golongan Senyawa	Fase Gerak	Pereaksi	Hasil Setelah Disemprot					Kesimpulan
			Visual	254 nm	366 nm	FH	FEA	FA
Alkaloid	Toluen dan etil asetat (7:3)	Dragendorff	Jingga	Meredam	Gelap	+ (Rf 0,82)	+ (Rf 0,14)	-
Flavonoid	Toluen, etil asetat, dan asam format (7:2,5:0,5)	Sitroborat	Hijau muda	Meredam	Fluoresensi hijau keku-ningan	-	+ (Rf 0,16)	-
Tanin	<i>n</i> -butanol, aquadest, dan asam asetat (4:5:1)	FeCl ₃	Biru	Meredam	Hitam	-	-	+ (Rf 0,4)
Saponin	Kloroform, me- tanol, dan aqua- dest (10:6:1)	Anisaldehyd- asam kehit- sulfat man	Coklat	Meredam	Ungu ke- merahan	-	-	+ (Rf 0,76; 0,88)
Steroid dan Tri- terpenoid	<i>n</i> -heksana dan etil asetat (7:3)	Liebermann- Burchard	Ungu kehit- man	-	Hijau	+ (Rf 0,24)	-	-
Minyak Atsiri	<i>n</i> -heksana dan etil asetat (9:1)	Anisaldehyd- asam sulfat	Ungu	Meredam	Berfluoresensi biru	+ (Rf 0,36; 0,72)	-	-

Keterangan: Tanda (+) = Terdeteksi; Tanda (-) = Tidak terdeteksi.

TABEL 6: PENURUNAN PERSEN IMMOBILITY TIME DALAM PENENTUAN DOSIS EFEKTIF EKSTRAK DAUN SELEDRI

No	Kelompok Perlakuan	Penurunan Immobility Time (%) ± SD
1	Kontrol negatif	2,9 ± 1,36 ^b
2	Kontrol positif 2,6 mg/kgBB	15,2 ± 6,44 ^a
3	EDS 150 mg/kgBB	14,21 ± 6,44 ^a
4	EDS 200 mg/kgBB	12,34 ± 4,20 ^{ab}
5	EDS 250 mg/kgBB	8,08 ± 1,22 ^{ab}

Keterangan: ^a = berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC ; ^b = berbeda signifikan dengan kontrol positif fluoxetine; EDS = Ekstrak daun seledri.

TABEL 7: SELISIH DURASI PERILAKU DEPRESI DALAM PENENTUAN DOSIS EFEKTIF EKSTRAK DAUN SELEDRI

No	Kelompok Perlakuan	Selisih Durasi Perilaku Depresi (detik) ± SD
1	Kontrol negatif	0,67 ± 8,50 ^b
2	Kontrol positif 2,6 mg/kgBB	22,67 ± 3,51 ^a
3	EDS 150 mg/kgBB	20,33 ± 4,93 ^a
4	EDS 200 mg/kgBB	19,33 ± 4,73 ^a
5	EDS 250 mg/kgBB	11,33 ± 4,16 ^{ab}

Keterangan: ^a = berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC ; ^b = berbeda signifikan dengan kontrol positif fluoxetine; EDS = Ekstrak daun seledri.

TABEL 8: PENURUNAN PERSEN IMMOBILITY TIME PENGUJIAN ANTIDEPRESAN FRAKSI DAUN SELEDRI

No	Kelompok Perlakuan	Penurunan Immobility Time (%) ± SD
1	Kontrol negatif	6,69 ± 6,67 ^b
2	Kontrol positif 2,6 mg/kgBB	65,57 ± 4,81 ^a
3	EDS 150 mg/kgBB	39,50 ± 12,34 ^{ab}
4	FH 6,64 mg/kgBB	46,13 ± 12,40 ^{ab}
5	FEA 7,99 mg/kgBB	61,83 ± 14,61 ^a
6	FA 113,99 mg/kgBB	23,25 ± 11,71 ^{ab}

Keterangan: ^a = berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC ; ^b = berbeda signifikan dengan kontrol positif fluoxetine; EDS = Ekstrak daun seledri; FH = Fraksi *n*-heksana daun seledri; FEA = Fraksi etil asetat daun seledri; FA = Fraksi air daun seledri.

TABEL 9: SELISIH DURASI PERILAKU DEPRESI PENGUJIAN ANTIDEPRESAN FRAKSI DAUN SELEDRI

No	Kelompok Perlakuan	Selisih Durasi Perilaku Depresi (detik) $\pm$ SD
1	Kontrol negatif	12,67 $\pm$ 10,60 ^b
2	Kontrol positif 2,6 mg/kgBB	39,33 $\pm$ 13,50 ^a
3	EDS 150 mg/kgBB	23,00 $\pm$ 5,29 ^{ab}
4	FH 6,64 mg/kgBB	23,00 $\pm$ 2,00 ^{ab}
5	FEA 7,99 mg/kgBB	37,00 $\pm$ 3,00 ^a
6	FA 113,99 mg/kgBB	22,33 $\pm$ 2,52 ^{ab}

Keterangan: ^a = berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC; ^b = berbeda signifikan dengan kontrol positif fluoxetine; EDS = Ekstrak daun seledri; FH = Fraksi *n*-heksana daun seledri; FEA = Fraksi etil asetat daun seledri; FA = Fraksi air daun seledri.

4.2 Penetapan Susut Pengerinan Serbuk Daun Seledri

Susut pengerinan termasuk dalam salah satu parameter standardisasi non spesifik yang dilakukan untuk memberikan batasan maksimal atau *range* terkait banyaknya senyawa yang hilang selama proses pengerinan (Depkes, 2000). Persentase susut pengerinan menandakan kelembaban serbuk, semakin tinggi nilai susut pengerinan maka semakin tinggi pula kelembaban serbuk tersebut sehingga rentan terjadi kerusakan akibat pertumbuhan mikroba. Berdasarkan hasil penetapan susut pengerinan serbuk daun seledri pada Tabel 1, hasil rata-rata susut pengerinan serbuk daun seledri adalah 9,3985% setelah 4 kali pengerinan dengan interval 1 jam. Nilai tersebut menunjukkan bahwa serbuk daun seledri memiliki nilai susut pengerinan yang baik karena telah memenuhi persyaratan umum yang telah ditetapkan yaitu kurang dari 10% (Kemenkes RI, 2017).

4.3 Pembuatan Ekstrak Daun Seledri

Ekstrak daun seledri dari 900 gram serbuk daun seledri yang dimaserasi dengan etanol 70% adalah 338 gram, sehingga diperoleh rendemen 37,56%. Pelarut yang digunakan bersifat universal, artinya mampu menarik hampir semua jenis senyawa baik yang bersifat non polar, semi polar, dan polar. Ekstrak daun seledri yang diperoleh memiliki konsistensi kental, berwarna hijau tua kehitaman, rasa dan bau khas. Karakteristik dan hasil rendemen ekstrak daun seledri sesuai dengan persyaratan yang tertera dalam *Farmakope Herbal Indonesia (FHI)* Edisi II yaitu tidak kurang dari 24,6% (Kemenkes RI, 2017).

4.4 Penetapan Kadar Air Ekstrak Daun Seledri

Kadar air merupakan salah satu parameter standardisasi non spesifik yang dilakukan untuk memberikan batasan minimal atau *range* terkait banyaknya kandungan air dalam bahan. *Range* maksimal yang diperbolehkan berhubungan dengan kemurnian dan kontaminasi dalam bahan (Depkes, 2000). Hasil penetapan kadar air EDS data dilihat pada Tabel 2. Hasil rata-rata kadar air EDS adalah 9,39%. Nilai tersebut sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan dalam *FHI* edisi II, kadar air ekstrak kental daun seledri adalah kurang dari 10% (Kemenkes RI, 2017). Kadar air lebih dari 10% dapat menyebabkan degradasi kandungan senyawa akibat adanya reaksi enzimatis sehingga stabilitas ekstrak dapat berkurang dan mempercepat kerusakan ekstrak karena mudah ditumbuhi mikroba (Dewi dan Rahmawati, 2021).

4.5 Fraksi Daun Seledri

Fraksinasi dilakukan untuk memisahkan senyawa dalam ekstrak daun seledri berdasarkan polaritasnya, meningkatkan kadar zat aktif, mengeliminasi zat *ballast*, dan senyawa pengotor lainnya. Penggunaan pelarut berdasarkan peningkatan polaritas suatu senyawa, mulai dari non polar seperti *n*-heksana, semi polar seperti etil asetat, dan polar seperti air (Abubakar dan Haque, 2020).

Berdasarkan Tabel 3, dapat diketahui bahwa daun seledri lebih banyak mengandung senyawa yang bersifat polar, sedangkan senyawa semi polar dan non polar yang terkandung dalam ekstrak daun seledri hanya sebagian kecil (<10%). Fraksi *n*-heksana (FH) berwarna coklat tua, fraksi etil asetat (FEA) berwarna hijau kecoklatan, sedangkan fraksi air (FA) berwarna coklat kehitaman. Ketiga fraksi daun seledri tersebut memiliki bau yang khas.

4.6 Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Seledri

4.6.1 Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Seledri

Hasil identifikasi kandungan senyawa secara kualitatif dalam ekstrak daun seledri menggunakan uji tabung dapat dilihat pada Tabel 4. Berdasarkan uji tabung yang telah dilakukan, ekstrak daun seledri mengandung senyawa yang cukup kompleks antara lain alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian (Khairullah et al., 2021) dan (Natsir et al., 2019) bahwa daun seledri mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid.

4.6.2 Skrining Fitokimia Fraksi Daun Seledri

Hasil identifikasi kandungan senyawa secara kualitatif pada fraksi *n*-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air daun seledri dengan KLT dapat dilihat pada Tabel 5. Proses fraksinasi memisahkan senyawa berdasarkan polaritasnya, dimana senyawa non polar seperti minyak atsiri dan steroid/triterpenoid tertarik dalam fraksi *n*-heksana, senyawa semi polar seperti flavonoid dan alkaloid tertarik dalam fraksi etil asetat, senyawa polar seperti tanin dan saponin terdapat dalam fraksi air. Keberadaan senyawa alkaloid pada fraksi non polar dapat terjadi akibat konstituen pada struktur senyawa yang menyebabkan perbedaan sifat polaritas (Jannah et al., 2020).

4.7 Penentuan dosis efektif ekstrak daun seledri

Chronic mild stress (CMS) atau paparan stres kronis yang diberikan selama satu minggu berupa pengurangan pakan selama 12 jam, pengotoran kandang, guncangan kandang, dan pemberian suara kucing dapat meningkatkan aktivitas loko-

motorik mencit putih jantan seperti *climbing*, *grooming*, dan *rearing* yang menandakan kecemasan pada hewan uji yang diamati secara visual selama masa induksi stresor (Casarrubea et al., 2015). Perubahan perilaku akibat CMS tersebut serupa dengan kondisi depresi pada manusia (Willner, 2017).

Penentuan dosis efektif dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui dosis EDS yang mampu memberikan efek antidepresan setara atau lebih baik dari *fluoxetine* sebagai kontrol positif dan memastikan efikasi ekstrak daun seledri yang dipengaruhi oleh mutu ekstrak. Mutu ekstrak dipengaruhi faktor biologi (spesies, waktu panen, daerah asal, bagian yang digunakan) dan kimia (jenis dan jumlah kandungan senyawa, metode, alat, dan pelarut untuk ekstraksi) (Depkes, 2000).

Berdasarkan Tabel 6, dapat diketahui bahwa penurunan *IT* kelompok kontrol negatif yang diberikan suspensi Na-CMC paling rendah dibandingkan kelompok perlakuan lain, sedangkan kelompok EDS dosis 150 mg/kgBB memiliki efek setara dengan kelompok kontrol positif yang diberikan *fluoxetine* 2,9 mg/kgBB selama satu hari. Kelompok ekstrak daun seledri memiliki nilai penurunan persen *IT* lebih tinggi dibanding kelompok kontrol negatif. Semakin tinggi penurunan persen *IT* artinya semakin besar potensi antidepresan suatu senyawa (Shahrani et al., 2019).

Berdasarkan Tabel 7, dapat diketahui bahwa selisih durasi perilaku kelompok kontrol negatif paling rendah dibandingkan kelompok perlakuan lain, sedangkan kelompok EDS dosis 150 dan 200 mg/kgBB memiliki efek yang setara dengan kelompok kontrol positif *fluoxetine* 2,9 mg/kgBB yang diberikan selama satu hari. Penurunan durasi perilaku depresi seperti *grooming* menggambarkan peningkatan regulasi neurotransmitter penyebab depresi (Shahrani et al., 2019). Ekstrak daun seledri dosis 150 mg/kgBB mampu menurunkan durasi *IT* dan perilaku depresi setara dengan kelompok kontrol positif, sehingga ditetapkan sebagai dosis efektif. Penelitian dilanjutkan menggunakan dosis efektif EDS yaitu 150 mg/kgBB dan fraksi daun seledri dengan dosis setara EDS 150 mg/kgBB selama tujuh hari atau satu minggu.

4.8 Pengujian antidepresan fraksi daun seledri

Pengujian antidepresan dilakukan pada enam kelompok yaitu kelompok kontrol positif, kontrol negatif, dosis efektif EDS (150 mg/kgBB), fraksi *n-heksana*, etil asetat, dan air daun seledri yang diberikan larutan uji secara *per oral* selama tujuh hari sesuai dengan dosis masing-masing larutan uji. Pemberian larutan uji menggunakan sonde oral dengan frekuensi pemberian sekali sehari. Volume pemberian yang diberikan antara 0,1–1,0 mL.

Tabel 8 dan 9 di atas menunjukkan bahwa setelah tujuh hari pemberian sediaan uji, kelompok kontrol negatif memiliki persen penurunan *IT* dan selisih durasi perilaku depresi paling rendah dibandingkan kelompok lain. Pada uji *One Way ANOVA*, nilai $p < 0,05$ yaitu 0,009, artinya terdapat perbedaan signifikan pada hewan uji sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji. Pemberian ekstrak daun seledri dosis 150 mg/kgBB, fraksi *n-heksana* dosis 6,64 mg/kgBB, dan fraksi air 113,99 mg/kgBB mampu menurunkan durasi *IT* dan durasi perilaku depresi lebih baik dibandingkan kelompok kontrol negatif, namun lebih rendah dibandingkan kelompok fraksi etil asetat dosis 7,99 mg/kgBB. Kelompok fraksi etil asetat memiliki nilai persen penurunan *IT* dan selisih durasi perilaku depresi mendekati kelompok kontrol positif, ser-

ta keduanya tidak berbeda signifikan. Artinya fraksi etil asetat dosis 7,99 mg/kgBB memiliki potensi antidepresan setara dengan *fluoxetine* 2,6 mg/kgBB yang diberikan selama tujuh hari.

Fraksi etil asetat 7,99 mg/kgBB merupakan fraksi teraktif karena memberikan efek antidepresan yang setara dengan kontrol positif yaitu *fluoxetine* 2,6 mg/kgBB. Hal tersebut terjadi karena adanya senyawa metabolit sekunder daun seledri yang diduga berperan dalam efek antidepresan seperti flavonoid dan alkaloid (Desu dan Sivaramakrishna, 2012). Efek antidepresan ekstrak dan fraksi daun seledri cenderung sama dengan obat golongan *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)* yaitu mengurangi durasi *IT* (Belovicova et al., 2017). Hasil *KLT* menunjukkan bahwa fraksi etil asetat mengandung senyawa flavonoid dan alkaloid yang diduga bekerja secara sinergis pada aktivitas antidepresan, sehingga efek antidepresan fraksi etil asetat lebih baik dibandingkan fraksi lain. Mekanisme aksi antidepresan flavonoid yang terkandung dalam seledri seperti *apigenin* (Nabavi et al., 2018), *luteolin*, dan *kaempferol* (Kooti dan Daraei, 2017) diduga dengan menghambat enzim *monoamin oksidase (MAO)* dan mencegah neuroinflamasi akibat stres oksidatif sehingga kadar neurotransmitter serta *brain-derived neurotrophic factor* tetap seimbang (Nabavi et al., 2018). Alkaloid dapat bekerja sebagai antidepresan dengan beberapa mekanisme aksi seperti menghambat fungsi enzim *MAO*, mempengaruhi reseptor serotonergik, noradrenergik, dan dopaminergik, dan menghambat ambilan 5-HT (Perviz et al., 2016). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Suhendy et al. (2018) daun selasih dapat memberikan efek antidepresan pada mencit. Diketahui bahwa fraksi etil asetat daun selasih 50 mg/kgBB mampu memberikan efek antidepresan setara dengan *fluoxetine* 2,6 mg/kgBB. Artinya fraksi etil asetat daun seledri dengan dosis 7,99 mg/kgBB memiliki efek antidepresan yang lebih baik dibandingkan fraksi etil asetat daun selasih dengan dosis 50 mg/kgBB.

Fraksi *n-heksana* daun seledri 6,64 mg/kgBB memiliki efek antidepresan yang lebih rendah dibandingkan fraksi etil asetat. Hasil *KLT* menunjukkan bahwa fraksi *n-heksana* daun seledri mengandung senyawa steroid/triterpenoid, minyak atsiri, dan alkaloid. Senyawa terpenoid seperti steroid/triterpenoid mampu meningkatkan interaksi antara dopamin dan reseptornya, sehingga kadar dopamin dalam otak meningkat (Machado et al., 2012). Selain alkaloid, minyak atsiri seledri memiliki efek antiinflamasi sehingga dapat menurunkan kadar molekul proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α yang tinggi pada penderita depresi, sehingga mempunyai aktivitas antidepresan (Shahrani et al., 2019). Namun, minyak atsiri yang terkandung dalam daun seledri seperti 3-*n*-butil phtalide dan *sedanenolide* dapat menimbulkan efek sedasi, sehingga menurunkan aktivitas neurotransmitter di otak (Al-Snafi, 2014). Hal tersebut memicu efek antagonis yang diduga menurunkan efek antidepresan pada fraksi *n-heksana* dibandingkan dengan fraksi etil asetat, meskipun kedua fraksi tersebut mengandung senyawa alkaloid.

Fraksi air daun seledri 113,99 mg/kgBB memiliki efek antidepresan paling rendah dibandingkan ekstrak daun seledri, fraksi etil asetat, dan fraksi *n-heksana*. Hasil *KLT* menunjukkan bahwa fraksi air mengandung saponin dan tanin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Liang et al. (2016), saponin dalam bentuk isolat belum mampu meningkatkan kadar neu-

rotransmitter serotonin dan norepinefrin dalam hipokampus jika dosisnya kurang dari 40 mg/kgBB. Senyawa tanin dapat meningkatkan neurotransmitter monoamin dan menghambat enzim MAO pada mencit dengan waktu pemberian sediaan uji selama 7 minggu (Chandrasekhar et al., 2017). Lemahnya efek antidepresan fraksi air daun seledri diduga karena masih banyak metabolit sekunder selain saponin seperti glikosida flavonoid, konsentrasi saponin dalam fraksi air tidak cukup tinggi, dan waktu pemberian sediaan uji yang singkat (1 minggu) belum mampu menurunkan durasi *IT* dan perilaku depresi pada mencit.

Pada penelitian ini kontrol positif yang digunakan adalah *fluoxetine* yang termasuk dalam obat antidepresan lini pertama. *Fluoxetine* adalah salah satu obat antidepresan lini pertama yang termasuk dalam golongan *SSRIs*. *SSRIs* bekerja sebagai antidepresan dengan cara menghambat ambilan kembali serotonin menuju presinaps sehingga kadar serotonin dalam otak tetap seimbang. Serotonin adalah salah satu neurotransmitter yang berperan penting dalam patofisiologi depresi. Umumnya seseorang yang mengalami depresi memiliki kadar serotonin yang rendah di otak (Wells et al., 2017). Golongan obat *SSRIs* seperti *fluoxetine*, dapat memperpanjang durasi berenang mencit, sehingga mengurangi durasi *immobility time* dalam uji *FST* (Belovicova et al., 2017), sehingga semakin rendah durasi *IT*, maka senyawa tersebut memiliki efek antidepresan yang kuat.

Hasil pengujian efek antidepresan menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif memiliki durasi perilaku depresi paling rendah setelah satu minggu perlakuan dibandingkan kelompok lain. Kelompok fraksi etil asetat memiliki efek antidepresan setara dengan kelompok kontrol positif setelah 7 hari perlakuan. Perilaku depresi mencit seperti *grooming* berulang menggambarkan kecemasan yang terjadi akibat manifestasi perubahan keseimbangan neurotransmitter di otak (Valvassori et al., 2017). Penurunan durasi perilaku depresi seperti *climbing* dan *grooming* menggambarkan peningkatan regulasi neurotransmitter penyebab depresi seperti serotonin, norepinefrin, dan dopamin (Shahrani et al., 2019), sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin rendah durasi perilaku depresi pada mencit, maka senyawa tersebut memiliki efek peningkatan regulasi neurotransmitter yang kuat.

Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti tidak mengukur parameter untuk mengetahui pengaruh induksi stresor dan tidak menggunakan kelompok kontrol normal sebagai pembandingan. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat memastikan pengaruh induksi stresor yang diberikan dengan parameter tertentu, misalnya pengukuran berat badan hewan uji sebelum dan sesudah diinduksi stresor.

5. KESIMPULAN

Ekstrak, fraksi n-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air daun seledri memiliki potensi sebagai antidepresan pada mencit dengan metode forced swimming test yang ditandai dengan penurunan durasi immobility time dan perilaku depresi. Fraksi etil asetat dosis 7,99 mg/kgBB sebagai fraksi teraktif memberikan efek antidepresan setara dengan *fluoxetine* dosis 2,9 mg/kgBB. Senyawa alkaloid dan flavonoid yang terkandung dalam fraksi teraktif diduga bertanggung jawab dalam efek antidepresan.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, A. R., & Haque, M. (2020). Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS>
- Adelina, R. (2013). Kajian Tanaman Obat Indonesia yang Berpotensi sebagai Antidepresan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 3(1), 9–18.
- Adiyasa, M. R., & Meiyanti, M. (2021). Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 4(3), 130–138. <https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2021.v4.130-138>
- Al-Snafi, A. E. (2014). The Pharmacology of *Apium graveolens*-A Review. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 3(1), 671–677.
- Anggreany, R. T., Rahmawati, I., & Leviana, F. (2020). Uji ANTIBAKTERI EKSTRAK DAN FRAKSI HERBA CEPLUKAN (*Physalis angulata* L.) UNTUK MENGATASI INFEKSI *Staphylococcus epidermidis* SELAMA PERSALINAN. *Dinamika Kesehatan: Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan*, 11(1), 253–263. <https://doi.org/10.33859/dksm.v11i1.560>
- Belovicova, K., Bogi, E., Csatosova, K., & Dubovicky, M. (2017). Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary Toxicology*, 10(1), 40–43. <https://doi.org/10.1515/intox-2017-0006>
- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 21(1). <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.07.007>
- Casarrubea, M., Davies, C., Faulisi, F., Pierucci, M., Colangeli, R., Partridge, L., Chambers, S., Cassar, D., Valentino, M., Muscat, R., Benigno, A., Crescimanno, G., & Di Giovanni, G. (2015). Acute nicotine induces anxiety and disrupts temporal pattern organization of rat exploratory behavior in hole-board: A potential role for the lateral habenula. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(JUNE), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00197>
- Chandrasekhar, Y., Ramya, E. M., Navya, K., Phani Kumar, G., & Anilakumar, K. R. (2017). Antidepressant like effects of hydrolysable tannins of *Terminalia catappa* leaf extract via modulation of hippocampal plasticity and regulation of monoamine neurotransmitters subjected to chronic mild stress (CMS). *Bio-medicine and Pharmacotherapy*, 86(2017), 414–425. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.031>
- Depkes, R. (2000). Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat.
- Desu, B. S. R., & Sivaramakrishna, K. (2012). Anti-Depressant Activity of Methanolic Extract of *Apium Graveolens* Seeds. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(4), 1124–1127.
- Dewi, I. K., & Rahmawati, C. (2021). Parameter Mutu Ekstrak Herba Seledri (*Apium Graveolens* L.) Dengan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Digesti. *Jurnal Jamu Kusuma*, 1(1), 22–26.

- Istriningsih, E., Khoirunnisa, & Kurnianingtyas, D. I. (2018). Efek Antidepresan Kombinasi Infusa Biji Pala (*Myristica fragrans*) dan Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*) pada Mencit Jantan Putih (*Mus musculus*). *Jurnal Para Pemikir*, 7(2), 254–258. <https://doi.org/10.30591/pjif.v7i2.926>
- Jannah, N., Saleh, C., & Pratiwi, D. R. (2020). Skiring Fito-kimia Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksi Daun Alamanda (*Allamanda Catharica* L.). *Prosiding Seminar Nasional Kimia Berwawasan Lingkungan 2020*, 81–85.
- Kemenkes RI, R. (2017). *Formularium Herbal Indonesia Edisi II*. In *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. <https://doi.org/10.1201/b12934-13>
- Khairullah, A. R., Tridiganita, I. S., Ansori, A. N. M., Hidayatullah, A. R., Hartadi, E. B., Ramandinianto, S. C., & Fadholly, A. (2021). Review on the Pharmacological and Health Aspects of *Apium Graveolens* or Celery: An Update. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 12(1), 606–612. <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i6.5181>
- Kooti, W., & Daraei, N. (2017). A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L.). *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(4), 1029–1034. <https://doi.org/10.1177/2156587217717415>
- Liang, Y., Yang, X., Zhang, X., Duan, H., Jin, M., Sun, Y., Yuan, H., Li, J., Qi, Y., & Qiao, W. (2016). Antidepressant-like effect of the saponins part of ethanol extract from SHF. *Journal of Ethnopharmacology*, 191, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.044>
- Machado, D. G., Neis, V. B., Balen, G. O., Colla, A., Cunha, M. P., Dalmarco, J. B., Pizzolatti, M. G., Prediger, R. D., & Rodrigues, A. L. S. (2012). Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103(2012), 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.08.016>
- Nabavi, S. F., Khan, H., D'onofrio, G., Šamec, D., Shirooie, S., Dehpour, A. R., Argüelles, S., Habtemariam, S., & Sobarzo-Sanchez, E. (2018). Apigenin as neuroprotective agent: Of mice and men. *Pharmacological Research*, 128, 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.008>
- Natsir, H., Wahab, A. W., Budi, P., Arif, A. R., Arfah, R. A., Djakad, S. R., & Fajriani, N. (2019). Phytochemical and Antioxidant Analysis of Methanol Extract of Moringa and Celery Leaves. *Journal of Physics: Conference Series*, 1341(3). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1341/3/032023>
- PDSKJI, S. W. (2020). Info grafis masalah psikologis terkait pandemi COVID-19 di Indonesia. *Info Grafis Masalah Psikologis Terkait Pandemi COVID-19 Di Indonesia*. <http://pdsjki.org/home>
- Perviz, S., Khan, H., & Pervaiz, A. (2016). Plant alkaloids as an emerging therapeutic alternative for the treatment of depression. *Frontiers in Pharmacology*, 7(FEB), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00028>
- Rosita, F. N. (2021). Prevalensi dan Asosiasi Antara Depresi, Kecemasan, Stres, dan Kualitas Tidur Pada Mahasiswa Selama Pandemi Covid-19. *Psikodimensia*, 20(2), 131–143. <https://doi.org/10.24167/psidim.v20i2.3507>
- Shahrani, M., Asgharzadeh, N., Amini-Khoei, H., Mirzaeian, Z., Ahmadi, A., & Goeini, Z. L. (2019). Phytochemical Study and Antidepressant Effect of Essential Oil of *Apium graveolens* L. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 27(May), 1–10. <https://doi.org/10.9734/jpri/2019/v27i430179>
- Simorangkir, D., Parhan, & Suri, A. P. (2021). Uji Efektivitas Antidepresan Ekstrak Batang SERAI (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle) TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*). *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 3(1), 100–105. <https://doi.org/10.36656/jpfh.v3i1.331>
- Suhendy, H., Priatna, M., & Sukmawan, Y. P. (2018). Antidepressant Activity of Some Fractions of The Basil Leaves [*Ocimum Basilicum* (L)] on The Swiss Webster Male Mice. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 16(2), 188–193. <https://doi.org/10.35814/jifi.v16i2.533>
- Valvassori, S. S., Varela, R. B., & Quevedo, J. (2017). Animal Models of Mood Disorders: Focus on Bipolar Disorder and Depression. In *Animal Models for the Study of Human Disease: Second Edition* (Second Edi). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00038-3>
- Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (2017). *Pharmacotherapy Handbook*, Tenth Edition. In McGraw-Hill Companies. Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*, 6, 78–93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>

Review: Mekanisme Aksi, Keamanan, Dan Potensi Penggunaan Fenitoin Untuk Terapi Epilepsi Dan Pengobatan Selain Epilepsi

Dian Farida Ismyama¹ and Siti Nurfitri Halizah¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan, Jl. Pakuan, Tegallaga, Kecamatan Bogor Tengah, Kota Bogor, 16143

Reception date of the manuscript: 20 April 2024
Acceptance date of the manuscript: 08 Desember 2024
Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— The antiepileptic drug phenytoin has been the first choice for the treatment of seizures since its introduction in the 1930s. The primary mechanism of phenytoin is stabilization of nerve cell membranes through inhibition of sodium channels, which reduces excessive neuronal depolarization. A computerized literature search was carried out for relevant scientific articles via Pubmed, ScienceDirect, ResearchGate and Google Scholar. A literature search was also conducted manually from the reference lists of the original articles to find additional appropriate articles. Several clinical studies summarized in this article provide insight into how phenytoin is useful for treating diseases other than epilepsy. Phenytoin is not only beneficial for seizure control, but also has neuroprotective effects in acute optic neuritis, and can be used to treat neuropathic pain, as well as post-traumatic stress disorder. However, phenytoin is a drug with a narrow therapeutic range so it must be used carefully. This understanding is important to increase the effectiveness of therapy and reduce the risks associated with phenytoin use.

Keywords—*antiepileptics; narrow therapeutic index; neuropathic pain; phenytoin; post-traumatic stress disorder*

Abstrak— Obat antiepilepsi fenitoin telah menjadi pilihan pertama untuk pengobatan kejang sejak diluncurkan pada tahun 1930-an. Mekanisme utama fenitoin adalah stabilisasi membran sel saraf melalui penghambatan saluran natrium sehingga mengurangi depolarisasi neuron yang berlebihan. Review ini bertujuan untuk menjelaskan cara kerja, keamanan dan tolerabilitas fenitoin, serta efek samping dan kontraindikasinya. Penelusuran literatur dilakukan secara terkomputerisasi terhadap artikel-artikel ilmiah yang relevan melalui Pubmed, ScienceDirect, ResearchGate dan Google Scholar. Pencarian literatur juga dilakukan secara manual dari daftar referensi artikel asli untuk menemukan artikel tambahan yang sesuai. Beberapa studi klinis yang dirangkum dalam artikel ini memberikan wawasan tentang bagaimana fenitoin bermanfaat untuk mengobati penyakit selain epilepsi. Fenitoin tidak hanya bermanfaat untuk pengendalian kejang, tetapi juga mempunyai efek neuroprotektif pada neuritis optik akut, dan dapat digunakan untuk mengobati nyeri neuropatik, serta gangguan stres pasca-trauma. Meski demikian, fenitoin termasuk dalam obat dengan rentang terapi sempit sehingga pemakaiannya harus hati-hati. Pemahaman ini penting untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi risiko yang terkait dengan penggunaan fenitoin.

Kata Kunci—*antiepilepsi; fenitoin; gangguan stres pasca-trauma; indeks terapi sempit; nyeri neuropatik*

1. PENDAHULUAN

Kelainan sistem saraf pusat (SSP) paling umum adalah epilepsi, yang menyerang 0,5 % hingga 1 % orang di seluruh dunia (Rahim et al., 2021). Fenitoin adalah obat antiepilepsi yang pertama kali disintesis oleh seorang ahli kimia bernama Heinrich Biltz pada tahun 1908. Penelitian lebih lanjut oleh Putnama & Merritt pada tahun 1938 memperkenalkan fenitoin sebagai antikejang. Karena keefektifannya yang tinggi dalam mengobati kejang parsial dan tonik-klonik tergeneralisasi, fenitoin telah menjadi obat antiepilepsi populer selama

beberapa dekade (Brodie et al., 2013). Efek antiepilepsinya dicapai melalui stabilisasi membran sel saraf dengan cara mempertahankan saluran natrium dalam keadaan inaktivasi, yang mencegah depolarisasi berlebihan dari neuron epileptik (Bialer, 2016). Dengan kata lain, fenitoin menghentikan depolarisasi berulang untuk mencegah kegiatan listrik berlebihan yang dapat menyebabkan kejang.

Namun, profil farmakokinetik dan efek samping fenitoin membatasi penggunaan obat tersebut. Efek samping yang dimaksud antara lain hiperplasia gusi, osteomalasia, dan hipokalsemia akibat gangguan metabolisme *vitamin D*, anemia megaloblastik akibat gangguan absorpsi *asam folat*, neuropati perifer, degenerasi otak kecil, penurunan libido, dan reaksi pada kulit. Oleh karena itu, untuk mengurangi risiko efek

Penulis koresponden: Ismyama, dian.ismyama@unpak.ac.id

samping, penggunaan fenitoin harus dipantau dan diawasi dengan hati-hati (Löscher, 2016).

Fenitoin adalah komponen penting dalam pengobatan epilepsi. Namun, penelitian dan pengembangan obat antiepilepsi lainnya terus berlangsung untuk meningkatkan pilihan pengobatan dan mengurangi risiko efek samping (Belete, 2023). Keputusan tentang penggunaan fenitoin atau obat antiepilepsi lainnya tergantung dari kondisi pasien dan jenis kejang yang dialami. Di sisi lain, fenitoin ternyata bermanfaat untuk pengobatan selain epilepsi, misalnya untuk nyeri neuropati dan *post-traumatic stress disorder (PTSD)* atau gangguan stres pasca-trauma. Sejauh apa kemanfaatan dan keamanannya bagi pasien? Apakah fenitoin dapat menggantikan analgesik untuk nyeri neuropati dan bisa menjadi terapi alternatif untuk *PTSD*? Untuk menjawab pertanyaan tersebut, penulis mengkaji literatur sehingga dapat memahami profil fenitoin dan potensi penggunaannya selain sebagai antiepilepsi.

2. BAHAN DAN METODE

Artikel ini akan memberikan *review* menyeluruh terhadap *farmakokinetik*, *farmakologi*, pedoman klinis, efek samping, dan penelitian terbaru tentang fenitoin, baik sebagai anti-epilepsi maupun untuk terapi lainnya. Untuk mencapai tujuan ini, identifikasi referensi yang relevan dilakukan dengan mencari literatur di *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate* dan *Google Scholar* menggunakan berbagai kombinasi kata kunci seperti "*Phenytoin*", "*Therapeutic effect*", "*Antiepileptic*", "*Pharmacokinetic*", "*Pharmacology*", "*Side effect*", "*Neuropathic pain*", dan "*Post-traumatic stress disorder*", baik secara terpisah maupun dalam kombinasi. Pencarian menggunakan jurnal Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Selain itu, penulis juga melakukan pencarian manual terhadap daftar referensi artikel asli untuk menemukan artikel tambahan yang sesuai. Sejumlah 18 artikel didapatkan dan digunakan untuk penyusunan *review* ini.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Farmakologi dan Mekanisme Kerja

Selain meningkatkan inaktivasi kanal natrium, fenitoin diketahui menghambat pelepasan neurotransmitter pada sinaps, termasuk glutamat dan *asam gamma-aminobutirat (GABA)*. Penghambatan tersebut mengurangi pelepasan glutamat presinaptik, yang menyebabkan neuron pascasinaptik menjadi berkurang eksitabilitasnya. Kedua mekanisme ini berkontribusi pada efek antikonvulsannya.

3.2 Perubahan Farmakokinetik

Perubahan farmakokinetik fenitoin dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanannya. Berdasarkan studi terbaru, terdapat beberapa aspek farmakokinetik fenitoin yang perlu diperhatikan.

Absorpsi

Penelitian menunjukkan bahwa absorpsi fenitoin dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk interaksi dengan makanan dan obat lain. Sebagai contoh, penelitian oleh Tedyanto et al. (2020) menemukan bahwa pemberian fenitoin bersamaan dengan makanan tinggi lemak dapat meningkatkan absorpsinya, sementara beberapa obat seperti antasida dapat mengurangi absorpsinya (Tedyanto et al., 2020).

Metabolisme

Fenitoin dimetabolisme oleh hati melalui enzim *sitokrom P450*. Variabilitas genetik dalam enzim-enzim ini akan mempengaruhi metabolisme fenitoin sehingga dapat mempengaruhi kadar obat dalam darah. Hasil disertasi K. Fithri & Sutarni (2022) menunjukkan bahwa polimorfisme genetik pada enzim-enzim pemetabolisme berperan terhadap variabilitas respons fenitoin, yaitu kombinasi *SCN1A rs3812718-rs2298771* memiliki hubungan signifikan dengan respons fenitoin, meskipun tidak terdapat hubungan antara masing-masing gen *SCN1A rs3812718* dan *rs2298771* dengan respons fenitoin pada pasien epilepsi.

Ekskresi

Ekskresi utama fenitoin melalui ginjal. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, terutama pada pasien dengan gagal ginjal, dapat terjadi akumulasi fenitoin dan peningkatan risiko toksisitas. Oleh karena itu, penyesuaian dosis fenitoin diperlukan pada pasien-pasien ini. Artikel yang ditulis oleh Vondracek et al. (2021) menyatakan bahwa gangguan fungsi ginjal dapat mengubah farmakokinetik dan farmakodinamik obat (termasuk fenitoin) sehingga pasien berisiko mengalami toksisitas jika tidak dilakukan modifikasi terapi. Kondisi hipalbuminemia menyebabkan penurunan ikatan protein pada obat asam seperti fenitoin sehingga konsentrasi obat yang tidak terikat dapat naik secara signifikan. Hal ini mengakibatkan peningkatan paparan dan efek samping jika ekstraksi hati atau metode eliminasi lainnya tidak lebih efektif menghilangkan fraksi yang tidak terikat.

Interaksi Obat

Fenitoin dikenal memiliki potensi interaksi obat yang tinggi. Penggunaan bersamaan dengan obat yang memengaruhi enzim *sitokrom P450* atau memengaruhi protein pengikat plasma dapat mengubah kadar fenitoin dalam darah. Sebagai contoh, penggunaan fenitoin bersama obat antihipertensi, antibiotik, atau antijamur dapat meningkatkan kadar fenitoin dalam darah dan memperbesar risiko toksisitas. Beberapa obat juga dapat meningkatkan kadar fenitoin melalui interaksi farmakokinetik. Obat tuberkulosis, antidepresan *SSRI*, dan obat jantung adalah beberapa contoh obat yang berinteraksi dengan fenitoin (Zaccara & Perucca, 2014). Oleh karena itu, selama pemberian obat-obatan tersebut, kadar obat harus dipantau dan penyesuaian dosis harus dilakukan.

3.3 Pedoman dan Saran

American Academy of Neurology (AAN) merekomendasikan fenitoin sebagai pengobatan utama untuk kejang parsial dan tonik klonik generalisata pada anak dan dewasa. Dosis awal fenitoin untuk kejang parsial dan tonik klonik generalisata pada dewasa adalah 100 mg tiga kali sehari. Sedangkan untuk anak-anak, dosis awal adalah 5 mg/kg/hari. Dosis ini dapat disesuaikan berdasarkan respons klinis pasien, dan kadar obat dalam darah.

Menurut *International League Against Epilepsy (ILAE)*, fenitoin dianggap sebagai pilihan efektif untuk pengobatan epilepsi fokal dan generalisata. *ILAE* merekomendasikan dosis awal fenitoin untuk epilepsi fokal dan generalisata pada dewasa sebesar 100-200 mg tiga kali sehari. Sedangkan dosis awal untuk anak-anak sebesar 5 mg/kg/hari. Sama halnya dengan *AAN*, *ILAE* juga menyarankan penyesuaian dosis berdasarkan respons klinis dan kadar obat dalam darah (Rus-

lami & Bisri, 2016).

Nyeri neuropatik perifer ditandai dengan inflamasi lokal, yang mengakibatkan sensitivitas serabut saraf perifer. Nyeri ini menyebabkan gejala klinis seperti rasa terbakar, kesemutan, rasa seperti tersengat listrik, gatal, hiperalgesia (hipersensitif terhadap rasa nyeri), dan rasa sakit akibat gesekan pada kulit. Antiepilepsi merupakan analgesik sistemik yang efektif untuk nyeri neuropatik, meskipun pregabalin dan gabapentin lebih dikenal untuk efek ini. Sama halnya pada pasien dengan polineuropati diabetes, antinyeri yang dipilih biasanya merupakan antidepresan golongan *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)* (duloxetine atau venlafaxine) dan gabapentinoid (misalnya pregabalin dan gabapentin) (Zaino et al., 2023).

4. KESIMPULAN

Fenitoin adalah pengobatan utama untuk kejang epilepsi dengan mekanisme kerja stabilisasi membran neuron. Meskipun efektif, perhatian pada profil farmakokinetik dan interaksi obat sangat penting untuk mencegah efek samping seperti ataksia dan nistagmus. Fenitoin juga menunjukkan potensi dalam mengatasi nyeri neuropati dan mengurangi gejala PTSD. Variabilitas metabolisme fenitoin terkait dengan polimorfisme genetik, sehingga pemantauan kadar darah dan penyesuaian dosis sangat dianjurkan. Di masa depan, diharapkan terapi fenitoin dapat dipersonalisasi dan penelitian tentang formulasi nano dapat meningkatkan keamanan dan efektivitasnya.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah mendukung penulisan review naratif ini. Para penulis menyatakan sumber pendanaan penelitian bersifat mandiri.

6. DAFTAR PUSTAKA

Belete, T. M. (2023). Recent Progress in the Development of New Antiepileptic Drugs with Novel Targets. *Annals of Neurosciences*, 30(4), 262-276. <https://doi.org/10.1177/09727531231185991>

Bialer, M. (2016). How did antiepileptic drugs get their names? *Epilepsia*, 57(5), 629-635.

Bremner, J. D., et al. (2005). Effects of phenytoin on memory, cognition and brain structure in post-traumatic stress disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol*, 19(2), 159-65. <https://doi.org/10.1177/0269881105048996>

Bremner, J. D., et al. (2004). Treatment of posttraumatic stress disorder with phenytoin: an open-label pilot study. *J Clin Psychiatry*, 65(11), 1559-64. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1120>

Brodie, M. J., Dichter, M. A., & Johannessen, S. I. (2013). Antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine*, 369(17), 1682-1683.

K, Fithri. A., & Sutarni, S. (2022). Hubungan antara antara Polimorfisme SCN1A dengan Respons Terapi pada Pasien Epilepsi dengan Fenitoin. Disertasi.

Kopsky, D. J., & Hesselink, J.M.K. (2017). Topical phenytoin for the treatment of neuropathic pain. *Journal of Pain Research*, 10, 469-473. <https://doi.org/10.2147/JPR.S129749>

Löscher, W. (2016). Fit for purpose application of currently existing animal models in the discovery of novel

epilepsy therapies. *Epilepsy Res*, 126, 157-184. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.05.016>

Patsalos, P. N., Berry, D. J., Bourgeois, B. F., Cloyd, J. C., Glauser, T. A., Johannessen, S. I., Tomson, T., & Perucca, P. (2008). Antiepileptic Drugs-Best Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring: Position Paper of the ILAE Therapeutic Strategy Committee Therapeutic Drug Monitoring Subcommittee. *Epilepsy*, 49(7), 1239-1276. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x>

Pires, P. C., Peixoto, D., Teixeira, I., Rodrigues, M., Alves, G., Santos, A. O. (2020). Nanoemulsions and thermosensitive nanoemulsions of phenytoin and fosphenytoin for intranasal administration: Formulation development and in vitro characterization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 141. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105099>

Putri S. D., Pratiwi, R. I., & Pratiwi, R. S. (2020). Gambaran Penggunaan Fenitoin Sebagai Pengobatan Epilepsi di Apotek Saras Sehat. *Karya Tulis Ilmiah*

Raftopoulos, R., Hickman, S. J., Toosy, A., Sharrack, B., Mallik, S., Paling, D., et al. (2016). Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 15(3), 259-269. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00004-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00004-1)

Rahim, F., Azizimalamiri, R., Sayyah, M. & Malayeri, A. (2021). Experimental therapeutic strategies in epilepsies using anti-seizure medications. *Journal of experimental pharmacology*, 265-290.

Ruslami, R., & Bisri, T. (2016). Penggunaan Obat Anti Epilepsi untuk Terapi Profilaksis Bangkitan pada Cedera Otak Traumatik. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 5(1), 77-85

Tedyanto, E. H., Chandra, L., & Adam, O. M. (2020). Gambaran Penggunaan Obat Anti Epilepsi (OAE) pada Penderita Epilepsi Berdasarkan Tipe Kejang di Poli Saraf Rumkital DR. Ramelan Surabaya. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 9(1), 77-84.

Vondracek, S. F., Teitelbaum, I., & Kiser, T. H. (2021). Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*, 78(3), 442-458. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.02.342>

Zaccara, G., & Perucca, E. (2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*, 16(4), 409-31. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0714>. PMID: 25515681

Zaino, B., Goel, R., Devaragudi, S., Prakash, A., Vaghamsashi, Y., Sethi, Y., et al. (2023). Diabetic neuropathy: Pathogenesis and evolving principles of management. *Disease-a- Month*, 69(9). <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2023.101582>

Review: Potensi Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* L.) dalam Dunia Pengobatan Modern

Jajang Japar Sodik¹, TM Ramadhan Saputro² dan Muhamad Reza Pahlevi²

¹ Kelompok Keilmuan Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal Universitas Bhakti Kencana Bandung, Jalan Soekarno – Hatta No. 754, Bandung, 40614

² Kelompok Keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung, Jalan Soekarno – Hatta No. 754, Bandung, 40614

Reception date of the manuscript: 27 April 2024

Acceptance date of the manuscript: 08 Desember 2024

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— For centuries, Asian countries have been using *Centella asiatica* to treat various types of diseases. *Centella asiatica* has been associated with its richness in biologically active compounds such as asiatic acid, asiaticoside, madecassic acid, and madecassoside. This literature review aims to explore *Centella asiatica* and its bioactive compounds towards human health. Based on the review of literature published in the last decade, it was found that asiaticoside obtained from *Centella asiatica* leaves is a compound with antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties. The activity of asiaticoside plays a crucial role in maintaining human health and is used to prevent and treat various diseases, such as Neurodegenerative Diseases, Cardiovascular Disorders, and Skin Disorders. This literature review provides a fairly comprehensive overview of the benefits of *Centella asiatica* for human health, particularly summarizing methods and techniques for extracting *Centella asiatica* and providing an overview of the benefits of *Centella asiatica* for the treatment of common and chronic diseases, which is expected to be significant for medical literature.

Keywords—Pegagan, Asiaticoside, Antiinflamantory, antioxidant, Gel, Granule

Abstrak— Selama berabad-abad, negara-negara Asia telah menggunakan *Centella asiatica* untuk mengobati berbagai jenis penyakit. *Centella asiatica* telah dikaitkan dengan kekayaannya akan senyawa aktif biologis seperti asam asiatic, asiaticoside, asam madecassic, dan madecassoside. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengeksplorasi *Centella asiatica* dan senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya terhadap Kesehatan tubuh manusia. Berdasarkan tinjauan terhadap literatur-literatur yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir ini, ditemukan bahwa asiaticoside yang diperoleh dari daun *Centella asiatica* merupakan senyawa yang bersifat antioksidan, anti-inflamasi, dan antimikroba. Aktivitas senyawa bioaktif asiaticoside tersebut berperan penting dalam menjaga kesehatan tubuh dan digunakan untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit, seperti Penyakit Neurodegeneratif, Gangguan Kardiovaskular, Gangguan Kulit. Tinjauan literatur ini memberikan ulasan yang cukup komprehensif terkait manfaat kunyit bagi kesehatan tubuh manusia, terutama merangkum metode dan teknik analisis dalam ekstraksi *Centella asiatica* dan memberikan gambaran terkait manfaat *Centella asiatica* untuk pengobatan penyakit umum dan kronis, yang diharapkan memiliki signifikansi bagi literatur medis.

Kata Kunci—Pegagan, Asiaticoside, Antiinflamasi, Antioksidan, Gel, Granul

1. PENDAHULUAN

Sejarah penggunaan tanaman obat tradisional menunjukkan bahwa tanaman memiliki potensi terapeutik yang signifikan dan memberikan efek bermanfaat pada tubuh. Adanya tren global baru di mana peneliti secara luas terlibat dalam menggunakan tanaman-tanaman ini sebagai strategi efektif untuk menemukan senyawa bioaktif baru (Salehi et al., 2021). Tanaman-tanaman tersebut dianggap sebagai sumber daya hayati yang kaya akan senyawa-senyawa farmasi penting, seperti alkaloid, flavonoid, dan terpenoid, yang sering

digunakan dalam pengembangan obat semi-sintetis dan sintetis (Salehi et al., 2021). Di daerah pedesaan negara-negara berkembang, masyarakat menggunakan tanaman-tanaman ini untuk meningkatkan kualitas hidup mereka karena biayanya lebih terjangkau daripada obat modern. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendorong penggunaan yang aman dan rasional dari tanaman obat tradisional (Salehi et al., 2020).

Keluarga tanaman Apiaceae atau Umbelliferae memiliki peranan penting dalam bidang ekonomi dan medis, dengan lebih dari 3700 spesies yang terdiri dari 434 genus (Kallunki, 1994). Genus *Centella*, yang termasuk dalam keluarga Apiaceae, memiliki lebih dari 50 spesies, di mana penelitian medis utama telah dilakukan pada *Centella asiatica* (Long et al.,

Penulis koresponden: Sodik, jajang.japar@bku.ac.id



TABEL 1: FITOKOMPONEN DARI *Centella asiatica*

Kelompok Fitokomponen	Fitokomponen	Referensi
Terpenoids	Asiaticoside, triperpenes, centelloside, asiaticentoic acid, madecassic acid, betulic acid. Beta-caryophyllene, germacrene, alpha-pinene	(Chong et al., 2013; Jamil et al., 2007)
Phenols	Quercetin, rutin, naringin, castilliferol, kaempferol, luteolin, quercetin-3-o--d-glucuronide, rosmarinic acid, 1,5-di-o-caffeoyl quinic acid, 4,5-di-o-caffeoyl quinic acid, 3,5-di-o-caffeoyl quinic acid, tannin and phlobatannin	(Chong et al., 2013; Jamil et al., 2007)

2012)

Selama berabad-abad, negara-negara Asia telah menggunakan *Centella asiatica* untuk mengobati berbagai jenis penyakit (Jahan et al., 2012). Di Madagaskar, penduduk asli mengumpulkan *Centella asiatica* untuk memenuhi kebutuhan sosial dan ekonomi mereka, sambil mengeksport herba tersebut dalam jumlah yang lebih besar untuk memenuhi permintaan yang semakin meningkat dari perusahaan farmasi dan kosmetik (Rouillard-Guellec et al., 1997). Di negara-negara Asia, *Centella asiatica* digunakan sebagai bahan penting dalam sistem pengobatan tradisional yang sering disebut Ayurveda, dan beberapa laporan mengklaim bahwa *Centella asiatica* memiliki efek perlindungan yang luar biasa terhadap beberapa penyakit yang memengaruhi sistem saraf pusat manusia (Gohil et al., 2010).

Centella asiatica dilaporkan memiliki berbagai efek obat termasuk efek neuroprotektif, antidepresan, kardioprotektif, antikanker, antimikroba, antiinflamasi, gastroprotektif, dan sifat antioksidan (Roy et al., 2013; Zheng & Qin, 2007). *Centella asiatica* telah dikaitkan dengan kekayaannya akan senyawa aktif biologis seperti asam asiatic, asiaticoside, asam madecassic, dan madecassoside (Tabel 1) (Thong-On et al., 2014).

Asiaticoside adalah salah satu senyawa bioaktif yang ditemukan dalam tanaman *Centella asiatica*. Asiaticoside merupakan salah satu triterpenoid pentasiklik yang ditemukan dalam *Centella asiatica*. Asiaticoside memiliki rumus molekul C₄₈H₇₈O₁₉ dan berat molekul 959,1 g/mol. Senyawa ini mencapai tingkat maksimum dalam waktu 5–15 menit setelah pemberian secara oral. Asiaticoside tersebar secara luas di otak, lambung, dan kulit dalam waktu 1 jam setelah pemberian dosis. Senyawa ini telah menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis yang penting, termasuk antihipertensi, anti-Parkinson, anti-Alzheimer, dan anti-ischemia serebral. Senyawa ini telah menunjukkan aktivitas farmakologis yang luas dalam berbagai studi praklinis, termasuk dalam pengobatan penyakit neurologis dan dermatologis. (Azis et al., 2017; Putarak et al., 2017; Yuliati et al., 2015).

Meskipun banyak penelitian telah dilakukan tentang senyawa Asiaticoside dan khasiatnya, masih ada beberapa aspek yang belum sepenuhnya dipahami. Misalnya, metode isolasi yang paling efektif dan efisien untuk mendapatkan senyawa ini dari *Centella asiatica* masih menjadi perdebatan, begitu pula dengan mekanisme kerja dan potensi aplikasi terapeutiknya. Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan literatur ini adalah untuk menyajikan tinjauan komprehensif tentang isolasi senyawa Asiaticoside dari tanaman *Centella asiatica* dan pemanfaatannya dalam farmakologi.

Dengan memperkuat pemahaman tentang senyawa ini,

diharapkan tinjauan literatur ini dapat memberikan kontribusi yang berharga untuk pengembangan lebih lanjut dalam bidang pengobatan herbal dan farmakologi modern. Dengan pemahaman yang lebih mendalam tentang tanaman *Centella asiatica* dan senyawa Asiaticoside, diharapkan akan terbuka potensi untuk pengembangan obat-obatan baru yang lebih efektif dan berpotensi mengatasi berbagai tantangan kesehatan yang dihadapi oleh masyarakat global saat ini.

2. BAHAN DAN METODE

Pengumpulan data terkait aktivitas *Centella asiatica* dilakukan dengan menggunakan media elektronik atau database berupa Science Direct, dan Google Scholar. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci yaitu “*Centella asiatica*”, “pegagan”, “*Effect Centella asiatica*”, dan “*Centella asiatica for health*”. Literatur yang digunakan merupakan artikel berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Selain itu artikel juga disaring berdasarkan tipe artikel berupa review artikel dan research artikel. Kriteria inklusi artikel yang diterima yaitu artikel yang terpublikasi dalam Bahasa Inggris dan bahas Indonesia sebanyak 56 jurnal penelitian, tersedia dalam teks lengkap, dengan rentang waktu 10 tahun terakhir. Artikel mengandung pembahasan terkait *Centella asiatica*, efek *Centella asiatica*, dan efek *Centella asiatica* untuk kesehatan serta aplikasi *Centella asiatica* dalam bentuk sediaan farmasi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Asal Usul dan Distribusi

Centella asiatica merupakan tanaman asli daerah yang lebih hangat dan lembap di kedua belahan bumi. Tanaman ini tersebar terutama di Asia Tenggara termasuk India, Tenggara Amerika Serikat, beberapa bagian China, Madagaskar, Afrika Selatan, Venezuela, bagian Timur Amerika Selatan, dan Meksiko. Di India, tanaman ini terdistribusi di seluruh zona tropis dan sub-tropis hingga ketinggian 600 m. Dilaporkan bahwa tanaman ini juga ditemukan di ketinggian tinggi seperti 1.550 m di Sikkim dan 1.200 m di kawasan Gunung Abu, Rajasthan (Singh et al., 2010)

3.2 Morfologi dan Anatomi *Centella asiatica*
Tanaman Obat *Centella asiatica*

Tanaman obat *Centella asiatica* (L.) Urban, termasuk dalam keluarga *Apiaceae*, umumnya dikenal sebagai "Pegagan". Ini adalah tanaman herba tahunan, biasanya tumbuh di daerah rawa tropis dan iklim sedang. Tanaman ini memiliki batang ramping; stolon merambat; daun bertangkai, bersepat, dan berbentuk bulat dengan urat-urat menjari telapak tangan; bunga uniseks berwarna merah muda dan berbulu,

TABEL 2: AKTIVITAS BIOLOGIS DARI BERBAGAI SENYAWA DARI *Centella asiatica*

Nama Senyawa	Chemical Nature	Aktivitas Biologis	Referensi
Madecassoside	Glycosylated terpene	Penyembuhan luka, efek antiinflamasi, efek anti-penuaan pada kulit, efek anti-psoriasis, menurunkan ekspresi gen penting seperti COX-2 dan PGE2, menghambat produksi TNF-, serta mengobati artritis rheumatoid.	Bylka et al., 2014; Ghiulai et al., 2020
Asiatic acid	Pentacyclic triterpenoid	Mengatur jalur PI3K/AKT/mTOR, melindungi mitokondria, menghambat hipertrofi miokardium, memperbaiki fungsi jantung, mengurangi stres oksidatif, serta mengobati nefropati diabetik dan kanker ovarium.	Cao et al., 2018; Wu et al., 2017
Asiaticoside	Pentacyclic triterpenoid	Penyembuhan luka, meningkatkan sintesis kolagen, meningkatkan fungsi ingatan, antidepresan, dan menekan invasi sel kanker.	Azis et al., 2017; Puttarak et al., 2017; Yulianti et al., 2015
Quercetin	Flavonoid glycoside	Antibakteri, antihepatotoksin, antivirus, antipertensi, hepatoprotektif, antimutagenik, dan diuretik.	Ferdous et al., 2017
Naringin	Flavone glycoside	Antiinflamasi, antivirus, sitotoksik, antioksidan, dan inhibitor aldosa reduktase.	Chandrika & Kumara, 2015
Apigenin	Hydroxyflavone	Inhibitor aldosa reduktase, diuretik, antihipersensitif, antiulkus, dan antioksidan.	Bhandari et al., 2007
Kaempferol	Flavonol	Anti-HIV, antiinflamasi, inhibitor deiodinase tiroksin iodinat, dan antioksidan.	Chong et al., 2013
Betulic acid	Pentacyclic triterpenoid	Sitotoksik, antibakteri, antineoplastik.	Cao et al., 2018; Wu et al., 2017
Ascorbic acid	Hexuronic acid	Antibakteri, antidot, antihiperkolesterolemik, antioksidan, dan menghambat pelepasan karsinogen.	Pittella et al., 2009
Chlorogenic acid	Polyphenol ester	Sitotoksik, antivirus, koleretik, antimutagenik, dan antimalaria.	Pittella et al., 2009
α -Pinene	Bicyclic monoterpene	Iritan, antitusif, dan antijamur.	Brinkhaus et al., 2000
β -Pinene	Bicyclic monoterpene	Antiinflamasi dan antijamur.	Brinkhaus et al., 2000

serta rimpang berambut vertikal. *Centella asiatica* memiliki aroma ringan, bersifat herba, menjalar, dan merayap dengan tinggi rata-rata 12–15 cm. Batangnya berbentuk bulat, tidak berbulu, bergeriak dengan simpul perakaran. Daunnya berukuran 2–6 cm × 1,5–5 cm, berbentuk bulat telur hingga jantung terbalik, tidak berbulu, bertangkai panjang dengan pinggir bergerigi, dan dasar daun menutupi batang (Gohil et al., 2010).

Bunga berwarna putih keunguan hingga ungu terang disusun dalam umbel bergerombol. Buah berbentuk lonjong berukuran sekitar 2 inci dengan daging buah tebal dan biji yang memiliki embrio terompa yang pipih pada sampingnya (Gohil et al., 2010).

Hirarki taksonomi *Centella asiatica* (L.) Urban adalah sebagai berikut:

- **Divisi** : Tracheophyta
- **Kelas** : Magnoliopsida
- **Ordo** : Apiales
- **Keluarga** : Apiaceae
- **Genus** : *Centella*
- **Spesies** : *asiatica*
- **Sinonim** : *Hydrocotyl asiatica* L., *Trisanthus cochinchinensis* Lour. (Gohil et al., 2010)

3.3 Kandungan Kimia Tanaman *Centella asiatica*

Tanaman *Centella asiatica* telah diakui memiliki aktivitas biologis yang besar. Namun, berbagai bagian tanaman juga dimanfaatkan luas karena sifat farmakologisnya. Analisis GC-MS dari *Centella asiatica* mengungkapkan keberadaan senyawa seperti α -kopaen, α -terpinen, β -pinen, β -elemene, asetat bornil, dan bikloelemen, dan lain-lain. Beberapa senyawa poliasetenik telah diisolasi, di antaranya 8-acetoxycarinalol sebagai senyawa utama. Di antara bagian tanaman yang berbeda, daun *Centella asiatica* menunjukkan kandungan fenol tertinggi. Berbagai metode kromatografi telah didokumentasikan untuk menilai komposisi kimia dari *Centella asiatica*. HPTLC yang divalidasi (sesuai dengan panduan ICH) mengungkapkan keberadaan kaempferol dan quercetin dalam ekstrak *Centella asiatica*. Tanin, minyak lemak, dan substansi resinosa telah terdeteksi dari ekstrak alkohol tanaman tersebut. Komponen terpenoid penting seperti trans- β -farnesene, β -kariofilen, dan germakren-D juga diidentifikasi dari ekstrak eter bahan tanaman.

Kehadiran berlimpah senyawa penanda utama seperti asiaticoside, madecassoside, dan asam asiatic dalam ekstrak metanol telah diukur dengan metode HPLC dan dikualifikasi oleh HPTLC menggunakan berbagai sistem pelarut. Ekstrak etanol (80%) menunjukkan bahwa akar kaya akan asam amino terutama asam glutamat, serin, alanin, treonin, asam aspartat, histidin, dan lisin. Hydrocotylin, sebuah alkaloid, juga telah terdeteksi dari bahan tanaman kering *C. asiatica*. Tanaman ini kaya akan vitamin A, B₁, B₂, B₃, C, dan mineral seperti Na, K, Ca, Mg, P, dan Fe. Setelah pencernaan asam daun *C. asiatica*, mineral seperti K, Ca, S, Mg, dan P telah

ditentukan oleh spektrofotometer serapan atom.

3.4 Isolasi Senyawa Acetilcoacid dari Tanaman Pegagan

Isolasi senyawa asiatikosida dari pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) dapat dilakukan dengan menggunakan metode ekstraksi maserasi menggunakan pelarut metanol:air (4:1 v/v) serta ekstraksi cair-cair menggunakan pelarut heksana, etil asetat, dan butanol. Setelah proses ekstraksi, senyawa asiatikosida dapat diisolasi menggunakan kromatografi kolom. Hasil analisis dengan KLT menunjukkan bahwa senyawa asiatikosida dapat diekstraksi menggunakan pelarut butanol. Fraksi butanol tersebut kemudian diisolasi melalui kromatografi kolom. Penelitian terkait isolasi dan identifikasi senyawa asiatikosida dari pegagan telah dilakukan oleh Reniza dan Afrina Wati. Dalam penelitian tersebut, metode ekstraksi maserasi dengan pelarut metanol:air (4:1 v/v) digunakan untuk mengekstraksi senyawa asiatikosida dari pegagan yang telah dikeringkan. Ekstrak kasar tersebut kemudian diekstraksi menggunakan corong pisah dengan pelarut heksana, etil asetat, dan butanol. Fraksi ekstraksi tersebut kemudian dianalisis dengan KLT. Hasil analisis KLT menunjukkan bahwa senyawa asiatikosida terkandung dalam fraksi yang diekstraksi dengan pelarut butanol. Fraksi butanol tersebut kemudian diisolasi menggunakan kromatografi kolom. Tiga penelitian yang berbeda mengungkapkan pendekatan yang berbeda dalam ekstraksi komponen bioaktif dari tanaman *Centella asiatica*.

Studi oleh Sen et al. (2019) meneliti penggunaan ekstraksi berbasis microwave untuk meningkatkan hasil senyawa fenolik, flavonoid, dan triterpenoid dari daun *Centella asiatica*. Hasilnya menunjukkan bahwa metode ekstraksi berbasis microwave tiga kali lebih efisien daripada ekstraksi tradisional dan menghasilkan produk yang lebih sedikit mencemari lingkungan. Penelitian lainnya oleh Rafamantanana et al. (2009) mengusulkan penggunaan ekstraksi Soxhlet selama 8 jam untuk mengekstraksi madecassoside, asiaticoside, asam madecassic, dan asam asiatic dari tanaman *Centella asiatica*. Metode ini terbukti akurat dan nyaman untuk analisis rutin. Sementara itu, penelitian oleh Randriamampionona et al. (2007) menguji variasi alami dalam kandungan triterpenoid *Centella asiatica* yang dikumpulkan dari lokasi yang berbeda di Madagaskar. Hasilnya menunjukkan bahwa kandungan asiaticoside tertinggi tercatat di wilayah Mangoro. Penelitian terakhir oleh Kim et al. (2009) mengekstraksi *asiatic acid* dan *asiaticoside* dari *Centella asiatica* menggunakan air subkritis sebagai pelarut ekstraksi. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstraksi dengan air subkritis menghasilkan yield yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstraksi dengan pelarut cair konvensional. Kesimpulannya, penelitian ini menyoroti berbagai metode ekstraksi yang dapat digunakan untuk memperoleh senyawa bioaktif dari tanaman *Centella asiatica*.

3.5 Identifikasi Senyawa Asiaticoside

Studi yang dilakukan oleh Gajbhiye dan rekan (2016) mengembangkan metode baru dan cepat untuk identifikasi dan estimasi simultan glikosida triterpenoid bioaktif asiaticoside (AS) dalam *Centella asiatica* menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) yang dikombinasikan dengan spektrometri massa triple-quadrupole (MS/MS). Estimasi didasarkan pada pemantauan reaksi multipel (MRM) menggunakan kombinasi ion prekursor menjadi produk untuk penen-

tuan empat analit menggunakan kolom Alltima C18 (50 × 4,6 mm, 3 μm). Interface tandem ionisasi elektrik (ESI) dalam mode positif digunakan sebelum deteksi mass-spektrometri. Metode ini melalui prosedur validasi yang komprehensif dalam hal linearitas, batas deteksi (LOD) dan kuantifikasi (LOQ), akurasi, dan presisi. Kurva kalibrasi enam titik linear dalam rentang 50–500 ng mL⁻¹ untuk AS dengan linearitas yang sangat baik (R² >0,98). Dengan kondisi yang dioptimalkan, analit tersebut dapat dideteksi dengan akurat dalam waktu 10 menit. LOD dan LOQ berkisar antara 2,5 hingga 5 dan 10 hingga 15 ng mL⁻¹, berturut-turut. Akurasi metode dalam hal hasil pemulihan rata-rata analit berkisar antara 98,61 hingga 102,85 % pada tiga tingkat penguatan dengan deviasi baku relatif (RSD, %) intra dan antar hari sebesar 1,01–4,62 dan 1,13–4,16, berturut-turut. Metode baru tersebut berhasil diterapkan untuk memperkirakan konsentrasi empat senyawa bioaktif ini dalam ekstrak *Centella asiatica* yang disiapkan oleh pelarut nonpolar hingga polar (Gajbhiye et al., 2016).

Penelitian oleh Febriyanti dan rekan (2016) melakukan Analisis kualitatif asiatikosida dilakukan dengan kromatografi lapis tipis (TLC) yang menghasilkan noda ungu setelah direndam dalam larutan asam anisaldehyd sulfat dan diamati di bawah lampu UV pada 366 nm. Hasilnya menunjukkan nilai R_f 0,45 pada maserasi dan 0,43 pada sonikasi. Analisis kuantitatif untuk penaksiran asiatikosida menggunakan LC-MS/MS. Sebelum analisis kuantitatif, metode validasi dilakukan. Hasil validasi menunjukkan: linearitas memiliki koefisien korelasi (R²) sebesar 0,9989, LOD dan LOQ pada 0,06 ppm dan 0,19 ppm, nilai akurasi (pemulihan %) antara 98,02%-107,49 %, nilai presisi (% Koefisien Variasi) antara 0,32-3,31 %, dan selektivitas (Waktu Retensi) antara 3,44-3,49. Hasil penaksiran asiatikosida dalam ekstrak maserasi sebesar 7,19 % dan sonikasi sebesar 7,43 %. Hasil validasi menunjukkan kecocokan, sehingga tingkat asiatikosida yang diperoleh oleh LC-MS/MS dinyatakan akurat, spesifik, dan presisi (Febriyanti et al., 2016).

Penelitian oleh Alfarrar (2014) bertujuan untuk mengembangkan metode HPLC yang cepat dan akurat untuk mengisolasi fitokimia bioaktif utama *asiaticoside* dalam *Centella asiatica* dan mengubah metabolit ini menggunakan mikroorganisme. Asiaticoside dipisahkan menggunakan metode HPLC yang dioptimalkan menggunakan Phenomenex, Luna, 5 μm (C18) (150 mm x 4,6 mm) dengan eluen Air PH3: Acetonitrile (50:50 V/V). Metode yang dilaporkan mudah, cepat, dan akurat, serta menghasilkan isolat murni dengan konsentrasi tinggi. Asiaticoside diubah biologis oleh *Aspergillus niger*, dan hasil pra-skripsi pada TLC dan IR 1D dan 2D menunjukkan bahwa produk yang diubah memiliki setidaknya dua produk turunan dari senyawa asal. Selain itu, skrining awal menunjukkan bahwa produk yang diubah menunjukkan sitotoksitas yang sangat tinggi terhadap Sel Ha-Cat dibandingkan dengan senyawa asli (Alfarrar HY, 2014).

Penelitian oleh Rafamantanana dan rekan (2009) mengusulkan penaksiran simultan *madecassoside*, *asiaticoside*, asam madecassic, dan asam asiatic dalam *Centella asiatica* dengan HPLC-UV. *Asiaticoside* digunakan sebagai referensi untuk penaksiran heterosida dan asam asiatic untuk aglikon. Evaluasi efisiensi ekstraksi keempat molekul tersebut mengarah pada penggunaan ekstraksi Soxhlet selama 8 jam. Metode ini divalidasi dan ditemukan akurat dalam rentang kon-

TABEL 3: AKTIVITAS BIOLOGIS DARI BERBAGAI SENYAWA DARI *Centella asiatica*

Nama Senyawa	Chemical Nature	Aktivitas Biologis	Referensi
Madecassoside	Glycosylated terpene	Penyembuhan luka, efek antiinflamasi, efek anti-penuaan pada kulit, efek anti-psoriasis, menurunkan ekspresi gen penting seperti COX-2 dan PGE2, menghambat produksi TNF-, serta mengobati artritis rheumatoid.	Bylka et al., 2014; Ghiulai et al., 2020
Asiatic acid	Pentacyclic triterpenoid	Mengatur jalur PI3K/AKT/mTOR, melindungi mitokondria, menghambat hipertrofi miokardium, memperbaiki fungsi jantung, mengurangi stres oksidatif, serta mengobati nefropati diabetik dan kanker ovarium.	Cao et al., 2018; Wu et al., 2017
Asiaticoside	Pentacyclic triterpenoid	Penyembuhan luka, meningkatkan sintesis kolagen, meningkatkan fungsi ingatan, antidepresan, dan menekan invasi sel kanker.	Azis et al., 2017; Puttarak et al., 2017; Yulianti et al., 2015
Quercetin	Flavonoid glycoside	Antibakteri, antihepatotoksin, antivirus, antipertensi, hepatoprotektif, antimutagenik, dan diuretik.	Ferdous et al., 2017
Naringin	Flavone glycoside	Antiinflamasi, antivirus, sitotoksik, antioksidan, dan inhibitor aldosa reduktase.	Chandrika & Kumara, 2015
Apigenin	Hydroxyflavone	Inhibitor aldosa reduktase, diuretik, antihipersensitif, antiulkus, dan antioksidan.	Bhandari et al., 2007
Kaempferol	Flavonol	Anti-HIV, antiinflamasi, inhibitor deiodinase tiroksin iodinat, dan antioksidan.	Chong et al., 2013
Betulic acid	Pentacyclic triterpenoid	Sitotoksik, antibakteri, antineoplastik.	Cao et al., 2018; Wu et al., 2017
Ascorbic acid	Hexuronic acid	Antibakteri, antidot, antihiperkolesterolemik, antioksidan, dan menghambat pelepasan karsinogen.	Pittella et al., 2009
Chlorogenic acid	Polyphenol ester	Sitotoksik, antivirus, koleretik, antimutagenik, dan antimalaria.	Pittella et al., 2009
α -Pinene	Bicyclic monoterpene	Iritan, antitusif, dan antijamur.	Brinkhaus et al., 2000
β -Pinene	Bicyclic monoterpene	Antiinflamasi dan antijamur.	Brinkhaus et al., 2000

sentensi 1,0–3,0 mg/ml untuk *asiaticoside* dan 0,5–2,0 mg/ml untuk asam asiatik dengan CV <3 % untuk semua senyawa yang diteliti. LOD dan LOQ masing-masing adalah 0,0113 dan 1,0 mg/ml untuk *asiaticoside* dan 0,0023 dan 0,5 mg/ml untuk asam asiatik. Metode ini terbukti nyaman untuk analisis rutin sampel *C. Asiatica* (Rafamantanana et al., 2009).

Penelitian oleh Jia dan Lu (2008) mengevaluasi kinerja dan karakteristik pemisahan lima resin makroporus untuk pemekatan dan pemurnian *madecassoside* dan *asiaticoside* dari ekstrak *Centella asiatica*. Properti adsorpsi dan desorpsi total saponin triterpena (kemurnian 80 %) pada resin makroporus termasuk HPD100, HPD300, X-5, AB-8, dan D101 dibandingkan. Menurut hasilnya, HPD100 menawarkan kapasitas adsorpsi dan desorpsi serta kecepatan adsorpsi yang lebih tinggi untuk *madecassoside* dan *asiaticoside* dibandingkan dengan resin lainnya. Kolom yang diisi dengan resin HPD100 digunakan untuk melakukan tes adsorpsi dan desorpsi dinamis untuk mengoptimalkan proses pemisahan *madecassoside* dan *asiaticoside* dari ekstrak *C. asiatica*. Setelah perlakuan dengan elusi gradien pada resin HPD100, kandungan *madecassoside* dalam produk meningkat dari 3,9 menjadi 39,7 %, dan hasil pemulihannya adalah 70,4 %; untuk *asiaticoside*, kandungannya meningkat dari 2,0 menjadi 21,5 %, dan hasil pemulihannya adalah 72,0 %. Hasilnya menunjukkan bahwa resin HPD100 memiliki kemampuan yang baik untuk memisahkan *madecassoside* dan *asiaticoside*, dan metode ini dapat dijadikan referensi untuk pemisahan saponin triterpena lainnya dari bahan baku herbal (Jia & Lu, 2008).

Penelitian oleh Bonfill dan rekan (2006) berhasil mengidentifikasi empat komponen triterpenoid utama dari *Centella*

asiatica menggunakan KLT pada pelat gel silika dan spektrometri massa, sebagai modifikasi dari metode yang dijelaskan dalam Farmakope Eropa (edisi ke-5). Kombinasi etil asetat dan metanol sebagai fase gerak terbukti berhasil memisahkan senyawa ini dari komponen utama lainnya dalam ekstrak. Bintik-bintik tersebut dideteksi dengan larutan anisaldehyd. Senyawa yang terpisah dikonfirmasi dengan spektrometri massa MALDI-TOF (Bonfill et al., 2006).

3.6 Kegunaan Senyawa Acetilcoacid dalam Farmakologi

a. Antiinflamasi

Asiatikosida secara oral menunjukkan efek antipiretik dan anti inflamasi yang kuat pada tikus. Efek ini dapat menghambat mediator proinflamasi, termasuk kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6), ekspresi protein *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan produksi prostaglandin E (PGE2), serta aktivitas myeloperoksidase hati (Wan et al., 2013). Asiatikosida dapat meningkatkan tingkat antiinflamasi IL-10 dalam serum dan mengatur ekspresi heme oxygenase-1 (HO-1), enzim yang melindungi hati. Efek *asiaticoside* terhadap ekspresi dan aktivitas sintase oksida nitrat pada tukak lambung telah diselidiki dan hasilnya menunjukkan bahwa *asiaticoside* mengurangi ukuran luka pada dosis yang bergantung pada dosis. Selanjutnya, itu juga mengurangi aktivitas dan ekspresi protein sintase oksida nitrat yang diinduksi, menandakan sifat antiinflamasi (J. S. Guo et al., 2004).

Aktivitas antiinflamasi *asiaticoside* dengan fitokonstituen murni lainnya juga diselidiki pada sel RAW 264.7 yang di-

rangsang oleh LPS, dan dari hasilnya ditemukan bahwa *asiaticoside* G secara signifikan menghambat oksida nitrat dan TNF- α (Nhiem et al., 2011). Efek *asiaticoside* pada diferensiasi osteogenik, proliferasi, dan sintesis protein pada sel ligamen periodontal manusia juga diselidiki dan hasilnya menunjukkan peningkatan kadar mRNA dan protein *fibronectin* serta kolagen tipe I secara bergantung pada dosis. Selanjutnya, *asiaticoside* juga mengurangi ekspresi mRNA *metalloproteinase matriks-1* tetapi meningkatkan ekspresi mRNA inhibitor jaringan *metalloproteinase-1* (Nowwarote et al., 2013). Efek *asiaticoside* dalam aktivitas antipiretik dan antiinflamasi diselidiki dan hasilnya menemukan bahwa *asiaticoside* secara bergantung pada dosis menghambat demam yang diinduksi LPS dan respons peradangan (Wan et al., 2013). Efek *asiaticoside* pada perilaku sel kulit manusia normal terkait dengan penyembuhan juga diselidiki. *Asiaticoside* meningkatkan laju migrasi sel kulit dan juga meningkatkan adhesi awal sel kulit. Selanjutnya dalam uji proliferasi sel, *asiaticoside* meningkatkan jumlah fibroblas dermal manusia normal (J.-H. Lee et al., 2012).

b. Antioksidan

Aktivitas antioksidan yang signifikan dari tanaman ini telah dilaporkan oleh para peneliti (Sumazian et al., 2010). Kandungan fenol yang lebih tinggi berkontribusi pada aktivitas antioksidan utama dari daun *Centella asiatica* (15–40 mg ml⁻¹) yang terdeteksi melalui uji perangkap radikal DPPH. Pengurangan hidropoksida mungkin menjadi alasan utama untuk aktivitas antioksidan yang sesuai (Zainol et al., 2003). Tiga peristiwa berbeda yaitu, inhibisi peroksidasi asam linoleat, perangkap superoksida, dan penghilangan radikal lainnya disebutkan terlibat dalam potensi antioksidan yang signifikan dari tanaman ini (Kulsoom Zahara et al., 2014). Beberapa penulis telah memberikan pentingnya jenis pelarut yang digunakan untuk ekstraksi tanaman untuk evaluasi aktivitas antioksidan dan mengusulkan etanol sebagai yang paling efektif (Hamid et al., 2002). Kategorisasi sifat fungsional aktivitas antioksidan dari tanaman ini diuraikan dalam beberapa laporan yang menyebutkan perangkapan ROS, penghentian generasi radikal bebas, kelas logam, dan inhibisi pemutusan rantai (Hatano et al., 1989).

Ekstrak etanol pegagan dapat meningkatkan sintesis kolagen tiga kali lipat dari sel fibroblas manusia dibandingkan dengan kontrol. Sintesis kolagen tertinggi ditemukan pada ekstrak pegagan yaitu 50 mg/mL. Ekstrak ini menunjukkan aktivitas pembersihan radikal DPPH yang signifikan dengan penghambatan 84% pada konsentrasi 1 mg/mL. Aktivitas tersebut dibandingkan dengan ekstrak biji anggur dan vitamin C (Hashim et al., 2011). Triterpenoid ursane dapat menekan produksi nitrit oksida (NO) dan sekresi TNF- α di lipopolisakarida yang merangsang sel RAW 264.7 sehingga senyawa *asiaticoside* memiliki efek anti inflamasi pada pegagan (Nhiem et al., 2011).

c. Antimikroba

Efek antibakteri dari *Centella asiatica* telah diteliti oleh (Soyingbe et al., 2018) telah memilih beberapa strain bakteri seperti *Enterococcus avium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus gallinarum*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* sp. dan *Sal-*

monella typhi. Daun tanaman *Centella asiatica* dikeringkan dan diekstraksi dengan empat pelarut berbeda yaitu, metanol, etil asetat, diklorometana, dan air suling. Dalam setiap kasus, ekstrak metanol menunjukkan zona hambatan terbesar yang tercatat pada konsentrasi 10 mg ml⁻¹ untuk inkubasi semalam (Soyingbe et al., 2018).

(Idris & Nadzir, 2017) telah mempelajari efek ekstrak etanol, metanol, dan air dari *Centella asiatica* terhadap *Bacillus subtilis* menggunakan metode difusi cakram. Di sini, ekstrak etanol (20 mg ml⁻¹ untuk inkubasi semalam) telah menunjukkan aktivitas tertinggi dibandingkan dengan yang lainnya (Idris & Nadzir, 2017). Dalam penelitian lain, lima pelarut yang berbeda seperti petroleum eter, etanol, kloroform, n-heksana, dan air digunakan untuk ekstraksi (20 g bubuk daun kering ditambahkan dalam 40 ml setiap pelarut). Aktivitas antibakteri dari ekstrak tersebut dievaluasi terhadap *Proteus vulgaris*, *S. aureus*, *B. subtilis*, dan *E. coli*. Tiga pelarut pertama menunjukkan efikasi yang lebih baik daripada dua yang lain selama inkubasi 24 jam pada suhu 37°C (Dash et al., 2011). (Oyededeji & Afolayan, 2005) telah melaporkan bahwa kandungan minyak esensial dari *C. asiatica* (0,2 mg ml⁻¹) memiliki aktivitas bakterisidal terhadap *B. subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa* seperti yang ditunjukkan oleh hambatan pertumbuhan bakteri setelah inkubasi 24–48 jam pada suhu 37°C (Oyededeji & Afolayan, 2005).

3.7 Potensi Pengobatan Penyakit Terkait

a. Gangguan Kardiovaskular

Efek *asiaticoside* pada sinyal transforming growth factor β 1/Smad diteliti pada model tikus hipertensi pulmoner yang diinduksi hipoksia. Dari hasilnya, ditemukan bahwa *asiaticoside* mengurangi hipertensi pulmoner dan remodeling vaskular pulmoner dalam model yang diuji (Wang et al., 2015). Efek *asiaticoside* pada hiperpermeabilitas endotelial dan gangguan filamen aktin pada sel endotel aorta manusia diselidiki. Perlakuan pra-*asiaticoside* mencegah redistribusi aktin yang diinduksi oleh faktor nekrosis tumor (TNF)- α dengan menekan pembentukan serat stres, dan selanjutnya juga secara signifikan menekan peningkatan permeabilitas yang diinduksi oleh TNF- α (Fong et al., 2015). Efek *asiaticoside* pada cedera paru akut yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) dievaluasi dan hasilnya menunjukkan bahwa perlakuan *asiaticoside* mengurangi peradangan paru dengan menurunkan produksi sitokin, edema paru, mengurangi infiltrasi inflamasi, dan perubahan histopatologis. Efek *asiaticoside* bersama dengan rapamycin dalam penghambatan *restenosis in-stent* dievaluasi dan hasilnya menunjukkan bahwa tingkat penghambatan pertumbuhan sel dalam kelompok kombinasi secara signifikan lebih tinggi daripada itu dalam kelompok individu untuk sel otot polos aorta manusia dan sel fibroblast (T. Guo et al., 2013). Efek *asiaticoside* pada cedera paru septik yang diinduksi oleh ligasi cecak dan tusukan pada mencit diselidiki. Dari hasilnya, ditemukan bahwa *asiaticoside* secara signifikan mengurangi kerusakan patologis paru-paru, protein total, kematian, serta infiltrasi sel darah putih mononuklear dan polimorfonuklear (Zhang et al., 2011).

b. Gangguan Kulit

Efek *asiaticoside* terhadap proliferasi, ekspresi kolagen, dan faktor pertumbuhan transformasi pada fibroblas yang berasal dari keloid dievaluasi, dan ditemukan bahwa *asiaticosi-*

TABEL 4: EVALUASI SEDIAAN *Centella asiatica*

No	Judul	Evaluasi Sediaan yang Memenuhi	Referensi
1	Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Kondisioner Ekstrak Etanol 96% Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban) Sebagai Anti Hair Loss	Uji pH, Uji Hedonitas, Uji Viskositas, Uji Tipe Emulsi, dan Uji Stabilitas	(Perdana et al., 2023)
2	Formulation and Evaluation of <i>Centella asiatica</i> , L. Urban Gel Preparation as an Anti-Acne Agent	Uji Daya Sebar, Uji pH, Uji Daya Lekat, dan Uji Viskositas	(Supriadi et al., 2023)
3	Uji Sifat Fisik Granul Instan Ekstrak Pegagan (<i>Centella asiatica</i>) Menggunakan Metode Fluid Bed Dryer	Uji Laju Alir, Uji Kompresibilitas, Uji Sudut Diam, dan Uji pH	(Pratama et al., 2022)
4	Pengembangan Formula Gel Ekstrak Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb) sebagai Antijerawat	Uji pH, Uji Homogenitas, Uji Daya Sebar, dan Uji Viskositas	(Budi & Rahmawati, 2020)

de mengurangi proliferasi fibroblas. Hasil lebih lanjut menyarankan bahwa asiaticoside juga menghambat ekspresi mRNA dan protein kolagen tipe I dan tipe III. Dengan demikian, dari hasil di atas disimpulkan bahwa *asiaticoside* dapat digunakan dalam pengobatan bekas luka hipertrofik dan keloid (Tang et al., 2011). Efek *asiaticoside* pada model keloid telinga kelinci diselidiki dan ditemukan bahwa asiaticoside mengurangi bekas luka. Studi lebih lanjut juga menyarankan bahwa *asiaticoside* dapat mengurangi ekspresi faktor pertumbuhan transformasi- β 1 dan meningkatkan ekspresi Smad7 inhibitor (Ju-lin et al., 2009). Efek salah satu persiapan krim yang mengandung *asiaticoside* terhadap kerutan periorbital dari sekelompok relawan diselidiki selama 12 minggu pengobatan dan hasilnya menunjukkan bahwa sebagian besar kerutan periorbital secara signifikan berkurang dalam berbagai tingkat, dan dalam penyelidikan ini beberapa relawan perempuan mengalami efek signifikan pada salah satu mata mereka (J. Lee et al., 2008). Efek asiaticoside terhadap ekspresi protein Smad oleh fibroblas keloid diselidiki. Dari data dalam penelitian ini, ditemukan bahwa asiaticoside secara nyata meningkatkan ekspresi Smad inhibitor, dan lebih lanjut juga terungkap bahwa *asiaticoside* dapat membantu menginduksi pemindahan Smad7 dari inti ke sitoplasma (Qi et al., 2008).

3.8 Aplikasi Bentuk Sediaan Farmasi Ekstrak Pegagan

Tanaman pegagan biasanya dikonsumsi secara air rebusan, namun senyawa yang terkandung didalam air rebusan lebih sedikit ketimbang dalam bentuk ekstrak (Anam et al., 2013). Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Lailiyah et al., 2023) membuat sebuah formulasi sediaan granul *effervescent* yang mengandung zat aktif pegagan. Peneliti melakukan pembuatan granul dengan metode granulasi basah (Anam et al., 2013). Hasil evaluasi sediaan granul ekstrak pegagan yang diperoleh sangat baik seperti uji kecepatan alir, uji sudut diam, uji kompresibilitas, uji distribusi ukuran partikel, uji pH dan uji laju larut (Lailiyah et al., 2023). Dari hasil yang peroleh juga menggambarkan bahwa pegagan dapat di formulasi dengan sediaan granul.

Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh (Yuwanda et al., 2023) pegagan juga dapat diformulasikan dalam bentuk krim wajah dengan berbagai konsentrasi 2%, 4% dan 6%. Dari hasil evaluasi sediaan uji organoleptis, uji pH dan uji viskositas yang diperoleh menunjukan hasil yang sangat optimal, namun dalam uji daya sebar sediaan krim ekstrak pegagan 6% ada mengalami penurunan diameter (Yuwanda et al., 2023). Hal ini disebabkan karena konsentrasi yang tinggi akan mempengaruhi daya sebar sediaan krim (Dina et al., 2017).

Adapun beberapa bentuk sediaan yang diformulasikan dengan ekstrak pegagan ditunjukkan pada tabel 4.

4. KESIMPULAN

Secara keseluruhan, *Centella asiatica* menawarkan potensi terapeutik yang menjanjikan berkat senyawa-senyawa aktifnya seperti *asiaticoside*, *asiatic acid*, dan *madecassoside*. Tinjauan ini menyoroti berbagai aktivitas farmakologis tanaman ini, termasuk antiinflamasi, *antioxidant*, dan antimikroba. Meskipun telah ada banyak penelitian yang dilakukan, masih ada kebutuhan akan pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme kerja senyawa-senyawa tersebut serta potensi aplikasi terapeutiknya. Namun, dengan penelitian lebih lanjut, *Centella asiatica* memiliki potensi untuk menjadi sumber bahan aktif dalam pengembangan obat-obatan baru yang lebih efektif dan potensial untuk mengatasi berbagai tantangan kesehatan global. Dengan demikian, pemahaman yang lebih mendalam tentang tanaman ini dapat memberikan kontribusi yang berharga untuk pengembangan lebih lanjut dalam bidang pengobatan herbal dan farmakologi modern.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Alfarra HY, O.M., 2014. Hplc Separation and Isolation of Asiaticoside From Centella Asiatica and Its Biotransformation By a Niger. Int. J. Pharma Med. Biol. Sci. 3, 1–8.
- Azis, H. A., Taher, M., Ahmed, A. S., Sulaiman, W., Susanti, D., Chowdhury, S. R., & Zakaria, Z. A. (2017). In vitro and In vivo wound healing studies of methanolic fraction of Centella asiatica extract. South African Journal of Botany, 108, 163–174.
- Bonfill, M., Mangas, S., Cusidó, R.M., Osuna, L., Piñol, M.T., Palazón, J., 2006. Identification of triterpenoid compounds of Centella asiatica by thin-layer chromatography and mass spectrometry. Biomed. Chromatogr. 20, 151–153. <https://doi.org/10.1002/bmc.564>
- Bhandari, P., Kumar, N., Gupta, A. P., Singh, B., & Kaul, V. K. (2007). A rapid RP-HPTLC densitometry method for simultaneous determination of major flavonoids in important medicinal plants. Journal of Separation Science, 30(13), 2092–2096.

- Brinkhaus, B., Lindner, M., Schuppan, D., & Hahn, E. G. (2000). Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine*, 7(5), 427–448.
- Bylka, W., Znajdek-Awizeń, P., Studzińska-Sroka, E., Dańczak-Pazdrowska, A., & Brzezińska, M. (2014). *Centella asiatica* in dermatology: an overview. *Phytotherapy Research*, 28(8), 1117–1124.
- Cao, S., Wang, W., Nan, F., Liu, Y., Wei, S., Li, F., & Chen, L. (2018). Asiatic acid inhibits LPS-induced inflammatory response in endometrial epithelial cells. *Microbial Pathogenesis*, 116, 195–199.
- Chandrika, U. G., & Kumara, P. A. A. S. P. (2015). Gotu Kola (*Centella asiatica*): nutritional properties and plausible health benefits. *Advances in Food and Nutrition Research*, 76, 125–157.
- Chong, N. J., Aziz, Z., & others. (2013). A systematic review of the efficacy of *Centella asiatica* for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Dash, B.K., Faruquee, H.M., Biswas, S.K., Alam, M.K., Sisir, S.M., Prodhan, U.K., 2011. Antibacterial and antifungal activities of several extracts of *Centella asiatica* L. against some human pathogenic microbes. *Life Sci. Med. Res.* 2011, 1–5.
- Gajbhiye, N.A., Makasana, J., Saha, A., Patel, I., Jat, R.S., 2016. LC-ESI-MS/MS Method for Simultaneous Determination of Triterpenoid Glycosides and Aglycones in *Centella asiatica* L. *Chromatographia* 79, 727–739. <https://doi.org/10.1007/s10337-016-3089-x>
- Gohil, K. J., Patel, J. A., & Gajjar, A. K. (2010). Pharmacological review on *Centella asiatica*: a potential herbal cure-all. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(5), 546.
- Ghiulai, R., Rocsca, O. J., Antal, D. S., Mioc, M., Mioc, A., Racoviceanu, R., Macacsoi, I., Olariu, T., Dehelean, C., Crectu, O. M., & others. (2020). Tetracyclic and pentacyclic triterpenes with high therapeutic efficiency in wound healing approaches. *Molecules*, 25(23), 5557.
- Guo, J.S., Cheng, C.L., Koo, M.W.L., 2004. Inhibitory effects of *Centella asiatica* water extract and asiaticoside on inducible nitric oxide synthase during gastric ulcer healing in rats. *Planta Med.* 70, 1150–1154.
- Guo, T., Fang, M., Zhang, D., Li, X., 2013. Combination treatment with asiaticoside and rapamycin: A new hope for in-stent restenosis. *Exp. Ther. Med.* 6, 557–561.
- Hatano, T., Edamatsu, R., Hiramatsu, M., MORI, A., Fujita, Y., Yasuhara, T., YOSHIDA, T., OKUDA, T., 1989. Effects of the interaction of tannins with co-existing substances. VI.: effects of tannins and related polyphenols on superoxide anion radical, and on 1, 1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. *Chem. Pharm. Bull.* 37, 2016–2021.
- Hamid, A.A., Shah, Z.M., Muse, R., Mohamed, S., 2002. Characterisation of antioxidative activities of various extracts of *Centella asiatica* (L.) Urban. *Food Chem.* 77, 465–469.
- Febriyanti, A.P., Iswarin, S.J., Digjayanti, T., 2016. Perbandingan kadar asiaticosida dalam ekstrak etanol 70% pegagan (*Centella asiatica*(L.) Urban) dengan metode ekstraksi maserasi dan sonikasi secara LC-MS/MS. *Jk Fik Uinam* 4, 50–57.
- Ferdous, N., Rahman, M., & Alamgir, A. N. M. (2017). Investigation on phytochemical, cytotoxic and antimicrobial properties of ethanolic extracts of *Centella asiatica* (L.) Urban. *J. Med. Plants Stud*, 5, 187–188.
- Fong, L.Y., Ng, C.T., Zakaria, Z.A., Baharuldin, M.T.H., Ariefah, A.K., Hakim, M.N., Zuraini, A., 2015. Asiaticoside inhibits TNF--induced endothelial hyperpermeability of human aortic endothelial cells. *Phyther. Res.* 29, 1501–1508.
- Jia, G., Lu, X., 2008. Enrichment and purification of madecassoside and asiaticoside from *Centella asiatica* extracts with macroporous resins. *J. Chromatogr. A* 1193, 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.04.024>
- Jahan, R., Hossain, S., Seraj, S., Nasrin, D., Khatun, Z., Das, P. R., Islam, M. T., Ahmed, I., Rahmatullah, M., & others. (2012). *Centella asiatica* (L.) Urb.: Ethnomedicinal uses and their scientific validations. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, 6(4), 261–270.
- Ju-lin, X., Shao-hai, Q., Tian-zeng, L., Bin, H., Jing-ming, T., Ying-bin, X., Xu-sheng, L., Bin, S., Hui-zhen, L., Yong, H., 2009. Effect of asiaticoside on hypertrophic scar in the rabbit ear model. *J. Cutan. Pathol.* 36, 234–239.
- Alfarra HY, O. M. (2014). Hplc Separation and Isolation of Asiaticoside From *Centella Asiatica* and Its Biotransformation By a Niger. *International Journal of Pharma Medicine and Biological Science*, 3(3), 1–8.
- Anam, C., Kawiji, & Setiawan, R. D. (2013). Study of physical and sensory characteristics and antioxidant activity of beet fruit effervescent granules (*beta vulgaris*) with different granulation methods and combination of acid sources. *Jurnal Teknosains Pangan*, 2(2), 21–28.
- Azis, H. A., Taher, M., Ahmed, A. S., Sulaiman, W., Susanti, D., Chowdhury, S. R., & Zakaria, Z. A. (2017). In vitro and In vivo wound healing studies of methanolic fraction of *Centella asiatica* extract. *South African Journal of Botany*, 108, 163–174.
- Bhandari, P., Kumar, N., Gupta, A. P., Singh, B., & Kaul, V. K. (2007). A rapid RP-HPTLC densitometry method for simultaneous determination of major flavonoids in important medicinal plants. *Journal of Separation Science*, 30(13), 2092–2096.
- Bonfill, M., Mangas, S., Cusidó, R. M., Osuna, L., Piñol, M. T., & Palazón, J. (2006). Identification of triterpenoid compounds of *Centella asiatica* by thin-layer chromatography and mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, 20(2), 151–153. <https://doi.org/10.1002/bmc.564>
- Brinkhaus, B., Lindner, M., Schuppan, D., & Hahn, E. G. (2000). Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine*, 7(5), 427–448.
- Budi, S., & Rahmawati, M. (2020). Pengembangan Formula Gel Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) sebagai Antijerawat. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 51. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v6i22019.51-55>
- Bylka, W., Znajdek-Awizeń, P., Studzińska-Sroka, E., Dańczak-Pazdrowska, A., & Brzezińska, M. (2014).

- Centella asiatica in dermatology: an overview. *Phytotherapy Research*, 28(8), 1117–1124.
- Cao, S., Wang, W., Nan, F., Liu, Y., Wei, S., Li, F., & Chen, L. (2018). Asiatic acid inhibits LPS-induced inflammatory response in endometrial epithelial cells. *Microbial Pathogenesis*, 116, 195–199.
- Chandrika, U. G., & Kumara, P. A. A. S. P. (2015). Gotu Kola (*Centella asiatica*): nutritional properties and plausible health benefits. *Advances in Food and Nutrition Research*, 76, 125–157.
- Chong, N. J., Aziz, Z., & others. (2013). A systematic review of the efficacy of *Centella asiatica* for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Dash, B. K., Faruquee, H. M., Biswas, S. K., Alam, M. K., Sisir, S. M., & Prodhan, U. K. (2011). Antibacterial and antifungal activities of several extracts of *Centella asiatica* L. against some human pathogenic microbes. *Life Sciences and Medicine Research*, 2011, 1–5.
- Dina, A., Pramono, S., & Sugihartini, N. (2017). Optimasi Komposisi Emulgator dalam Formulasi Krim Fraksi Etil Asetat Ekstrak Kulit Batang Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk) (Optimization of Emulgator Composition in Cream Formulation Ethyl-Acetate Fraction from Jackfruit Bark Extract (*Artocarpus het.* Optimasi Komposisi Emulgator Dalam Formulasi Krim Fraksi Etil Asetat Ekstrak Kulit Batang Nangka (*Artocarpus Heterophyllus*), 15(2), 1–6.
- Febriyanti, A. P., Iswarin, S. J., & Digjayanti, T. (2016). Perbandingan kadar asiaticosida dalam ekstrak etanol 70 % pegagan (*Centella asiatica*(L) Urban) dengan metode ekstraksi maserasi dan sonikasi secara LC-MS/MS. *Jk Fik Uinam*, 4(2), 50–57.
- Ferdous, N., Rahman, M., & Alamgir, A. N. M. (2017). Investigation on phytochemical, cytotoxic and antimicrobial properties of ethanolic extracts of *Centella asiatica* (L.) Urban. *J. Med. Plants Stud*, 5, 187–188.
- Fong, L. Y., Ng, C. T., Zakaria, Z. A., Baharuldin, M. T. H., Arifah, A. K., Hakim, M. N., & Zuraini, A. (2015). Asiaticoside inhibits TNF- α -induced endothelial hyperpermeability of human aortic endothelial cells. *Phytotherapy Research*, 29(10), 1501–1508.
- Gajbhiye, N. A., Makasana, J., Saha, A., Patel, I., & Jat, R. S. (2016). LC-ESI-MS/MS Method for Simultaneous Determination of Triterpenoid Glycosides and Aglycones in *Centella asiatica* L. *Chromatographia*, 79(11–12), 727–739. <https://doi.org/10.1007/s10337-016-3089-x>
- Ghiulai, R., Rocca, O. J., Antal, D. S., Mioc, M., Mioc, A., Racoviceanu, R., Macacsoi, I., Olariu, T., Dehelean, C., Crectu, O. M., & others. (2020). Tetracyclic and pentacyclic triterpenes with high therapeutic efficiency in wound healing approaches. *Molecules*, 25(23), 5557.
- Gohil, K. J., Patel, J. A., & Gajjar, A. K. (2010). Pharmacological review on *Centella asiatica*: a potential herbal cure-all. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(5), 546.
- Guo, J. S., Cheng, C. L., & Koo, M. W. L. (2004). Inhibitory effects of *Centella asiatica* water extract and asiaticoside on inducible nitric oxide synthase during gastric ulcer healing in rats. *Planta Medica*, 70(12), 1150–1154.
- Guo, T., Fang, M., Zhang, D., & Li, X. (2013). Combination treatment with asiaticoside and rapamycin: A new hope for in-stent restenosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 6(2), 557–561.
- Hamid, A. A., Shah, Z. M., Muse, R., & Mohamed, S. (2002). Characterisation of antioxidative activities of various extracts of *Centella asiatica* (L) Urban. *Food Chemistry*, 77(4), 465–469.
- Hashim, P., Sidek, H., Helan, M. H. M., Sabery, A., Palanisamy, U. D., & Ilham, M. (2011). Triterpene composition and bioactivities of *Centella asiatica*. *Molecules*, 16(2), 1310–1322.
- Hatano, T., Edamatsu, R., Hiramatsu, M., MORI, A., Fujita, Y., Yasuhara, T., YOSHIDA, T., & OKUDA, T. (1989). Effects of the interaction of tannins with co-existing substances. VI.: effects of tannins and related polyphenols on superoxide anion radical, and on 1, 1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 37(8), 2016–2021.
- Idris, F. N., & Nadzir, M. M. (2017). Antimicrobial activity of *Centella asiatica* on *Aspergillus niger* and *Bacillus subtilis*. *Chemical Engineering Transactions*, 56, 1381–1386.
- Jahan, R., Hossain, S., Seraj, S., Nasrin, D., Khatun, Z., Das, P. R., Islam, M. T., Ahmed, I., Rahmatullah, M., & others. (2012). *Centella asiatica* (L.) Urb.: Ethnomedicinal uses and their scientific validations. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, 6(4), 261–270.
- Jamil, S. S., Nizami, Q., & Salam, M. (2007). *Centella asiatica* (Linn.) Urban—a review.
- Jia, G., & Lu, X. (2008). Enrichment and purification of madecassoside and asiaticoside from *Centella asiatica* extracts with macroporous resins. *Journal of Chromatography A*, 1193(1–2), 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.04.024>
- Ju-lin, X., Shao-hai, Q., Tian-zeng, L., Bin, H., Jing-ming, T., Ying-bin, X., Xu-sheng, L., Bin, S., Hui-zhen, L., & Yong, H. (2009). Effect of asiaticoside on hypertrophic scar in the rabbit ear model. *Journal of Cutaneous Pathology*, 36(2), 234–239.
- Kallunki, J. A. (1994). *Flowering plants of the world*. Edited by V.H. Heywood: Oxford University Press 200 Madison avenue, New York, NY 10016. ISBN 0-19-521037-9. 1993. 335 pp. \$45 (cloth). Springer.
- Kim, W., Kim, J., Veriansyah, B., Kim, J., Lee, Y., Oh, S., & Tjandrawinata, R. R. (2009). The Journal of Supercritical Fluids Extraction of bioactive components from *Centella asiatica* using subcritical water. 48, 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2008.11.007>
- Kulsoom Zahara, K. Z., Yamin Bibi, Y. B., & Shaista Tabasum, S. T. (2014). Clinical and therapeutic benefits of *Centella asiatica*.
- Lailiyah, M., Andika Saputra, S., & Syifa' Istighfarin, A. (2023). Formulasi dan uji aktifitas antioksidan dalam sediaan granul effervescent dengan perbedaan variasi kombinasi sumber asam terhadap laju larut granul dari herba pegagan (*centella asiatica* (L.) Urb). *Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 3(1), 45–52. <https://doi.org/10.30867/jifs.v3i1.329>

- Lee, J.-H., Kim, H.-L., Lee, M. H., You, K. E., Kwon, B.-J., Seo, H. J., & Park, J.-C. (2012). Asiaticoside enhances normal human skin cell migration, attachment and growth in vitro wound healing model. *Phytomedicine*, 19(13), 1223–1227.
- Lee, J., Jung, E., Lee, H., Seo, Y., Koh, J., & Park, D. (2008). Evaluation of the effects of a preparation containing asiaticoside on periorcular wrinkles of human volunteers. *International Journal of Cosmetic Science*, 30(3), 167–173.
- Long, H. S., Stander, M. A., & Van Wyk, B.-E. (2012). Notes on the occurrence and significance of triterpenoids (asiaticoside and related compounds) and caffeoylquinic acids in *Centella* species. *South African Journal of Botany*, 82, 53–59.
- Nhiem, N. X., Tai, B. H., Quang, T. H., Van Kiem, P., Van Minh, C., Nam, N. H., Kim, J.-H., Im, L.-R., Lee, Y.-M., & Kim, Y. H. (2011). A new ursane-type triterpenoid glycoside from *Centella asiatica* leaves modulates the production of nitric oxide and secretion of TNF- in activated RAW 264.7 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(6), 1777–1781.
- Nowwarote, N., Osathanon, T., Jitjaturunt, P., Manopattanasoonorn, S., & Pavasant, P. (2013). Asiaticoside induces type I collagen synthesis and osteogenic differentiation in human periodontal ligament cells. *Phytotherapy Research*, 27(3), 457–462.
- Oyededeji, O. A., & Afolayan, A. J. (2005). Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Centella asiatica*. Growing in South Africa. *Pharmaceutical Biology*, 43(3), 249–252.
- Perdana, R. D. W. P., Audina, M., Kurniawati, D., & Mahayai, S. (2023). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Kondisioner Ekstrak Etanol 96% Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Sebagai Anti Hair Loss. 3, 8109–8121.
- Pittella, F., Dutra, R. C., Junior, D. D., Lopes, M. T. P., & Barbosa, N. R. (2009). Antioxidant and cytotoxic activities of *Centella asiatica* (L) Urb. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(9), 3713–3721.
- Pratama, R., Roni, A., & Fajarwati, K. (2022). Uji Sifat Fisik Granul Instan Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Menggunakan Metode Fluid Bed Dryer. *Journal of Pharmacopolium*, 5(3), 299–304.
- Puttarak, P., Dilokthornsakul, P., Saokaew, S., Dhippayom, T., Kongkaew, C., Sruamsiri, R., Chuthaputti, A., & Chaiyakunapruk, N. (2017). Effects of *Centella asiatica* (L.) Urb. on cognitive function and mood related outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–12.
- Qi, S. H., Xie, J.-L., Pan, S., Xu, Y.-B., Li, T.-Z., Tang, J.-M., Liu, X.-S., Shu, B., & Liu, P. (2008). Effects of asiaticoside on the expression of Smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts. *Clinical and Experimental Dermatology*, 33(2), 171–175.
- Rafamantanana, M. H., Rozet, E., Raelison, G. E., Cheuk, K., Ratsimamanga, S. U., Hubert, P., & Quetin-Leclercq, J. (2009). An improved HPLC-UV method for the simultaneous quantification of triterpenic glycosides and aglycones in leaves of *Centella asiatica* (L.) Urb (APIACEAE). *Journal of Chromatography B*, 877(23), 2396–2402.
- Randriamampionona, D., Diallo, B., Rakotoniriana, F., Rabemanantsoa, C., Cheuk, K., Corbisier, A.-M., Mahillon, J., Ratsimamanga, S., & El Jaziri, M. (2007). Comparative analysis of active constituents in *Centella asiatica* samples from Madagascar: application for ex situ conservation and clonal propagation. *Fitoterapia*, 78(7–8), 482–489.
- Rouillard-Guellec, F., Robin, J.-R., Rakoto-Ratsimamanga, A., Ratsimamanga, S., & Rasaoanaivo, P. (1997). Étude comparative de *Centella asiatica* d'origine malgache et d'origine indienne. *Acta Botanica Gallica*, 144(4), 489–493.
- Roy, D. C., Barman, S. K., & Shaik, M. M. (2013). Current updates on *Centella asiatica*: phytochemistry, pharmacology and traditional uses. *Medicinal Plant Research*, 3.
- Salehi, B., Abu-Reidah, I. M., Sharopov, F., Karazhan, N., Sharifi-Rad, J., Akram, M., Daniyal, M., Khan, F. S., Abbaass, W., Zainab, R., & others. (2021). Vicia plants—A comprehensive review on chemical composition and phytopharmacology. *Phytotherapy Research*, 35(2), 790–809.
- Salehi, B., Gültekin-Özgülven, M., Özçelik, B., Morais-Braga, M. F. B., Coutinho, H. D. M., Amina, B., Armstrong, L., Selamoglu, Z., Sevindik, M., Yousaf, Z., & others. (2020). Antioxidant, antimicrobial, and anticancer effects of anacardium plants: an ethnopharmacological perspective. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 537471.
- Sen, K. K., Chouhan, K. B. S., Tandey, R., Mehta, R., & Mandal, V. (2019). Impact of microwaves on the extraction yield of phenolics, flavonoids, and triterpenoids from centella leaves: An approach toward digitized robust botanical extraction. *Pharmacognosy Magazine*, 15(64).
- Singh, S., Gautam, A., Sharma, A., & Batra, A. (2010). *CENTELLA ASIATICA* (L.): A PLANT WITH IMMENSE MEDICINAL POTENTIAL BUT THREATENED. *Endangered Species*, 3, 4.
- Soyingbe, O. S., Mongalo, N. I., & Makhafola, T. J. (2018). In vitro antibacterial and cytotoxic activity of leaf extracts of *Centella asiatica* (L.) Urb, *Warburgia salutaris* (Bertol. F.) Chiov and *Curtisia dentata* (Burm. F.) CA Sm-medicinal plants used in South Africa. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18, 1–10.
- Sumazian, Y., Syahida, A., Hakimian, M., & Maziah, M. (2010). Antioxidant activities, flavonoids, ascorbic acid and phenolic contents of Malaysian vegetables. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(10), 881–890.
- Supriadi, D., Pitaloka, I., & Mardhiani, Y. D. (2023). Formulation And Evaluation Of *Centella asiatica* , L . Urban Gel Preparation As An Anti-Acne Agent. *IOSR Journal Of Pharmacy And Biological Sciences*, 18(3), 42–47.
- Tang, B., Zhu, B., Liang, Y., Bi, L., Hu, Z., Chen, B., Zhang, K., & Zhu, J. (2011). Asiaticoside suppresses collagen expression and TGF- β /Smad signaling through inducing Smad7 and inhibiting TGF-RI and TGF-RII in keloid fibroblasts. *Archives of Dermatological Research*, 303, 563–572.
- Thong-On, W., Arimatsu, P., Pitiporn, S., Soonthornchareonnon, N., & Prathanturug, S. (2014). Field evaluation

- tion of in vitro-induced tetraploid and diploid *Centella asiatica* (L.) Urban. *Journal of Natural Medicines*, 68, 267–273.
- Wan, J., Gong, X., Jiang, R., Zhang, Z., & Zhang, L. (2013). Antipyretic and anti-inflammatory effects of asiaticoside in lipopolysaccharide-treated rat through up-regulation of heme oxygenase-1. *Phytotherapy Research*, 27(8), 1136–1142.
- Wang, X., Wang, W., Zhu, X.-C., Ye, W.-J., Cai, H., Wu, P.-L., Huang, X., & Wang, L.-X. (2015). The potential of asiaticoside for TGF-1/Smad signaling inhibition in prevention and progression of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Life Sciences*, 137, 56–64.
- Wu, T., Geng, J., Guo, W., Gao, J., & Zhu, X. (2017). Asiatic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro and in vivo by destroying mitochondria. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(1), 65–72.
- Yuliati, L., Mardiyati, E., Bramono, K., Freisleben, H. J., & others. (2015). Asiaticoside induces cell proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Universa Medicina*, 34(2), 96–103.
- Yuwanda, A., Rahmawati, D., & Anjani, F. S. (2023). Formula Dan Evaluasi Aktivitas Antioksidan Pada Sediaan Krim Wajah dari Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* L.). *Journal of Pharmacy and Halal Studies*, 1(1), 9–16.
- Zainol, M. K., Abd-Hamid, A., Yusof, S., & Muse, R. (2003). Antioxidative activity and total phenolic compounds of leaf, root and petiole of four accessions of *Centella asiatica* (L.) Urban. *Food Chemistry*, 81(4), 575–581.
- Zhang, L., Zheng, J., Zhang, L., Gong, X., Huang, H., Wang, C., Wang, B., Wu, M., Li, X., Sun, W., & others. (2011). Protective effects of asiaticoside on septic lung injury in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63(6), 519–525.
- Zheng, C., & Qin, L. (2007). Chemical components of *Centella asiatica* and their bioactivities. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao= Journal of Chinese Integrative Medicine*, 5(3), 348–351.

Analisis Hubungan Faktor Personal Pelaku Dengan Tindak Pidana Penyalahgunaan Obat di Wilayah Provinsi Bali

I Gede Agus Juniarka¹ and Enny Undari Umbasniajati²

¹ BBPOM di Denpasar Jl. Tjut Nya Dien No.5, Kota Denpasar 80234

² BPOM di Kendari, Kompleks Perkantoran Bumi Praja, Anduonohu, Kec. Poasia, Kota Kendari 93231

Reception date of the manuscript: 01 Januari 2025

Acceptance date of the manuscript: 04 Januari 2025

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— Criminal acts in drug abuse tend to increase every year. Some of the most frequently abused drugs in recent years are psychotropic drugs and certain prescription drugs. (OOT). In generally, the factors that cause these crimes can be divided into two factor, first personal factors (originate from within the individual) and situational factors. Studies related to the analysis of the causes of drug abuse crime have not been much done, especially in the province of Bali. The study aims to analyze the relationship between the personal factors of the perpetrators and drug abuse crimes in the province of Bali. The data used is data of pro-justicia cases related to drug abuses crimes handled by BBPOM in Denpasar and the Local Office in Buleleng (as an investigator and expert) during the period January 2021 to February 2024. Spearman's descriptive analysis and correlation tests were carried out against these factors. The result was that the frequency of drug crimes was dominated by the abuse of OOT commodities (89.5%) with the predominant personal factors, namely the age group 20-24 years (31.6%), the type of occupation (57.9%), and the level of high school education (36.8%). Spearman's correlation test results showed that there was a correlation between the commodity of this crime drug with the age of the perpetrator (0.551) and the kind of job (0.604), whereas on the factor level of education there was no relationship (0.033) ($P = 95\%$). A correlation value $> \alpha$ (0,05) indicates that between compared factors there is a correlation. The absence of correlation to the educational level factor, indicates that any level of education, has equal chances of being exposed to drug abuse crime. The analysis concluded that there is a correlation between the personal factors of the perpetrators and drug abuse crimes in the province of Bali. Similarly, in connection with the correlation between the age factor and the type of job, it becomes a reference and consideration for BPOM, the Bali Regional Police, and the Bali Provincial Government in determining a more effective, effective, and targeted preventive action strategy to reduce the rate of drug abuse.

Keywords—Bali province, certain prescription drugs, drug abuse, personal factor, psychotropic

Abstrak— Tindak pidana penyalahgunaan obat ini cenderung mengalami peningkatan setiap tahunnya. Golongan obat yang belakangan sering disalahgunakan diantaranya adalah golongan obat psikotropika dan Obat-Obat Tertentu (OOT). Faktor-faktor penyebab kejahatan pidana ini dapat dibagi dalam dua bagian, yaitu: faktor personal dan faktor situasi. Kajian terkait analisis faktor penyebab tindak pidana penyalahgunaan obat belum banyak dilakukan, khususnya di wilayah provinsi Bali. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan faktor personal pelaku dengan tindak pidana penyalahgunaan obat di wilayah provinsi Bali. Dilakukan analisa terhadap data kasus *pro-justicia* terkait tindak pidana penyalahgunaan obat yang ditangani BBPOM di Denpasar dan Kantor Loka di Buleleng (sebagai penyidik dan ahli) pada periode Januari 2021 sampai Februari 2024. Analisis deskriptif dan uji korelasi Spearman dilakukan terhadap faktor-faktor tersebut. Diperoleh hasil bahwa frekuensi tindak pidana kejahatan obat didominasi oleh penyalahgunaan komoditi OOT (89,5 %) dengan faktor personal yang dominan, yaitu kelompok umur 20-24 tahun (31,6 %), jenis pekerjaan buruh (57,9 %), dan tingkat pendidikan SMA (36,8 %). Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara komoditi obat tindak pidana ini dengan umur pelaku (0,551) dan jenis pekerjaan (0,604), sedangkan pada faktor tingkat pendidikan tidak diperoleh adanya hubungan (0,033) ($P = 95\%$; korelasi $\alpha = 0,05$). Tidak adanya hubungan pada faktor tingkat pendidikan mengindikasikan bahwa semua jenjang pendidikan manapun mempunyai peluang yang sama untuk terpapar tindak pidana penyalahgunaan obat. Dari hasil tersebut diketahui bahwa terdapat hubungan faktor personal dengan tindak pidana penyalahgunaan obat di provinsi Bali. Hal ini menjadi acuan dan pertimbangan bagi BPOM, Kepolisian Daerah Bali, dan Pemerintah Provinsi Bali dalam menentukan sasaran dan strategi tindakan preventif yang lebih efektif, efisien, dan tepat sasaran guna menurunkan angka tindak pidana penyalahgunaan obat ini.

Kata Kunci—faktor personal, obat-obat tertentu, penyalahgunaan obat, psikotropika, provinsi Bali

1. PENDAHULUAN

Kemajuan peradaban suatu negara yang tidak diimbangi dengan tingkat sumber daya manusia yang memadai dapat

membawa beberapa dampak negatif. Salah satu dampak tersebut adalah meningkatnya tindak pidana di bidang ilmu pengetahuan, termasuk di bidang kesehatan. Salah satu tindak pidana yang marak saat ini adalah penyalahgunaan obat. Negara harus memenuhi tanggung jawabnya untuk menangani masalah kesehatan yang serius dan menetapkan undang-undang yang mengatur kesehatan (Wahyono, 2022). Adanya peningkatan keterjangkauan masyarakat dalam mendapatkan obat sehingga beberapa oknum memanfaatkan kemudahan untuk mendapatkan obat. Dalam kurun waktu beberapa tahun terakhir ini peredaran obat keras dan obat-obat tertentu dilakukan melalui media online semakin marak. Penjualan ini dilakukan tanpa adanya legalitas yang sesuai dengan peraturan yang berlaku. Peredaran obat tersebut sering disalahgunakan sehingga merugikan kesehatan masyarakat karena tidak menjamin keamanan, khasiat dan mutunya (Ariestiena, 2020). Penyalahgunaan obat-obat terlarang sebagian besar dilakukan remaja. Hal ini mengakibatkan sumber daya manusia potensial penerus bangsa ini tidak berfungsi secara maksimal akibat penyalahgunaan obat terlarang (Anggareni, 2016).

Di Indonesia, penggolongan obat diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 917/Menkes/Per/VI/2000. Penggolongan obat dimaksudkan guna menjamin keamanan dan ketepatan penggunaan oleh pasien serta pengamanan terhadap proses distribusi obat itu sendiri. Penggolongan obat tersebut terdiri dari: obat bebas, obat bebas terbatas, obat wajib apotek, obat keras, psikotropika dan narkotika. Pada golongan obat yang disebutkan hanya obat bebas, obat bebas terbatas dan obat herbal yang dapat diperoleh bebas tanpa ada resep dokter. Obat keras dan obat golongan narkotika dan psikotropika hanya bisa diperoleh menggunakan resep dokter atau dokter spesialis. Golongan obat yang akhir akhir ini sering disalahgunakan diantaranya adalah golongan psikotropika dan jenis obat-obatan tertentu (OOT). Menurut Peraturan Badan POM No. 10 Tahun 2019, Obat-Obat Tertentu (OOT) adalah jenis obat yang bekerja di sistem susunan saraf pusat selain narkotika dan psikotropika, yang pada penggunaan di atas dosis terapi dapat menyebabkan terjadinya ketergantungan dan perubahan yang khas pada aktivitas mental serta perilaku. Obat-obat tertentu tersebut terdiri dari 6 jenis obat yaitu: Tramadol, Triheksifenidil, Amitriptilin, Klorpromazin, Haloperidol, dan Dekstrometorfan.

Tindak pidana penyalahgunaan obat ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Menurut Separovic (1985) dalam Weda (1996), terdapat dua faktor utama yang menjadi penyebab terjadinya kejahatan yaitu: 1) Faktor personal, mencakup faktor biologis (umur, jenis kelamin, keadaan mental, dan lain-lain) dan psikologis terkait agresivitas, kecerobohan, dan keterasingan; 2) Faktor situasi, mencakup situasi konflik, faktor tempat dan faktor waktu. Penyalahgunaan obat terlarang yang marak dilakukan oleh remaja merupakan suatu penyimpangan tingkah laku atau perbuatan melanggar hukum (Kusuma, 2018). Tingkat pendidikan, mempengaruhi seseorang untuk terlibat dalam suatu tindak pidana. Menurut teori Bonger, lingkungan dalam masyarakat yang kurang memfokuskan pada norma-norma yang berlaku termasuk rendahnya pendidikan dan pengetahuan juga berakibat bagi seseorang untuk melakukan tindak kejahatan (Prakoso, 2017). Selain itu, faktor pendidikan juga terkait dengan jenis pekerjaan seseorang. Seseorang yang berpendidikan rendah akan cenderung untuk menjadi pengangguran atau hanya

memiliki pekerjaan apa adanya, sehingga akan mempengaruhi seseorang untuk memiliki penyakit moral atau kepribadian jahat demi mencapai suatu keinginannya (Utami, 2012). Rendahnya tingkat kesadaran masyarakat terhadap hukum berdampak pada kecenderungan untuk melakukan tindak pidana termasuk, termasuk diantaranya terlibat dalam peredaran dan penyalahgunaan obat (Rumini, 2016). Penyalahgunaan obat-obat terlarang sebagian besar dilakukan oleh pelajar dan mahasiswa. Hal ini berarti peran pelajar dan mahasiswa sebagai generasi penerus bangsa tidak bisa berfungsi secara maksimal yang diakibatkan penyalahgunaan obat-obat terlarang tersebut (Anggareni, 2016).

Penyalahgunaan obat terlarang oleh remaja merupakan suatu penyimpangan tingkah laku atau perbuatan melanggar hukum (Kusuma, 2018). Penyalahgunaan obat merupakan tindak pidana pelanggaran terhadap peraturan yang berlaku sebagaimana tercantum dalam UU No 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan. Berdasarkan data Renstra Deputy Bidang Penindakan Badan POM (2020), terdapat eskalasi secara nasional peningkatan Tindak pidana di bidang obat dan makanan setiap tahunnya pada periode 2016 – 2019. Di tahun 2016 pelanggaran obat dan makanan tercatat sebanyak 250 kasus, dan terus meningkat menjadi 293 kasus di 2017, 302 kasus tahun 2018, dan 116 pada pertengahan tahun 2019. Khususnya di wilayah provinsi Bali, salah satu provinsi yang menjadi sorotan dunia internasional, berdasarkan Renstra BBPOM di Denpasar (2020) kasus penyalahgunaan obat (OOT dan psikotropika) ini belum menunjukkan tren penurunan yang berarti dalam 3 tahun terakhir. Hal ini patut menjadi perhatian serius karena resiko dan dampak dari pelanggaran tersebut bersifat sangat strategis, yakni bagi kesehatan dan produktivitas masyarakat. Peredaran obat di provinsi Bali menjadi wilayah pengawasan UPT BPOM yaitu Balai Besar POM di Denpasar dan Loka POM di Kabupaten Buleleng. Balai Besar POM di Denpasar membawahi 7 kabupaten/kota di Provinsi Bali, yaitu Kota Denpasar, Kabupaten Badung, Kabupaten Gianyar, Kabupaten Tabanan, Kabupaten Klungkung, Kabupaten Bangli, dan Kabupaten Karangasem. Kantor Loka POM di Buleleng sendiri membawahi 2 kabupaten, yaitu Kabupaten Buleleng dan Kabupaten Jembrana.

Tingginya angka tindak pidana penyalahgunaan obat di wilayah provinsi Bali ini menunjukkan belum optimalnya upaya preventif yang dilakukan pemerintah. Perencanaan strategi dan sasaran dalam upaya preventif yang tepat menjadi kunci dalam memecahkan masalah tersebut. Hal ini membutuhkan kajian-kajian strategis yang relevan guna menghasilkan suatu tindak lanjut yang efektif, efisien, dan tepat sasaran. Saat ini, kajian – kajian yang bersifat komprehensif terkait tindak pidana penyalahgunaan obat golongan psikotropika dan OOT tersebut belum banyak dilakukan, khususnya di wilayah provinsi Bali. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan faktor personal dengan tindak pidana penyalahgunaan obat golongan psikotropika dan OOT yang terjadi di wilayah provinsi Bali. Kajian dilakukan terhadap data yang bersumber dari data kasus projusticia terkait tindak pidana penyalahgunaan obat yang ditangani BBPOM di Denpasar dan Kantor Loka di Buleleng (sebagai penyidik dan ahli) pada kurun waktu Januari 2021 sampai Februari 2024. Diharapkan, melalui penelitian ini dapat menghasilkan suatu kajian yang mendalam dan dapat menjadi acuan dan ma-

sukan pertimbangan bagi BPOM dan lintas sektor terkait dalam menentukan strategi tindakan preventif yang paling efektif dan tepat sasaran guna menurunkan kasus kejahatan obat dan makanan itu sendiri. Selain itu, penelitian ini juga dapat sebagai input bagi Pemerintah Daerah Provinsi Bali dan dinas provinsi terkait, dalam menyusun program sosialisasi dan edukasi terkait kesadaran masyarakat di provinsi Bali dalam penggunaan obat yang aman bagi kesehatan.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan dan Alat

Penelitian dilakukan time-series mulai bulan Januari 2021 sampai Februari 2024 dan analisis data dilakukan di kantor BBPOM di Denpasar, Jl. Tjut Nya Dien No. 5, Denpasar Timur, Denpasar Bali, pada 20 Februari–1 Maret 2024. Penelitian ini dilakukan secara kuantitatif menggunakan data primer yang bersumber dari berkas perkara serta daftar kasus tindak pidana peredaran dan penyalahgunaan obat yang terjadi di wilayah Kabupaten/Kota di Provinsi Bali. Keseluruhan data tersebut merupakan hasil temuan petugas BBPOM di Denpasar dan Kantor Loka POM di Buleleng, baik selaku penyidik maupun sebagai ahli dalam kasus tindak pidana. Analisis data diawali dengan mengelompokkan data kasus menggunakan beberapa variabel penelitian yang terdiri dari umur pelaku, jenis pekerjaan, tingkat pendidikan, dan komoditi obat yang disalahgunakan (OOT dan Psikotropika). Data ditabulasi dan dimasukkan dalam table, untuk dilakukan pengkodean dan diolah secara statistika menggunakan aplikasi IBM SPSS Statistic 26.0 for Windows

2.2 Metode

Penelitian ini dirancang dengan pemikiran bahwa pelaku tindak pidana dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu Faktor Komoditi, Faktor Personal dan Faktor Situasi (referensi) (Gambar 1). Faktor komoditi dibagi dalam dua kategori komoditi yaitu Obat Obat Tertentu (OOT) dan Psikotropika. Faktor Personal yang dianalisis dalam penelitian ini meliputi umur pelaku, jenis pekerjaan dan tingkat pendidikan. Dalam penelitian ini tidak dilakukan terhadap faktor eksternal karena keterbatasan jumlah dan akses data yang terkait.

Pelaku tindak pidana penyalahgunaan obat yang ditangani oleh penyidik BBPOM di Denpasar sebagai UPT badan POM untuk wilayah provinsi Bali, selamat periode periode Januari 2021 – Februari 2024 berjumlah total 19 (Sembilan Belas) perkara. Analisis deskriptif dilakukan secara univariat (sebaran frekuensi dan crosstab) terhadap sampel yaitu 19 data faktor personal pelaku penyalahgunaan obat di provinsi Bali untuk melihat dan mengkaji pola dan sebaran peredaran kasus tindak pidana penyalahgunaan obat (dalam bentuk tabel, diagram dan grafik). Analisis hubungan dilakukan dengan metode Korelasi Spearman untuk mengetahui faktor mana saja yang memiliki korelasi hubungan kasus tindak pidana kejahatan penyalahgunaan obat. Hipotesis pada penelitian ini yaitu : Hipotesis I : - H_0 : Tidak ada korelasi antara jenis komoditi obat pada tindak pidana penyalahgunaan obat dengan faktor umur pelaku. - H_1 : Ada korelasi antara jenis komoditi obat pada tindak pidana penyalahgunaan obat dengan faktor umur pelaku. Hipotesis II : - H_0 : Tidak ada korelasi antara jenis komoditi obat pada tindak pidana penyalahgunaan obat dengan faktor latar belakang pekerjaan pelaku. - H_1 : Ada korelasi antara jenis komoditi obat pada tindak pidana

penyalahgunaan obat dengan faktor latar belakang pekerjaan pelaku. Hipotesis III : - H_0 : Tidak ada korelasi antara jenis komoditi obat pada tindak pidana penyalahgunaan obat dengan faktor tingkat pendidikan pelaku. - H_1 : Ada korelasi antara jenis komoditi obat pada tindak pidana penyalahgunaan obat dengan faktor tingkat pendidikan pelaku. Tolak hipotesis nol (H_0) apabila nilai signifikansi (P-value) <0.05 dan terima hipotesis nol (H_0) apabila nilai signifikansi (P-value) >0.05 .

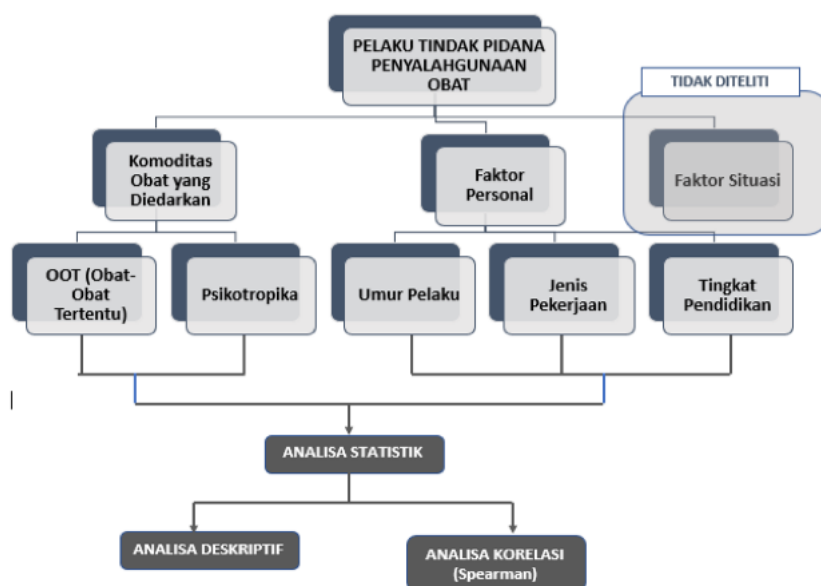
3. HASIL

3.1 Tindak Pidana Penyalahgunaan Obat berdasarkan Komoditi Obat

Bagian Data hasil Penindakan tindak pidana penyalahgunaan obat di wilayah Provinsi Bali yang ditangani petugas BBPOM di Denpasar dan Kantor Loka Buleleng (sebagai penyidik dan atau ahli) menunjukkan bahwa komoditi OOT (89,47 %) mendominasi dibandingkan dengan komoditi psikotropika (10,53 %) (Tabel 1). OOT yang marak beredar di wilayah provinsi Bali adalah jenis Triheksilfenidil HCl yang dikenal dengan sebutan “pil double L” atau “Pil Y”. Hasil penelitian ini sama dengan Solikin (2023) yang menyatakan bahwa dalam beberapa tahun terakhir ini popularitas penyalahgunaan obat OOT (Triheksilfenidil HCl) di kalangan sebagian masyarakat. Obat tersebut diklasifikasikan sebagai obat keras yang wajib menggunakan resep dokter. Tanpa adanya penggunaan yang sesuai dengan dosis, prosedur penggunaan, serta peringatan yang diberikan, jenis obat ini dapat beresiko pada kesehatan. Penggunaan jenis obat ini yang tidak tepat dosis dapat memicu terjadinya ketergantungan. Terjadinya kecanduan terhadap obat tersebut dikarenakan menghasilkan efek samping khas yang berupa relaksasi. Adanya sensasi ketenangan ini berperan sebagai sebab mengapa penyalahgunaan obat pil double L semakin meningkat. Hasil penelitian juga diperkuat oleh penelitian Ningsih (2023) bahwa penyalahgunaan OOT (Tramadol) semakin meningkat dalam beberapa tahun di kabupaten Bima.

Mudahnya akses dalam mendapatkan obat golongan OOT ini, baik secara daring maupun pembelian secara langsung di sarana-sarana ilegal turut berkontribusi dalam peningkatan penyalahgunaan OOT ini. Selain itu, masih belum dimasukkannya jenis obat-obatan tersebut ke golongan Psikotropika, menyebabkan proses penegakan hukum yang dilakukan tidak dapat mengacu pada UU No 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika, melainkan mengacu pada UU Kesehatan. Upaya pemerintah sebagai regulator, dalam upaya menurunkan tindak pidana kejahatan obat ini adalah dengan merevisi ancaman hukuman pada pelaku pelanggaran tindak pidana obat pada UU Kesehatan. Pada UU No 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan pasal 196 menyebutkan ancaman pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah). Ancaman pidana tersebut direvisi pada UU No 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan dimana ancaman pidananya meningkat menjadi pidana penjara paling lama 12 (dua belas) tahun atau pidana denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah). Harapannya, dengan peningkatan ancaman hukuman tersebut dapat menimbulkan efek jera sekaligus sebagai upaya preventif dalam menurunkan angka tindak pidana penyalahgunaan obat jenis OOT tersebut.

tabel 1



Gambar. 1: Konsep Rancangan Penelitian

TABEL 1: JENIS KOMODITI OBAT DAN FREKUENSI

Jenis Komoditi Obat	Frekuensi	Persentase (%)	Kumulatif Persentase (%)
OOT	17	89,47	89,47
Psikotropika	2	10,53	100
TOTAL	19^a	100	–

*Data periode Januari 2021 – Februari 2024.

3.2 Sebaran Faktor Personal Pelaku Tindak Pidana Penyalahgunaan Obat

Faktor Umur

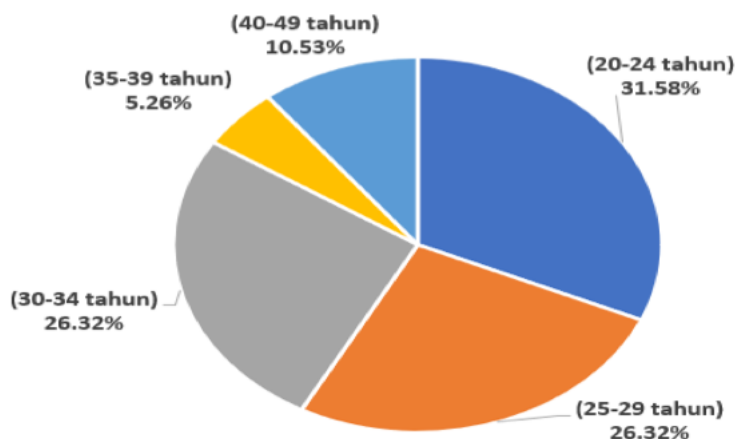
Mengacu pada data BPS (2022), pengelompokan umur dikelompokkan sebagai berikut: kelompok 1 : 20-24 tahun, kelompok 2 : 25 - 29 tahun, kelompok 3 : 30-34 tahun, kelompok 4 : 35-39 tahun, dan kelompok 5: 40-44 tahun. Sebaran kelompok umur pelaku tindak pidana penyalahgunaan obat di wilayah provinsi Bali relatif berimbang pada kelompok umur (25-29 tahun) dan (30-34 tahun) dengan persentase 26,3 %. Kelompok umur 40-49 tahun memiliki persentase menengah yaitu 10,5 %. Kelompok umur pelaku tindak pidana penyalahgunaan obat terendah terdapat pada kelompok umur 35-39 tahun (5,26 %). Sedangkan persentase kelompok umur pelaku ada pada kelompok umur 20-24 tahun menduduki kelompok umur dengan persentase tertinggi sebagai pelaku tindak pidana penyalahgunaan obat (Gambar 2). Menurut Ayu et al. (2020), World Health Organization mendefinisikan remaja sebagai individu yang berusia 10-19 tahun, sedangkan di Indonesia terdapat beberapa batasan usia remaja diantaranya yaitu menurut Peraturan Menteri Kesehatan No. 25 tahun 2014 bahwa remaja merupakan kelompok usia 10-18 tahun dan menurut BKKBN Rentang usia remaja adalah 10-24 tahun dan belum menikah. Dengan demikian, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa remaja merupakan kelompok usia dengan persentase tertinggi sebagai pelaku tindak pidana penyalahgunaan obat.

Hasil penelitian ini selaras dengan Resandi (2014) yang menyatakan bahwa penyalahgunaan obat tersebut belakan-

gan ini semakin digemari oleh remaja dan orang dewasa. Periode remaja adalah suatu masa unik dalam fase kehidupan manusia, di mana seorang yang telah memasuki usia remaja memiliki beberapa ciri karakteristik yang khas. Terkait keunikan tersebut, remaja dituntut untuk mampu beradaptasi dengan baik terhadap lingkungan yang ada di sekitarnya. Namun tidak semua remaja mampu melakukan penyesuaian diri tersebut dengan baik. Kematangan emosi remaja sangat terkait dengan penyesuaian diri tersebut (Usop, 2013). Adanya proses penyesuaian diri menempatkan remaja pada satu fase dimana sikap dan prilakunya akan sangat tergantung pada perkembangan lingkungan sekitar. Perkembangan teknologi memundahkan akses informasi, baik yang bersifat positif maupun negatif. Ketidakmampuan memfilter informasi dan kematangan emosi yang belum stabil tersebut dapat berkontribusi dalam pilihan remaja untuk melakukan tindak pidana, termasuk tindak pidana penyalahgunaan komoditi obat tersebut.

Faktor Jenis Pekerjaan

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa jenis pekerjaan pelaku dapat dikelompokkan menjadi 3 jenis, yaitu Buruh kasar, Karyawan, dan Wiraswasta. Pengelompokan buruh kasar meliputi buruh bangunan, buruh serabutan, buruh perkebunan dan buruh tani. Kelompok karyawan disini didefinisikan sebagai jenis pekerjaan pada satu bidang usaha yang membutuhkan kemampuan tertentu, dalam hal ini meliputi sopir, penjaga toko/outlet, dan admin sector swasta. Jenis pekerjaan wiraswasta disini didefinisikan sebagai seseorang yang menjalankan usaha tertentu dan sekaligus seba-



Gambar. 2: Persentase Tindak Pidana Penyalahgunaan Obat berdasarkan Umur Pelaku

gai pemilik dari usaha tersebut. Diperoleh hasil bahwa jenis pekerjaan Buruh kasar menempati peringkat tertinggi sebagai pekerjaan dari pelaku tindak pidana penyalahgunaan obat (57,9 %), disusul kemudian karyawan (31,6 %) dan terendah ada pada jenis pekerjaan wiraswasta (10,5 %) (Gambar 3). Dari data tampak penurunan yang konsisten dengan semakin tingginya status dari jenis pekerjaan tersebut.

Hasil penelitian ini mendukung bahwa Resandi (2014) bahwa jenis pekerjaan masyarakat dari kalangan bawah (buruh kasar) memiliki persentase tertinggi. Harga yang relatif lebih murah dibandingkan dengan sediaan psikotropika ataupun narkotika, jenis obat OOT ini menjadi pilihan bagi para pekerja buruh kasar untuk mendapatkan sensasi stamina yang semakin kuat bila menggunakan obat tersebut.

Faktor Tingkat Pendidikan

Faktor tingkat pendidikan dikelompokkan berdasarkan data tingkat pendidikan formal yang telah ditamatkan oleh pelaku. Dalam penelitian ini, dikelompokkan menjadi 4 kelompok, yaitu Tidak Tamat SD, Tamat SD, Tamat SMP, dan Tamat SMA (sederajat). Hasil sebaran frekuensi menunjukkan hasil yang cukup merata pada tingkat SD dan SMP sebesar 26,3 % dan SMA sebesar 36,8 %. Persentase kelompok tingkat pendidikan terendah ada pada kelompok yang tidak menamatkan pendidikan Sekolah Dasar (Gambar 4). Hasil ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian Priescisila (2016) yang menyatakan bahwa tingkat pendidikan SMP merupakan yang paling tinggi terkait dengan penyalahgunaan OOT (Triheksilfenidil) dengan persentase 50,0 % dan tingkat pendidikan SMA sedikit dibawahnya sebesar 31,3 %. Tingkat pendidikan merupakan faktor penting dalam mempengaruhi tinggi atau rendahnya kesadaran hukum seseorang. Selain itu, perlu juga adanya rasa tanggung jawab, akhlak, dan control diri yang baik untuk menghindari tindakan dan perbuatan yang cenderung untuk bertentangan dengan hukum (Widarukmi, 2020). Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui bahwa tidak ada tingkat pendidikan tertentu yang konsisten dominan terkait dengan tindak pidana penyalahgunaan obat.

4. PEMBAHASAN

Analisis crosstab yang dilakukan dengan menyajikan dua variabel atau lebih dalam satu matriks ditujukan untuk melihat hubungan antar variabel tersebut dalam satu tabel. Dalam hal ini, tabulasi yang dilakukan adalah antara variabel

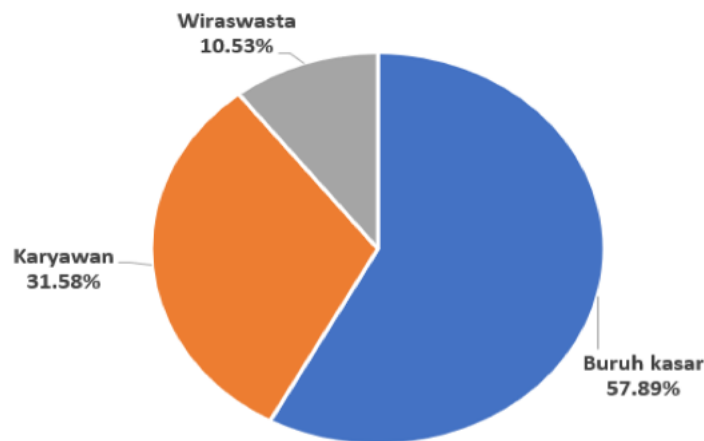
komoditi obat dengan ketiga faktor personal (umur, jenis pekerjaan, dan tingkat pendidikan). Diperoleh hasil sebagai berikut:

1. **Crosstab Jenis Pekerjaan dan Umur (Jenis pekerjaan – Umur):** persentase tertinggi pada kelompok umur (20-24 tahun) dengan jenis pekerjaan buruh kasar (21,05 %). Persentase yang tinggi tersebut mengindikasikan bahwa kombinasi jenis pekerjaan (buruh) dan faktor umur (20-24 tahun) berkontribusi signifikan terhadap tindak pidana penyalahgunaan obat.
2. **Crosstab Umur dan Tingkat Pendidikan (Umur – Tingkat Pendidikan):** persentase terdistribusi merata di dua persentase, yaitu 5,26 % dan 10,52 % (tidak terdapat persentase dengan nilai menonjol). Dari hasil penelitian tersebut diketahui bahwa kombinasi faktor umur dan tingkat pendidikan tidak memiliki kontribusi yang signifikan terhadap tindak pidana penyalahgunaan obat.
3. **Crosstab Jenis Pekerjaan dan Tingkat Pendidikan (Jenis Pekerjaan – Tingkat Pendidikan):** persentase tertinggi ada pada kelompok jenis pekerjaan buruh dengan tingkat pendidikan SD dan SMP (21,05 %). Hasil penelitian ini sesuai dengan Thaha (2016) yang menyatakan bahwa tingkat pendidikan buruh pelaku tindak pidana penyalahgunaan obat relatif merata dari tingkat pendidikan SD, SMP, dan SMA.

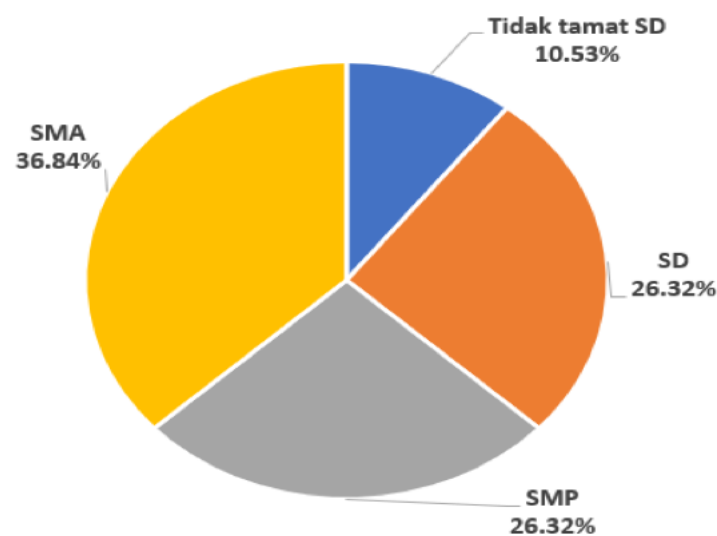
Dari analisis crosstab diperoleh hasil bahwa faktor jenis pekerjaan (buruh) kombinasinya dengan faktor lain cenderung memberikan nilai persentase yang tinggi. Hal ini sesuai dengan hasil sebaran frekuensi sebelumnya bahwa jenis pekerjaan buruh adalah faktor yang memiliki sebaran frekuensi tertinggi dibandingkan dengan faktor lain (Tabel 2).

Analisis non-parametrik dengan korelasi Spearman (pada tingkat kepercayaan, $P = 95\%$) dilakukan untuk mengetahui keterkaitan hubungan antar variabel di atas. Koefisien korelasi Spearman antara komoditi obat dengan tingkat pendidikan sebesar 0,03 ($< \alpha 0,05$) yang berarti tidak terdapat korelasi hubungan antara komoditi obat dengan tingkat pendidikan (Tabel 2).

Hasil penelitian ini mendukung Resandi (2014) yang menyebutkan bahwa keterlibatan kasus terhadap penyalahgunaan obat berbahaya ini tidak mengenal tingkat pendidikan. Hal



Gambar. 3: Persentase Tindak Pidana Penyalahgunaan Obat berdasarkan Jenis Pekerjaan



Gambar. 4: Persentase Tindak Pidana Penyalahgunaan Obat berdasarkan Tingkat Pendidikan

TABEL 2: CROSSTAB FAKTOR PERSONAL DENGAN TINDAK PIDANA PENYALAHGUNAAN OBAT

Crosstab Umur (%)					
Jenis Pekerjaan	20-24 tahun	25-29 tahun	30-34 tahun	35-39 tahun	40-44 tahun
Buruh kasar	21,05	15,79	15,79	5,26	0
Karyawan	10,52	10,52	10,52	0	0
Wiraswasta	0,00	0,00	0,00	0	10,52

Crosstab Tingkat Pendidikan (%)				
Jenis Pekerjaan	Tidak tamat SD	SD	SMP	SMA
Buruh kasar	10,52	21,05	21,05	5,26
Karyawan	0,00	0,00	5,26	5,26
Wiraswasta	0,00	5,26	0,00	5,26

ini mengindikasikan bahwa semua tingkat pendidikan memiliki peluang yang sama untuk terkait dan terlibat dalam kasus tindak pidana penyalahgunaan obat. Nilai koefisien korelasi antara 0,51-0,75 menunjukkan terdapat hubungan yang kuat, sedangkan nilai koefisien korelasi antara 0,76-0,99 menunjukkan bahwa hubungan yang sangat kuat antara kedua variabel (Hinkle et al., 2003). Nilai korelasi yang positif mengin-

dikasikan bahwa semakin tinggi tingkatan faktor personal, maka semakin tinggi tingkatan komoditi obat yang disalahgunakan.

Koefisien korelasi antara komoditi obat dengan umur pelaku sebesar 0,551 yang berarti terdapat hubungan korelasi antara komoditi obat dengan faktor umur. Hal ini berse-suaian dengan sebaran frekuensi sebelumnya bahwa tindak

TABEL 3: HASIL ANALISIS HUBUNGAN (KORELASI SPEARMAN) FAKTOR INTERNAL DENGAN TINDAK PIDANA PENYALAHGUNAAN OBAT

Faktor Personal	Sig. (2 tailed)	Correlation Coefficient	Keterangan
Umur	0,014	0,551	* ^b
Jenis Pekerjaan	0,006	0,604	** ^c
Tingkat Pendidikan	0,894	0,033	

Keterangan: ^b * : correlation is significant at 0.05 level ; ^c ** : correlation is significant at 0.01 level.

pidana penyalahgunaan obat terkait erat dengan kelompok umur yaitu kelompok usia remaja (20-24 tahun). Hal ini sesuai dengan pernyataan yang dikemukakan oleh Situmeang (2021) yang menyatakan bahwa perilaku anak-anak remaja ini menunjukkan tanda-tanda kurang atau tidak adanya konformitas terhadap norma-norma sosial, mayoritas kenakalan remaja berusia 21 tahun.

Demikian pula, hubungan korelasi paling kuat ditunjukkan pada analisis korelasi antara komoditi dengan jenis pekerjaan, dengan nilai koefisien korelasi 0,604. Hal ini dapat dijelaskan, sesuai dengan sebaran frekuensi dan crosstab bahwa jenis pekerjaan (buruh) memiliki kontribusi yang kuat terkait dengan tindak pidana penyalahgunaan obat komoditi OOT. Hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Thaha et al. (2016) yang menyatakan bahwa fenomena penyalahgunaan obat oleh kalangan buruh di wilayah Makassar disebabkan oleh kurangnya pengetahuan dan kebutuhan bekerja agar tidak merasa lelah. Fenomena ini juga terjadi di Bali dan patut untuk dilakukan kajian lebih mendalam guna menurunkan tingkat penyalahgunaan obat tersebut.

Dari keseluruhan hasil analisis, diketahui bahwa hipotesis pertama dan kedua (*H1 diterima*), yang berarti terdapat korelasi antara jenis komoditi obat pada tindak pidana penyalahgunaan obat dengan faktor personal umur dan jenis pekerjaan pelaku. Di sisi lain, hipotesis ketiga (*H1 ditolak*) yang berarti tidak ada korelasi antara jenis komoditi obat pada tindak pidana penyalahgunaan obat dengan faktor personal tingkat pendidikan pelaku.

Kajian terkait faktor personal pelaku terhadap tindak pidana penyalahgunaan obat ini akan semakin komprehensif bila dilakukan pula terhadap wilayah lain di Indonesia sehingga dapat dilakukan analisis lebih lanjut terkait hasil yang saling menguatkan maupun memiliki kekhasan atau perbedaan tertentu. Selain itu, adanya kajian terhadap faktor sosial pelaku tindak pidana penyalahgunaan obat dapat dikolaborasikan dengan faktor personal dan akan melengkapi kajian yang sudah ada sebelumnya.

Badan POM, selaku institusi yang menjalankan fungsi pemerintahan dalam melakukan pengawasan obat yang beredar di Indonesia, perlu menyusun suatu upaya preventif terhadap faktor-faktor yang berkaitan dengan tindak pidana penyalahgunaan obat berdasarkan kajian-kajian yang telah dilakukan di wilayah provinsi di Indonesia. Dengan melakukan kompilasi pada hasil kajian-kajian tersebut, dapat disusun suatu rancangan strategi komprehensif yang melibatkan lintas sektor terkait (pemerintah daerah dan aparat penegak hukum) sehingga dapat mewujudkan upaya preventif yang efektif, efisien, dan tepat sasaran.

5. KESIMPULAN

Dari hasil analisis yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa komoditi OOT merupakan komoditi obat yang paling sering disalahgunakan dalam tindak pidana penyalahgunaan obat selama kurun waktu 2021 sampai dengan Februari 2024, dengan faktor personal pelaku tindak pidana yang dominan yaitu kelompok umur 20-24 tahun, jenis pekerjaan buruh, dan tingkat pendidikan SMA. Terdapat korelasi antara komoditi obat tindak pidana ini dengan faktor umur pelaku dan jenis pekerjaan. Faktor umur yang paling terkait dengan tindak pidana penyalahgunaan obat adalah kelompok remaja (20-24 tahun) dan faktor jenis pekerjaan buruh. Tidak adanya hubungan pada faktor tingkat pendidikan, mengindikasikan bahwa jenjang pendidikan manapun, mempunyai peluang yang sama untuk terpapar tindak pidana penyalahgunaan obat.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada seluruh jajaran Badan POM, khususnya kepada Kepala BBPOM di Denpasar, Dra. I Gusti Ayu Adhi Aryapatni, Apt., Kepala BPOM di Kendari, Riyanto, S.Farm, Apt., M.Sc, dan Kepala Kantor Loka POM di Buleleng, Rai Gunawan, S.Farm., Apt., atas kesempatan dan dukungan yang diberikan, serta kepada Dr. Joko Ridho Witono atas bimbingan dan masukan selama penyusunan karya tulis ini.

7. DAFTAR PUSTAKA

- Anggraeni, Septi. 2016. Efektivitas Penyuluhan NAPZA Terhadap Tingkat Pengetahuan Siswa Di SMK DD Kabupaten Tanah Laut. *Jurkessia*. VI(3):18-22.
- Ariestiana, Evita. 2020. Analisis Penanggulangan Peredaran Obat Keras Dan Obat-Obat Tertentu Melalui Media Online Indonesia Private Law Review, 1(2), pp. 65–76. doi:10.25041/iplr.v1i2.2054.
- Ayu, Ira Marti et al. 2020. Program Peningkatan Pengetahuan Kesehatan Reproduksi Remaja di SMK 'X' Tangerang Raya *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*,. Volume 3, Nomor 1. pp. 87–95.
- BBPOM di Denpasar. Rencana Strategis 2020-2024. Denpasar : BBPOM di Denpasar.
- Deputi Bidang Penindakan Badan POM RI. 2020. Rencana Strategis 2020-2024. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Hinkle, Dennis E., Wiersma W Jurs SG. 2003. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences* 5th Ed. Boston: Houghton Mifflin.
- [https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1556/obat-obat-tertentu-yang-sering-disalahgunakan\(diaksespada27Februari2024\)](https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1556/obat-obat-tertentu-yang-sering-disalahgunakan(diaksespada27Februari2024))
- <https://sensus.bps.go.id/topik/tabular/sp2022/188/1/0> (diakses pada 28 Februari 2024) letakkan pada alfabet Kitab

Undang Undang Hukum Pidana.

- Kusuma, Nirwan. 2018. Tinjauan kriminologis tentang tindak pidana penyalahgunaan narkoba oleh remaja di kota salatiga. Skripsi. Universitas Negeri Semarang.
- Ningsih, Nur, Irsyad Dhahri, Nurharsya Khaer Hanafie. 2023. Implementasi Hukum Dalam Penyalahgunaan Obat Tramadol Pada Remaja Kabupaten Bima. Jurnal Pendidikan dan Studi Islam. Volume 9 Nomor 1.
- Peraturan Menteri Kesehatan No. 25 tahun 2014
- Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 917/Menkes/Per/VI/2000
- Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2019 Tentang Pedoman Pengelolaan Obat-Obat Tertentu Yang Sering Disalahgunakan.
- Prakoso, Abintoro. 2017. Kriminologi dan Hukum Pidana. Jurnal Fakultas Hukum Universitas Jember, 1(1), pp.1.
- Priescisila, Indri Riza, Mahmudah. 2016. Hubungan Faktor Lingkungan dengan Penggunaan Trihexyphe-
nidyl pada Remaja di BNN Kota Surabaya. Jurnal Biometrika dan Kependudukan Vol. 5 No. 1. <https://doi.org/10.20473/jbk.v5i1.2016.70-79>
- Resandi, Rekha Syukur. 2014. Upaya Polri Dalam Menanggulangi Tindak Pidana Penyalahgunaan Obat Keras Pil Double L. Skripsi. Fakultas Hukum Universitas Brawijaya, Malang.
- Rumini, Andin. 2016. Tindak Pidana Pengedaran Dan Penyalahgunaan Obat Farmasi Tanpa Izin Edar Menurut Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan. Al'Adl, Volume VIII Nomor 3.
- Situmeang, Sahat Maruli T. 2021. Buku Ajar Kriminologi. Jakarta : PT Rajawali Buana Pustaka.
- Thaha, M.Ridwan., Baharuddin, N. and Syafar, M. 2016. Penyalahgunaan Obat Keras Oleh Buruh Bangunan Di Pergudangan Parangloe Indah Kota Makassar. Media kesehatan masyarakat, 12(2), pp. 118–126.
- Undang-Undang No. 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika.
- Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.
- Undang-Undang Nomor 11 Tahun 2020 tentang Cipta Kerja.
- Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan.
- Usop, Dwi Sari. 2013. Hubungan Antara Kematangan Emosi Dengan Penyesuaian Diri pada Remaja. Anterior Jurnal, 13(1), pp. 52–55. doi:10.33084/anterior.v13i1.291.
- Utami, Indah Sri. 2012. Aliran Dan Teori Dalam Kriminologi. Semarang : Thafa Media.
- Wahyono, Aditya Wisnu Prabowo, I.D.G.D. Sugama. 2022. Tindak Pidana Terhadap Pelaku Penyalahgunaan Obat Trihexyphenidyl Dalam Perspektif Hukum Kesehatan. Jurnal Kertha Wicara Vol 11 No. 7 Tahun 2022, hlm. 1463 -1473.
- Weda, Made Darma Weda. 1996. Kriminologi. Jakarta : Raja Grafindo Persada.
- Widarukmi, Hernada Ayu. 2020. Pengaruh Tingkat Pendidikan terhadap Kesadaran Hukum Masyarakat Sangkrah, Kecamatan Pasar Kliwon, Kota Surakarta. Skripsi. Fak. KIP Program Studi Pendidikan Pancasila dan Kewarganegaraan Universitas Negeri Sebelas Maret.
- World Health Organization. (2018b). Coming of age: adolescent health. Retrieved from <https://www.who.int/healthtopics/adolescents/coming-of-age-adolescent-health>.

Review: Gambaran Permasalahan Obat Tidak Tercampurkan Pada Sediaan Semisolid (Krim, Gel, dan Salep) Serta Pengatasannya

Ni Komang Miranda Triastuti¹, I Gede Ananta Wiguna¹, Tri Bayu Prasatya Adnyana¹, I Kadek Adi Putra Suandana¹, Komang Amelia Syahrani Putri¹, I Putu Agus Saputra¹, Kadek Ayu Wikaningtyas Kusuma Giri¹, Putu Ayu Karunia Silawarti¹, I Nyoman Mahesa Praba Adhyaksa¹, Ni Komang Asri Widayanti¹, I Kadek Rizki Riswana¹, I Gusti Ngurah Agung Pradnyana¹, Jessica Rianty Suhendi¹, Aisah Dwi Agus Rahma Putri¹, Ni Made Widi Astuti^{1,2}, Pande Made Nova Armita Sari^{1,2} dan Ni Kadek Warditiani^{1,2}

¹ Program Studi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana

² Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364

Reception date of the manuscript: 03 November 2024

Acceptance date of the manuscript: 01 Januari 2025

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract—Incompatibility refers to undesirable interactions between two or more drug substances that can lead to physical, chemical, or pharmacological changes. This incompatibility can affect pharmaceutical preparations' stability, effectiveness, and safety, including semi-solid formulations such as creams, gels, and ointments. This study aims to explore incompatibility in semi-solid preparations, particularly in the compounding process and its remedies based on existing research articles. The research was conducted by searching for journals in databases, selecting them based on established inclusion and exclusion criteria, and then interpreting the results from the chosen articles. The findings revealed 4 journals related to creams, 2 concerning gels, and 1 about ointments obtained from Google Scholar and PubMed for further analysis. The analysis indicated that incompatibility is often caused by differences in physicochemical properties between active substances and other components in the formulation, leading to phase separation and reduced drug efficacy. This issue can be mitigated by adding appropriate emulsifiers, paying attention to storage conditions, and conducting stability evaluations when necessary. This study emphasizes the importance of understanding incompatibility during the mixing and compounding of drugs to prevent potential issues that could compromise drug efficacy and patient safety.

Keywords—Incompatibility, Drug, Semi-solid, Stability, Compounding

Abstrak—Obat tidak tercampur (OTT) merupakan terjadinya interaksi yang tidak diinginkan antara dua atau lebih bahan obat dapat menyebabkan perubahan fisik, kimia, atau farmakologi. OTT dapat mempengaruhi stabilitas, efektivitas, dan keamanan sediaan farmasi, termasuk sediaan semi solid seperti krim, gel, dan salep. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi OTT dalam sediaan semi solid terkhusus pada proses compounding dan pengatasannya berdasarkan pada artikel penelitian yang ada. Penelitian dilakukan dengan mencari jurnal dalam database, menyeleksi berdasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, dan kemudian ditafsirkan hasil ulasan dari artikel-artikel yang telah dipilih. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 4 jurnal untuk krim, 2 jurnal untuk gel, dan 1 jurnal untuk salep yang diperoleh dari Google Scholar dan Pubmed untuk kemudian dianalisis. Analisis menunjukkan OTT sering disebabkan oleh perbedaan sifat fisikokimia antara zat aktif dan dengan komponen lain dalam sediaan sehingga terjadi pemisahan fase dan penurunan efektivitas obat yang dapat diatasi dengan penambahan emulgator yang tepat, diperhatikan cara penyimpanannya, dan dilakukan evaluasi stabilitas jika diperlukan. Penelitian ini menekankan pentingnya pemahaman OTT dalam proses pencampuran dan peracikan obat untuk mencegah permasalahan yang dapat terjadi sehingga efektivitas obat dan keamanan pasien tetap terjaga.

Kata Kunci—Inkompatibilitas, Obat, Semi Solid, Stabilitas, Compounding

1. PENDAHULUAN

Obat Tidak Tercampur atau biasa disingkat OTT merupakan suatu kejadian yang mana terjadi interaksi antara dua atau lebih bahan obat yang tidak bercampur secara optimal

yang menyebabkan adanya perubahan, baik secara fisik, kimia, maupun farmakologi yang tidak diinginkan. Hal ini dapat mempengaruhi stabilitas, efektivitas, dan keamanan dari suatu sediaan. Kejadian OTT ini bisa terjadi pada saat pembuatan, penyimpanan, maupun penggunaan sediaan tersebut oleh pasien (Ansel, 2005).

Salah satu jenis sediaan yang juga sering mengalami kejadian OTT adalah sediaan semi solid. Sediaan semi solid yang mana dalam jurnal ini akan dibahas mengenai sediaan krim, gel, dan salep umumnya digunakan dalam pemakaian topikal. Sediaan semi solid memiliki dua fase utama, yaitu fase minyak dan fase air. Fase tersebut berfungsi sebagai pembawa zat aktif yang mana zat aktif tersebut dapat larut pada salah satu atau kedua fase tersebut (Anief, 2019). Sediaan semi solid dalam penggunaannya dapat memberikan efek lokal maupun sistemik, tergantung pada komposisi dan cara penggunaan dari sediaan tersebut. Meskipun memiliki potensi terapeutik yang signifikan, proses pembuatan sediaan semi solid seringkali dihadapkan pada tantangan teknis, terutama dalam hal pencampuran bahan aktif dan eksipien atau pada saat compounding. Dalam sediaan semi solid, kejadian OTT yang sering terjadi berkaitan dengan pemisahan fase, terbentuknya endapan, terjadi perubahan warna, sampai dengan penurunan bioavailabilitas bahan aktif. Ketidacampuran ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk sifat fisik dari bahan yang digunakan, teknik pencampuran yang digunakan, serta peralatan yang digunakan dalam proses compounding tersebut. Pencampuran yang tidak tepat dapat mengakibatkan variasi dalam konsentrasi bahan aktif, yang mana juga dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanan produk akhir. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang teknik pencampuran dan faktor-faktor yang mempengaruhi homogenitas sangat penting untuk memastikan kualitas sediaan semi solid. (Kurniawan, 2013).

Oleh sebab itu, penting untuk bisa memahami terkait dengan kejadian OTT pada sediaan semi solid pada saat proses compounding sediaan agar aman dan efektif. Penelitian ini dilakukan dengan penelusuran beberapa jurnal ilmiah terkait dengan kejadian Obat Tidak Tercampur (OTT) pada sediaan semi solid serta ditelusuri terkait dengan pengatasan yang dilakukan oleh penelitian tersebut mengenai kejadian OTT yang terjadi pada sediaan semi solid pada saat proses compounding. Dengan demikian, diharapkan dengan dilakukannya penelitian ini dapat membantu praktisi farmasi dalam melakukan proses compounding sediaan semi solid yang lebih optimal dalam rangka untuk meningkatkan keamanan dan juga efektivitas dari penggunaan sediaan semi solid tersebut.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah tinjauan literatur yang berfokus pada pemahaman masyarakat terkait masalah OTT sediaan semisolid. Penyusunan tinjauan literatur, dilakukan tiga tahap, yang pertama adalah pencarian literatur yang dilakukan menggunakan database seperti PubMed dan Google Scholar, dengan kata kunci seperti "Inkompatibilitas", "Sediaan Semisolid", "Evaluasi Sediaan", "Stabilitas", dan "Compounding". Tahap kedua adalah penyaringan literatur, yang melibatkan pengecekan duplikasi artikel dari hasil pencarian untuk menghindari artikel yang sama, serta penyaringan judul, abstrak, dan teks lengkap agar hanya artikel yang memenuhi

kriteria secara inklusi dan eksklusi yang terpilih. Tahap ketiga adalah syntthesizing, yaitu penafsiran hasil ulasan dari artikel-artikel yang telah dipilih. Setelah itu, proses penyusunan tinjauan literatur dapat dilanjutkan.

2.2 Strategi Penelitian

Kajian literatur dilakukan dengan mengumpulkan informasi dan data yang tersedia dari beberapa penelitian sebelumnya terkait pemahaman masyarakat tentang masalah OTT dalam sediaan semisolid. Pencarian sumber literatur dilakukan melalui database seperti Google Scholar, dan PubMed dengan memfilter artikel yang diterbitkan pada kurun waktu 10 tahun terakhir (Januari 2014 hingga Desember 2024) serta memilih artikel original. Pencarian di database PubMed menggunakan frasa seperti "Inkompatibilitas", "Sediaan Semisolid", "Evaluasi Sediaan", "Stabilitas", dan "Compounding". Sementara itu, pencarian di Google Scholar melibatkan kombinasi kata kunci seperti "Formulasi krim" dan "Evaluasi sediaan semisolid".

2.3 Kriteria Seleksi

Artikel yang dipilih adalah artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi dalam kajian literatur mencakup artikel original, artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (Januari 2014 hingga Desember 2024), serta artikel yang ditemukan sesuai dengan kata kunci yang telah ditetapkan; diambil dari database PubMed dan Google Scholar; tersedia dalam bentuk teks lengkap; dan berisi studi empiris tentang permasalahan OTT semisolid yang berfokus pada proses compounding, tinjauan literatur yang relevan, analisis konseptual, serta studi kasus yang menerapkan masalah dan solusi terkait OTT sediaan semisolid pada proses compounding tersebut. Kriteria eksklusi pada article review ini meliputi tinjauan umum tentang permasalahan OTT yang tidak terfokus secara spesifik pada sediaan semisolid; survei yang hanya menyajikan data; laporan kasus terkait permasalahan OTT dalam proses manufacturing; serta penelitian yang hanya berfokus pada OTT tanpa relevansi dengan sediaan semisolid yang berfokus pada proses compounding. Setelah melewati proses seleksi berdasarkan kriteria yang ditetapkan, sebanyak 7 artikel dipilih dan digunakan pada review article ini.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Obat Tidak Tercampur (OTT) adalah kondisi dimana zat aktif dalam sediaan farmasi tidak dapat bercampur baik dengan komponen lain, seperti eksipien atau basis. Inkompatibilitas obat dapat terjadi pada saat pembuatan obat, pada saat penyimpanan, sebelum obat mencapai pasien yang disebabkan dari reaksi fisikokimia antara beberapa obat, antara obat dengan pelarut atau dengan peralatan yang digunakan. Secara Fisika OTT terjadi interaksi antara obat dengan obat atau dengan bahan pembantu lainnya yang menyebabkan terjadinya perubahan secara fisika seperti keluarnya air kristal, perubahan fase sediaan dengan sistem bifase, dan perubahan kelarutan. Sedangkan OTT secara kimia terjadi karena adanya interaksi antara obat dengan obat atau dengan bahan pembantu lainnya yang menyebabkan terjadinya perubahan secara kimia seperti reaksi hidrolisis, reaksi oksidatif, reaksi pengendapan, dan reaksi pembentukan kompleks (Ansel, 2020).

Pengaruh inkompatibilitas pada saat compounding sediaan semisolid yaitu ketidakstabilan fisik sediaan ketika bahan

aktif tidak tercampur dapat menyebabkan penurunan fase, adanya pengendapan atau perubahan tekstur yang tidak diinginkan, meningkatkan toksisitas obat. Proses pengadukan yang tidak tepat dapat menyebabkan distribusi yang merata sehingga dapat mengurangi bioavailabilitas obat dan tidak mendapatkan dosis yang tepat dari bahan aktif yang diperlukan untuk efek terapeutik yang diinginkan. Kelarutan OTT dapat mempengaruhi kelarutan zat aktif. Beberapa zat mungkin mengalami salting out, dimana kelarutannya menurun saat ion garam ditambahkan, sehingga mengurangi efektivitas obat, serta adanya reaksi kimia antara bahan aktif dan excipien dapat menyebabkan kerusakan pada zat aktif (Rochjana, 2019). Beberapa sediaan semi padat yang berkaitan dengan OTT yaitu salep, krim, dan gel.

Krim adalah suatu sediaan dengan bentuk setengah padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat terdispersi atau terlarut dalam bahan dasar yang sesuai serta merupakan emulsi kental mengandung tidak kurang dari 60% air, yang dimaksudkan untuk pemakaian luar (Anief, 2019). Sediaan krim memiliki dua tipe, yakni krim tipe Minyak Air (M/A) dan tipe Air Minyak (A/M). Dalam pembuatan krim terdapat beberapa zat yang digunakan, seperti: zat pengemulsi, zat antioksidan, dan zat pengawet (Tungadi, 2023). Indikasi adanya OTT ditandai dengan pergeseran stabilitas dan inkompatibilitas sediaan. Oleh karena itu, diperlukan evaluasi sediaan secara menyeluruh sehingga efektivitas dan keamanan obat dapat terjaga. Hasil review artikel permasalahan OTT pada sediaan krim tercantum pada Tabel 1.

Pada penelitian Kitagawa et al (2016), dilakukan pengkajian perbedaan reologi dan kompatibilitas pencampuran krim heparinoid bermerek dan salep steroid generik. Sampel yang digunakan yaitu salep yang mengandung gliserin monostearat, surfaktan non-ionik, dan petrolatum putih. Krim heparinoid merupakan sediaan semi solid yang mengandung kalium stearat sebagai surfaktan utamanya, yang diproduksi melalui reaksi antara komponen krim; yaitu, asam stearat dan kalium hidroksida. Krim ini juga mengandung alkil alkohol sebagai komponen ko-surfaktan. Namun, krim heparinoid tampaknya tidak membentuk emulsi yang stabil ketika dicampur dengan salep steroid yang menggunakan petrolatum putih berminyak sebagai dasarnya. Salep steroid sering diresepkan bersama dengan krim pelembab selama pengobatan dermatologi atopik dan psoriasis, dan campuran salep steroid dan krim pelembab sering disiapkan untuk meningkatkan kepatuhan pasien. Namun, ada kemungkinan bahwa produksi campuran tersebut mengubah profil pelepasan steroid di dalamnya. Studi *in vitro* juga menunjukkan bahwa produksi campuran tersebut juga mempengaruhi permeabilitas dan penetrasi steroid di kulit. Selain itu, pencampuran salep steroid dengan formulasi semi padat khususnya krim sering menyebabkan steroid mengalami degradasi dan masalah yang timbul seperti pemisahan fase. Oleh karena itu, kompatibilitas pencampuran salep steroid dengan krim heparinoid tipe emulsi minyak dalam air diperiksa menggunakan uji pemisahan fase berbasis sentrifugasi cepat dan dikonfirmasi dengan pengamatan mikroskopis.

Berdasarkan penelitian tersebut dihasilkan bahwa kompatibilitas pencampuran berbagai salep steroid dengan krim heparinoid menunjukkan bahwa salep yang mengandung gliseril monostearat sebagai surfaktan menunjukkan kompatibilitas pencampuran yang baik. Di sisi lain, salep yang mengandun-

g surfaktan non-ionik dengan rantai POE menunjukkan ketidakcocokan pencampuran. Sehingga, perlu diperhatikan kembali terkait pemilihan surfaktan pada sediaan semi solid.

Pada penelitian oleh Elcistia dan Zulkarnain (2018), Trietanolamin stearat (TEA) dikenal sebagai emulgator yang digunakan. TEA dapat bereaksi secara insitu dengan asam stearat untuk menghasilkan garam yang disebut TEA stearat. TEA stearat digunakan sebagai emulgator untuk emulsi M/A. TEA yang berinteraksi dengan setil alkohol dapat meningkatkan viskositas krim. Pengujian ini dilakukan dengan membandingkan krim kombinasi Oksibenzon dan Titanium Dioksida dengan perbedaan konsentrasi Asam Stearat, TEA, dan Setil Alkohol. Berdasarkan penelitian ditemukan sediaan krim dengan respon viskositas di dalam rentang dengan daya sebar maksimal dan daya lekat terendah. Pengamatan organoleptis menunjukkan bahwa kedelapan formula krim memiliki karakteristik yang mirip, yaitu warna putih, konsistensi kental dengan tekstur yang lembut, dan bau khas. Hasil sediaan krim kombinasi berwarna putih karena kandungan titanium dioksida yang berwarna putih dan kompak.

Pada penelitian oleh Hossain et al (2020), dikaji mengenai dampak perbedaan komposisi dari Butylated Hydroxyanisole (BHA) dan Sodium Metabisulfite pada sediaan krim kombinasi terapi arthritis. Butylated Hydroxyanisole (BHA) dan Sodium Metabisulfite berfungsi sebagai antioksidan, desinfektan, dan pengawet pada krim dapat mempengaruhi stabilitas krim. Dalam hal ini berupa perbedaan warna yakni abu-abu dan putih (pada komposisi terbaik). Perbedaan konsistensi dan homogenitas juga terlihat dari hasil pemeriksaan fisikokimia yakni bertekstur, tidak bertekstur, serta konsistensi terbaik. Pada pemeriksaan viskositas, daya sebar, dan kemampuan ekstrusi, hasil tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada sediaan ini, diketahui bahwa penambahan 2 bahan obat yakni glucosamine dan chondroitine pada champor dan peppermint oil dapat mempercepat onset dan menghasilkan sediaan dengan toksisitas yang rendah sehingga sesuai dengan standar penetapan internasional. Berdasarkan hasil perbandingan dari sediaan krim kombinasi terbaik pada penelitian ini dengan produk komersial Joint-Flex®, diketahui bahwa kapasitas pelepasan obat dari kedua produk memiliki perbedaan yang tidak signifikan dengan hasil yang stabil baik secara fisik, reologi, maupun kimiawi yang sesuai dengan kromatogram standar.

Permasalahan OTT yang juga muncul dapat berupa stabilitas fisik yang rendah. Sediaan krim akan mengalami kerusakan stabilitas jika sistem campurannya terganggu karena adanya perubahan komposisi (adanya penambahan salah satu fase secara berlebihan) dan suhu (Syamsuni, 2006). Stabilitas sediaan dapat dilihat berdasarkan hasil evaluasi sifat fisik sediaan krim yang meliputi nilai pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat (Puspita dkk., 2020). Pada artikel penelitian Budianor et al (2020), dilakukan pengujian stabilitas krim melalui uji Cycle Test (sebelum dan sesudah penyimpanan). Hasil penelitian menunjukkan bahwa, selama enam siklus, uji pH sebelum dan sesudah penyimpanan mencapai nilai 6,54 hingga 7,57, dengan pH meningkat dari setiap sediaan krim, menunjukkan bahwa krim tidak stabil terhadap pH. Setelah penyimpanan, uji viskositas pada sediaan krim menunjukkan penurunan dari siklus 0 hingga siklus 1, peningkatan siklus 2 sebesar 2306 cps, dan penurunan siklus berikutnya sebesar 1210 cps. Sebelum uji cycling test, pen-



TABEL 1: HASIL REVIEW ARTIKEL PERMASALAHAN OTT PADA SEDIAAN KRIM

Penelitian	Permasalahan yang Ditemukan	Pengatasan
Kitagawa et al., (2016)	Berdasarkan penelitian ini, dilakukan pengkajian mengenai perbedaan sifat reologi dan kompatibilitas pada pencampuran krim heparinoid bermerk dengan salep steroid generik. Pada hasil penelitian menunjukkan bahwa diduga salep steroid memiliki perbedaan sifat reologi yang mempengaruhi permeabilitas kulit dan bahan aktifnya, selain itu pencampuran salep steroid yang menggunakan surfaktan non ionik dan krim heparinoid menyebabkan pemisahan fase atau inkompatibilitas, dimana krim heparinoid merupakan krim tipe M/A dan terdapat pengaruh surfaktan didalamnya.	Titik utama permasalahan tersebut yakni berhubungan dengan ketidakcocokan pencampuran seperti pemisahan fase, hal ini terdeteksi melalui campuran salep dan krim yang berbeda. Sehingga untuk mengatasi hal tersebut, diperlukan pengkajian terkait pemilihan dan efek surfaktan. Pada penelitian ini juga menyatakan bahwa kompatibilitas pencampuran salep yang mengandung basis berminyak dengan krim heparinoid ditentukan oleh kapasitas pengemulsi surfaktan salep dalam kondisi kaya minyak. Oleh karena itu, kita dapat memperkirakan kompatibilitas salep steroid dengan krim heparinoid dengan memeriksa surfaktan apa yang dikandungnya.
Elcistia dan Zulkarnain (2018)	Pada penelitian ini, difokuskan pada inkompatibilitas sediaan krim yang menggunakan beberapa parameter seperti viskositas, daya lekat, daya sebar krim. Didapatkan hasil bahwa pada daya sebar krim selama masa penyimpanan memiliki perbedaan yang signifikan. Penurunan daya sebar krim dapat disebabkan karena adanya peningkatan viskositas krim kombinasi oksiben-zon dan titanium dioksida selama masa penyimpanan.	Hal yang dapat diperbaiki untuk mengatasi permasalahan tersebut yakni mengkaji dan menganalisis kembali sifat fisiko kimia bahan atau eksipien serta konsentrasi emulgator dan setil alkohol. Konsentrasi setil alkohol yang rendah memungkinkan untuk meningkatkan stabilitas krim dengan cara meningkatkan konsistensi krim karena emulgator yang larut air (TEA) dan memiliki nilai viskositas yang paling rendah dibandingkan formula lain.
Hossain et al., (2020)	Penelitian ini berfokus pada kompatibilitas sediaan krim kombinasi untuk terapi arthritis yang meliputi beberapa parameter seperti: stabilitas, viskositas, daya sebar, serta kemampuan ekstrusinya. Diketahui bahwa pada penelitian ini, penggunaan sodium metabisulfite dan BHA dengan komposisi yang berbeda dapat menghasilkan perbedaan yang signifikan dari warna, homogenitas, konsistensi, viskositas, daya sebar dan kemampuan ekstrusi dari suatu produk.	Penggunaan 0.5% sodium metabisulfite dan BHA (0.01%) sebagai antioksidan berpengaruh terhadap konsistensi dan homogenitas sediaan krim. Untuk mendapatkan hasil kompatibilitas krim yang sesuai dengan standar, diperlukan komposisi yang sesuai.
Budianor et al., (2022)	Pada penelitian ini menitikberatkan pada permasalahan dimana sediaan krim yang dihasilkan memiliki ketidakstabilan terhadap beberapa parameter seperti pH, viskositas, dan daya lekat krim (pada Formulasi II). Ketidakstabilan ditandai dengan adanya peningkatan pH pada sebelum penyimpanan dan sesudah penyimpanan, penurunan nilai viskositas selama penyimpanan, dan daya lekat khususnya pada formula II tidak memenuhi rentang yang dipersyaratkan.	Jika sistem campuran krim terganggu oleh perubahan suhu, komposisinya, atau penambahan fase terlalu banyak, stabilitas krim akan rusak. Untuk memastikan bahwa krim stabil secara fisik dan kimia, variasi konsentrasi basis perlu dikaji kembali. Selain itu, diperhatikan juga terkait suhu pada saat penyimpanan krim, dimana hal tersebut dapat mempengaruhi stabilitas krim.

gujian viskositas pada krim ini masuk dalam rentang viskositas yang disyaratkan; setelah uji cycling test, nilai viskositas yang diperoleh tidak sesuai dengan rentang yang diperlukan. Kemudian, pada penyimpanan krim, hasil uji daya lekat menunjukkan 4 detik. Sebelum uji cycling, pengujian daya lekat pada sediaan krim tidak memenuhi nilai dalam rentang yang diperlukan.

Gel adalah campuran semi padat dari molekul organik besar atau partikel anorganik kecil yang tersuspensi dalam cairan yang memungkinkan molekul tersebut melewatinya. Suspensi senyawa organik kecil atau partikel polimer membentuk gel, yang memiliki viskositas lembut dan membungkus cairan untuk menyerap atau berinteraksi dengannya (Depkes RI, 1995). Untuk sediaan farmasi serta kosmetik bahan

pembentuk gel harus bersifat aman, inert, dan tidak bereaksi dengan bahan lainnya. Gel memiliki manfaat dalam sistem penghantar obat yang sempurna untuk berbagai cara pemberian dan ketercampuran dengan berbagai jenis bahan baku obat yang digunakan (Susanto, 2008). Hasil review artikel permasalahan OTT pada sediaan gel tercantum pada Tabel 2.

Penelitian dilakukan oleh Ikhtiyarini dan Sari (2022), didapatkan permasalahan yaitu pada bagian stabilitas dan daya serap bahan aktif. Karakteristik pelepasan zat aktif yang lebih baik dan dispersi yang lebih mudah merupakan ciri-ciri bahan aktif carbomer. Akan tetapi, trietanolamin (TEA) diperlukan untuk menyeimbangkan pH karena senyawa ini bersifat asam (pH 2-3). pH carbomer naik menjadi 6-7 setelah penambahan setelah ditambahkan TEA. Carbopol akan

TABEL 2: HASIL REVIEW ARTIKEL PERMASALAHAN OTT PADA SEDIAAN GEL

Penelitian	Permasalahan yang Ditemukan	Pengatasan
Ikhtiyarini dan Sari (2022)	Pada penelitian ini, permasalahan terletak pada kebutuhan penyesuaian pH pada formulasi emulgel yang menggunakan carbomer sebagai basis gel. Carbomer memiliki pH alami yang asam (sekitar 2-3), yang dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas bahan aktif jika tidak diimbangi dengan pH yang tepat. Untuk itu, diperlukan penambahan trietanolamin (TEA) sebagai agen penyeimbang pH agar mencapai kisaran pH 6-7. Penambahan TEA ini tidak hanya meningkatkan pH, tetapi juga berpengaruh pada viskositas dan konsistensi carbomer, yang menyebabkan basis gel menjadi lebih tebal dan kaku. Hal ini berpotensi mempengaruhi tekstur dan kenyamanan sediaan emulgel saat diaplikasikan, serta dapat memengaruhi proses pelepasan zat aktif. Penelitian ini menyoroti pentingnya optimasi penggunaan TEA dalam formulasi agar memperoleh keseimbangan antara stabilitas, viskositas, dan efektivitas pelepasan bahan aktif pada emulgel.	Penggunaan carbopol sebagai basis gel dalam formulasi emulgel memberikan berbagai keuntungan, seperti stabilitas yang baik, daya serap yang optimal, daya sebar yang luas, serta tekstur yang tidak lengket. Namun, karena pH carbopol yang bersifat asam (sekitar 2-3), dibutuhkan penambahan penyeimbang pH, yaitu trietanolamin (TEA), untuk mencapai pH netral (6-7). Penambahan TEA tidak hanya menstabilkan pH, tetapi juga meningkatkan viskositas dan kekakuan gel, yang membantu dalam menjaga kestabilan dan efektivitas pelepasan bahan aktif. Sebaliknya, tanpa TEA, pH rendah pada carbopol dapat memicu potensi iritasi kulit atau masalah sensitivitas lain, terutama pada penggunaan topikal. Dengan demikian, dalam proses compounding, pentingnya penambahan TEA berfokus pada keseimbangan stabilitas, tekstur, dan kenyamanan sediaan emulgel.
Nurahmanto et al., (2017)	Dalam penelitian oleh Nurahmanto et al. (2017), ditemukan bahwa sediaan gel ibuprofen yang menggunakan HPMC sebagai gelling agent memiliki tampilan yang jernih, sedangkan yang menggunakan carbopol® pada konsentrasi 1,5% berwarna putih. Perubahan warna ini terjadi karena sediaan dengan carbopol® memiliki konsentrasi propilen glikol yang lebih rendah. Propilen glikol berfungsi tidak hanya sebagai peningkat penetrasi, tetapi juga membantu melarutkan ibuprofen. Pada konsentrasi propilen glikol yang rendah, ibuprofen tidak larut sepenuhnya, sehingga sediaan tampak berwarna putih. Untuk mengatasi sineresis atau pemecahan fase pada gel, penggunaan HPMC yang lebih terkontrol dapat menjadi solusi.	Dalam formulasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen, menggunakan HPMC dengan konsentrasi yang tepat merupakan faktor kunci untuk meningkatkan stabilitas fisik gel. HPMC berperan sebagai agen pengental yang tidak hanya memberikan viskositas optimal, tetapi juga mencegah pemisahan fase, atau sineresis, yang dapat terjadi dalam gel. Stabilitas fisik yang baik sangat penting agar ibuprofen terdistribusi secara merata dalam gel, sehingga mendukung efektivitas terapi yang konsisten. Selain itu, studi menunjukkan bahwa kombinasi HPMC dengan agen peningkat penetrasi dapat mengoptimalkan pelepasan dan penetrasi ibuprofen melalui kulit, yang pada akhirnya meningkatkan bioavailabilitas obat di lokasi target. Mengontrol konsentrasi HPMC secara tepat dapat menjadi solusi untuk mencegah pemecahan fase pada sistem gel ibuprofen.

mengental atau mengeras pada pH tersebut atau pada saat setelah ditambahkan TEA. Bahkan pada tingkat viskositas yang sangat tinggi (kental), polimer xanthan gum hampir tidak meninggalkan residu. Dengan kisaran pH 1,5 hingga 11, xanthan gum dapat disiapkan pada suhu yang berbeda (panas atau dingin). Berdasarkan permasalahan tersebut adapun pengatasan yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan carbopol sebagai basis gel dengan penambahan penyeimbang pH seperti TEA untuk meningkatkan stabilitas dan daya serap. TEA digunakan dalam formula gel dikarenakan sifat TEA yang mampu dikombinasikan dengan bahan lain serta dapat membantu menyesuaikan pH sistem. Basis gel sediaan emulgel yang dibuat lebih baik menggunakan carbopol karena memiliki stabilitas yang baik, daya serap baik, daya sebar baik, sebagai gelling agent serta karena sifatnya yang tidak lengket. Pada formula yang digunakan, dapat disarankan apabila menggunakan produk topikal sebaiknya gunakan produk dengan keseimbangan pH optimal agar tidak menyebabkan iritasi atau masalah kulit lainnya.

Pada penelitian Nurahmanto et al., (2017), peneliti mengalami permasalahan berupa sineresis gel (pembelahan fase). Formulasi dengan konsentrasi 1,5% agen pembentuk gel carbopol berwarna putih dengan proporsi propilen glikol yang lebih rendah, sedangkan sediaan dengan agen pembentuk gel HPMC berwarna bening 100%. Propilen glikol dapat membuat ibuprofen lebih mudah larut selain bertindak sebagai agen peningkat penetrasi. Sediaan berwarna putih karena ibuprofen tidak larut sepenuhnya oleh konsentrasi propilen glikol yang rendah. Pengatasan yang mungkin dapat dilakukan dari permasalahan ini yaitu saat membuat sediaan gel dispersi padat ibuprofen, penggunaan HPMC (hidroksipropil metil selulosa) pada konsentrasi yang tepat sangat penting untuk meningkatkan stabilitas fisik gel. HPMC menjaga sistem gel tetap stabil terhadap segregasi atau pemisahan fase selain bertindak sebagai agen pengental yang menghasilkan viskositas ideal. Agar gel memiliki khasiat terapeutik yang konsisten, ibuprofen harus didistribusikan secara merata, yang membutuhkan stabilitas fisik yang baik.



TABEL 3: HASIL REVIEW ARTIKEL PERMASALAHAN OTT PADA SEDIAAN GEL

Penelitian	Permasalahan yang Ditemukan	Pengatasan
Ikhtiyarini dan Sari (2022)	Pada penelitian ini, permasalahan terletak pada kebutuhan penyesuaian pH pada formulasi emulgel yang menggunakan carbomer sebagai basis gel. Carbomer memiliki pH alami yang asam (sekitar 2-3), yang dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas bahan aktif jika tidak diimbangi dengan pH yang tepat. Untuk itu, diperlukan penambahan trietanolamin (TEA) sebagai agen penyeimbang pH agar mencapai kisaran pH 6-7. Penambahan TEA ini tidak hanya meningkatkan pH, tetapi juga berpengaruh pada viskositas dan konsistensi carbomer, yang menyebabkan basis gel menjadi lebih tebal dan kaku. Hal ini berpotensi mempengaruhi tekstur dan kenyamanan sediaan emulgel saat diaplikasikan, serta dapat memengaruhi proses pelepasan zat aktif. Penelitian ini menyoroti pentingnya optimasi penggunaan TEA dalam formulasi agar memperoleh keseimbangan antara stabilitas, viskositas, dan efektivitas pelepasan bahan aktif pada emulgel.	Penggunaan carbopol sebagai basis gel dalam formulasi emulgel memberikan berbagai keuntungan, seperti stabilitas yang baik, daya serap yang optimal, daya sebar yang luas, serta tekstur yang tidak lengket. Namun, karena pH carbopol yang bersifat asam (sekitar 2-3), dibutuhkan penambahan penyeimbang pH, yaitu trietanolamin (TEA), untuk mencapai pH netral (6-7). Penambahan TEA tidak hanya menstabilkan pH, tetapi juga meningkatkan viskositas dan kekakuan gel, yang membantu dalam menjaga kestabilan dan efektivitas pelepasan bahan aktif. Sebaliknya, tanpa TEA, pH rendah pada carbopol dapat memicu potensi iritasi kulit atau masalah sensitivitas lain, terutama pada penggunaan topikal. Dengan demikian, dalam proses compounding, pentingnya penambahan TEA berfokus pada keseimbangan stabilitas, tekstur, dan kenyamanan sediaan emulgel.
Nurahmanto et al., (2017)	Dalam penelitian oleh Nurahmanto et al. (2017), ditemukan bahwa sediaan gel ibuprofen yang menggunakan HPMC sebagai gelling agent memiliki tampilan yang jernih, sedangkan yang menggunakan carbopol® pada konsentrasi 1,5% berwarna putih. Perubahan warna ini terjadi karena sediaan dengan carbopol® memiliki konsentrasi propilen glikol yang lebih rendah. Propilen glikol berfungsi tidak hanya sebagai peningkat penetrasi, tetapi juga membantu melarutkan ibuprofen. Pada konsentrasi propilen glikol yang rendah, ibuprofen tidak larut sepenuhnya, sehingga sediaan tampak berwarna putih. Untuk mengatasi sineresis atau pemecahan fase pada gel, penggunaan HPMC yang lebih terkontrol dapat menjadi solusi.	Dalam formulasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen, menggunakan HPMC dengan konsentrasi yang tepat merupakan faktor kunci untuk meningkatkan stabilitas fisik gel. HPMC berperan sebagai agen pengental yang tidak hanya memberikan viskositas optimal, tetapi juga mencegah pemisahan fase, atau sineresis, yang dapat terjadi dalam gel. Stabilitas fisik yang baik sangat penting agar ibuprofen terdistribusi secara merata dalam gel, sehingga mendukung efektivitas terapi yang konsisten. Selain itu, studi menunjukkan bahwa kombinasi HPMC dengan agen peningkat penetrasi dapat mengoptimalkan pelepasan dan penetrasi ibuprofen melalui kulit, yang pada akhirnya meningkatkan bioavailabilitas obat di lokasi target. Mengontrol konsentrasi HPMC secara tepat dapat menjadi solusi untuk mencegah pemecahan fase pada sistem gel ibuprofen.

Lebih jauh, penelitian yang menggabungkan HPMC dengan agen peningkat penetrasi menunjukkan bahwa keduanya dapat bekerja sama untuk memaksimalkan pelepasan dan penetrasi ibuprofen melalui kulit, meningkatkan ketersediaan hayati obat di lokasi yang dituju.

Salep adalah sediaan setengah padat yang mudah diaplikasikan sebagai obat luar, memberikan akses langsung ke jaringan serta memiliki nilai estetika yang lebih baik. Produk ini umum digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kulit, seperti gatal, jerawat, dan benjolan (Villiers, 2009). Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2020), salep dirancang untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir, dengan dasar salep dibagi menjadi empat kategori: hidrokarbon, serap, dapat dicuci dengan air, dan larut dalam air. Salep yang ideal harus memiliki keseimbangan antara sifat kimia dan fisiknya agar dapat memberikan manfaat maksimal dalam perawatan kulit dan pengobatan topikal (PM et al., 2023).

Savchenko et al. (2022) mengungkapkan bahwa terdapat

banyak kecacatan dalam peracikan salep, sehingga artikel ini melakukan penilaian risiko terkait kualitas salep yang diracik di Ukraina. Penelitian ini mengidentifikasi dan mengkategorikan berbagai potensi cacat yang dapat berdampak langsung pada keselamatan pasien dan efektivitas obat. Artikel ini menekankan perlunya Sistem Jaminan Kualitas (SJK) yang kuat di apotek peracikan untuk mengurangi risiko ini. Dengan menggunakan metode Analisis Mode Kegagalan, Efek, dan Kritikalitas (FMECA), penelitian ini mengevaluasi tingkat keparahan, frekuensi, dan deteksi cacat kualitas serta menyoroti tahap-tahap kritis dalam persiapan obat-obatan yang diracik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa untuk menilai efektivitas penerapan SJK dalam proses persiapan salep, dihitung nilai rata-rata penilaian risiko untuk setiap apotek peracikan yang berpartisipasi. Nilai rata-rata cacat untuk masing-masing kategori (keparahan, frekuensi, dan deteksi cacat potensial) ditentukan, dan rata-rata ketiga nilai tersebut ditemukan sebagai hasilnya. Selanjutnya, dilakukan analisis re-

gulasi untuk mengidentifikasi 42 cacat potensial yang dikelompokkan ke dalam enam kategori terkait. Penilaian risiko kuantitatif melibatkan masukan dari para spesialis di apotek peracikan di seluruh Ukraina. Para penulis juga menghitung Angka Risiko Prioritas (PRN) untuk memprioritaskan risiko berdasarkan potensi dampaknya. Selain itu, mereka memberikan rekomendasi untuk mengurangi risiko yang teridentifikasi dengan fokus pada titik-titik kritis dalam proses persiapan salep.

4. KESIMPULAN

Obat Tidak Tercampurkan (OTT) terjadi karena adanya perbedaan sifat fisikokimia antara zat aktif dan komponen lain dalam sediaan, yang mempengaruhi efektivitas dan stabilitas obat. OTT dapat muncul melalui interaksi fisika, seperti perubahan fase, atau interaksi kimia, seperti hidrolisis. Penting untuk memperhatikan OTT dalam proses compounding terkhusus pada pencampuran dan peracikan obat guna memastikan kualitas serta keamanan sediaan. Melalui tinjauan terhadap permasalahan yang ada, review artikel ini dapat memberikan gambaran untuk langkah kedepannya dalam mengoptimalkan proses dari compounding serta mencegah terjadinya OTT guna meningkatkan efektivitas dan stabilitas sediaan farmasi.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang berkontribusi dalam proses penyusunan artikel review ini, sehingga dapat diselesaikan sesuai dengan jadwal yang ditentukan. Penulis menyadari bahwa artikel ini masih belum sempurna dan mungkin memiliki kekurangan, terutama dalam penyajian data dan hasil. Penulis berharap semoga artikel ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

6. DAFTAR PUSTAKA

Anief, M. (2019). Ilmu Meracik Obat. Cetakan Kedelapan Belas. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Ansel, Horward C. (2005). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Universitas Indonesia. Depok.

Ansel, H. C., Allen, L. V., & Popovich, N. G. (2020). Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 11th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Budianor., Malahayati, S., dan Saputri, R. (2022). Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan Krim Ekstrak Bunga Melati Putih (*Jasminum sambac* L.) Sebagai Anti Jerawat. *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*, 3(1), 1-13.

Charunia, D., (2009). Formulasi Salep Minyak Atsiri Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val & Zijp) dan uji Aktivitas *Candida albicans in vitro* Menggunakan Basis Polietilenglikol 4000 dan Polietilenglikol 400. Skripsi.

Depkes, RI. (1995). Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia

Depkes RI. (2020). Farmakope Indonesia Edisi VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Dwiasuti, R., Kadek, N., Putri, D., & Dewi, K. (2022). Aplikasi Metode Optimasi Central Composite Design Dalam Formulasi Sediaan Gel Nanopartikel Lipid Dengan Bahan Aktif 4-n-Butilresorcinol. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(1), 71-81.

Elcistia, R., dan Zulkarnain, A. K. (2018). Optimasi Formula Sediaan Krim o/w Kombinasi Oksibenzon dan Titanium Dioksida Serta Uji Aktivitas Tabir Suryanya Secara In Vivo. *Majalah Farmaseutik*, 14(2), 63-78.

Hossain, M. S., Shamim, M. A., Saifuzzaman, M., Attiquz-zaman, M., Hossain, M. G., and Raihan, O. (2020). Formulation and development of a topical combination cream for arthritis management. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 19(6), 1125-1130.

Khairiady A. (2017). Formulasi Sabun Cuci Piring Dengan Variasi Konsentrasi Kaolin-Bentonit Sebagai Penyuci Najis Mughalladzah. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah.

Kitagawa, S., Yutani, R., Kodani, R. I., and Teraoka. 2016. Differences in the Rheological Properties and Mixing Compatibility With Heparinoid Cream of Brand Name and Generic Steroidal Ointments: The Effects of Their Surfactants. *Result in Pharma Sciences*. 6: 7-14.

Kurniawan, B. R. (2013). Stabilitas Resep Racikan yang Berpotensi Mengalami Inkompatibilitas Farmasetika yang Disimpan pada Wadah Tertutup Baik. *Calyptra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(2), 1-16.

Lisana, S. A., dan Amelia, F. (2019). Teknologi Sediaan Semisolid dan Liquid. Jakarta: Lab. Teknologi Farmasi ISTN.

Pakki, E., Sartini, R. T., dan Maisarah, N. L. (2009). Formulasi dan Evaluasi Kestabilan Fisik Krim Antioksidan Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 13(2), 1-7.

Puspita, G., Sugihartini, N., dan Wahyuningsih, I. (2020). Formulasi Sediaan Krim A/M Dengan Variasi Konsentrasi Ekstrak Etanol Daging Buah Pepaya (*Carica papaya*) Menggunakan Emulgator Tween dan Span 80. *Media Farmasi*, 16(1), 1-9.

PM, H. P., Manohar, S. R., Najeeb, A., & Pillai, Z. S. (2023). Medicated ointments: Methods of preparation, Mode of Action, Physico chemical characteristics-An overview. *International Research Journal on Advanced Science Hub*, 5(8), 299-310.

Santoso U. (2021). Antioksidan Pangan. Yogyakarta: UGM Press.

Savchenko, L., Pidpruzhnykov, Y., Lesyk, R., Ivanauskas, L., Kotvitska, A., Georgiyants, V. 2022. Compounding in Ukraine: Assessment of the Risks for the Ointment's Quality by the FMECA Method. *Sci. Pharm.* 90(25).

Scheiner, G. (2018). "The Impact of Drug Incompatibility in Hospital Pharmacy Practice". *International Journal of Hospital Pharmacy*, 15(2), 97-102.

Susanto, A., 2008. Optimasi formula sediaan gel UV protection filtrat perasan umbi wortel (*Daucus carota* Linn): Tinjauan terhadap sorbitol, gliserol, dan propilenglikol. Skripsi. Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.

Syamsuni. 2006. Ilmu Resep. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG. 74-75.

Tungadi, R., Pakaya, M. S., dan Ali, P. D. A. (2023). Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik Sediaan Krim Senyawa Astaxanthin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(1), 117 – 124

Voight, R. (1994). Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Villiers, M. M. D. (2009). A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice: Ointment Based. Lippincott Williams & Wilkin.

Review: Perbandingan Compounding Konvensional dan Modern dalam Pembuatan Sediaan Farmasi Berbahan Kunyit (*Curcuma domestica* Val.)

Kadek Ratna Sari Dewi¹, Gusti Ayu Surya Ciptha Dewi¹, Gusti Ayu Putu Putri Kirana Dewi¹, Ni Made Dinda Pradnya Pangesti¹, Luh Putu Citramas Pradnya Rahmasari¹, I Gusti Ayu Sinta Amara Yuda¹, Yyanasri¹, Putu Ayu Sri Devi¹, I Gusti Agung Istri Agung Pramiari¹, Kadek Angga Dwi Saputra¹, I Kadek Sindhu Satya Mahindra T.¹, I Gede Krishna Wira Pradnyana¹, Kadek Yunita Liyani¹, I Gusti Ngurah Trisna Meyana Putra¹, I Putu Bagus Kurniadinata¹, Ni Made Widi Astuti^{1, 2}, Pande Made Nova Armita Sari^{1, 2} dan Ni Kadek Warditiani^{1, 2}

¹ Program Studi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana

² Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364

Reception date of the manuscript: 01 November 2024

Acceptance date of the manuscript: 01 Januari 2025

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— Conventional compounding practices in traditional medicine have been established for many years; however, they often encounter challenges in ensuring product quality, consistency, and safety. This study aims to compare conventional and modern compounding methods in the preparation of pharmaceutical products derived from turmeric rhizomes (*Curcuma domestica* Val). The research employs a literature review, drawing from a selection of studies related to the formulation of these pharmaceutical products from accredited scientific databases. The obtained data were analyzed descriptively to evaluate the comparison between the two methods in terms of effectiveness, stability, safety, and cost. The findings reveal that both methods possess distinct advantages and disadvantages, offering valuable insights into key aspects of producing pharmaceutical preparations from turmeric rhizomes. Ultimately, this research enhances the understanding of each method's implications in pharmaceutical production, particularly within the realm of traditional medicine.

Keywords—Turmeric, *Curcuma domestica*, Compounding, Modern, Conventional

Abstrak— Praktik *compounding* obat tradisional konvensional telah berlangsung lama, namun sering kali menghadapi tantangan dalam menjaga kualitas, konsistensi, dan keamanan produk. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan metode *compounding* konvensional dan modern dalam pembuatan sediaan farmasi berbahan rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val). Metode penelitian ini menggunakan penelusuran pustaka dengan mengkaji sejumlah penelitian terkait pembuatan sediaan farmasi berbahan rimpang kunyit dari database ilmiah terakreditasi. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif untuk mengevaluasi perbandingan antara kedua metode dalam aspek efektivitas, stabilitas, keamanan, dan biaya. Hasil menunjukkan bahwa kedua metode memiliki keunggulan dan kelemahan masing-masing, sehingga memberikan gambaran jelas tentang berbagai aspek penting dalam produksi sediaan farmasi berbahan rimpang kunyit. Dengan demikian, temuan ini memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai karakteristik masing-masing metode dalam konteks produksi sediaan farmasi khususnya obat tradisional.

Kata Kunci—Kunyit, *Curcuma domestica*, Compounding, Modern, Konvensional

1. PENDAHULUAN

Penggunaan obat tradisional, khususnya di Indonesia masih dipercaya oleh beberapa kalangan masyarakat untuk mengatasi berbagai keluhan penyakit, baik sebagai obat pendamping atau obat pengganti. Obat-obatan ini dianggap se-

bagai alternatif yang lebih alami, murah, dan aman jika dibandingkan dengan obat-obatan modern. Obat tradisional pada umumnya terbuat dari campuran beberapa tumbuhan atau bahan alami lainnya yang diracik untuk dikonsumsi serta dipercaya secara turun temurun oleh masyarakat untuk mengobati penyakit (Adiyasa & Meiyanti, 2021). Proses peracikan atau compounding merupakan hal umum yang dilakukan dalam proses pengobatan tradisional, dimana berbagai bahan diracik untuk menghasilkan formulasi yang di-

Penulis koresponden: Warditiani, kadektia@unud.ac.id

yakini dapat mengatasi berbagai penyakit. Namun, seiring dengan meningkatnya penggunaan obat tradisional di masyarakat, isu-isu terkait kualitas, konsistensi, dan keamanan produk-produk hasil peracikan secara tradisional mulai menjadi perhatian.

Praktik *compounding* obat tradisional secara konvensional memang telah dilakukan selama berabad-abad di berbagai budaya. Namun, tidak menutup kemungkinan akan timbulnya permasalahan terkait standar kualitas, keamanan, dan konsistensi dari produk yang dihasilkan. Hal tersebut disebabkan karena tidak adanya standar ilmiah yang konsisten dalam proses *compounding*, sehingga akan menyebabkan produk akhir yang dihasilkan bervariasi. Selain itu, kurangnya kontrol terhadap komposisi bahan juga dapat menyebabkan interaksi yang merugikan dan dapat menurunkan khasiat obat. Seiring dengan berkembangnya teknologi dan ilmu pengetahuan, muncul pendekatan *compounding* obat tradisional secara modern. *Compounding* modern lebih memanfaatkan perkembangan teknologi dan ilmu pengetahuan sehingga dapat menghasilkan kontrol kualitas yang ketat dalam memastikan produk akhir memiliki kualitas, konsistensi, dan keamanan yang sudah teruji.

Kajian ulang mengenai perbandingan *compounding* obat tradisional secara modern dan konvensional diperlukan karena adanya perbedaan signifikan dalam beberapa aspek seperti proses *compounding*, kualitas produk, dan keamanan produk yang dihasilkan dari kedua metode tersebut. Pada praktik konvensional, *compounding* seringkali dilakukan berdasarkan pengalaman dan pengetahuan turun-temurun dalam suatu budaya tertentu (Novita dkk., 2023). Sementara itu, pada metode modern *compounding* dilakukan dengan menggabungkan pengetahuan teknologi dan penelitian ilmiah untuk meningkatkan kontrol kualitas, dosis, serta efektivitas produk (Dwiaini, 2019). Oleh karena itu, kajian ini penting untuk mengeksplorasi bagaimana pendekatan modern dapat mengoptimalkan manfaat obat tradisional tanpa meninggalkan nilai-nilai pengobatan konvensional, serta menawarkan solusi yang lebih terstandar dan aman bagi masyarakat

2. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelusuran pustaka dengan mengkaji masing-masing 10 penelitian terkait pembuatan sediaan farmasi berbahan tanaman *Curcuma domestica* Val. atau *Curcuma longa* L. secara konvensional dan modern. Sumber pustaka diambil dari database ilmiah seperti PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, serta jurnal nasional dan internasional terakreditasi, dengan batas waktu penerbitan 10 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi: rimpang kunyit (*turmeric*), *Curcuma domestica*, *Curcuma longa*, infusa, kapsul, gel, jamu, krim, emulgel, salep, emulsi, tablet hisap, tablet effervescent. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif untuk membandingkan proses pembuatan sediaan secara konvensional dan modern pada 10 sediaan farmasi yang berbahan dasar tanaman tersebut dalam aspek efektivitas, stabilitas, keamanan, dan biaya.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Compounding konvensional dalam pengobatan tradisional merujuk pada proses pembuatan obat dengan mencampurkan bahan-bahan alami secara manual, sedangkan *compounding* modern menggunakan teknologi dan metode ilmiah untuk

menghasilkan formula yang lebih terstandarisasi. Perbedaan utama antara keduanya terletak pada pendekatan dan tingkat pengendalian kualitas, di mana *compounding* modern lebih berfokus pada efisiensi dan konsistensi, sementara *compounding* konvensional lebih menghargai tradisi dan khasanah bahan alami. Tujuan dari keduanya adalah untuk menciptakan obat yang efektif, tetapi *compounding* modern juga bertujuan untuk memenuhi standar keamanan dan regulasi yang lebih ketat. Dari hasil pencarian studi melalui database ilmiah seperti PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, dan jurnal khusus farmasi didapatkan beberapa studi literatur yang telah dilakukan mengenai *compounding* konvensional dan modern obat tradisional. Pada studi literatur tersebut menganalisis mengenai *compounding* konvensional dan modern obat tradisional berbahan dasar aktif curcuma yang dirangkum pada Tabel 1.

3.1 Perbandingan antara Metode *Compounding* Konvensional dan Modern

Metode *compounding* konvensional pada pembuatan obat tradisional khususnya yang berasal dari tanaman genus curcuma seperti kunyit melibatkan proses sederhana yang dapat dilakukan dengan alat manual. Metode konvensional umumnya melibatkan proses pengupasan, pencucian, pemarkisan, dan perebusan bahan dalam air pada suhu tertentu untuk mengekstrak senyawa aktif atau melalui proses ekstraksi sederhana seperti perkolasi, maserasi, dan infundasi untuk mendapatkan ekstrak tanaman untuk keperluan pembuatan sediaan obat tradisional (Naywa dkk., 2024; Indriaty et al., 2020; Sasmita dkk., 2021). Dalam melakukan *compounding* obat tradisional dengan metode konvensional umum diikuti dengan penggunaan alat yang masih manual atau sederhana seperti ayakan, blender, mortar, stamper, dan alat sederhana lainnya untuk membuat sediaan seperti salep, jamu, emulgel, tablet, emulsi, gel, dan infusa (Arushi et al., 2024; Larasati dkk., 2022). Metode ini lebih mengutamakan keaslian bahan dengan teknik yang tidak memerlukan teknologi canggih dalam pembuatan sediaanannya.

Sementara itu, metode *compounding* modern menggunakan teknologi yang lebih canggih untuk meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas senyawa aktif dari rimpang kunyit yang digunakan dalam sediaan obat tradisional. Penggunaan formulasi nano seperti nanostruktur *lipid carrier*, nanopartikel lemak padat, dan nanoemulsi umum digunakan dalam *compounding* modern obat tradisional untuk membuat sediaan-sediaan seperti enkapsulasi infusa rimpang kunyit, emulsi dan gel (Elkhateeb et al., 2023; Zamarioli et al., 2015). Selain itu, penggunaan metode ekstraksi modern seperti *Microwave Assisted Extraction* (MAE), sokletasi dan ekstraksi sub air kritis serta penggunaan alat-alat canggih seperti *ultrasonicator*, *ultra centrifugal mill*, sentrifugator, *rotary evaporator*, dan homogenizer performa tinggi umum dilibatkan dalam proses pembuatan sediaan obat tradisional secara modern (Bácskay et al., 2021; Estefania et al., 2022; Arushi et al., 2024). Dengan metode *compounding* modern ini, memberikan kualitas produk menjadi lebih konsisten dan stabil, serta lebih sesuai dengan standar industri farmasi modern.

TABEL 1: PERBANDINGAN COMPOUNDING KONVENSIONAL DAN MODERN OBAT TRADISIONAL BERBAHAN DASAR AKTIF CURCUMA

Jenis Obat Bahan Alam	Metode Compounding	Bahan Utama	Metode	Alat	Efektivitas	Keamanan	Keuntungan	Kelemahan / Permasalahan	Sumber
Curcuma longa Gel	Konvensional	Rimpang Kunyit	Pembentukan gel pada suhu 70°C, lalu bahan lain (termasuk ekstrak kunyit) dicampur dan dihomogeni- sasi konstan	Pemanas, lumpang dan alu, pengaduk statis	Retensi pigmen kurang baik dan penetrasi rendah karena sifat fisikokimia kurkumin yang membuatnya sulit melewati pengha- lang stratum korneum	Risiko sistemik rendah karena kurkumin tidak menembus lebih dalam ke lapisan kulit	Mudah, murah dan sederhana	Konsumsi energi SDM tinggi, pe- netrasi terbatas, tidak stabil dalam penyimpanan, dan konsentrasi pigmen rendah	Goncalves et al. (2014)
	Modern	Rimpang Kunyit	Pembuatan Solid Lipid Nanoparti- cles (SLN) kur- kumin, lalu dis- persi SLN dima- sukkan ke dalam komponen gel na- trosol 1.5 % pada suhu ±50°C	Homogenizer Ultra-Turrax T25, High- Throughput Microcrystal Delivery (HT-MCD), ultrasonica- tor	Retensi pigmen sangat baik dan penetrasi dermis tidak terdeteksi dalam 18 jam	Tanpa risiko efek samping siste- mik, meskipun pada dosis ting- gi (1000-2000 mg/hari)	Stabil, bahan ak- tif lebih efisien dan dapat dikon- trol pelepasannya	Biaya produksi tinggi, kom- pleksitas proses serta memer- lukan keahlian khusus dalam pengoperasian peralatan	Zamarioli et al. (2015)
Jamu Rimpang Kunyit	Konvensional	Rimpang Kunyit	Pembuatan jamu segar mengguna- kan ekstraksi de- coctum (perebu- san)	Pisau, Panci, Kompor dan Saringan	Homogenitas cenderung lebih rendah sehingga penyerapan zat aktif oleh tubuh menjadi kurang optimal	Aman digunakan jangka panjang	Proses pembua- tan sederhana dan murah	Stabilitas dalam penyimpanan kurang stabil	Naywa dkk., (2024)



Jenis Obat Bahan Alam	Metode Compounding	Bahan Utama	Metode	Alat	Efektivitas	Keamanan	Keuntungan	Kelemahan / Permasalahan	Sumber
Curcuma longa Gel	Modern	Rimpang Kunyit	Pembuatan jamu dalam bentuk serbuk ekstraksi maserasi basah/blending extraction. Di- gunakan metode karamelisasi hingga diperoleh serbuk jamu.	Pisau, Blender, Saringan, Kompor, Wajan, Alat pengaduk, dan Ayakan	Homogenitas cenderung tinggi	Diperlukan penyesuaian dosis untuk keamanan konsumsi	Homogenitas dan kelarutan produk sangat baik	Memerlukan biaya yang lebih tinggi dan waktu produksi yang lebih lama	Megananda et al. (2024)
	Konvensional	Rimpang Kunyit	Pembentukan gel pada suhu 70°C, lalu bahan lain (termasuk ekstrak kunyit) dicampur dan dihomogenisasi konstan	Pemanas, lumpang dan alu, pengaduk statis	Retensi pigmen kurang baik dan penetrasi rendah karena sifat fisikokimia kurkumin yang membuatnya sulit melewati penghalang stratum korneum	Risiko sistemik rendah karena kurkumin tidak menembus lebih dalam ke lapisan kulit	Mudah, murah dan sederhana	Konsumsi energi SDM tinggi, penetrasi terbatas, tidak stabil dalam penyimpanan, dan konsentrasi pigmen rendah	Goncalves et al. (2014)
	Modern	Rimpang Kunyit	Pembuatan Solid Lipid Nanoparticles (SLN) kurkumin, lalu dispersi SLN dimasukkan ke dalam komponen gel natriosol 1.5 % pada suhu ±50°C	Homogenizer Ultra-Turrax T25, High-Throughput Microcrystal Delivery (HT-MCD), ultrasonicator	Retensi pigmen sangat baik dan penetrasi dermis tidak terdeteksi dalam 18 jam	Tanpa risiko efek samping sistemik, meskipun pada dosis tinggi (1000-2000 mg/hari)	Stabil, bahan aktif lebih efisien dan dapat dikontrol pelepasannya	Biaya produksi tinggi, kompleksitas proses serta memerlukan keahlian khusus dalam pengoperasian peralatan	Zamarioli et al. (2015)



Jenis Obat Bahan Alam	Metode Compounding	Bahan Utama	Metode	Alat	Efektivitas	Keamanan	Keuntungan	Kelemahan / Permasalahan	Sumber
Jamu Rimpang Kunyit	Konvensional	Rimpang Kunyit	Pembuatan jamu segar mengguna- kan ekstraksi de- coctum (perebu- san)	Pisau, Panci, Kompot dan Saringan	Homogenitas cenderung lebih rendah sehingga penyerapan zat aktif oleh tubuh menjadi kurang optimal	Aman digunakan jangka panjang	Proses pembua- tan sederhana dan mudah	Stabilitas dalam penyimpanan kurang stabil	Naywa dkk., (2024)
	Modern	Rimpang Kunyit	Pembuatan jamu dalam bentuk serbuk ekstraksi maserasi ba- sah/blending extraction. Di- gunakan metode karamelisasi hingga diperoleh serbuk jamu.	Pisau, Blender, Saringan, Kompot, Wajan, Alat pengaduk, dan Ayakan	Homogenitas cenderung tinggi	Diperlukan pen- yesuaian dosis untuk keamanan konsumsi	Homogenitas dan kelarutan produk sangat baik	Memerlukan biaya yang lebih tinggi dan waktu produksi yang lebih lama	Megananda et al. (2024)
Krim Ekstrak Rimpang Kunyit	Konvensional	Rimpang Kunyit	Pembuatan eks- trak dengan metode perkolasi dan pembuatan krim menggu- nakan metode pencampuran fase minyak dan fase air	Perkolator, bejana, rotary eva- porator, waterbath, timbangan, mixer	Memiliki stabili- tas yang baik dan tidak menghasil- kan iritasi	Aman digunakan pada dua formu- lasi setelah mela- lui proses pengu- jian	Proses pembua- tan mudah dan sederhana	Memiliki proses ekstraksi yang lama dan keter- batasan formulasi yang digunakan	Indriaty et al., 2020



Jenis Obat Bahan Alam	Metode Compounding	Bahan Utama	Metode	Alat	Efektivitas	Keamanan	Keuntungan	Kelemahan / Permasalahan	Sumber
Emulgel Ekstrak Rimpang Kunyit	Modern	Rimpang Kunyit	Ekstraksi meng- gunakan metode Microwave As- sisted Extraction (MAE) dan pembuatan krim menggunakan pencampuran fase air dan fase minyak	Blender, peralatan gelas, water bath, mi- crowave, timbangan analitik	Memiliki stabili- tas yang baik ser- ta tidak menye- babkan iritasi pa- da kulit	Aman digunakan dalam lima for- mulasi konsentra- si yang diguna- kan setelah mela- lui beberapa pen- gujian	Memiliki ke- mampuan eks- traksi yang lebih cepat dibandingkan dengan metode konvensional	Memerlukan pe- ralatan yang lebih kompleks dan ke- mungkinan biaya yang lebih tinggi	Estefania et al., 2022
	Konvensional	Rimpang Kunyit	Ekstraksi masera- si dan pencampu- ran sediaan den- gan alat magnetic stirer	Oven, mag- netic stirer	Stabilitas yang baik dan efekti- vitasnya tinggi sebagai sediaan topikal	Emulgel memi- liki pH antara 5 hingga 7 yang sesuai dengan pH kulit sehingga tidak menyebab- kan iritasi	Mudah diaplika- sikan Pengantaran obat lebih efektif Viskositasnya baik	Terjadinya sine- resis (pemisahan cairan dari gel)	Shah, 2021
	Modern	Rimpang Kunyit	Ekstraksi dan pencampuran sediaan dengan metode sonikasi (alat sonikator)	Sentrifugasi dan sonika- tor	Stabilitas yang tinggi dan efek- tivitas yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker	Mikroemulsi memiliki ukuran partikel rata-rata 10,9 nm dan efisiensi enkapsu- lasi sebesar 85,7% yang membuatnya le- bih efisien dalam menghantarkan senyawa aktif ke dalam sel	Stabilitas tinggi Meningkatkan bioavailabilitas Ukuran partikel yang kecil	Biaya produksi tinggi Biaya peralatan tinggi Perlu keahlian khusus	Chen & Chen, 2018



Jenis Obat Bahan Alam	Metode Compounding	Bahan Utama	Metode	Alat	Efektivitas	Keamanan	Keuntungan	Kelemahan / Permasalahan	Sumber
Salep Ekstrak Kunyit	Konvensional	Rimpang Kunyit	Ekstraksi dengan metode masera- si. Pembuatan sediaan dengan pencampuran dalam mortar dan stamper	Alat-alat gelas, alat maserasi, waterbath, mortar dan stamper	Ekstrak rimpang kunyit memiliki konsistensi ken- tal, warna kuning kecoklatan, dan beraroma khas kunyit Salep ekstrak rimpang kunyit memenuhi syarat stabilitas dan keamanan untuk sediaan topikal	Salep yang diha- silkan memiliki pH 5 yang berada dalam rentang pH normal kulit dan tidak mengalami perubahan sete- lah penyimpanan selama 30 hari sehingga tidak mengiritasi kulit	Stabilitas sediaan baik setelah pen- yimpanan selama 30 hari Sediaan salep memiliki daya sebar dengan ren- tang 5,0-6,16 cm yang menunjuk- kan kemampuan menyebar yang baik pada permu- kaan kulit	Bahan aktif tidak terdistribusi den- gan merata Tekstur sediaan tidak halus atau sedikit kasar	Larasati dkk., 2022
	Modern	Rimpang Kunyit	Ekstraksi dengan soxhlet. Pembua- tan sediaan den- gan metode levi- gasi	Hot air oven, alat soxh- let, rotary evaporator, waterbath	Ekstraksi rim- pang kunyit menghasilkan massa hitam oranye semi- padat Salep ekstrak rimpang kunyit memiliki stabi- litas baik dan tercampur merata	Salep yang dihasilkan me- miliki stabilitas yang baik pada berbagai suhu, tanpa adanya perubahan nyata	Stabilitas sediaan salep baik pada berbagai suhu pengujian Metode levigasi memastikan ekstrak kunyit tercampur merata dengan basis salep	Waktu kurang efisien dan membutuhkan ketelitian agar tidak memen- garuhi kualitas akhir sediaan Memerlukan keahlian khusus untuk pengopera- sian alat	Arushi et al., 2024



Jenis Obat Bahan Alam	Metode Compounding	Bahan Utama	Metode	Alat	Efektivitas	Keamanan	Keuntungan	Kelemahan / Permasalahan	Sumber
Emulsi Curcuma longa	Konvensional	Rimpang Kunyit	Ekstraksi dengan teknik maserasi dan di oven untuk mendapatkan ekstrak kental	Oven, botol kaca gelap, mortir, stamper, dan blender	Peningkatan kelarutan kurkumin dari ekstrak rimpang kunyit (Curcuma longa), yang secara alami relatif tidak larut dalam air serta kemampuan redispersi yang baik	Emulsi memiliki pH 4,78 yang berada dalam rentang yang aman pH lambung sehingga sediaan ini tidak bersifat iritatif bagi mukosa lambung	Kemudahan penggunaan daripada sediaan tablet atau kapsul, meningkatkan kelarutan zat aktif yang sukar larut dalam air, seperti kurkumin, dengan stabilitas yang baik menggunakan emulgator alami seperti PGA	Viskositas tinggi	Subagia dkk., 2019
	Modern	Rimpang Kunyit	Ekstraksi kunyit dengan teknik ekstraksi air subkritis. Nanoemulsi dibuat dengan metode emulsi minyak dalam air	Peralatan ekstraksi air sub-kritis, magnetic stirrer, inverted microscope	Nanoemulsi kunyit menunjukkan aktivitas antimikroba yang baik dengan zone of inhibition (ZOI) terhadap <i>E. coli</i> dan <i>S. aureus</i> secara berturut-turut yaitu 11,5 mm, dan 13,5 mm. Selain itu, nanoemulsi kunyit memiliki bioavailabilitas yang baik dikarenakan penambahan minyak lada hitam	Nanoemulsi memiliki ukuran partikel yang kecil (320 nm pada suhu 75 °C), pH yang sesuai dengan rentang pH kulit (5,76), dan warna yang jernih, yang menunjukkan stabilitas yang baik	Ukuran partikel yang lebih kecil, peningkatan bioavailabilitas, stabilitas yang lebih baik, dan efektivitas mikroba yang baik	Biaya yang cukup tinggi dan tantangan dalam pengendalian ukuran partikel	Shah et al., 2022



Jenis Obat Bahan Alam	Metode Compounding	Bahan Utama	Metode	Alat	Efektivitas	Keamanan	Keuntungan	Kelemahan / Permasalahan	Sumber
Tablet Hisap Rimpang Kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.)	Konvensional	Rimpang Kunyit	Rimpang kunyit disortir, dicuci, dikupas secara manual, diha- luskan menjadi slurry, dan di- rebus dengan air	Kompur, ta- lenan, pisau, saringan, pengaduk, panci, dan blender	Efek terapeutik rendah dan lebih fokus terhadap kepraktisan dan penerimaan kon- sumen dari segi fisik dan sensoris	Aman dalam dosis rendah, namun berpotensi menyebabkan gangguan pen- cernaan jika digunakan ber- lebihan karena terdapat bahan pengisi manitol dan amilum manihot	Memerlukan peralatan yang lebih sederhana Proses pem- buatan lebih sederhana	Kandungan senyawa yang didapatkan lebih rendah Kurang efektif untuk tujuan tera- peutik spesifik	Sasmita dkk., 2021
	Modern	Rimpang Kunyit	Rimpang kunyit dicuci, diiris, dijemur, dioven, digiling, dan diekstraksi den- gan dekokta air dan sokletasi eta- nol 96 %. Semua filtrat diuapkan menjadi ekstrak kental	Pisau, oven, mesin giling, kom- por, panci, saringan, pengaduk, dan serang- kaian alat sokletasi	Efek terapeutik lebih tinggi yang berpotensi efektif sebagai suplemen untuk prevensi aterosklerosis	Aman digunakan dalam dosis rendah tetapi dapat menyebab- kan gangguan pencernaan pada individu den- gan intoleransi laktosa karena terdapat bahan pengisi manitol dan laktosa	Memberikan efek terapeutik yang tinggi dan lebih spesifik Penyimpanan lebih tahan lama	Memerlukan biaya peralatan dan produksi lebih tinggi Pembuatan eks- trak memerlukan ekstraksi dan granulasi yang kompleks dan lama	Ermawati dkk., 2017



Jenis Obat Bahan Alam	Metode Compounding	Bahan Utama	Metode	Alat	Efektivitas	Keamanan	Keuntungan	Kelemahan / Permasalahan	Sumber
Tablet Effervescent Kunyit	Konvensional	Rimpang Kunyit	Menggunakan blender dan ayakan untuk membuat serbuk simplisia kunyit	Ayakan mesh no. 100 dan blender	Hasil evaluasi formulasi memenuhi persyaratan evaluasi granul untuk uji kadar air, uji sudut diam, uji waktu dispersi, dan uji pH. Namun, memiliki sifat alir yang rendah sehingga dapat membuat ketidakstabilan proses produksi	Aman digunakan karena sudah dilakukan evaluasi sediaan yang menghasilkan kadar air, uji sudut diam, uji waktu dispersi, dan uji pH sudah memenuhi syarat	Memerlukan sedikit bahan dan sederhana sehingga menghemat biaya pengeluaran	Memerlukan pengembangan formulasi lebih jauh untuk menghasilkan granul yang memenuhi persyaratan pada sifat alir	Akram dkk., 2022
	Modern	Rimpang Kunyit	Menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% hingga diperoleh ekstrak kental kurkuminoid	Ultrasonicator	Metode maserasi efektif untuk menyaring zat aktif yang dimiliki kunyit sehingga memperkuat khasiatnya sebagai antioksidan	Aman dikonsumsi karena sudah dilakukan uji evaluasi menghasilkan hasil yang baik dan uji efek terapeutik menunjukkan sediaan memiliki kemampuan sebagai antioksidan untuk mencegah radikal bebas	Proses ekstraksi dengan metode maserasi hingga mendapatkan ekstrak kental kurkuminoid menunjukkan hasil uji aktivitas antioksidan yang tergolong sangat kuat yaitu IC50 13,056 ppm	Preparasi dari bahan mentah hingga mendapatkan ekstrak kental memerlukan waktu yang panjang dan menggunakan alat yang lebih canggih sehingga menambah biaya pengeluaran	Suena dkk., 2021

3.2 Tantangan/Permasalahan dalam Metode Compounding Konvensional dan Modern

Pada formulasi obat tradisional dengan metode *compounding* konvensional dari tanaman genus *curcuma* sering kali menghadapi permasalahan dalam proses pembuatan sediaan obat tradisional. Meskipun cenderung mudah untuk dilakukan, metode konvensional memiliki kendala dalam menjaga konsistensi kualitas bahan aktif dan dosis yang tepat. Prosedur tradisional yang meliputi pengupasan, pemanasan, dan ekstraksi yang dapat menyebabkan ketidakseragaman sediaan yang dihasilkan sehingga terdapat variasi dalam kualitas sediaan (Handayani et al., 2021; Naywa et al., 2024; Larasati dkk., 2022). Selain itu, metode *compounding* konvensional berpotensi memiliki kadar kurkuminoid yang tidak terkontrol sehingga kurang efektif untuk tujuan terapeutik yang spesifik (Goncalves et al., 2014; Sasmita dkk., 2021). Stabilitas sediaan *compounding* konvensional yang dihasilkan juga tidak menentu, misalnya sediaan dapat terjadinya sineresis (pemisahan cairan dan gel), redispersi, penurunan pH selama penyimpanan yang mempengaruhi stabilitas, serta keterbatasan waktu simpan dan kerentanan terhadap pertumbuhan mikroorganisme (Subagia, dkk., 2019; Shah, 2021).

Disamping itu, metode modern dalam *compounding* obat tradisional unggul dalam efektivitas dan bioavailabilitas, namun menghadapi tantangan signifikan. Misalnya, pembuatan nanopartikel atau nanoemulsi dari rimpang kunyit memerlukan kontrol ketat terhadap ukuran partikel dan distribusi. Peralatan canggih dan keahlian khusus dibutuhkan, dengan risiko reaksi alergi dan interaksi formulasi (Elkhateeb et al., 2023; Zamarioli et al., 2015). Teknologi dalam proses ekstraksi seperti *Microwave Assisted Extraction* (MAE) dan ultrasonik meningkatkan biaya dan kebutuhan sumber daya (Estefania et al., 2022). Tantangan seperti penakaran asam-basa pada granulat effervescent juga memerlukan ketelitian tinggi (Husnudi et al., 2022), sehingga peneliti perlu merancang strategi untuk memaksimalkan manfaat sambil meminimalkan risiko.

3.3 Pengaruh Metode Compounding Konvensional dan Modern Terhadap Efektivitas Terapi

Efektivitas terapi menjadi faktor penting dalam pengembangan obat tradisional, di mana perbandingan antara metode *compounding* konvensional dan modern menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam kinerja bahan aktifnya. Metode konvensional sering kali terbatas oleh proses ekstraksi yang sederhana, seperti penggunaan air, yang menghasilkan bioavailabilitas rendah, retensi pigmen kurang baik, penetrasi rendah, homogenitas rendah dan konsentrasi zat aktif yang kurang stabil. Hal ini dapat mengurangi efektivitas terapeutik serta penyerapan zat oleh tubuh (Akram dkk., 2022; Goncalves et al., 2014; Handayani et al., 2021; Naywa dkk., 2024; Sasmita dkk., 2021; Subagia dkk., 2019). Meskipun demikian, metode konvensional tetap relevan dalam beberapa sediaan, terutama yang berfokus pada penggunaan bahan alami dengan risiko efek samping yang lebih minimal (Hermawan, 2024; Husnudin dkk., 2022; Indriaty et al., 2020; Larasati dkk., 2022; Shah, 2021).

Di sisi lain, metode *compounding* modern menggunakan teknologi lebih canggih memiliki keunggulan dalam meningkatkan efektivitas terapi bahan aktif. Teknologi seperti sokletasi, sonikasi, enkapsulasi, *Microwave Assisted Extrac-*

tion (MAE), nano-lipid carriers (NLCs), ekstraksi ultrasonik, dan nanoemulsi secara signifikan dapat meningkatkan stabilitas, homogenitas lebih baik, peningkatan bioavailabilitas bahan aktif, dan mencegah degradasi zat aktif (Elkhateeb et al., 2023; Megananda et al., 2024; Shah, et al., 2022; Sidoretno dkk., 2022). Hal ini memungkinkan sediaan yang dihasilkan memiliki potensi terapeutik lebih baik dengan dosis yang lebih konsisten dan stabil serta pelepasan bahan aktif yang lebih terkontrol (Zamarioli et al., 2015; Estefania et al., 2022; Arushi et al., 2022). Selain itu, dari segi stabilitas hasil produk jadinya lebih stabil terhadap penyimpanan, baik dari suhu maupun kelembaban sehingga memungkinkan konsentrasi zat aktif tetap konsisten, yang berdampak positif pada efektivitas terapi dalam jangka panjang (Bácskay et al., 2021; Ermawati dkk., 2017; Altemimi et al., 2017).

3.4 Pengaruh Metode Compounding Konvensional dan Modern Terhadap Keamanan dan Efek Samping

Keamanan dan efek samping merupakan aspek krusial dalam pengembangan obat, termasuk dalam praktik *compounding* konvensional dan modern pada obat tradisional. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 50% studi yang ditinjau menemukan kesamaan antara kedua metode dalam hal keamanan dan efek samping, dengan hasil yang menunjukkan bahwa produk tersebut aman dan memiliki efek samping minimal. Akan tetapi, terdapat kekhawatiran mengenai produk dari metode konvensional yang rentan terhadap kontaminasi, meskipun hal ini belum terbukti secara empiris dalam penelitian Husnudi et al. (2022). Selain itu, homogenitas yang buruk pada produk konvensional dapat menyebabkan ketidakmerataan kadar zat aktif, yang berpotensi mengganggu keamanan produk (Naywa et al., 2024). Ditambah lagi, pada *compounding* sediaan gel kunyit, metode konvensional terbukti memiliki kelemahan dibandingkan metode modern terkait keamanannya, dimana penelitian menunjukkan peningkatan risiko kontaminasi dan stabilitas yang buruk pada produk hasil metode konvensional (Goncalves et al., 2014). Sebaliknya, metode modern dapat meningkatkan pelepasan obat, stabilitas formulasi, efisiensi enkapsulasi kurkuminoid, serta mengurangi risiko kontaminasi mikroba dan bahan asing, sehingga meningkatkan efektivitas dan keamanan produk (Zamarioli et al., 2015). Akan tetapi, pada *compounding* sediaan tablet hisap rimpang kunyit, baik metode konvensional maupun modern menunjukkan kekurangan dalam aspek keamanan. Produk dari metode konvensional aman dalam dosis rendah, tetapi dapat menyebabkan gangguan pencernaan jika dikonsumsi berlebihan karena bahan pengisi seperti manitol dan amilum manihot (Sasmita et al., 2021), sedangkan metode modern juga menunjukkan risiko serupa bagi individu intoleransi laktosa akibat adanya laktosa sebagai bahan pengisi (Ermawati et al., 2017).

3.5 Pengaruh Metode Compounding Konvensional dan Modern terhadap Stabilitas Produk

Stabilitas dari produk penting karena mempengaruhi keamanan, efektivitas, dan masa simpan produk. Metode konvensional pembuatan kapsul, krim, emulgel, emulsi, memiliki stabilitas produk yang baik. Yang baik selama 3 bulan penyimpanan tanpa terjadi perubahan fisik daripada emulgel modern yang hanya sedikit memiliki stabilitas tinggi, dan produk emulsi menunjukkan stabilitas baik selama 7 hari (Shah, 2021; Estefani et al., 2022; Hernawan, 2024). Disi-

si lain, untuk produk infusa, gel, jamu, salep, tablet hisap, dan tablet effervescent menunjukkan hasil stabilitas produk kurang optimal jika dibandingkan dengan metode modern. Hal ini ditunjukkan oleh kemampuan produk yang tidak dapat mempertahankan keseragaman dan kualitas, lebih rentan terhadap suhu, kelembaban, dan cahaya. (Goncalves et al, 2014; Handayani et al, 2021; Sasmita dkk., 2021; Akram dkk., 2022; Larasati dkk., 2022; Sidoretno dkk., 2022; Naywa dkk., 2024).

Penilaian stabilitas produk pada metode *compounding* modern untuk produk infusa, gel, jamu, salep, tablet hisap, dan tablet effervescent menunjukkan hasil stabilitas produk lebih optimal dibandingkan metode konvensional. Produk infusa dengan *nanostructure lipid carrier* (NLCs) memiliki karakteristik ukuran partikel yang homogen dengan stabilitas yang lebih baik (Elkhateeb et al., 2023). Sediaan gel, jamu, salep, tablet hisap sama-sama memiliki stabilitas produk yang lebih baik pada metode modern dibandingkan dengan metode konvensional (Zamarioli et al., 2015; Megananda et al., 2024; Ermawati dkk., 2017). Sedangkan pada sediaan tablet effervescent dan granul umumnya pada metode modern dalam proses pembuatannya dilakukan penambahan berbagai eksipien seperti stabilizer dan pengawet untuk meningkatkan stabilitas produk (Sidoretno dkk., 2022). Hal sebaliknya terjadi pada produk kapsul, emulgel, dan emulsi yang pada metode modern kurang menunjukkan stabilitas serta keamanan produk (Hermawan, 2024; Chen & Chen, 2018). Sedangkan pada sediaan krim menunjukkan jika antara metode konvensional dan modern sama-sama stabil dan aman digunakan (Indriaty et al., 2020; Estefania et al., 2022).

3.6 Analisis Biaya pada Metode Compounding Konvensional dan Modern

Metode *compounding* konvensional menawarkan biaya produksi yang lebih rendah karena proses yang sederhana dan penggunaan bahan baku yang murah. Selain itu biaya bahan baku relatif rendah karena proses seperti pengupasan, penggilingan dan ekstraksi dasar tidak memerlukan reagen atau peralatan mahal. Sebaliknya, metode modern memerlukan investasi besar untuk peralatan khusus (seperti MAE atau Ultrasonik), bahan baku berkualitas tinggi (misalnya ekstrak kurkumonoid murni), dan tenaga ahli. Peralatan yang mahal juga membutuhkan biaya pemeliharaan secara berkala yang menambah biaya operasional. Biaya tambahan dalam pengujian dan sertifikasi, sehingga membutuhkan biaya tambahan untuk analisis laboratorium yang lebih canggih dan sertifikasi standar yang lebih ketat untuk memastikan produk memenuhi kualitas yang diharapkan.

Secara keseluruhan, metode *compounding* konvensional dan modern memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Hal itu mempengaruhi kualitas, keamanan, dan stabilitas produk, serta efektivitas terapi. Kombinasi dari kedua metode tersebut dapat dipertimbangkan dengan memanfaatkan teknologi modern secara bertahap pada proses konvensional guna meningkatkan konsistensi dan efisiensi sistem *compounding*. Proses *compounding* dengan menerapkan metode ekstraksi modern dan menggunakan teknologi modern, seperti teknologi nano adalah salah satu cara untuk meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas produk, meskipun memerlukan biaya dan keahlian kompleks. Di sisi lain, penerapan pengendalian kualitas yang lebih ketat dan pelatihan ope-

rator dalam metode konvensional dapat membantu mengatasi variabilitas dan memastikan produk tetap aman serta efektif. Integrasi solusi ini memungkinkan optimalisasi manfaat dari metode konvensional dan modern dalam menghasilkan obat tradisional yang lebih terstandar, aman, dan efektif.

4. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa metode *compounding* modern memiliki keunggulan dalam hal efektivitas, stabilitas, dan keamanan dibandingkan dengan metode konvensional pada sediaan farmasi berbasis rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.). Penggunaan teknologi yang canggih pada metode modern mampu meningkatkan efektivitas dan stabilitas produk, serta memberikan tingkat keamanan yang lebih tinggi dalam proses produksi. Namun, dari segi biaya, metode konvensional lebih ekonomis sehingga tetap menjadi pilihan yang layak, terutama untuk produksi dengan keterbatasan anggaran. Dengan demikian, pemilihan metode *compounding* sebaiknya mempertimbangkan keseimbangan antara biaya dan kualitas produk sesuai dengan kebutuhan dan tujuan akhir dari sediaan farmasi yang dihasilkan.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan review artikel ini serta dosen pembimbing yang telah memberikan kritikan, saran, serta masukan sehingga menjadikan artikel ini lebih baik.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Adiyasa, M.R., dan Meiyanti. (2021). Pemanfaatan Obat Tradisional di Indonesia: Distribusi dan Faktor Demografis yang Berpengaruh. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 4(3), 130-138.
- Akram, M.F.A., Arisanty., dan Ibrahim, I. (2022). Farmulasi Granul Effervescent Kunyit (*Curcuma domestica*) dan Asam Jawa (*Tamarindus indica*). *AKFARINDO*. 7(2): 66-70.
- Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D.F., and Lightfoot, D.A. (2017). Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts. *Plants*. 6(42): 1-23
- Arushi, K. S., Kumari, G., Saha, S., Mukherjee, R., & Kaniika, A. S. (2024). Development And Evaluation Of Antibacterial Turmeric Ointment. *YMER*. 23(03): 1173-1184.
- Bácskay, I., Sinka, D., Józsa, L., Vasas, G., Újhelyi, Z., Fehér, P., Szilvássy, Z. (2021). Formulation and investigation of turmeric extract and sodium benzoate loaded capsules. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 91(1), 11-20.
- Chen, Y. C., & Chen, B. H. (2018). Preparation of Curcuminoid Microemulsions from *Curcuma longa* L. to Enhance Inhibition Effects on Growth of Colon Cancer Cells HT-29. *RSC advances*, 8(5), 2323-2337.
- Dwiaini, I. (2019). Peranan Teknologi Informasi pada Bidang Farmasi. *Jurnal SIMTIKA*, 2(3), 32-34.
- Elkhateeb, O., Badawy, M.E.I., Tohamy, H.G., Ahmed, H.A., El-Kammar, M., and Elkhendany, H. (2023). Curcumin-infused Nanostructured Lipid Carriers: A Promising Strategy for Enhancing Skin Regeneration and Combating Microbial Infection. *BMC Veterinary Research*. 19(206): 1-13.

- Ermawati, D.E., Sulaiman, T.N.S., dan Purwantini, I. (2017). Optimasi Formula Tablet Hisap Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa* L.) Menggunakan Campuran Bahan Pengisi Manitol-Laktosa dengan Metode Simplex Lattice Design. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 02, 53-65.
- Estefania, K. V., Silalahi, J., Sumaiyah., and Satria, D. (2022). Formulation and Evaluation of Cream Turmeric Extract Preparations from Turmeric Rhizomes (*Curcuma domestica* Val.). *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(1), 1-9.
- Goncalves, G. M. S., Silva, G. H. D., Barros, P. P., Srebernich, S. M., Shiraishi, C. T. C., Camargos, V. R. D., et al. (2014). Use of *Curcuma longa* in cosmetics: extraction of curcuminoid pigments, development of formulations, and in vitro skin permeation studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, 50(4), 885-893.
- Handayani., Sofaria, R., dan Puspitasari, R.N. (2021). The Effects of Turmeric Infusion and Turmeric Juice (*Curcuma domestica*) on The *Staphylococcus aureus* Growth in Vitro. *International Islamic Medical Journal*. 2(2): 54-60.
- Hernawan, J. Y., Christiandari, H., & Putri, F. (2024). Formulasi Sediaan Kapsul Penambah Nafsu Makan Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*). *Jurnal Permata Indonesia*, 15(1), 37-42.
- Husnudin, U. B. & Elhany, N. A. (2022). Pelatihan Pembuatan Jahe Dan Temulawak Instan Di Kalangan Ibu Rumah Tangga Desa Talkandang Kecamatan Situbondo. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Bumi Rafflesia*, 5(2), 886-889.
- Indriaty, S., Firmansyah, D., Rani, D. A., dan Rodiah, D. (2020). Formulasi dan Uji Iritasi Krim Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* Linn.). *Medical Sains*, 5(1), 51-62.
- Larasati, D., Istiqomah, F., & Hernowo, B. (2022). Evaluasi sifat fisik salep kunyit (*Curcuma domestica*) dengan variasi konsentrasi vaselin album. *Jurnal Kesehatan Madani Medika (JKMM)*, 13(1).
- Megananda, R. C., Primiani, C. N., and Anindhita, M. N. (2024). Qualitative Analysis of Phytochemical Compounds in Turmeric Powder as Functional Drink. *Bioidaktika: Jurnal Biologi dan Pembelajarannya*, 19(1), 7-16.
- Naywa, P., Harahap, N., Maitrianti, C., dan Sakdiah H. (2024). Analisis Potensi Minuman Herbal dari Kunyit (*Curcuma longa*) dan Asam Jawa (*Tamarindus indica*). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa*, 2(1), 20-28.
- Novita, R., Purwani, S.P.M.E., dan Jayantiari, I.G.A.M.R. (2023). Analisis Hukum Peredaran Obat Tradisional: Menjaga Keamanan dan Keberlanjutan dalam Masyarakat. *Jurnal Interpretasi Hukum*, 4(3), 595-607.
- Pratama, R., Saputro, M.R., Sani, A.R., Awalayah, R.S.R. (2024). Pengaruh Eksipien Terhadap Sifat Fisik Granul Effervescent : Review. 2(1):137-154.
- Sasmita, I. R. A., Apriliyanti, M.W., Suryanegara, M.A., Ana, F.W.R. (2021). Pengaruh Penambahan Manitol dan Amilum Manihot terhadap Sifat Fisik dan Sensoris Tablet Hisap Kunyit Asam. *Jurnal Ilmiah Inovasi*, 21(3), 183-189.
- Shah, N. M., Kassim, A. S. M., & Razak, A. H. A. (2022). Production of Curcumin-loaded Nano-emulsion from *Curcuma longa* (Turmeric) Extract and Its Antimicrobial Activity. *Progress in Engineering Application and Technology*, 3(2), 058-069. <https://doi.org/10.30880/peat.2022.03.02.006>
- Shah, R. S. (2021). Formulation and evaluation of Turmeric emulgel. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*, 11(3), 213-219.
- Sidoretno, W. M., Rosaini, H., Makmur, I., & Kharisma, F. D. (2022). Formulation and Evaluation of Effervescent Granules Combination Extract Red Ginger, Curcuma and Cinnamon. *Journal Of Pharmacy and Science*, 5(1), 21-35.
- Subagia, I. K., Januarta, I. G. A., Arisanti, C. I. S., & Samirana, P. O. (2019). Optimasi Konsentrasi Pulvis Gummi Arabicum (PGA) sebagai Emulgator Formulasi Emulsi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*). *J. Farm. Udayana*, 8(1), 22. <https://doi.org/10.24843/JFU.2019.v08.i01.p04>.
- Suena, N.M.D.S., Suradnyana, I.G.M., dan Juanita, R.A. (2021). Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Granul Effervescent dari Kombinasi Ekstrak Kunyit Putih (*Curcuma Zedoaria*) dan Kunyit Kuning (*Curcuma Longa* L.). *Jurnal Ilmiah Medicamento*. 7(1):32-40.
- Zamarioli, C. M., Martins, R. M., Carvalho, E. C., and Freitas, L. A. P. (2015). Nanoparticles containing curcuminoids (*Curcuma longa*): development of topical delivery formulation. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 25, 53-60.