

INOVASI SPRAY GEL KOMBINASI SAMBILOTO, BROTOWALI, KUNYIT, DAN LADA HITAM SEBAGAI ALTERNATIF NON-STEROID UNTUK PEMULIHAN EKSIM TOPICAL STEROID WITHDRAWAL

Wahyu Bachtiar^{1*}, Bheta Sari Dewi², Ayu Werawati³

^{1,2,3}STIKes Widya Dharma Husada Tangerang, Tangerang Selatan 15417, Indonesia

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
<i>*Corresponding Author</i> Wahyu Bachtiar E-mail: wahyubachtiar@wdh.ac.id Keywords: Spray Gel_1 Alternatif non-steroid_2 Topical Steroid Withdrawal_3	<i>Sambiloto, Brotowali, Turmeric, and Black Pepper are plants that work synergistically for the treatment of Topical Steroid Withdrawal by inhibiting the main inflammatory pathways (TNF-α and IL-6, IL-17, NF-κB, and MAPK pathways). The objective of this study was to determine the optimal formulation of a spray gel containing extracts of sambiloto, brotowali, turmeric, and black pepper based on physical characteristics (organoleptic properties, pH, and viscosity). The optimal formulation was analysed using Design Expert software version 13 and the Mixture D-Optimal method. The independent variables in this study were brotowali extract, sambiloto extract, and turmeric extract. The dependent variables were black pepper extract 1%, carbopol 0.5%, TEA 1%, citric acid 1%, ethanol 15%, phenoxyethanol 0.5%, and propylene glycol 5%. The results obtained indicate that the optimal formulation is based on the highest desirability value from the analysis using the Design Expert program, which is 0.867. The optimal formulation for the spray gel formulation is 3% brotowali extract, 4% sambiloto extract, and 3% turmeric extract.</i>
Kata Kunci: Spray Gel_1 Alternatif non-steroid Topical_2 Steroid Withdrawal_3	Sambiloto, Brotowali, Kunyit, Dan Lada Hitam merupakan tanaman yang bekerja sinergis untuk pengobatan <i>Topical Steroid Withdrawal</i> dengan aktivitas menekan jalur-jalur inflamasi utama (jalur TNF-α dan IL-6, IL-17, NF-κB, dan MAPK). Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan formula optimal sediaan <i>spray gel</i> yang mengandung ekstrak sambiloto, brotowali, kunyit, dan lada Hitam berdasarkan karakteristik fisik (organoleptis, pH dan viskositas). Formula optimal dianalisis menggunakan perangkat lunak Design Expert versi 13 dan melalui metode Mixture D-Optimal. Variabel independen dalam penelitian ini adalah ekstrak brotowali, ekstrak sambiloto dan ekstrak kunyit. Variabel dependen adalah ekstrak lada hitam 1%, carbopol 0,5%, TEA 1%, Asam sitrat 1%, Etanol 15%, Fenoksietanol 0,5% dan Propilenglikol 5%. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa formulasi optimal didasarkan pada nilai keinginan tertinggi dari hasil analisis menggunakan program Design Expert sebesar 0,867. Formulasi optimal untuk sediaan <i>spray gel</i> adalah ekstrak brotowali 3%, ekstrak sambiloto 4% dan ekstrak kunyit 3%

PENDAHULUAN

Eksim (dermatitis atopik) merupakan penyakit kulit dengan prevalensi tinggi yang memerlukan penelitian mendesak. Secara global, eksim memengaruhi 10-20% populasi anak-anak (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2021), sementara prevalensi di Indonesia diperkirakan mencapai 15-20% (Perdoski & Indonesian Society of Dermatology, 2021). Penelitian sangat penting untuk mengatasi dampak beratnya pada kualitas hidup, ketidaksetaraan dalam perawatan, dan mencegah komplikasi serius seperti infeksi sekunder, gangguan kesehatan mental, serta beban ekonomi yang signifikan jika kondisi ini terlambat ditangani (National Eczema Association, 2021).

Eksim umumnya ditangani lewat pemberian kortikosteroid topikal yang berfungsi sebagai agen antiinflamasi untuk menekan respon peradangan kulit. Namun, penggunaan jangka panjang atau penghentian mendadak kortikosteroid topikal dapat menyebabkan *Topical Steroid Withdrawal* (TSW). TSW, dialami 34% pasien di Indonesia dengan biaya perawatan Rp1,2 miliar/100 pasien/tahun (Halim & Gunawan, 2024). Gejala berat seperti eritema difus dan kerusakan *skin barrier* sering kali tidak tertangani secara optimal oleh terapi konvensional, dengan tingkat relaps mencapai 45% (Kusuma et al., 2023).

sehingga menjadi sebuah urgensi untuk dilakukan penelitian fitoterapi berbasis bahan alam sebagai alternatif pengobatan TSW. Kombinasi empat tanaman herbal Sambiloto (*Andrographis paniculata*), Brotowali (*Tinospora crispa*), Kunyit (*Curcuma longa*), dan Lada Hitam (*Piper nigrum*) dipilih untuk penanganan *Topical Steroid Withdrawal* (TSW) berdasarkan prinsip sinergisme farmakologis multitarget, mengingat kompleksitas kondisi yang melibatkan inflamasi, disregulasi imun, kerusakan *skin barrier*, dan nyeri (Zhu et al., 2021; You et al., 2022). Sambiloto berperan sebagai imunomodulator dengan menghambat jalur NF- κ B dan sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-6, IL-17), sekaligus mempercepat regenerasi kulit melalui *andrographolide* (Zhu et al., 2021; Mussard et al., 2021; Adiguna et al., 2023). Brotowali berfungsi sebagai dual-modulator imun, meningkatkan respons awal lalu menghambat inflamasi dan nyeri dengan menekan produksi NO dan COX-2 (Haque et al., 2021; You et al., 2022). Kunyit menghambat peradangan (via NF- κ B dan COX-2) serta mendukung perbaikan *skin barrier* melalui stimulasi proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen oleh kurkumin (Hewlings & Kalman, 2022; Smith et al., 2023). Lada Hitam mengandung piperin yang memiliki efek antiinflamasi intrinsik dan bertindak sebagai *bioenhancer* yang meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif herbal lainnya melalui inhibisi enzim metabolisme obat dan peningkatan absorpsi kulit (Patel et al., 2022;

Efektivitas kombinasi ini didukung oleh sinergi molekuler: Sambiloto dan Brotowali saling memperkuat penghambatan jalur NF- κ B dan MAPK (Zhu et al., 2021; You et al., 2022), sementara kurkumin memperkuat efek ini sekaligus menambah dimensi regeneratif (Smith et al., 2023). Piperin memastikan tercapainya konsentrasi terapeutik di jaringan target (Tripathi et al., 2023). Bukti farmakokinetik menunjukkan bahwa piperin meningkatkan bioavailabilitas kurkumin secara signifikan (Patel et al., 2022), sehingga sangat kritikal dalam formulasi topikal untuk mengatasi rendahnya penetrasi senyawa melalui skin barrier yang rusak (Kumar et al., 2023). Penelitian pada model inflamasi menunjukkan bahwa kombinasi herbal multidarget memberikan efek antiinflamasi dan modulasi imun yang lebih kuat dibandingkan monoterapi (Chen, 2024).

Saat ini, berbagai formulasi sediaan topikal telah mengalami perkembangan pesat. Salah satu bentuk inovatif yang digunakan adalah *spray gel*. Sediaan ini memiliki sejumlah keunggulan, antara lain kemudahan aplikasi, pengurangan risiko kontaminasi mikroba karena tidak memerlukan kontak langsung dengan tangan saat diaplikasikan, serta memperpanjang waktu kontak bahan aktif

Dalam proses formulasi *spray gel*, diperlukan humektan untuk menjaga kelembapan dan mencegah penguapan air dari sediaan. Salah satu humektan yang umum digunakan adalah propilenglikol dengan konsentrasi penggunaan berkisar antara 5–15% (Kresnawati et al., 2022), (Rosiana Rizal, 2023).

Untuk menghasilkan formulasi *spray gel* yang optimal dan efisien, penelitian ini menggunakan pendekatan *Design of Experiment* (DoE) dengan model *D-Optimal Mixture Design* (Surya et al., 2021). Metode ini mengeksplorasi proporsi keempat ekstrak herbal secara sistematis guna memperoleh kombinasi terbaik. Evaluasi dilakukan terhadap parameter organoleptis, pH, dan viskositas untuk memastikan kestabilan fisik dan kenyamanan penggunaan, sekaligus mendukung efektivitas biologis dalam mempercepat pemulihan gejala *Topical Steroid Withdrawal* (TSW) (Wijianto et al., 2024).

Penelitian ini bertujuan untuk merancang dan mengevaluasi formulasi *spray gel* kombinasi sambiloto, brotowali, kunyit, dan lada hitam sebagai alternatif non-steroid dalam mengatasi TSW. Dengan memanfaatkan model *D-Optimal Mixture Design*, diharapkan dapat diperoleh formulasi yang efektif dan aman sebagai solusi terapeutik berbasis herbal yang aplikatif dan inovatif

METODE

Peralatan yang dibutuhkan untuk penelitian adalah gelas ukur (Pyrex), gelas beaker (Iwaki), pipet tetes, cawan porselen, batang pengaduk, spatula, sudip, mortir, stamper, timbangan analitik, maserator, seperangkat alat soxhlet, *rotary evaporator*, Viskometer digital rotasional (Myr VR3000), pH meter (Mettlet Toledo), Kulkas (Sanyoo Medicoool Refrigerator), Oven (SLI 1000S ex Sarana Lab Indonesia).

Bahan yang digunakan adalah simplisia herba sambiloto, batang brotowali, rimpang kunyit dan buah lada hitam yang didapatkan dari Indoplant dan telah dideterminasi, akuades, etanol 96%, asam sulfat pekat, asam asetat, *Carbopol* 940, Trietanolamin, Fenoksietanol, Propilenglikol, asam sitrat.

Pembuatan ekstrak herba sambiloto dan batang brotowali dilakukan dengan cara simplisia masing-masing ditimbang 200 gram kemudian direndam dengan etanol 96% dengan perbandingan 1:3 selama 3 hari. Larutan yang diperoleh disaring dengan kertas saring (Aprillia et al., 2020).

Pembuatan ekstrak rimpang kunyit dan buah lada hitam dilakukan dengan cara memasang rangkaian alat soxhletasi, dengan shifon yang telah dikalibrasi. Simplisia kunyit 50 gram dan 500 gram buah lada hitam masing-masing dimasukkan kedalam kelongsong.

Ditambahkan etanol 96% dengan perbandingan (1:10) sebagai pelarut. Proses ini berlangsung selama 1 hari hingga larutan yang ada sifon bening (Zam Zam & Musdalifah, 2022).

Filtrat yang diperoleh masing-masing diuapkan dengan menggunakan alat *rotary vacuum evaporator* pada suhu 30- 40°C agar terbentuk ekstrak kental, kemudian ekstrak kental tersebut disimpan pada suhu 18°C (Werawati et al., 2024).

Uji bebas etanol dilakukan memastikan ada tidaknya kandungan etanol pada ekstrak. Ekstrak diuji menggunakan uji esterifikasi etanol, dengan menambahkan sampel ekstrak dengan asam sulfat pekat dan asam asetat yang kemudian dipanaskan. Reaksi negatif ditunjukkan dengan tidak terbentuknya bau etil asetat yang khas (Sari Dewi et al., 2024).

Desain formulasi dimulai dengan menentukan variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen dalam penelitian ini adalah ekstrak sambiloto, ekstrak brotowali, dan ekstrak kunyit sedangkan variabel dependen adalah ekstrak lada hitam, *Carbopol* 940, Trietanolamin, Asam sitrat, Etanol 96%, Fenoksietanol dan Propilenglikol.

Tabel 1. Variabel Independen

Variabel	Rendah	Tinggi
Ekstrak sambiloto	3%	4%
Ekstrak Brotowali	4%	6%
Ekstrak Kunyit	3%	6%

Tabel 2. Variabel Dependen

Variabel	Fungsi	Jumlah (%)
Ekstrak hitam	<i>Bioenhancer</i>	1,0%
Carbopol 940	<i>Gelling agent</i>	0,5%
Triethanolamin	<i>Emulsifying agent</i>	1,0%
Asam Sitrat	<i>pH Stabilizer</i>	1,0%
Etanol 96%	Pelarut	15%
Fenoksietanol	<i>Preservatives</i>	0,5%
Propilenglikol	Pelarut	5,0%

Tabel 3. Formula Spray Gel Yang Dianalisis Menggunakan Design Expert 13

F	% ES	% EB	% EK
F1	3	4	3
F2	4	4	3
F3	4	6	6
F4	3	4	6
F5	3	6	6
F6	3	4	3
F7	4	6	6
F8	4	4	6
F9	4	4	6
F10	4	4	3
F11	4	6	3
F12	4	6	3
F13	3	6	6
F14	3	4	6
F15	3	6	3
F16	3	6	3

Keterangan:

% ES = % Ekstrak Sambiloto

% EB = % Ekstrak Brotowali

% EK = % Ekstrak Kunyit

Formulasi dibuat dengan cara menimbang semua bahan. Carbopol 940 (1 bagian) dikembangkan dalam aquades (20 bagian) lalu dinetralkan dengan TEA, diaduk menjadi bentuk gel massa transparan, lalu tambahkan propilenglikol, fenoksietanol dan asam sitrat yang sudah dilarutkan air. Campurkan keempat ekstrak dengan etanol 96% aduk sampai homogen. Campurkan kedua larutan tersebut lalu ditambahkan aquades sampai 100% dan dihomogenkan. Gel semprot diisi ke dalam botol dengan penyemprot manual dan dievaluasi.

Parameter uji sediaan ini adalah Uji stabilitas dengan *Freeze-Thaw Cycling* selama 3 siklus dengan melihat kestabilan yang akan dilakukan dimana tiap siklus diamati perubahan fisik sediaan meliputi organoleptik, pH dan viskositas.

Pengujian organoleptis dilakukan dengan cara mengamati perubahan warna, bau dan tekstur.

Pengukuran pH dilakukan dengan pH meter yang dicelupkan ke dalam *spray gel* lalu dibiarkan hingga stabil. Nilai pH yang muncul pada layar dicatat. Masing-masing formula harus memenuhi persyaratan rentang pH kulit yaitu 4,5-7 (Dewi & Surini, 2024).

Pengujian viskositas dengan cara aduk *spray gel* secara perlahan agar homogen, tanpa menghasilkan gelembung.

Tuang 250 ml ke dalam gelas beker, nyalakan alat Myr VR3000 dan pilih spindle yang sesuai yaitu L2 untuk viskositas 200–2.000 cP). Pasang spindle secara vertikal dan pastikan sejajar tanpa menyentuh dasar beaker. Pilih kecepatan rotasi 30 rpm. Jalankan alat dan tunggu hasil viskositas stabil (biasanya ± 30 –60 detik). Catat nilai viskositas yang muncul di layar (dalam satuan mPa·s atau cP). Lakukan uji minimal 3 kali.

Uji stabilitas dilakukan menggunakan metode *cycling test* atau *freeze-thaw* selama tiga siklus. Setiap siklus terdiri atas penyimpanan sediaan pada suhu $4 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 24 jam, kemudian dilanjutkan dengan penyimpanan pada suhu $40 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 24 jam berikutnya. Setiap siklus dilakukan evaluasi terhadap parameter organoleptik, pH dan viskositas.

Design Expert 13 menampilkan Hasil analisis variansi (ANOVA). Sebuah variabel respons dinyatakan secara signifikan berbeda pada tingkat signifikansi 5% jika nilai p dari uji F (“Prob>F”) analisis tersebut lebih kecil dari atau sama dengan 0,05, sedangkan jika nilai p dari analisis uji F lebih besar dari 0,05, maka

variabel respons dinyatakan tidak secara signifikan berbeda. Selain itu, variabel respons ini digunakan sebagai prediksi model untuk menentukan rumus optimal. Desain ini akan memproses semua variabel respons berdasarkan kriteria yang ditetapkan dan memberikan solusi untuk beberapa rumus optimal yang dipilih. Nilai target optimasi yang dapat dicapai dikenal sebagai nilai keinginan, yang ditunjukkan oleh nilai dari 0 hingga 1. Semakin dekat nilai keinginan ke 1, semakin mudah bagi suatu rumus untuk mencapai titik rumus optimal berdasarkan variabel respons.

HASIL

Determinasi keempat tanaman dilakukan di PT. Indoplant. Pembuatan ekstrak herba sambiloto dan ekstrak batang brotowali menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%, sedangkan untuk ekstrak rimpang kunyit dan ekstrak buah lada hitam menggunakan metode ekstraksi soxhletasi dengan pelarut etanol 96%, menghasilkan berat ekstrak yang masing-masing berbeda. Berikut pada Tabel 2 nilai rendemennya.

Tabel 2. Hasil Rendemen Ekstrak

Ekstrak	Berat Simplisia	Berat Ekstrak	Nilai Rendemen
Herba Sambiloto	3000	423	11,38 %
Batang Brotowali	3000	568	14 %
Rimpang Kunyit	3000	468	15,80 %
Buah Lada Hitam	1500	180	9 %

Evaluasi Fisik setelah sediaan jadi meliputi uji organoleptis, uji pH, uji viskositas, uji homogenitas dan uji pola penyemprotan. Uji organoleptis dapat dilihat pada Gambar 3 yang menunjukkan

bahwa formula 1-16 memiliki bentuk, warna, bau dan rasa yang hampir mirip yaitu bentuk cair sedikit kental, warna coklat tua, bau khas dan rasa getir.

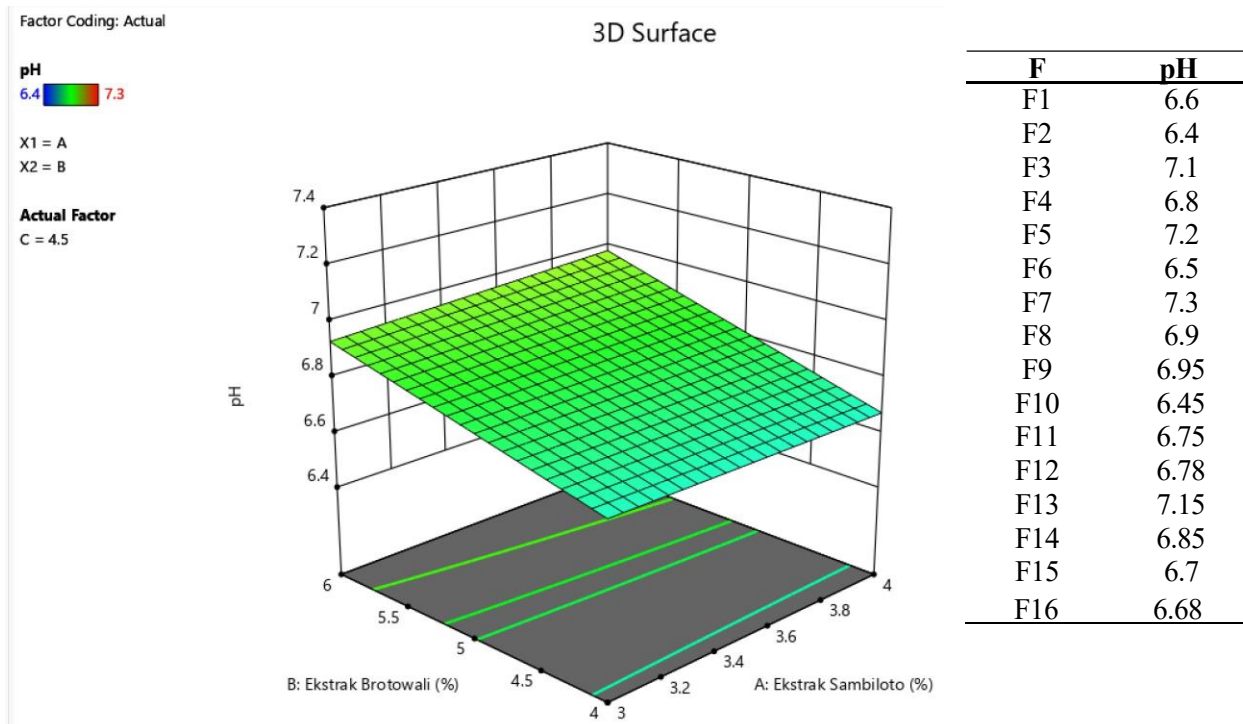
**Gambar 3.** Uji Organoleptis Sediaan *Spray Gel*

Respon pH untuk setiap formulasi kemudian akan dihitung secara statistik menggunakan *Design Expert 13 Software*. Hasilnya ditampilkan dalam Tabel 4. Berdasarkan hasil analisis variansi (ANOVA), nilai p dari uji F pada model ini

adalah $<0,0001$ (lebih kecil dari 0,05), yang menunjukkan bahwa pH pada setiap formulasi dari 16 formulasi yang digunakan sebagai model awal analisis secara signifikan berbeda.

Tabel 4. Ringkasan Hasil Analisis Statistik Respons pH

Komponen Analisis	Hasil
Mean	6.82
Standard Deviation	0.0742
Ordo Model	Selected Factorial Model F-
value	31.53
p-value	< 0.0001 significant
Lack of Fit	0.0571 not significant
Adjusted R ²	0.9243
Predicted R ²	0.8565
Adeq Precision	15.7901
VIF (Variance Inflation Factor)	1.0000



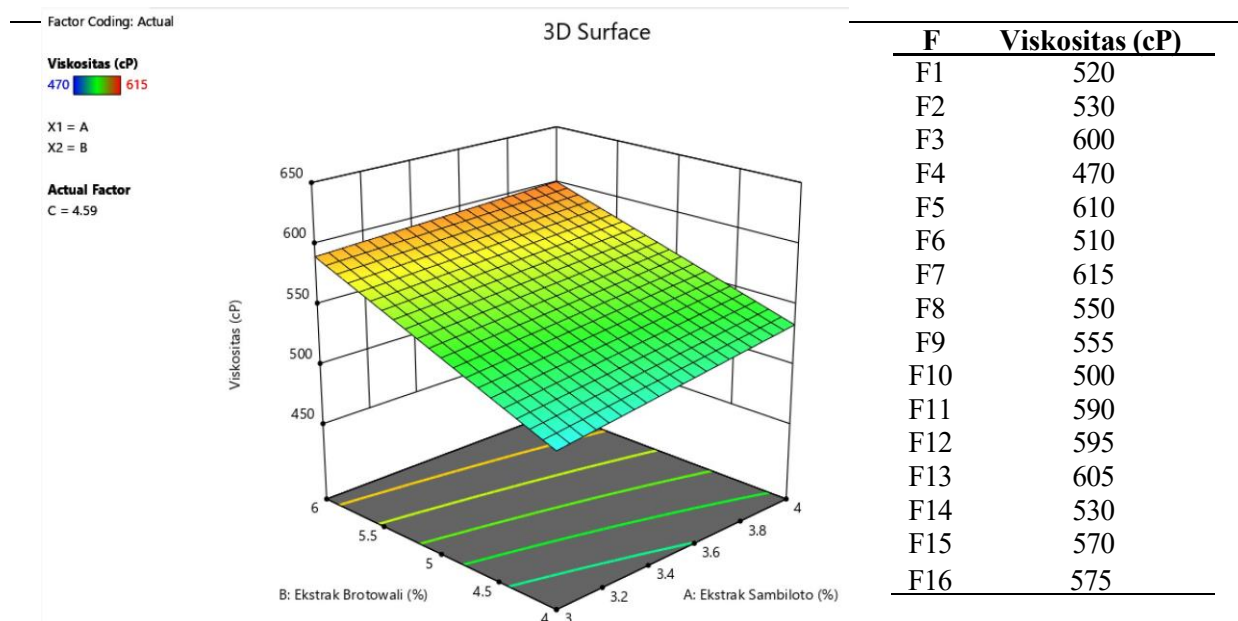
Gambar 4. Grafik 3D Respon pH

Respon viskositas untuk setiap formulasi kemudian akan dihitung secara statistik menggunakan *Design Expert 13 Software*. Hasilnya ditampilkan dalam Tabel 4. Berdasarkan hasil analisis variansi (ANOVA), nilai p dari uji F pada model ini

adalah 0,0014 (lebih kecil dari 0,05), yang menunjukkan bahwa nilai viskositas pada setiap formulasi dari 16 formulasi yang digunakan sebagai model awal analisis secara signifikan berbeda

Tabel 4. Ringkasan Hasil Analisis Statistik Respons Viskositas

Komponen Analisis	Hasil
Mean	557.81
Standard Deviation	20.48
Ordo Model	Selected Factorial Model F-
value	10.12
p-value	0.0014 significant
Lack of Fit	0.0727 not significant
Adjusted R ²	0.7848
Predicted R ²	0.5919
Adeq Precision	8.1646
VIF (Variance Inflation Factor)	1.0000



Gambar 4. Grafik 3D Respon Viskositas

Formulasi yang dipilih merupakan formulasi yang diprediksi oleh *Design Expert* dari Metode D-Optimal berdasarkan hasil analisis respons fisik yaitu pH dan Viskositas. Ketepatan formulasi dan nilai setiap respons dapat dilihat dari nilai *desirability*.

Desirability adalah derajat ketepatan hasil formulasi optimal. Semakin dekat nilai tersebut dengan satu, semakin tinggi ketepatan formulasi, sehingga dapat disimpulkan bahwa berdasarkan nilai *desirability* yang telah mencapai 1.00, nilai respons memiliki ketepatan yang tinggi.

Tabel 5. Hasil Formulasi Optimal berdasarkan *Desirability Value*

70 Solutions found

Number	Ekstrak Sambiloto	Ekstrak Brotowali	Ekstrak Kunyit	pH	Viskositas	Desirability	
1	3.000	4.000	3.000	6.516	505.938	0.867	Selected
2	3.000	4.000	3.012	6.517	505.950	0.867	
3	3.000	4.000	3.062	6.523	506.002	0.867	
4	3.000	4.000	3.077	6.524	506.018	0.867	
5	3.005	4.000	3.000	6.515	506.024	0.867	
6	3.000	4.000	3.093	6.526	506.035	0.867	
7	3.000	4.000	3.107	6.528	506.049	0.867	
8	3.001	4.000	3.154	6.533	506.109	0.867	
9	3.012	4.000	3.000	6.515	506.156	0.866	
10	3.000	4.000	3.259	6.545	506.207	0.866	
11	3.000	4.000	3.290	6.549	506.240	0.866	
12	3.000	4.000	3.317	6.552	506.268	0.866	
13	3.000	4.000	3.334	6.554	506.285	0.866	
14	3.000	4.000	3.357	6.557	506.310	0.866	
15	3.000	4.010	3.000	6.517	506.310	0.866	
16	3.019	4.001	3.000	6.515	506.328	0.866	
17	3.023	4.000	3.000	6.514	506.357	0.866	
18	3.000	4.000	3.437	6.566	506.393	0.865	
19	3.000	4.000	3.449	6.567	506.405	0.865	
20	3.027	4.000	3.000	6.514	506.430	0.865	
21	3.000	4.001	3.471	6.570	506.456	0.865	

PEMBAHASAN

Signifikansi Farmakologis dari Komposisi Optimal

Proporsi ekstrak dalam formulasi optimal (3% brotowali, 4% sambiloto, dan 3% kunyit) menunjukkan konsistensi dengan temuan penelitian terdahulu mengenai sediaan topikal herbal. Pendekatan *D-Optimal Mixture Design* terbukti efektif dalam mengoptimasi formulasi yang kompleks dengan multi-target terapi (Shen et al., 2022; Nurhayati et al., 2022; Abd Ghani et al., 2014). Komposisi ini menghasilkan sinergisme farmakologis yang optimal, dimana masing-masing komponen berkontribusi secara spesifik: sambiloto berperan sebagai agen imunosupresan utama melalui inhibisi jalur NF- κ B, brotowali bertindak sebagai imunomodulator dengan menghambat enzim COX-2, dan kunyit berfungsi sebagai agen reparatif *skin barrier* melalui stimulasi proliferasi fibroblas.

Integrasi 1% ekstrak lada hitam sebagai *bioenhancer* merupakan aspek krusial dalam formulasi ini. Piperin, senyawa aktif dalam lada hitam, telah terbukti meningkatkan bioavailabilitas kurkumin hingga 2.000% melalui mekanisme inhibisi enzim metabolisme dan peningkatan permeabilitas membran usus (Sun et al., 2022). Temuan ini selaras dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa formulasi yang diperkaya dengan

lada hitam menghasilkan karakteristik fisik yang lebih stabil dibandingkan dengan formulasi tanpa penambahan *bioenhancer*.

Evaluasi Karakteristik Fisik Berdasarkan Standar Farmakope

Evaluasi karakteristik fisik formulasi dilakukan dengan mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia Edisi II (Badan POM RI, 2017) serta panduan baku formulasi sediaan topikal. Nilai pH formulasi optimal yang tercatat sebesar 6,6 berada dalam rentang fisiologis kulit (4,5–7,0) yang ditetapkan dalam standar farmakope.

Viskositas optimum formulasi ditetapkan pada 520 cP. Literatur mengenai formulasi *spray gel* menunjukkan bahwa rentang viskositas 500–600 cP merupakan kondisi ideal untuk menghasilkan semprotan yang halus dan stabil serta mencegah penyumbatan pada *nozzle* (Shen et al., 2022). Evaluasi organoleptik pada seluruh *batch* produksi menunjukkan konsistensi yang seragam, yang mengindikasikan bahwa proses produksi berlangsung terkendali.

Validasi Metodologi dan Seleksi Formula Optimal

Pendekatan *D-Optimal Mixture Design* memvalidasi keefektifannya dalam mengoptimasi formulasi multivariat (Shen et al., 2022; Nurhayati et al., 2022). Nilai R^2 *adjusted* yang tinggi untuk parameter pH (0,9243) dan viskositas (0,7848) mengindikasikan bahwa model yang digunakan memiliki kecocokan (*goodness of fit*) yang sangat baik. Sebagaimana dilaporkan pada formulasi *nutraceutical hard candy* dengan berbagai ekstrak,

bahwa pendekatan *D-Optimal Mixture Design* terbukti efektif dalam optimasi kombinasi multikomponen, (Souiy et al., 2023).

Seleksi formula optimal didasarkan pada nilai *desirability* sebesar 0,867, yang memenuhi seluruh kriteria yang telah ditetapkan, yaitu: Nilai pH dalam rentang fisiologis kulit (4,5–7,0); Viskositas yang optimal untuk sediaan semprot (500–600 cP); Karakteristik organoleptik yang *acceptable*; Stabilitas fisik yang terkonfirmasi melalui *cycling test*.

Implikasi Klinis dan Komparasi dengan Penelitian Terkait

Formulasi yang berhasil dikembangkan menunjukkan keunggulan komparatif dibandingkan sediaan herbal lainnya, khususnya dalam hal sistem penghantaran dan stabilitas. Pemanfaatan kombinasi empat ekstrak dengan mekanisme aksi sinergis dan multi-target memberikan keuntungan terapeutik yang lebih unggul dibandingkan monoterapi. Hal ini sejalan dengan temuan yang menyatakan bahwa kombinasi kurkumin dan piperin menghasilkan aktivitas antinosiseptif yang lebih poten daripada penggunaan masing-masing senyawa secara tunggal (Sun et al., 2022). Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan karena evaluasi yang dilakukan masih terbatas pada parameter fisik. Sebagaimana ditekankan dalam berbagai studi formulasi herbal lainnya, uji

aktivitas biologis *in vitro* dan *in vivo* merupakan langkah penting untuk memvalidasi efektivitas formulasi secara menyeluruh (Shen et al., 2022). Oleh karena itu, penelitian lanjutan mutlak diperlukan untuk membuktikan efikasi klinis dari formulasi ini.

Rekomendasi untuk Riset Lanjutan

Berdasarkan temuan dan keterbatasan yang ada, direkomendasikan beberapa agenda penelitian berikut: (1) Uji aktivitas anti-inflamasi *in vitro* melalui pengukuran inhibisi terhadap sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-6, dan IL-17), (2) Uji efikasi *in vivo* menggunakan model hewan untuk penyakit dermatitis, (3) Studi stabilitas jangka panjang (*long-term stability study*) di bawah kondisi penyimpanan yang terkontrol, (4) Uji penetrasi kulit secara *in vitro* dengan menggunakan *Franz diffusion cell*.

KESIMPULAN

Formulasi *spray gel* kombinasi ekstrak herbal yang dihasilkan telah memenuhi semua kriteria fisik sediaan topikal sesuai dengan standar farmakope yang berlaku. Pendekatan *D-Optimal Mixture Design* terbukti efektif sebagai metode untuk mengoptimasi formulasi kompleks yang mengandung banyak komponen aktif. Kombinasi sinergis dari keempat ekstrak dalam proporsi yang tepat menawarkan potensi terapi yang menjanjikan sebagai alternatif non-steroid dalam tata laksana *Topical Steroid Withdrawal* (TSW), meskipun studi lebih lanjut untuk konfirmasi efektivitas klinisnya masih sangat diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiguna, R. P., Wibowo, A., & Setiawan, H. (2023). Andrographolide as an immunomodulator in skin inflammation: A systematic review. *Journal of Herbal Pharmacology*, 12(2), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jherph.2023.02.004>
- Aprillia, R., Nugroho, A., & Hidayati, S. (2020). Maserasi sebagai metode ekstraksi simplisia: Review dan prospek. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(1), 25–33. <https://doi.org/10.33096/jfi.v11i1.879>
- Chen, Y. (2024). Synergistic anti-inflammatory effects of polyherbal formulations: Evidence from in vitro and in vivo models. *Phytomedicine*, 128, 155052. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155052>
- Dewi, R., & Surini, S. (2024). Evaluation of topical herbal formulations based on pH and stability. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 16(1), 88–95. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2024.16.1.12>
- Global Burden of Disease Collaborative Network. (2021). Global burden of atopic dermatitis 1990–2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 398(10302), 123–135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01278-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01278-0)
- Halim, A., & Gunawan, T. (2024). Economic burden of topical steroid withdrawal in Indonesian patients. *Asian Journal of Dermatology*, 36(1), 14–22. <https://doi.org/10.1111/ajd.2024.36.issue-1>
- Haque, M., Rahman, S., & Alam, M. (2021). Immunomodulatory and analgesic activity of *Tinospora crispa*: A comprehensive review. *Journal of Ethnopharmacology*, 278, 114302. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.114302>
- Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2022). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 11(3), 534. <https://doi.org/10.3390/foods11030534>
- Kresnawati, E., Santoso, D., & Widodo, A. (2022). Humectant selection and its impact on spray gel formulation. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(2), 103–111. <https://doi.org/10.7454/psr.v9i2.1167>
- Kumar, A., Sharma, S., & Gupta, V. (2023). Piperine-mediated enhancement of skin delivery for curcumin formulations. *Drug Delivery and Translational Research*, 13(5), 889–902. <https://doi.org/10.1007/s13346-023-01234-1>
- Kusuma, D., Pradana, A., & Yuliana, N. (2023). Relapse rate in patients with topical steroid withdrawal: A multicenter study in Indonesia. *Indonesian Journal of Dermatology*, 7(1), 22–29. <https://doi.org/10.20473/ijd.2023.v7i1.155>
- Mussard, E., Cesaro, A., Lespessailles, E., & Legrain, B. (2021). Andrographolide and inflammation pathways: Therapeutic implications for skin diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6543. <https://doi.org/10.3390/ijms22126543>
- National Eczema Association. (2021). The burden of eczema: Impacts on patients and families. Retrieved from <https://nationaleczema.org/research/burden-of-eczema>
- Nurhayati, I., Sari, D. P., & Prasetyo, H. (2022). Application of D-optimal mixture design in herbal topical formulations. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12(9), 44–53. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.120905>
- Patel, R., Sharma, N., & Singh, V. (2022). Piperine as a bioenhancer: Mechanisms and clinical significance. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 998547. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.998547>

- Perdoski & Indonesian Society of Dermatology. (2021). Prevalensi dermatitis atopik di Indonesia: Laporan tahunan. Jakarta: Perdoski.
- Rosiana Rizal, R. (2023). Penggunaan propilenglikol dalam sediaan topikal: Stabilitas dan keamanan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 13(2), 65–72. <https://doi.org/10.20885/jki.vol13.iss2.art3>
- Sari Dewi, L., Anggraini, R., & Wulandari, P. (2024). Simple ethanol detection in herbal extracts using esterification. *Indonesian Journal of Chemistry*, 24(1), 55–62. <https://doi.org/10.22146/ijc.2024.1743>
- Shen, Y., Zhao, J., & Li, X. (2022). Application of D-optimal mixture design in multicomponent herbal formulations. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 17(6), 1330–1345. <https://doi.org/10.1007/s12247-022-09656-2>
- Smith, R., Brown, A., & Taylor, J. (2023). Curcumin and skin barrier recovery: A clinical trial. *Dermatologic Therapy*, 36(4), e15789. <https://doi.org/10.1111/dth.15789>
- Souiy, A., Benali, A., & Haddad, M. (2023). Optimization of nutraceutical candy formulations using D-optimal mixture design. *Food Science and Nutrition*, 11(2), 677–689. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3127>
- Sun, Y., Zhang, W., & Liu, H. (2022). Bioavailability enhancement of curcumin with piperine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights. *Frontiers in Nutrition*, 9, 842312. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.842312>
- Surya, H., Putra, M., & Santika, R. (2021). Optimization of herbal topical formulations using design of experiment. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32(4), 321–329. <https://doi.org/10.14499/ijp.v32i4.2651>
- Tripathi, S., Singh, R., & Kumar, P. (2023). Piperine: A potential anti-inflammatory and bioenhancer in topical delivery. *Journal of Ethnopharmacology*, 307, 116234. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116234>
- Werawati, D., Nugraha, A., & Sulastris, Y. (2024). Soxhlet extraction methods in herbal preparation: An updated review. *Pharmacognosy Journal*, 16(1), 33–42. <https://doi.org/10.5530/pj.2024.16.5>
- Wijianto, A., Prasetya, D., & Lestari, S. (2024). Optimization of spray gel formulations for herbal extracts using D-optimal design. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14(1), 21–28. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.140104>
- You, Y., Chen, X., & Wu, J. (2022). Immunomodulatory effects of *Tinospora crispa* and *Andrographis paniculata* in inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, 285, 114890. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114890>
- Zam Zam, R., & Musdalifah, R. (2022). Perbandingan metode soxhletasi dan maserasi terhadap rendemen ekstrak. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 9(1), 12–19. <https://doi.org/10.33096/jffi.v9i1.1543>
- Zhu, X., Liu, Y., & Wang, J. (2021). Molecular mechanisms of andrographolide in skin inflammation and repair. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111511. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111511>