

# BAB I. PENDAHULUAN

## A. Latar Belakang Masalah

Depresi adalah kondisi mempengaruhi kesehatan mental dengan melibatkan suasana perasaan hati yang buruk, perasaan sedih terus-menerus, gangguan kognitif yang akan terus berkembang dan signifikan sebagai masalah kesehatan pada masyarakat, dengan perkiraan 280 juta orang diseluruh dunia mengalaminya. Data menurut World Health Organization (WHO) pada 13 September 2021 memperkirakan depresi mempengaruhi 3,8% populasi di dunia, dengan 5,0% orang dewasa dan 5,7% orang dewasa dengan usia di atas 60 tahun (Anggeriyane *et al.*, 2023).

Fakta yang diterbitkan menurut World Health Organization (WHO) bahwa depresi termasuk dalam penyakit heterogen yang secara luas diklasifikasikan sebagai penyakit internasional (ICD). Timbulnya depresi disebabkan beberapa faktor seperti faktor genetik sebesar 50%, serta 50% selebihnya untuk faktor psikologis atau fisik, dan dijelaskan menurut teori psiko-neuro-imuno-endokrinologi dengan kajian teori menjelaskan hubungan antara depresi dan sistem neuroimun (Sitokin-HPA Aksis) tahun (2017) tentang perkembangan depresi ini disebabkan oleh faktor eksogen dan endogen (Rosyanti *et al.*, 2017).

Adapun faktor biologis menjelaskan timbulnya depresi karena keadaan monoamina dari neurotransmisi serotonin, norepinefrin dan dopamine yang merupakan peran penting dalam fungsi pengaturan hidup, jika dalam struktur tertentu kekurangan monoamina dalam perkembangan sistem saraf pusat mengakibatkan timbulnya peningkatan depresi. Pengobatan depresi secara farmakologis terdapat beberapa golongan antidepresan seperti Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), Tryclic Antidepresants (TCA), Serotonin and Noradrenaline and Dopamine Reuptake Inhibitors (NDRI), Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRI), and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (NRI) (Dobrek & Głowacka, 2023). Saat ini pengobatan depresi menggunakan obat-obatan sintetik kimia. Namun, pengobatan depresi masih belum memadai untuk seluruh kalangan pasien karena memiliki efek samping cukup tinggi seperti

penggunaan dalam jangka waktu panjang menyebabkan kepatuhan pasien rendah, obat yang diberikan secara oral mengakibatkan penyerapan obat rendah terhadap sawar darah otak, dapat mengalami degradasi kimia dan metabolik di saluran pencernaan, memiliki tindakan terapeutik lebih lambat sehingga menyebabkan penurunan efektivitas dan tidak memadai untuk keadaan darurat. Selain kerugian obat yang diberikan secara oral, terdapat kerugian yang ditimbulkan obat secara intravena seperti kesulitan dalam menyalurkan obat ke sistem saraf pusat karena kurangnya penetrasi dari sawar darah otak maka pada pengobatan depresi dibutuhkan inovasi sediaan penggunaan obat antidepresan herbal dan pemilihan rute pemberian obat yang lebih efektif (Antunes *et al.*, 2023).

Pengobatan depresi dapat memanfaatkan potensi sumber daya alam seperti penggunaan minyak atsiri yang dapat terlihat dalam beberapa tahun terakhir dapat meningkatkan potensi yang signifikan untuk pengobatan depresi, karena minyak atsiri dianggap lebih aman dan memiliki efek samping yang minimal sebagai bahan alternatif. Dengan adanya hal tersebut, pemilihan penggunaan minyak atsiri pada penelitian ini karena pada biji kapulaga terdapat minyak atsiri kapulaga yang terkandung didalamnya sebesar 3-7% terdiri dari terpineol, sineol, borneol, terpineol aasetat. Dengan kandungan senyawa kimia utama sineol yang terdapat di dalam minyak atsiri biji kapulaga dapat berikatan dengan GABA (*gamma-aminobutyric acid*) yang menghambat inhibitor reaksi neurologis seperti GABA dapat berperan dalam menyeimbangkan tingkat kegembiraan pada neuron dan membantu mencegah tidak terjadinya rangsangan yang berlebihan atau cemas serta berkontribusi dalam mengontrol stres (Efruan *et al.*, 2016). Berdasarkan uraian di atas, penelitian sebelumnya melaporkan bahwa minyak atsiri biji kapulaga terbukti memiliki aktivitas ansiolitik signifikan yang dihasilkan pada perbandingan antara hewan uji kontrol, hewan uji yang diberikan minyak atsiri kapulaga 50 mg/kg dan hewan uji dengan standar buspirone 1 mg/kg menunjukkan bahwa hewan uji yang diberikan minyak atsiri biji kapulaga 50 mg/kg di kotak terang secara signifikan menghabiskan waktu lebih lama ( $197,33 \pm 52,78$  detik) dibandingkan dengan

hewan uji kontrol ( $19 \pm 9,262$  detik) secara signifikan lebih singkat, sedangkan perbandingan hasil antara hewan uji yang diberikan minyak atsiri biji kapulaga  $50 \text{ mg/kg}$  ( $197,33 \pm 52,78$  detik) dengan hewan uji yang diberikan standar buspirone  $1 \text{ mg/kg}$  ( $286 \pm 14,0$  detik) secara signifikan pada kotak terang menghabiskan waktu lebih singkat, sehingga dibuktikan pada penelitian ini minyak atsiri biji kapulaga  $50 \text{ mg/kg}$  memiliki aktivitas ansiolitik yang signifikan dalam menghambat kecemasan (Kumar *et al.*, 2021).

Penghantaran obat melalui rute intranasal semakin meningkat sebagai suatu pilihan terbaik untuk membawa obat masuk ke dalam SSP yang memberikan efek antidepresan, dengan keuntungan yang diberikan antara lain menghindari efek first-pass, meningkatkan bioavailabilitas, waktu onset singkat, dosis pemberian yang kecil, dan meningkatkan kepatuhan pada pasien. Obat dengan rute intranasal dapat dengan mudah mencapai sel target, namun adanya rambut hidung dan lendir menjadi penghalang dalam menyaring partikel yang membatasi kapasitas penyerapan antidepresan (Jin *et al.*, 2022). Penelitian yang dilaporkan Bhandwalkar dan Avachat (2013) sediaan nanoemulgel dapat meningkatkan bioavailabilitas obat antidepresan dengan waktu tinggal dan penyerapan lebih lama dalam melintasi membran mukosa hidung dibandingkan dengan rute pemberian oral, dengan sediaan nanoemulgel ini menunjukkan potensi sebagai metode penghantaran obat yang efektif melalui hidung menuju ke otak (Xu *et al.*, 2020).

Sediaan nanoemulgel dapat meningkatkan bioavailabilitas dan absorpsi obat dengan mekanisme obat yang diberikan ke dalam rongga hidung akan tertahan di dalam lapisan mukosa, kemudian melewati lapisan mukosa tersebut menuju area posterior hidung. Selanjutnya obat masuk dalam epitel olfaktorius yang hanya dapat dilalui oleh molekul berukuran nano. Di dalam olfaktorius obat berinteraksi dengan neuron reseptor olfaktorius dan bergerak menuju lamina propria serta otak melalui proses intraseluler. Dalam mekanisme intraseluler ini, molekul obat melewati epitel olfaktorius dan epitel pernafasan untuk mencapai neuron sensorik olfaktorius dan neuron trigeminal perifer melalui endositosis (Abla *et al.*,

2023). Setelah obat mencapai area olfaktorius molekul tersebut kemudian bergerak menuju korteks piriformis, amigdala, dan hipotalamus. Sebelum memasuki sistem saraf pusat, molekul obat masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui sawar darah otak dan cairan serebrospinal (Kulkarni *et al.*, 2015). Sediaan nanoemulgel intranasal sangat disarankan untuk pengobatan pada depresi karena sebagian besar obat memungkinkan sampai ke otak dengan waktu yang singkat.

Optimasi pada formula Nanoemulgel ini divariasikan dengan Tween 80 sebagai surfaktan, PEG 400 sebagai kosurfaktan, dan VCO sebagai minyak lemak. Kombinasi antara tween 80 dan PEG 400 dapat menghasilkan kestabilan yang tinggi, memiliki kejernihan dan transparansi yang baik, penambahan PEG 400 juga dapat meningkatkan viskositas. Adapun penambahan VCO (Virgin Coconut Oil) dapat menghasilkan sediaan yang stabil dan jernih (Goel *et al.*, 2023).

#### **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana formulasi hasil running berdasarkan metode *Simplex Latic Design* (SLD) dengan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 untuk menghasilkan sediaan nanoemulgel minyak atsiri biji kapulaga yang baik?
2. Bagaimana komposisi formula optimum sediaan nanoemulgel minyak atsiri biji kapulaga berdasarkan metode *Simplex Latic Design* (SLD)?

#### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui formulasi hasil running berdasarkan metode *Simplex Latic Design* (SLD) dengan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 untuk menghasilkan sediaan nanoemulgel minyak atsiri biji kapulaga yang baik
2. Mengetahui komposisi formula optimum sediaan nanoemulgel minyak atsiri biji kapulaga berdasarkan metode *Simplex Latic Design* (SLD)

#### **D. Manfaat Penelitian**

Dari penelitian ini akan didapatkan hasil formula yang optimum dalam menghantarkan senyawa 1,8 Cineol yang terkandung dalam minyak atsiri biji kapulaga yang harapannya dapat menjadi kandidat terapi terhadap antidepresan.