



Analisis Perbandingan Sistem Penghantaran Nanopartikel Berberin: *A Wonder Molecule*

I Gusti Ketut Rai Suryawati¹

^{1,2} Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

Article Info

Article history:

Received Maret 10, 2025
Revised April 9, 2025
Accepted April 10, 2025

Kata Kunci:

Berberin,
Disolusi,
Kelarutan,
Nanopartikel,
Obat herbal

Keywords:

Berberine,
Dissolution,
Solubility,
Nanoparticles,
Herbal medicine

ABSTRAK

Obat herbal adalah obat yang berasal dari campuran bahan alami dalam bentuk ramuan sesuai dengan formulasi yang diinginkan. Berberin adalah obat tradisional Tiongkok yang memiliki potensi luar biasa untuk aktivitas antiinflamasi. Penggunaan obat herbal saat ini telah berkembang pesat dengan memanfaatkan bahan dari alam, namun sering ditemukan permasalahan mengenai kelarutan, bioavailabilitas, dan disolusi obat yang rendah. Maka, pendekatan yang digunakan untuk mengatasi permasalahan, yaitu menggunakan aplikasi nanopartikel. Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan melakukan pencarian literatur melalui berbagai portal jurnal seperti *Google Scholar* dan *Science Direct* dengan pertimbangan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil *literature review* menunjukkan bahwa metode nanopartikel dapat diterapkan pada berberin dengan berbagai sistem diantaranya dendrimer PAMAM, LCN, maupun sistem berbasis lipid. Kesimpulan dari *literature review* yang dilakukan, bahwa obat herbal dapat dikembangkan menjadi sediaan nanopartikel sehingga penggunaan tanaman herbal memberikan aktivitas farmakologi yang baik.

ABSTRACT

Herbal medicine is a medicine derived from a mixture of natural ingredients in the form of a potion according to the desired formulation. Berberine is a traditional Chinese medicine that has extraordinary potential for anti-inflammatory activity. The use of herbal medicine has now grown rapidly by utilizing natural ingredients, but problems are often found regarding solubility, bioavailability, and low drug dissolution. Therefore, the approach used to overcome this problem is to use nanoparticle applications. The method used is a literature review by conducting a literature search through various journal portals such as Google Scholar and Science Direct with consideration of inclusion and exclusion criteria. The results of the literature review show that the nanoparticle method can be applied to berberine with various systems including PAMAM dendrimers, LCN, and lipid-based systems. The conclusion of the literature review is that herbal medicine can be developed into nanoparticle preparations so that the use of herbal plants provides good pharmacological activity..

This is an open access article under the [CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license.



Corresponding Author:

I Gusti Ketut Rai Suryawati
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,

1. PENDAHULUAN

Senyawa alami telah lama menjadi sumber utama dalam penemuan dan pengembangan obat, dengan sebagian besar berasal dari tumbuhan yang secara tradisional dimanfaatkan dalam pengobatan berbagai penyakit. Keunggulan senyawa alami meliputi keberagaman struktur kimia, potensi aktivitas biologis yang luas, serta ketersediaan hayati yang tinggi di alam. Selain itu, senyawa ini umumnya menunjukkan toksisitas yang rendah, tolerabilitas yang baik, serta kemudahan dalam akses dan pemanfaatan, menjadikannya kandidat ideal untuk pengembangan agen terapeutik baru. Kelompok metabolit sekunder seperti alkaloid, tanin, terpenoid, flavonoid, dan steroid diketahui memiliki beragam aktivitas farmakologis, termasuk antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Di antara kelompok tersebut, alkaloid menempati posisi penting sebagai senyawa bioaktif yang telah banyak digunakan dalam praktik pengobatan tradisional maupun modern. Salah satu alkaloid yang menunjukkan aktivitas farmakologis luas adalah berberin, suatu senyawa benzilisoquinolin kuartener alami yang telah lama dikenal dalam pengobatan tradisional Tiongkok dan Ayurveda [1].

Berberin ditemukan dalam berbagai bagian tanaman obat, seperti akar, rimpang, dan kulit batang, dari spesies seperti *Berberis aquifolium* (anggur Oregon), *Hydrastis canadensis* (goldenseal), *Coptis berberis* (coptis atau benang emas), *Berberis vulgaris* (barberis), dan *Berberis aristata* (kunyit pohon). Di antara spesies tersebut, *Berberis aristata* merupakan sumber berberin yang paling umum, terutama tumbuh di wilayah Himalaya pada ketinggian antara 2000 hingga 3500 meter, serta tersebar di kawasan Pegunungan Nilgiri di India bagian selatan. Tanaman ini dikenal dengan ciri khas morfologinya, seperti daun silindris berduri halus, bunga kuning bertangkai yang tersusun dalam rangkaian racemes menggantung, serta buah beri kecil berbentuk oval yang halus. Secara struktural, berberin diklasifikasikan sebagai turunan protoberberine dengan kerangka dasar 5,6 dihidrodibenzo(a,g)quinolizinium. Struktur ini memungkinkan berberin untuk berinteraksi dengan berbagai target biologis yang berperan dalam mekanisme patofisiologi berbagai penyakit [2]. Aktivitas biologis berberin telah dibuktikan melalui berbagai penelitian, yang menunjukkan efek antimikroba terhadap spektrum luas mikroorganisme termasuk bakteri, jamur, virus, protozoa, dan cacing.

Berberin juga diketahui memiliki aktivitas terapeutik lainnya, seperti antiinflamasi, antihipertensi, antioksidan, antihiperglikemik, antimalaria, neuroprotektif, antiaritmia, serta antitumor. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa berberin mampu menurunkan akumulasi lemak dan kolesterol dalam plasma serta sel hati, yang memberikan implikasi besar terhadap pengelolaan penyakit metabolik seperti dislipidemia dan penyakit hati berlemak [3]. Meskipun memiliki potensi terapeutik yang luas, pemanfaatan klinis berberin masih menghadapi berbagai tantangan, terutama terkait dengan sifat biofarmasetiknya. Berberin diketahui memiliki kelarutan air yang rendah dan bioavailabilitas oral yang terbatas akibat penyerapan gastrointestinal yang tidak efisien dan efek metabolisme lintas pertama yang signifikan. Oleh karena itu, pengembangan sistem penghantaran obat berbasis teknologi nano telah menjadi fokus utama dalam upaya untuk meningkatkan efektivitas klinis berberin. Dalam konteks ini, nanoteknologi menawarkan pendekatan yang menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan absorpsi berberin melalui berbagai platform pengantaran seperti nanopartikel, nanoemulsi, liposom, dan sistem penghantaran berbasis nanokristal.

Ulasan ini secara khusus menyoroti peran strategis nanoteknologi dalam meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi terapeutik berberin, dengan membahas berbagai pendekatan formulasi dan desain sistem penghantaran yang telah diteliti secara *in vitro* maupun *in vivo*. Selain itu, ulasan ini juga akan mengkaji tantangan utama dalam pengembangan formulasi nanoteknologi untuk berberin, seperti kestabilan fisikokimia, efisiensi enkapsulasi, kontrol pelepasan, serta potensi toksisitas nanopartikel. Dengan memberikan tinjauan komprehensif terhadap berbagai teknik inovatif yang sedang

dikembangkan, artikel ini diharapkan dapat mendorong penelitian lanjutan serta memfasilitasi pengembangan strategi pengantaran berberin yang lebih efektif, sehingga berkontribusi terhadap pemanfaatan optimal senyawa alami dalam terapi modern.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur. Studi literatur ini terdiri dari berbagai langkah yang melibatkan pengumpulan data dari literatur, serta proses membaca, mencatat, dan menganalisis data secara objektif, sistematis, analitis, dan kritis, khususnya mengenai sistem penghantaran yang sesuai untuk berberin. Pengumpulan data dilakukan dengan mencari informasi dari sumber-sumber seperti *Google Scholar* dan *Science Direct*. Proses ini melibatkan pembacaan, pencatatan, dan pengolahan bahan dari artikel penelitian yang relevan dengan variabel yang diteliti. Penelitian literatur ini bertujuan untuk melakukan analisis yang mendalam dan cermat, guna mendapatkan pemahaman yang objektif tentang sistem penghantaran berberin yang paling tepat. Data yang dianalisis merupakan data sekunder, yang mencakup hasil penelitian terdahulu seperti buku, jurnal, artikel, dan sumber internet yang relevan.

Teknik analisis data yang digunakan adalah analisis isi (*content analysis*). Proses analisis dimulai dengan menilai relevansi hasil penelitian, yang dikelompokkan menjadi sangat relevan, relevan, dan cukup relevan. Penelitian juga diurutkan berdasarkan tahun terbit, dimulai dari yang paling baru hingga yang lebih lama. Peneliti membaca abstrak dari setiap studi untuk menentukan apakah topik yang dibahas sejalan dengan isu yang ingin dijawab dalam penelitian ini. Selanjutnya, bagian-bagian penting dan relevan dengan masalah penelitian dicatat untuk dianalisis lebih lanjut.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berberin telah lama dikenal sebagai agen terapeutik potensial dalam sistem pengobatan tradisional, khususnya dalam praktik tradisional Tiongkok dan pengobatan herbal Ayurveda. Senyawa ini telah digunakan untuk mengobati berbagai kondisi patologis, termasuk gangguan metabolik, infeksi mikroba, serta berbagai penyakit kronis, salah satunya adalah kanker. Dalam pengobatan modern, berberin digolongkan ke dalam kelas III dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (*Biopharmaceutics Classification System/BCS*), yang ditandai dengan kelarutan air yang cukup tetapi permeabilitas membran yang rendah. Karakteristik ini membatasi efisiensi penyerapan oral berberin, sehingga menghambat pencapaian konsentrasi terapeutik yang optimal dalam sirkulasi sistemik. Perkembangan ilmu nanoteknologi dalam beberapa dekade terakhir telah membuka peluang besar dalam bidang farmasi dan pengobatan, khususnya dalam meningkatkan bioavailabilitas obat yang memiliki keterbatasan biofarmasetika seperti berberin. Dalam konteks terapi kanker, nanoteknologi telah menjadi pendekatan revolusioner yang memungkinkan peningkatan selektivitas, efisiensi penghantaran, dan pengurangan efek samping obat kemoterapi melalui desain sistem penghantaran target-spesifik. Strategi ini memungkinkan senyawa aktif untuk diarahkan secara presisi ke lokasi tumor, meminimalkan paparan terhadap jaringan sehat, dan meningkatkan indeks terapeutik.

Berbagai sistem penghantaran berbasis nanoskal telah dikembangkan untuk mengoptimalkan efektivitas berberin sebagai agen antikanker. Metode nanoenkapsulasi yang telah dieksplorasi mencakup nanopartikel magnetik, nanopartikel semi-kristalin, sistem penghantaran berbasis fosfolipid, nanopartikel perak (AgNPs), dan sistem nanocarrier yang menargetkan organel spesifik seperti mitokondria. Selain itu, pengembangan bentuk berberin teralkilasi, liposom berisi berberin, sistem berbasis lipid yang sensitif terhadap pH, biosensor DNA elektrokimia, nanopartikel berbasis kitosan, serta formulasi niosom dan lipo-niosom menunjukkan potensi dalam meningkatkan stabilitas, kelarutan, dan efektivitas biologis berberin [4]. Nanoteknologi dan nanomedisin telah mendapatkan perhatian luas di berbagai bidang ilmu biomedis, karena kemampuannya dalam memodifikasi sifat farmakokinetik dan farmakodinamik molekul obat. Dalam konteks berberin, pendekatan formulasi biokomposit dalam skala

nano dinilai sangat menjanjikan untuk menjembatani kesenjangan antara kemanjuran tradisional dan kebutuhan akan efektivitas klinis modern. Salah satu prinsip utama dalam formulasi berbasis nanoteknologi adalah peningkatan kelarutan obat parameter krusial dalam proses absorpsi dan distribusi sistemik. Reduksi ukuran partikel hingga tingkat nano meningkatkan luas permukaan spesifik obat, sehingga mempercepat laju disolusi dan meningkatkan bioavailabilitas.

Oleh karena itu, konversi senyawa berberin menjadi partikel nano melalui berbagai metode seperti nano-precipitation, emulsion-solvent evaporation, dan high-pressure homogenization, menjadi pendekatan yang sangat penting dalam reformulasi farmasi berberin untuk terapi kanker yang lebih efektif dan terarah. Berdasarkan penelitian Sahibzada *et al.*, [5] pendekatan ini terbukti meningkatkan kelarutan dan laju disolusi secara signifikan. Stabilizer seperti hipromelosa dan propilen glikol dapat digunakan dalam kedua metode tersebut. Dalam metode EPN, larutan jenuh dari berberin disiapkan dalam etanol, dan dengan cepat ditambahkan heksana sebagai anti-pelarut untuk membentuk nano-suspensi. Partikel nano obat kemudian diperoleh melalui proses penguapan cepat dalam vakum menggunakan rotary evaporator, diikuti dengan pengeringan vakum untuk menghilangkan semua pelarut dan anti-pelarut. Sedangkan dalam metode APSP, etanol digunakan sebagai pelarut untuk membuat larutan jenuh berberin, dan air deionisasi ditambahkan sebagai anti-pelarut dengan teknik penyuntikan cepat menggunakan spuit di bawah pengaduk mekanis. Campuran ini kemudian dimasukkan ke dalam rotary evaporator untuk menghasilkan partikel nano berukuran kecil.

Penelitian yang dilakukan oleh Zhao *et al.* [6] memberikan kontribusi penting dalam mengeksplorasi efektivitas sistem penghantaran berberin berbasis teknologi nano. Studi tersebut menggunakan model hewan tikus untuk mengevaluasi potensi natural nanoparticles (NNPs) sebagai sistem penghantaran berberin (BBR). NNPs yang dikembangkan memiliki ukuran partikel rata-rata sebesar $166,6 \pm 1,3$ nm dan potensi zeta $-12,5 \pm 0,2$ mV, yang menunjukkan stabilitas koloid yang baik dan kemampuan interaksi dengan membran biologis. Nanopartikel ini dihasilkan melalui proses denaturasi protein tanaman dengan berat molekul rendah (<30 kDa), yang memiliki kemampuan untuk mengadsorpsi atau mendispersikan molekul berberin secara efisien. Salah satu pencapaian utama dari sistem ini adalah transformasi fisik berberin dari bentuk kristalin menjadi bentuk amorf. Perubahan ini secara signifikan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi berberin, yang menjadi faktor kritis dalam meningkatkan bioavailabilitas oral. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa sistem NNP dapat meningkatkan penyerapan berberin melalui sel model usus Caco-2 dengan mekanisme endositosis yang dimediasi oleh caveolae, serta menghambat efluks berberin yang dimediasi oleh protein P-glycoprotein (P-gp), baik dalam sistem kantung usus tikus maupun dalam model sel ginjal anjing MDCK-MDR1. Lebih lanjut, sistem NNP juga menunjukkan peningkatan stabilitas metabolik berberin dalam saluran pencernaan. Hal ini dibuktikan melalui peningkatan signifikan dalam parameter farmakokinetik seperti konsentrasi puncak dan area di bawah kurva (AUC) di vena porta, serta peningkatan akumulasi berberin dalam jaringan hati tikus. Peningkatan ini mengindikasikan bahwa NNP tidak hanya meningkatkan penyerapan usus, tetapi juga memperbaiki distribusi dan metabolisme hepatic dari berberin.

Penelitian yang dilakukan oleh Majidzadeh *et al.* [7] menggarisbawahi potensi *dendrimer poly(amidoamine)* (PAMAM) sebagai sistem penghantaran obat yang efektif dalam terapi kanker, khususnya dalam pengantaran berberin (BBR). Dendrimer PAMAM merupakan makromolekul sintetis yang tersusun secara berulang dalam struktur bercabang simetris, memiliki ukuran yang dapat dikontrol berdasarkan generasinya, serta menawarkan permukaan multifungsional yang dapat dimodifikasi untuk berbagai aplikasi biomedis. Karakteristik ini memungkinkan PAMAM untuk mengenkapsulasi atau mengkonjugasi molekul obat, baik secara fisik di dalam rongga internal maupun secara kovalen di permukaan luarnya.

Dalam studi tersebut, berberin dikombinasikan dengan PAMAM melalui dua pendekatan utama: enkapsulasi di dalam rongga dendrimer dan konjugasi kovalen pada gugus amina terminal di permukaan dendrimer. Kedua bentuk formulasi ini kemudian dievaluasi terhadap garis sel kanker payudara MCF-

7 dan MDA-MB-468 guna menilai efektivitas antikankernya. Hasilnya menunjukkan bahwa kompleks PAMAM-BBR yang dienkapsulasi secara signifikan meningkatkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker dibandingkan dengan berberin bebas, yang secara farmakokinetik dikenal memiliki keterbatasan dalam kelarutan dan penetrasi membran.

Lebih lanjut, konjugasi kovalen berberin pada dendrimer terbukti tidak hanya meningkatkan kapasitas muatan obat, tetapi juga menghasilkan efek antikanker yang lebih poten. Konjugasi ini turut memberikan keuntungan tambahan berupa penurunan toksisitas hemolitik dan eliminasi efek hipoglikemik yang biasanya diasosiasikan dengan pemberian berberin dalam bentuk bebas. Oleh karena itu, sistem penghantaran berbasis PAMAM tidak hanya meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas berberin, tetapi juga menawarkan profil keamanan yang lebih baik untuk aplikasi terapi kanker.

Penelitian yang dilakukan oleh Loo *et al.* [8] berhasil mengembangkan sistem penghantaran berberin berbasis nanopartikel kristal cair liotropik (*lyotropic liquid crystalline nanoparticles/LCNs*), sebagai pendekatan inovatif untuk meningkatkan efektivitas terapi antikanker. Formulasi yang dikembangkan terdiri dari monoolein sebagai lipid struktural utama, Poloxamer 407 sebagai agen penstabil, serta dua jenis kosolven yaitu Transcutol HP dan PEG-400 yang masing-masing digunakan dalam formulasi BBR-LCN-THP dan BBR-LCN-PEG. Proses formulasi dilakukan menggunakan teknik ultrasonikasi, yang memungkinkan pembentukan nanopartikel dengan karakteristik fisikokimia yang unggul. Nanopartikel yang dihasilkan memiliki ukuran partikel di bawah 200 nm, bentuk morfologi kubik yang khas dari fase kristal cair, distribusi ukuran partikel yang sempit (monodispersitas tinggi), serta muatan permukaan negatif yang mendukung stabilitas koloid dalam suspensi. Selain itu, kedua formulasi menunjukkan efisiensi jebakan (*entrapment efficiency*) berberin yang tinggi, yang merupakan indikator penting dalam keberhasilan sistem penghantaran obat. Dari segi aktivitas biologis, formulasi BBR-LCN menunjukkan peningkatan efikasi antikanker yang signifikan dibandingkan dengan berberin dalam bentuk bebas. Nilai IC50 dari BBR-LCN, terutama pada formulasi BBR-LCN-THP dan BBR-LCN-PEG, menunjukkan penurunan hingga 10–55 kali lipat dibandingkan dengan berberin bebas.

Peningkatan potensi ini sejalan dengan hasil studi penyerapan sel, di mana formulasi LCN menunjukkan peningkatan signifikan dalam internalisasi oleh sel Caco-2 (model usus manusia) dan sel kanker payudara MCF-7. Hal ini menunjukkan bahwa sistem LCN mampu meningkatkan transportasi dan penetrasi berberin ke dalam sel target secara efisien. Lebih lanjut, analisis siklus sel menunjukkan bahwa formulasi BBR-LCN-THP memberikan efek penghambatan yang lebih kuat terhadap fase G0/G1 dibandingkan dengan berberin bebas, mengindikasikan mekanisme penghentian proliferasi sel kanker yang lebih efektif. Efek ini kemungkinan besar berkaitan dengan kemampuan LCN dalam meningkatkan ketersediaan lokal berberin di dalam sel dan memperpanjang waktu kontak dengan target molekuler. Meskipun hasil tersebut menjanjikan, penelitian ini juga menyoroti perlunya optimasi lebih lanjut terhadap stabilitas koloid serta pelepasan obat yang terkendali dari sistem LCN.

Penelitian yang dilakukan oleh Guo *et al.* [9] menyoroti potensi strategis penggunaan sistem penghantaran berbasis nanopartikel lipid untuk mengoptimalkan efektivitas terapeutik berberin, khususnya dalam konteks pengobatan kanker. Dalam studi tersebut, nanopartikel lipid dikembangkan sebagai pembawa berberin dalam bentuk nano dengan tujuan utama untuk meningkatkan bioavailabilitas oral dan efikasi antikanker dari senyawa alkaloid tersebut. Formulasi ini dievaluasi baik secara *in vitro* pada garis sel melanoma murine B16F10, maupun secara *in vivo* menggunakan model hewan tikus C57BL/6 yang telah diinokulasi dengan tumor metastatik. Galur C57BL/6 merupakan salah satu strain tikus laboratorium yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedis, terutama dalam studi imunologi dan kanker, karena stabilitas genetik dan respons imun yang dapat diprediksi. Sementara itu, sel B16F10 merupakan subklon melanoma murine yang sangat agresif dan sering digunakan dalam studi metastasis karena kemampuannya bermigrasi dan membentuk tumor sekunder

di berbagai organ, menjadikannya model yang relevan untuk mengevaluasi efektivitas terapi antimetastasis.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem nanopartikel lipid yang mengandung berberin tidak hanya meningkatkan efisiensi pengantaran dan penetrasi seluler, tetapi juga secara signifikan menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker. Aktivitas antikanker yang ditingkatkan ini diduga berkaitan dengan kemampuan sistem nano untuk memfasilitasi akumulasi berberin di lokasi target serta memperpanjang waktu paruh sirkulasi senyawa aktif tersebut. Uji *in vivo* pada tikus C57BL/6 menunjukkan adanya penurunan pertumbuhan dan metastasis tumor secara signifikan, menandakan bahwa sistem ini berpotensi kuat sebagai terapi adjuvan atau utama dalam pengobatan kanker metastatik. Pendekatan berbasis nanopartikel lipid dalam penghantaran berberin tidak hanya relevan untuk pengobatan melanoma, tetapi juga menunjukkan prospek yang luas untuk berbagai jenis kanker lainnya seperti leukemia, hepatoma, kanker payudara, paru-paru, dan prostat. Hal ini disebabkan oleh fleksibilitas sistem lipid dalam enkapsulasi berbagai jenis senyawa hidrofobik, kemampuannya untuk meningkatkan stabilitas farmasetik, serta sifat biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil studi literatur yang telah dianalisis secara komprehensif, dapat disimpulkan bahwa berbagai sistem penghantaran berbasis nanoteknologi, seperti nanopartikel berbasis lipid, dendrimer poly(amidoamine) (PAMAM), dan kristal cair liotropik (lyotropic liquid crystal nanoparticles/LCN), menunjukkan kemampuan yang signifikan dalam meningkatkan kelarutan, permeabilitas, dan efektivitas farmakologis berberin, khususnya dalam konteks terapi antikanker. Peningkatan bioavailabilitas ini secara langsung berkontribusi terhadap efikasi berberin dalam menghambat proliferasi sel kanker, serta memperkuat aktivitas sitotoksik terhadap berbagai jenis sel kanker, termasuk kanker payudara dan tumor yang bersifat metastatik. Berbagai sistem nano tersebut telah menunjukkan hasil yang menjanjikan melalui pengujian baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, yang mencakup peningkatan konsentrasi puncak (C_{max}), luas area di bawah kurva (AUC), serta akumulasi spesifik di jaringan target.

Selain itu, sistem penghantaran nano juga dapat menurunkan risiko efek samping sistemik dengan memungkinkan pelepasan obat yang lebih terkontrol dan terarah. Meskipun demikian, sejumlah tantangan teknis masih perlu diatasi, terutama terkait stabilitas koloid dari formulasi nano, efisiensi enkapsulasi jangka panjang, serta kontrol pelepasan obat dalam kondisi fisiologis yang kompleks. Oleh karena itu, pengembangan lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan desain sistem penghantaran berberin berbasis nanoteknologi agar dapat memenuhi standar efikasi, keamanan, dan stabilitas yang diperlukan untuk aplikasi klinis.

REFERENSI

- [1] Guo, M., Qin, S., Wang, S., Sun, M., Yang, H., Wang, X., ... & Jin, Z. (2023). Herbal medicine nanocrystals: A potential novel therapeutic strategy. *Molecules*, 28(17), 6370.
- [2] Purwaningsih, I., Maksum, I. P., Sumiarsa, D., & Sriwidodo, S. (2023). A review of *Fibraurea tinctoria* and its component, berberine, as an antidiabetic and antioxidant. *Molecules*, 28(3), 1294.
- [3] Behl, T., Singh, S., Sharma, N., Zahoor, I., Albarrati, A., Albratty, M., ... & Bungau, S. (2022). Expatiating the pharmacological and nanotechnological aspects of the alkaloidal drug berberine: current and future trends. *Molecules*, 27(12), 3705.
- [4] Nam, N. H., & Luong, N. H. (2019). Nanoparticles: Synthesis and applications. In *Materials for biomedical engineering*, 211-240.
- [5] Sahibzada, M. U. K., Sadiq, A., Faidah, H. S., Khurram, M., Amin, M. U., Haseeb, A., & Kakar, M. (2018). RETRACTED ARTICLE: Berberine nanoparticles with enhanced *in vitro* bioavailability: characterization and antimicrobial activity. *Drug Design, Development and Therapy*, 303-312.

- [6] Zhao, J., Zhao, Q., Lu, J. Z., Ye, D., Mu, S., Yang, X. D., ... & Ma, B. L. (2021). Natural nano-drug delivery system in coptidis rhizoma extract with modified berberine hydrochloride pharmacokinetics. *International Journal of Nanomedicine*, 6297-6311.
- [7] Majidzadeh, H., Araj-Khodaei, M., Ghaffari, M., Torbati, M., Dolatabadi, J. E. N., & Hamblin, M. R. (2020). Nano-based delivery systems for berberine: A modern anti-cancer herbal medicine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 194, 111188.
- [8] Loo, Y. S., Madheswaran, T., Rajendran, R., & Bose, R. J. (2020). Encapsulation of berberine into liquid crystalline nanoparticles to enhance its solubility and anticancer activity in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101756.
- [9] Guo, H. H., Feng, C. L., Zhang, W. X., Luo, Z. G., Zhang, H. J., Zhang, T. T., ... & Jiang, J. D. (2019). Liver-target nanotechnology facilitates berberine to ameliorate cardio-metabolic diseases. *Nature communications*, 10(1), 1981.