

Review Artikel: Perbandingan Metode Analisis Penetapan Kadar Asam Traneksamat Berdasarkan Farmakope

Article Review: Comparison of Analytical Methods for Determination of Tranexamic Acid Level Based on Pharmacopoeia

Fanny Denelia Ananda^{1*}, Mas Rahman Roestan², dan Tissa Rizki Amanda³

¹Program Studi Profesi Apoteker, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

³PT Kalbe Farma Tbk, Cikarang, Indonesia

Kata kunci: asam traneksamat, industri farmasi, metode analisis, pengawasan mutu

Keyword: analytical method, quality control, pharmaceutical industry, tranexamic acid

Korespondensi:

Fanny Denelia Ananda

Universitas Padjadjaran

Fanny23002@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Asam traneksamat merupakan zat aktif dalam obat yang digunakan untuk mengatasi perdarahan. Kadar zat aktif dalam suatu produk obat harus diketahui agar dapat menjamin bahwa mutu obat telah sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan sehingga dapat memberikan efek terapeutik. Tujuan penulisan artikel review ini adalah untuk menginformasikan mengenai metode analisa yang dapat digunakan untuk penetapan kadar asam traneksamat yang sesuai sehingga dapat dijadikan acuan oleh Industri Farmasi. Metode penulisan review ini dilakukan dengan melakukan penelusuran *online* menggunakan platform *PubMed*, *Science Direct*, *Google Scholar*, dan situs jurnal lainnya. Publikasi yang digunakan berasal dari jurnal terakreditasi di tingkat nasional atau internasional dan terdiri dari jurnal berbahasa Inggris dan Indonesia dengan kata kunci “Metode analisis penetapan kadar dengan *high-performance liquid chromatography* (HPLC)”, “Metode analisis penetapan kadar dengan titrasi potensiometri”, dan “analisis kadar pada asam traneksamat”. Kriteria inklusi dalam penulisan review artikel ini adalah artikel jurnal yang membahas metode analisis penetapan kadar asam traneksamat dari tahun 2014-2024. Berdasarkan hasil literatur review yang telah dilakukan, setiap metode analisis memiliki kelebihan dan kekurangan. HPLC dan titrasi potensiometri adalah dua teknik analisis yang dapat digunakan untuk mengukur kadar asam traneksamat berdasarkan farmakope. Pemilihan metode analisis, penting untuk mempertimbangkan parameter pengujian yang komprehensif dan penggunaan metode yang memiliki akurasi, sensitivitas, presisi, selektivitas, dan/atau otomatisasi yang baik.

ABSTRACT

Tranexamic acid is the active substance in drugs used to treat bleeding. The levels of active substances in a medicinal product must be known in order to guarantee that the quality of the drug meets the specified requirements so that it can provide a therapeutic effect. The purpose of writing this review article is to provide information about analytical methods that can be used to determine appropriate tranexamic acid levels so that they can be used as a reference by the Pharmaceutical Industry. The method for writing this review is carried out by conducting online searches using the PubMed, Science Direct, Google Scholar and other journal sites. The publications used come from accredited journals at the national or international level and consist of English and Indonesian language journals with the keywords "Analysis method for assaying with high-performance liquid chromatography (HPLC)", "Analysis method for assaying with potentiometric titration", and "Analysis of levels of tranexamic acid". The inclusion criteria in writing this review article were journal articles that discussed analytical methods for determining tranexamic acid levels from 2014-2024. Based on the results of the literature review that has been carried out, each analysis method has advantages and disadvantages. HPLC and potentiometric titration are two analytical techniques that can be used to measure tranexamic acid levels based on the pharmacopoeia. When selecting an analytical method, it is important to consider comprehensive test parameters and use methods that have good accuracy, sensitivity, precision, selectivity and/or automation

PENDAHULUAN

Pemegang Izin Industri Farmasi wajib memproduksi obat sesuai peruntukannya dan memenuhi kriteria untuk memperoleh Izin Edar atau Persetujuan Uji Klinik (BPOM RI, 2018). Industri Farmasi di Indonesia menggunakan Farmakope Indonesia (FI) sebagai referensi dalam pengembangan produk obat.

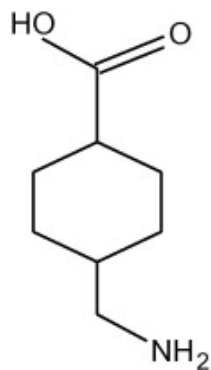
Farmakope Indonesia memuat informasi lengkap mengenai peraturan, spesifikasi bentuk sediaan, obat, dan bahan obat. Farmakope juga mencakup rincian tambahan tentang metode analisis dan prosedur pengujian yang bertujuan untuk memfasilitasi pengembangan produk farmasi yang efektif dan aman oleh industri. Farmakope Indonesia merupakan sumber resmi kriteria dan peraturan bahan medis dan obat yang tersedia di Indonesia. Selain Farmakope Indonesia, terdapat juga acuan kompendial lainnya yang diterbitkan oleh

negara lain seperti *United States Pharmacopeia-National Formulary* (USP-NF) yang diterbitkan oleh *United States Pharmacopoeial Convention* (USPC) dan *British Pharmacopoeia* (BP) yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan United Kingdom.

Obat adalah salah satu unsur yang berperan penting pada usaha pelayanan kesehatan di masyarakat dalam upaya meningkatkan standar kesehatan masyarakat. Obat merupakan suatu senyawa yang digunakan pada pencegahan, pengobatan, dan penetapan diagnosis suatu penyakit. Obat juga digunakan dalam pengobatan penyakit, pengurangan gejala, atau mengubah proses kimia dalam tubuh (Leonard et al., 2020).

Sebagai turunan sintetik dari asam amino lisin, asam traneksamat digunakan secara luas untuk mencegah dan mengurangi perdarahan dengan mekanisme kerja menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin, sehingga menghambat proses fibrinolisis (Chilmawati,

2014; NCI, 2024). Asam traneksamat berbentuk bubuk kristal yang tampak putih atau hampir putih. Berat molekul asam traneksamat ($C_8H_{15}NO_2$) adalah 157,2 g/mol. Asam traneksamat memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan asam asetat glasial, namun tidak larut dengan aseton dan etanol (Kemenkes RI, 2020). Gambar 1. menampilkan struktur Asam Traneksamat.



Gambar 1. Struktur Asam Traneksamat (Ashfaq *et al.*, 2015)

Untuk mencegah efek samping yang tidak diinginkan, penting untuk memastikan bahwa pemberian obat tepat dan aman. Salah satunya adalah dengan pemberian dosis yang tepat. Sebelum menentukan dosis obat yang tepat, penting untuk memastikan konsentrasi senyawa aktif yang terdapat dalam sediaan obat. Oleh karena itu, sangat penting untuk dilakukan uji penetapan kadar yang bertujuan untuk memastikan jumlah zat aktif dalam sediaan yang dapat diasimilasi oleh tubuh untuk menginduksi respons terapeutik (Savitri & Megantara, 2019; Uno, dkk, 2019).

Artikel review ini bertujuan menyajikan metode analisis kadar asam traneksamat untuk mendapatkan hasil

pengukuran yang optimal, yang dapat menjadi acuan bagi Industri Farmasi.

METODE PENELITIAN

Metode penulisan *review* ini dilakukan dengan melakukan penelusuran *online* menggunakan platform *PubMed*, *Science Direct*, *Google Scholar*, dan situs jurnal lainnya. Publikasi yang digunakan berasal dari jurnal terakreditasi dan terindeks di tingkat nasional atau internasional, dan terdiri dari jurnal berbahasa Inggris atau Indonesia dengan kata kunci “Metode analisis penetapan kadar dengan HPLC”, “Metode analisis penetapan kadar dengan titrasi potensiometri”, dan “analisis kadar pada asam traneksamat”. Kriteria inklusi dalam penulisan *review article* ini adalah jurnal dan artikel yang membahas metode analisis penetapan kadar asam traneksamat dari tahun 2014-2024.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil literatur *review*, dengan mempertimbangkan berbagai faktor untuk mendapatkan hasil analisa yang baik, perlu dilakukan penetapan kadar dengan metode analisis yang sesuai. Selain berdasarkan pada sifat zat aktif dari senyawa yang akan dianalisis. Pemilihan metode analisis juga dipengaruhi oleh keterbatasan dan kelebihan pada metode tersebut. *Review article* ini menyajikan hasil penggunaan pendekatan analitik spesifik, berdasarkan ringkasan, untuk mengukur kadar asam traneksamat. Hasil *literatur review* ini ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Metode Analisis

Judul Jurnal	Ringkasan	Referensi
Derivatization/chromophor introduction of tranexamic acid and its HPLC determination in pharmaceutical formulations	Efikasi dan analisis asam traneksamat dalam formulasi farmasi yang secara khusus berfokus pada derivatisasi untuk HPLC pada penetapan kadar	(Ashfaq et al., 2015)
RP-HPLC PDA Analysis of Tranexamic Acid in Bulk and Tablet Dosage	Metode RP-HPLC untuk penetapan kadar asam traneksamat dalam bahan biologis dan formulasi memberikan hasil yang sangat sensitif dengan LOD dan LOQ 0,002124 dan 0,006434 µg/mL	(Patil et al., 2017)
A Novel Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography Method For Simultaneous Estimation Of Drotaverine Hydrochloride, Ethamsylate, And Tranexamic Acid In Tablet Dosage Form	Pengembangan metode KCKT fase terbalik (RP-HPLC) telah dikembangkan dan divalidasi secara simultan untuk drotaverin hidroklorida, etamsilat, dan asam traneksamat dalam bentuk sediaan tablet dengan koefisien korelasi lebih dari 0,999	(Sahani & Jain, 2018)
Optimization And Validation Of An Analytical Method For Tranexamic Acid In Whitening Creams By RP-HPLC With Precolumn Derivatization	Metode analisis RP-HPLC yang dikembangkan dalam penelitian ini dengan derivatisasi ninhidrin untuk kuantifikasi asam traneksamat dalam krim pemutih telah divalidasi dengan koefisien korelasi mencapai 0,9993 pada rentang konsentrasi 8-48 µg/mL	(Maggadani et al., 2020)
Complexation of chromium (III) with the antifibrinolytic drug tranexamic acid: Formation, kinetics, and molecular modeling studies	Pembentukan kompleks antara kromium (III) dan asam traneksamat (TXA) melalui berbagai teknik seperti spektroskopi, potensiometri, dan metode komputasi dalam fase gas dan cair	(Mahmoud et al., 2021)
Thermodynamic and spectroscopic study of Al ³⁺ interaction with glycine, L-cysteine & tranexamic acid in aqueous solution	Kompleks aluminium dengan asam amino, asam aminokarboksilat dan asam traneksamat menggunakan berbagai teknik seperti NMR, kalorimetri, titrasi potensiometri, dan spektrofotometri untuk memprediksi pembentukan kompleks.	(Cardiano et al., 2017)
Development and Validation of Stability Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Anti-Haemorrhagic Ethamsylate & Anti-Fibrinolytic Tranexamic Acid in Combined Formulation using Green Assessment	Mengembangkan validasi metode RP-HPLC untuk menetapkan kadar Ethamsylate dan asam traneksamat dalam bentuk <i>dosage form</i> yang menunjukkan ketepatan, keakuratan, dan ketangguhan metode yang dapat digunakan untuk <i>quality control</i> dan analisis rutin obat dalam formulasi farmasi.	(Gadthey et al., 2023)

Asam traneksamat merupakan agen fibrinolitik yang bekerja dengan memodulasi respons inflamasi terhadap cedera dengan menghambat konversi plasminogen menjadi plasmin, yang memiliki sifat immunosupresif dan proinflamasi (Wang & Santiago, 2022). Untuk pemastian kualitas dan keamanan obat serta menjamin efek terapeutiknya diperlukan adanya uji penetapan kadar zat aktif yang terdapat dalam suatu sediaan obat (Savitri & Megantara, 2019).

Metode penetapan kadar adalah prosedur yang digunakan untuk menentukan konsentrasi atau jumlah suatu zat yang terdapat pada sampel (Savitri & Megantara, 2019). Berdasarkan hasil review yang telah dilakukan, terdapat beberapa metode analisa yang dapat digunakan untuk penetapan kadar asam traneksamat. Berbagai metode analisis tersebut seperti Spektrofotometri UV-Vis, Kromatografi Lapis Tipis (KLT), Titrasi, dan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Tiap metode analisis memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing, namun pemilihan metode analisis penetapan kadar bergantung pada sifat fisika-kimia zat yang akan dianalisis.

Adanya perbedaan metode analisis penetapan kadar pada Asam Traneksamat yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia, *United States Pharmacopeia - National Formulary* (USP-NF) dan *British Pharmacopoeia* menyebabkan perlu dilakukannya pemilihan metode analisis

penetapan kadar dengan metode yang sesuai. Metode analisis yang dapat digunakan berdasarkan Farmakope adalah *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dan titrasi potensiometri.

Validasi metode analisis

Validasi metode analisis didefinisikan sebagai proses pemastian dengan menargetkan pada parameter tertentu melalui studi laboratorium untuk menunjukkan kesesuaiannya terhadap persyaratan yang telah ditentukan (Maggadani et al., 2020).

Validasi metode analisis mengacu pada *International Conference on Harmonization* (ICH). ICH menerbitkan dua pedoman untuk metode validasi metode yakni Q2A yang menjelaskan terminologi dan definisi untuk berbagai parameter yang akan dipertimbangkan untuk validasi dan Q2B yang memberikan deskripsi metode yang akan digunakan. Menurut USP, Parameter yang dimaksud ialah akurasi, presisi, spesifikasi, linearitas, *range*, dan *ruggedness* (Ermer and Nethercote, 2015).

***High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)**

HPLC atau KCKT merupakan salah satu metode analisis dengan dua fase berbeda, yakni fase gerak dan fase diam, untuk memisahkan dan mengukur zat. Fase gerak merupakan pelarut yang mengangkut komponen campuran ke detektor, sedangkan

fase diam mengacu pada partikel dalam kolom yang memiliki pori-pori kecil dan luas permukaan besar (Heirina & Hendri, 2020). Prinsip kerja HPLC dengan mengaliri pelarut dengan tekanan yang tinggi, sehingga sampel dapat dipisahkan menjadi zat tunggalnya berdasarkan pada tingkat kepolarannya (Kumar, 2018).

Dibandingkan dengan metode lain, metode HPLC ini sederhana dan juga ekonomis untuk mendeteksi asam traneksamat. Menurut Patil et al., Metode HPLC dianggap paling sesuai dan tepat dalam penetapan kadar asam traneksamat karna tidak melibatkan langkah pengendapan dan penyaringan dalam proses derivatisasi, yang dapat menyebabkan kerugian selama proses analisis (Patil et al., 2017).

Analisis penetapan kadar asam traneksamat dengan metode HPLC mempunyai waktu analisis yang singkat, kinerja pemisahan relatif baik, pemilihan kolom dan eluen sangat beragam, mempunyai nilai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi sehingga dapat digunakan untuk menganalisa sampel dengan jumlah yang sedikit. HPLC memiliki kolom dengan diameter yang kecil sehingga dapat memberikan pemisahan sempurna dan mengurangi kemungkinan hasil negatif palsu (Fauziyah et al., 2021).

Menurut hasil penelitian Ashfaq et al., menginformasikan bahwa penggunaan metode analisa penetapan kadar asam traneksamat menggunakan HPLC dapat dikatakan memiliki presisi, akurasi, sensitivitas, dan selektivitas

yang tinggi dengan waktu kerja yang singkat sehingga HPLC biasanya digunakan oleh Industri Farmasi dalam *quality control* untuk memastikan kemurnian bahan baku, menetapkan kadar suatu produk, mengevaluasi stabilitas produk dan memantau degradasi (Ashfaq et al., 2015).

Namun, dalam penggunaannya metode HPLC memiliki beberapa kelemahan yakni penggunaan pelarut yang banyak, membutuhkan waktu yang lama saat preparasi sampel, dan biaya yang mahal (Thota et al., 2015).

Titration potentiometry

Potensiometri merupakan metode analisis yang didasarkan pada pengukuran potensial elektroda. Prinsip titrasi potensiometri adalah mengukur potensial listrik pada elektroda indikator dengan elektroda yang direndam dalam suatu larutan. Pada titrasi potensiometri, titik setara atau titik ekuivalen ditandai dengan pembuatan kurva hubungan antara potensial (volt) terhadap volume titran. Volume dimana terjadi perubahan potensial yang signifikan dinyatakan sebagai titik ekuivalen sehingga diperoleh tingkat akurasi yang lebih tinggi dibandingkan pada titik ekuivalen yang ditandai dengan perubahan warna atau adanya endapan (Liang et al., 2018).

Menurut Farmakope Indonesia dan *British Pharmacopoeia* (BP), metode titrasi potensiometri pada analisis penetapan kadar asam traneksamat dapat menggunakan asam

perklorat 0,1 M sebagai titran. Asam traneksamat memiliki pH 7,0 hingga 8,0 sehingga merupakan basa lemah. Asam perklorat bereaksi terhadap basa lemah dengan membentuk ion hidrogen dan ion perklorat. Pada titrasi ini adanya air harus dihindari karena air merupakan basa lemah sehingga akan berkompetisi dengan asam traneksamat untuk bereaksi dengan asam perklorat yang digunakan sebagai titran.

Titration potentiometry can be used to determine the concentration of the sample with a relatively cheap and simple cost. According to research conducted by Granholm et al., the accuracy and precision of the titration potentiometry method are high without the need for standard electrodes, but the analysis time required for this method is long and less comfortable compared to other electrochemical titration techniques and electrodes with the same response cannot be obtained easily (Granholm et al., 2015).

Regulasi industri farmasi di Indonesia

Peraturan yang mengatur tentang metode analisis yang digunakan dalam pengujian obat dan bahan obat pada industri farmasi Indonesia dituangkan dalam PerBPOM nomor 23 tahun 2022. Peraturan tersebut menetapkan standarisasi mutu obat dan bahan obat yang masuk pada beberapa farmakope dari negara lain ataupun pedoman / *guideline* yang diakui secara internasional. Industri farmasi wajib mematuhi standar dan

persyaratan mutu ini ketika memilih obat dan bahan obat :

1. Memiliki serangkaian parameter pengujian yang lebih komprehensif; dan
2. Memanfaatkan metodologi yang unggul dalam hal akurasi, sensitivitas, presisi, selektivitas/spesifisitas, dan/atau otomatisasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil literatur review, metode analisis penetapan kadar asam traneksamat pada Industri Farmasi dapat menggunakan metode analisa dengan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dan/atau titrasi potentiometry dengan memperhatikan parameter pengujian yang lebih lengkap dengan metode yang lebih baik dalam validasi metode analisis meliputi ketepatan, kepekaan, presisi, selektivitas / spesifisitas, dan/atau otomatisasinya

DAFTAR PUSTAKA

Kepustakaan yang dicantumkan dalam daftar pustaka hanya kepustakaan yang dikutip atau yang dijadikan rujukan dan ditulis dalam teks. Pustaka yang dicantumkan tidak lebih dari 10 (sepuluh) tahun terakhir. Cara pengutipan dalam teks dan penulisan daftar pustaka menggunakan format APA. Contoh lebih detail untuk referensi menurut system APA dapat ditelusuri pada situs web: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Disarankan untuk menyusun daftar pustaka menggunakan aplikasi seperti

- Mendeley, Zotero, dll.
- Ashfaq, M., Aslam, A., Mustafa, G., Danish, M., Nazar, M. F., & Asghar, M. N. (2015). Derivatization/chromophore introduction of tranexamic acid and its HPLC determination in pharmaceutical formulations. *Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences*, 17, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaubas.2014.02.005>
- BPOM. (2018). *Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 34 Tahun 2018 Tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik*.
- Cardiano, P., Giacobello, F., Giuffrè, O., & Sammartano, S. (2017). Thermodynamic and spectroscopic study of Al³⁺ interaction with glycine, L-cysteine and tranexamic acid in aqueous solution. *Biophysical Chemistry*, 230, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2017.08.001>
- Ermer J and Nethercote P. Method Validation in Pharmaceutical Analysis: A Guide to Best Practice. 2015. Weinheim: Wiley-VCH.
- Gadthey, S., Sundara Moorthy, R., Rondla, R., Vallakeerthi, N., & Reddy, P. M. (2023). Development and Validation of Stability Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Anti-Haemorrhagic Ethamsylate and Anti-Fibrinolytic Tranexamic Acid in Combined Formulation using Green Assessment. *Journal of Chemical Health Risks Wwww.Jchr.Org JCHR*, 13(4), 1084–1103. www.jchr.org
- Granhölm, K., Sokalski, T., Lewenstam, A., & Ivaska, A. (2015). Ion-selective electrodes in potentiometric titrations; a new method for processing and evaluating titration data. *Analytica Chimica Acta*, 888, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.05.056>
- Heirina, A., & Hendri, M. (2020). Jurnal Penelitian Sains. *Jurnal Penelitian Sains*, 22(1), 16–24.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia (Edisi VI)*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kumar, Y. (2018). *HPLC: Principle and Maintenance with Application*. www.ijtsrd.com
- Leonard, A., Sayang, A., & Farm, M. (2020). *Buku Ajar Farmakologi 2022*.
- Liang, J., Zhu, J., Gong, L., Liu, X., & Wang, B. (2018). Potentiometric titration for the high precision determination of active components in six types of chemical disinfectants. *PLoS ONE*, 13(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203558>
- Maggadani, B. P., Oktaviani, E., Harahap, Y., & Harmita, H. (2020). Optimization and validation of an analytical method for tranexamic acid in whitening creams by rp-hplc with precolumn derivatization. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(Special Issue 1), 167–

171.
<https://doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.FF036>
- Mahmoud, S. A., Taha, M., Mohamed, R. A., Khaled, E. S. H., & Abdel-khalek, A. A. (2021). Complexation of chromium (III) with the antifibrinolytic drug tranexamic acid: Formation, kinetics, and molecular modeling studies. *Journal of Molecular Liquids*, 329, 513.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115513>
- Patil, R., Ahmed, A. K. L., Firke, S., & Pawar, D. (2017). RP-HPLC PDA Analysis of Tranexamic Acid in Bulk and Tablet Dosage Form. *Analytical Chemistry Letters*, 7(6), 813–821.
<https://doi.org/10.1080/22297928.2017.1422438>
- Sahani, S., & Jain, V. (2018). A novel reversed-phase high-performance liquid chromatography method for simultaneous estimation of drotaverine hydrochloride, ethamsylate, and tranexamic acid in tablet dosage form. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(6), 121–125.
<https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i6.24777>
- Savitri, A., & Megantara, S. (2019). Metode Klt-Densitometri Sebagai Penetapan Kadar Bahan Aktif Sediaan Farmasi. *Journal Farmaka*, Volume 17(Nomor 2).
- Thota, A., Megaji, S., Badigeru, R., & Correspondence, F. (2015). Use of HPLC in Drug Analysis Short Commentary. *Journal of Botanical Sciences*, 4.
- Wang, K., & Santiago, R. (2022). Corrigendum to “Tranexamic acid – a narrative review for the emergency medicine clinician” [Am J Emerg Med. 2022 Mar 22;56:33–44]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 58, 353.
<https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2022.05.024>