

Evaluasi Formula dan Uji Penetrasi Gel Kuersetin sebagai Obat Luka Sayat pada Kelinci

Halimatusya'diah*, Sabaniah Indjar Gama, Niken Indriyanti

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis",
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia
*Email: Halimahd10@gmail.com

Abstract

Quercetin is a flavonoid compound which has high antioxidant and anti-inflammatory activities. The purpose of this study was to obtain a good gel formula, knowing the effectiveness of quercetin gel for wound treatment drug in rabbits, and to obtain good quercetin penetration. This research was conducted by evaluating the physical gel including organoleptic test, homogeneity, pH, viscosity, and spreadability, the results were analyzed using descriptive analysis and one-way ANOVA. Testing the effectiveness of wound treatment using rabbits and divided into 4 experimental groups, the results were analyzed using descriptive analysis and kruskal-wallis. Gel penetration testing using rabbit skin membranes, results were analyzed using t test. Organoleptic and homogeneity evaluation results did not change during 3 weeks storage, pH 5.00-5.20, viscosity 28.00-28.78 Pa.s, and spreadability 5.77-5.87 cm. The results of the analysis effectiveness of gel in wound treatment is 0.002 ($p < 0.05$). Gel penetration results in normal skin: wound skin is 62.45%: 75.51%, analysis results is 0.003 ($p < 0.05$). Quercetin gel formula produced is stable for 3 weeks storage at room temperature ($\pm 25-30^{\circ}\text{C}$), and has good penetration and activity towards wound treatment in rabbits.

Keywords: Quercetin, Wound Treatment, Penetration, Rabbits

Abstrak

Kuersetin merupakan senyawa golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang tinggi. Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan hasil formula yang baik, mengetahui efektivitas gel kuersetin sebagai obat luka sayat pada kelinci, dan mendapatkan penetrasi kuersetin yang baik. Penelitian ini dilakukan dengan cara mengevaluasi fisik gel meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, dan daya sebar, hasil dianalisis menggunakan analisis deskriptif dan one-way ANOVA. Pengujian efektivitas luka sayat menggunakan kelinci dan dibagi menjadi 4 kelompok percobaan, hasil dianalisis menggunakan analisis deskriptif dan kruskal-wallis. Pengujian penetrasi gel menggunakan membran kulit kelinci, hasil dianalisis menggunakan uji t. Hasil evaluasi organoleptik dan homogenitas tidak ada perubahan selama waktu penyimpanan 3 minggu, pH 5,00-5,20, viskositas 28,00-28,76 Pa.s, dan daya sebar 5,77-5,87 cm. Hasil analisis efektivitas gel terhadap luka sayat yaitu 0,002 ($p < 0,05$). Hasil penetrasi gel pada kulit normal: kulit luka adalah 62,45%: 75,51%, hasil analisis yaitu 0,003 ($p < 0,05$). Formula gel kuersetin yang dihasilkan stabil

selama penyimpanan 3 minggu pada suhu ruang ($\pm 25^{\circ}$ - 30° C), serta memiliki aktivitas dan penetrasi yang baik terhadap penyembuhan luka sayat pada kelinci.

Kata Kunci: Kuersetin, Luka Sayat, Penetrasi, kelinci

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v10i1.362>

■ Pendahuluan

Luka adalah salah satu proses terjadinya kerusakan atau hilangnya suatu komponen jaringan yang terjadi pada bagian tubuh tertentu. penyembuhan luka sayat secara normal dapat terjadi secara alami maupun dengan bantuan, salah satu contoh penyembuhan luka yaitu povidin iodine, dan rivanol (etakridin laktat) [1,2]. Namun, penggunaan povidin iodine dilaporkan memiliki efek dapat menghambat pertumbuhan fibroblas pada pecahan kultur sel secara *in vitro* [3]. Penggunaan rivanol (etakridin laktat) hanya dapat digunakan pada luka yang bersih, dan lebih bagus untuk mengompres luka, rivanol memiliki daya antiseptik yang rendah jika dibandingkan dengan povidin iodine [4].

Salah satu bahan yang berpotensi untuk mengatasi luka sayat adalah kuersetin. Kuersetin adalah salah satu zat aktif kelas flavonoid kelompok flavonol yang berasal dari tumbuhan yang biasanya ditemukan dalam berbagai buah-buahan dan sayur-sayuran [5]. Kuersetin dan turunannya memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi, antioksidan, mengurangi sekresi histamin dari sel mast dalam berbagai jaringan dan juga dari basofil [6].

Dalam penelitian ini kuersetin diformulasikan menjadi sediaan gel. Gel memiliki keuntungan karena mudah digunakan (mudah menyebar dikulit), memberikan efek dingin digunakan, mudah dicuci, dan tidak menghambat pertumbuhan rambut [7]. Gel memiliki komponen air yang tinggi yang memungkinkan penetrasi lebih besar pada obat-obatan, sehingga lebih mudah menghantarkan obat dengan sediaan gel.

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mendapatkan hasil evaluasi yang baik dari formula sediaan gel kuersetin, mengetahui aktivitas gel kuersetin dalam mempercepat penutupan luka sayat pada kelinci, dan mendapatkan daya penetrasi yang baik dari sediaan gel kuersetin.

■ Metode Penelitian

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah Kuersetin didapatkan dari Sigma Aldrich dengan no. katalog Q4951 dengan kemurnian $\geq 95\%$ (HPLC), HPMC, Propilenglikol, Gliserin, Nipagin, DMSO, Aquades, dan PBS (Phosphate Buffer Saline).

Formulasi Gel Kuersetin

Formulasi gel kuersetin dilakukan dengan cara menaburkan HPMC di atas air, kemudian diaduk sampai membentuk basis. Kemudian ditambahkan propilenglikol, gliserin, dan nipagin, setelah homogen dimasukkan kuersetin yang dilarutkan dengan DMSO. Gel yang terbentuk dibiarkan selama 24 jam, kemudian gel dievaluasi secara fisik meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, dan daya sebar selama 3 minggu pada penyimpanan suhu ruang ($\pm 25^{\circ}$ - 30° C). Hasil evaluasi di analisis menggunakan analisis deskriptif dan uji one way ANOVA.

Uji Efektivitas Gel Terhadap Luka Sayat Pada Kelinci

Pengujian dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kontrol (-), kontrol (+), basis gel, dan gel kuersetin. Setiap kelompok dibersihkan bagian punggung kelinci dan diberi tanda dengan panjang 2 cm. Kelinci dibius lokal menggunakan Ethyl Chloride Spray, kemudian dibuat luka dengan panjang 2 cm dan dalam ± 2 mm. Setiap kelompok diberi perlakuan 2 kali sehari selama 21 hari. Pengamatan dilakukan menggunakan skoring kriteria Nagaoka^[16]. Hasil skoring dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis.

Uji Penetrasi

Pengujian penetrasi diawali dengan menentukan panjang gelombang maksimum kuersetin, serta kurva kalibrasi kuersetin. Membran yang digunakan menggunakan kulit kelinci. Membran kulit kelinci dipasang pada sel difusi. Dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kulit normal dan kulit luka. Kemudian dilakukan uji penetrasi menggunakan alat uji disolusi DIS 8000. Pengambilan sampel dilakukan setiap menit ke 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450,

dan 480. Kadar diukur menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis pada panjang gelombang maksimum.

■ Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian dilakukan evaluasi fisik sediaan gel kuersetin menggunakan basis HPMC selama waktu penyimpanan 3 minggu pada suhu ruang ($\pm 25-30^{\circ}\text{C}$).

Tabel 1. Hasil evaluasi fisik sediaan gel kuersetin

Pengujian	Hasil				Sig. One Way ANOVA
	Minggu ke-0	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	
Organoleptik					
Warna	Kuning jernih	Kuning jernih	Kuning jernih	Kuning jernih	
Konsistensi	Kental	Kental	Kental	Kental	
Aroma	Khas Kuersetin	Khas Kuersetin	Khas Kuersetin	Khas Kuersetin	
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	
Viskositas	2,86 \pm 0,01 (Pa.s)	2,86 \pm 0,04 (Pa.s)	2,87 \pm 0,09 (Pa.s)	2,87 \pm 0,12 (Pa.s)	0,186
pH	5,00 \pm 0,10	5,10 \pm 0,10	5,13 \pm 0,15	5,20 \pm 0,10	0,272
Daya Sebar	5,87 \pm 0,02 (cm)	5,84 \pm 0,04 (cm)	5,80 \pm 0,05 (cm)	5,77 \pm 0,09 (cm)	0,229

Keterangan : Data viskositas, pH, dan daya sebar yang tercantum adalah nilai mean \pm SD

Hasil evaluasi organoleptis dari gel kuersetin yaitu berwarna kuning jernih, dengan aroma khas kuersetin yang tidak kuat dan konsistensi yang kental. Hasil evaluasi homogenitas selama penyimpanan 3 minggu dari gel kuersetin yaitu homogenitasnya tetap karena tidak terlihat adanya gumpalan partikel yang terpisah pada sediaan. Hasil evaluasi pH yaitu berkisar antara 5,00-5,20 dimana rentang tersebut masih termasuk kedalam standar pH kulit yaitu sekitar 4,5-6,5 [8]. Hasil evaluasi daya sebar yaitu berkisar antara 5,77-5,87 cm yang dimana rentang tersebut masih termasuk kedalam standar daya sebar gel yang baik yaitu 5-7 cm [10]. Hasil evaluasi viskositas yaitu 2,86-2,87 Pa.s dimana rentang tersebut masih termasuk kedalam viskositas gel yang baik yaitu 2000-4000 cps agar mudah dikeluarkan dari wadah sediaan serta mempermudah penggunaannya [8,9,17]. Menurut analisis menggunakan One Way ANOVA pada pH, viskositas, dan daya sebar berturut-turut yaitu 0,186, 0,272, dan 0,229 ($p > 0,05$) yang artinya tidak dapat perbedaan selama penyimpanan 3 minggu.

Hasil pengujian efektivitas pada luka sayat (Gambar 1) pada kelompok kontrol (-) dan basis gel luka menutup pada hari ke-18, pada kontrol (+) luka menutup pada hari ke-12, dan pada kelompok gel kuersetin luka menutup pada hari ke-6. Senyawa kuersetin memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang tinggi, Antioksidan dari senyawa

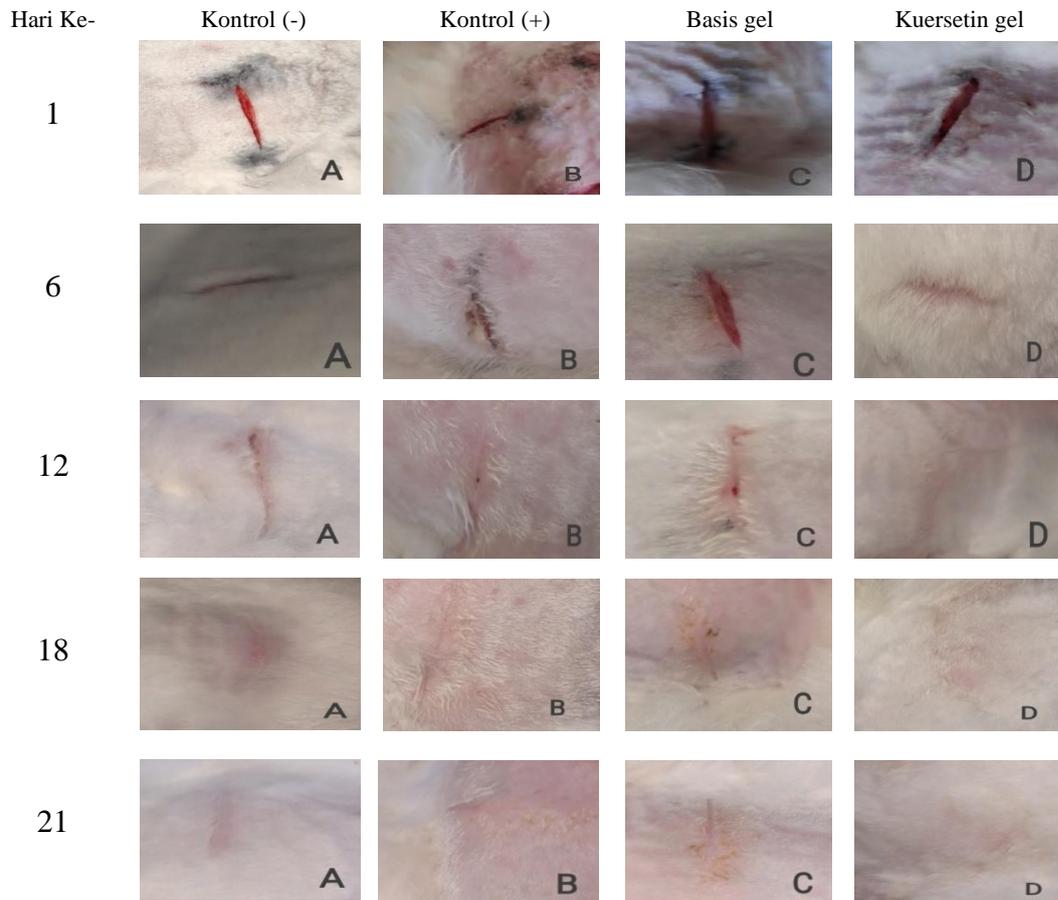
kuersetin mampu memicu produksi kolagen dan peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Antiinflamasi dari senyawa kuersetin dapat mengurangi gejala inflamasi seperti sakit, kemerahan, dan bengkak. Aktivitas antiinflamasi dari senyawa kuersetin berkerja dengan menghambat enzim *cyclo-oxygenase* (COX) yang menginduksi pembentukan prostaglandin sebagai mediator inflamasi [11]. Hasil analisis Kruskal-Wallis menunjukkan perbedaan pada waktu penutupan luka kelompok kontrol (-) dan basis gel, dengan kontrol (+) dan gel kuersetin yaitu 0,003 ($p < 0,005$).

Tabel 2. Hasil rata-rata skor penyembuhan luka sayat

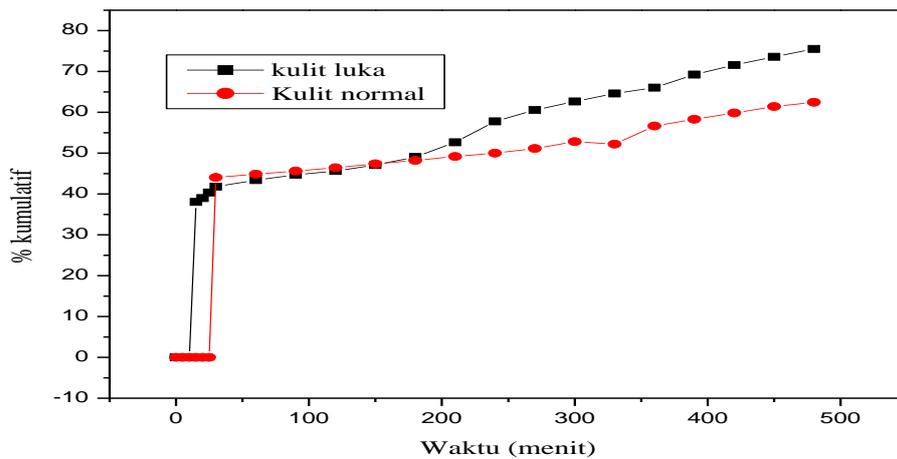
Kelompok	Waktu Penyembuhan Luka (Mean \pm SD)	Infeksi Lokal (Mean \pm SD)	Reaksi Alergi (Mean \pm SD)
Kontrol (-)	1 \pm 0,000*	1 \pm 0,000	1 \pm 0,000
Kontrol (+)	2 \pm 0,000	1 \pm 0,000	1 \pm 0,000
Basis Gel	1 \pm 0,000*	1 \pm 0,000	1 \pm 0,000
Gel Kuersetin	3 \pm 0,000	1 \pm 0,000	1 \pm 0,000

Keterangan :

*Terdapat perbedaan yang signifikan antar dua kelompok pengujian lain.



Gambar 1. Perkembangan luka sayat secara visual
 Keterangan : A (Kontrol -), B (Kontrol +), C (Basis Gel), dan D (Gel Kuersetin)



Gambar 2. Grafik % kumulatif kuersetin yang terpenetrasi pada kulit normal dan kulit luka

Hasil penelitian untuk penetrasi kuersetin berdasarkan % kumulatif kuersetin yang terpenetrasi per luas area pada kulit normal dan kulit luka dapat dilihat pada Gambar 2. Pada menit ke 480 berturut-turut adalah 194,86824 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan 235,59972 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ atau jika dalam bentuk % kumulatif yaitu 62,45 % dan 75,51 %. Hasil analisis dengan uji t berpasangan yaitu 0,003 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan pada tiap kelompok uji. Hasil jumlah kumulatif kuersetin menunjukkan bahwa kulit dengan keadaan luka menghasilkan penetrasi yang baik dibandingkan dengan kulit dengan keadaan normal. Hal tersebut dapat terjadi karena kondisi kulit yang tidak sempurna seperti luka akan merubah permeabilitas dari kulit terhadap penetrasi obat. Stratum korneum merupakan lapisan yang paling luar dari epidermis. Stratum korneum berkontak langsung dengan lingkungan eksternal dan memiliki sifat penghalang yang diakibatkan oleh kepadatannya yang tinggi. Ketika terjadi luka maka keadaan stratum korneum telah rusak oleh adanya luka sayat maka penghalang untuk obat dapat terpenetrasi menjadi berkurang^[12,13,14]. Sehingga obat mudah berkerja pada target site untuk menutup luka tersebut.

■ Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat di simpulkan bahwa:

1. Hasil evaluasi gel kuersetin tidak ada perbedaan yang signifikan selama waktu penyimpanan 3 minggu pada suhu ruang ($\pm 25-30^\circ\text{C}$)
2. Hasil pengujian gel kuersetin untuk efektivitas luka sayat pada kelinci menunjukkan perbedaan yang signifikan pada tiap kelompok uji ($0,002 > 0,05$). Pada kelompok uji gel kuersetin luka menutup pada hari ke-6, kontrol (+) hari ke-12, dan kontrol (-) serta basis gel pada hari ke-18.
3. Hasil pengujian penetrasi kuersetin dinyatakan dalam jumlah kumulatif yang terpenetrasi per luas area pada kulit normal : kulit luka yaitu 194,86824 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$: 235,59972 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ atau jika dalam bentuk % kumulatif yaitu 62,45 % : 75,51 %. Hasil analisis dengan uji t berpasangan yaitu 0,003 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan pada tiap kelompok uji.

■ Daftar Pustaka

[1] Kurniawaty E., Charla G.F., Soraya R., Silvia A. (2018). *Perbandingan Tingkat Ksembuhan Luka Sayat Terbuka Antara Pemberian Etakridin Laktat dan Pemberian Propolis Secara Topikal Pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*.

Department Of Biochemistry, Faculty Of Medicine Lampung University

[2] Fitriani, Nita. (2016). *Uji Aktivitas Gel Etil P-metoksisinamat Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Galur Sprague Dawley*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah: Jakarta

[3] Vogt, P. M., Reimer, K., Hauser, J., Robach, O., Steinau, H. U., Bosse, B., Fleischer, W. (2006). PVP-iodine in hydrosomes and hydrogel, A novel concept in wound therapy leads to enhanced epithelialization and reduced loss of skin grafts. *Burns*, 32(6).

[4] Maulani, Ira. (2015). *Perbandingan Pemberian Gel Lidah Buaya (Aloe vera L.) dan Povidone Iodine Terhadap Waktu Penyembuhan Luka Iris (Vulnus scissum) Pada Mencit (Mus musculus) Jantan Galur Wistar*. Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Palembang

[5] Horton, J. A., Li, F., Chung, E. J., Hudak, K., White, A., Krausz, K. (2013). Quercetin Inhibits Radiation-Induced Skin Fibrosis. *BioOne Research Evolved*, 180(2).

[6] Hatahet, T., Morille, M., Hommos, A., Devoisselle, J. M., Müller, R. H., & Bégu, S. (2016). Quercetin topical application, from conventional dosage forms to nanodosage forms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 108.

[7] Agustina, L., Shoviantari F., Aditya, D. (2019). Pengaruh variasi konsentrasi mucin (*Achantina fulica*) terhadap kualitas fisik dan stabilitas mucin gel. *Jurnal wiyata*

[8] Sulaiman S.N.T., Tambunan S. (2018). Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh dengan Basis HPMC dan Karbopol. *Majalah Farmaseutk*, 14(2)

[9] Saputri D.I., Nurwaini S. (2018). Pengujian Sifat Fisik dan Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel *Hand Sanitizer* Ekstrak Daun Lidah Mertua (*Sansevieria trifasciata* Prain). *Tropical Medicine*, 01.

[10] Garg, A.,D. Aggarwal, S. Garg, and A.K. Sigla. (2002). Spreading of Semisolid Formulation: An Update. *Pharmaceutical Technology*.

[11] Sutrisno, T., Huda, N., Cahaya, N., & Srikartika, M. (2016). Efektivitas Gel Kuersetin pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIA. *Media Pharmaceutica Indonesia*, 1(1).

- [12] Alkilani, Zaid A., NcCrudden, Maeliosa T.C., Donnelly and Ryan F. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7(4)
- [13] Barry, B. W. (1983). *Dermatological Formulation*, Marcell Dekker. Inc: New York.
- [14] Allen Loyd,V., Ansel Howard C. (2014). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System 10th ed.* Collage Of Pharmacy The University Of Georgia: Georgia.
- [15] Praptiwi, Iskandarsyah, Kuncari S.,E. (2014). Evaluasi, Uji Stabilitas Fisik dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin, dan Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens* L.). *Buletin Penelitian Kesehatan*, 47(4).
- [16] Suarni, E., Badri, A.R.P. (2016). Uji Efektivitas Lendir Bekicot (*Achatina fulica*) Dibandingkan dengan Povidon Iodin 10% terhadap Penyembuhan Luka Sayat (*Vulnus scisum*) pada Mencit (*Mus musculus*). *Syifa' MMEDIKA*, 7(1).
- [17] Ardana, Mirhansyah., Aeyni Febri., Ibrahim, Arsyik. 2015. Formulasi dan Optimasi Basis Gel HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose) Dengan Berbagai Variasi Konsentrasi. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(2)