

## UJI STABILITAS DAN IRITASI FORMULA KRIM ANTI NYERI EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)

Submitted : 01 Agustus 2020

Edited : 22 Desember 2020

Accepted : 29 Desember 2020

Amriani Sapra, Suwahyuni Mus, Rifka Malluka, Dwirandy

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar

Email : amriani.sapra@gmail.com

### ABSTRACT

*Moringa oleifera* leaf contains quercetin act as an analgesic by inhibiting cyclooxygenase and lipooxygenase. These enzymes interfere synthesis of prostaglandins by arachidonic acid and lead to reduce pain. This study aimed to obtain a physically stable M/A cream formula from the lyophilized ethanol extract of *Moringa* leaf and to determine the irritation effect. The cream prepared with variations of cetyl alcohol concentration F1 (2%), F2 (4%), and F3 (6%). The cream stability was determined with organoleptic, homogeneity, type of emulsion, pH, viscosity, and spreadability parameters after accelerated condition. The Irritancy test was determined to the Albino *Oryctolagus cuniculus*. The results showed that F1 has the best stability than F2 and F3 and showed irritation index 0,5 classified as moderate irritation.

**Keywords :** *Moringa oleifera*, stability testing, Irritancy testing, analgesic, cream

### PENDAHULUAN

Nyeri merupakan suatu sensasi yang tidak menyenangkan baik secara sensoris maupun emosional yang berhubungan dengan adanya kerusakan jaringan atau faktor lain sehingga individu merasa tersiksa yang akhirnya akan mengganggu aktivitas sehari-hari, psikis dan lain-lain<sup>(1)</sup>. Bila tidak teratasi dengan baik nyeri dapat mempengaruhi aspek psikologis dan aspek fisik dari penderita. Aspek psikologis meliputi kecemasan, takut, perubahan kepribadian dan perilaku, gangguan tidur dan gangguan kehidupan sosial. Sedangkan dari aspek fisik, nyeri mempengaruhi peningkatan angka morbiditas dan mortalitas.

Obat penghilang rasa nyeri dikenal dengan sebutan analgetik. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa obat analgetik memiliki efek samping yang serius terutama jika digunakan dalam jangka

panjang menyebabkan pengaruh negatif pada ginjal, liver dan saluran pencernaan<sup>(2)</sup>.

Daun kelor (*Moringa oleifera*) merupakan salah satu tanaman yang telah dibuktikan manfaatnya antara lain sebagai analgesik, antikanker, antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, antipiretik, dan menurunkan gula darah<sup>(3,4,5)</sup>. Daun kelor (*Moringa oleifera*) mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai analgesik yang menghambat kerja enzim siklooksigenase dan lipoksigenase sehingga mengganggu sintesis prostaglandin dan mengurangi rasa nyeri<sup>(6)</sup>.

Ramadhan (2017) pada penelitiannya menyatakan bahwa ekstrak air daun kelor memiliki khasiat sebagai analgesik<sup>(7)</sup>. Sedangkan penelitian lain oleh Mutmainnah (2018) terhadap ekstrak metanolnya memberikan kemampuan sebagai analgetik pada konsentrasi 75 mg/kgBB. Hasil penelitian tersebut menunjukkan efek yang

lebih bagus dibandingkan dengan meloksikam<sup>(8)</sup>.

Berdasarkan berbagai penelitian, ekstrak etanol daun kelor diketahui memberikan aktivitas analgetik sentral dan perifer<sup>(9,10)</sup>. Salah satu bentuk sediaan yang sesuai untuk mengatasi nyeri perifer adalah sediaan krim karena lebih lama tertahan di kulit yang memungkinkan penetrasi bahan aktif lebih optimal sehingga efek analgetik dapat bertahan lebih lama. Selain itu krim juga memberikan penyebaran yang merata dan mudah dibersihkan<sup>(11)</sup>.

Konsistensi krim yang dipengaruhi oleh basis serta efek iritasi dari bahan yang digunakan merupakan parameter penting untuk diperhatikan dalam formulasi. Pengaplikasian produk kemungkinan dapat menimbulkan iritasi terhadap kulit yang dapat disebabkan oleh beragam faktor diantaranya lama pemberian, luas area pemberian, tingkat penetrasi dan ketoksikan dari bahan yang diaplikasikan<sup>(11)</sup>. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan krim ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) dan melihat stabilitas serta keamanan penggunaannya.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat yang dipakai meliputi alat laboratorium, blender, cawan porselin, *climatic chamber* (MEMMERT), *freeze dryer* (BUCHI L-200), magnetic stirrer, neraca analitik, oven, perangkat ekstraksi, pH meter (LAQUA pH 1100), *rotary evaporator* (BUCHI L-100), thermometer, ultraturax (IKA T-25), viscometer (brookfield). Bahan-bahan yang digunakan yaitu daun kelor (*Moringa oleifera*), aquadest, alfa-tokoferol, aluminium klorida, asam stearat, DMDM hydantoin, isopropyl miristat, metilen blue, natrium asetat, *oleum rosae*, paraffin cair, *phytcream*, phenoxyethanol, propilenglikol, setil alkohol.

## Prosedur Kerja

Simplisia daun kelor diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%, hasilnya kemudian diuapkan dan dikering bekukan menggunakan *freeze dryer*. Ekstrak kering yang diperoleh kemudian dianalisis secara kualitatif terhadap kandungan flavonoidnya dengan penambahan serbuk Mg 0,1 g dan 2 tetes HCl pekat. Setelah itu ekstrak kering diformulasi menjadi sediaan krim dengan komposisi pada tabel 1.

**Tabel 1.** Formula Krim

Bahan	Formula (% b/v)		
	1	2	3
Ekstrak kering	5	5	5
Setil Alkohol	2	4	6
Asam Stearat	5	5	5
Parafin Cair	6	6	6
Propilenglikol	15	15	15
Isopropyl Miristat	5	5	5
Phytocream®	5	5	5
DMDM Hydantoin	0,2	0,2	0,2
Phenoxyetanol	0,5	0,5	0,5
Alfa-tokoferol	0,05	0,05	0,05
Aquadestillata	56,25	54,25	52,25

## Prosedur pembuatan krim

Krim dibuat dengan melebur asam stearat, setil alkohol, phenoxy ethanol, paraffin cair dan isopropyl myristat, suhu dipertahankan pada 70°C. Fase air dibuat dengan melarutkan DMDM Hydantoin, propilen glikol, aquadest dan phytocream® pada suhu 80°C. Fase minyak dimasukkan ke dalam fase air dan diaduk menggunakan *ultraturax* sampai terbentuk emulsi lalu ditambahkan alfa-tokoferol dan ekstrak kering yang sudah dilarutkan dengan propilenglikol sambil dihomogenkan pada suhu 45°C.

## Uji Stabilitas Dipercepat

Sediaan krim yang diperoleh dilakukan uji stabilitas dipercepat

menggunakan *climatic chamber* pada suhu  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  dan RH  $75\% \pm 5\%$ . Pengujian parameter dilakukan sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat.

#### **Pengamatan Organoleptik**

Pengamatan organoleptik meliputi bau, warna dan rasa. Sediaan dianggap stabil jika tidak terjadi perubahan baik sebelum maupun setelah uji stabilitas.

#### **Uji Homogenitas**

Sejumlah krim dioleskan pada kaca objek yang bersih dan kering membentuk suatu lapisan yang tipis, kemudian ditutup.

#### **Penentuan pH**

Sediaan krim diukur pHnya menggunakan pH meter yang sudah terkalibrasi. Sediaan dianggap stabil jika tidak terjadi perubahan pH yang signifikan setelah penyimpanan dipercepat.

#### **Penentuan Viskositas**

Viskositas sediaan krim diukur menggunakan *viscometer brookfield* dengan kecepatan 6 rpm dan spindle no. 64<sup>(12)</sup>.

#### **Pengujian Daya Sebar**

Pengujian dilakukan dengan menempatkan 0,5 gram krim diantara dua lempeng kaca yang diletakkan di atas kertas grafik kemudian diberi beban yang meningkat secara berturut-turut (50 gram, 100 gram, 150 gram dan 200 gram) dan diamati daerah diameter yang terbentuk<sup>(13)</sup>.

#### **Evaluasi Tipe Emulsi**

Evaluasi tipe emulsi dilakukan dengan metode sebaran zat warna dan pengenceran. Krim dimasukkan kedalam 2 vial, kedalam salah satu vial ditambahkan dengan 10 mL aquadest dan yang lain ditetesi *metilen blue*. Sediaan dikatakan stabil jika tidak terjadi perubahan tipe emulsi setelah penyimpanan dipercepat.

#### **Uji Iritasi**

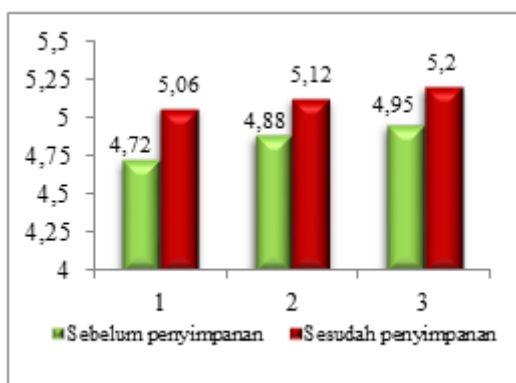
Uji iritasi dilakukan pada formula yang paling stabil dari uji stabilitas berdasarkan metode yang mengacu pada prosedur OECD *Guideline for Testing of Chemicals, Acute Dermal Irritation Corrosio* dan ISO 10993-10 *Test For Irritation and Delayed-type of Hypersensitivity*<sup>(14)</sup> menggunakan kelinci albino sebanyak 3 ekor. Hewan uji diaktimalisasi selama 5 hari dan dicukur daerah punggung seluas 1 inchi sehari sebelum pengujian. Kulit dibersihkan dengan kapas bersih yang dibasahi aquadest dan dioleskan 0,5 gram sampel uji. Kasa steril direkatkan dengan plester lalu dibungkus dengan perban selama 24 jam. Setelah 24 jam, plester dan perban dibuka dan dibiarkan 1 jam, diperiksa dan diamati tingkat eritema (reaksi kemerahan) dan tingkat edema (bengkak) dan diberi skor berdasarkan OECD. Dilakukan pengamatan kembali setelah 48 dan 72 jam. Tingkat iritasi yang timbul diberi skor dan dianalisis secara statistik<sup>(14,15)</sup>.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Karakteristik Sampel Penelitian**

Ekstrak etanol daun kelor dari hasil maserasi terlebih dahulu diidentifikasi kandungan senyawa flavonoidnya yang dicurigai berperan dalam mengatasi nyeri. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kelor positif mengandung flavonoid dengan terbentuknya warna merah. Selanjutnya ekstrak diliofilisasi dan diformulasi menjadi sediaan krim tipe minyak dalam air dengan menggunakan variasi konsentrasi setil alkohol sebagai *stiffening agent* (F1, F2, F3) yang merupakan salah satu bahan yang dapat berpengaruh terhadap stabilitas sediaan, selain itu variasi konsentrasinya dapat berpengaruh terhadap konsistensi dan pelepasan zat aktif dari sediaan.

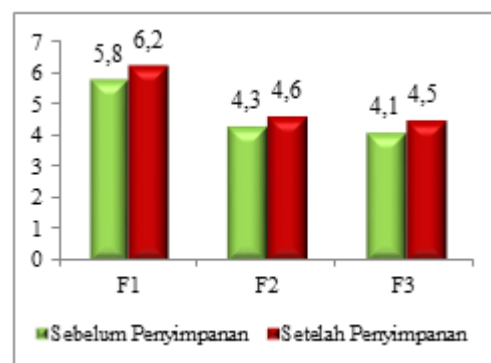
Sediaan krim yang diperoleh diuji stabilitasnya menggunakan *climatic chamber* pada suhu 40°C dengan RH 75% dan dilanjutkan dengan uji iritasi pada kelinci albino. Pada uji stabilitas, parameter yang diamati meliputi organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, dan tipe emulsi. Pengujian dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat. Hasil uji organoleptis dan homogenitas menunjukkan tidak terjadi perubahan baik sebelum maupun setelah penyimpanan dipercepat untuk semua formula. Hal ini didukung dengan pengujian tipe krim, tidak terjadi perubahan tipe krim m/a baik sebelum maupun setelah uji stabilitas. Pengujian pH menunjukkan adanya sedikit peningkatan pH untuk semua formula setelah penyimpanan dipercepat, namun masih berada dalam rentang pH kulit yaitu 4,5-6,5 dan masih dianggap stabil.



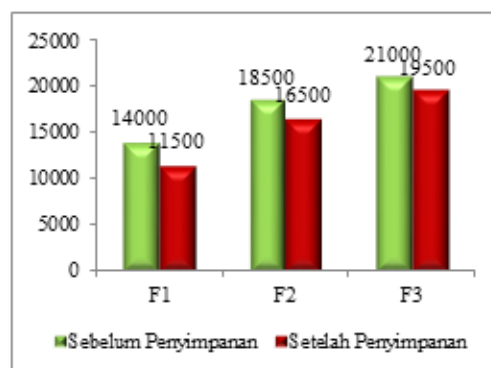
**Gambar 1.** Hasil Evaluasi pH

Hasil pengujian viskositas sebelum penyimpanan menunjukkan semakin tinggi konsentrasi setil alkohol, viskositas krim semakin tinggi dengan range 14.000-21.000 cps. Viskositas sediaan sehubungan dengan kemampuan suatu sediaan untuk melekat dan menyebar saat pengolesan, selain itu juga akan berpengaruh terhadap pelepasan zat aktif dari sediaan. Setelah penyimpanan dipercepat, viskositas sediaan baik F1, F2 maupun F3 berkurang hal ini karena setil alkohol merupakan senyawa yang seperti

lilin dan memiliki titik lebur 45-52°C<sup>(16)</sup> sehingga pada penyimpanan 40°C yang berdekatan dengan titik leburnya akan mulai mengalami perubahan fase yang awalnya konsistensinya kaku karena berada pada suhu ruang dan menyebabkan viskositas sediaan turun.



**Gambar 2.** Hasil Evaluasi Viskositas



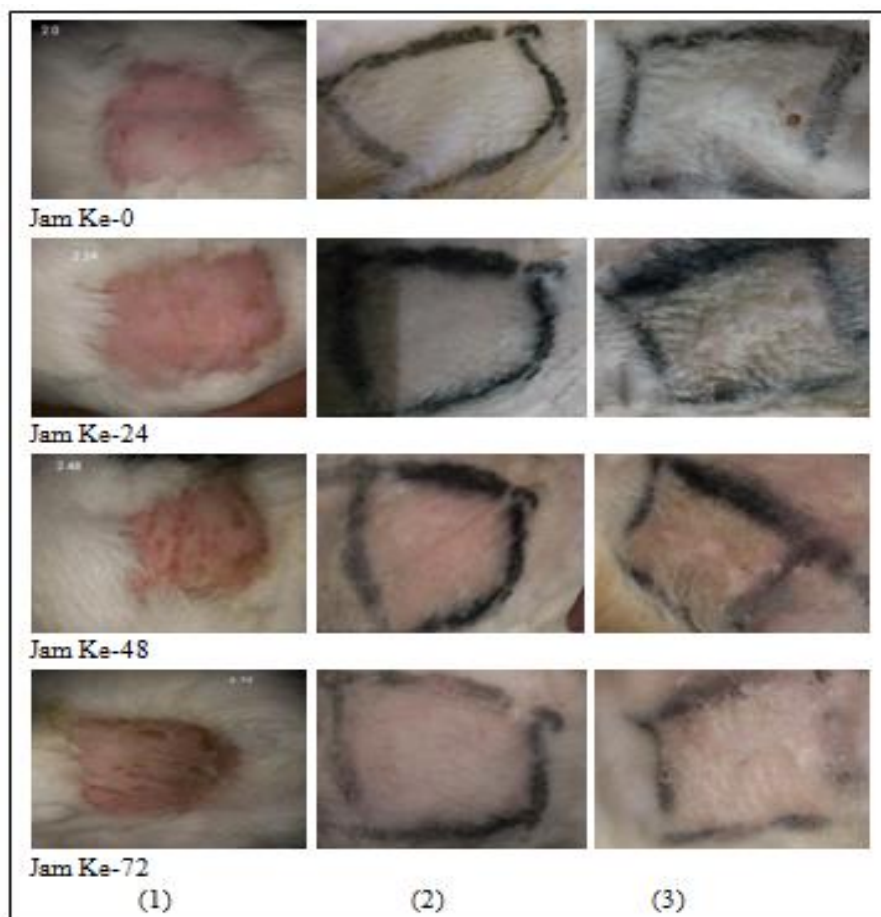
**Gambar 3.** Hasil Evaluasi Daya Sebar

Daya sebar krim sehubungan dengan kemudahan penggunaannya saat dioleskan pada kulit. Persyaratan daya sebar yang baik adalah 5-7 cm<sup>(13)</sup>. Pada pengujian daya sebar, luas permukaan daerah penyebaran krim meningkat dengan meningkatkan berat beban yang ditambahkan pada ketiga formula. Namun, yang memenuhi persyaratan daya sebar yang baik untuk sediaan krim adalah F1. Pada F2 dan F3 daya sebarnya <5 cm, hal ini menunjukkan daya sebar sediaan krim berkurang dengan meningkatnya konsentrasi setil alkohol

sebagai *stiffening agent* sehubungan dengan sifatnya yang kaku seperti lilin.

Pengujian iritasi dilakukan berdasarkan prosedur dalam OECD. Kelinci yang digunakan adalah kelinci albino karena

memiliki kulit sensitif dibandingkan kelinci jenis lainnya. Hasil pengamatan uji iritasi pada F1 menunjukkan bahwa krim tersebut memiliki indeks iritasi 0.5 atau menimbulkan iritasi ringan.



**Gambar 4.** Hasil Uji Iritasi Formula 1

**Tabel 2.** Penentuan Indeks Iritasi krim Formula 1 Ekstrak Etanol daun Kelor

Replikasi	Waktu Pengamatan					
	24 Jam		48 Jam		72 Jam	
	Eritema	Edema	Eritema	Edema	Eritema	Edema
1	1	0	2	0	2	0
2	0	0	1	0	1	0
3	0	0	1	0	1	0
Rata-rata	0,33	0	1,33	0	1,33	0

Ket :

Tidak ada eritema = 0; Eritema sangat ringan = 1; Eritema ringan = 2; Eritema sedang = 3;

Eritema berat = 4

Tidak ada edema = 0; Edema sangat ringan = 1; Edema sangat ringan = 2; Edema sedang = 3;

Edema berat = 4

## SIMPULAN

Ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) yang diformulasi dalam bentuk sediaan krim dengan variasi konsentrasi setyl alcohol dengan stabilitas fisik yang paling baik ditunjukkan oleh F1 dengan konsentrasi setyl alcohol 2% dan memberikan indeks iritasi 0,5 atau menimbulkan iritasi sedang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Asmadi, *Teknik prosedural keperawatan: konsep dan aplikasi kebutuhan dasar klien / OPAC Perpustakaan Nasional RI*. Jakarta: Salemba Medika, 2008.
2. Tjay, T.H and Kirana, R., *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, VI. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
3. Ahimsa, Ganang K and Widyastuti, Widya, "Aktivitas Antikanker Ekstrak Air Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap Cell Line Kanker Seviks Hela dengan Uji Sitotoksitas, Apoptosis, dan Jalur Induksi Apoptosis berdasarkan Ekspresi Gen P53," PhD Thesis, [Yogyakarta]: Universitas Gadjah Mada, 2014.
4. S. Sulistyorini, Ratna, Sarjadi, Johan, Andrew, and Djamiatun, Kis, "Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ekspresi Insulin dan Insulitis Tikus Diabetes Melitus," *Majalah Kedokteran Bandung*, vol. 47, no. 2, Art. no. 2, 2015.
5. Yanthi, M.L., "Uji Efek Antipiretik Infusa Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) pada Kelinci Putih Jantan Galur New Zealand," Universitas Muhammadiyah Surakarta, 2010.
6. Pandey, Putri, Bodhi, Widhi, and Yudistira, Adithya, "Uji Efek Analgetik Ekstrak Rumpun Teki (*Cyperus rotundus* L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wasitar (*Rattus novvergicus*) WISTAR (RATTUS NOVERGICUS)," *Pharmacon*, vol. 2, no. 02, pp. 44–49, 2013.
7. Ramadhan, Rezky, "University Syiah Kuala | Electronic theses and dissertations," *Electronic Theses and Dissertation*, 2017. .
8. Mutmainnah A, Nafsul, Rinidar, and Hasan, M., "Kemampuan Analgesik Ekstrak Metanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diberi Rangsangan Panas pada Telapak Kaki," *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*, vol. 2, no. 3, pp. 396–401, 2018.
9. Bhattacharya, Ayon, Tiwari, Prashant, Sahu, Pratap, and K. Kumar, Sanjay, "A Review of the Phytochemical and Pharmacological Characteristics of *Moringa oleifera*," *J Pharm*, 2018, Accessed: Jul. 30, 2020. [Online].
10. Bhattacharya, Ayon, Kumar, Sanjay, Mishra, Sudhansu S., Patnaik, Shantilata, Sahu, Pratap K., and Agrawal, Divya, "Analgesic effect of ethanolic leaf extract of *moringa oleifera* on albino mice," *Indian J Pain*, vol. 28, no. 2, p. 89, 2014.
11. More, B.H, Sakharwade, S N, Tembhurne, S V., and S. Sakarkar, D M, "Evaluation for Skin irritancy testing of developed formulations containing extract of *Butea monosperma* for its topical application," *International Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 3, no. 1, p. 4, 2013.
12. Voight, R., *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, 5th ed. Gadjah Mada University Press, 1995.
13. Garg, A., Aggarwal, D., and Sigla, A.K., *Pharmaceutical Tecnology. Spreading of Semisolid Formulation: An Update*. 2002.

14. OECD Guidelines for The Testing of Chemicals, "Test No. 404 Guidance on Integrated Approached to Testing and Assesment for Acute Dermal Irritation/Corrosion." Enviromental Health and Safety Publicationa, 2015, [Online]. Available: <https://www.oecd-ilibrary.org/>.
15. Dirjen POM, *Farmakope Indonesia*, IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 2014.
16. Rowe, R.C., Sheskey, Quinn M.,, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, Sixth Edition. USA: Pharmaceutical Press, 2009.