

## Diffusion and Irritation Test of Solid Lipid Microparticle Cream Loaded Ethanol Extract of Kersen Leaf (*Muntingia calabura* L.)

Amriani Sapra, Radhia Riski, Nurul Hidayah

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan Km 13.7 Daya, Sulawesi Selatan, 90242, Indonesia

---

### Artikel info

Diterima : 23 Maret 2019  
Direvisi : 14 Juni 2019  
Disetujui : 10 Juli 2019

---

### Keyword

Diffusion test  
*Muntingia calabura* L.  
Irritation test  
Solid lipid microparticle

---

### ABSTRACT

The extract of kersen leaves (*Muntingia calabura* L) contains flavonoid compounds as polar antioxidants which have difficulty to diffuse through the skin. Solid lipid microparticle is a drug delivery system to improve the availability of water-soluble compounds at site of action. The aim of this study was to determine diffusion profile and irritant effect of solid lipid microparticle cream loaded ethanol extract of *M. calabura* leaves. Diffusion of solid lipid microparticle cream loaded ethanol extract of *M. calabura* leaves was carried out using Whatman no.1 membrane by Franz diffusion methods while irritation test was performed on Albino rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). The results of cream of SLM loaded extract showed better diffusion profile than conventional cream of extract and the irritation test results the cream do not cause irritating effects on the skin.

## Uji Difusi dan Iritasi Krim *Solid Lipid Microparticle* Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calaura* L.)

---

### ABSTRAK

Kata kunci  
Uji difusi  
Uji iritasi  
*Muntingia calabura* L.  
*Solid lipid microparticle*

Ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L) mengandung senyawa flavonoid sebagai antioksidan yang bersifat polar sehingga mengalami kesulitan difusi. *Solid lipid microparticle* (SLM) merupakan sistem pengantaran obat untuk meningkatkan ketersediaan dari senyawa larut air. Penelitian ini bertujuan melihat profil difusi dan efek iritasi krim SLM ekstrak etanol daun *M. calabura*. Dilakukan uji difusi krim SLM ekstrak etanol daun *M. calabura* dengan alat difusi Franz menggunakan membran kertas Whatman No. 1 kemudian dilakukan uji iritasi pada kelinci Albino (*Oryctolagus cuniculus*). Hasil uji difusi krim SLM ekstrak berdifusi lebih baik dibandingkan dengan sediaan krim konvensional ekstrak dan hasil uji iritasi krim tidak menimbulkan efek iritasi pada kulit.

---

### Koresponden author

Amriani Sapra  
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan Km 13.7 Daya, Sulawesi Selatan, 90242, Indonesia  
Email: amriani.sapra@gmail.com

## PENDAHULUAN

Dewasa ini, penggunaan senyawa antioksidan baik secara sistemis maupun lokal semakin digemari karena dipercaya dapat mencegah berbagai macam penyakit serta melindungi kulit dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Penggunaan antioksidan topikal banyak ditemui pada sediaan kosmetik (Tamu, 2017). Sediaan kosmetik perawatan kulit sangat diperlukan untuk melindungi kulit sangat sensitif terhadap peradangan, kanker dan penuaan dini yang disebabkan oleh efek oksidatif radikal bebas.

Salah satu bahan alam yang digunakan sebagai antioksidan yaitu tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.). Berdasarkan hasil penelitian, daun *M. calabura* mengandung kelompok senyawa antara lain alkaloid (Puspitasari dan Prayogo, 2016), steroid, flavonoid, fenolik, kuinon, saponin dan terpenoid (Hasanah *et al.*, 2016). Kandungan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun *M. calabura* berpotensi sebagai antioksidan (Sindhe *et al.*, 2013). Aktivitas antioksidan tertinggi dihasilkan oleh daun yang diduga berpotensi sebagai antioksidan yang kuat dengan nilai  $IC_{50}$  yaitu 18,214 ppm (Kuntorini *et al.*, 2013).

Kandungan senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun *M. calabura* merupakan senyawa yang bersifat polar sehingga mengalami kesulitan berdifusi melalui kulit (Momuat *et al.*, 2015). Oleh karena itu dibutuhkan suatu sistem pengantaran topikal dermal yang dapat menembus barier *stratum korneum* kulit dan memiliki daya absorpsi yang optimal (Mukherjee *et al.*, 2009). Salah satu bentuk penghantar dengan kemampuan tersebut adalah teknologi dalam bentuk *Solid lipid microparticle* (Gu *et al.*, 2016).

*Solid lipid microparticle* (SLM) merupakan sistem pengantaran obat koloidal yang sesuai untuk menghantarkan sediaan antioksidan topikal karena diketahui memiliki kemampuan untuk memproteksi senyawa dan dapat mengontrol pelepasan zat aktif (Kuntorini *et al.*, 2013; Mukherjee *et al.*, 2009). SLM sebagai sistem pengantaran obat melalui pengembangan emulsi, liposom, polimer microparticle, dengan ukuran rata-rata partikel antara 18-45  $\mu$ m (Passerini *et al.*, 2009).

Pada sediaan topikal, konsistensi sediaan dan efek iritasi dari bahan yang digunakan merupakan parameter penting untuk diperhatikan. Iritasi merupakan salah satu reaksi buruk yang dapat terjadi pada kulit dapat disebabkan oleh beragam faktor diantaranya lama pemberian (Sudjono, 2012), luas area pemberian, tingkat penetrasi dan ketoksikan dari bahan yang diaplikasikan (Jain *et al.*, 2017). Munculnya iritasi dapat terjadi setelah beberapa waktu dari pengaplikasian sediaan, ditandai dengan beberapa gejala seperti kulit akan mengering, terasa nyeri, mengalami pendarahan dan pecah-pecah. Selain itu, iritasi yang terjadi pada kulit ditandai dengan adanya eritema dan edema, eritema terjadi karena dilatasi pembuluh darah pada daerah yang teriritasi, sedangkan pada edema terjadi pembesaran plasma yang membeku pada daerah yang terluka (Irsan *et al.*, 2013).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan penelitian uji difusi dan iritasi terhadap krim SLM ekstrak etanol daun *M. calabura*.

## METODE PENELITIAN

### Material

Krim SLM dan krim ekstrak etanol daun *M. calabura*,  $AlCl_3$  10%, alfa tokoferol, aluminium klorida, aquadest, bufer fosfat pH 7,4, DMDM hidantion, etanol 70%, etanol p.a, kertas Spangler, natrium asetat 1 M,  $Na_2EDTA$ , natrium klorida, membran sirkumsisi, oleum rosae, phenoxyetanol, setil alkohol, Span 60 dan Tween 60.

### Pembuatan bufer fosfat

Sebanyak 15,601 g  $NaH_2PO_4$  dilarutkan dalam 1 liter aquadest (larutan stok A) dan  $Na_2HPO_4$  sebanyak 17,799 g dilarutkan dalam 1 L aquadest (larutan stok B). Larutan stok A diambil 80,8 mL ditambahkan larutan stok B 19,2 mL dicukupkan volumenya hingga 100 mL diperoleh bufer fosfat pH 7,4.

### Penyiapan membran

Membran yang digunakan adalah kertas Whatman No. 1 dengan cairan Spangler yang telah dimodifikasi (Astuti *et al.*, 2012).

### Uji difusi

Studi difusi dilakukan menggunakan sel difusi Franz. Kompartemen cairan penerima diisi dengan larutan bufer pH 7,4 sampai penuh (50 ml). Sebanyak 2 g krim dioleskan secara merata pada membran alat sel difusi Franz tersebut. Suhu diatur pada  $37 \pm 1^\circ C$  dan kecepatan 120 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada interval 5, 10, 15, 30, 45, 60, dan 90 menit sebanyak 3 mL. Sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 445,5 nm. Dihitung jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi persatuan, dihitung dari persamaan regresi yang diperoleh dari kurva baku.

### Uji iritasi

Uji iritasi dilakukan menggunakan metode yang ditetapkan oleh BPOM RI 2014 yang mengacu pada prosedur OECD *Guideline for the Testing of Chemicals, Acute Dermal Irritational Corrosio* dan ISO 10993-10 *Tests for irritation and Delayed-type Hypersensitivity* (OECD, 2019) yang telah lulus kode etik (No. 774/KEPK-PTKMKS/XII/2018). Kelinci dewasa, berbadan sehat dengan bobot 1,5-2 kg dan mempunyai kulit yang sehat diaktimalisasi selama 5 hari. Sehari sebelum pengujian, bulu hewan dicukur pada daerah punggung seluas 1  $inc^2$ . Sebanyak 0,5 g sampel uji dioleskan pada punggung kelinci. Kasa steril kemudian direkatkan dengan plester lalu dibungkus dengan perban selama 24 jam.

### Pengamatan reaksi kulit

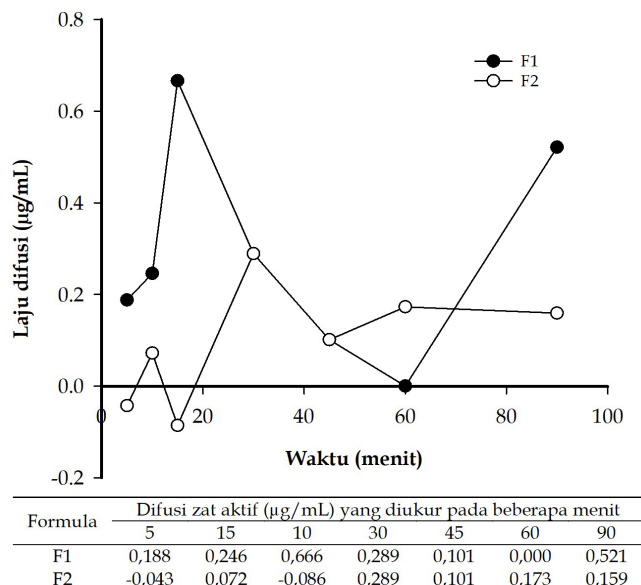
Setelah 24 jam, plester dan perban dibuka dan dibiarkan 1 jam, diperiksa dan diamati tingkat eritema (reaksi kemerahan) dan tingkat edema (bengkak). Kemudian dari tingkat iritasi yang timbul diberi skor berdasarkan OECD lalu ditutup kembali dengan plester dan perban yang sama. Pengamatan dilakukan kembali setelah 48 dan 72 jam.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi difusi krim SLE (F1) dan krim ekstrak daun *M. calabura* (F2) menggunakan sel difusi Franz. Pengambilan

Tabel 1 Formula krim SLM ekstrak etanol daun *M. calabura*

Nama bahan	Komposisi (%)	
	F1	F2
SLE ekstrak <i>M. calabura</i>	3	-
Ekstrak <i>M. calabura</i>	-	3
Asam stearat	5	5
Setil alkohol	6	4
Parafin cair	6	6
Propilenglikol	15	15
Span 60	3	3
Tween 60	3	3
DMDM hidantoin	0,2	0,2
Phenoxyetanol	0,5	0,5
Oleum rosae	0,1	0,1
Alfa tokoferol	0,05	0,05
Aquadest	Ad 100	Ad 100



Gambar 1 Hasil uji difusi menggunakan membran Whatman

cuplikan dilakukan pada menit 5, 10, 15, 30, 45, 60 dan 90. Untuk melihat laju difusi krim per satuan waktu. Cuplikan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang 445,5 nm sebagai  $\lambda_{maks}$  kuersetin.

Pada studi difusi menggunakan membran buatan dengan kertas Whatman No.1 pemberian cairan *Spangler* bertujuan melapisi kertas Whatman sehingga diperoleh membran buatan yang menyerupai *stratum korneum* kulit manusia. Cairan *Spangler* banyak mengandung lipid karena *stratum korneum* terdiri dari kurang lebih 40% protein (pada umumnya keratin) dan 40% air dengan lemak berupa trigliserida, asam lemak dan kolesterol. Pengadukan pada media reseptor sangat berperan untuk mencegah kejenuhan lapisan difusi yang kontak dengan membran.

Hasil uji difusi menggunakan membran kertas Whatman pada krim yang mengandung SLM ekstrak etanol daun *M. calabura* memiliki laju difusi 0,002 µg/menit sedangkan pada krim yang hanya mengandung ekstrak biasa memiliki laju difusi 0,001 µg/menit. Hal ini menunjukkan bahwa bentuk pengantaran menggunakan SLM lebih efektif dibandingkan dengan sediaan krim konvensional.

Pengujian iritasi dilakukan berdasarkan prosedur dalam OECD. Kelinci yang digunakan adalah kelinci albino karena memiliki kulit sensitif dibandingkan kelinci jenis lainnya dan bulu kelinci albino lebih mudah dicukur. Hasil pengamatan uji iritasi pada krim SLE ekstrak etanol daun *M. calabura* menunjukkan bahwa krim tersebut tidak mengiritasi. Hasil pemeriksaan iritasi terhadap kulit didukung hasil pemeriksaan derajat keasaman (pH), yang menunjukkan nilai pH 4,5 yang memenuhi pH persyaratan sediaan topikal 4,5-7,5. Hal ini menunjukkan bahwa baik bahan-bahan penyusun sediaan krim, jenis bahan aktif maupun perbedaan konsentrasi bahan aktif tidak memberikan efek atau pengaruh yang nyata terhadap timbulnya iritasi pada kulit.

Hasil pengamatan uji iritasi pada krim *solid lipid microparticle* ekstrak etanol daun *M. calabura* menunjukkan bahwa krim tersebut tidak menimbulkan iritasi. Hasil pemeriksaan iritasi terhadap kulit didukung hasil pemeriksaan derajat keasaman (pH), krim tersebut tidak mengiritasi kulit karena pH dari krim yaitu 4,5 masih memenuhi rentang pH kulit yaitu antara 4,5-7,5. Hal ini menunjukkan bahwa baik bahan-bahan penyusun sediaan krim, jenis bahan

Tabel 2 Penentuan indeks iritasi krim SLM ekstrak etanol daun *M. calabura*

Replikasi	Waktu Pengamatan					
	24 jam		48 jam		72 jam	
	Eritema	Edema	Eritema	Edema	Eritema	Edema
I	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0
III	0	0	0	0	0	0
Rata - rata	0	0	0	0	0	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 ringan = 2; Edema sedang = 3; Edema berat = 4

aktif maupun perbedaan konsentrasi bahan aktif tidak memberikan efek atau pengaruh yang nyata terhadap timbulnya iritasi pada kulit (Müller *et al.*, 2000).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa krim SLM ekstrak etanol daun *M. calabura* memiliki profil difusi yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan krim konvensional dan tidak menimbulkan efek iritasi pada kulit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Astuti KW, Sumirtapura YC, Wiwik Ni N. Difusi natrium diklofenak dalam gel methocel 400 pada berbagai pH. *J Chemistry*. 2012;6(1); 17-22
- Gu C, Hu C, Ma C, Fang Q, Xing T, Xia Q. Development and characterization of solid lipid microparticles containing vitamin C for topical and cosmetic use. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2016;118(7); 1093-1103
- Hasanah M, Andriani N, Noprizon N. Perbandingan aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) hasil ekstraksi maserasi dan refluks. *Scientia J Far Kes*. 2016;6(2); 84-90
- Irsan, Manggau MA, Pakki E, Usmar. Uji iritasi krim antioksidan ekstrak biji lengkung (*Euphoria longana* Stend) pada kulit kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2013;17(2); 55-60
- Jain KL, Choudhury PK, Sharma M, Dev S. Preparation and evaluation of anti-acne herbal gel. *European J Biomed Pharm Sci*. 2017;4(10); 578-581
- Kuntorini EM, Fitriana S, Astuti MD. Struktur anatomi dan uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol daun kersen (*Muntingia calabura*). *Prosiding SEMIRATA*. 2013;1(1); 291-296
- Momuat LI, Suryanto E, Rantung O, Korua A, Datu H. Perbandingan senyawa fenolik dan aktivitas antioksidan antara sagu baruk segar dan kering. *Chem Progress*. 2015;8(1); 20-29
- Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71(4); 349-358
- Müller RH, Mäder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - A review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;50(1); 161-177
- Organisation for Economic Co-operation and Development. est No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing. Paris
- Passerini N, Gavini E, Albertini B, Rassa G, Di Sabatino M, Sanna V, Giunchedi P, Rodriguez L. Evaluation of solid lipid microparticles produced by spray congealing for topical application of econazole nitrate. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(5); 559-567
- Puspitasari AD, Prayogo LS. Pengaruh waktu perebusan terhadap kadar flavonoid total daun kersen (*Muntingia calabura*). *J Inovasi Teknik Kimia*. 2016;1(2); 104-108
- Sindhe M, Bodke Y, Aswathanarayanappa C. Antioxidant and *in vivo* anti-hyperglycemic activity of *Muntingia calabura* leaves extracts. *Der Pharmacia Lettre*. 2013;5; 427-435
- Sudjono TA. Pengaruh konsentrasi gelling agent carbomer 934 dan HPMC pada formulasi gel lendir bekicot (*Achatina fulica*) terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar pada punggung kelinci. *Pharmacon*. 2012;13(1); 6-11
- Tamu F. Formulasi dan uji efektivitas antioksidan krim ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan metode DPPH. Skripsi. Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, 2017