

Studi Literatur Sediaan Mikroemulsi Gel yang Mengandung Flavonoid sebagai Antioksidan

Yulia Ayu Kusuma & Ratih Aryani & Gita Cahya Eka Darma

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: yuliaayu65@gmail.com, ratih_aryani@ymail.com, g.c.ekadarma@gmail.com

ABSTRACT: Flavonoids are the biggest phenolic group consisting of some subclasses such as flavones, flavonols, or flavanones with bioactivity as antioxidants to attenuate free radicals. The formation of free radicals in human body can be caused by an unhealthy lifestyle or radiation exposure. This study aimed to identify antioxidant activity from flavonoid subclass and its mechanism in attenuating free radicals formulated into microemulsion gel and its evaluation that meet requirements. The method used in this study was a literature study from various journals. The result of this study indicated that several flavonoid subclasses, specifically flavones, flavonols, and flavanones produced from the extract, had strong to medium antioxidant activity at the value range of IC₅₀ 2,73 – 92,52 µg/mL. In attenuating free radicals, flavonoids transferred the hydrogen atom and as a chelating Fe and Cu metals agent to produce stable compounds. The microemulsion gel formula needed a gelling agent called HPMC in the range of 2- 15% to produce drugs that meet pharmaceutical requirements.

Keywords: Antioxidants, flavonoids, free radicals, microemulsion gel.

ABSTRAK: Flavonoid merupakan kelompok terbesar fenolik yang terdiri dari beberapa subkelas seperti flavon, flavonol maupun flavanon yang memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan untuk peredaman radikal bebas dimana pembentukan radikal bebas didalam tubuh ini dapat disebabkan karena salah satu faktor gaya hidup yang tidak sehat ataupun paparan radiasi. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan dari subkelas flavonoid dan mekanismenya dalam peredaman radikal bebas yang diformulasi menjadi sediaan mikroemulsi gel serta evaluasinya yang memenuhi persyaratan. Metode yang digunakan dalam kajian ini dengan penelusuran studi pustaka dari berbagai jurnal. Hasil penelitian menunjukkan beberapa subkelas flavonoid yaitu flavon, flavonol, dan flavanon yang dihasilkan dari ekstrak memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat sampai sedang dengan rentang nilai IC₅₀ 2,73 – 92,52 µg/mL. Dalam meredam radikal bebas, flavonoid bekerja dengan mentransfer atom hidrogen dan sebagai pengkhelat logam Fe dan Cu sehingga menghasilkan senyawa yang bersifat stabil. Formula mikroemulsi gel membutuhkan gelling agent HPMC yang berkisar pada rentang 2 – 15% untuk menghasilkan sediaan yang memenuhi persyaratan farmasetik.

Kata Kunci: Antioksidan, flavonoid, radikal bebas, mikroemulsi gel.

1 PENDAHULUAN

Kulit yang termasuk bagian dari tubuh untuk menutupi organ bagian dalam dan berfungsi sebagai barrier mekanik sehingga kesehatannya perlu dijaga. Penyebab rusaknya kulit salah satunya akibat paparan radikal bebas (Maysuhara, 2009). Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil dan reaktif sehingga dapat menarik elektron dari molekul lain karena terdapat elektron yang tidak berpasangan. Karena sifat reaktifnya inilah menjadi penyebab rusaknya sel tubuh dan memicu kelainan pada tubuh yang mengarah pada terjadinya peningkatan stress oksidatif (Phaniendra *et al*, 2015).

Pencegahan radikal bebas dapat menggunakan senyawa antioksidan yang dapat meredam radikal bebas sehingga proses oksidasi terhambat, salah satu senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan adalah flavonoid (Winarsi, 2007). Flavonoid

termasuk kedalam golongan fenolik dimana aktivitasnya sebagai antioksidan kemampuan untuk menghambat peroksidase lipid, pengkhelat logam aktif redoks, dan melemahkan proses *Reactive Oxygen Species* (Winarsi, 2007).

Untuk memastikan keamanan dan kenyamanan penggunaannya dibuat menjadi mikroemulsi gel. Mikroemulsi adalah suatu sistem terdispersi yang mengandung air, minyak, dan distabilkan oleh surfaktan dan kosurfaktan dengan ukuran partikel 0,1 - 2,0 µm (Lawrence *et al*, 2012). Mikroemulsi memiliki kelebihan yaitu stabil secara termodinamik, bersifat satu fasa dan transparan namun memiliki viskositas yang rendah sehingga dapat menyebabkan waktu kontak antara sediaan dengan kulit menjadi rendah. Karena itu dikembangkan menjadi mikroemulsi gel yang menambahkan *gelling agent* sehingga dapat meningkatkan viskositas dan terjadi peningkatan

waktu kontak, daya absorpsi akan meningkat dan efek terapi akan tercapai (Ashara *et al.*, 2014)

Berdasarkan paparan latar belakang yang telah dikemukakan, didapatkan rumusan masalah yaitu bagaimana aktivitas antioksidan dari beberapa golongan flavonoid, bagaimana mekanisme flavonoid dalam menetralkan radikal bebas, dan bagaimana penggunaan *gelling agent* pada sediaan mikroemulsi gel yang memenuhi persyaratan farmasetik.

Adapun tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antioksidan dari beberapa golongan flavonoid, mengetahui aktivitas flavonoid dalam menetralkan radikal bebas, dan memperoleh sediaan mikroemulsi gel memenuhi persyaratan farmasetik. Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan penggunaan senyawa flavonoid dan memberikan informasi senyawa flavonoid sebagai antioksidan dalam sediaan mikroemulsi gel yang baik dan memenuhi persyaratan.

2 METODOLOGI

Jenis kajian dengan menggunakan metode *studi literature review* (SLR) yaitu penelusuran pustaka menggunakan data sekunder dari jurnal nasional maupun internasional yang terindeks, hasil penelusuran studi pustaka yang diperoleh dari beberapa situs seperti Google scholar, Scencedirect, Springer, Pubmed, Garuda, *sinta.ristenkbrin.go.id*, dan referensi lainnya ditelaah terlebih dahulu yang kemudian dikaitkan dengan identifikasi masalah yang dirumuskan dengan menggunakan kata kunci yang bersangkutan seperti mikroemulsi gel, antioksidan, dan flavonoid. Penggunaan jurnal dalam kajian pustaka ini adalah jurnal yang dipublikasikan pada tahun 2000 – 2021.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Aktivitas antioksidan subkelas flavonoid

Flavonoid yang termasuk kedalam kelompok fenolik memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan untuk menangkap radikal bebas didalam tubuh (Amic, 2003). Flavonoid mengandung gugus hidroksil pada strukturnya, namun adanya perbedaan jumlah dan posisi menempel gugus OH pada struktur flavonoid menyebabkan terjadi pengklasifikasian flavonoid, selain itu juga

memiliki perbedaan aktivitas antioksidan dari flavonoid. (Gramza, 2005). Hasil penelusuran tercantum pada tabel 1.

Tabel 1. Nilai aktivitas penghambatan antioksidan subkelas flavonoid

Subkelas	IC50	Aktivitas hambatan antioksidan	Sampel	Pustaka
Flavon				
Apigenin	52,68 µg/mL	Kuat	Ekstrak metanol daun kemangi	Erviana, 2016
Luteolin	24,12 µg/mL	Sangat Kuat	Luteolin pembanding	Jusri, 2019
Flavonol				
Kuersetin	3,42 µg/mL	Sangat Kuat	Standar	Rachmani, 2018
Kuersetin	22,39 µg/mL	Sangat Kuat	Standar	Saraswati, 2010
Kuersetin	69,425 µg/mL	Kuat	Ekstrak metanol biji kesumba keling	Souhoka, 2019
Kuersetin	92,528 µg/mL	Sedang	Ekstrak metanol daun kelor	Hardianti, 2015
Kaempferol	24,895 µg/mL	Sangat Kuat	Ekstrak metanol daun sirsak	Yoseano, 2019
Flavanon				
Hesperidin	3,13 µg/mL	Sangat Kuat	Standar	Ridho <i>et al.</i> , 2013
Naringenin	2,73 µg/mL	Sangat Kuat	Standar	Ridho <i>et al.</i> , 2013

Kriteria aktivitas antioksidan dari suatu ekstrak tanaman menurut Phongpaichit, (2007) antiradikal memiliki aktivitas yang sangat kuat jika nilai IC₅₀ nya < 10 µg/mL, kuat jika nilai IC₅₀ berada pada rentang 10 – 50 µg/mL, sedang apabila nilai IC₅₀ berada diantara 50 – 100 µg/mL, dan IC₅₀ yang berada pada nilai 100 – 250 µg/mL dikatakan memiliki aktivitas yang lemah. Hasil penelusuran dari aktivitas hambatan antioksidan beberapa subkelas flavonoid memiliki aktivitas yang sangat kuat, kuat dan sedang hal sehingga masih dapat digunakan sebagai antioksidan dalam mencegah radikal bebas, jika dari struktur dilihat dari banyaknya gugus hidroksil yang tersubstitusi pada atom karbon pada strukturnya. Namun terlihat perbedaan signifikan dari penggunaan ekstrak yang mengandung senyawa sebagai antioksidan dari nilai IC₅₀ yang dihasilkan sehingga tidak dapat ditarik kesimpulan yang paling baik sebagai antioksidan, karena hasil penelitian yang berbeda dilakukan di lingkungan yang berbeda dan tanaman yang digunakan berasal dari negara yang berbeda pula sehingga faktor lingkungan dan faktor selama pengerjaan juga akan mempengaruhi hasil, perbedaan penggunaan pelarut untuk mengekstraksi sampel mempengaruhi kandungan senyawa yang terdapat dalam tanaman tersebut.

Mekanisme flavonoid dalam menetralkan radikal bebas

Flavonoid banyak mengandung gugus OH pada strukturnya sehingga dapat menangkap radikal bebas yang menjadi pemicu kerusakan sel tubuh. Adapun korelasi antara subkelas flavonoid dengan gugus hidroksil yang menempel pada atom karbon disajikan dalam tabel 2.

Gugus OH pada struktur flavonoid ini akan

menempel dengan radikal sehingga gugus hidroksil sehingga berperan sebagai antiradikal dengan mekanisme utama penangkapan radikal bebas adalah mekanisme Transfer Atom Hidrogen (TAH) (Wang *et al*, 2018).

Tabel 2. Subkelas flavonoid dengan struktur

Nomor Atom C	3	5	7	3'	4'	5'
Flavon						
Apigenin		OH	OH		OH	
Luteolin		OH	OH	OH	OH	
Flavonol						
Kuersetin	OH	OH	OH	OH	OH	
Kaempferol	OH	OH	OH	OH	OH	
Mirisetin	OH	OH	OH	OH	OH	OH
Flavanon						
Hesperidin		OH	OH	OH	OCH3	
Naringenin		OH	OH		OH	

BDE (*Bond Dissociation Energy*) merupakan parameter yang dipengaruhi dalam mekanisme TAH, semakin rendah nilai BDE maka pemutusan ikatan OH fenolik akan semakin mudah, sehingga atom H akan berikatan dengan radikal. Senyawa flavonoid memiliki aktivitas yang kuat sebagai antioksidan karena terdapat gugus hidroksil yang banyak dan adanya ikatan rangkap C=C pada struktur senyawanya sebagai peredam radikal bebas dengan mentransfer atom hidrogen ke radikal bebas, ikatan rangkap terkonjugasi menyebabkan penyumbangan elektron yang dapat menstabilkan molekul yang reaktif. Selain sebagai pendonor atom hidrogen, flavonoid bekerja sebagai pengkhelat logam Cu dan Fe yang menurunkan aktivitas katalitik dari logam Fe dan Cu sehingga akan mengurangi pembentukan radikal OH sehingga akan menurunkan terjadinya kerusakan sel tubuh.

Penggunaan Gelling Agent pada Mikroemulsi Gel

Mikroemulsi dihasilkan dari dua cairan yang tidak saling bercampur yang salah satunya terdispersi dalam cairan lain dengan penggunaan surfaktan atau kosurfaktan. Mikroemulsi memiliki ukuran partikel yang kecil sehingga memudahkan dalam menembus lapisan kulit (Pratiwi, 2016). Menurut Atiqah, (2017) dan Wijaya, (2005) pembuatan mikroemulsi gel dilakukan optimasi mikroemulsi terlebih dahulu kemudian ditambahkan kedalam basis gel sehingga terbentuk mikroemulsi gel. Adapun optimasi formula mikroemulsi tercantum pada tabel 3.

Tabel 3. Optimasi formula mikroemulsi

Bahan	FT (%)	Pustaka
Ekstrak daun kelor	5	
Minyak VCO	5	
Tween 80	30	Atiqah, 2017
Propilen glikol	20	
Air	ad 100	
Smix	72	
Fase minyak	9	Wijaya et al, 2005
Fase air	19	

Setelah terbentuk mikroemulsi kemudian ditambahkan *gelling agent* yang digunakan yaitu HPMC. Formulasi mikroemulsi gel terdapat pada tabel 4.

Tabel 4. Formula mikroemulsi gel

Bahan	FT (%)	Pustaka
Ekstrak daun kelor	5	
Minyak VCO	5	
Tween 80	30	Atiqah, 2017
Propilen glikol	20	
HPMC	15	
Air	ad 100	
Mikroemulsi hesperidin	5	
HPMC	2	Wijaya et al, 2005
DMDM hydantoin	0.1	
Air	ad 100	

Menurut Arikumalasari, (2013) penggunaan HPMC sebagai *gelling agent* menghasilkan sediaan gel yang optimum pada konsentrasi 5 – 15%, sedangkan menurut Rowe, (2009) HPMC yang digunakan sebagai *gelling agent* pada konsentrasi rendah akan meningkatkan viskositas dan dapat bekerja secara efektif pada rentang pH yang luas. HPMC digunakan pada konsentrasi 2 – 5% sebagai *gelling agent*. Selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap sediaan mikroemulsi gel meliputi uji organoleptis, uji pH, uji viskositas, uji homogenitas, uji daya sebar, uji daya lekat dan uji *freeze thaw*.

Berdasarkan hasil evaluasi sediaan mikroemulsi gel dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Evaluasi sediaan mikroemulsi gel

Evaluasi sediaan	Hasil			Syarat
	FT 1	FT2		
Uji organoleptis	Sediaan berwarna kuning kehijauan, beraroma khas ekstrak dan gel bening	Sediaan berwarna bening transparan		Tidak berwarna, tidak berbau dan gel transparan
Uji pH	6	4,66		4,5 - 6,4
Uji ukuran globul	11,56 nm	0,516 µm		10 - 200 nm atau 0,1 - 0,2 µm
Indeks polidispersitas	0,1553	0,233		0,01 - 0,7
Uji Homogenitas	Homogen	Homogen		Tidak ditemukan adanya butiran kasar
Uji viskositas	2,135 cps	-		2000 - 4000 cps
Uji daya lekat	-	479 detik		> 4 detik
Uji daya sebar	-	7,633 cm		5 - 7 cm
Uji freeze thaw	Stabil	-		Tidak adanya pemisahan
Persen transmitan	-	96,99%		> 90%

Evaluasi fisik yang dilakukan disimpulkan bahwa sediaan memiliki penampilan yang baik dan memenuhi syarat dimana dilakukan pengukuran persen transmitan untuk melihat kejernihan, persen transmitan yang memenuhi persyaratan >90% atau mendekati 100% yang sediaan bening transparan, hal ini diperkuat

dengan uji ukuran globul yang menunjukkan sediaan memenuhi persyaratan dengan syarat ukuran globul mikroemulsi yaitu 10 - 200 nm atau 0.1 - 0.2 μm ditandai sediaan yang terbentuk transparan atau jernih. pH yang didapatkan dari kedua formulasi sediaan mikroemulsi gel memenuhi persyaratan pH topikal yaitu 4.5 – 6.4 (Warnida et al, 2015). Sediaan memiliki hasil yang homogen ditandai dengan tidak adanya butiran kasar yang menandakan bahwa zat yang terkandung didalamnya sudah tercampur dengan merata. Uji viskositas sediaan F1 memenuhi persyaratan viskositas sediaan gel dengan syarat 2000 – 400 cps. Daya sebar dari sediaan memiliki daya sebar yang sesuai untuk sediaan topikal yakni 5 – 7 cm (Garg, 2002) dan daya lekat yang baik untuk sediaan gel > 4 detik (Sayuti, 2015). Uji stabilitas sediaan dilakukan dengan uji freeze thaw untuk mengetahui kestabilan dan menjamin kualitas dari sediaan yang dibuat dengan menunjukkan tanpa adanya pemisahan fase. Sediaan mikroemulsi gel menghasilkan karakteristik fisik yang baik dengan penambahan gelling agent pada rentang konsentrasi 2 – 15% sehingga dihasilkan sediaan yang memenuhi persyaratan farmasetik.

4 KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

Beberapa subkelas flavonoid yaitu flavon, flavonol, dan flavanon yang dihasilkan dari beberapa ekstrak memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat sampai sedang dengan rentang nilai IC_{50} 2,73 – 92,52 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Flavonoid dalam meredam radikal bebas akan bekerja dengan mentransfer atom hidrogen pada senyawa radikal untuk menghasilkan molekul non radikal yang sifatnya stabil, selain itu flavonoid dapat mencegah pembentukan ROS dengan menghambat enzim pembentuk ROS dengan pembentukan khelat logam dengan Fe dan Cu.

Formula mikroemulsi gel membutuhkan gelling agent HPMC yang berkisar pada rentang 2 – 15% untuk menghasilkan sediaan yang memenuhi persyaratan farmasetik.

ACKNOWLEDGE

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Ibu Volume 7, No. 2, Tahun 2021

apt. Ratih Aryani, M.Farm. dan Bapak apt. Gita Cahya Eka Darma, S.Farm., M.Si. selaku pembimbing yang senantiasa memberikan bimbingan, arahan, saran, serta motivasi kepada penulis selama proses penyusunan artikel ini. Penulis berterimakasih kepada teman-teman dan pihak yang terlibat, membantu, serta mendukung dalam proses penulisan.

DAFTAR PUSTAKA

- Amić, D., Davidović-Amić D., Bešlo, D., and Trinajstić N. (2003). Structure Radical Scavenging Activity Relationships of Flavonoids. *Croatia Chemica Acta*, Vol. 76(1):55–61.
- Arikumalasari, J., Dewantara, IGN., and Wijayanti, NPA. (2013). Optimasi HPMC Sebagai Gelling Agent Dalam Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.), *Jurnal Farmasi Udayana*, Vol. 2(3):145–152.
- Ashara, KC., Paun, JS., Soniwala, MM., Chavada, JR., Mori, NM. (2014). Microemulsion Based Emulgel: A Novel Topical Drug Delivery System. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, Vol.4(1).
- Atiqah, SN. (2017). Optimasi dan Uji Pelepasan Quercetin Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Dalam Sediaan Gel Mikroemulsi. [Skripsi]. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Ciptaningsih, E. (2012). Uji Aktivitas Antioksidan dan Karakteristik Fitokimia pada Kopi Luwak Arabika dan Pengaruhnya terhadap Tekanan Darah Tikus Normal dan Tikus Hipertensi. [Tesis]. Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam. Universitas Indonesia, Depok.
- Garg, A., Anggarwal, D., Garg, S., Sigla, A. K. (2002). Spreading of Semisolid Formulation, an update, *Pharmaceutical Technology*, Vol.9 : 84-104.
- Gramza, A., Korczak, J., and Amarowicz, R., (2005). Tea Polyphenols-Their Antioxidant Properties and Biological Activity – A Review. *Polish Journal of Food and Nutrition Science*, Vol.14(3):219–235.
- Lawrence, MJ., Rees, GD., (2012). Microemulsion-based Media as Novel Drug Delivery Systems. *Advanced Drug Delivery*

- Review*, Vo.45: 89 – 121.
- Maysuhara, S. (2009). *Rahasia Cantik, Sehat dan Awet Muda*. Yogyakarta: *Pustaka Panasea*. 45 – 47.
- Phaniendra, A., Jestadi, DB., Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J Clin Biochem*. Vol.30(1):11–26.
- Phongpaichit, S., et al (2007). Biological Activities of Extracts From Endophytic Fungi Isolated from Garcinia Plants. *FEMS Immunol Med Microbiol*, Vol.51(3): 517–525.
- Pratiwi, Budiman., and Hadisoebroto (2016). Penetapan Kadar Nilai Spf (Sun Protection Factor) Dengan Menggunakan Spektrofotometri UV-VIS Pada Krim Pencerah Wajah Yang Mengandung Tabir Surya Yang Beredar Di Kota Bandung. *Prosiding Seminar Nasional Kimia UNJANI-HKI*: 14–23.
- Rowe, RC., et al. (2006). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 5th Ed, The Pharmaceutical Press, London : 550.
- Sayuti, NA. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Vol.5(2):74–82.
- Wang, TY., Li Q, Bi K Shun. (2018). Bioactive Flavonoids in Medicinal Plants: Structure, Activity and Biological Fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, Vol.13(1):12–23.
- Warnida, Husnul., Yullia, Sukawaty., dan Mega. (2015). Stabilitas dan Aktivitas Gel Ekstrak Bulbus Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* (Mill) Urb.) Sebagai Anti Acne. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, Vol.1(1) : 94 – 99.
- Wijaya, F., Fahrurroji, A., dan Riza, H. (2005). Formulasi dan Evaluasi Mikroemulgel Hesperidin dengan Campuran Asam Oleat, Tween 80, Propilen glikol dan Air. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. Vol.4(1): 1 – 11.
- Winarsi, H. (2007). *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: *Kanisius*. 90-189.
- Azhar Salma Fadhilah, Y Kiki Mulkiya, Kodir Reza Abdul. (2021). *Pengaruh Waktu Aging dan Metode Ekstraksi terhadap*
- Aktivitas Antioksidan Black Garlic yang Dibandingkan dengan Bawang Putih (Allium sativum L.)*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 16-23.