

**UJI EFEK IRITASI KULIT KRIM KOMBINASI EKSTRAK
JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) DAN BAWANG DAYAK
(*Eleutherine americana*) PADA KULIT KELINCI
(*Oryctolagus cuniculus*)**

**SKIN IRRITATION EFFECT OF EXTRACT
COMBINATION CREAM OF BLACK CUMIN (*Nigella
sativa*) AND DAYAK ONION (*Eleutherine americana*)
IN RABBIT SKIN (*Oryctolagus cuniculus*)**

SYAFRIAL ALIMIN

N011 18 1013



PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**UJI EFEK IRITASI KULIT KRIM KOMBINASI EKSTRAK JINTAN HITAM
(*Nigella sativa*) DAN BAWANG DAYAK (*Eleutherine americana*) PADA
KULIT KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)**

**SKIN IRRITATION EFFECT OF EXTRACT COMBINATION CREAM OF
BLACK CUMIN (*Nigella sativa*) AND DAYAK ONION (*Eleutherine
americana*) IN RABBIT SKIN (*Oryctolagus cuniculus*)**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

SYAFRIAL ALIMIN

N011 18 1013

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**UJI EFEK IRITASI KULIT KRIM KOMBINASI EKSTRAK JINTAN HITAM
(*Nigella sativa*) DAN BAWANG DAYAK (*Eleutherine americana*) PADA
KULIT KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)**

**SKIN IRRITATION EFFECT OF EXTRACT COMBINATION CREAM OF
BLACK CUMIN (*Nigella sativa*) AND DAYAK ONION (*Eleutherine
americana*) IN RABBIT SKIN (*Oryctolagus cuniculus*)**

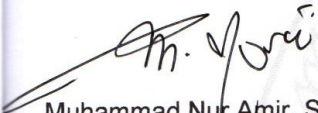
SYAFRIAL ALIMN

N011 18 1013


Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.

NIP. 19861111 201504 1 001


Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt.

NIP. 19610606 198803 2 002

Pada Tanggal, 10 Agustus 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

UJI EFEK IRITASI KULIT KRIM KOMBINASI EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) DAN BAWANG DAYAK (*Eleutherine americana*) PADA KULIT KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)

SKIN IRRITATION EFFECT OF EXTRACT COMBINATION CREAM OF BLACK CUMIN (*Nigella sativa*) AND DAYAK ONION (*Eleutherine americana*) IN RABBIT SKIN (*Oryctolagus cuniculus*)

Disusun dan diajukan oleh:


**SYAFRIAL ALIMIN
N011 18 1013**

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

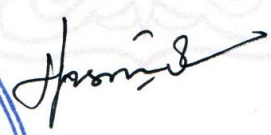
Pembimbing Pendamping,


Muhammad Nur Anir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111201504 1 001


Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt.
NIP. 19610606 198803 2 002

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin




Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Syafrial Alimin
Nim : N011 18 1013
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul Uji Efek Iritasi Kulit Krim Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dan Bawang Dayak (*Eleutherine americana*) pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Agustus 2022

Yang menyatakan,



Syafrial Alimin

ABSTRAK

SYAFRIAL ALIMIN. *Uji Efek Iritasi Kulit Krim Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dan Bawang Dayak (*Eleutherine americana*) pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)* (dibimbing oleh Muhammad Nur Amir dan Ermina Pakki).

Ekstrak jintan hitam dan bawang dayak memiliki aktivitas antioksidan dengan masing-masing nilai IC₅₀ sebesar 12.26 µg/mL dan 25.66 µg/mL. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek iritasi sediaan krim kombinasi ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dan bawang dayak (*Eleutherine americana*) pada kulit hewan coba kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Metode yang digunakan mengacu pada PerKBPOM, yaitu mengoleskan krim kombinasi ekstrak jintan hitam dan bawang dayak sebanyak 0,5 gram pada kulit kelinci. Sampel yang digunakan adalah formula krim dengan variasi konsentrasi emulgator phytocream® 4% (F1), 10% (F2) dan basis krim dari setiap formula. Hasil penelitian menunjukkan krim formula F1, F2 serta basis krim terbukti aman tanpa menunjukkan adanya efek iritasi pada kulit.

Kata Kunci : Antioksidan, bawang dayak, jintan hitam, iritasi akut dermal, kelinci, krim.

ABSTRACT

SYAFRIAL ALIMIN. *Skin Irritation Effect of Extract Combination Cream of Black Cumin (*Nigella sativa*) and Dayak Onion (*Eleutherine americana*) in Rabbit Skin (*Oryctolagus cuniculus*)* (supervised by Muhammad Nur Amir and Ermina Pakki)

Black cumin and dayak onion extract have antioxidant effect with IC₅₀ value of 12.26 µg/mL and 25.66 µg/mL each. This study aimed to determine the irritation effect of extract combination cream of black cumin (*Nigella sativa*) and dayak onion (*Eleutherine americana*) in rabbit skin (*Oryctolagus cuniculus*). Method that is used referred from PerKBPOM, which 0,5 gram of the extract combination cream of black cumin and dayak onion smeared in the rabbit skin. The sample used are the cream formula with variation of Phytocream® emulgator concentration namely 4% (F1), 10% (F2), and cream base of each formula. The result illustrated that cream formula of F1, F2, as well as cream base proven to be safe without showing irritation effect in the skin.

Keywords: Acute irritation of dermal, antioxidants, cream, black cumin, dayak onion, rabbit.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	
Error! Bookmark not defined.	
ABSTRAK	
vii	
ABSTRACT	
viii	
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Jintan Hitam	5
II.1.1 Klasifikasi Tumbuhan	5
II.1.2 Morfologi Tumbuhan	6
II.1.3 Kandungan Senyawa	6
II.1.4 Manfaat Tumbuhan	6

II.2 Bawang Dayak	7
II.2.1 Klasifikasi Tumbuhan	7
II.2.2 Morfologi Tumbuhan	8
II.2.3 Kandungan Senyawa	8
II.2.4 Manfaat Tumbuhan	8
II.3 Uraian Hewan Coba	9
II.4 Kulit	10
II.5 Dermatitis Kontak Iritan	13
II.6 Iritasi Primer	14
II.7 Metode Uji Iritasi Akut Dermal	14
II.8 Krim	16
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	17
II.2.1 Formula Sediaan	17
II.2.2 Uji Iritasi	18
III.3 Analisis Data	20
III.4 Pembahasan Hasil	20
III.5 Pengambilan Kesimpulan	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21

BAB V PENUTUP	21
V.1 Kesimpulan	22
V.2 Saran	22
DAFTAR PUSTAKA	23
LAMPIRAN	27

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formula Krim	17
2. Skor Derajat Edema	18
3. Skor Derajat Eritema	19
4. Skor Derajat Iritasi	19
5. Hasil Pengamatan Uji Iritasi	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. <i>Nigella sativa</i>	5
2. <i>Eleutherine americana</i>	7
3. <i>Oryctolagus cuniculus</i>	9
4. Struktur kulit	10
5. Epidermis	11
6. Krim formula F1, F2 dan basis	35
7. Aklimatisasi	35
8. Pencukuran Hewan Uji	35
9. Penempelan patch pada hewan uji	35

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara beriklim tropis karena letaknya yang berada pada garis khatulistiwa, hal ini membuat Indonesia lebih banyak mendapatkan sinar matahari. Sinar matahari mempunyai peran yang sangat penting bagi kehidupan makhluk hidup. Selain memberikan manfaat, sinar matahari juga dapat memberikan dampak negatif pada kesehatan kulit. Paparan sinar ultraviolet (UV) dari matahari yang berlebihan dapat memberikan efek negatif seperti eritema, pigmentasi dan fotosensitivitas, maupun efek jangka panjang berupa penuaan dini (Rahmawati *et al.*, 2018). Efek yang ditimbulkan oleh sinar UV tersebut dapat dicegah dengan menggunakan tabir surya. Tabir surya memiliki mekanisme kerja dengan menyerap maupun memantulkan sinar UV yang terpapar pada kulit (Amini *et al.*, 2020). Selain itu sinar UV menjadi sumber terbentuknya radikal bebas pada kulit. Radikal bebas dapat memutus elektron bebas dari lipid, protein dan DNA yang mengakibatkan kerusakan pada sel dan berujung pada terjadinya penuaan. Radikal bebas dapat dicegah dengan penggunaan antioksidan secara topikal (Fatmawaty *et al.*, 2016).

Tanaman jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman dari famili Ranunculaceae yang mengandung senyawa bioaktif seperti alkaloid, nigellamin, nigellisin, nigellone (Mehta *et al.*, 2008), dan berdasarkan

penelitian yang dilakukan oleh Kooti *et al.* (2016), jintan hitam terdiri dari senyawa antioksidan seperti timoquinon, carvacrol, t-anethole dan 4-terpineol. Menurut Mammad *et al.* (2017), jintan hitam memiliki aktivitas sebagai antioksidan dengan nilai IC₅₀ sebesar 12.26 µg/mL. Biji jintan hitam juga telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai tabir surya (Sudhir *et al.*, 2016).

Bawang dayak dengan nama latin *Eleutherine americana* yang berasal dari famili Iridaceae telah diketahui sebagai tanaman yang memiliki banyak manfaat dalam bidang kesehatan. Bawang dayak memiliki banyak kandungan senyawa metabolit sekunder seperti tannin, saponin, flavonoid, alkaloid, steroid, terpenoid, glikosida dan antrakuinon (Pratiwi *et al.*, 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Pakki *et al.*, (2016) ekstrak bawang dayak memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 25.66 µg/mL. Naspiah *et al.*, (2014) menyatakan, bahwa menurut Meisa (2012) bawang dayak memiliki aktivitas sebagai tabir surya.

Krim adalah sediaan semi padat berupa emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air yang mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai (Depkes RI, 2020). Krim termasuk sediaan topikal yang biasanya digunakan dengan tujuan lokal, keuntungan dari jenis sediaan ini adalah pengaplikasian yang mudah dilakukan, mudah menyebar pada kulit dan dan tidak lengket (Ansel, 2008). Krim memiliki kemungkinan untuk menyebabkan efek

samping pada kulit seperti iritasi primer, reaksi sensitasi, fotoalergi, dan fototoksisitas yang bisa berasal dari zat aktif atau dari bahan tambahan yang digunakan (Fatmawaty *et al.*, 2016). Iritasi dapat menimbulkan gejala seperti panas karena adanya dilatasi pembuluh darah pada daerah yang terpapar senyawa asing yang ditandai dengan munculnya kemerahan pada kulit (eritema) (Ernawati, 2013), selain itu dapat pula menyebabkan edema yang terjadi karena adanya akumulasi berlebihan cairan serosa (air dalam sel), jaringan atau rongga serosa (Toding and Zulkarnain, 2015). Krim yang telah diproduksi harus melalui serangkaian pengujian untuk memastikan keamanan dari sediaan (Zulfa *et al.*, 2018). Pada penelitian yang dilakukan oleh Ardhani *et al.*, (2019) krim ekstrak bawang dayak tidak menimbulkan iritasi primer pada kulit kelinci secara topikal.

Berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara *In Vivo*, uji iritasi adalah salah satu uji keamanan yang dilakukan untuk menentukan adanya efek iritasi pada kulit serta untuk menilai dan mengevaluasi karakteristik suatu zat apabila terpapar pada kulit. Uji ini dilakukan dengan *patch test* pada hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) berdasarkan prosedur *Draize* (Fatmawaty *et al.*, 2016).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk menguji efek iritasi kulit dari sediaan krim kombinasi ekstrak jintan

hitam (*Nigella sativa*) dan bawang dayak (*Eleutherine americana*) pada kulit kelinci (*Oryctolagus cuniculus*).

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah yang dapat ditarik adalah apakah sediaan krim kombinasi ekstrak jintan hitam dan bawang dayak menimbulkan efek iritasi pada kulit kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)?

I.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah sediaan krim kombinasi ekstrak jintan hitam dan bawang dayak dapat menimbulkan iritasi pada kulit hewan coba kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang ditandai dengan timbulnya edema dan eritema.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Jintan Hitam

II.1.1 Klasifikasi Tumbuhan

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Ordo	: Ranunculales
Famili	: Ranunculacea
Genus	: <i>Nigella</i>
Spesies	: <i>sativa</i> (Kooti <i>et al.</i> , 2016)



Gambar 1 *Nigella sativa* (Kooti *et al.*, 2016)

II.1.2 Morfologi Tumbuhan

Nigella sativa (*N. sativa*) merupakan tanaman tahunan yang termasuk ke dalam famili Ranunculaceae (Kooti *et al.*, 2016). *N. sativa* dapat tumbuh dengan ketinggian 20-90 cm, memiliki daun yang terbelah halus dengan ruas daun yang berjajar sempit hingga menyerupai benang (Ahmad *et al.*, 2013).

II.1.3 Kandungan Senyawa

Tanaman *N. sativa* mengandung senyawa seperti thymoquinone, thymohydroquinone, thymol, carvacrol, t-anethole, 4-terpineol (Ahmad *et al.*, 2013 ; Kooti *et al.*, 2016). Selain itu, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa *N. sativa* mengandung dua kelas alkaloid, yaitu alkaloid isoquinoline seperti nigellamine-N-oxide, dan alkaloid *pyrazole* seperti *nigellidine* dan *nigellicine* (Kooti *et al.*, 2016).

II.1.4 Manfaat Tumbuhan

Jintan Hitam adalah tumbuhan asli yang berasal dari negara-negara mediterania, ekstrak dari tumbuhan ini memiliki banyak manfaat bagi manusia, seperti antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antimikroba, antihelmentik, antikanker, diuretik, bronkodilator, immunostimulator, hepatoprotektor, renoprotektor, antidiare, antidiabetes (efek hipoglikemik), antihipertensi, spasmolitik, dan antioksidan (Santoso and Suryanto, 2017 ; Widjaja, 2020).

II.2 Bawang Dayak

II.2.1 Klasifikasi Tumbuhan

Kingdom	: Plantae
Kelas	: Equisetopsida
Ordo	: Asparagales
Famili	: Iridaceae
Genus	: <i>Eleutherine</i>
Spesies	: <i>Eleutherine bulbous</i>
Sinonim	: <i>Eleutherine americana</i> (Lubis, 2021)



Gambar 2 *Eleutherine americana* (Prayitno et al., 2018)

II.2.2 Morfologi Tumbuhan

Bawang dayak memiliki batang lunak dan berair, hidup sepanjang tahun, termasuk ke dalam umbi lapis dengan bentuk bulat yang dominan berwarna merah menyala, sisik pada bawang dayak sama dengan bawang merah dengan ukuran 20 cm hingga 30 cm. Tumbuhan ini memiliki daun sederhana yang berlipit sepanjang daunnya dengan panjang sekitar 25 cm (Lubis, 2021).

II.2.3 Kandungan Senyawa

Bawang dayak atau *Eleutherine americana* mengandung banyak metabolit sekunder seperti naftakuinon dan antrakuinon (Insanu *et al.*, 2014). Kemudian hasil penelitian lainnya menunjukkan bahwa bawang dayak mengandung alkaloid, steroid bebas, hidroksibenzoat, kuinon, antrakuinon, kumarin, flavonoid, kalkon, dan auron (Lubis, 2021).

II.2.4 Manfaat Tumbuhan

E.americana telah dijadikan sebagai salah satu sarana pengobatan tradisional pada berbagai kelompok masyarakat (Lubis, 2021). Tanaman ini memiliki berbagai manfaat antara lain seperti antiinflamasi, antikanker, antidiabetes, antimikroba, antihipertensi dan sebagai antioksidan (Prayitno *et al.*, 2018).

II.3 Uraian Hewan Coba

Kingdom	: Animalia
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Legomorpha
Famili	: Leporidae
Genus	: <i>Oryctogalus</i>
Spesies	: <i>Oryctogalus cuniculus</i> (Calasans-Maia <i>et al.</i> , 2009)



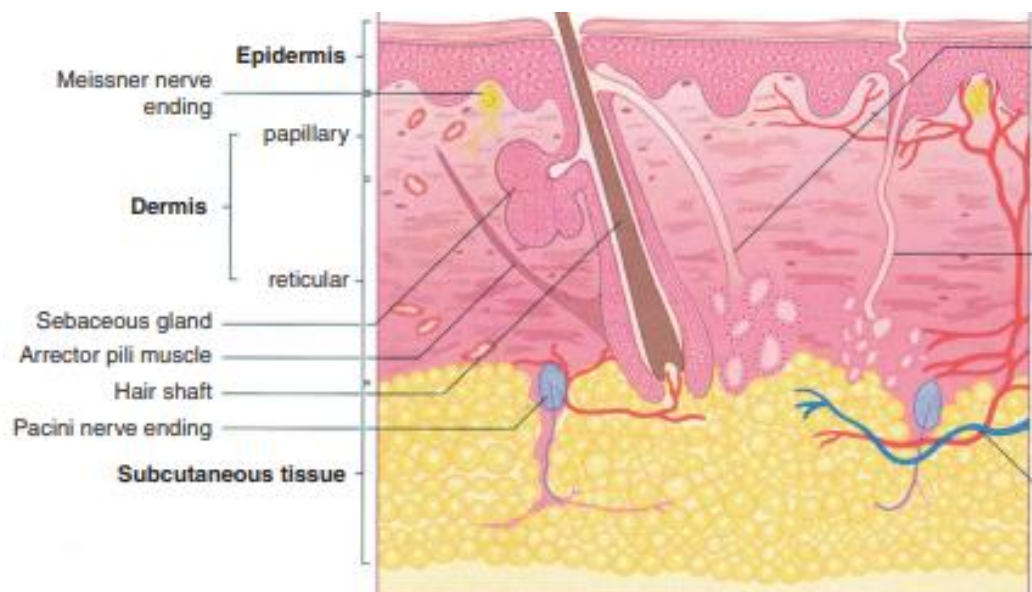
Gambar 3 *Oryctogalus cuniculus* (Fanatico, 2012)

Penelitian biomedis dengan menggunakan hewan direkomendasikan guna untuk menyempurnakan dan memvalidasi prosedur yang telah ada, mengembangkan hal baru dan memahami segala proses fisiologis maupun patologis, hal ini terjadi karena tidak adanya model *in vitro* yang mampu secara sempurna meniru kompleksitas dari organisme manusia. Salah satu hewan yang digunakan sebagai objek eksperimen adalah kelinci putih (*Oryctolagus cuniculus*) (Calasans-Maia *et al.*, 2009). Kelinci putih dijadikan sebagai hewan coba karena memiliki beberapa keuntungan seperti mudah ditangani dan diamati, memiliki siklus vital yang

relatif pendek (kehamilan, laktasi, dan pubertas) (Calasans-Maia *et al.*, 2009).

II.4 Kulit

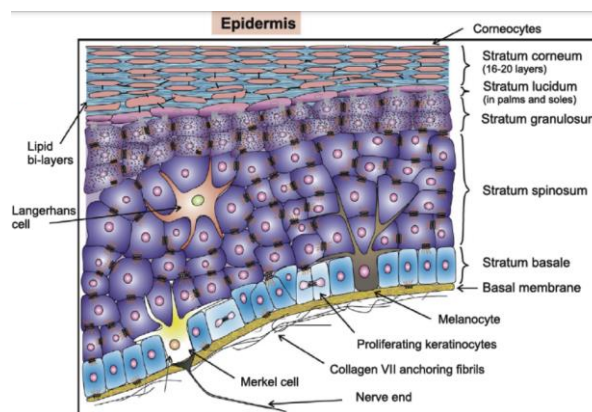
Kulit merupakan organ tubuh yang terbesar, dengan berat 15% dari total berat keseluruhan tubuh orang dewasa. Memiliki banyak fungsi penting seperti fungsi pelindung dari serangan fisik, kimia, dan biologis, dan mencegah tubuh agar tidak kehilangan secara berlebihan. Berdasarkan lapisannya kulit dibagi ke dalam tiga bagian, dimulai dari lapisan terluar epidermis, dermis, dan hipodermis (Kanitakis, 2002).



Gambar 4 Struktur Kulit (Kanitakis, 2002)

Epidermis adalah lapisan terluar dari kulit yang hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak memiliki pembuluh darah maupun *lymph*, karena hal itu seluruh nutrien dan oksigen berasal dari kapiler pada lapisan dermis (Kanitakis, 2002). Epidermis terdiri dari 4 sel utama yaitu keratinosit,

melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel. Keratinosit adalah sel terbanyak dengan jumlah 85%-95%. Sel ini merupakan sel epitel yang mengalami keratinisasi yang membentuk lapisan kedap air dan menjadi lapisan pelindung bagi tubuh. Keratinisasi terjadi selama 2 hingga 3 minggu dimulai dari proses proliferasi mitosis, diferensiasi, kematian sel, dan pengelupasan (deskuamasi). Sel ini menjadi sel induk untuk epitel di atasnya dan derivat kulit lain (Kalangi, 2014).



Gambar 5 Epidermis (Kalangi, 2014)

Melanosit menyusun 7-10% dari sel epidermis, memiliki ukuran kecil dengan cabang dendritik yang panjang dan tipis. Terletak pada sel di antara stratum basal dan sedikit rambut dalam dermis. Proses terbentuknya melanin terjadi pada melanosom yang merupakan salah satu bagian dari melanosit yang terdiri asam amino tirosin dan enzim tirosinase, dimana tirosin akan diubah menjadi melanin yang akan bertugas menjadi perisai dalam menahan radiasi UV (Kalangi, 2014).

Sel Langerhans dengan bentuk yang irregular, terletak pada keratinosit dan stratum spinosum. Sel ini memiliki peran penting dalam

respon imun pada kulit yaitu menjadi pembawa antigen yang akan merangsang terjadinya reaksi hipersensitivitas pada kulit. Sel Merkel, sel penyusun epidermis dengan jumlah yang paling sedikit. Sel ini berada di lapisan basal kulit tebal, folikel rambut dan membran mukosa pada mulut. Sel ini memiliki ukuran besar dengan cabang sitoplasma yang pendek. Sel Merkel menjadi mekano-reseptor atau reseptor rasa sentuh (Kalangi, 2014).

Dermis dengan ketebalan berkisar 2-5 mm yang terdiri dari serat kolagen yang berfungsi dalam memberi dukungan dan jaringan ikat yang elastis memberikan elastisitas dan fleksibilitas. Pada lapisan ini terdapat fibroblas yang menghasilkan komponen jaringan ikat, sel mast yang turut terlibat dalam respon imun dan inflamasi, serta melanosit yang berperan dalam produksi pigmen. Dermis tersusun atas jaringan vaskular yang luas yang berperan dalam mengatur suhu tubuh, sumber oksigen dan nutrisi untuk menghilangkan racun serta memfasilitasi dalam respon imun serta perbaikan luka. Jaringan subkutan (hipodermis) terdiri atas sel lemak yang tersusun sebagai lobulus dengan serat kolagen dan elastin yang saling terhubung. Berfungsi dalam insulasi panas dan pelindung dari adanya kejutan fisik, serta menyediakan penyimpanan energi yang tersedia apabila dibutuhkan (Krug, 2005).

II.5 Dermatitis Kontak Iritan

Dermatitis kontak iritan (*Irritant Contact Dermatitis/ICD*) adalah peradangan akut atau kronis yang terjadi pada kulit yang disebabkan oleh iritan. Iritan merupakan agen fisik maupun kimia yang mengakibatkan kerusakan pada sel ketika kontak dengan kulit dalam waktu yang lama atau pada konsentrasi tinggi. Deterjen, surfaktan, desinfektan, dan antiseptik menjadi penyebab umum terjadinya ICD. Dermatitis kontak iritan menyumbang 80% jumlah kasus untuk dermatitis kontak (Bains *et al.*, 2018).

ICD adalah sebuah reaksi kompleks yang melibatkan faktor genetik maupun lingkungan. Usia, jenis kelamin, dan adanya atopi dapat mempengaruhi kerentanan terhadap ICD. Selain faktor intrinsik tersebut, sifat iritan, jumlah paparan, konsentrasi, durasi dan pengulangan menjadi faktor yang dipertimbangkan dalam evaluasi ICD (Bains *et al.*, 2018). ICD dapat dilihat dari adanya cedera pada sel epidermis kulit, hal ini terjadi karena adanya efek toksik iritan terhadap keratinosit epidermis yang mengakibatkan gangguan pada sawar kulit (Fartasch *et al.*, 1998). Pasien yang terkena ICD pada umumnya memiliki onset gejala beberapa menit hingga beberapa jam setelah terpapar oleh iritan. Ruam akan terbentuk di area yang terpapar dan biasanya ditandai dengan adanya rasa sakit, terbakar atau menyengat (Bains *et al.*, 2018).

II.6 Iritasi Primer

Iritasi primer adalah reaksi yang ditunjukkan oleh kulit karena adanya kontak terhadap bahan kimia seperti alkali kuat, asam, pelarut, dan detergen. Iritasi dapat dinilai tingkat keparahannya dari adanya hiperemia, edema, vesikulasi hingga ulserasi (korosi). Iritasi primer akan terlihat di area terjadinya kontak dengan iritan dan pada umumnya pada kontak pertama (Lee *et al.*, 2018). Iritan dapat menyebabkan iritasi pada kulit berbeda-beda tergantung pada sifat dan dosis dari iritan. Beberapa misalnya membengkak atau mendenaturasi protein, menyebabkan kerusakan pada keratinosit atau menembus dan mencapai dermis, dan melepaskan mediator inflamasi di sana. Namun bagaimanapun mekanismenya, hal tersebut akan mengganggu sawar kulit dengan menyebabkan kerusakan pada sel epidermis. Respon inflamasi terjadi mengikuti sekresi sitokin dan kemokin oleh keratinosit (John *et al.*, 2020).

II.7 Metode Uji Iritasi Akut Dermal

Metode yang sering digunakan dalam uji iritasi adalah uji iritasi kulit *Draize*. Metode telah digunakan sejak diperkenalkan pada tahun 1944. Tes ini memiliki keuntungan yaitu pembacaan sederhana dari respon inflamasi yang dihasilkan dari reaksi terhadap trauma jaringan/rangsangan toksik yang disebabkan oleh iritan. Kerusakan sel dan jaringan yang terlokalisasi akan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi. Respon inflamasi akan mengarah pada fenomena yang dapat diamati secara langsung seperti pembengkakan kulit lokal (edema - karena peningkatan

permeabilitas pembuluh darah untuk memfasilitasi diapedesis/ekstravasasi sel imun ke dalam institium) dan kemerahan (eritema - karena peningkatan diameter pembuluh darah) (Griesinger *et al.*, 2009).

Uji Iritasi akut dermal merupakan uji yang menggunakan hewan (kelinci albino) yang bertujuan untuk mendeteksi adanya efek toksik yang muncul setelah dilakukan pemaparan sediaan uji pada dermal selama 3 menit hingga 4 jam. Hasil uji dievaluasi berdasarkan kriteria bahaya dari *Globally Harmonised System (GHS) for The Classification of Chemical*. Penilaian berdasarkan kriteria tersebut digunakan terutama untuk sediaan uji yang dinilai berbahaya atau toksik. Namun apabila sediaan uji telah diketahui memiliki pH yang ekstrim ($\text{pH} \leq 2$ atau $\geq 11,5$), maka sediaan tersebut tidak boleh diujikan pada hewan uji. Selain pengkategorian menurut GHS dapat dilakukan penilaian sediaan uji yang menyebabkan reaksi kulit dengan ISO 10993-10, umumnya untuk sediaan uji yang berupa obat-obatan atau kosmetik (BPOM, 2014).

Prinsip dari uji ini adalah pemaparan sediaan uji dosis tunggal pada kulit hewan uji dan area kulit yang tidak diberi sediaan berperan sebagai kontrol. Derajat iritasi dinilai berdasarkan interval waktu tertentu yaitu pada jam ke-1, 24, 48, dan 72 setelah pemaparan dilakukan. Apabila terdapat hewan yang menunjukkan adanya gejala kesakitan yang parah maka hewan uji tersebut harus dikorbankan sesuai dengan prosedur pemusnahan hewan. Uji iritasi ini bertujuan untuk menentukan adanya

efek iritasi sediaan uji pada kulit hewan, dan menilai serta mengevaluasi karakteristik suatu zat apabila terpapar pada kulit (BPOM, 2014).

II.8 Krim

Krim adalah salah satu sediaan yang berbentuk emulsi, yang mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam basis yang sesuai. Krim merupakan emulsi setengah padat dengan tipe air dalam minyak atau air dalam minyak yang umumnya digunakan sebagai emolien (pelembab) atau untuk pemakaian obat pada kulit. Krim mengandung air tidak kurang dari 60. Pada pembuatan krim dibutuhkan bahan yang disebut dengan zat pengemulsi, biasanya berupa surfaktan anionik, kationik dan nonionik (Elmitra, 2017).

Krim pada umumnya memiliki sifat dapat melekat pada permukaan tempat pemakaian dalam rentang waktu yang cukup lama sebelum dicuci atau dihilangkan. Krim akan terganggu kestabilannya jika sistem campurannya terganggu, khususnya apabila terjadi perubahan suhu dan perubahan komposisi yang disebabkan oleh adanya perubahan salah satu fase secara berlebihan. Emulsi yang digunakan sebagai obat luar biasanya memiliki tipe emulsi air dalam minyak (a/m) atau minyak dalam air (m/a), pemilihan tipe emulsi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti sifat dari zat terapeutik yang ada dalam emulsi. Emulsi a/m lebih lembut pada kulit, karena mencegah kulit mengering dan tidak mudah hilang karena terkena air. Sedangkan apabila ingin mudah dihilangkan dari kulit, maka harus dipilih emulsi dengan tipe minyak dalam air (Elmitra, 2017).