

Quercetin-Lesitin Kompleks dalam *In Situ* Vaginal Gel Sebagai Peningkat Terapi Kanker Serviks

Muli Sukmawaty*, Djuniasti Karim, R. Ardian Priyambodo, Dwi Rachmawaty Daswi, Arisanty

Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan, Makassar

Sitasi: Sukmawaty, M., Karim, D., & Priyambodo, R. A., Daswi, D. R., & Arisanty. (2025). Quercetin-Lesitin Kompleks dalam *In Situ* Vaginal Gel sebagai Peningkat Terapi Kanker Serviks. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 11(1), 132–142.
<https://doi.org/10.35311/jmpi.v11i1.698>

Submitted: 16 November 2024

Accepted: 15 Mei 2025

Published: 10 Juni 2025

*Penulis Korespondensi:

Muli Sukmawaty

Email:

mulisukmawaty@poltekkesmks.ac.id



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Secara global kanker serviks menduduki posisi kedua tertinggi di dunia dari seluruh kanker yang menyerang perempuan. Quercetin (QC) merupakan flavonoid yang telah terbukti memiliki efek antiproliferasi dan sitotoksik. QC tergolong BCS kelas II dengan permeabilitas tinggi namun kelarutan rendah sehingga sulit mencapai bioavailabilitas yang tinggi. Kompleksasi antara lipid dan zat aktif diketahui dapat meningkatkan kelarutan zat aktif. Penelitian ini bertujuan meningkatkan kelarutan QC yang selanjutnya dimasukkan dalam formula *in situ* gel vagina untuk meningkatkan efektivitas terapi kanker serviks. Quercetin-Lecitin Kompleks (QC-LK) dibuat dalam 13 formula menggunakan *Central Composite Design* (CCD) aplikasi Design-Expert®. Formula optimum selanjutnya dibuat *in situ* gel vagina menggunakan Poloxamer (PX) dan HPMC. Karakteristik gel ditentukan dengan penentuan suhu gelasi, daya lekat, uji permeasi retensi secara *ex vivo* dan uji MTT secara *in vitro* pada sel HeLa. Formula 4 dengan perbandingan polimer 1:5 dipilih sebagai formula optimum yang mampu melarutkan QC sejumlah $0,44 \pm 0,15$ mg/mL dengan efisiensi penyerapan sebesar 95,8% yang berbeda signifikan dengan QC murni ($p < 0,05$). Formula *in situ* gel berhasil menahan QC sebanyak $3,3 \pm 0,22$ mg/mL pada membran mukosa. Hasil uji MTT menunjukkan IC_{50} sediaan QC-LK sebesar $18,42 \pm 2,13$ dengan persentase viabilitas sebesar $3,48 \pm 0,42\%$.

Kata Kunci : Quercetin, Lesitin, *In Situ* Gel, Kanker Serviks

ABSTRACT

Globally, cervical cancer is the second highest of all cancers affecting women. Quercetin (QC) is a flavonoid that has been shown to have antiproliferative and cytotoxic effects. QC is classified as BCS class II with high permeability but low solubility making it difficult to achieve high bioavailability. Complexation between lipids and active substances is known to increase the solubility of active substances. This study aims to increase the solubility of QC which is then included in the vaginal gel *in situ* formula to increase the effectiveness of cervical cancer therapy. Quercetin-Lecithin Complex (QC-LK) was prepared in 13 formulas using Central Composite Design (CCD) Design-Expert® application. The optimum formula was then made *in situ* vaginal gel using Poloxamer (PX) and HPMC. Gel characteristics were determined by gelation temperature, adhesion, *ex vivo* retention permeation test and *in vitro* MTT test on HeLa cells. Formula 4 with a polymer ratio of 1:5 was chosen as the optimum formula that was able to dissolve QC in the amount of 0.44 ± 0.15 mg/mL with an absorption efficiency of 95.8% which was significantly different from pure QC ($p < 0.05$). The *in situ* gel formula successfully retained QC of 3.3 ± 0.22 mg/mL on the mucous membrane. MTT assay results showed the IC_{50} of QC-LK preparation was 18.42 ± 2.13 with a viability percentage of $3.48 \pm 0.42\%$.

Keywords : Quercetin, Lecithin, *In situ* Gel, Cervical Cancer

PENDAHULUAN

Penyakit kanker menjadi penyakit non infeksi penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskuler. Menurut data dari WHO pada tahun 2013 setiap tahunnya insiden penyakit kanker terus meningkat dari 12,7 juta pada tahun 2008 lalu meningkat hingga 14,1 juta pada tahun 2012. Diperkirakan pada tahun 2023 angka kejadian kanker serviks di Amerika Serikat mencapai 13.960 dan sekitar 4.310 akan mengalami kematian (American Cancer Society, 2023).

Data Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kemenkes RI tahun 2024 menunjukkan bahwa kanker serviks menempati peringkat kedua

setelah kanker payudara dengan 31.236 kasus. Selain itu, kanker serviks memiliki angka mortalitas yang tinggi sebesar 21.003, atau 19,1% dari seluruh kematian akibat kanker (Kementerian Kesehatan RI, 2024). Kanker serviks adalah sekelompok sel abnormal yang menyerang sel-sel pada mulut rahim. Kanker serviks umumnya menyerang wanita usia subur. Berbagai upaya pengobatan telah dikembangkan untuk mencegah peningkatan angka kematian termasuk pengembangan bahan alam yang memiliki potensi adekuat sebagai sitotoksik.

Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) merupakan flavonoid yang melimpah ruah di alam khususnya Indonesia. Beberapa penelitian telah

membuktikan manfaat QC sebagai anitoksidan, antiinflamasi, antibakteri, antivirus, dapat menurunkan kadar gula darah sehingga efektif digunakan pada penderita diabetes mellitus dan memiliki efek sitotoksik dan antiproliferasi (Das *et al.*, 2012; Dueñas *et al.*, 2010; Kleemann *et al.*, 2011; Nitra Nuengchamnong *et al.*, 2004). Namun sayangnya QC memiliki sifat kelarutan yang rendah dalam air yaitu 0,17 -7 µg/mL. Sifat kelarutan suatu obat akan mempengaruhi laju disolusi serta menentukan bioavailabilitas obat tersebut. Obat yang bersifat lipofilik seringkali memiliki laju disolusi yang rendah.

Laju disolusi rendah mengakibatkan bioavailabilitas yang rendah pula sehingga efek farmakologi obat tidak maksimal. Obat dengan sifat lipofilik menjadi hambatan dalam pengembangannya. Beberapa metode telah digunakan oleh peneliti sebelumnya sebagai upaya meningkatkan kelarutan QC dalam bentuk mikropartikel, nanopartikel, liposom dan dispersi padat dan fitosom.

Fitosom adalah metode pembentukan kompleks antara senyawa aktif bahan alam dengan fosfolipid salah satunya adalah metode kompleksasi dengan fosfolipid. Lecitin adalah salah satu fosfolipid yang telah terbukti dapat meningkatkan kelarutan zat aktif (Sukmawaty *et al.*, 2023; Vijayakumar *et al.*, 2017).

Lecitin memiliki struktur hidrofilik-hidrofobik yang dapat meningkatkan kelarutan senyawa-senyawa hidrofobik seperti QC dan mempercepat pelepasan obat dari matrix. (Kathpalia *et al.*, 2019). Metode ini banyak digunakan dengan pertimbangan pengerjaan yang lebih sederhana dan sifat fosfolipid yang biokompatibel, *biodegradable* dan minim potensi toksik (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan QC yang akan ditujukan untuk penanganan terapi kanker serviks. Perubahan sifat fisika dan kimia QC akan meningkatkan laju disolusi serta bioavailabilitas QC. Selanjutnya QC dalam bentuk lipid kompleks (QC-LK) akan diformulasikan ke dalam bentuk *in situ* vagina gel. Gel *in situ* merupakan salah satu inovasi sistem penghantaran obat dengan karakteristik yang unik. Sistem *in situ* memungkinkan perubahan bentuk *sol to gel* oleh beberapa faktor seperti pH dan suhu. Bentuk awal sediaan berupa cairan memudahkan saat diaplikasikan dan perubahan bentuk menjadi gel memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol dan berkepanjangan (Garg *et al.*, 2024)

Penggunaan sediaan topikal konvensional seperti salep, krim memiliki banyak kekurangan diantaranya durasi retensi sediaan pada mukosa vagina yang singkat akibat mekanisme pencucian alami oleh cairan vagina (Mohammed *et al.*, 2016). Bentuk gel terdiri dari fase padat yang terdispersi pada fase cairnya. Bentuk gel disenangi dibanding sediaan topikal lain karena penggunaannya yang mudah dan sensasi rasa dingin saat kontak dengan mukosa (Fenny & Safitri, 2021). Sediaan *in situ* gel akan memungkinkan waktu kontak sediaan lebih lama pada membran mukosa vagina sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Quercetin dari MarkHerb Indonesia CAS 117-39-5 (98% kemurnian), Leciva-S95® dari VAV Lipid Ltd, Methanol dari Merck, HPM, Poloxamer 188 dan Poloxamer 407 dari Xi'an International Healthcare Factory Co., Ltd. Povidone iodine, Waterone® dan cairan vagina buatan yang telah dimodifikasi.

Pembuatan dan Optimasi Quercetin-Lecitin Kompleks (QC-LK)

1. Pembuatan QC-LK

Pembuatan QC-LK dengan menggunakan *Central Composite Design* (CCD) Aplikasi Design-Expert® (versi 13, Stat-Ease, Inc. 2021 East Hennepin Ave., perangkat lunak Suite 480) untuk mengoptimasi formula terbaik dalam pembuatan mikropartikel. Terdapat 13 formula seperti yang tersaji pada tabel 1 dengan berbagai perbandingan lecitin (X1) pada range 1-5 dan kecepatan pengadukan (X2) dalam range 500-1500 rpm.

Rentang perbandingan dan kecepatan pengadukan berdasarkan hasil beberapa penelitian sebelumnya (Ikra *et al.*, 2020; Permana *et al.*, 2020). Variabel dependen yang digunakan adalah kelarutan QC (Y1) dan persentase efisiensi penyerapan (Y2). Pembuatan QC-LK menggunakan metode pelarutan penguapan dengan menggunakan methanol sebagai pelarut.

Model matematika yang digunakan dipilih berdasarkan kecocokan nilai statistik yang meliputi: *F-value*, *predicted and adjusted R-squared values*, and *adequate precision*. Data kemudian dikonfirmasi signifikansi secara statistik menggunakan model Anova dengan *p-value* < 0,05 yang menandakan bahwa nilainya signifikan.

2. Optimasi QC-LK

Penentuan formula optimum berdasarkan hasil olah data yang merujuk pada 1 formula dipilih dengan mengolah data kelarutan dan efisiensi

penjerapan QC dalam QC-LK. Penentuan kelarutan QC dengan analisis menggunakan spektrofotometri

UV-visible pada panjang gelombang maksimum 435nm.

Tabel 1. Formulasi QC-LK

Formula	Perbandingan QC:Lecitin (X1)	Kecepatan Pengadukan (rpm) (X2)
1	1:3	1000
2	1:1	1500
3	1:3	292,893
4	1:5	500
5	1:1	500
6	1:3	1000
7	1:3	1000
8	1:5	1500
9	1: 0,17	1000
10	1: 3	1000
11	1: 5,83	1000
12	1: 3	1707,11
13	1: 3	1000

Pembuatan *In situ* Vagina Gel

Formula optimum QC-LK yang dipilih selanjutnya dimasukkan kedalam basis *in situ* vagina gel dengan menggunakan poloxamer 188, poloxamer 407 dan HPMC masing-masing dengan perbandingan 15:5:0,5. Pembuatan gel dengan cara melarutkan polimer poloxamer 188 dan 407 menggunakan air destilat dengan teknik *cold method* pada suhu 4°C sampai 8°C. Pencampuran dengan teknik *cold method* dipilih dengan pertimbangan sifat poloxamer yang akan mengental pada suhu tinggi. Campuran poloxamer 188 dan 407 diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer*, lalu ditambahkan HPMC dan didiamkan selama 24 jam dalam lemari pendingin. Sebanyak 6.000 mg formula optimum QC-LK yang setara dengan 1% b/v Quercetin murni ditambahkan ke dalam campuran polimer dengan teknik pengadukan yang cepat (Rençber *et al.*, 2017).

Karakterisasi *In situ* Vagina Gel

1. Penyiapan sampel biologis vagina

Vagina babi diperoleh dari rumah potong hewan kota Makassar. Vagina babi disimpan di dalam lemari pembeku sampai dengan waktu yang akan digunakan. Penyimpanan vagina dalam kotak pendingin saat proses pemindahan vagina segar dari rumah potong hewan ke laboratorium. Vagina babi dipotong dengan ukuran 2x2 cm ditempatkan pada dasar cawan petri lalu dibasahi dengan cairan vagina buatan sebanyak 5 mL (Cazorla-Luna *et al.*, 2020). Teknik pemotongan vagina dengan metode sayatan longitudinal dan bagian depan (vagina ekor) dipotong. Mukosa vagina didisinfektan dengan larutan chlorin 0,5% dan etanol 70% (Sukartini & Sunarno, 2009).

2. Pembuatan cairan vagina buatan

Cairan buatan vagina disiapkan dengan membuat campuran 1 L yang terdiri dari NaCl 3,51 gram, KOH 1,40 gram, Ca(OH)₂ 0,222 gram, serum albumin sapi 0,018, asam laktat 2,0 gram, asam asetat 1,0 gram, gliserol 0,16 gram, urea 0,4 gram dan glukosa 5,0 gram. Seluruh bahan dicampur dan pH dicukupkan hingga 4,2 dengan menggunakan HCl. Cairan buatan vagina ini telah dikembangkan sedemikian rupa hingga menyerupai cairan vagina yang sebenarnya (Owen & Katz, 1999).

3. Penentuan suhu gelasi

Suhu gelasi ditentukan menggunakan metode tabung terbalik. Sebanyak 2 mL dari masing-masing gel dimasukkan dalam botol vial lalu selanjutnya botol vial dimasukkan ke dalam beaker gelas yang berisi air dengan suhu 25°C. Suhu air ditingkatkan secara perlahan, setiap kenaikan suhu 1°C dilakukan pengamatan secara visual terhadap perubahan konsistensi gel. Suhu gelasi dicatat ketika kekentalan gel meningkat dan tidak ada cairan kental yang mengalir ketika botol vial dibalik 180°. Penentuan suhu gelasi dilakukan setelah gel melalui proses uji stabilitas dipercepat untuk melihat pengaruh penyimpanan terhadap perubahan konsistensi gel (Mirza *et al.*, 2013; Sukmawaty *et al.*, 2023).

4. Evaluasi pH

pH gel diukur menggunakan alat pH meter yang telah terkalibrasi pada suhu ruang penyimpanan yaitu 4°C (Karl Kolb, Dreieich, Germany) dan dengan replikasi sebanyak 3 kali (n=3).

5. Evaluasi viskositas

Viskositas gel thermosensitif mukoadhesif diukur dengan menggunakan alat viskometer Brookfield dengan ukuran spindle 34. Sebanyak 50 g sampel gel disiapkan dalam gelas beaker, rotor silinder (*spindle*) diputar pada suhu 25°C dengan rata-rata kecepatan dari 10 hingga 100 rpm (Botros et al., 2020). Viskositas gel diukur dalam tiga suhu berbeda yaitu suhu penyimpanan gel (4°C), suhu ruang (25°C) dan suhu normal vagina (37°C) (Permana et al., 2021).

6. Uji permeasi

Metode yang dikembangkan oleh (Mirza et al., 2016), yang telah dimodifikasi digunakan untuk melakukan pengujian permeasi secara *ex vivo*. Metode ini menggunakan difusi sel Franz berdiameter 2,5 cm². Mukosa vagina babi yang telah dicuci diletakkan di antara bagian donor dan bagian reseptor sel difusi Franz.

Sebanyak 28 mL cairan vagina buatan dengan pH 4,5 dimasukkan ke dalam kompartemen reseptor. Suhu dipertahankan pada 37±0,5°C dan diaduk dengan *magnetic stirrer* pada kecepatan 100 rpm. Gel dituangkan pada permukaan mukosa vagina sebanyak 1 mL. Sampel diambil sebanyak 1 mL pada interval 0,5,1,2,3,4,5,6,7, dan 8 jam, dan cairan diganti dengan media yang sama untuk mempertahankan *sink condition*. Absorbansi sampel diukur pada panjang gelombang 435 nm.

7. Uji retensi

Metode yang telah dimodifikasi digunakan untuk melakukan pengujian retensi. Setelah vagina babi dikeluarkan dari sel difusi Franz pada pengujian permeasi sebelumnya, selanjutnya pelarut methanol digunakan untuk mengekstraksi QC dari mukosa vagina dilanjutkan dengan disonikasi selama tiga puluh menit dan sentrifugasi selama lima belas menit dengan kecepatan 5000 rpm. Serapan supernatan diukur dengan panjang gelombang 435 nm (Abdellatif et al., 2020).

Uji MTT Secara *In Vitro*

Pengujian dilakukan dengan menggunakan protokol standar untuk memeriksa persentase viabilitas sel setelah pengobatan QC-LK pada sel HeLa. Sel dilapisi pada kepadatan 5x10³ dalam 96-well plate dan dibiarkan mengendap semalaman. Berbagai konsentrasi QC-LK, 125µM, 62,5µM, 31,25µM, 15,6µM dan 7,8µM, diberikan untuk jangka waktu 24 jam (Hafeez et al., 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi QC-LK

Pengaruh variable independen yaitu perbandingan QC : Lecitin dan kecepatan pengadukan (rpm) terhadap variabel dependen kelarutan. Pada

penelitian ini berhasil membuktikan metode kompleksasi dengan lipid meningkatkan kelarutan QC. Dari 13 formula yang berjalan secara simultan dapat dilihat pada sebaran kelarutan pada Tabel 2 peningkatan kelarutan QC pada rentang 0,02-0,397 mg/mL.

Kelarutan tertinggi dihasilkan pada formula 4 yaitu dengan perbandingan QC:Lecitin masing-masing 1:5. Kedua variabel independent memiliki dampak pada kelarutan secara simultan yang dapat ditampilkan pada permukaan tiga dimensi pada gambar 1A. Bentuk lengkung X₁X₂ menunjukkan interaksi yang kuat dalam mempengaruhi kelarutan. Dapat dilihat intensitas perubahan zona warna merah yang menunjukkan peningkatan jumlah lecitin dan kecepatan pengadukan yang mempengaruhi kelarutan.

Perubahan warna pada grafik 3D menunjukkan parameter maksimum dan minimum serta pengaruh perlakuan yang signifikan terhadap respon. Warna yang semakin mendekati merah menunjukkan hasil maksimum begitupula sebaliknya *countur* warna biru mengartikan respon memberikan hasil minimum (Mudjahid et al., 2022; Wiwit Mariana et al., 2018).

Gambar 1B menggambarkan pengaruh konsentrasi lecitin dan kecepatan pengadukan terhadap kelarutan. Dapat dilihat konsentrasi lecitin yang semakin tinggi menunjukkan warna kuning apabila konsentrasi lecitin terus ditingkatkan akan menghasilkan area berwarna merah atau kelarutan yang semakin tinggi.

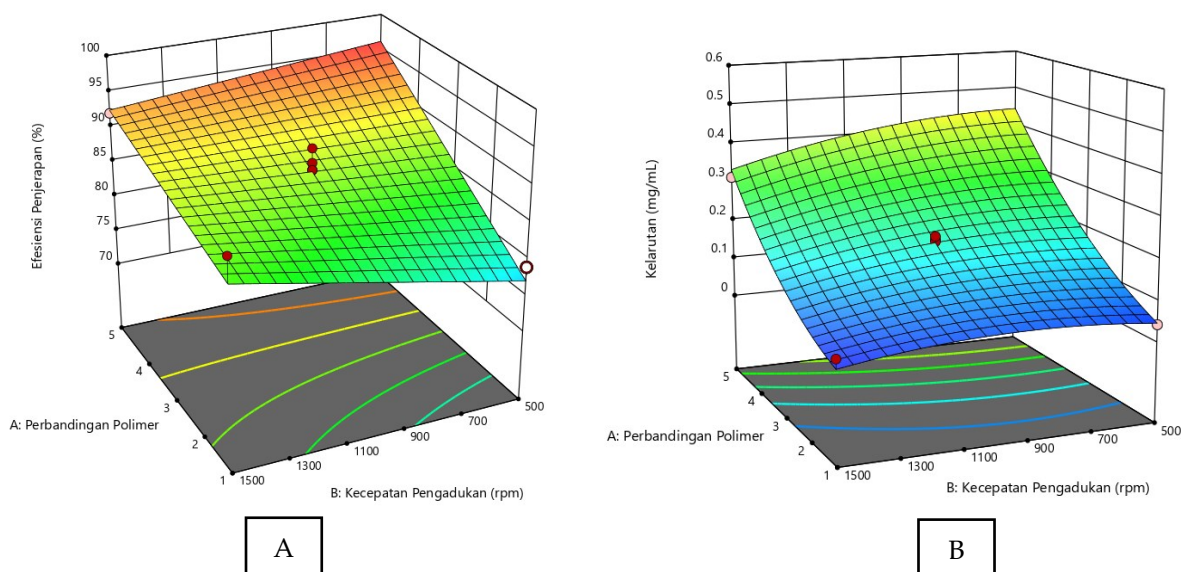
Penentuan efisiensi penyerapan bertujuan untuk mengukur berapa banyak zat aktif yang dapat terjerap di dalam polimer. Semakin tinggi nilai penyerapan maka semakin baik suatu polimer dalam melindungi zat aktif, hal ini akan mendukung peningkatan bioavailabilitas zat aktif. Pada design formula yang berjalan, formula 4 dengan perbandingan QC:LK masing-masing 1:5 dengan kecepatan pengadukan 500 rpm dipilih sebagai formula optimum dengan hasil penyerapan sebesar 95,8 % yang tidak berbeda signifikan formula 8 dengan perbandingan polimer sama tetapi berbeda kecepatan pengadukan (*p*<0.05). Peningkatan konsentrasi polimer akan meningkatkan viskositas fase organik, yang meningkatkan resistensi difusi terhadap molekul obat dari fase organik ke fase air, sehingga menjebak lebih banyak obat. Penelitian sebelumnya telah melaporkan fenomena ini untuk obat-obatan hidrofobik, yang menunjukkan bahwa interaksi yang baik antara bahan aktif dengan larutan polimer mengarah ke tingkat efisiensi penyerapan obat yang lebih tinggi (Mudjahid et al., 2023). Gambar

1A menunjukkan semakin tinggi konsentrasi lecitin menghasilkan efisiensi penjerapan paling tinggi, namun kecepatan pengadukan tidak memberi pengaruh signifikan terhadap peningkatan efisiensi

penjerapan ini, terlihat pada grafik efisiensi penjerapan maksimal diperoleh dengan kecepatan pengadukan 500 rpm.

Tabel 2. Hasil Optimasi QC-LK. Data dalam rata-rata, n=3 dan SD±

Formula	Perbandingan Polimer (X1)	Kecepatan Pengadukan (rpm) (X2)	Kelarutan (mg/mL)	Efisiensi Penjerapan (%)
1	3	1000	0,179	88,2
2	1	1500	0,05	89,0
3	3	292,893	0,214	87,2
4*	5	500	0,397	95,8
5	1	500	0,042	79,8
6	3	1000	0,198	90,1
7	3	1000	0,206	89,6
8	5	1500	0,312	92,5
9	0,17	1000	0,02	72,5
10	3	1000	0,174	88,9
11	5,83	1000	0,578	94,1
12	3	1707,11	0,083	88,2
13	3	1000	0,193	88



Gambar 1. Gambar 3D pengaruh faktor independent (Perbandingan polimer dan kecepatan pengadukan) terhadap :
Kelarutan (A) dan Efisiensi Penjerapan (B)

Karakteristik *In situ* Vagina Gel

1. Suhu gelasi

Penentuan suhu gelasi dilakukan untuk mengetahui suhu perubahan bentuk cair ke gel (*sol to gel*). Hasil pengukuran suhu gelasi dapat dilihat pada gambar 2A yang menyajikan data suhu gelasi sebelum dan setelah gel diencerkan. Pengenceran bertujuan untuk melihat konsistensi gel saat berada di dalam vagina, pengenceran menggunakan cairan buatan vagina pada suhu yang dipertahankan 37°C agar sedemikian sama dengan kondisi alami vagina, hasil pengujian menunjukkan perubahan suhu gelasi

pada 37,16°C ±0,25, hal ini menunjukkan sediaan tetap dapat membentuk gel setelah diaplikasikan meskipun terjadi kontak dengan cairan vagina.

Berdasarkan hasil uji secara statistik tidak ada perbedaan signifikan pada suhu transisi *sol-gel* baik yang diencerkan maupun tidak diencerkan, sehingga dapat disimpulkan proses pembilasan alami pada vagina tidak mempengaruhi konsistensi gel saat dalam vagina ($p>0.05$). Poloxamer merupakan polimer yang tersusun atas 3 blok yaitu polyethilenoxide (PEO) yang bersifat hidrofilik yang

diapit oleh 2 blok polypropylenoxide (PPO) yang bersifat hidrofobik.

Peningkatan konsentrasi poloxamer yang diatas nilai *Critical Micelle Concentration* (CMC) akan menginduksi proses ikatan antara PPO dalam poloxamer (Dumortier et al., 2006). Selanjutnya bila konsentrasi poloxamer terus ditingkatkan hingga melewati nilai *Critical Gel Concentration* (CGC) atau terjadi peningkatan suhu diatas nilai *Critical Gel Temperature* (CGT) maka bentuk misel akan berubah menjadi gel, hal ini diakibatkan oleh terlepasnya ikatan hydrogen antara pelarut air dan PEO yang bersifat hidrofilik (Dumortier et al., 2006; Saski & Shah, 1965). Berdasarkan sifat poloxamer tersebut maka dapat disimpulkan perubahan sol to gel G3 diakibatkan banyaknya ikatan antara PPO yang terbentuk. Setelah uji stabilitas dipercepat pada suhu penyimpanan lemari pendingin (4°C) dan suhu ruang (25°C) selama 10 siklus menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada suhu gelasi gel sebesar 36,76 °C $\pm$ 0,32 dibanding sebelum pengujian ($p > 0.05$).

2. Pengukuran pH gel

Hasil pengukuran pH seluruh formula berada pada rentang pH normal vagina yaitu 3,8. pH gel mengalami perubahan signifikan setelah dilakukan pengujian stabilitas dipercepat namun tetap berada pada rentang pH normal vagina ($p < 0.05$). Sebelum uji stabilitas pH gel menunjukkan 3,83 $\pm$ 0,05 dan setelah uji dipercepat gel mengalmi perubahan yang cukup signifikan yaitu 4,45 $\pm$ 0,049.

Perubahan pH ini terjadi akibat suhu dan kelembaban dibuat ekstrim pada setiap siklus. Setiap siklus terdiri dari 24 jam pertama pada suhu 4°C dan 24 jam berikutnya pada suhu 37°C dan kelembapan 75%. Pengujian stabilitas dipercepat ini dilakukan

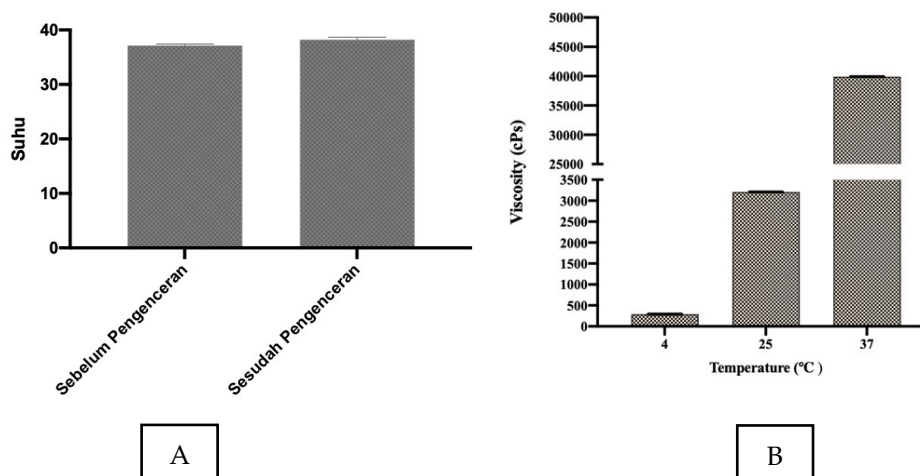
selama 10 siklus. Suasana asam pada vagina terbentuk dari hasil metabolisme *Lactobacillus* dan bakteri probiotik lain yang mengubah glikogen pada vagina menjadi glukosa dan maltosa yang selanjutnya berubah menjadi asam laktat.

Hal inilah yang mempertahankan suasana asam pada vagina (Wirantari & Hidayati, 2018). Pengujian ini membuktikan bahwa gel dapat diterima oleh vagina tanpa mempengaruhi kondisi alami vagina serta tidak berpotensi menyebabkan iritasi.

3. Uji viskositas

Viskositas diukur dalam tiga suhu berbeda yaitu suhu penyimpanan (4°C), suhu ruang (25°C), dan suhu tubuh (37°C) seperti yang tersaji pada gambar 2B dengan nilai masing-masing 290 $\pm$ 5,19cPs; 3.208 $\pm$ 1,73cPs dan 39.917,33 $\pm$ 13,31cPs pengujian dilakukan dengan replikasi (n=3). Viskositas formula mengalami perubahan seiring dengan peningkatan suhu, hal ini telah sesuai dengan tujuan formulasi yaitu sediaan mengalami perubahan dari bentuk cair pada penyimpanan agar mudah diaplikasikan lalu berubah menjadi cairan kental sesaat sebelum dimasukkan kedalam vagina dan konsistensi menjadi gel ketika berada pada suhu fisiologis vagina.

Di dalam vagina viskositas meningkat akibat perubahan suhu mengikuti kondisi alami vagina, bentuk gel dengan viskositas yang lebih tinggi akan meningkatkan daya lekat dan waktu tinggal gel pada mukosa vagina. Konsentrasi poloxamer dan HPMC memungkinkan terjadinya perubahan susunan *three blocks chain* pada poloxamer sehingga meningkatkan viskositas gel (Enggi et al., 2021; Permana et al., 2021).



Gambar 2. (A) Hasil Penentuan Suhu Gelasi dan (B) Pengukuran Viskositas
(Data tersaji dalam median, n=3, $\pm$ SD)

4. Uji permeasi dan retensi

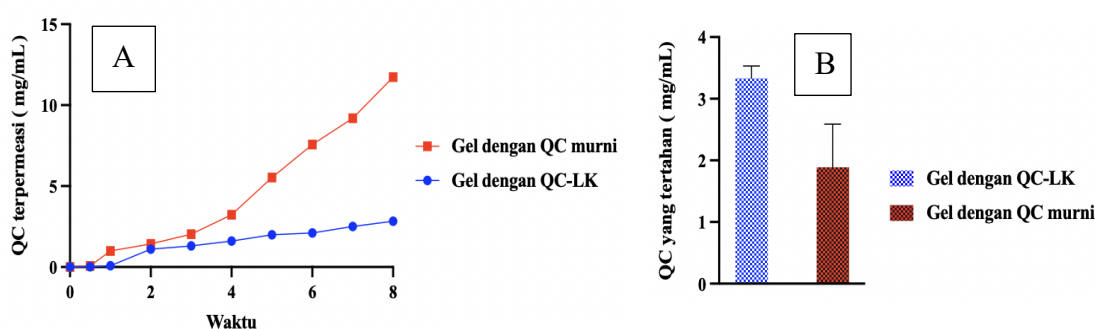
Pengujian permeasi dilakukan menggunakan mukosa vagina babi diluar lingkungan atau secara *ex vivo* selama 8 jam. Meskipun dilakukan diluar lingkungan namun pengujian tetap mempertahankan kondisi alami vagina yaitu pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ dengan media cairan buatan vagina pada pH $4,2 \pm 0,5$. Hasil pengujian permeasi dapat dilihat pada gambar 3A. Gel dapat melepaskan QC sebanyak $2,83 \pm 0,01$ mg/mL pada jam ke 8 dan hal ini berbeda signifikan dengan gel yang mengandung QC murni yang digunakan sebagai kontrol ($p < 0,05$).

Viskositas berhubungan dengan kemampuan melekat gel pada membran mukosa yang selanjutnya akan berpengaruh pada kemampuan gel melepaskan obat. Semakin tinggi viskositas maka koefisien difusi semakin kecil sehingga obat lebih sulit dilepaskan (Fong Yen *et al.*, 2015). Uji permeasi dilakukan untuk memastikan gel yang mengalami perubahan konsistensi pada suhu fisiologi vagina mampu melekat lebih lama dan menahan zat aktif terpenetrasi kedalam saluran sistemik. Pengujian retensi bertujuan untuk menentukan konsentrasi zat

aktif yang tertahan pada membran mukosa. Membran mukosa yang digunakan adalah yang sebelumnya digunakan pada pengujian permeasi. Pada terapi kanker serviks terapi yang ditargetkan adalah terapi lokal dan memiliki profil pelepasan zat aktif yang lebih lambat (Major & McConville, 2017; Tubiana, 1992).

Pemberian terapi lokal memungkinkan waktu tinggal obat yang lebih lama pada rongga vagina sehingga memberikan terapi lebih baik sekaligus menurunkan potensi efek samping sistemik. Hasil pengujian retensi dapat tersaji pada gambar 3B. Grafik menunjukkan konsentrasi QC yang tertahan pada membran mukosa vagina pada jam ke 8 sebesar $3,3 \pm 0,2$ mg/mL.

Kandungan HPMC pada gel membuat daya lekat gel pada vagina lebih lama dan tidak terbilas dengan adanya cairan vagina. Sifat mukoadhesif HPMC terbentuk akibat adanya ikatan hydrogen antara asam karboksilat pada HPMC dan glikoprotein pada membran mukosa vagina. (Nurul Fitri Marzaman *et al.*, 2022; Permana *et al.*, 2021).



Gambar 3 . Hasil uji permease (A); Hasil uji retensi (B)
(Data tersaji dalam median, n=3, $\pm$ SD)

Uji MTT Secara In Vitro

Hasil uji MTT secara *in vitro* pada sel HeLa dapat dilihat pada tabel 3. Uji MTT (3-(4,5-dimethylthiazol -2 -y l) -2,5 diphenyltetrazolium bromide) merupakan metode yang sering digunakan untuk mengukur viabilitas sel dan aktivitas sitotoksik suatu senyawa atau bahan terhadap sel uji. Hasil uji IC_{50} QC terhadap sel kanker serviks HeLa menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi sitotoksik yang moderat.

Kemampuan suatu bahan menghambat 50% sel kanker dinyatakan dengan nilai IC_{50} dan menjadi parameter sifat sitotoksik bahan tersebut. *American National Cancer Institute* mengkategorikan sifat sitotoksik suatu bahan berdasarkan nilai IC_{50} . Suatu bahan dikatakan memiliki sitotoksisitas sangat kuat jika nilai $\text{IC}_{50} \leq 20$ $\mu\text{g/mL}$, moderat jika nilai IC_{50} 21–200 $\mu\text{g/mL}$, lemah jika nilai IC_{50} 201–500 $\mu\text{g/mL}$, dan tidak toksik jika nilai $\text{IC}_{50} \geq 500$ $\mu\text{g/mL}$ (Hameed, 2012a).

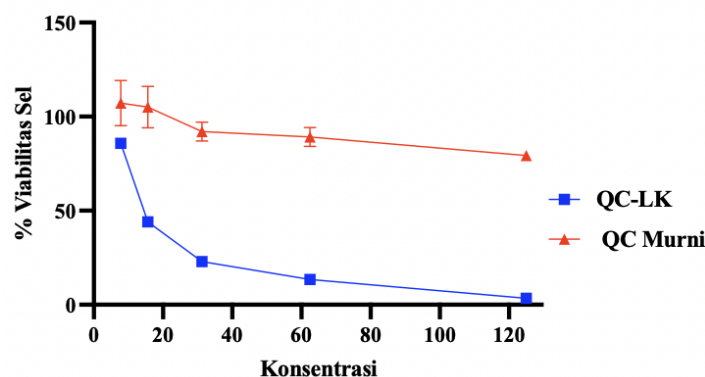
Tabel 3. Replikasi Nilai IC_{50}

Replikasi	IC_{50}	Rata2 IC_{50}	SD
1	17,09	18,42	2,13
2	17,29		
3	20,89		

Berdasarkan tabel 3, nilai IC_{50} QC diperoleh dari tiga replikasi dengan kisaran antara 17,09 $\mu\text{g/mL}$ hingga 20,89 $\mu\text{g/mL}$, dengan rata-rata IC_{50} sebesar 18,42 $\mu\text{g/mL}$ dan standar deviasi 2,13. Standar deviasi yang relatif kecil menunjukkan konsistensi antar replikasi.

Berdasarkan grafik pada gambar 4, persentase viabilitas sel HeLa menurun seiring dengan peningkatan konsentrasi QC. American

National Cancer Institute mengklasifikasikan toksisitas senyawa didasarkan pada nilai IC_{50} sebagai berikut: senyawa dikategorikan sangat toksik jika nilai $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$, sitotoksik sedang atau cukup aktif jika berada dalam rentang 21–200 $\mu\text{g/mL}$, sitotoksik lemah jika nilai IC_{50} berada dalam kisaran 201–500 $\mu\text{g/mL}$, dan tidak toksik jika nilai $IC_{50} \geq 500 \mu\text{g/mL}$ (Hameed, 2012)



Gambar 4. Grafik Presentase Viabilitas Sel HeLa
(Data tersaji dalam median, $n=3$, $\pm SD$)

Pada konsentrasi tinggi (125 $\mu\text{g/mL}$), viabilitas sel mengalami penurunan yang signifikan, menunjukkan efek sitotoksik QC yang kuat. Sebaliknya, pada konsentrasi rendah (7,8 $\mu\text{g/mL}$) QC-LK telah menunjukkan efek sitotoksik namun viabilitas sel masih tinggi sebesar $85,83 \pm 1,8\%$, hal ini menunjukkan menandakan bahwa QC belum memberikan efek sitotoksik yang berarti pada konsentrasi tersebut.

Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan QC dalam lecitin kompleks memiliki aktivitas sitotoksik yang moderat terhadap sel kanker HeLa. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan kemampuan sitotoksik QC dengan rentang nilai $IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$ (DEMIRBOLAT et al., 2022; Fawzy et al., 2014; Puoci et al., 2012).

KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil membuktikan peningkatan kearutan Quercetin dalam bentuk kompleks dengan polimer lecitin. Formulasi QC-LK dalam *in situ* gel vagina menunjukkan aktifitas sitotoksik yang sama baiknya dengan sediaan Quercetin murni, hal ini menunjukkan metode kompleksasi dengan lecitin tidak mengubah struktur dan aktifitas sitotoksik Quercetin. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat karakteristik kimiawi Quercetin dan bentuk kompleks lipid serupa.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada institusi Poltekkes Kemenkes Makassar atas hibah penelitian tahun 2024 dalam skema penelitian pemula.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdellatif, M. M., Khalil, I. A., Elakkad, Y. E., Eliwa, H. A., Samir, T. M., & Al-Mokaddem, A. K. (2020). Formulation and characterization of sertaconazole nitrate mucoadhesive liposomes for vaginal candidiasis. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 4079–4090. <https://doi.org/10.2147/IJN.S250960>
- American Cancer Society. (2023). *Cancer Facts & Figures*. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
- Botros, S. R., Hussein, A. K., & Mansour, H. F. (2020). A Novel Nanoemulsion Intermediate Gel as a Promising Approach for Delivery of Itraconazole: Design, In Vitro and Ex Vivo Appraisal. *AAPS PharmSciTech*, 21(7), 12–14. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01830-w>
- Cazorla-Luna, R., Martín-Illana, A., Notario-Pérez, F., Miguel Bedoya, L., Tamayo, A., Ruiz-Caro, R., Rubio, J., & Veiga, M. D. (2020). Vaginal

- polyelectrolyte layer-by-layer films based on chitosan derivatives and Eudragit® S100 for pH responsive release of tenofovir. *Marine Drugs*, 18(1), 1–22. <https://doi.org/10.3390/md18010044>
- Das, A. K., Rajkumar, V., Verma, A. K., & Swarup, D. (2012). *Moringa oleifera* leaves extract: a natural antioxidant for retarding lipid peroxidation in cooked goat meat patties. *International Journal of Food Science & Technology*, 47(3), 585–591. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2011.02881.X>
- Demirbolat, G. M., Erdoğan, Ö., Coşkun, G. P., & Çevik, Ö. (2022). PEG4000 modified liposomes enhance the solubility of quercetin and improve the liposome functionality: in vitro characterization and the cellular efficacy. *Turkish Journal of Chemistry*, 46(4), 1011–1023. <https://doi.org/10.55730/1300-0527.3411>
- Dueñas, M., González-Manzano, S., González-Paramás, A., & Santos-Buelga, C. (2010). Antioxidant evaluation of O-methylated metabolites of catechin, epicatechin and quercetin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(2), 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.04.007>
- Dumortier, G., Grossiord, J. L., Agnely, F., & Chaumeil, J. C. (2006). A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. In *Pharmaceutical Research* (Vol. 23, Issue 12, pp. 2709–2728). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9104-4>
- Enggi, C. K., Isa, H. T., Sulistiawati, S., Ardika, K. A. R., Wijaya, S., Asri, R. M., Mardikasari, S. A., Donnelly, R. F., & Permana, A. D. (2021). Development of thermosensitive and mucoadhesive gels of cabotegravir for enhanced permeation and retention profiles in vaginal tissue: A proof of concept study. *International Journal of Pharmaceutics*, 609, 121182. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121182>
- Fawzy, G., Al-Taweel, A., & Perveen, S. (2014). Anticancer activity of flavane gallates isolated from *Plicosepalus curviflorus*. *Pharmacognosy Magazine*, 10(39), 519. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.139787>
- Fenny, S., & Safitri, I. (2021). Overview: Application of Carbopol 940 in Gel. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.210127.018>
- Fong Yen, W., Basri, M., Ahmad, M., & Ismail, M. (2015). Formulation and Evaluation of Galantamine Gel as Drug Reservoir in Transdermal Patch Delivery System. *The Scientific World Journal*, 2015(1). <https://doi.org/10.1155/2015/495271>
- Garg, A., Agrawal, R., Singh Chauhan, C., & Deshmukh, R. (2024). In-situ gel: A smart carrier for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 652, 123819. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123819>
- Ghasemiyeh, P., & Mohammadi-Samani, S. (2018). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 13(4), 288–303. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.235156>
- Hafeez, S., Urooj, M., Saleem, S., Gillani, Z., Shaheen, S., Qazi, M. H., Naseer, M. I., Iqbal, Z., Ansari, S. A., Haque, A., Asif, M., Mir, M. A., Ali, A., Pushparaj, P. N., Jamal, M. S., & Rasool, M. (2016). BAD, a Proapoptotic Protein, Escapes ERK/RSK Phosphorylation in Deguelin and siRNA-Treated HeLa Cells. *PLOS ONE*, 11(1), e0145780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145780>
- Hameed, E. (2012a). Phytochemical Studies and Evaluation of Antioxidant, Anticancer and Antimicrobial Properties of *Conocarpus erectus* L. Growing in Taif, Saudi Arabia. *European Journal of Medicinal Plants*, 2(2), 93–112. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2012/1040>
- Hameed, E. (2012b). Phytochemical Studies and Evaluation of Antioxidant, Anticancer and Antimicrobial Properties of *Conocarpus erectus* L. Growing in Taif, Saudi Arabia. *European Journal of Medicinal Plants*, 2(2), 93–112. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2012/1040>
- Ikra, N., Esti, M., & Rachmat, R. (2020). Uji Penetrasi Fitosom Ekstrak Etanol Daun Sembung Serta Uji Aktivitas Antioksidan Dengan Metode DPPH. *Syntax Literate; Jurnal Ilmiah Indonesia*, 5(11), 1384. <https://doi.org/10.36418/syntax-literate.v5i11.1767>
- Kathalia, H., Salunkhe, S., & Juvekar, S. (2019). Formulation of gastroretentive sustained release floating in situ gelling drug delivery system of solubility enhanced curcumin-soy lecithin complex. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101205>
- Kementrian Kesehatan Ri. (2024). *Profil Kesehatan Indonesia 2023*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kleemann, R., Verschuren, L., Morrison, M., Zadelaar, S., van Erk, M. J., Wielinga, P. Y., & Kooistra, T. (2011). Anti-inflammatory, anti-

- proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis*, 218(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.023>
- Major, I., & McConville, C. (2017). Vaginal drug delivery for the localised treatment of cervical cancer. *Drug Delivery and Translational Research*, 7(6), 817–828. <https://doi.org/10.1007/s13346-017-0395-2>
- Mirza, M. A., Ahmad, S., Mallick, M. N., Manzoor, N., Talegaonkar, S., & Iqbal, Z. (2013). Development of a novel synergistic thermosensitive gel for vaginal candidiasis: An in vitro, in vivo evaluation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 103, 275–282. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.10.038>
- Mirza, M. A., Panda, A. K., Asif, S., Verma, D., Talegaonkar, S., Manzoor, N., Khan, A., Ahmed, F. J., Dudeja, M., & Iqbal, Z. (2016). A vaginal drug delivery model. *Drug Delivery*, 23(8), 3123–3134. <https://doi.org/10.3109/10717544.2016.1153749>
- Mohammed, N. N., Pandey, P., Khan, N. S., Elokely, K. M., Liu, H., Doerksen, R. J., & Repka, M. A. (2016). Clotrimazole–cyclodextrin based approach for the management and treatment of *Candidiasis* – A formulation and chemistry-based evaluation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 21(5), 619–629. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1041041>
- Mudjahid, M., Nainu, F., Utami, R. N., Sam, A., Marzaman, A. N. F., Roska, T. P., Asri, R. M., Himawan, A., Donnelly, R. F., & Permana, A. D. (2022). Enhancement in Site-Specific Delivery of Chloramphenicol Using Bacterially Sensitive Microparticle Loaded Into Dissolving Microneedle: Potential For Enhanced Effectiveness Treatment of Cellulitis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 14(51), 56560–56577. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c16857>
- Mudjahid, M., Sulistiawati, Meidianto Asri, R., Nainu, F., & Dian Permana, A. (2023). Validation of spectrophotometric method to quantify chloramphenicol in fluid and rat skin tissue mimicking infection environment: Application to in vitro release and ex vivo dermatokinetic studies from dissolving microneedle loaded microparticle sensitive bacteria. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 291, 122374. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122374>
- Nitra Nuengchamnon, Ank Hermans-Lokkerbol, & Kornkanok Ingkaninan. (2004). Separation And Detection Of The Antioxidant Flavonoids, Rutin And Quercetin, Using Hplc Coupled On-Line With Colorimetric Detection Of Antioxidant Activity. *Naresuan University Journal: Science and Technology*, 12(2).
- Nurul Fitri Marzaman, A., Sartini, Mudjahid, M., Puspita Roska, T., Sam, A., & Permana, A. D. (2022). Development of chloramphenicol whey protein-based microparticles incorporated into thermoresponsive in situ hydrogels for improved wound healing treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 628, 122323. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122323>
- Owen, D. H., & Katz, D. F. (1999). A vaginal fluid simulant. *Contraception*, 59(2), 91–95. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(99\)00010-4](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(99)00010-4)
- Permana, A. D., Utami, R. N., Courtenay, A. J., Manggau, M. A., Donnelly, R. F., & Rahman, L. (2020). Phytosomal nanocarriers as platforms for improved delivery of natural antioxidant and photoprotective compounds in propolis: An approach for enhanced both dissolution behaviour in biorelevant media and skin retention profiles. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 205, 111846. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111846>
- Permana, A. D., Utomo, E., Pratama, M. R., Amir, Muh. N., Anjani, Q. K., Mardikasari, S. A., Sumarheni, S., Himawan, A., Arjuna, A., Usmanengsi, U., & Donnelly, R. F. (2021). Bioadhesive-Thermosensitive In Situ Vaginal Gel of the Gel Flake-Solid Dispersion of Itraconazole for Enhanced Antifungal Activity in the Treatment of Vaginal Candidiasis. *ACS Applied Materials & Interfaces*. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c03422>
- Puoci, F., Morelli, C., Cirillo, G., Curcio, M., Parisi, O. I., Maris, P., Sisci, D., & Picci, N. (2012). Anticancer activity of a quercetin-based polymer towards HeLa cancer cells. *Anticancer Research*, 32(7), 2843–2847.
- Rençber, S., Karavana, S. Y., Şenyiğit, Z. A., Eraç, B., Limoncu, M. H., & Baloğlu, E. (2017). Mucoadhesive in situ gel formulation for vaginal delivery of clotrimazole: formulation, preparation, and in vitro/in vivo evaluation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(4), 551–561. <https://doi.org/10.3109/10837450.2016.1163385>
- Saski, W., & Shah, S. G. (1965). *Availability of Drugs in the Presence of Surface-Active Agents I Critical*

*Micelle Concentrations of Some Oxyethylene
Oxypropylene Polymers.*

- Sukartini, T., & Sunarno, A. (2009). *Efektifitas Kombinasi Klorin 0,5% Dan Alkohol 70% Terhadap Pertumbuhan Kuman*. <https://media.neliti.com/media/publications/117676-ID-none.pdf>
- Sukmawaty, M., Sartini, Permana, A. D., Mudjahid, M., Roska, T. P., & Rahman, L. (2023). Lipid Complex-Itraconazole in Thermosensitive Mucoadhesive Vaginal Gel to Enhance the Effectiveness of Therapy for Vulvovaginal Candidiasis: Formulation, Optimization, Characterization, and Ex vivo Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. <https://doi.org/10.1007/s12247-023-09738-1>
- Tubiana, M. (1992). The role of local treatment in the cure of cancer. *European Journal of Cancer*, 28(12), 2061–2069. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(92\)90256-2](https://doi.org/10.1016/0959-8049(92)90256-2)
- Vijayakumar, A., Baskaran, R., Jang, Y. S., Oh, S. H., & Yoo, B. K. (2017). Quercetin-Loaded Solid Lipid Nanoparticle Dispersion with Improved Physicochemical Properties and Cellular Uptake. *AAPS PharmSciTech*, 18(3), 875–883. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0573-4>
- Wirantari, N., & Hidayati, A. N. (2018). *The Role Of Lactobacillus In Managing Endogenous Female Tract Infections*. <https://doi.org/10.33820/mdvi.v45i2.22>
- Wiwit Mariana, Simon Bambang Widjanarko, & Endrika Widyastuti. (2018). Optimasi Formulasi Dan Karakterisasi Fisikokimia Dalam Pembuatan Daging Restrukturisasi Menggunakan Response Surface Methodology (Konsentrasi Jamur Tiram Serta Gel Porang Dan Karagenan). *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 5(4).