



FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANALGETIK GEL MINYAK ATSIRI DAUN CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) SEBAGAI ANALGETIK TOPIKAL

Riki Ranova¹, Mughnie H Irwandi¹, Hilmarni¹

¹ Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi, Sumatera Barat

Email Korespondensi : riki.farm@gmail.com

ABSTRAK

Minyak atsiri daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*) mengandung senyawa eugenol yang berpotensi sebagai analgetik. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas analgetik gel minyak atsiri daun cengkeh dengan konsentrasi 2%, 3%, dan 4% menggunakan mencit dengan metode formalin test. Sediaan gel dioleskan secara topikal sebelum induksi nyeri dengan formalin yang disuntikkan secara subkutan pada punggung kaki mencit. Aktivitas analgetik dievaluasi dari respon menjilat serta menggigit diamati setiap 5 menit selama 20 menit. Sebagai kontrol positif menggunakan krim metil salisilat, sedangkan kontrol negatif berupa gel tanpa minyak atsiri. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh formula gel mampu menurunkan frekuensi respon menjilat dan menggigit dibandingkan kontrol negatif, dengan efektivitas tertinggi pada formula 4%, disusul formula 3% dan 2%. Formula 4% menunjukkan aktivitas yang mendekati kontrol positif terutama pada fase nyeri awal, mengindikasikan bahwa peningkatan konsentrasi minyak atsiri berbanding lurus dengan peningkatan aktivitas analgetik. Secara keseluruhan, gel minyak atsiri daun cengkeh memiliki aktivitas analgetik topikal yang signifikan dan bersifat dose-dependent, dengan formula 4% sebagai konsentrasi paling efektif untuk dikembangkan sebagai kandidat sediaan analgetik berbasis bahan alam.

Kata kunci : *Syzygium aromaticum*, gel topikal, analgetik, formalin test, eugenol

FORMULATION AND EVALUATION OF THE ANALGESIC ACTIVITY OF CLOVE LEAF ESSENTIAL OIL GEL AS A NATURAL-BASED TOPICAL ANALGESIC CANDIDATE

ABSTRACT

Clove leaf essential oil (Syzygium aromaticum) contains eugenol, a bioactive compound with known analgesic potential. This study aimed to evaluate the analgesic activity of clove leaf essential oil gel formulated at concentrations of 2%, 3%, and 4% using a mouse model with the formalin test method. The gel formulations were applied topically prior to pain induction by subcutaneous injection of formalin into the dorsal surface of the mice hind paw. Analgesic activity was assessed based on the frequency of licking and biting responses, which were recorded at 5-minute intervals over a 20-minute observation period. A methyl salicylate-containing analgesic cream was used as the positive control, while a gel base without essential oil served as the negative control. The results demonstrated that all gel formulations significantly reduced licking and biting responses compared to the negative control, with the highest analgesic effect observed in the 4% formulation, followed by the 3% and 2% formulations. The 4% gel exhibited analgesic activity comparable to the positive control, particularly during the early phase of pain response, indicating a concentration-dependent increase in analgesic efficacy. Overall, clove leaf essential oil gel exhibited significant topical analgesic activity in a dose-dependent manner, with the 4% formulation identified as the most effective concentration and a promising candidate for the development of natural-based topical analgesic preparations.

Keywords : *Syzygium aromaticum, topical gel, analgesic, formalin test, eugenol*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara produsen cengkeh terbesar di dunia, sehingga tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) menjadi komoditas unggulan nasional dengan ketersediaan bahan baku yang melimpah (*World Bank Group*, 2017). Pemanfaatan cengkeh selama ini lebih terfokus pada bunga, sementara bagian tanaman lain, khususnya daun cengkeh, masih belum dimanfaatkan secara optimal dan umumnya hanya menjadi hasil samping budidaya. Kondisi ini membuka peluang pengembangan daun cengkeh sebagai sumber bahan alam bernilai tambah, baik dari sisi ekonomi maupun farmakologis.

Minyak cengkeh diketahui memiliki senyawa bioaktif utama eugenol, yang berkontribusi terhadap berbagai aktivitas farmakologis (Sari NM dkk, 2020; Harnani ED dkk, 2010). Eugenol telah dilaporkan memiliki aktivitas analgetik yang signifikan melalui

mekanisme penghambatan mediator nyeri dan inflamasi (Salsabila dkk, 2023). Selain itu, minyak cengkeh juga menunjukkan berbagai aktivitas biologis lain, antara lain antiinflamasi (Januarti dkk, 2024), antimikroba (Ranova R, 2024), antioksidan (Alawiyah *et al*, 2019), antijamur terhadap *Candida spp.* (15), serta potensi dalam penanganan bakteri resisten antibiotik (Maggini V *et al*, 2024, Iseppi R *et al*, 2021).

Aktivitas analgetik minyak cengkeh telah banyak dilaporkan. Penggunaan minyak bunga cengkeh secara oral, yang diketahui memberikan efek analgetik yang baik (Asl MK *et al*, 2012; Hayati N, 2018). Minyak atsiri daun cengkeh juga dilaporkan memiliki kandungan eugenol dalam kadar yang relatif tinggi dan berpotensi menjadi sumber alternatif eugenol (Sari NM, 2020). Selain eugenol, minyak atsiri daun cengkeh mengandung berbagai senyawa terpen lain, seperti eugenyl acetate, β -caryophyllene, dan α -humulene, yang diketahui memiliki aktivitas farmakologis dan berpotensi berkontribusi terhadap efek analgetik secara sinergis (Batiha GE *et al*, 2020). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian minyak daun cengkeh secara oral mampu memberikan efek analgetik yang menjanjikan (Anggitasari W, 2018), namun kajian mengenai efektivitasnya dalam bentuk sediaan topikal masih sangat terbatas dan memerlukan pembuktian lebih lanjut.

Eugenol memiliki kelarutan yang rendah dalam air (Khalil AA, 2017), sehingga pengembangan dalam bentuk sediaan gel topikal menjadi pendekatan yang relevan untuk meningkatkan efektivitas penghantaran zat aktif dan kemudahan penggunaan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas analgetik minyak atsiri daun cengkeh yang diformulasikan dalam sediaan gel topikal menggunakan metode formalin test pada mencit, sebagai dasar ilmiah pengembangan minyak daun cengkeh sebagai kandidat analgetik topikal berbasis bahan alam.

METODE PENELITIAN

Material

Alat : Set alat destilasi minyak atsiri, corong pisah, lumpang, stamfer, kaca objek, spatel, pH universal, spuit 26 gauge 1 cc, *stopwatch*, kertas grafik, anak timbangan 1 g, 2 g, dan 5 g

Bahan : Daun cengkeh, Na CMC, propilen glikol, gliserin, formalin 0,2%, akuadest, krim metil salisilat

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium yang meliputi :

Penyulingan Minyak Atsiri Daun Cengkeh

Daun cengkeh kering sebanyak 1,5 kg didestilasi dengan menggunakan metode destilasi uap air. Proses destilasi dilakukan selama ± 2 jam sampai tidak diperoleh minyak atsiri tambahan. Destilat yang dihasilkan ditampung, kemudian dilakukan pemisahan antara minyak atsiri dan air menggunakan corong pisah. Minyak atsiri yang diperoleh dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrat, disaring, dan disimpan dalam botol gelap pada suhu rendah hingga digunakan untuk tahap formulasi.

Formulasi Sediaan Gel

Sediaan gel diformulasikan menggunakan NaCMC sebagai basis gel dengan konsentrasi 4%. NaCMC didispersikan dalam sebagian aquadest panas sambil diaduk hingga terbentuk gel homogen. Propilen glikol (15%) dan gliserin (30%) ditambahkan secara bertahap ke dalam basis gel sambil terus diaduk hingga homogen. Setelah terbentuk basis gel, minyak atsiri daun cengkeh ditambahkan sesuai variasi konsentrasi, yaitu 0% (kontrol negatif), 2%, 3%, dan 4%, kemudian dihomogenkan. Aquadest ditambahkan secukupnya hingga volume akhir 100%. Seluruh sediaan gel diaduk hingga homogen dan disimpan dalam wadah tertutup untuk pengujian selanjutnya.

Bahan	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Minyak Daun Cengkeh	0%	2%	3%	4%
Na CMC	4%	4%	4%	4%
Propilen Glikol	15%	15%	15%	15%
Gliserin	30%	30%	30%	30%
Akuades ad	100%	100%	100%	100%

Evaluasi sediaan gel

Evaluasi sediaan gel meliputi evaluasi organoleptis, uji daya sebar, uji homogenitas dan uji pH

Evaluasi aktivitas analgetik

Uji aktivitas analgetik dilakukan menggunakan metode formalin test pada mencit. Sediaan gel dioleskan secara topikal pada punggung kaki mencit sebelum induksi nyeri. Nyeri diinduksi dengan menyuntikkan formalin secara subkutan pada punggung kaki

mencit. Respon nyeri diamati berupa frekuensi menjilat dan menggigit kaki yang diinjeksi, yang dicatat setiap 5 menit selama 20 menit. Kontrol positif menggunakan krim analgetik metil salisilat, sedangkan kontrol negatif menggunakan basis gel tanpa minyak atsiri. Penurunan frekuensi respon menjilat dan menggigit dibandingkan kontrol negatif digunakan sebagai indikator aktivitas analgetik

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan organoleptis menunjukkan bahwa seluruh formula sediaan gel minyak atsiri daun cengkeh memiliki bentuk gel setengah padat dengan penampilan tidak berwarna hingga sedikit kekuningan serta aroma khas minyak daun cengkeh. Tidak ditemukan perubahan warna maupun bau yang mencolok selama pengamatan, yang mengindikasikan stabilitas fisik sediaan. Uji homogenitas menunjukkan bahwa seluruh formula gel bersifat homogen, ditandai dengan tidak ditemukannya partikel kasar dan distribusi warna yang merata. Pengukuran pH menunjukkan bahwa seluruh sediaan gel memiliki pH dalam rentang 5–6, yang sesuai dengan pH fisiologis kulit sehingga diharapkan aman digunakan secara topikal tanpa menimbulkan iritasi. Uji daya sebar menunjukkan nilai berkisar antara 0,078–0,654 cm²·g/s, yang mencerminkan kemampuan sediaan untuk menyebar dengan baik pada permukaan kulit dan berpotensi meningkatkan luas kontak antara bahan aktif dan area aplikasi.

Formu la	Bent uk	Warna	Bau	Homo- genitas	PH	Har i	Daya Sebar Gel			
							Awal	1 g	2 g	3g
F1	SP	Sedikit Bening	TB	H	6	1	0,314	0,078	0,167	0,523
						3	0,251	0,078	0,177	0,523
						5	0,272	0,078	0,188	0,549
F2	SP	Putih Kekuningan	BS M	H	6	1	0,209	0,078	0,167	0,497
						3	0,293	0,083	0,198	0,523
						5	0,334	0,099	0,230	0,654
F3	SP	Kuning Pucat	BS M	H	6	1	0,209	0,078	0,167	0,523
						3	0,272	0,083	0,198	0,549
						5	0,334	0,104	0,219	0,575
F4	SP	Kuning Pucat	BS M	H	6	1	0,272	0,083	0,188	0,523
						3	0,251	0,104	0,230	0,628
						5	0,376	0,104	0,240	0,654

Keterangan :

SP : Setengah Padat

TB : Tidak Berbau

BSM : Berbau Seperti Minyak Cengkeh

H : Homogen

Prosedur pengujian telah mendapatkan persetujuan etik dari Tim Komisi Etik Fakultas Farmasi Universitas Andalas dengan nomor dokumen 37/UN.16.10.D.KEPK.-FF/2023. Hasil uji aktivitas analgetik menggunakan metode *formalin test* menunjukkan bahwa sediaan gel minyak atsiri daun cengkeh pada seluruh konsentrasi uji (2%, 3%, dan 4%) mampu menurunkan frekuensi respon menjilat dan menggigit pada mencit dibandingkan dengan kontrol negatif. Penurunan respon nyeri terlihat konsisten pada seluruh interval waktu pengamatan (5–20 menit), yang mengindikasikan bahwa minyak atsiri daun cengkeh memiliki aktivitas analgetik topikal yang nyata pada model nyeri akut akibat induksi formalin.

Metoda formalin test dikenal memiliki dua fase nyeri, yaitu fase awal (0–10 menit) yang berkaitan dengan aktivasi langsung nosiseptor perifer dan fase lanjut (10–20 menit) yang berhubungan dengan proses inflamasi dan pelepasan mediator nyeri. Berdasarkan pola respon yang diamati, sediaan gel minyak atsiri daun cengkeh menunjukkan penurunan respon nyeri yang lebih menonjol pada fase awal, terutama pada formula dengan konsentrasi 4%. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme analgetik minyak atsiri daun cengkeh diduga berperan pada modulasi nyeri perifer, yang sejalan dengan aktivitas farmakologis eugenol sebagai inhibitor mediator nyeri dan inflamasi.

Formula	Mencit	Perilaku Menjilat dan Menggigit			
		5 Menit	10 Menit	15 Menit	20 Menit
Formula 1	1	12	8	4	1
	2	13	10	7	0
	3	10	10	6	3
Formula 2	1	11	9	7	3
	2	11	8	6	1
	3	12	8	4	0
Formula 3	1	10	7	5	0
	2	11	8	3	1
	3	9	7	4	0
Formula 4	1	8	5	3	0
	2	7	6	2	0
	3	9	5	4	1
Kontrol (+)	1	6	2	0	0
	2	4	2	0	0
	3	5	3	0	0

Peningkatan konsentrasi minyak atsiri dalam sediaan gel berbanding lurus dengan peningkatan aktivitas analgetik yang dihasilkan. Formula dengan konsentrasi 4% menunjukkan efek analgetik paling tinggi dan mendekati kontrol positif yang mengandung metil salisilat, sedangkan formula 3% dan 2% menunjukkan aktivitas yang lebih rendah namun tetap signifikan dibandingkan kontrol negatif. Pola ini menunjukkan adanya hubungan dose-dependent, yang memperkuat dugaan bahwa kandungan senyawa aktif dalam minyak atsiri daun cengkeh berperan langsung terhadap efek analgetik yang diamati.

Persentase inhibisi nyeri dihitung berdasarkan penurunan total frekuensi perilaku menjilat dan menggigit dibandingkan dengan kontrol negatif (Formula 1) menggunakan persamaan :

$$\text{Inhibisi nyeri \%} = \frac{(R_k - R_p)}{R_k} \times 100$$

dengan R_k merupakan rata-rata total respon nyeri kontrol negatif dan R_p merupakan rata-rata total respon nyeri kelompok perlakuan.

Berdasarkan perhitungan dari data Tabel VII, diperoleh hasil sebagai berikut:

Kelompok	Rata-rata Respon Nyeri	Inhibisi Nyeri (%)
Formula 1 (Kontrol negatif)	28,00	—
Formula 2	26,67	4,76
Formula 3	21,67	22,62
Formula 4	16,67	40,48
Kontrol Positif	7,33	73,81

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa sediaan gel minyak atsiri daun cengkeh memberikan inhibisi nyeri yang meningkat seiring peningkatan konsentrasi minyak atsiri. Formula 2 hanya menunjukkan inhibisi nyeri yang rendah (4,76%), mengindikasikan bahwa konsentrasi minyak atsiri pada formula ini belum cukup efektif dalam menekan respon nyeri secara signifikan. Sebaliknya, Formula 3 dan Formula 4 menunjukkan peningkatan inhibisi nyeri yang lebih nyata, masing-masing sebesar 22,62% dan 40,48%, yang menegaskan adanya hubungan dose-dependent antara konsentrasi minyak atsiri daun cengkeh dan aktivitas analgetik.

Kontrol positif memberikan inhibisi nyeri tertinggi (73,81%), mencerminkan efektivitas metil salisilat sebagai analgetik topikal standar. Meskipun demikian, Formula 4 telah menunjukkan kemampuan menghambat respon nyeri hampir setengah dari kontrol negatif, yang menempatkannya sebagai formula paling efektif di antara sediaan uji. Perbedaan efektivitas ini diduga berkaitan dengan peningkatan kadar eugenol dan senyawa terpen lain seperti β -caryophyllene dan α -humulene pada konsentrasi minyak atsiri yang lebih tinggi, yang berperan dalam modulasi nyeri dan inflamasi.

Tabel . Tes Antar Subjek. Variabel dependen : Reaksi menjilat dan menggigit mencit

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	862,317 ^a	19	45,385	44,641	<0,001
Intercept	1510,017	1	1510,017	1485,262	<0,001
Waktu	608,183	3	202,728	199,404	<0,001
Dosis	212,067	4	53,017	52,148	<0,001
Waktu $\times$ Dosis	42,067	12	3,506	3,448	0,002
Error	40,667	40	1,017		
Total	2413,000	60			
Corrected Total	902,983	59			

^a $R^2 = 0,955$; (Adjusted $R^2 = 0,934$)

Uji ANOVA dua arah (*two-way ANOVA*) dilakukan untuk menganalisis pengaruh waktu pengamatan, dosis minyak atsiri daun cengkeh dalam sediaan gel, serta interaksi antara kedua faktor tersebut terhadap respons nyeri mencit yang dinilai melalui perilaku menjilat dan menggigit. Hasil analisis menunjukkan bahwa secara keseluruhan bermakna secara signifikan ($F = 44,641$; $p < 0,001$), dengan nilai koefisien determinasi (R^2) sebesar 0,955 dan adjusted R^2 sebesar 0,934.

Analisis persentase inhibisi nyeri memperkuat temuan bahwa gel minyak atsiri daun cengkeh memiliki aktivitas analgetik topikal yang nyata dan meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi, dengan Formula 4 sebagai kandidat paling potensial untuk pengembangan lebih lanjut. Hasil analisis dari pengujian *two way anova* terhadap reaksi menjilat dan menggigit mencit terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok uji dengan nilai $p < 0,05$

SIMPULAN

Minyak atsiri daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang diformulasikan dalam sediaan gel topikal menunjukkan aktivitas analgetik pada model nyeri induksi formalin

pada mencit. Aktivitas analgetik meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi minyak atsiri, dengan formula 4% memberikan efek paling optimal dan mendekati kontrol positif metil salisilat. Seluruh sediaan gel memenuhi persyaratan mutu fisik yang baik, meliputi stabilitas organoleptis, homogenitas, pH sesuai kulit, dan daya sebar yang memadai. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gel minyak atsiri daun cengkeh berpotensi dikembangkan sebagai kandidat analgetik topikal berbasis bahan alam, meskipun diperlukan penelitian lanjutan untuk evaluasi keamanan dan stabilitas jangka panjang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Akademi Farmasi Imam Bonjol atas dukungan fasilitas dan sarana penelitian yang diberikan. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alawiyah AL, Senania A, Sari H, Perdana F, Musthafa I. 2019. Antioxidant Activity of Volatile Compounds From *Syzygium Aromaticum* (L.) Leaves. J. Phys.: Conf. Ser. 1402
- Anggitasari W. 2018. Uji Efek Analgetik Minyak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C. J. Kesehatan Dr. Soebandi, 6(2)
- Asl MK, Nazariborun A, Hosseini M. 2012. Analgesic Effect of The Aqueous and Ethanolic Extracts of Clove. Avicenna Journal of Phytomedicine, 3(2) 186-192
- Batiha GE, Alkazmi LM, Wasef LG, Beshbishy AM, Nadwa EH, Rashwan EK. 2020. *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae) : Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities. *Biomolecules* 10 : 202.
- Harnani ED, Da'I M, & Munawaroh R. 2010. Perbandingan Kadar Eugenol Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Meer. & Perry) Dari Maluku, Sumatera, Sulawesi, dan Jawa Dengan Metode GC-MS. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(1), 25–32.
- Hayati N. 2018. Aktivitas Analgesik Minyak Cengkih (*Oleum Caryophilli*) Secara Intra Oral Terhadap Mencit Jantan Galur *Swiss webster*. Medika Kartika, 1(1) 16-23
- Januarti IB, Latifah F, Firmansyah R, Pertiwi AD, Agustya N, Widyamati H. 2024. Anti-Inflammatory Activity and Irritation Test of Topical Dosage Forms of Clove Leaf Essential Oil (*Syzygium Aromaticum*) In Animals. *Int J App Pharm*, 16(5), 71-76
- Khalil AA, Rahman U, Khan MR, Sahar A, Mehmood T, Khan M. 2017. Essential Oil Eugenol : Sources, Extraction Techniques and Nutraceutical Perspectives. *RSC Adv*,

7. 32669–32681

- Maggini V, Semenzato G, Gallo E, Nunziata A, Fani R, Firenzuoli F. 2024. Antimicrobial Activity of *Syzygium aromaticum* Essential Oil in Human Health Treatment. *Molecules*. 29(5)
- Ranova R, Afriani D, Hilmarni. 2024. Formulasi Sabun Padat Susu Kambing Dengan Ekstrak Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.). *Sitawa : Jurnal Farmasi Sains dan Obat Tradisional*, 3(1)
- Salsabila BAA, Yusuf AFN, Gading ACR, Prabuningrat A, Andanalusia M. 2023. Eugenol Potential in Cloves as an Analgesic : Literature Review. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(1), 169–173.
- Sari NM, Elsanía F, Muyassaroh M. 2020. Eugenol dari Daun Cengkeh Menggunakan Metode Steam-Hydro Distillation Microwave dengan Variasi Perlakuan Bahan dan Daya Operasi. *Jurnal Teknik Kimia*, 14(2), 51-57.
- World Bank Group. 2017. The Economics of Clove Farming in Indonesia. © World Bank. <http://hdl.handle.net/10986/28570>