

PENGARUH PENAMBAHAN *ALPHA HYDROXY ACID* TERHADAP LAJU PENETRASI IN VITRO KAFEIN SEBAGAI GEL ANTISELULIT

Lidya Ameliana
Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember
Email: lityaameliana@yahoo.co.id

Abstrak

Selulit adalah kondisi lokal pada jaringan lemak dan jaringan ikat subkutan berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk yang banyak terjadi pada wanita di bagian-bagian tubuh tertentu misalnya paha, pantat, lengan bagian atas, lutut, leher bagian belakang, dan betis. Bahan aktif yang sering digunakan untuk antiselulit yang efektif adalah kafein.

Pada penelitian ini dibuat sediaan gel kafein dengan basis HPMC ditambah dengan *Alpha Hydroxy Acid* (AHA) yaitu asam sitrat untuk memperbaiki penetrasi kafein ke dalam kulit. Dirancang 4 formula dengan variasi konsentrasi asam sitrat 0; 0,25; 0,5; dan 0,75% untuk mengetahui pengaruh asam sitrat terhadap kecepatan pelepasan dan penetrasi kafein menembus kulit tikus.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh AHA terhadap sifat fisiko-kimia gel kafein serta pengaruhnya terhadap kecepatan (fluks) pelepasan dan penetrasi kafein. Evaluasi sediaan meliputi pengujian organoleptis, pH, viskositas, daya sebar, uji sifat alir, dan pengujian homogenitas bahan aktif dalam sediaan. Uji penetrasi menggunakan alat disolusi tipe paddle dengan sel difusi. Selanjutnya kafein yang tertransport dianalisis dengan spektrofotometer UV-VIS untuk melihat kadar kafein yang terlepas dari basis dan terpenetrasi menembus kulit tikus.

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa gel kafein yang dihasilkan jernih, dan tidak berwarna, serta tidak berbau. Semua gel memiliki pH, daya sebar, viskositas dan penetapan kadar kafein dalam gel memenuhi persyaratan. Dari pengujian dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi kadar AHA yang ditambahkan maka semakin rendah nilai pH dan viskositas, tetapi dapat meningkatkan fluks pelepasan maupun fluks penetrasi kafein melalui kulit tikus. Fluks pelepasan dan penetrasi kafein tertinggi didapatkan pada gel dengan kandungan kafein 0,75%. Pada penyimpanan selama 1 bulan tidak terdapat perubahan secara organoleptis maupun pH gel kafein

Kata Kunci: kafein, gel, AHA, fluks, selulit

I. PENDAHULUAN

Selulit adalah kondisi lokal pada jaringan lemak dan jaringan ikat subkutan berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk. Selulit biasanya muncul pada bagian-bagian tubuh misalnya paha, pantat, lengan bagian atas, lutut, leher bagian belakang, dan betis (Barel *et al.*, 2009).

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

Bahan aktif yang dapat digunakan untuk mengatasi selulit, antara lain: golongan xantin (kafein, aminofilin, teofilin, atau ekstrak tumbuhan yang banyak mengandung xantin), retinoid, dan ekstrak tumbuhan misalnya *Centela asiatica*, *Ginkgo biloba*, *Aloe vera*, dll. Golongan xantin paling banyak digunakan karena bekerja secara langsung pada proses penghancuran jaringan lemak (*adipocyt lipolysis*) (Barel *et al.*, 2009). Golongan xantin yang paling banyak digunakan dan paling aman untuk antiselulit adalah kafein dengan konsentrasi 2 % . Cara kerja kafein adalah dengan memperlambat proses lipogenesis (pembentukan sel lemak) dan mempercepat proses lipolisis (penghancuran sel lemak) (Hexsel *et al.*, 2006).

Salah satu bentuk sediaan topikal yang dapat diberikan adalah gel. Gel adalah suatu sediaan semipadat yang jernih dan transparan yang mengandung zat aktif dalam keadaan terlarut (Lachman *et al.*, 1994). Keuntungan bentuk sediaan gel antara lain: memiliki daya sebar yang baik pada kulit, dapat memberikan efek dingin pada kulit, tidak menghambat fungsi fisiologis kulit, mudah dicuci dengan air, transparan, bersifat lembut, dan pelepasan obatnya baik (Voight, 1995).

Pemberian sediaan topikal kosmetik pada kulit pada umumnya menjadi lebih efektif jika dikombinasi dengan Alpha Hydroxy Acid (AHA). AHA merupakan senyawa yang dapat meremajakan kulit yang sudah tua dengan cara mengiritasi sehingga mempercepat proses keratinisasi. Pada lapisan epidermis kulit, AHA dinyatakan dapat meningkatkan proliferasi sel stratum korneum dalam pergantian sel, mengurangi kohesi antarkorneosit dengan mempengaruhi ikatan ionik diantaranya (Djajadisastra *et al.*, 2014). Contoh AHA diantaranya adalah: asam sitrat, asam glikolat, asam malat, asam laktat, dll.

Pada sediaan topikal, bahan aktif akan mengalami pelepasan dari basisnya, lalu dilanjutkan penetrasi bahan aktif melalui kulit dan kemudian baru memberi efek pada sisi aktif yang ada di dalam kulit. Pada penelitian ini dibuat sediaan gel dengan penambahan AHA berupa asam sitrat dengan konsentrasi 0; 0,25; 0,5; dan 0,75% yang selanjutnya dilakukan evaluasi yaitu pengamatan organoleptis sediaan, pH dan viskositas, serta uji pelepasan dan penetrasi kafein secara *in vitro* dari basis gel. Selain itu juga dilakukan penyimpanan sediaan gel kafein selama satu bulan untuk diamati apakah terjadi perubahan secara fisik ataukah tidak.

II. METODE PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (Genesis), alat uji disolusi (Pharmeq), viskotester (Viscometer Rion VT 04), pH meter (Denver), Mixer (IKA), timbangan (Adventure Ohaus), penguji daya sebar (Ekstensometer), sel difusi (Extraction Cell), mortir dan stamper, alat-alat gelas dan program SPSS 12 sebagai program pengolahan data.

Bahan yang digunakan adalah Caffein (PT. Brataco), Hidroksipropil Metilselulosa (PT Brataco), Propilen glikol (PT. Brataco) Asam Sitrat (PT. Brataco), Kalium klorida (PT. Brataco), Kalium Fosfat Dibasik (PT. Brataco), Natrium Fosfat Dibasik (PT. Brataco), Natrium Klorida (PT. Brataco), Natrium Benzoat (PT Barataco), Trietanolamin (PT Brataco), Membran selofan, Aquadestilata, tikus (Whistar Rat)

B. Pembuatan Gel Kafein

Kadar kafein sebagai antiselulit dalam penelitian ini adalah sebesar 2%, sedangkan basis yang digunakan dalam formula gel kafein ini adalah HPMC yang digunakan dalam masing-masing formula pada konsentrasi 2%. Susunan formula gel kafein dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi Formula Gel Kafein

Komposisi gel (gram)	Formula (%)			
	F1	F2	F3	F4
Kafein	2	2	2	2
HPMC	2	2	2	2
Asam sitrat	0	0,25	0,50	0,75
Propilen glikol	10	10	10	10
Aquades sampai	100	100	100	100

C. Evaluasi Sediaan Gel Kafein

- Pengujian organoleptis. Merupakan pengujian langsung pada sediaan yang meliputi bentuk, warna, dan bau gel yang dihasilkan. Pengujian organoleptis ini dilakukan secara visual.

- b. Pengujian pH. Pengujian pH dilakukan menggunakan pH meter. Ditimbang 1,0 gram sampel gel kemudian ditambah dengan aquades bebas CO₂ hingga 10 mL, pH meter kemudian dicelupkan ke dalam gelas beker tersebut.
- c. Pengujian viskositas. Pada pengujian viskositas digunakan alat *Viscotester VT-04*. Spindel yang dipilih kemudian dicelupkan ke dalam gel yang telah dibuat. Hasil viskositas gel dapat dilihat dari angka yang ditunjukkan oleh alat.
- d. Pengujian daya sebar. Gel sebanyak 1 g diletakkan pada pusat antara dua lempeng gelas kaca bulat, lempeng sebelah atas dibebani dengan peletakan beban seberat 5 g dengan bobot tertentu selama 1 menit. Amati diameter sebaran sampel. Tambahkan beban 5 g setelah 1 menit. Hal ini dilakukan terus menerus hingga diperoleh diameter sebar gel yang konstan untuk melihat pengaruh beban terhadap perubahan diameter sebar gel. Diameter permukaan penyebaran yang dihasilkan dengan naiknya pembebanan, menggambarkan karakteristik daya sebar. Data yang diperoleh kemudian digambarkan secara grafik.
- e. Pengujian sifat alir gel. Sejumlah tertentu gel dimasukkan ke dalam *beaker glass*. Alat pengaduk dikaitkan pada statif, kemudian batang pengaduknya dicelupkan ke dalam sampel. Alat pengaduk dinyalakan pada kecepatan 1200 rpm. Sediaan diaduk selama 0, 5, 10, 15 dan 20 menit, diukur viskositasnya pada masing-masing waktu. Perhitungan lamanya pengadukan sejak awal percobaan dilakukan secara kumulatif.
- f. Pengujian homogenitas bahan aktif dalam sediaan

- 1). Pembuatan larutan dapar fosfat salin (*Saline phosphate buffer/PBS*) pH 7,4

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dibuat dengan melarutkan masing-masing KH₂PO₄ 0,27 gram, Na₂HPO₄ 1,44 gram, KCl 0,2 gram, dan NaCl 8,0 gram dengan kurang lebih 1000 mL aquades kemudian pada larutan tersebut dilakukan pengujian pH. Jika pH belum mencapai 7,4 maka dilakukan penyesuaian pH menggunakan larutan NaOH atau HCl. Hasil yang diperoleh kemudian ditambah dengan aquades hingga 1000 mL.

- 2). Penentuan panjang gelombang maksimum kafein

Kafein ditimbang seksama sebanyak $\pm 100,0$ mg kemudian dilarutkan dengan PBS pH 7,4 dalam labu ukur 100 mL. Larutan yang diperoleh memiliki konsentrasi sebesar 1000 ppm. Larutan induk ini kemudian diencerkan dengan PBS pH 7,4 hingga

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

menghasilkan kadar 10 ppm. Pengukuran panjang serapan larutan 10 ppm dilakukan dari panjang gelombang 200-400 nm

3) Uji Pengaruh Basis Terhadap Serapan Kafein dalam Gel

Gel yang mengandung kafein dan tanpa kafein masing-masing sebanyak 125 mg dimasukkan dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambah larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas. Labu ukur tersebut kemudian dihomogenkan dengan *ultrasonic* selama 30 menit agar bahan aktif terlarut sempurna. Secara teoritis larutan ini mengandung kafein dengan kadar 10 ppm. Kedua larutan tersebut disaring dengan kertas milipore dan diamati serapannya dengan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang 200- 400 nm.

4) Pembuatan kurva baku kafein dalam larutan PBS pH 7,4.

Larutan baku kafein 100 ppm diencerkan dengan larutan PBS pH 7,4 hingga diperoleh konsentrasi 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 12 ppm; 15 ppm dan 20 ppm. Masing-masing larutan ini serapannya diukur pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan dibuat kurva kalibrasinya

5) Uji Homogenitas

Gel ditimbang sebanyak 125 mg dimasukkan dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambah larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas. Labu ukur tersebut kemudian dihomogenkan dengan *ultrasonic* selama 30 menit agar bahan aktif terlarut sempurna. Kemudian dipipet 1,0 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambah larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas. Secara teoritis larutan ini mengandung kafein dengan kadar 10 ppm. Filtrat yang diperoleh diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang terpilih. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali. Hitung nilai CV. Persyaratan yang diinginkan yakni nilai CV harus kurang sama dengan 6% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995)

g. Uji Pelepasan dan Penetrasi secara *in vitro*

1. Preparasi membran *cellophane*

Membran *cellophane* dipotong sesuai ukuran yang digunakan ± 3 cm. Membran *cellophane* direndam selama semalam dalam *beaker glass* yang berisi aquadestilata. Membran *cellophane* siap digunakan untuk uji pelepasan.

2. Penyiapan alat uji pelepasan

Alat uji disolusi diisi dengan larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL kemudian diatur suhunya pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

3. Uji Pelepasan

Cakram diisi dengan gel kafein, kemudian dilapisi dengan membran *cellophane* dan ditutup, lalu dimasukkan ke dalam alat uji disolusi. Pedal dipasang hingga jarak ujung pedal dengan bagian atas cakram yakni 25 ± 2 mm. Kecepatan putar pedal diatur 50 rpm. Tombol *start* ditekan untuk memulai kerja alat. Proses dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL pada menit ke- 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Setiap kali selesai sampling, dilakukan penambahan 5,0 mL larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang baru. Sampel yang telah diperoleh kemudian dianalisis kadar kafein yang terkandung di dalamnya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum untuk memperoleh konsentrasi kafein tertransportasi tiap waktu

Hasil kafein yang tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui pelepasan bahan aktif pada tiap formula. Kurva profil pelepasan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga dicapai kondisi tunak (*steady state condition*) dimana konsentrasi kafein yang tertransportasi selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011). Laju pelepasan kafein dapat diketahui dengan cara membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan \sqrt{t} (waktu)^{1/2}. *Slope* yang diperoleh merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat lepas tiap satuan luas pada waktu tertentu, seperti pada persamaan Higuchi berikut ini:

$$Q = \frac{q}{x} = [Dt(2A - C_s)C_s]^{1/2}$$

Q adalah jumlah obat (q) yang terlepas pada waktu t persatuan luas (x), D adalah koefisien difusi obat dalam pembawa, A adalah kadar permulaan obat dalam pembawa, C_s adalah kelarutan obat dalam pembawa, dan t adalah waktu (Sinko, 2011).

4. Uji Penetrasi Kafein secara In Vitro

Uji penetrasi dilakukan dengan cara yang sama dengan uji pelepasan. Perbedaannya adalah membran selofan diganti dengan kulit tikus. Kulit tikus disiapkan dengan cara tikus Whistar jantan usia 3 bulan dibius hingga mati dan diambil kulit abdomennya serta dibersihkan dari lemak-lemak yang menempel. Selanjutnya dipotong seukuran sel difusi. Proses selanjutnya sama dengan uji pelepasan. Pada proses perhitungan nilai fluks, maka kadar kumulatif kafein yang terpenetrasi diplot dengan waktu, *slope* yang didapat merupakan nilai fluks penetrasi.

h. Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel dalam Penyimpanan Selama 1 Bulan

Sediaan gel kafein yang sudah dibuat disimpan dalam wadah tertutup di dalam desikator selama 1 bulan, kemudian dilihat sifat fisiknya (organoleptis) selama penyimpanan tersebut apakah terjadi perubahan sifat fisik atau tidak.

D. Analisis Data

Pengujian statistika digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni perbedaan hasil pH, viskositas, daya sebar, dan penetrasi kafein pada gel basis HPMC dengan variasi konsentrasi asam sitrat 0%; 0,25%; 4% dan 6% pada gel formula I, II, III dan IV. Pengujian statistika yang dipilih adalah uji ANOVA satu arah. Variabel bebas yang dipilih adalah formula yakni FI, FII, FIII dan FIV, sedangkan variabel terikatnya adalah nilai pH, viskositas, dan kecepatan kafein yang terlepas tiap satuan waktu dan kecepatan penetrasi kafein ke dalam kulit tikus.

Jika diperoleh hasil yang berbeda signifikan dari pengujian yang telah dilakukan maka dilanjutkan dengan uji LSD dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD dikatakan signifikan atau bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$) dengan tingkat kepercayaan 95% (Sudjana, 1996).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

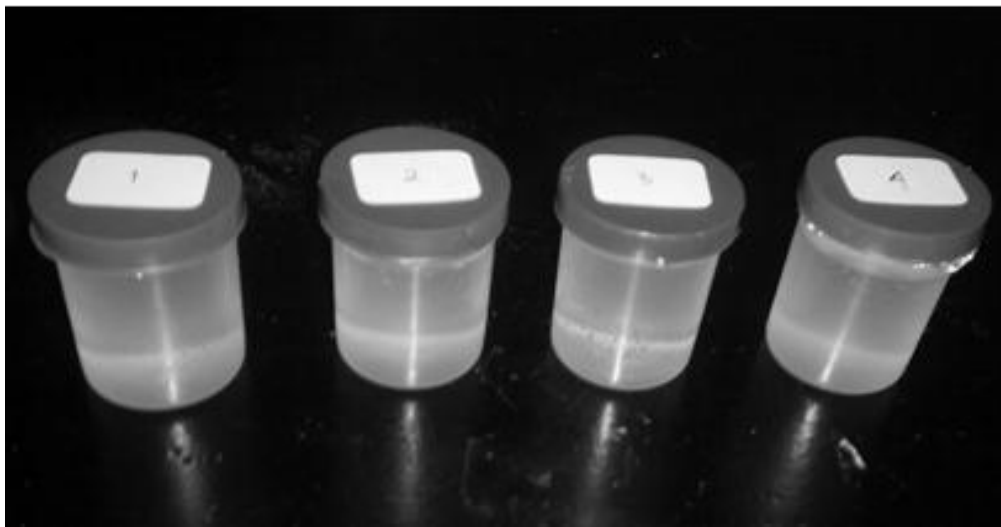
A. Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein

a. Pengujian Organoleptis

Pengamatan organoleptis dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus meliputi bentuk, warna, dan bau. Gambar hasil pembuatan gel dari F1, F2, F3, dan F4

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

dapat dilihat pada Gambar 1 dan hasil pengamatan organoleptis gel kafein dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 1. Sediaan gel kafein yang dihasilkan (F1, F2, F3, dan F4)

Tabel 2. Hasil pengujian organoleptis gel kafein

Formula	Bentuk	Warna	Bau
1	Gel	Jernih	Tidak berbau
2	Gel	Jernih	Tidak berbau
3	Gel	Jernih	Tidak berbau
4	Gel	Jernih	Tidak berbau

b. Hasil Pengujian pH Sediaan

Pengujian pH sediaan dilakukan pada masing-masing replikasi dari formula. Hasil pengujian pH dari keempat formula gel dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengujian pH, Viskositas, dan Daya Sebar Gel Kafein

Formula	pH	Viskositas (dPas)	Daya Sebar (cm)
1	6,43 ± 0,11	70 ± 0	6,20 ± 0,20
2	4,51 ± 0,01	60 ± 0	6,53 ± 0,15
3	3,81 ± 0,01	50 ± 0	7,03 ± 0,15
4	3,47 ± 0,02	40 ± 0	7,93 ± 0,06

Berdasarkan hasil uji ANOVA didapatkan bahwa nilai $p < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar formula. Selanjutnya dilakukan uji LSD dan dapat disimpulkan bahwa pH sediaan $F1 > F2 > F3 > F4$. pH sediaan terendah terdapat pada formula 4 yang mengandung asam sitrat paling banyak. Makin banyak asam sitrat yang ditambahkan, pH sediaan makin asam. Berdasarkan peraturan BPOM syarat pH produk akhir sediaan yang mengandung AHA sampai 10% yaitu minimal 3,5. Pada pH 3,5 efikasinya paling baik dengan toleransi optimum dari kulit (Yazen, 1997). Berdasarkan hal tersebut untuk mencegah terjadinya iritasi pada kulit, pH akhir sediaan dibuat dalam rentang 3,5-6,5 yang merupakan pH aman untuk kulit. pH sediaan pada F4 kurang dari 3,5 sehingga kurang memenuhi persyaratan terhadap keamanan kulit.

c. Hasil Pengujian Viskositas Sediaan

Hasil pengujian viskositas sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 3. Viskositas sediaan semisolid yang cocok untuk pemencetan dari tube, dan selanjutnya untuk memudahkan pemakaiannya adalah sekitar 50 sampai 1000 dPa.s (Langenbacher dan Lange, 2007). Hasil uji viskositas keempat sediaan gel menunjukkan bahwa viskositas sediaan gel F1, F2, dan F3 memenuhi persyaratan, sedangkan F4 kurang dari persyaratan. Namun secara fisik, viskositas gel F4 masih bagus dan mudah diaplikasikan di kulit, sehingga masih memenuhi persyaratan.

Berdasarkan hasil uji statistic Anova didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antarformula, dan pada uji post hoc LSD dapat disimpulkan bahwa semua formula berbeda bermakna viskositasnya. Dengan demikian dapat disimpulkan $F1 > F2 > F3 > F4$.

d. Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan

Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui daya sebar gel dan juga untuk mengetahui pengaruh jumlah asam sitrat terhadap daya sebar sediaan gel. Pengujian daya sebar sangat penting dilakukan karena untuk memastikan sifat gel yang dihasilkan biasanya bersifat pseudoplastis, yakni dengan sedikit tekanan gel akan mudah disebarkan. Hal ini berhubungan dengan *acceptability* atau keterterimaan pengguna terhadap sediaan.

Daya sebar gel diperlihatkan oleh diameter sebar gel terhadap beban yang ditambah secara berkala. Hasil pengujian menunjukkan bahwa $F4 > F3 > F2 > F1$ dan sesuai dengan hasil uji viskositasnya, yaitu semakin besar viskositas sediaan maka

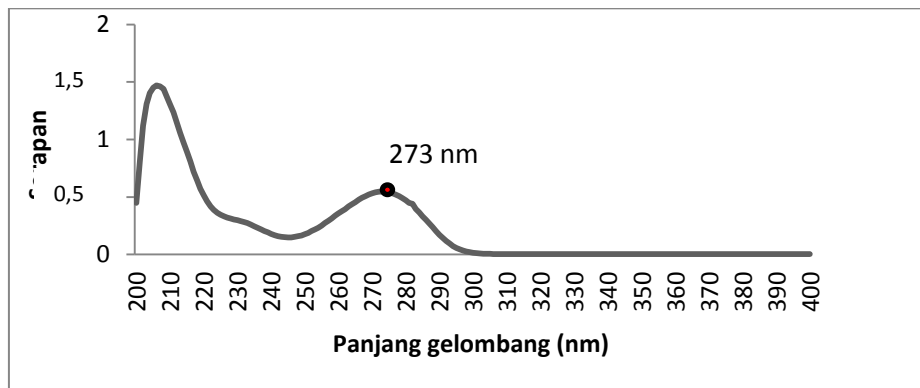
*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

semakin kecil daya sebarannya. Hasil pengujian daya sebar sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 3.

e. Hasil Pengujian Homogenitas Bahan Aktif dalam Sediaan

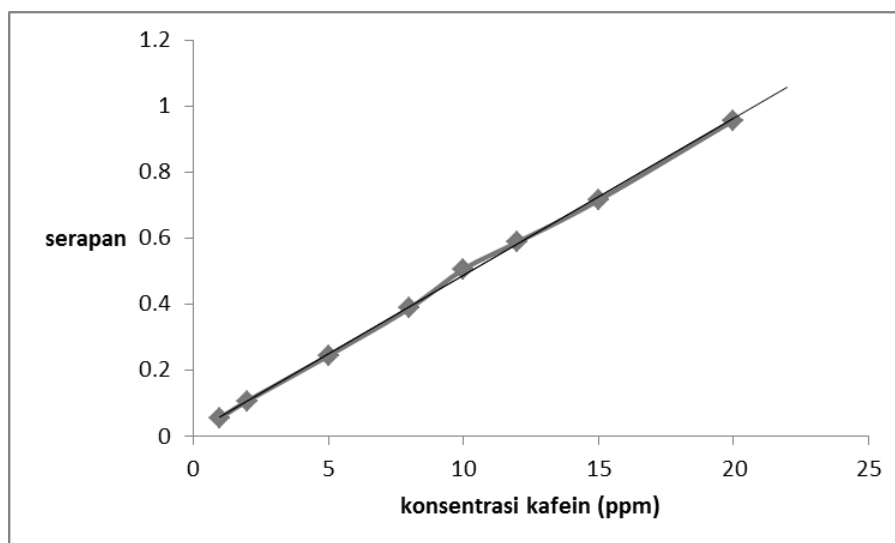
1. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum

Berdasarkan hasil penentuan panjang gelombang maksimum kafein yang diperlihatkan pada Gambar 2, diketahui bahwa kafein memiliki panjang gelombang maksimum pada 273 nm.



Gambar 2. Kurva serapan kafein dengan kadar 10,00 ppm dalam PBS pH 7,4 ± 0,05

Berdasarkan hasil pengukuran serapan larutan standar tersebut pada panjang gelombang 273 nm, maka diperoleh persamaan garis regresi linier dari kurva baku kafein dalam larutan dapar fosfat salin yaitu $y = 0,0474x + 0,0123$ dengan nilai $r = 0,973$. Hasil pengukuran serapan kafein dalam dapar fosfat salin dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Kurva baku kafein dalam PBS pH 7,4 ± 0,05

2. Hasil Penetapan Kadar Kafein dalam Gel

Pengujian homogenitas dilakukan untuk mengetahui sediaan gel telah homogen atau tidak. Hasil pengujian homogenitas keempat gel dari formula F1, F2, F3, dan F4 diperlihatkan pada Tabel 4. Menurut Farmakope Indonesia IV tahun 1995, suatu sediaan dikatakan memenuhi persyaratan homogen apabila nilai CV tidak melebihi 6%. Hasil penentuan homogenitas sediaan gel yang telah dilakukan menunjukkan bahwa formula F1, F2, F3 maupun F4 memenuhi persyaratan homogenitas yang telah ditetapkan.

Tabel 4. Hasil perhitungan kadar kafein dalam setiap formula

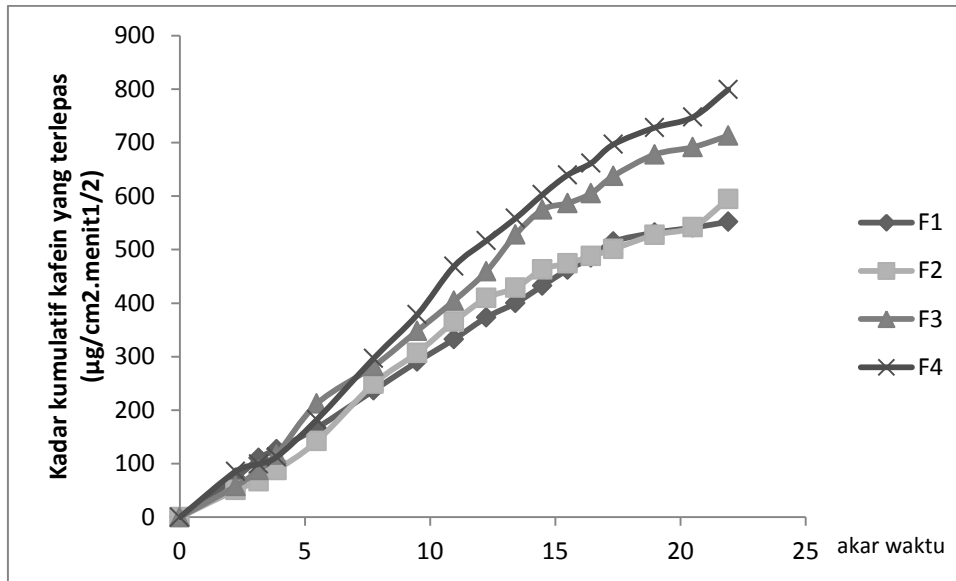
Replikasi	% Recovery			
	F1	F2	F3	F4
1	99,84	99,67	99,45	99,78
2	99,7	99,6	99,56	99,66
3	99,79	99,62	99,65	99,5
Kadar rata-rata ± SD	99,78 ± 0,071	99,63±0,036	99,55 ± 0,100	99,64± 0,141
CV (%)	0,071	0,036	0,100	0,141

f. Hasil Uji Pelepasan dan Penetrasi Kofein dari Basis Gel

1. Hasil Uji Pelepasan Kafein dari Basis Gel

Profil pelepasan kafein dari basis gel dapat dilihat pada Gambar 4. Nilai fluks merupakan slope dari hasil regresi antara massa tertransportir tiap satuan luas terhadap waktu pada kondisi *steady state*. Kondisi *steady state* ditunjukkan dengan gambaran kurva yang linier. Kurva linier memiliki nilai koefisien korelasi (r) sama dengan atau mendekati 1, jadi untuk menghitung fluks digunakan kurva yang memiliki nilai koefisien korelasi (r) mendekati 1 (Sinko, 2011). Hasil perhitungan fluks pelepasan kafein dari basis gel dapat dilihat pada Tabel 5.

Pelepasan kafein dari basis gel dipengaruhi oleh kelarutan obat, koefisien partisi obat dalam polimer, sifat fisika kimia polimer dan difusi. Kelarutan bahan aktif juga mempengaruhi lepasnya molekul obat dari basis. Semakin larut suatu obat dalam sediaan, maka semakin mudah obat tersebut untuk lepas dari basis dan berdifusi (Sinko, 2011).



Gambar 4. Profil pelepasan kafein dari basis gel

Tabel 5. Hasil perhitungan fluks pelepasan dan penetrasi kafein

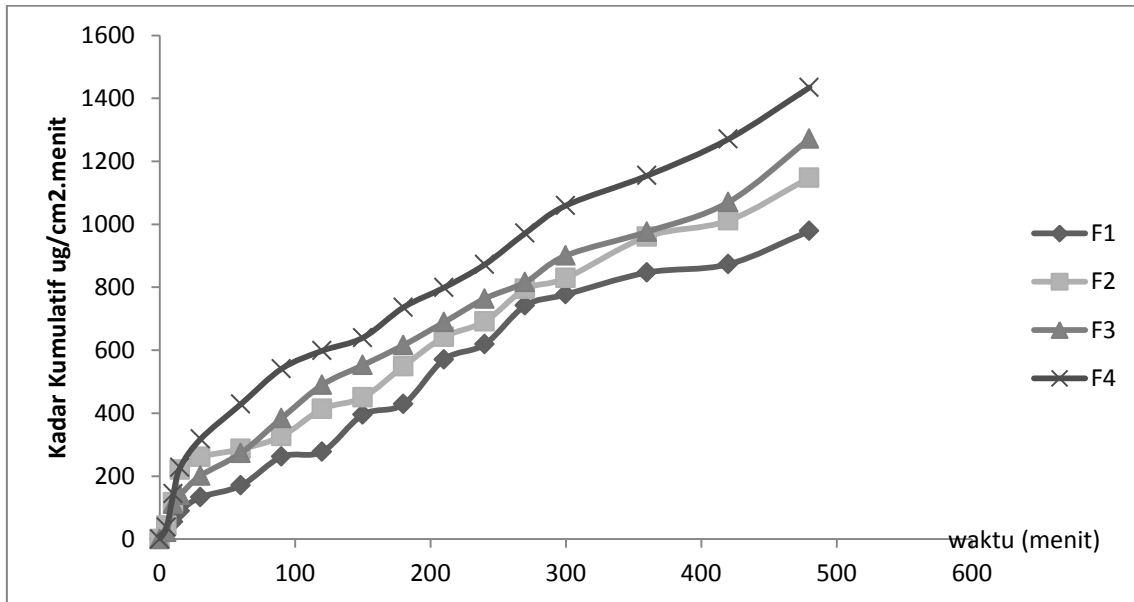
Formula	Fluks Pelepasan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$)	Fluks Penetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
1	$26,634 \pm 2,132$	$2,127 \pm 0,087$
2	$28,692 \pm 0,332$	$2,265 \pm 0,016$
3	$35,661 \pm 3,968$	$2,502 \pm 0,029$
4	$39,158 \pm 1,938$	$2,780 \pm 0,016$

Hasil pengujian statistik Anova, fluks pelepasan didapatkan bahwa nilai $p = 0,03$ sehingga dapat diartikan bahwa terdapat perbedaan bermakna antarformula. Selanjutnya dilakukan *post hoc test* dan didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara F1 dengan F2 dan F3 dengan F4. Berdasarkan hasil uji statistik tersebut dapat disimpulkan bahwa penambahan asam sitrat dapat meningkatkan nilai fluks pelepasan kafein dari basis gel HPMC. Hal ini sesuai dengan viskositas sediaan gel dimana semakin encer sediaan gel semakin mudah lepas kafeinnya dari sediaan gel.

2. Hasil Uji Penetrasi Kafein melalui Kulit Tikus

Hasil pengujian penetrasi kafein melalui kulit tikus dapat dilihat pada Gambar 5. Hasil fluks penetrasi pada penelitian ini merupakan *slope* hasil regresi antara massa tertransportasi persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu (menit). Fluks dapat dihitung bila

terbentuk kondisi *steady state*. Kondisi *steady state* ditunjukkan dengan gambaran kurva yang linier. Kurva yang linier memiliki nilai koefisien korelasi (r) sama dengan atau mendekati 1, jadi untuk menghitung fluks dan *lag time* digunakan kurva yang memiliki nilai koefisien (r) mendekati 1.



Gambar 5. Profil Kecepatan Penetrasi Kafein menembus Kulit Tikus

Hasil pengujian laju penetrasi berupa nilai fluks kafein pada gel formula F1, F2, F3, dan F4 diperlihatkan pada Tabel 5. Formula yang memiliki nilai fluks dari yang tertinggi hingga terendah berturut-turut adalah F4, F2, F3, dan F1.

Hasil pengujian statistik fluks penetrasi menunjukkan bahwa nilai $p=0$, sehingga terdapat perbedaan bermakna antar formula. Kemudian dilanjutkan dengan *post hoc* didapatkan bahwa semua formula memiliki perbedaan bermakna, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi asam sitrat yang ditambahkan ke dalam gel kafein maka semakin besar nilai fluks kecepatan penetrasinya.

g. Hasil Penyimpanan Sediaan Gel Kafein

Sediaan gel kafein yang sudah disimpan selama 1 bulan diamati sifat fisiknya seperti organoleptis, pH dan viskositas. Hasil penyimpanan sediaan gel kafein menunjukkan bahwa seluruh formula sediaan gel kafein tidak mengalami perubahan bentuk, warna, dan bau, tetapi sediaan menjadi lebih encer. pH sediaan gel kafein sebelum dan setelah disimpan selama satu bulan dapat dilihat pada Tabel 6.

Berdasarkan hasil pengamatan sediaan gel yang sudah disimpan selama 1 bulan dapat dilihat bahwa tidak terjadi perubahan pH sediaan selama penyimpanan 1 bulan.

Tabel 6. pH sediaan gel kafein

Formula	pH Gel Kafein Awal (rata-rata ± SD)	pH Gel Kafein setelah penyimpanan 1 Bulan (rata-rata ± SD)
F1	6,43 ± 0,11	6,43 ± 0,01
F2	4,51 ± 0,01	4,51 ± 0,01
F3	3,81 ± 0,01	3,81 ± 0,01
F4	3,47 ± 0,02	3,50 ± 0,04

IV. KESIMPULAN

1. Penambahan AHA berupa asam sitrat pada sediaan gel kafein tidak mempengaruhi organoleptis sediaan, tapi dapat meningkatkan daya sebar, menurunkan pH dan viskositas sediaan
2. Penambahan AHA berupa asam sitrat pada sediaan gel kafein dapat meningkatkan fluks pelepasan dan penetrasi kafein menembus kulit tikus
3. Penyimpanan sediaan gel kafein selama satu bulan tidak mempengaruhi warna, bau, dan pH sediaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Barrel, A. O., 2009, Anticellulite Product and Treatments, Dalam Barrel, A. O., Paye, M., Mailbach, H. I., Handbook of Cosmetic Science and Technology, 3rd Edition, New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Djajadisastra, J., Sutriyo, Hadyanti, 2014, Percutane Transport Profile of Caffeine and Aminophyllin as Anticellulite and The Influences of Other Substances on In Vitro Penetration, IJPPS, 6(5): 532-538
- Hexsel, Prado, Rao, Goldman, 2006, Topical Management of Cellulite, Dalam Goldman, Bacci, Leibaschoff, dan Angelini. Cellulite Pathophysiology and Treatment, New York: Taylor & Francis Group, LLC
- Lachman, L., Lieberman, H.A., & Kanig, J.L. ,1994,Teori dan Praktek Industri Farmasi Edisi II, Jakarta: UI Press
- Langenbucher dan Lange, 2007, "Reologi Farmasetik". Dalam Lachman, L., Lieberman, H. A., dan Kanig, J. L. Teori dan Praktek Farmasi Industri II, Edisi Ketiga, No 1, Jakarta: Universitas Indonesia Press

Sinko, P. J., 2011, Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5, Jakarta: EGC
Kedokteran

Sudjana, 1996, Metoda Statistika, Bandung: PT. Tarsito Bandung

Voigt, R., 1995, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Yogyakarta: Gadjah Mada
University Press