



**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM MALAT TERHADAP PENETRASI
KAFEIN DALAM SEDIAAN GEL SECARA IN VITRO**

SKRIPSI

Oleh:

Anggelina Ujung

NIM 102210101069

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM MALAT TERHADAP PENETRASI
KAFEIN DALAM SEDIAAN GEL SECARA IN VITRO**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Angelina Ujung

NIM 102210101069

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

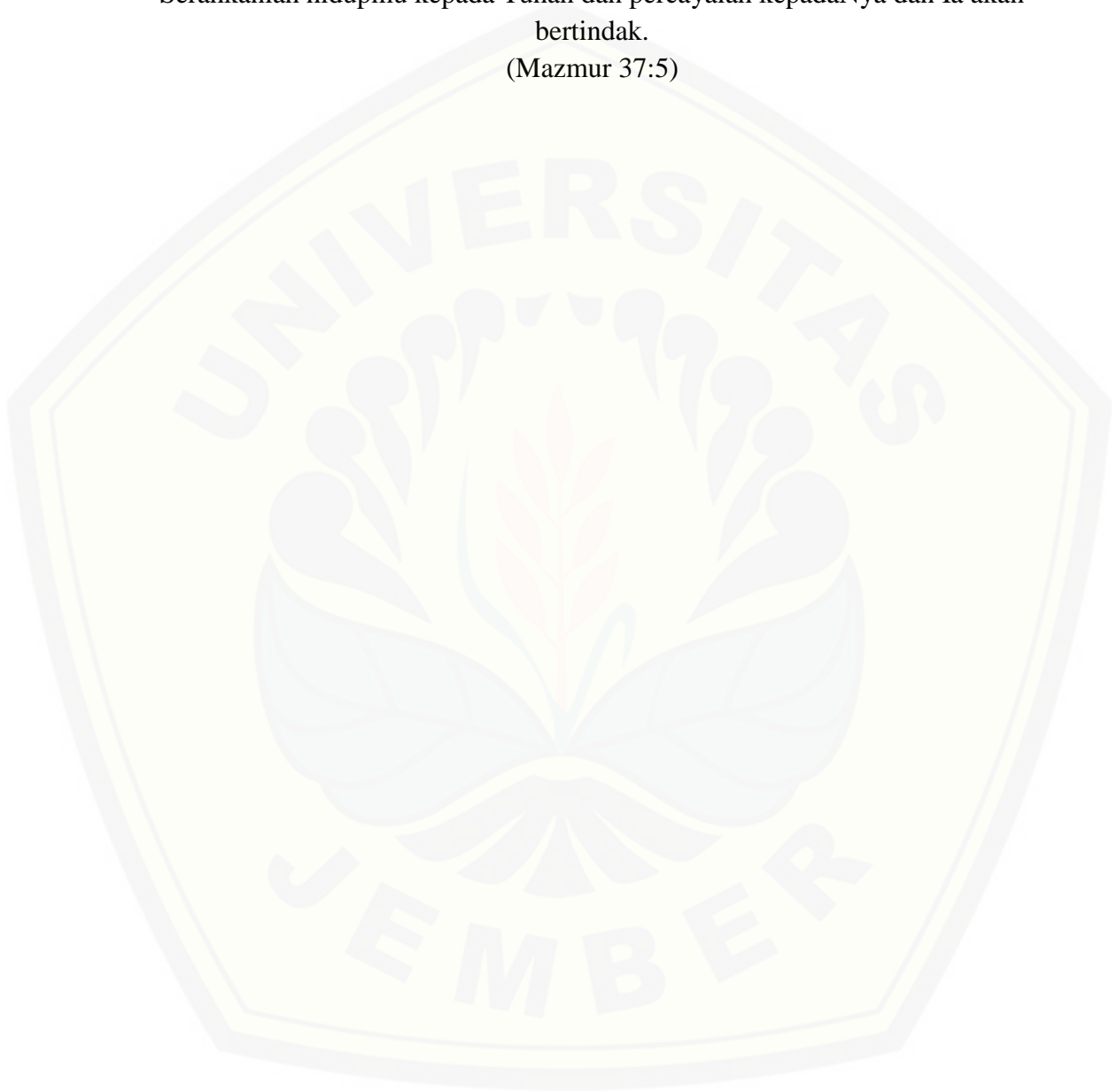
PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Bapak Junior Ujung dan Mama Nurdinse Simbolon yang terkasih;
2. Kakak Rolasni Ujung, Adik Mutiara Ujung, Maria Ujung, dan Daniel Ujung yang tersayang;
3. Guru-guru sejak taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Serahkanlah hidupmu kepada Tuhan dan percayalah kepadaNya dan Ia akan bertindak.
(Mazmur 37:5)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Angelina Ujung

NIM : 102210101069

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh penambahan Asam Malat terhadap penetrasi kafein dalam sediaan gel secara *In Vitro*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 02 Oktober 2015

Yang menyatakan,



Angelina Ujung

NIM. 102210101069

SKRIPSI

**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM MALAT TERHADAP PENETRASI
KAFEIN DALAM SEDIAAN GEL SECARA IN VITRO**

Oleh

Anggelina Ujung

NIM. 102210101069

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm

Dosen Pembimbing Anggota : Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Penambahan Asam Malat terhadap Penetrasi Kafein dalam Sediaan Gel Secara *In Vitro*” telah diuji dan disahkan pada:

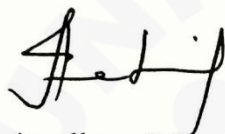
Hari, tanggal : Jumat, 02 Oktober 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

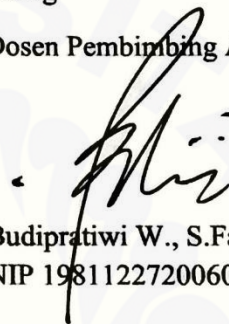
Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 198004052005012005



Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198112272006042003

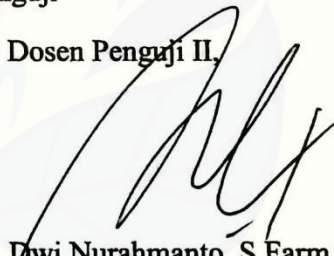
Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,



Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.
NIP 197910032003122001



Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198401242008011001

Mengesahkan
Dekan,



Lesty Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Penambahan Asam Malat terhadap Penetrasi Kafein dalam Sediaan Gel Secara *In Vitro*: Angelina Ujung, 102210101069; 2015: 80 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Selulit merupakan perubahan topografi kulit yang umum terjadi, dimana perubahan yang terjadi pada jaringan adiposa dan mikrosirkulasi disebabkan karena adanya gangguan pada aliran darah dan limfatik yang menyebabkan fibroskelorosis pada jaringan ikat (Hexsel *et al.*, 2006a).

Ada beberapa terapi yang digunakan untuk pengobatan selulit, salah satunya adalah dengan menggunakan kafein. Kafein merupakan golongan xantin yang paling banyak dan paling aman digunakan untuk pengobatan selulit, biasanya digunakan pada konsentrasi 1% - 2%. Kafein bekerja langsung pada sel adiposa dengan cara menghambat enzim fosfodiesterase. Penghambatan enzim fosfodiesterase akan meningkatkan jumlah *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang mengaktifkan enzim lipase trigliserida. Aktivasi enzim lipase trigliserida akan menyebabkan trigliserida terurai menjadi asam bebas dan gliserol (Hexsel *et al.*, 2006b).

Pada umumnya kafein sebagai antiselulit banyak digunakan dalam bentuk sediaan topikal karena lebih aman dan lebih efektif (Damayanti dan Yuwono, 2013). Salah satu sediaan topikal yang sering digunakan untuk pengobatan antiselulit adalah gel. Kafein diformulasikan dalam bentuk sediaan gel dengan menggunakan HPMC sebagai *gelling agent* dan penambahan asam malat sebagai peningkat penetrasi. Gel kafein dibuat empat formula dengan konsentrasi asam malat yang berbeda yaitu sebesar 0%; 0,2%; 0,4% dan 0,6 untuk mengetahui pengaruh penambahan asam malat terhadap laju penetrasi perkutan gel kafein dengan menggunakan membran kulit tikus.

Sediaan gel kafein yang telah dibuat kemudian dievaluasi dengan beberapa pengujian seperti organoleptis, pH, daya sebar, homogenitas, viskositas, sifat alir, dan

penetrasi. Hasil evaluasi terhadap sediaan menunjukkan bahwa keempat formula telah memenuhi persyaratan pengujian, sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan asam malat dapat memberikan pengaruh terhadap pH, viskositas, daya sebar dan laju penetrasi gel kafein.

Pengujian laju penetrasi kafein dilakukan dengan menggunakan *Dissolution Tester* pada suhu $37^0 \pm 0,5^0$ C selama 8 jam. Pada pengujian ini digunakan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 500 ml sebagai media difusi dan membran kulit tikus sebagai membran difusi. Pada interval waktu yang telah ditentukan, diambil cuplikan sampel sebanyak 5 ml. Hasil pengambilan sampel tiap interval waktu kemudian dianalisis serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 273 nm. Konsentrasi kafein yang tertransportasi kemudian dihitung nilai fluksnya.

Nilai fluks masing-masing formula dengan konsentrasi 0%; 0,2%; 0,4% dan 0,6% adalah $6,473 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit; $7,770 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit; $10,439 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit; $13,745 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit yaitu nilai fluks $F_4 > F_3 > F_2 > F_1$. Data hasil pengujian fluks kemudian dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis yang dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Hasil analisis menunjukkan bahwa masing-masing formula memiliki perbedaan yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan asam malat terhadap sediaan gel kafein dapat mempengaruhi laju penetrasi percutan sediaan tersebut.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Asam Malat terhadap Penetrasi Kafein dalam Sediaan Gel secara *In-Vitro*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, semangat, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik.
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm.,M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Ibu Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingannya kepada penulis.
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
6. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.
7. Bapak Junior Ujung dan Mama Nurdinse Simbolon yang selalu memberi dukungan baik secara moril maupun materil, mendoakan, dan mendidik saya dengan kasih sayang.

8. Kakak Rolasni Ujung, Adik Mutiara Ujung, Maria Ujung dan Daniel Ujung yang selalu mendoakan dan memberi dukungan.
9. Ibu Itus dan Mbak Titin, atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini.
10. Sokemd Manullang, Nico Sihotang, Eva Banjarnahor, Ira Saragih, dan Viktor Sitorus, terimakasih telah menjadi tempat berbagi baik suka maupun duka.
11. Angelia Theodora, Felicia Marsella, Theresa Nurpeni, Derryl Yuana, dan Anita Meilina yang selalu memberi semangat dan do'a. Terimakasih telah memberikan waktu, perhatian, dan pengalaman selama masa perkuliahan.
12. Partner skripsi Ika Ria Lestari, Neny Arysandy, dan Theresa Nurpeni terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini.
13. Teman-teman seperjuangan angkatan 2010 yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi.
14. Guru-guru sejak bersekolah di TK Pertiwi Sidikalang, SD Santo Yosef Sidikalang, SMPN 1 Sidikalang dan SMAN 1 Sidikalang. Terima kasih atas segala ilmu yang telah diajarkan kepada penulis.
15. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 02 Oktober 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1. 1 Latar Belakang	1
1. 2 Rumusan Masalah	3
1. 3 Tujuan Penelitian	3
1. 4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2. 1 Selulit	4
2. 2 Kulit	5
2.2.1 Fungsi Kulit.....	7
2. 3 Absorpsi Perkulatan	9

2. 4 Zat Peningkat Penetrasi	9
2. 5 Gel	10
2. 6 Tinjauan Bahan Penelitian	11
2.6.1 Kafein.....	11
2.6.2 Asam Malat	12
2.6.3 HPMC	12
2.6.4 Propilen Glikol.....	13
2.6.5 Natrium Benzoat	14
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	15
3.1 Rancangan Penelitian	15
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	15
3.2.1 Alat.....	15
3.2.2 Bahan	15
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	16
3.4 Prosedur Penelitian.....	17
3.4.1 Pembuatan Gel.....	17
a. Rancangan Formula.....	17
b. Cara Pembuatan.....	17
3.4.2 Evaluasi Gel.....	18
a. Pengujian Organoleptis	18
b. Pengujian pH.....	18
c. Pengujian Viskositas	18
d. Pengujian Daya Sebar	18
e. Pengujian Sifat Alir	19
f. Pengujian Homogenitas Bahan Aktif dalam Sediaan....	19
3.4.3 Pengujian Laju Penetrasi	20
a. Persiapan Kulit Tikus	20
b. Pengujian Laju Penetrasi.....	20
c. Penentuan Laju Penetrasi Kafein	21

3.5 Analisis Data	21
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1 Pembuatan Gel Kafein	23
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein	23
4.2.1 Pengujian Organoleptis	23
4.2.2 Hasil Pengujian pH sediaan	24
4.2.3 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan.....	26
4.2.4 Hasil Pengujian Daya Sebar	28
4.2.5 Hasil Pengujian Sifat Alir	29
4.2.6 Pembuatan Kurva Baku Kafein.....	30
4.2.7 Hasil Pengujian Laju Penetrasi	33
BAB 5. PENUTUP	37
5.1 Kesimpulan	37
5.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	41
LAMPIRAN	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi kulit.....	9
2.2 Rute penetrasi obat melalui kulit.....	11
2.3 Struktur kafein.....	12
2.4 Struktur asam malat.....	13
2.5 Struktur HPMC.....	13
2.6 Struktur propilen glikol.....	13
2.7 Struktur natrium benzoat.....	14
3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	16
4.1 Sediaan gel kafein dengan konsentrasi asam malat yang berbeda.....	24
4.2 Histogram nilai pH gel kafein.....	25
4.3 Histogram nilai viskositas gel kafein.....	27
4.4 Profil daya sebar sediaan gel kafein.....	28
4.5 Profil rheologi sediaan gel.....	29
4.6 Kurva serapan kafein dengan kadar 10,00 ppm dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	30
4.7 Kurva baku kafein dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	31
4.8 Perbandingan kurva serapan antara kafein dengan basis.....	33
4.9 Profil penetrasi kafein dari keempat formula gel.....	34
4.10 Nilai fluks penetrasi kafein pada keempat formula gel.....	35

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan formula	17
4.1 Hasil pengujian organoleptis gel kafein	24
4.2 Hasil uji pH sediaan.....	24
4.3 Hasil uji Mann-Whitney pH gel kafein	26
4.4 Hasil uji viskositas gel kafein	26
4.5 Hasil uji LSD viskositas gel kafein	28
4.6 Hasil uji daya sebar gel kafein.....	28
4.7 Hasil absorbansi kurva baku kafein.....	31
4.8 Hasil perhitungan kadar kafein dalam setiap formula	32
4.9 Hasil perhitungan fluks penetrasi dalam setiap formula.....	35
4.10 Hasil uji Mann-Whitney fluks	37

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil Uji pH Sediaan Gel	43
A.1 Tabulasi Hasil Uji pH pada Sediaan Gel Kafein	43
A.2 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel Kafein.....	43
B. Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein.....	48
B.1 Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein	48
B.2 Hasil Uji Statistik Viskositas Sediaan Gel Kafein	48
C. Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	51
C.1 Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	51
D. Hasil Uji Sifat Alir Sediaan Gel Kafein	51
D.1 Tabulasi Hasil Viskositas Gel pada Pengujian Sifat Alir Sediaan Gel Kafein	51
E. Hasil Uji Homogenitas Sediaan Gel Kafein	52
E.1 Gambar Serapan Penentuan Panjang Gelombang Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....	52
E.2 Hasil Serapan Kafein Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum	53
E.3 Kurva Baku Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4	53
E.4 Hasil Serapan Kafein pada Uji Homogenitas	54
E.5 Contoh Perhitungan Uji Keseragaman Kandungan.....	54
F. Hasil Uji Penetrasi Kafein	57
F.1 Tabulasi Hasil dan Profil Massa Kafein Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel Kafein F1, F2, F3 dan F4.....	57
F.2 Contoh Perhitungan Massa Kafein Tertranspor Melalui Membran Menggunakan Alat <i>Dissolution Tester</i>	70
F.3 Perhitungan Fluks	71
F.4 Hasil Uji Statistik Fluks Sediaan Gel Kafein	75

G. Sertifikat Analisis Kafein 80



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit adalah lapisan atau jaringan yang menutup seluruh tubuh dan melindungi tubuh. Bagi wanita, kulit merupakan bagian tubuh yang perlu mendapat perhatian khusus untuk memperindah kecantikan (Wibowo, 2008). Timbulnya masalah-masalah pada kulit dapat menyebabkan rasa kurang percaya diri, salah satunya yang sering terjadi pada wanita adalah selulit.

Selulit merupakan perubahan topografi yang sangat umum yaitu kulit memiliki penampilan seperti kulit jeruk. Selulit ditemukan pada semua kelompok umur baik pria maupun wanita, namun selulit lebih sering terjadi pada wanita terutama setelah pubertas dan pada penderita obesitas. Selulit biasanya terjadi pada bagian dengan timbunan lemak yang banyak seperti pantat, paha, panggul, perut, dan betis (Hexsel *et al.*, 2006a).

Ada beberapa terapi yang digunakan untuk pengobatan selulit, salah satunya adalah dengan menggunakan kafein. Kafein merupakan golongan xantin yang paling banyak dan paling aman digunakan untuk pengobatan selulit, biasanya digunakan pada konsentrasi 1% - 2%. Kafein dapat menembus kulit dengan mudah sehingga meningkatkan absorpsi dan aksinya. Kafein bekerja langsung pada sel adiposa dengan cara menghambat enzim fosfodiesterase. Penghambatan enzim fosfodiesterase akan meningkatkan jumlah *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang mengaktifkan enzim lipase trigliserida. Aktivasi enzim lipase trigliserida akan menyebabkan trigliserida terurai menjadi asam bebas dan gliserol (Hexsel *et al.*, 2006b).

Pada umumnya kafein sebagai antiselulit banyak digunakan dalam bentuk sediaan topikal karena lebih aman dan lebih efektif (Damayanti dan Yuwono, 2013). Salah satu sediaan topikal yang sering digunakan untuk pengobatan antiselulit adalah

gel. Gel merupakan sistem semipadat yang terdiri dari dispersi molekul kecil atau besar dalam zat pembawa cair yang memberikan penampilan seperti *jelly* dengan penambahan *gelling agent* (Allen *et al.*, 2011). Kafein diformulasikan dalam bentuk sediaan gel karena sediaan gel memiliki beberapa keuntungan seperti memiliki kemampuan penyebaran yang baik pada kulit, memberikan efek dingin pada kulit karena proses penguapan yang lambat dari kulit, mudah dicuci dengan air, dan pelepasan obatnya baik (Voight, 1994). Selain itu, kafein dalam sediaan gel memiliki tingkat penetrasi yang paling tinggi dibandingkan bentuk sediaan krim dan salep (Djajadisastra *et al.*, 2014), serta dapat memberikan efek langsung pada sel adiposit (Hexsel *et al.*, 2006b).

Pada penelitian ini, *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) digunakan sebagai *gelling agent*. HPMC merupakan *gelling agent* semi sintetik turunan selulosa yang stabil pada pH 3 hingga 11. HPMC digunakan sebagai *gelling agent* karena dapat membentuk gel yang jernih, dan memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang (Rowe *et al.*, 2009).

Kendala pemberian obat secara topikal adalah keterbatasan untuk menembus lapisan kulit stratum korneum. Stratum korneum atau sel tanduk merupakan lapisan epidermis paling luar, tersusun oleh sel yang sudah mati yang terdiri atas lipid dan keratin sehingga sulit untuk ditembus (Damayanti dan Yuwono, 2013). Oleh karena itu, perlu ditambahkan zat peningkat penetrasi yaitu zat yang mampu meningkatkan penetrasi obat yang melewati membran (William dan Barry, 2004).

Pada penelitian ini, zat peningkat penetrasi yang digunakan adalah asam malat. Asam malat merupakan salah satu golongan *Alpha Hidroxy Acid* (AHA) yang mempunyai empat atom karbon. AHA dapat meningkatkan penetrasi percutan dari kafein dengan cara menurunkan kohesi antar sel korneosit pada lapisan stratum korneum. Ketika stratum korneum terhidrasi, jarak antar korneosit meningkat sehingga terjadi penurunan kohesi (Barel, 2009).

Pada penelitian ini akan dibuat empat formula gel dengan konsentrasi asam malat yang berbeda yaitu sebesar 0%; 0,2%; 0,4% dan 0,6% menggunakan basis HPMC. Keempat konsentrasi tersebut diharapkan dapat mewakili penggunaan asam malat pada sediaan topikal dan selanjutnya gel kafein ini akan dilihat penetrasinya secara in vitro menggunakan kulit tikus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh penambahan asam malat terhadap sifat fisika kimia (pH, viskositas, dan daya sebar) sediaan gel dengan basis HPMC?
2. Bagaimanakah pengaruh penambahan asam malat dalam gel HPMC terhadap laju penetras perkutan secara in vitro?
3. Pada konsentrasi asam malat berapakah yang dapat memberikan laju penetras kafein paling tinggi?

1.3 Tujuan penelitian

1. Mengetahui pengaruh penambahan asam malat terhadap sifat fisika kimia sediaan gel dengan basis HPMC.
2. Mengetahui pengaruh penambahan asam malat dalam gel HPMC terhadap laju penetras perkutan secara in vitro
3. Mengetahui pada konsentrasi berapa asam malat dapat memberikan laju penetras kafein paling tinggi.

1.4 Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah dalam pengembangan sediaan gel kafein sebagai antiselulit berikutnya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Selulit

Selulit merupakan perubahan topografi kulit yang umum terjadi. Perubahan yang terjadi pada jaringan adiposa dan mikrosirkulasi disebabkan karena adanya gangguan pada aliran darah dan limfatik yang menyebabkan fibroskelorosis pada jaringan ikat (Hexsel *et al.*, 2006a). Selulit muncul setelah masa pubertas dan semakin memburuk dengan bertambahnya usia. Selulit umumnya muncul pada bagian pantat, paha, bagian atas lengan, lutut, betis dan bagian belakang leher (Barel, 2009).

Gejala klinis selulit yaitu ditemukannya tampilan seperti kulit jeruk pada pemeriksaan secara visual atau setelah kulit dicubit; adanya tonjolan kecil atau besar dan fibrosklerosis ketika dilakukan penekanan yang dalam (*deep palpation*); melalui pemeriksaan termograf, terdapat perbedaan suhu permukaan kulit yaitu kulit yang terkena selulit lebih dingin; dan pada pemeriksaan klinis menunjukkan adanya venous statis dan edema (Barel, 2009).

Selulit berkembang melalui tahapan yang progresif. Pada keadaan normal (tanpa selulit) kulit terlihat lebih halus dan kencang dengan diameter adipositnya masih pada ukuran normal dan tidak mengalami pembesaran. Pembentukan selulit dapat dibagi menjadi empat tahap.

Tahap I

Tahap pertama terjadi pada lapisan dalam sel, pembuluh darah lebih permeabel sehingga cairan masuk ke ruang antara adiposit dan menyebabkan pembengkakan lapisan lemak. Adanya lemak menyebabkan adiposit semakin membesar dan menumpuk sehingga sirkulasi limfatik kesulitan untuk menghilangkan cairan tersebut dan menyebabkan terjadinya edema (Rona *et al.*, 2006).

Tahap II

Terjadi penggumpalan sel lemak yang menyebabkan terhambatnya sirkulasi darah dan homeostatis sehingga mikrosirkulasi darah terganggu. Penumpukan cairan meningkatkan ketidakseragaman lapisan subdermal dan tampilan seperti kulit jeruk semakin terlihat jelas karena penipisan lapisan epidermis dan dermis (Rona *et al.*, 2006).

Tahap III

Lapisan dermis mulai menipis dan mengalami perubahan metabolisme karena penurunan proses sintesis protein. Proses pembuangan racun di sel lemak terganggu sehingga terjadi penumpukan yang membentuk mikronodul yang dikelilingi lapisan kolagen keras dan lemak. Pada tahap ini tampilan kulit seperti kulit jeruk mulai jelas melalui *deep palpation* (Rona *et al.*, 2006).

Tahap IV

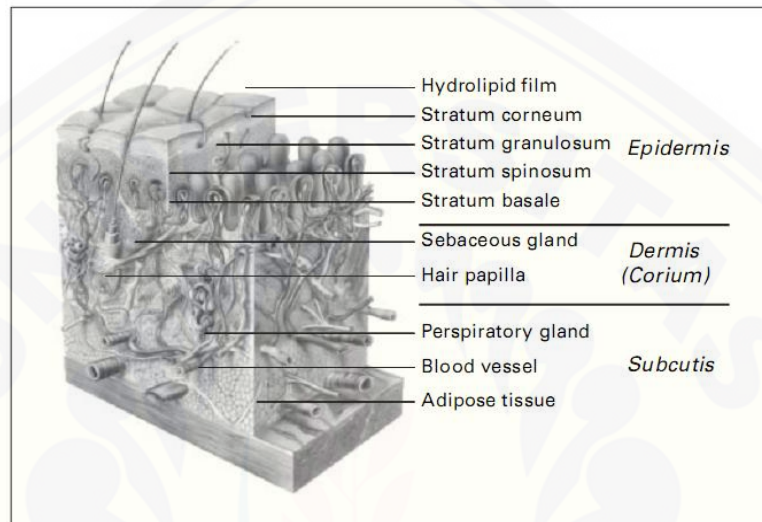
Pada tahap ini terjadi pembentukan makronodul yang keras dari mikronodul yang mengumpul pada lapisan kulit. Ukuran makronodul yang terbentuk sebesar 2 sampai 20 mm. Pasien akan merasa sakit karena tekanan pada saraf yang disebabkan oleh nodul. Tahapan ini bersifat irreversibel dan tidak dapat disembuhkan dengan menggunakan terapi kosmetik (Rona *et al.*, 2006).

Ada beberapa terapi yang digunakan untuk pengobatan selulit. Metode pengobatan selulit dapat dibagi menjadi empat kategori utama yaitu: (1) mengurangi faktor yang dapat memperparah, misalnya peningkatan berat badan, gaya hidup, stres, dan kontrasepsi hormonal (2) metode fisik dan mekanik seperti *liposuction* (3) laser dan (4) agen farmakologi. Agen farmakologi yang digunakan untuk pengobatan selulit adalah xantin, retinoid, asam laktat dan tanaman obat (Amvram, 2004).

2.2 Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang terletak paling luar dan besar. Berat kulit pada orang dewasa kira-kira 15% berat badan. Kulit merupakan organ yang vital dan

essensial. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan sensitif, serta bervariasi pada iklim, umur, jenis kelamin, ras dan lokasi tubuh. Secara histologis kulit terdiri dari tiga lapisan utama yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutan (*hypodermis*) (Setiadi, 2007). Anatomi kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Trommer dan Neubert, 2006)

a. Epidermis

Merupakan lapisan terluar yang terdiri dari epitel yang bertingkat dan mengalami keratinisasi. Sel-sel penyusun epidermis disebut keratinosit (Tranggono dan Latifah, 2007). Keratinosit atau yang lebih dikenal dengan korneosit merupakan hasil pembelahan sel pada lapisan epidermis yang paling dalam yaitu stratum *basale*, yang kemudian tumbuh terus ke arah permukaan kulit. Saat bergerak ke atas, sel ini akan mengalami proses diferensiasi membentuk sel-sel lapisan permukaan (stratum korneum) (Brown dan Burns, 2005).

Lapisan epidermis dapat dibagi menjadi 5 lapisan yaitu stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basal (Anief, 1997). Stratum korneum (lapisan tanduk) merupakan lapisan yang terdiri dari sel pipih tidak berinti dan mengandung keratin. Stratum lusidum, merupakan sel pipih

yang tidak berinti, yang dapat dilihat dengan jelas pada telapak kaki dan telapak tangan. Stratum granulosum, merupakan lapisan yang tersusun dari sel-sel pipih yang memiliki inti. Stratum spinosum, merupakan lapisan yang paling tebal terdiri dari sel-sel yang berbentuk poligonal dan mempunyai banyak tanduk. Stratum basal, merupakan lapisan yang terdiri dari sel-sel berbentuk silindris dengan inti yang lonjong, pada bagian dalam terdapat butir-butir halus disebut butir melanin warna (Setiadi, 2007).

b. Dermis

Dermis merupakan lapisan kedua kulit yang mengandung pembuluh darah, pembuluh limfe dan saraf. Dermis terdiri dari dua lapisan yaitu stratum papilar (bagian atas) dan stratum retikularis (bagian bawah). Pada bagian atas, terdapat serabut saraf, dan pembuluh darah. Pada bagian bawah yang menonjol ke arah subkutan terdapat serabut kolagen, elastis dan serabut retikulus (Setiadi, 2007).

c. Subkutan

Lapisan subkutan terdiri dari kumpulan-kumpulan sel lemak dan terdapat serabut-serabut jaringan ikat dermis. Lapisan ini berfungsi sebagai pegas jika ada tekanan trauma mekanis pada kulit (Setiadi, 2007).

2.2.1 Fungsi Kulit

a. Pelindung

Kulit sebagai pelindung, memiliki beberapa kemampuan yaitu stratum korneum pada kulit dapat menghalangi hilangnya cairan dari tubuh dan melindungi tubuh dari invasi mikroorganisme. Pigmen melanin yang terkandung dalam kulit dapat melindungi dan mencegah kerusakan kulit akibat sinar ultraviolet (Setiadi, 2007). Serabut elastis yang terdapat pada lapisan subkutan dapat mencegah trauma mekanik langsung terhadap interior tubuh (Tranggono dan Latifah, 2007).

b. Peraba dan alat komunikasi

Rasa sentuhan yang disebabkan oleh rangsangan pada ujung saraf akan berbeda tergantung pada ujung saraf yang dirangsang (Pearce, 2006). Kulit banyak

mengandung reseptor sensoris untuk merasakan sentuhan, tekanan, suhu dan nyeri (Setiadi, 2007). Beberapa reseptor yang terdapat pada kulit yaitu benda meissner sebagai reseptor sentuhan, benda krauss sebagai reseptor suhu, dan *nervus end plate* sebagai reseptor nyeri (Tranggono dan Latifah, 2007).

c. Pengatur suhu

Kulit merupakan organ yang menjaga panas tubuh tetap pada kondisi normal yaitu 37°C (Anief, 1997). Kulit mengatur suhu melalui vasomotorik yang mengendalikan arteriol kutan dengan dua cara yaitu vasodilatasi dan vasokonstriksi. Pada vasodilatasi kulit melebar dan terjadi pelepasan panas melalui penguapan cairan pada permukaan tubuh. Pada vasokonstriksi, pembuluh darah mengkerut sehingga panas tubuh dan keringat tidak dikeluarkan (Setiadi, 2007).

d. Tempat penyimpanan

Kulit dan jaringan di bawahnya dapat menyimpan air dan lemak, yang dapat dilepaskan apabila dibutuhkan. Salah satu jaringan di bawah kulit yang merupakan tempat penyimpanan lemak utama adalah jaringan adiposa (Setiadi, 2007)

e. Alat absorpsi

Beberapa bahan dapat diabsorpsi ke dalam tubuh melalui kulit. Bahan yang mudah larut dalam lemak lebih mudah diabsorpsi dibanding bahan yang mudah larut dalam air (Tranggono dan Latifah, 2007). Sebagai alat absorpsi, kulit dapat mengabsorpsi zat-zat yang penting bagi tubuh misalnya sinar ultraviolet sebagai prekursor vitamin D yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan tulang, dan obat-obat tertentu yang digunakan dalam bentuk sediaan topikal (Setiadi, 2007).

f. Pengeluaran (ekskresi)

Kulit dapat mengeluarkan zat berlemak, air dan ion-ion seperti Na^+ , melalui pori-pori keringat (Setiadi, 2007).

2.3 Absorpsi Perkulatan

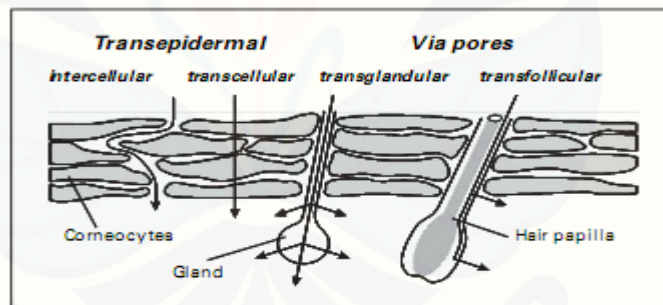
Absorpsi perkulatan melibatkan difusi pasif suatu zat melalui kulit. Suatu zat dapat berpenetrasi ke dalam kulit melalui dua rute yaitu rute transapendageal dan rute transepidermal, seperti dapat dilihat pada gambar 2.2.

1. Rute Transapendageal

Rute transapendageal terdiri dari transport melalui kelenjar keringat, folikel rambut, dan kelenjar minyak. Rute ini dikenal juga sebagai rute “*Shunt*”. Rute ini dianggap kurang penting karena areanya yang relatif kecil yaitu sekitar 0,1 % dari area kulit keseluruhan (Sharma *et al.*, 2011).

2. Rute Transepidermal

Rute transepidermal merupakan rute penetrasi obat yang utama. Secara umum terbagi menjadi dua rute yaitu transeuler dan interseluler. Pada jalur transeuler, transport molekul obat melalui membran sel epitel dan pada jalur interseluler molekul obat ditransport melalui ruang antar sel (Sharma *et al.*, 2011).



Gambar 2.2 Rute penetrasi obat melalui kulit (Trommer dan Neubert, 2006)

2.4 Zat Peningkat Penetrasi

Zat peningkat penetrasi adalah molekul yang dapat mengurangi pertahanan penghalang kulit sehingga penetrasi obat dapat meningkat (Djajadisastra *et al.*, 2014). Zat peningkat penetrasi diharapkan tidak toksik, tidak mengiritasi, tidak menimbulkan alergi, tidak memberikan efek alergi pada tubuh, dapat bekerja dengan cepat dan durasi efeknya dapat diprediksi. Pada saat zat peningkat penetrasi dihilangkan kondisi *barrier* harus kembali dengan cepat dan normal seperti semula,

dapat diterima secara kosmetikal dan memberikan rasa nyaman (Trommer dan Neubert, 2006).

Zat peningkat penetrasi dapat bekerja dengan tiga mekanisme yaitu dengan menghidrasi lapisan stratum korneum, berinteraksi dengan protein, dan peningkatan partisi obat (Trommer dan Neubert, 2006). Salah satu contoh zat peningkat penetrasi adalah *Alpha Hydroxy Acid* (AHA). AHA merupakan asam karboksilat organik yang ditandai dengan adanya gugus hidroksi pada posisi alfa. AHA dapat dibagi menjadi tiga subkategori yaitu asam monokarboksilat (asam glikolat), asam dikarboksilat (asam malat) dan asam trikarboksilat (asam sitrat). AHA dapat meningkatkan penetrasi dengan cara menurunkan kohesi antar korneosit pada stratum korneum. AHA menurunkan kohesi antar korneosit dengan cara mempengaruhi ikatan sel-sel korneosit. Ketika stratum korneum terhidrasi, jarak antar korneosit meningkat sehingga terjadi penurunan kohesi (Barel *et al.*, 2009).

2.5 Gel

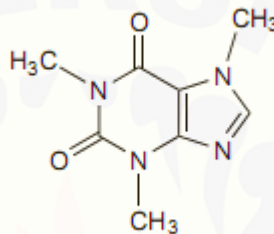
Gel merupakan sistem semipadat yang tersusun dari dispersi molekul kecil atau besar dalam zat pembawa cair yang memberikan penampilan seperti *jelly* dengan penambahan *gelling agent*. *Gelling agent* yang biasa digunakan adalah karbomer, turunan selulosa, dan getah alam. Selain *gelling agent*, gel dapat diformulasikan dengan bahan aktif, pelarut seperti alkohol, pengawet seperti metil paraben, dan stabilisator. Gel yang mengandung bahan obat dapat dibuat untuk pemberian dengan berbagai rute seperti kulit, mata, hidung, vagina dan rektum (Allen *et al.*, 2011).

Sediaan gel mempunyai kelebihan diantaranya memiliki kemampuan penyebaran yang baik pada kulit, memberikan sensasi dingin, mudah tercucikan dengan air, dan pelepasan obatnya baik (Voight, 1994).

2.6 Tinjauan Bahan Penelitian

2.6.1 Kafein

Kafein merupakan senyawa alkaloid yang berupa serbuk putih, dan memiliki rumus molekul $C_8H_{10}N_4O_2$ dan berat molekul 194,2. Rumus struktur kafein dapat dilihat pada gambar 2.3.



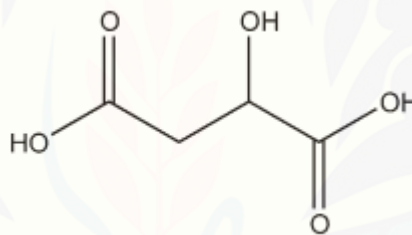
Gambar 2.3 Gambar struktur kafein (Clarke, 2004)

Kafein larut dalam 46 bagian air, dalam 5,5 bagian air suhu $80^{\circ}C$, dalam 1,5 bagian air mendidih, dalam 66 bagian alkohol, dalam 22 bagian alkohol $60^{\circ}C$, dalam 50 aseton, dalam 5,5 klorofom, dalam 530 eter, dalam 100 bagian *benzene*, dan dalam 22 bagian *benzene* yang mendidih. Kelarutan kafein dalam air akan meningkat dengan penambahan benzoat, sinamat, sitrat atau salisilat (Clarke *et al.*, 2004). Kafein bersifat hidrofilik (Heman dan Herman, 2012) dengan nilai log P nya sebesar - 0,07 (Preedy, 2012).

Kafein merupakan golongan xantin yang paling banyak dan aman digunakan untuk pengobatan selulit. Kafein bekerja langsung pada adiposit melalui penghambatan fosfodiesterase dan meningkatkan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). Peningkatan cAMP akan mengaktifkan enzim lipase trigliserida yang kemudian akan memecah trigliserida menjadi asam bebas dan gliserol. Kafein untuk pengobatan antiselulit biasanya digunakan pada konsentrasi 1% hingga 2% (Hexsel *et al.*, 2006b)

2.6.2 Asam Malat

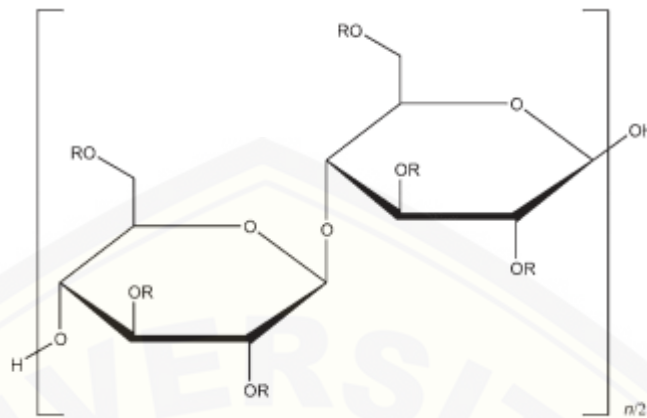
Asam malat merupakan salah satu golongan *Alpha Hydroxy Acid* (AHA) yang memiliki empat rantai karbon (Barel *et al.*, 2009). Memiliki rumus empiris $C_4H_6O_5$ dengan berat molekul 134,09. Merupakan serbuk berbentuk kristal, berbau tajam, memiliki rasa asam yang kuat, dan bersifat higroskopis. Asam malat larut dalam aseton, dietil eter, metanol, propilen glikol dan air. Asam malat memiliki pH 2,35 biasanya digunakan sebagai *buffering agent*, *chelating agent*, *flavoring agent*, dan agen terapeutik (Rowe *et al.*, 2009). Asam malat juga dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi (*penetration enhancer*) yaitu dengan cara menurunkan kohesi antar korneosit pada stratum korneum (Barel *et al.*, 2009). Rumus struktur asam malat dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Rumus struktur asam malat (Rowe *et al.*, 2009)

2.6.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

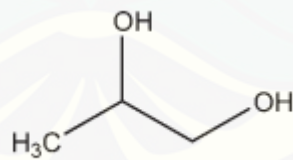
HPMC atau disebut juga *Hypromellose* pada formulasi sediaan farmasi umumnya digunakan untuk sediaan oral, *ophthalmic*, nasal dan topikal. HPMC berfungsi sebagai *coating agent*, *dispersing agent*, *suspending agent*, *thickening agent*, dan agen peningkat penetrasi. HPMC berupa serbuk berwarna yang tidak berasa dan berbau (Rowe *et al.*, 2009). HPMC memiliki pH 5,5-8.0 dan digunakan sebagai pengemulsi, *suspending agent*, dan agen penstabil pada sediaan gel dan salep (Anwar, 2012). Rumus struktur Hidroksi propil metil selulosa dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Rumus struktur HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

2.6.4 Propilen glikol

Propilen glikol pada sediaan farmasi digunakan sebagai bahan antimikroba, disinfektant, humektant, *plastisizer*, pelarut dan *stabilizing agent*. Propilen merupakan pelarut yang lebih baik dibandingkan gliserin dan dapat melarutkan beberapa bahan seperti kortikosteroid, fenol, barbiturat, alkaloid dan anastesik lokal lainnya (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur propilen glikol dapat dilihat pada gambar 2.6.



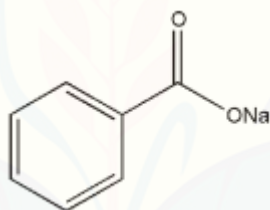
Gambar 2.6 Rumus struktur propilen glikol (Rowe *et al.*, 2009)

Propilen glikol berbentuk cairan jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau dan memiliki sedikit rasa manis. Propilen glikol stabil pada suhu dingin dan saat dicampurkan dengan alkohol, gliserin dan air. Propilen glikol bersifat higroskopis, sehingga harus disimpan dalam wadah tertutup, kering, dingin dan terhindar dari

cahaya. Konsentrasi propilen glikol sebagai humektan yang digunakan pada sediaan topikal adalah $\leq 15\%$ (Rowe *et al.*, 2009).

2.6.5 Natrium Benzoat

Natrium benzoat memiliki rumus molekul $C_7H_5NaO_2$ dan berat molekulnya 144,11. Natrium benzoat berupa serbuk putih berbentuk kristal dan bersifat higroskopis, tidak berbau dan memiliki rasa yang tidak enak. Natrium benzoat berfungsi sebagai pengawet antimikroba dan sebagai lubrikan. Pada umumnya natrium benzoat digunakan sebagai pengawet pada konsentrasi 0,1 - 0,5 % pada sediaan kosmetik. Fungsi natrium benzoat sebagai antimikroba terbatas pada pH 2 hingga 5. Natrium benzoat larut dalam etanol 90%, etanol 95% dan air. Natrium benzoat memiliki pH 8 tetapi tidak aktif saat pH diatas 5 (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur natrium benzoat dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Rumus struktur Natrium Benzoat (Rowe *et al.*, 2009)

BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan variabel bebas konsentrasi asam malat, sebagai variabel terikat adalah fluks penetrasi kafein, pH, viskositas dan daya sebar dan variabel kontrolnya kafein, *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC), natrium benzoat dan kulit tikus. Adapun tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah: 1. Pembuatan gel; 2. Pengujian organoleptis, pengujian pH, pengujian viskositas, pengujian daya sebar, pengujian homogenitas; 3. Pengujian penetrasi kafein; 4. Analisis data.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

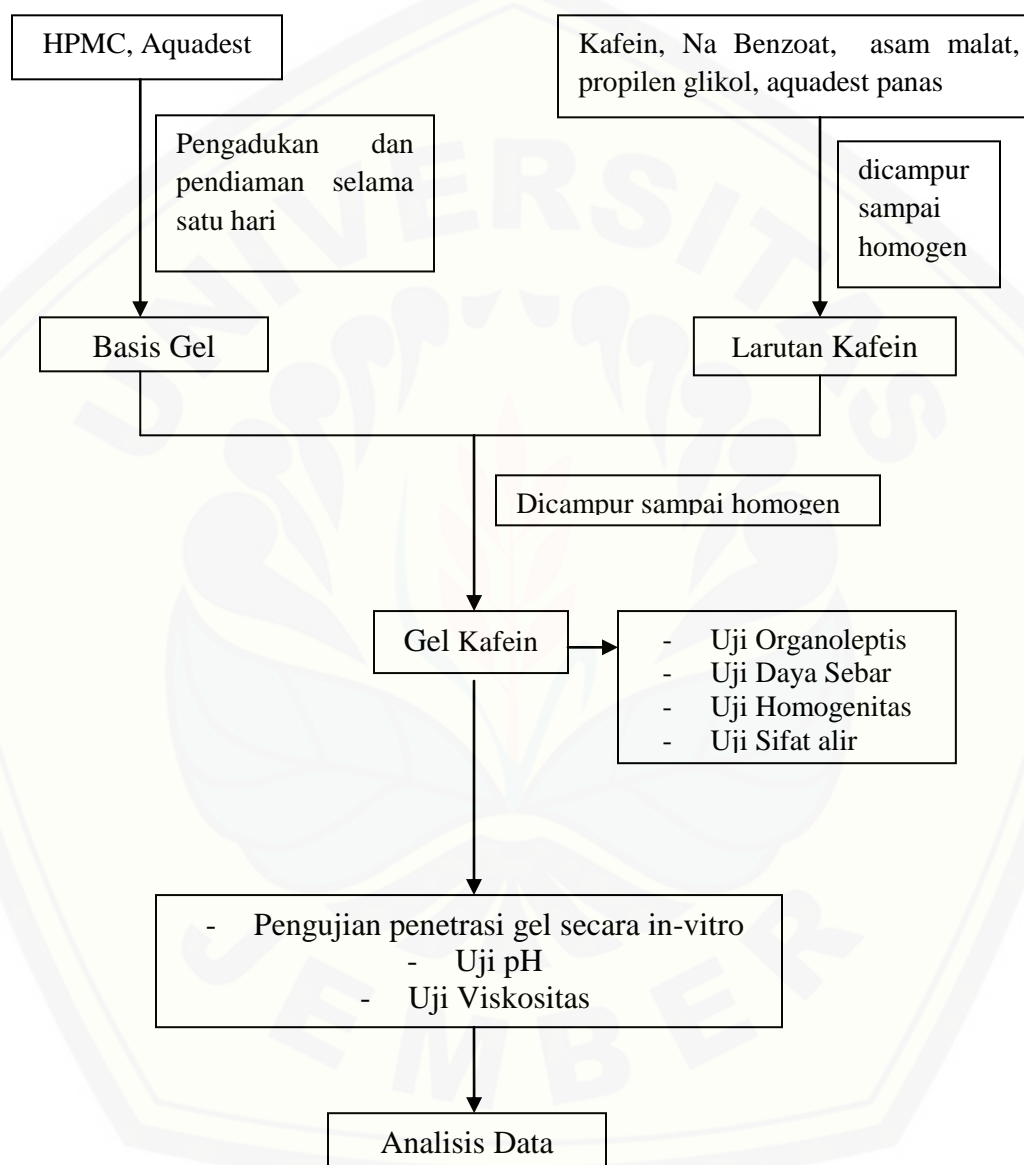
Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *dissolution tester* (Logan Instrument Corp UDT-804), spektrofotometer (Genesys IOS UV-vis), pH meter (Denver), viskometer (Rion VT-04), *mixer*, ekstensometer, *hot plate magnetic stirrer* (IKA), timbangan (Adventure Ohaus), mortir, stamper, alat-alat gelas (Iwake), dan program SPSS 16.0.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kafein anhidrat (PT Dexa), *Hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) (PT Bratacem), Natrium benzoat (PT Bratacem), Asam Malat (PT Bratacem), Propilen glikol (PT Bratacem), Natrium Klorida (PT Bratacem), Kalium Klorida (PT Bratacem), Kalium Fosfat Monobasik (PT Bratacem), Natrium Fosfat Dibasik (PT Bratacem), Aquadestilata dan tikus.

3.3 Lokasi dan waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2014 – Juli 2015.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Gel

a. Rancangan formula

Kadar kafein sebagai antiselulit yang digunakan pada penelitian ini adalah sebesar 2% dan sebagai *gelling agent* digunakan HPMC dengan konsentrasi pada masing-masing formula sebanyak 2,5 %. Pada masing-masing formula digunakan konsentrasi asam malat yang berbeda-beda yaitu 0%, 0,2%, 0,4%, dan 0,6%.

Tabel 3.1 Susunan Formula

Komposisi gel (gram)	Fungsi Bahan	Formula (gram)			
		F1	F2	F3	F4
Kafein	Bahan aktif	2	2	2	2
HPMC	<i>Gelling agent</i>	2,5	2,5	2,5	2,5
Propilen Glikol	Humektan	10	10	10	10
Asam Malat	<i>Penetration Enhancer</i>	0	0,2	0,4	0,6
Na. Benzoat	Pengawet	0,5	0,5	0,5	0,5
Aquadest	Pembawa	85	84,8	84,6	84,4
Berat Total		100	100	100	100

b. Cara pembuatan

Sediaan gel dibuat dengan cara serbuk HPMC digerus terlebih dahulu dan ditambahkan aquadest sedikit demi sedikit sampai didapatkan mucilago. Kemudian didiamkan selama satu hari untuk mendapatkan basis yang lebih jernih. Natrium benzoat, asam malat dan kafein dilarutkan dalam propilen glikol dan ditambahkan aquadest yang mendidih dan diaduk hingga larut kemudian ditambahkan ke dalam mucilago HPMC. Selanjutnya campuran diaduk hingga didapatkan gel yang terdispersi dengan baik.

3.4.2 Evaluasi Gel

a. Pengujian Organoleptis

Pengujian ini dilakukan secara visual terhadap sediaan gel yang telah dibuat seperti bentuk, warna dan bau gel. Bentuk sediaan yang diharapkan berupa gel dengan warna bening dan tidak memiliki bau yang menyengat.

b. Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan dengan menggunakan pH meter. Sebanyak 2 gram gel kafein ditimbang dan dilarutkan dalam 20 mL aquadest bebas CO₂. Sebelumnya, pH meter dikalibrasi terlebih dahulu pada pH 4, pH 7 dan pH 9. Kemudian pH sediaan diukur dengan mencelupkan pH meter ke dalam larutan gel. Menurut Tranggono dan Latifah (2007), rentang pH untuk kulit normal adalah 4,5 – 6,5 dan berdasarkan surat keputusan BPOM penggunaan AHA dalam kosmetik dengan konsentrasi hingga 10% memiliki batasan pH 3,5 atau lebih sehingga pH sediaan yang diharapkan adalah sebesar 3,5-6,5.

d. Pengujian Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan dengan menggunakan Viscometer Rion VT-04. Viskositas sampel diukur dengan mencelupkan *spindle* ke dalam sediaan gel, hasil pengukuran dapat dilihat pada angka yang ditunjukkan alat. Gel diharapkan memiliki viskositas 50 – 150 dPa.s.

e. Pengujian Daya Sebar

Pengujian daya sebar dilakukan dengan menggunakan dua lempeng gelas kaca bulat. Sebanyak 1 gram sediaan diletakkan pada pusat kaca bulat. Pada bagian atas lempeng kaca diberi beban dengan bobot 5 gram selama 1 menit. Kemudian ditambahkan lagi beban hingga didapatkan diameter yang konstan. Nilai diameter yang diharapkan adalah 5-7 cm (Garg *et al.*, 2002).

e. Pengujian Sifat Alir Gel

Sebanyak 200 g gel dimasukkan dalam beaker glass dan diukur viskositasnya. Kemudian alat pengaduk yang telah dipasang pada statif dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi sampel. Viskositas sampel diukur setelah dilakukan pengadukan dengan mixer pada kecepatan 1200 rpm selama 0, 5, 10, 15, dan 20 menit. Sifat alir gel yang diharapkan adalah tiksotropik.

f. Pengujian Homogenitas Bahan Aktif dalam Sediaan

1). Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4

Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 adalah KH_2PO_4 0,27 gram, Na_2HPO_4 1,44 gram, KCl 0,2 gram, dan NaCl 8,0 gram dan aquadest. Seluruh bahan dilarutkan dalam aquadest dan dilakukan pengukuran pH. Nilai pH yang diharapkan adalah 7,4, sehingga apabila belum sesuai maka dilakukan penyesuaian pH dengan penambahan NaOH atau HCl.

2). Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kafein

Sebanyak 100 mg kafein ditimbang dan dilarutkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 dalam labu ukur 100 mL, sehingga diperoleh konsentrasi larutan sebesar 1000 ppm. Sebanyak 10,0 mL larutan induk dipipet dan dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat salin pH 7,4 sehingga diperoleh konsentrasi 100 ppm. Dari larutan dengan konsentrasi 100 ppm, dipipet 1 ml dan diencerkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 mL sebanyak 10 mL dalam labu ukur 10 mL. Konsentrasi yang diperoleh adalah 10 ppm. Pengukuran panjang serapan larutan dengan konsentrasi 10 ppm dilakukan dari panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum kafein ditentukan berdasarkan spektrum yang didapat.

3). Pembuatan Kurva Baku Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin

Larutan kafein dengan konsentrasi 100 ppm, diencerkan menggunakan dapar fosfat salin pH 7,4 sehingga diperoleh konsentrasi 1ppm, 3ppm, 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 12 ppm; 15 ppm; dan 20 ppm. Masing-masing larutan tersebut diukur

serapannya pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan dibuat kurva kalibrasinya.

4). Uji Homogenitas

Gel ditimbang sebanyak 125 mg, dimasukkan dalam labu ukur 25 mL dan dilarutkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4. Dari larutan, dipipet sebanyak 1,0 mL dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 10 mL sehingga diperoleh konsentrasi 10 ppm. Filtrat yang diperoleh kemudian diamati serapannya pada panjang gelombang terpilih menggunakan spektrofotometer. Dilakukan replikasi 3 kali. Nilai CV dihitung dan diharapkan nilai CV harus kurang atau sama dengan 6 % (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

3.4.3 Pengujian laju penetrasi

a. Persiapan Kulit Tikus

Kulit tikus yang digunakan adalah kulit tikus yang diperoleh dari tikus jantan galur wistar yang berusia 11-12 minggu. Tikus dimasukkan ke dalam wadah yang sudah jenuh karena eter dan ditunggu hingga mati. Keempat kaki tikus diikat diatas papan alas dan kulit bagian perut tikus disayat. Rambut- rambut pada kulit tikus dihilangkan, bagian subkutan dan lemak-lemak yang menempel dibersihkan dengan menggunakan tangan secara hati-hati. Kulit langsung digunakan untuk uji penetrasi.

b. Pengujian Laju Penetrasi

Pada pengujian laju penetrasi kafein dalam sediaan gel ini digunakan alat uji difusi dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sebagai media difusi dan sebagai membran difusi digunakan membran kulit tikus. Sebanyak 2 gram sediaan gel dari masing-masing formula ditimbang dan dimasukkan ke dalam sel difusi yang memiliki diameter ± 3 cm. Labu difusi diisi dengan larutan fosfat salin pH 7,4 sebanyak 500 ml. Suhu percobaan diatur pada $37^0 \pm 0,5^0$ C kemudian sel difusi berisi sediaan gel dimasukkan ke dalam labu difusi. Pada menit ke- 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420, 480 diambil cuplikan sampel sebanyak 5 ml.

Setiap cuplikan yang diambil diganti dengan dapar fosfat salin pH 7,4 dengan jumlah yang sama. Kemudian kadar kafein dalam cuplikan ditentukan dengan mengukur serapannya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Hapsari *et al.*, 2012).

c. Penentuan Laju Penetrasi Kafein

Hasil pengambilan sampel tiap interval waktu dianalisis serapannya pada panjang gelombang terpilih. Konsentrasi kafein yang tertransport kemudian dimasukkan ke dalam persamaan Hukum Fick I yakni:

$$J = \frac{dM}{(S \cdot dt)}$$

Dengan J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransport (mg), S adalah kulit dan t adalah waktu Dash *et al.*, 2013).

Hasil kafein yang tertransport terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan hingga kondisi tunak (*steady state condition*) tercapai (Dash *et al.*, 2013).

3.5 Analisis Data

Pengujian statistika dilakukan untuk menguji apakah ada perbedaan bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni perbedaan hasil pH, viskositas, daya sebar, dan penetrasi kafein pada gel basis HPMC dengan variasi konsentrasi asam malat 0%; 0,2%: 0,4% dan 0, 6% pada gel formula 1, 2, 3 dan 4. Pengujian statistika yang dipilih adalah uji ANOVA satu arah. Variabel bebas yang dipilih adalah formula yakni F1, F2, F3 dan F4, sedangkan variabel terikatnya adalah nilai pH, viskositas, daya sebar, dan jumlah kafein yang terpenetrasi ke dalam kulit tiap satuan waktu.

Apabila hasil yang didapatkan 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 apabila

didapatkan harga $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$) dengan tingkat kepercayaan sebesar 95% (Sudjana, 1996).

