

Pengaruh Penggunaan Peningkat Penetrasi Propilen Glikol terhadap Laju Difusi Polifenol dalam Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)

The Effect of Using Propylene Glycol Penetration Enhancer on the Polyphenols Diffusion Rate in Red Dragon Fruit Peel Extract Gel (*Hylocereus polyrhizus*)

Rahmat Setiady Tasman¹, Arisanty Arisanty^{1*}, Hendra Stevani¹

¹Jurusan Farmasi, Poltekkes
Kemenkes Makassar, Jln.
Baji Gau No. 10, Makassar,
Indonesia

Diajukan: 17-07-2023

Direview: 16-08-2023

Disetujui: 26-09-2023

Kata Kunci: Difusi
Polifenol, Gel, Kulit Buah
Naga Merah, Peningkat
Penetrasi, Propilen Glikol.

Keywords: Gel, Peel of Red
Dragon Fruit, Penetration
Enhancer, Polyphenol
Diffusion, Propylene Glycol.

Korespondensi:

Arisanty

arisanty@poltekkes-mks.ac.id



Lisensi: [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Copyright ©2023 Penulis

Abstrak

Polifenol yang terkandung dalam kulit buah naga merah berkhasiat sebagai antioksidan yang dapat dimanfaatkan sebagai sediaan topikal. Polifenol bersifat polar sehingga sulit berpenetrasi melewati stratum korneum pada kulit yang kaya akan lipid. Cara yang dapat dilakukan untuk meningkatkan laju penetrasi obat melewati kulit yaitu penambahan peningkat penetrasi propilen glikol. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi terhadap laju difusi polifenol dari gel ekstrak kulit buah naga merah. Jenis penelitian ini eksperimental dengan melakukan pengujian mutu fisik pada sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah dengan metode uji stabilitas dipercepat dan pengujian difusi penetrasi. Sediaan gel dibuat dalam 4 formula dengan variasi konsentrasi propilen glikol 5% (F1), 7,5% (F2), 10% (F3) dan kontrol negatif tanpa propilen glikol. Hasil penelitian menunjukkan semua formula memenuhi persyaratan uji mutu fisik. Selanjutnya dilakukan uji penetrasi menggunakan sel difusi Franz selama 4 jam dengan media difusi dapar fosfat pH 7,4. Penentuan kadar polifenol total dilakukan dengan spektrofotometri Uv-Vis. Jumlah kumulatif zat polifenol yang terdifusi melewati membran setelah 4 jam adalah 176,15 µg/cm² untuk (F1), 232,76 µg/cm² untuk (F2), 239,67 µg/cm² untuk (F3) dan 126,45 µg/cm² untuk (F0). Kesimpulan pada penelitian ini yaitu variasi konsentrasi zat peningkat penetrasi propilen glikol berpengaruh pada laju difusi polifenol dari sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah, dengan formula 3 menghasilkan efek laju difusi yang paling besar.

Abstract

Polyphenols contained in the skin of red dragon fruit are efficacious as antioxidants which can be used as topical preparations. Polyphenols are polar, making it difficult to penetrate through the stratum corneum of skin which is rich in lipids. The way that can be done to increase the rate of drug penetration through the skin is the addition of a propylene glycol penetration enhancer. The purpose of this study was to determine the effect of adding propylene glycol as a penetration enhancer on the diffusion rate of polyphenols from red dragon fruit peel extract gel. This type of research was experimental by testing the physical quality of red dragon fruit skin extract gel preparations using the accelerated stability test method and penetration-diffusion testing. Gel preparations were made in 4 formulas with varying concentrations of propylene glycol 5% (F1), 7.5% (F2), 10% (F3) and negative control without propylene glycol. The results showed that all formulas met the physical quality test requirements. Then a penetration test was carried out using a Franz diffusion cell for 4 hours with a phosphate buffer diffusion medium pH 7.4. Polyphenol equivalence treatment was carried out by spectrophotometry. The cumulative amount of polyphenols that diffuses through the membrane after 4 hours is 176.15 µg/cm² for (F1), 232.76 µg/cm² for (F2), 239.67 µg/cm² for (F3) and 126.45 µg/cm² for (F0). This study concludes that varying the concentration of the penetration enhancer propylene glycol has an effect on the diffusion rate of polyphenols from red dragon fruit skin extract gel preparations, with formula 3 producing the greatest diffusion rate effect.

Cara mensitasi artikel:

Tasman, RS, Arisanty, A, Stevani, H. Pengaruh Penggunaan Peningkat Penetrasi Propilen Glikol terhadap Laju Difusi Polifenol dalam Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *J. Ilm. Medicam.*, Sept. 2023;9(2):96-105. doi: [10.36733/medicamento.v9i2.7061](https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.7061)

PENDAHULUAN

Buah naga merah merupakan salah satu buah yang mudah ditemui dan harganya ekonomis. Namun, umumnya yang dikonsumsi hanya dagingnya saja, sementara kulitnya hampir tidak dimanfaatkan.¹ Ekstrak kulit buah naga merah mempunyai khasiat

sebagai antioksidan berupa tanin, flavonoid, saponin, steroid, dan alkaloid. Selain dari itu, ekstrak kulit buah naga merah memiliki kandungan flavonoid dan polifenol lima kali lebih tinggi apabila dibandingkan pada daging buah naga merah dan putih.²

Antioksidan adalah salah satu zat alami yang digunakan untuk menghindari kerusakan kulit baik secara oral maupun secara topikal.³ Salah satu cara untuk melihat optimalnya efek dari suatu sediaan topikal semi padat adalah dari kemampuannya untuk berpenetrasi melalui lapisan epidermis pada kulit sehingga efek farmakologinya dapat dirasakan.⁴ *Stratum corneum* yang terletak di lapisan kulit paling luar merupakan penghalang utama yang dapat mencegah obat menembus epidermis. Hal tersebut menjadi tantangan pada pemberian obat secara topikal.⁵ Antioksidan sebagai pelindung kulit harus mampu menjangkau *stratum corneum* agar dapat memasuki jaringan target dalam bentuk aktif, dan terus melekat pada kulit dalam waktu yang lama. Di sisi lain, polifenol sebagai antioksidan bersifat polar dianggap memiliki kemampuan yang terbatas dalam menembus kulit. Polifenol sulit melewati membran yang tinggi akan lipid sehingga mengakibatkan berkurangnya bioavailabilitas.⁶ Gel memiliki kandungan air yang banyak sehingga dapat menghidrasi lapisan kulit (*stratum corneum*) dan meningkatkan penetrasi penghantaran obat.⁷ Sediaan gel memiliki penyebaran yang lebih baik, tampilan lebih elegan, mudah dicuci, dan daya penetrasinya lebih tinggi ke dalam kulit dengan bantuan agen peningkat penetrasi, jika dibandingkan dengan sediaan salep dan sediaan krim.^{8,9}

Penggunaan zat peningkat penetrasi merupakan cara yang digunakan dalam meningkatkan kecepatan suatu senyawa polifenol masuk ke dalam *stratum corneum* sehingga dapat menangkal radikal bebas untuk mencegah penuaan dini.¹⁰ Zat penetrasi ini nantinya akan membantu difusi obat melewati *stratum corneum* dengan mekanisme melarutkan bahan aktif ke dalam kulit atau mendenaturasi protein kulit.¹¹ Salah satu zat peningkat penetrasi adalah propilen glikol. Zat ini merupakan eksipien yang banyak digunakan dalam formulasi gel. Biasanya digunakan sebagai *co-solvent*, humektan, dan zat penambah penetrasi.

Propilen glikol dapat menunjukkan peningkatan nilai fluks tertinggi jika dibandingkan dengan zat peningkat penetrasi lainnya.¹² Propilen glikol melunakkan lapisan keratin di lapisan terdalam kulit dan juga menghidrasi kulit. Sehingga hal ini akan meningkatkan penetrasi obat dan difusi obat melalui

membran sel. Propilen glikol banyak digunakan dalam sediaan topikal karena memiliki efek iritasi dan toksisitas yang rendah.⁷ Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa, semakin besar konsentrasi propilen glikol yang digunakan maka semakin tinggi juga laju penetrasi yang dihasilkan pada gel hesperidin.⁷ Bahkan pada konsentrasi 5% propilen glikol sudah mampu menunjukkan peningkatan penetrasi pioglitazone dalam sediaan transdermal patch.¹²

Berdasarkan informasi di atas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh penambahan variasi konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat penetrasi terhadap laju difusi polifenol dalam gel ekstrak kulit buah naga merah.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Alat. *Digital hot plate stirrer* (Thermo scientific), *freeze dryer* (Christ Alpha 1-2 LDplus®), timbangan analitik (Sartorius), sel difusi franz modifikasi, *magnetic stirrer* (Fisherbrand), centrifuge (Eppendorf 5702), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), *climatic chamber* (Mettler), viskometer (NDJ-8s), pH meter (Karl kolb type pH-207).

Bahan. Kulit buah naga merah, Carbopol 940 (Merck®), propilen glikol (Merck®), TEA (Merck®), gliserin (Merck®), nipagin (Merck®), membran selofan (Ward's science), reagen folin ciocalteu (Merck®), natrium karbonat (Merck®), etanol 96%.

Prosedur Penelitian

1. Prosedur Pembuatan Ekstrak

Buah naga merah terlebih dahulu dicuci dan dikupas kulitnya. Selanjutnya kulit buah naga dibuang kulit bersisiknya. Kemudian disortasi kulitnya, lalu cuci dan potong-potong dengan ukuran tidak lebih dari 3 cm. Setelah itu dihaluskan dengan menggunakan *juicer* hingga diperoleh sari kulit buah naga. Selanjutnya hasil sari dibekukan selama 14 hari untuk mendapatkan ekstrak serbuk kering dengan menggunakan *freeze dryer*.

2. Prosedur Pembuatan Sediaan Gel

Untuk membuat formula 1 (F1), Carbopol 940 didispersi dengan air panas 20 mL selama 24 jam. Ditambahkan nipagin yang sudah dilarutkan dengan air mendidih, lalu diaduk hingga berbentuk

gel. Dalam wadah terpisah, ekstrak kulit buah naga dicampur dengan propilen glikol sebanyak 5%, kemudian ditambahkan gliserin dan trietanolamin ke basis dan diaduk hingga homogen. Untuk formula kontrol negatif dibuat sama seperti formula

1 namun tanpa penambahan propilen glikol. Untuk formula selanjutnya dibuat sama seperti F1 dengan penambahan propilen glikol sebanyak 7,5% untuk F2 dan 10% untuk F3. Susunan formula gel dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah

Nama bahan	Kontrol Negatif	Formula (%)		
		F1	F2	F3
Serbuk Ekstrak Kulit Buah Naga Merah	10	10	10	10
Carbopol 940	1	1	1	1
TEA	3	3	3	3
Gliserin	14,5	14,5	14,5	14,5
Nipagin/metil paraben	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilen Glikol	-	5	7,5	10
Aquadest	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

3. Prosedur Uji Mutu Fisik Sediaan Gel

Pengulangan tiap uji mutu fisik dilakukan sebanyak 3 kali sebelum dan sesudah proses penyimpanan stabilitas yang dipercepat.

Uji Stabilitas

Ditimbang 1 g gel, kemudian dimasukkan ke wadah lalu dilanjutkan dengan menyimpan sediaan dalam *climatic chamber* selama 3 siklus pada suhu dingin 5°C dan suhu panas 40°C selama 12 jam tiap siklus dan diamati kualitas fisik gel.¹³

Uji Organoleptis

Pengujian memerlukan pemeriksaan sampel secara langsung melalui panca indra dengan melihat perubahan warna, aroma, dan konsistensi.¹³

Uji Homogenitas

Pengujian homogenitas dilakukan dengan meletakkan gel di salah satu kaca objek, lalu tempelkan kaca tersebut ke kaca objek lainnya. diamati dengan kasat mata ada tidaknya butiran kasar pada sediaan.¹⁴

Uji pH

Nilai pH yang dihasilkan harus berada di antara kisaran 4,5-6,5 yang merepresentasikan kerentanan kulit terhadap perubahan pH.⁴

Uji Daya Lekat

Sebanyak 500 mg gel ditempatkan di kaca yang kering. Kaca yang lain diletakkan di atasnya kemudian ditambahkan pemberat 50 g. Selanjutnya peneliti menghitung serta mencatat waktu yang diperlukan agar kaca terlepas.¹⁵

Uji Daya Sebar

Pengujian dilakukan dengan meletakkan gel sebanyak 0,5 g pada kaca berukuran 20 X 20 cm². Setelah itu, ditutup kaca lain dengan ukuran sama, dan pemberat disimpan di atasnya sampai beratnya mencapai 125 g. Setelah didiamkan selama satu menit, diukur diameternya. Daya sebar gel yang sangat baik adalah 5-7 cm.¹⁶

Uji Viskositas

Sediaan gel dengan volume 100 mL ditempatkan pada viskometer Brookfield dengan mengatur spindel dan kecepatan yang diinginkan. Nilai viskositas dapat berkisar antara 2.000-50.000 c.Ps untuk formulasi gel.¹⁷

Uji Sineresis

Jumlah sineresis ditentukan dengan mengukur berat gel yang hilang saat disimpan, dan kemudian membandingkan nilai tersebut dengan berat awal gel.¹³

4. Prosedur Uji Pelepasan Difusi Polifenol Sediaan Gel Sel difusi dimodifikasi dengan kapasitas kompartemen reseptor 10 mL dan area difusi 2 cm². Model kulit uji yang digunakan adalah membran selofan yang ditempatkan di antara kompartemen donor dan reseptor pada sel difusi dan diisi sediaan gel sebanyak 0,5 g tiap formula. Selama proses pemasangan membran selofan dilakukan pemeriksaan pada kompartemen reseptor agar udara tidak masuk. Tuangkan 10 mL buffer fosfat dengan pH 7,4 yang mengandung etanol 20% v/v ke dalam kompartemen reseptor. Buffer fosfat dengan pH 7,4 dijadikan sebagai cairan reseptor

karena kesinambungan dengan kondisi pH cairan biologis manusia.¹⁸ Untuk meratakan komponen aktif yang dilepaskan ke dalam cairan reseptor, peralatan lengkap diletakkan pada *magnetic stirrer* dan larutan yang terkandung di dalam kompartemen reseptor diaduk secara berkala dengan kecepatan 250 putaran per menit (rpm). Suhu dijaga pada 37°C. Setelah pengambilan sampel dengan volume 1 mL dengan interval 30, 60, 120, 180, dan 240 menit, selanjutnya sampel dimasukkan ke dalam spektrofotometer UV-Vis untuk dianalisis. Setelah setiap penarikan sampel, kompartemen reseptor diisi ulang dengan volume yang sama dari dapar fosfat yang mengandung 20% v/v etanol.⁷

5. Prosedur Uji Kualitatif Larutan Hasil Difusi

Uji kualitatif dilakukan dengan menggunakan pereaksi kimia untuk melihat hasil difusi gel yang mengandung senyawa polifenol. Pereaksi folin-ciocalteu dengan natrium karbonat 1M dapat digunakan untuk mengidentifikasi zat yang termasuk golongan polifenol. Dalam pengujian ini 0,3 mL larutan uji difusi ditambahkan dengan 1,5 mL reagen folin-ciocalteu yang sudah diencerkan menggunakan air suling pada perbandingan 1:10 v/v dan larutan natrium karbonat 1M sebanyak 1,2 mL. Sentrifus selama 5 menit dengan 4 putaran per menit (rpm). Sampel positif mengandung polifenol jika berubah warna menjadi hijau tua, ungu, biru muda, biru kehitaman, atau hitam.

6. Pembuatan Larutan Asam Galat¹⁹

Larutan asam galat 500 ppm dibuat dengan menimbang 10 mg asam galat yang dilarutkan dengan etanol di labu ukur 20 mL hingga batas. Masing-masing diukur 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, dan 5 mL dari larutan asam galat, diencerkan volume tersebut dengan etanol 96% di labu ukur 10 mL sampai tanda untuk menghasilkan larutan dengan konsentrasi 50, 100, 150, 200, dan 250 µg/mL.

7. Pembuatan Kurva Baku Asam Galat¹⁹

Tambahkan 1 mL asam galat yang mengandung konsentrasi 50, 100, 150, 200, dan 250 ppm bersama dengan 1,5 mL reagen folin-ciocalteu yang sudah diencerkan air suling (1:10 v/v) dan 1,2 mL larutan natrium karbonat 1M. Diamkan selama 30 menit. Absorbansi diukur pada panjang gelombang

maksimum terhadap blanko yang mencakup air suling, reagen folin-ciocalteu, dan larutan natrium karbonat 1M.

8. Prosedur Uji Kuantitatif Penentuan Kadar Polifenol Total

Larutan hasil uji difusi sebanyak 0,3 mL ditambahkan 1,5 mL reagen Folin-Ciocalteu yang telah diencerkan dengan air suling (1:10 v/v) diikuti dengan 1,2 mL larutan natrium karbonat 1 M. Campuran tersebut kemudian disentrifugasi selama 5 menit pada 4 rpm. Hasil sentrifugasi didiamkan selama 30 menit lalu diambil filtratnya. Absorbansi larutan kemudian diukur pada panjang gelombang maksimum 749 nm. Kandungan polifenol dinyatakan dalam bentuk massa ekivalensi asam galat (mgGAE per gram ekstrak). Pengulangan dilakukan sebanyak 3 kali.

Analisis Data

Analisis data statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS 29.0 dengan uji One-Way ANOVA untuk mengetahui pengaruh propilen glikol terhadap laju fluks polifenol dari masing-masing formula. Jika hasil dari analisis tersebut menunjukkan hasil yang berbeda nyata pada $\alpha=0,05$, maka dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Difference*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Salah satu tolak ukur untuk menentukan stabilnya suatu sediaan adalah dengan menggunakan evaluasi mutu fisik gel sebelum dan sesudah penyimpanan yang dipercepat dengan metode *freeze-thaw* selama 3 siklus. Pengujian mutu fisik antara lain pengujian organoleptis, pH, homogenitas, daya lekat, daya sebar, viskositas, dan sineresis.

Pengujian Mutu Fisik

Berdasarkan hasil uji organoleptik sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah yang terdiri dari konsistensi, warna, dan aroma, maka diperoleh hasil bahwa semua formula menghasilkan konsistensi sangat kental, berwarna merah muda dan beraroma khas, kecuali pada formula kontrol negatif tanpa peningkat penetrasi propilen glikol sesudah penyimpanan stabilitas dipercepat menghasilkan warna coklat kemerahan. Hal tersebut disebabkan karena propilen glikol memiliki kemampuan sebagai

pengawet dimana berpengaruh terhadap kestabilan dari suatu sediaan karena sifat antiseptik yang dimilikinya.²⁰ Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa variasi konsentrasi penetrasi propilen glikol berpengaruh terhadap aroma, tekstur, dan warna pada sediaan gel.

Evaluasi mutu fisik gel selanjutnya dilakukan uji homogenitas, yang bertujuan untuk melihat ketercampuran seluruh bahan pada formulasi yang telah tercampur dengan rata.¹⁶ Berdasarkan hasil pengamatan diperoleh hasil bahwa semua formula gel ekstrak kulit buah naga merah mempunyai partikel yang tersusun rata dengan tidak menampakkan butiran-butiran kasar. Hal ini dapat dikatakan sediaan tercampur homogen²¹ sehingga menjamin zat aktif dalam formula terdispersi dengan baik. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian tentang gel *sleeping mask* ekstrak kulit buah naga merah dimana semua formula tidak menampakkan butiran kasar dan partikel yang masih menggumpal dalam sediaan.²²

Pengujian pH pada obat topikal merupakan salah satu cara untuk menilai aman atau tidaknya penggunaan obat topikal tersebut. Sebaiknya sediaan topikal mempunyai nilai pH yang sama pada pH kulit yaitu kisaran 4,5-6,5.²³ Dilihat pada **Tabel 2**, semua formula memenuhi syarat range pH kulit, yaitu 5,67-6,48, kecuali F3 tidak memenuhi syarat karena nilai pH sebesar 6,88. Meskipun demikian, nilai pH F3 tidak melebihi pH 7 yang artinya mendekati netral, yang masih dapat diterima kulit. Hal tersebut terjadi karena F3 memiliki konsentrasi propilen glikol yang tinggi diantara semua formula yaitu 10%. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Putri Borneo²⁴, semakin banyak digunakan propilen glikol maka pH akan semakin meningkat. Propilen glikol memiliki pH >7,5 yang artinya bersifat basa²⁰. Jika nilai pH yang dihasilkan ekstrim dikhawatirkan akan terjadi iritasi maupun mengakibatkan munculnya sisik pada kulit.²³

Pengujian daya lekat berguna untuk mengetahui kemampuan sediaan gel dapat melekat dan menutupi permukaan pada kulit ketika digunakan agar dapat berfungsi secara optimal. Berdasarkan data pada **Tabel 2** diperoleh daya lekat selama 10-18 detik pada semua formula. Hal ini menunjukkan bahwa semua formula memenuhi syarat daya lekat yang optimal yakni tidak kurang dari

4 detik.²⁵ Semakin eratnya ikatan gel dengan kulit, maka akan memungkinkan pelepasan zat aktif yang lebih tinggi pada kulit sehingga dapat menembus kulit untuk memberikan efek terapeutik.²⁴ Namun, berbeda halnya dengan hasil uji daya lekat yang menunjukkan waktu paling lama adalah pada formula kontrol negatif tanpa peningkatan penetrasi propilen glikol diikuti dengan F1, F2, kemudian F3. Hal tersebut dikarenakan konsistensi dari sediaan gel yang mana, semakin tinggi konsentrasi propilen glikol maka gel akan semakin lunak konsistensinya dan lembut sehingga mudah terlepas.²⁶

Pengujian selanjutnya adalah daya sebar. Berdasarkan hasil pengamatan pada **Tabel 2** diperoleh daya sebar gel ekstrak kulit buah naga merah sebesar 5-6 cm. Hasil daya sebar ini menunjukkan bahwa semua formula sebelum dan sesudah dilakukan pengujian stabilitas dipercepat ukuran daya sebar nya dapat memenuhi syarat uji daya sebar sebesar 5-7 cm.²⁷ Sedangkan luas penyebaran yang paling besar adalah pada F3 dengan konsentrasi propilen glikol sebesar 10%. Hal tersebut dikarenakan konsistensi dari sediaan gel tersebut yang semakin lunak konsistensinya dan lembut sehingga lebih mudah menyebar yang diakibatkan oleh semakin tingginya konsentrasi propilen glikol.²⁶ Perubahan ukuran daya sebar juga dapat dipengaruhi oleh viskositas dari suatu sediaan, semakin kental sediaan nya maka kemampuannya untuk menyebar semakin kecil.²⁸ Berdasarkan hasil pengukuran daya sebar sediaan yang diperoleh sebelum dan sesudah pengujian stabilitas dipercepat mengalami penurunan namun tidak signifikan. Perubahan ini terjadi akibat pengaruh suhu yang berubah-ubah pada penyimpanan pada *climatic chamber*.²⁹

Berdasarkan hasil pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa viskositas gel ekstrak kulit buah naga merah senilai 2.421-4.697 cP.s dengan formula kontrol negatif memiliki nilai viskositas terbesar diikuti oleh F1, F2, dan F3. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa F3 memiliki nilai viskositas terkecil sehingga dapat memberikan peningkatan jumlah obat yang diabsorpsi dan nilai fluks yang lebih besar. Hal ini menandakan semua formula baik sebelum dan sesudah pengujian stabilitas dipercepat memenuhi syarat uji viskositas yang bernilai 2.000-50.000 cP.s.¹⁷

Semakin tinggi viskositas dari sediaan maka zat aktif obat akan lebih sulit berpenetrasi keluar.³⁰ Hal ini mengakibatkan jumlah obat yang akan diserap sedikit dan menghasilkan nilai fluks penetrasi yang kecil.³⁰

Perubahan nilai viskositas sediaan disebabkan oleh kelembapan udara, perubahan suhu di ruang penyimpanan dan wadah yang kurang kedap.²⁹

Tabel 2. Hasil Uji pH, Daya Lekat, Daya Sebar, dan Viskositas Sediaan Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah

Formula	Sebelum Pengujian Stabilitas Dipercepat	Sesudah Pengujian Stabilitas Dipercepat	Hasil
Nilai pH			
Kontrol Negatif	6,36±0,02	5,67±0,03	Memenuhi
F1	6,44±0,03	5,83±0,01	Memenuhi
F2	6,48±0,02	6,46±0,03	Memenuhi
F3	6,88±0,01	6,63±0,01	Tidak Memenuhi
Daya Lekat (detik)			
Kontrol Negatif	16±0,6	18±1,5	Memenuhi
F1	14±1,5	13±2,0	Memenuhi
F2	12±1,2	13±1,2	Memenuhi
F3	10±1,2	12±1,5	Memenuhi
Daya Sebar (cm)			
Kontrol Negatif	5,7±0,2	5,2±0,2	Memenuhi
F1	5,6±0,2	5±0,1	Memenuhi
F2	5,8±0,1	5,3±0,1	Memenuhi
F3	6±0,1	5,8±0,1	Memenuhi
Viskositas (cP.s)			
Kontrol Negatif	4697±14,18	3815±14,93	Memenuhi
F1	4652±13,23	3907±16,46	Memenuhi
F2	3785±10,54	3201±19,31	Memenuhi
F3	2685±11,27	2421±16,09	Memenuhi

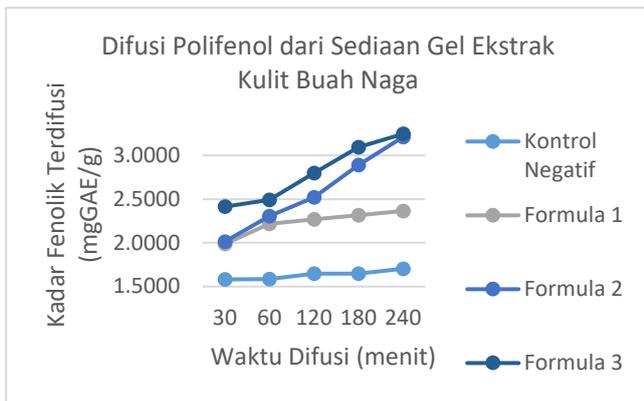
Suhu adalah salah satu faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi daya sebar. Selain itu, juga dapat mempengaruhi terjadinya sineresis pada sediaan gel. Sineresis adalah penampakan gel yang menciut dan padat yang disebabkan keluarnya air pada gel. Lamanya waktu penyimpanan dapat menyebabkan peningkatan jumlah ikatan antar molekul. Akibatnya, pelarut yang ada dalam gel diserap ke dalam *gelling agent*.¹³ Berdasarkan hal tersebut, semua formula memenuhi persyaratan sineresis, baik sebelum maupun sesudah proses penyimpanan yang dipercepat.

Pengujian Difusi

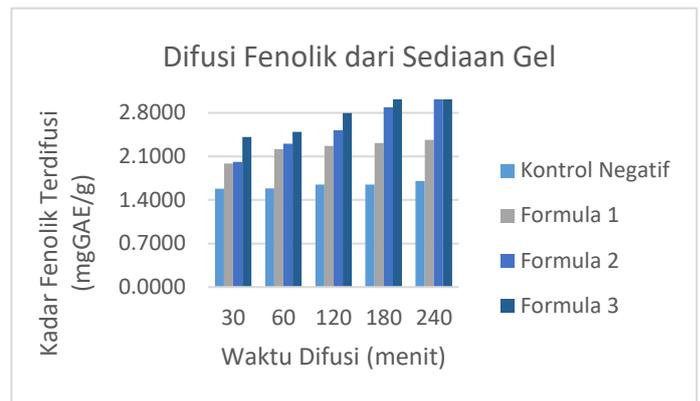
Sediaan yang dianggap telah memenuhi persyaratan pengujian mutu fisik dilanjutkan dengan pengujian difusi, untuk mengetahui pengaruh peningkat penetrasi terhadap kadar pelepasan polifenol dari sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah. Dari hasil penelitian yang didapatkan semua

larutan hasil uji difusi gel mengandung polifenol dengan perubahan warna dari merah muda menjadi warna biru tua. Dengan demikian semua larutan dilanjutkan dengan uji kuantitatif menggunakan spektrofotometer. Baku pembanding untuk senyawa polifenol digunakan asam galat dengan panjang gelombang maksimal 749 nm.

Berdasarkan **Gambar 1** dan **Gambar 2**, dapat dikatakan bahwa difusi polifenol total dari sediaan gel ekstrak kulit buah naga kadarnya semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Semakin tinggi jumlah propilen glikol yang digunakan, semakin besar kemungkinan kadar polifenol akan larut dalam media sediaan. Akibatnya persentase penetrasi polifenol pada gel ekstrak kulit buah naga yang mampu menembus *stratum corneum* juga akan meningkat. Hal ini didukung dengan temuan pada F3, dimana konsentrasi propilen glikol terbesar yaitu 10% memiliki persentase penetrasi polifenol tertinggi.



Gambar 1. Grafik Difusi Polifenol dari Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Tiap Formula



Gambar 2. Diagram Batang Difusi Polifenol dari Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Tiap Formula

Sehubungan dengan **Gambar 1** dan **Gambar 2**, hasil uji penetrasi pada **Tabel 3** terdapat perbedaan profil jumlah kumulatif pelepasan polifenol terhadap sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah. Jumlah kumulatif polifenol yang terpenetrasi melalui membran selama 4 jam adalah sebesar 176,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ untuk F1; 232,76 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ untuk F2; 232,76 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ untuk F3; dan 126,45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ untuk kontrol negatif. Hal ini dipengaruhi oleh variasi konsentrasi propilen

glidikol yang digunakan pada pada masing-masing formula. Adanya perbedaan profil penetrasi menyebabkan propilen glidikol yang digunakan pada semua formula dapat meningkatkan laju difusi penetrasi polifenol pada gel yang disebabkan oleh propilen glidikol memiliki sifat sebagai pelarut yang akan meningkatkan jumlah total polifenol yang terlarut dalam kompartemen donor.

Tabel 3. Profil Jumlah Kumulatif Penetrasi Polifenol per Luas Difusi Gel Ekstrak Kulit Buah Naga

Waktu Difusi	Jumlah Komulatif Zat Penetrasi per Luas Difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	Kontrol Negatif	Formula 1	Formula 2	Formula 3
½ jam	79,0831±0,039	99,3948±0,016	100,7543±0,008	120,7453±0,089
1 jam	118,8008±0,053	160,5691±0,541	165,6572±0,012	185,0294±0,369
2 jam	122,0054±0,190	168,9318±0,403	183,6518±0,065	202,3238±0,265
3 jam	123,6811±0,095	172,5474±0,246	207,4864±0,100	224,6951±0,059
4 jam	126,4544±0,135	176,1518±0,094	232,7642±0,024	239,6793±0,014

Tabel 4. Profil Pelepasan Polifenol pada Gel Ekstrak Kulit Buah Naga (Nilai Fluks)

Waktu Difusi	Fluks Pelepasan Polifenol Total ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)			
	Kontrol Negatif	Formula 1	Formula 2	Formula 3
½ jam	158,1662±0,078	198,7895±0,031	201,5086±0,016	241,4905±0,178
1 jam	118,8008±0,053	160,5691±0,541	165,6572±0,012	185,0294±0,369
2 jam	61,0027±0,095	84,4659±0,201	91,8259±0,032	101,1619±0,133
3 jam	41,2270±0,032	57,5158±0,082	69,1621±0,033	74,8984±0,020
4 jam	31,6136±0,034	44,0379±0,023	58,1911±0,006	59,9198±0,004

Adanya perbedaan profil penetrasi menunjukkan bahwa propilen glidikol yang digunakan pada ketiga formula dapat meningkatkan laju difusi polifenol pada gel yang disebabkan oleh propilen glidikol sebagai *co-solvent* yang dapat meningkatkan jumlah polifenol yang terlarut dalam kompartemen donor. Propilen glidikol ini mempunyai struktur gugus hidrofilik yang dapat memudahkan propilen glidikol

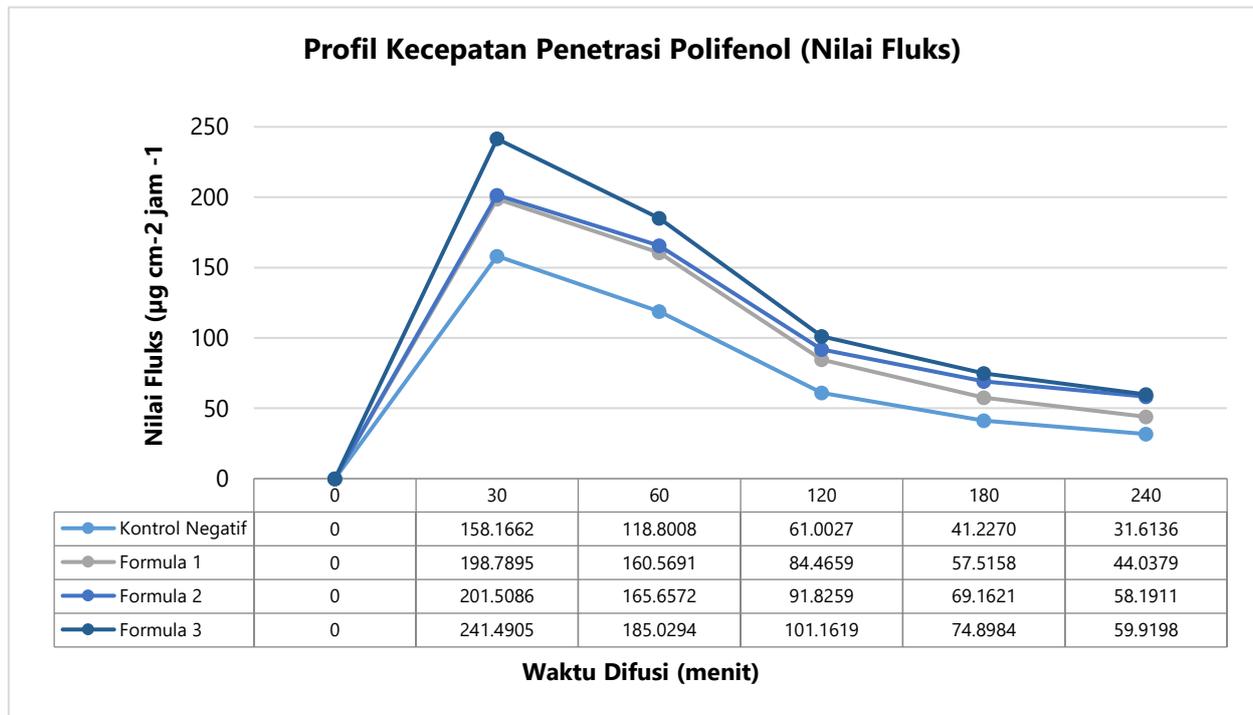
bercampur dengan air sehingga memudahkan terpenetrasinya kadar polifenol dalam suatu sediaan.⁷

Berdasarkan hasil pada **Tabel 4** diperoleh data bahwa F3 memberikan nilai fluks yang paling besar, dimana nilai fluks merupakan parameter untuk menentukan jumlah dan kecepatan obat dapat menembus sistem sehingga ada keterkaitan dengan tingkat kekentalan. Hal ini dapat dilihat pada awal

menit ke-30, nilai fluks untuk F1 sebesar 198,78 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$, F2 sebesar 201,50 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$, F3 sebesar 241,49 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ dan kontrol negatif sebesar 158,16 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$.

Pada menit ke-30, setiap formula mengalami peningkatan yang signifikan sebagai akibat terjadinya

pelepasan polifenol yang baik. Meningkatnya laju obat berpenetrasi pada saat menit ke-30 terjadi karena belum tercapainya kondisi stabil atau *steady state* sehingga terdapat perbedaan konsentrasi yang signifikan antara kompartemen reseptor dan donor.



Gambar 3. Profil Kecepatan Penetrasi Polifenol Total (Nilai Fluks) Tiap Menit Sampling Formula

Berdasarkan Tabel 4 dan Gambar 3, terlihat bahwa semua formula mengalami kondisi stabil setelah menit ke-180. Hal ini didukung pada penelitian Arvianti³¹, pada menit ke-60, protein mulai berpenetrasi, sehingga konsentrasi obat di kompartemen donor dan reseptor menjadi sangat besar. Namun, setelah 60 menit, jumlah pelepasan obat mulai berkurang dan diagram mulai mendatar, menunjukkan bahwa kondisi telah mencapai kondisi stabil. Profil nilai fluks menggambarkan kurva kuantifikasi yang menurun seiring waktu karena jumlah protein yang dimasukkan pada setiap waktu pengambilan sampel beda.³¹ Bahkan pada formula propilen glikol 15% dengan etanol 1% dapat memberikan nilai fluks tertinggi pada penetrasi ibuprofen yang dipengaruhi oleh sinergisme propilen glikol dan etanol yang digunakan.³² Pada penelitian lain juga disampaikan bahwa diantara tiga konsentrasi propilen glikol yaitu 5%, 7,5% dan 10%, maka yang mampu memberikan laju penetrasi yang optimal terhadap sediaan gel hesperidin adalah

konsentrasi 10%.⁷ Bahkan pada konsentrasi 5% propilen glikol sudah menunjukkan peningkatan penetrasi pada pioglitazone dalam sediaan transdermal patch.¹² Akan tetapi, pada penggunaan peningkat penetrasi propilen glikol yang lebih dari 15% justru dapat merugikan permeasi sediaan transdermal dan tidak berpengaruh terhadap nilai fluks permeasi transdermal.³³ Berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan dengan menggunakan gel aminofilin, nilai fluks tertinggi ditemukan pada konsentrasi propilen glikol 7% dibandingkan konsentrasi 10% dan 12%. Hal ini diduga karena jumlah propilen glikol yang digunakan sangat besar sehingga kerja propilen glikol sebagai pelarut akan meningkatkan konsentrasi obat dalam kompartemen dan menurunkan koefisien partisi. Akibatnya penetrasi obat menjadi lebih lambat.²⁶

Berdasarkan data hasil penentuan kadar polifenol total, maka diperoleh hasil uji normalitas nilai kandungan polifenol masing-masing formula terdistribusi normal ($\text{sig } p > 0,05$) yang menunjukkan

bahwa hasil tersebut signifikan secara statistik dan pengujian homogenitas menunjukkan terdistribusi homogen. Menurut analisis varian satu arah (ANOVA) dengan nilai p ditemukan memiliki nilai sig < 0,001, menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan dalam kemampuan polifenol total untuk menembus setiap formula ($p < 0,05$) dengan hasil uji lanjut menunjukkan bahwa F1 dan F2 dengan konsentrasi peningkat penetrasi yang berbeda (5% dan 7,5%) tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$), tetapi kedua formula tersebut berbeda dengan F3 sehingga disimpulkan bahwa formula yang paling optimal adalah F3.

SIMPULAN

Variasi konsentrasi peningkat penetrasi propilen glikol berpengaruh terhadap laju difusi polifenol dari sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah, dengan konsentrasi propilen glikol 10% pada formula F3 menghasilkan efek laju difusi yang paling besar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini, dan kepada Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar, yang telah menyediakan sarana dan prasarana yang dibutuhkan oleh peneliti.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nurfiti E, Mayefis D, Umar S. Uji Stabilitas Formulasi Hand and Body Cream Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus lemairei*). *J Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indones*. 2021;8(2):125. doi:10.20473/jfiki.v8i22021.125-131
2. Noor MI, Yufita E, Fisika J, Matematika F. Identifikasi Kandungan Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Menggunakan Fourier Transform Infrared (FTIR) dan Fitokimia Identification Content of the Red Dragon Fruit Extract Skin Using Fourier Transform Infrared (FTIR) and Phytochemistry. *J Aceh Phys Soc*. 2016;5(1):14-16.
3. Siampa JP, Wiyono WI, Lestari US, Lebang JS, Antasionasti I. Profil Penetrasi Sediaan Gel Antioksidan Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan Variasi Hydrocolloid sebagai Gelling agent. *J MIPA*. 2021;11(1):1. doi:10.35799/jm.v11i1.35787
4. Fauziah S, Adriana Y. Potensi Antibiotik dan Uji Difusi Secara In Vitro pada Formulasi Krim Eritromisin. *J Med Prof*. 2019;1(3):277-282.
5. Alonso C, Rubio L, Touriño S, et al. Free Radical Biology and Medicine Antioxidative effects and percutaneous absorption of five polyphenols. *Free Radic Biol Med*. 2014;75:149-155. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.014
6. Darmawan DA, Darusman F, Priani SE. Literature Review: Fitosom sebagai Sistem Penghantaran Senyawa Polifenol dari Bahan Alam. *Pros Farm*. 2020;6(2):87-93. <http://dx.doi.org/10.29313/v6i2.22553>
7. Mulyana S, Fahrurroji A, Riza H. Pengaruh Propilen Glikol Terhadap Penetrasi Gel Hesperidin Secara In Vitro. *J Univ Tanjungpura, Fak Kedokt*. 2016;152(3):12.
8. Sunarmi S, Yulianto S. Formulasi Masker Gel Antioksidan Mengandung Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *Interes J Ilmu Kesehatan*. 2017;6(1):93-100. doi:10.37341/interest.v6i1.91
9. Prabawati CA. *Evaluasi Daya Penetrasi Etil p - Metoksisinamat Hasil Isolasi Dari Rimpang Kencur (Kaempferia Galanga L.) Pada Sediaan Salep, Krim, Dan Gel.*; 2015.
10. Damayanti RA, Yuwono T. Dimetilsulfoksid Sebagai Enhancer Transpor Transdermal Teofilin Sediaan Gel Dimethylsulfoxide As an Enhancer of Transdermal Transport of Theophylline. *J Ilm Kefarmasian*. 2015;3(1):61-69.
11. Rahmawati D, Sugihartini N, Yuwono T, Fakultas P, Universitas F, Dahlan A. Daya Antiinflamasi Salep Basis Larut Air Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) dengan Variasi Komposisi Enhancer Asam Oleat dan Propilen glikol (Anti-inflammatory Activity of Ointment in Water Soluble Base of Volatile Oil of *Syzygium* aromat. *Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2017;29(3):182-187.
12. Nair AB, Gupta S, Al-Dhubiab BE, et al. Effective therapeutic delivery and bioavailability enhancement of pioglitazone using drug in adhesive transdermal patch. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):1-15. doi:10.3390/pharmaceutics11070359

13. Daswi DR, Arisanty, Reski SMD, Monica A, St.Ratnah. Formulasi dan Stabilitas Mutu Fisik Sediaan Gel Wajah yang Mengandung Ekstrak Daun Afrika dengan Variasi Konsentrasi Carbopol. *Media Farm Poltekkes Makassar*. 2022;18(1):42-48.
doi:<https://doi.org/10.32382/mf.v17i2.2299>
14. Nurqulbiati Cahyaningsih. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (Citrus hystrix DC .) Dengan Basis HPMC Sebagai Antibakteri Terhadap Staphylococcus aureus. *Univ Muhammadiyah Surakarta*. Published online 2018.
15. Bagiana IK, Kresnawati Y. Pengaruh Konsentrasi Campuran DMSO dan Olive Oil Pada Jalur Transfor Natrium Diklofenak Melewati Kulit Secara Invitro Menggunakan Pemodelan Software Wimsam. *Sekol Tinggi Ilmu Farm Yayasan Farmasi Semarang*. Published online 2020.
16. Dewi K, Purwati E, Ikhda C, Hamidah N. Formulasi Dan Uji Mutu Fisik Ekstrak Rimpang Kencur (Kaempferia galanga L .) Sebagai Masker Gel Peel Off. *Semin Nas Pendidik Biol dan Saintek*. Published online 2021:345-350.
17. Mailana D, Nuryanti, Harwoko. Formulasi Sediaan Krim Antioksidan Ekstrak Etanolik Daun Alpukat (Persea americana Mill.). *Acta Pharm Indones*. 2016;4(2):7-15.
18. Khalida NS. Karakterisasi dan Uji Pelepasan Mikroemulsi Topikal Natrium Diklofenak Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) Sebagai Fase Minyak. Published online 2019.
19. H TS, Triastinurmiatiningsih, S BL, Sayyidah IN. Kadar Fenolik Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Rumpun Laut Coklat (Padina australis). *Fitofarmaka*. 2019;9(1):1-8.
20. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed.*; 2019.
21. Ida N, Noer F. Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Lidah Buaya (Aloe vera L .). *Maj Farm dan Farmakol*. 2012;16(2):79-84.
22. Aulya RD. Formulasi Dan Uji Fisikokimia Gel Sleeping Mask Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Dengan Variasi Gelling Agent Hydroxypropyl Methly Cellulose (HPMC). *J Med Nusant*. 2023;1(2):40-53.
23. Crendhuty FD, Wardhana YW, Farmasi F, Padjadjaran U. Sistem Penghantaran Obat Berbasis Biopolimer Kitosan pada Formulasi Film Forming System. *Maj Farmasetika*. 2021;6(1):38-55.
doi:<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27457>
24. Putri AN. Formula Optimization of Annona muricata Folium Ethanolic Extract of Anti Acne Gel Formulation using Factorial Design Method. *Borneo J Pharm*. 2019;2(2):63-70.
doi:<https://doi.org/10.33084/bjop.v2i2.981>
25. Duma I, Irianto K, Mardan MT, et al. Aktivitas Antibakteri dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (Piper betle L .) Sebagai Alternatif Pengobatan Mastitis Sapi. *Maj Farm*. 2020;16(2):202-210.
doi:10.22146/farmaseutik.v16i2.53793
26. Safitri M, Yuwono T. Peningkatan Penetrasi Aminofilin dari Sediaan Gel Antiselulit dengan Enhancer Propilen Glikol Melalui Membran Kulit Tikus Jantan. *Farmagazine*. 2014;l(1):32-39.
27. A.Karim Zulkarnain, Marchaban, Wahyuono S, Susidarti RA. Pengaruh Konsentrasi Mahkota Dewa Terhadap Stabilitas Lotion – Krim Serta Uji Tabir Surya Secara Effect Lotion – Cream Phaleria Macrocarpa. *Maj Farm*. 2015;11(3):328-335.
28. Pratiwi L, Wahdaningsih S. Formulasi dan Aktivitas Antioksidan Masker Wajah Gel Peel Off Ekstrak Metanol Buah Pepaya (Carica papaya L.). *J Farm Medica/Pharmacy Med J*. 2018;1(2):50-62.
29. Arifin A, Intan, Ida N. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Gel Anti Jerawat Ekstrak Etanol Daun Suruhan (Peperomia pellucida L.). *J Ilm Ibnu Sina*. 2022;7(2):280-289.
30. Agustin R, Sari N, Zaini E. Pelepasan Ibuprofen dari Gel Karbomer 940 Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida. *J Sains Farm Klin*. 2014;01(01):79-88.
31. Arvianti NR, Taurina W, Andrie M. Uji Penetrasi Salep Fase Air Esktrak Ikan Gabus (Channa striata) dan Madu Kelulut (Trigona sp) dengan Penentuan Kadar Protein Menggunakan Metode Lowry. *J Mhs Farm Fak Kedokt UNTAN*. 2021;5(1).
32. Wahyudyati B, Qisti K, Nurahmanto D, Rosyidi VA. Optimasi Propilen Glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen dalam Sediaan Gel dengan Metode Simplex Lattice Design. *e-Jurnal Pustaka Kesehat*. 2018;6(1):11-17.
33. Binarjo A, Nugroho AK. Permeasi Transdermal Losartan In Vitro dari Larutan dengan Variasi Kadar Losartan dan Propilen Glikol. *Valensi*. 2014;4(1):6-12.