

**PENGARUH PROPILEN GLIKOL TERHADAP PENETRASI
GEL HESPERIDIN SECARA *IN VITRO***

NASKAH PUBLIKASI



Oleh:

SRI MULYANA

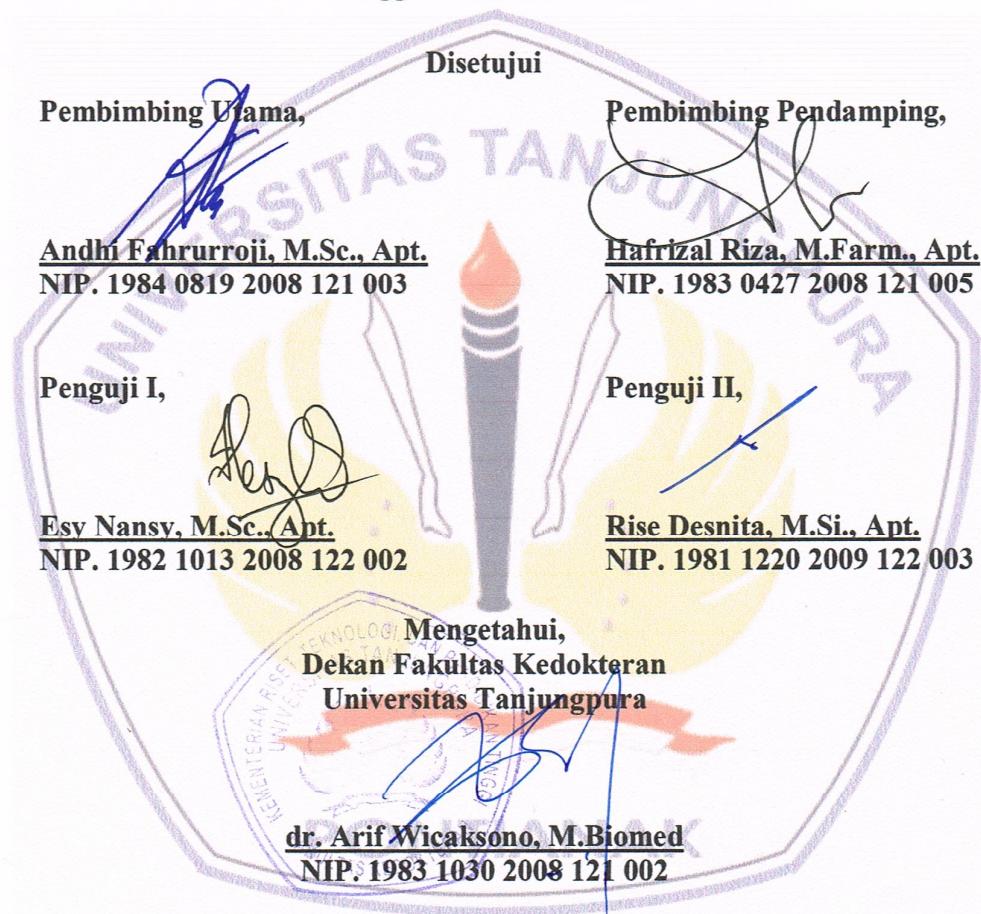
NIM. I21111012

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2016**

NASKAH PUBLIKASI
PENGARUH PROPYLEN GLIKOL TERHADAP PENETRASI
GEL HESPERIDIN SECARA *IN VITRO*

Oleh :
SRI MULYANA
NIM. I21111012

Telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura Pontianak
Tanggal : 29 Maret 2016



Lulus tanggal : 29 Maret 2016
No. SK Dekan FK : 2042/UN22.9/DK/2016
Tanggal SK : 22 Maret 2016

PENGARUH PROPILEN GLIKOL TERHADAP PENETRASI GEL HESPERIDIN SECARA *IN VITRO*

EFFECTS OF PROPYLENE GLYCOL TOWARDS PENETRATION OF HESPERIDIN GEL USING *IN VITRO* TEST

Sri Mulyana¹, Andhi Fahrurroji¹, Hafrizal Riza¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

Abstrak : Hesperidin merupakan salah satu bioflavonoid alam yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Hesperidin memiliki kelarutan yang rendah dalam medium air. Propilen glikol merupakan salah satu peningkat kelarutan yang biasa digunakan dalam sediaan topikal. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol terhadap penetrasi hesperidin. Sediaan gel hesperidin dibuat dalam tiga formula dengan beberapa variasi konsentrasi propilen glikol yaitu 5% (FI), 7,5% (FII) dan 10% (FIII). Uji penetrasi gel hesperidin dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi *Franz* tipe *flow-through* dengan lepasan kulit ular sebagai membran selama 7 jam. Presentase hesperidin yang terpenetrasi melalui membran selama 7 jam dari formula I, II dan III secara berturut-turut diperoleh sebesar 48,86%, 54,58% dan 58,49%. Persen penetrasi kontrol negatif sebesar 21,94%. Hasil analisis uji *One-Way ANOVA* yang menggunakan program SPSS menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan kemampuan penetrasi hesperidin antar formula ($p>0,05$) tetapi terdapat perbedaan signifikan penetrasi dari tiap formula terhadap kontrol negatif ($p<0,05$).

Kata Kunci : kosolven, gel, hesperidin, propilen glikol

Abstract: Hesperidin is a natural bioflavonoid that has an activity as antiinflammation. Hesperidin is a hydrophilic compound which makes it difficult to pass through the stratum corneum. Propylene glycol is one of the solubility enhancers which is commonly used in topical dosages. The purpose of this study was to determine the effect of propylene glycol's concentration of hesperidin penetration. Hesperidin preparation was made into three formulas with the other propylene glycol's concentration of 5% (FI), 7,5% (FII) and 10% (FIII). The penetrations test of hesperidin gel was conducted using *in vitro* assay of *flow-through* method *Franz* diffusion cell using snake skin as membrane for 7 hours. The percentage penetration of hesperidin through the membrane for 7 hours from the Formula I, II and III were 48,86%, 54,58% and 58,49%. Negative control of the percentage penetration was 21,94%. The analysis result of One-Way ANOVA test using SPSS program showed that there is no significant difference between the penetration among formula ($p>0,05$) but there are significant differences in the penetration of each formula to the negative control ($p<0,05$).

Key Words: cosolvent, gel, hesperidin, propylene glycol

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah respon terhadap kerusakan jaringan akibat berbagai rangsangan yang merugikan baik rangsangan kimia maupun mekanis, infeksi serta benda asing seperti virus dan bakteri¹. Antiinflamasi adalah obat atau agen yang bekerja atau melawan proses peradangan². Obat-obatan yang sering digunakan sebagai antiinflamasi sebagian besar berasal dari golongan Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS) yang bersifat non selektif seperti piroksikam dan ibuprofen³. Selain obat-obatan tersebut, dapat pula digunakan antiinflamasi yang berasal senyawa bahan alam yang aman, yaitu hesperidin⁴.

Hesperidin merupakan bioflavonoid spesifik yang banyak terdapat pada kulit buah jeruk. Hasil pengujian secara *in vivo* diketahui bahwa penggunaan hesperidin dalam dosis 50-100 mg dapat mengurangi gejala inflamasi⁵. Hesperidin memiliki kelarutan yang rendah di dalam air yaitu sebesar 20 mg/L⁶. Kelarutan hesperidin yang rendah tersebut mengakibatkan sulitnya hesperidin untuk terlarut dalam air yang biasa digunakan sebagai medium atau pelarut dalam sediaan. Akibatnya dapat menimbulkan sulitnya hesperidin untuk terpenetrasi melalui membran stratum korneum.

Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan hesperidin dalam sediaan dapat dilakukan dengan menambahkan senyawa peningkat kelarutan atau kosolven, yaitu propilen glikol. Propilen glikol merupakan kosolven yang sering digunakan dalam sediaan topikal, dimana konsentrasi propilen glikol

yang biasa digunakan sebesar 1-10%⁷. Percobaan dilakukan dengan menggunakan variasi propilen glikol yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh propilen glikol terhadap kemampuan penetrasi hesperidin. Propilen glikol digunakan karena senyawa propilen glikol memiliki gugus hidrofilik dan hidrofobik, yang memungkinkan propilen glikol untuk mengurangi gaya tarik intermolekular dari air sehingga dapat melarutkan hesperidin yang bersifat hidrofobik⁸. Selain itu propilen glikol adalah kosolven dengan sifat ketoksikkan yang rendah⁹.

Bentuk sediaan yang dipilih untuk mengahantarkan hesperidin adalah gel. Gel dapat digunakan sebagai salah satu sistem penghantar obat karena kandungan air yang tinggi dapat menghidrasi kulit sehingga dapat mengakibatkan suatu obat dapat menembus kulit. Selain itu pemilihan sediaan gel memiliki banyak keuntungan antara lain mudah menyebar rata pada kulit, tidak lengket, sifatnya yang tidak berminyak, nyaman digunakan oleh konsumen dan memberikan rasa lembab dibandingkan sediaan krim¹⁰. Berdasarkan uraian tersebut, maka dilakukan pembuatan gel hesperidin dengan variasi konsentrasi propilen glikol untuk mengetahui pengaruh propilen glikol terhadap kemampuan penetrasi hesperidin.

METODOLOGI

Alat :

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain alat gelas (Iwaki Pyrex[®]), lemari pendingin, *magnetic heater stirrer* (Schott

model D-55122 Mainz), mikropipet (Scorex, Acura Manual Model 815.0010Y), neraca analitik (Precisa®), pH meter (HANNA tipe H198107), pipet tetes, pipet *volume*, sel difusi *franz* tipe *flow-through*, sendok *stainless*, sendok tanduk dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 2450).

Bahan :

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah hesperidin (*Sigma Aldrich*), Viskolam MAC 10, TEA, propilenglikol, metil paraben (Brataco), akuades dan bahan habis pakai.

Tahapan Penelitian

Formulasi Sediaan Gel Hesperidin

Pembuatan sediaan gel diawali dengan melarutkan hesperidin ke dalam akuades sampai homogen. Setelah homogen campurkan larutan tersebut kedalam viskolam MAC 10 dan kemudian aduk sampai homogen (campuran a). Larutkan metil paraben kedalam propilen glikol aduk hingga larut (campuran b). Kemudian tambahkan campuran b ke dalam campuran a aduk perlahan selama 5 menit hingga homogen sambil ditambahkan TEA secukupnya sampai terbentuk massa gel.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Kalibrasi Hesperidin

Penentuan panjang gelombang maksimum hesperidin dibuat dalam larutan dapar fosfat pH 7,4. Ditimbang hesperidin sebanyak 5 mg kemudian dilarutkan dalam 50 mL larutan dapar fosfat pH 7,4, sehingga

diperoleh larutan baku dengan konsentrasi sebanyak 100 ppm. Larutan baku yang tersebut, kemudian dibuat menjadi beberapa seri konsentrasi yaitu 8, 12, 16, 20, 24 dan 28 ppm. Seri kadar larutan tersebut terlebih dahulu diukur panjang gelombang maksimumnya kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum hesperidin yang telah diperoleh.

Uji Stabilitas Sediaan Gel

Sediaan gel yang sudah jadi kemudian dilakukan rangkaian uji stabilitas selama 28 hari pada suhu ruangan yaitu 27°C. Pengujian dilakukan pada hari ke 0, 7, 21, dan 28 untuk melihat kestabilan dari gel hesperidin. Uji stabilitas sediaan gel meliputi uji organoleptis, pengukuran pH dan penetapan kadar hesperidin.

Pemeriksaan terhadap organoleptis yang dilakukan meliputi warna, aroma dan tekstur gel yang dihasilkan yang diamati secara visual. Pengukuran pH sediaan gel hesperidin dilakukan menggunakan alat pH meter.

Penetapan kadar hesperidin dalam sediaan gel dilakukan dengan menimbang 100 mg gel kemudian dilarutkan dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan bantuan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm selama 5 menit. Larutan dipipet sebanyak 1 mL dan kemudian diencerkan dalam labu ukur 10 mL menggunakan larutan dapar fosfat pH 7,4. Larutan tersebut kemudian diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang

gelombang maksimal hesperidin dan dihitung kadarnya dengan menggunakan persamaan regresi.

Uji Penetrasi Hesperidin

Uji penetrasi hesperidin dari sediaan gel dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi *franz* tipe *flow-through*, membran yang digunakan adalah lepasan kulit ular *phyton morolus*. Cairan medium dalam kompartemen reseptor yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 7,4 dan dijaga suhunya $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ sebanyak 30 mL. Lepasan kulit ular kemudian diletakkan di antara kompartemen donor dengan kompartemen reseptor, sampel ditimbang sebanyak 200 mg diaplikasikan pada permukaan kulit. Cairan medium dialirkan melewati bagian bawah membran kulit dengan bantuan pompa peristaltik dengan kecepatan 55 rpm. Sampling dilakukan pada menit ke-10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, dan 420, dimana diambil sampel sebanyak 5 mL dari kompartemen reseptor menggunakan *syringe* dan segera digantikan dengan larutan medium sejumlah 5 mL¹¹. Sampel yang diambil kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum hesperidin.

Analisis Data

Data yang didapat berupa data kuantitatif nilai pH sediaan, kadar hesperidin dan hasil penetrasi kadar

hesperidin. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS untuk melihat nilai signifikansi perbandingan pH sediaan dan kadar hesperidin tiap waktu evaluasi, serta kadar hesperidin yang terpenetrasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Formulasi Sediaan Gel Hesperidin

Formulasi sediaan gel hesperidin menggunakan basis viskolam MAC 10 sebesar 8%. Pemilihan konsentrasi tersebut dikarenakan basis gel yang terbentuk memiliki tekstur kental yang mudah diaplikasikan di kulit. Basis gel konsentrasi 6% memiliki tekstur yang lebih encer, sedangkan basis gel konsentrasi 10% memiliki tekstur yang lebih kental. Semakin besar konsentrasi viskolam MAC 10 yang digunakan maka akan meningkatkan viskositas basis gel. Sehingga semakin besar konsentrasi viskolam MAC 10 yang digunakan maka semakin kental tekstur basis gel yang dihasilkan. Formula sediaan gel yang dibuat dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Sediaan Gel Hesperidin

Bahan	Konsentrasi (% b/b)		
	F1	F2	F3
Hesperidin	0,5	0,5	0,5
Viskolam	8	8	8
MAC 10			
TEA	qs	qs	qs
Propilenglikol	5	7,5	10
Metilparaben	0,1	0,1	0,1
Akuades add	100	100	100

Keterangan : F1 = Formula I;
FII = Formula II; FIII = Formula III

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Hesperidin dan Kurva Kalibrasi Hesperidin

Hasil pengukuran diketahui bahwa panjang gelombang maksimum hesperidin dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 sebesar 283,4 nm. Persamaan regresi hesperidin dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 adalah $y = 0,0269x + 0,0066$, dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9996.

Tabel 2. Pengamatan organoleptis

Uji Stabilitas	Formula	Hari Uji Ke-				
		0	7	14	21	28
Warna	I	+	+	-	-	-
	II	+	+	-	-	-
	III	+	+	-	-	-
Aroma	I	++	++	++	++	++
	II	++	++	++	++	++
	III	++	++	++	++	++
Tekstur	I	++	++	++	++	++
	II	++	++	++	++	++
	III	++	++	++	++	++

Ket :

warna : + = kuning transparan; - = kuning keruh; Aroma : ++ = khas jeruk; + = bau asam; tekstur : ++ = kental ; + = kurang kental

Berdasarkan hasil pengamatan diketahui bahwa terdapat perubahan warna setelah penyimpanan selama 14 hari. Formula I sampai Formula III dari warna kuning transparan menjadi kuning keruh. Perubahan warna ini disebabkan karena terjadinya proses degradasi hesperidin di dalam sediaan gel sehingga terjadinya perubahan warna tersebut. Pengamatan aroma dan tekstur sediaan tidak mengalami perubahan selama penyimpanan 28 hari, yaitu gel tetap memiliki aroma khas jeruk dengan tekstur kental. namun terjadi perubahan warna gel setelah hari penyimpanan ke- 14. Berdasarkan hasil pengamatan tersebut dapat dikatakan bahwa sediaan gel hesperidin dikatakan kurang stabil

Uji Stabilitas Sediaan Gel

Pengamatan organoleptis meliputi pengamatan terhadap perubahan warna, bau dan tekstur sediaan gel hesperidin. Data hasil pengamatan organoleptis dapat dilihat pada Tabel 2.

setelah penyimpanan selama 28 hari pada suhu ruangan.

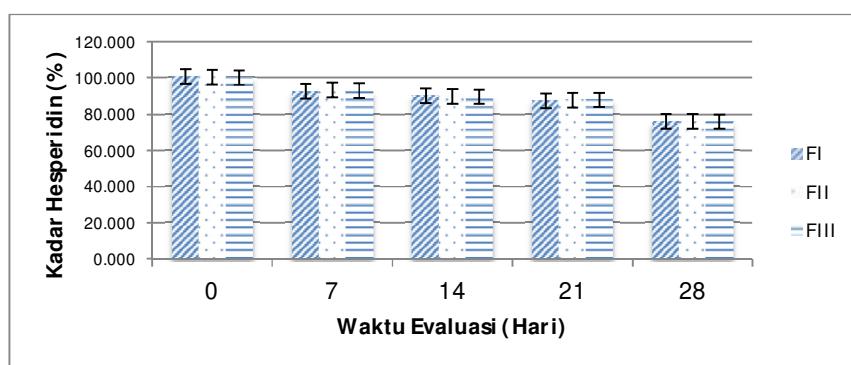
Hasil pengukuran pH sediaan gel diketahui bahwa pH sediaan yang dihasilkan masih dalam rentang pH kulit yang berkisar antara 4,5-6,5. Data hasil pengukuran pH dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan data tersebut dapat dilihat bahwa terjadi penurunan pH sediaan gel selama penyimpanan 28 hari. Penurunan pH dari sediaan dapat terjadi disebabkan adanya pembentukan asam bikarbonat (H_2CO_3) yang merupakan hasil reaksi dari CO_2 dengan air yang terdapat dalam gel¹². Semakin banyak asam bikarbonat yang terbentuk maka akan mengakibatkan sediaan menjadi keadaan asam sehingga terjadi penurunan pH.

Tabel 3. Hasil Pengukuran pH Sediaan Gel Hesperidin Selama 28 Hari Penyimpanan (\pm SD, n=3)

Hari Ke-	Formula I	Formula II	Formula III
0	6,07 \pm 0,06	6,23 \pm 0,06	6,43 \pm 0,06
7	5,97 \pm 0,06	6,17 \pm 0,06	6,40 \pm 0,00
14	5,90 \pm 0,00	6,07 \pm 0,06	6,27 \pm 0,06
21	5,90 \pm 0,00	6,03 \pm 0,00	6,27 \pm 0,06
28	5,87 \pm 0,06	6,03 \pm 0,00	6,23 \pm 0,06

Data pengukuran pH kemudian dianalisis menggunakan program SPSS untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol terhadap pH gel. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat

perbedaan signifikan pH sediaan dari tiap formula ($p<0,05$). Semakin besar konsentrasi propilen glikol yang digunakan nilai pH sediaan gel semakin tinggi.



Gambar 1. Grafik Penurunan Kadar Hesperidin Selama 28 Hari Penyimpanan Pada Suhu Ruang

Gambar 1 menunjukkan hasil penetapan kadar hesperidin dalam sediaan gel. Hasil penetapan kadar hesperidin di dalam gel yang ditampilkan pada Gambar 1 menunjukkan bahwa terdapat penurunan jumlah kadar hesperidin setelah 28 hari penyimpanan. Penurunan kadar tersebut dapat disebabkan adanya pengaruh dari kondisi penyimpanan seperti pengaruh suhu, kelembaban, cahaya dan pelarut yang digunakan⁶³. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan terjadinya reaksi

hidrolisis dan oksidasi yang mengakibatkan terdegradasinya hesperidin dalam sediaan gel yang sehingga mengakibatkan menurunnya kadar hesperidin setelah penyimpanan selama 28 hari.

Data penetapan kadar kemudian dianalisis menggunakan program SPSS untuk melihat pengaruh propilen glikol terhadap kadar hesperidin dari tiap formula. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan penetapan kadar sediaan dari tiap formula ($p>0,05$). Perbedaan

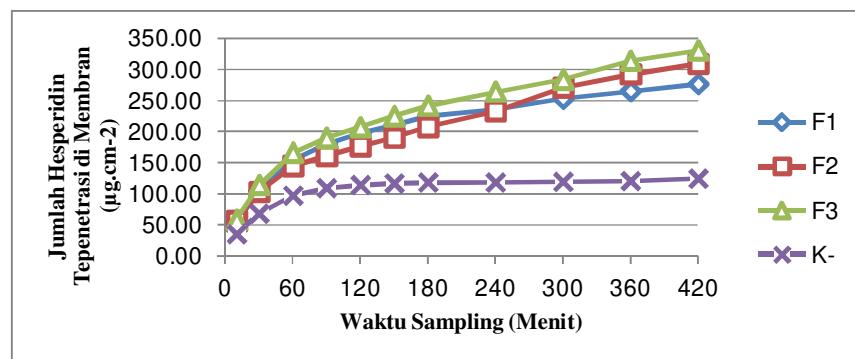
konsentrasi propilen glikol yang digunakan tidak mempengaruhi kadar hesperidin yang terdapat dalam sediaan gel selama 28 hari penyimpanan.

Uji Penetrasi Hesperidin

Uji penetrasi bertujuan untuk mengetahui jumlah hesperidin yang terpenetrasi melalui kulit selama interval waktu tertentu dari sediaan gel yang dibuat. Lepasan kulit (selongsong) ular *Phyton molurus* dipilih sebagai membran yang digunakan dalam uji penetrasi dikarenakan adanya kesamaan antara stratum korneum kulit ular dan kulit manusia, termasuk struktur, komposisi lipid, dan permeabilitas air¹⁰ serta tidak perlu dilakukannya pengorbanan terhadap hewan sehingga mudah dalam penggunaan dan penyimpanan. Lepasan kulit ular yang akan digunakan sebagai membran saat uji penetrasi terlebih

dahulu harus direndam dalam medium larutan reseptor yang digunakan untuk menghindari kulit sehingga mengembalikan keadaan kulit ke kondisi semula sebelum disimpan dalam lemari.

Hasil uji penetrasi diketahui bahwa jumlah kumulatif hesperidin yang terpenetrasi melalui membran selama 7 jam sebesar $330,81 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pada Formula I, $308,73 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pada Formula II, $330,81 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pada Formula III dan $124,08 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pada kontrol negatif. Nilai persentase hesperidin yang terpenetrasi selama 7 jam sebesar 48,86% pada Formula I, 54,58% pada Formula II, 58,49% pada Formula III dan 21,94% pada kontrol negatif. Terdapat perbedaan profil pelepasan hesperidin dari sediaan gel. Perbedaan ini dipengaruhi oleh variasi konsentrasi propilen glikol yang digunakan dalam setiap formula.



Gambar 2. Profil Kecepatan Penetrasi Hesperidin Tiap Menit Sampling Tiap Formula

Perbedaan profil pelepasan ini dapat dilihat pada Gambar 2. Propilen glikol yang digunakan dalam formula ini dapat meningkatkan persentase penetrasi hesperidin melewati stratum

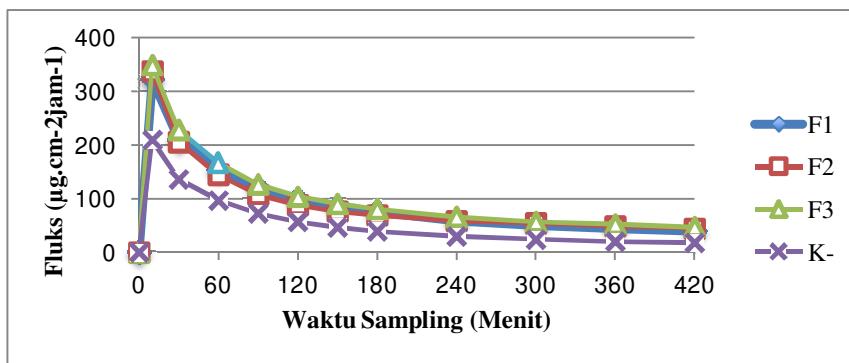
korneum karena sifat propilen glikol sebagai kosolven. Sifat kosolven yang dimiliki oleh propilen glikol ini dikarenakan struktur propilen glikol yang memiliki gugus hidrofilik dan hidrofobik; di mana gugus hidrofilik

akan memudahkan terjadinya pencampuran antara propilen glikol dengan air, sementara gugus hidrofobik mengurangi gaya tarik intermolekuler dari air sehingga memudahkan larutnya hesperidin yang cenderung bersifat hidrofobik⁸. Semakin besar konsentrasi propilen glikol yang digunakan, maka akan semakin tinggi kemungkinan hesperidin untuk larut dalam medium sediaan; oleh karena itu, semakin besar pula persen penetrasi hesperidin melewati stratum korneum. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian, di mana formula 3, yaitu formula dengan konsentrasi propilen glikol terbesar (10%), menunjukkan persentase penetrasi hesperidin yang tertinggi.

Penggunaan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi didasarkan atas sifat dari propilen glikol yang termasuk dalam kelas poliol yang memiliki mekanisme

transpor paraseluler dan memiliki mekanisme aksi dengan cara mengganggu susunan lipid intraseluler, sehingga obat dapat berpenetrasi melewati stratum korneum⁶⁴. Semakin besar konsentrasi propilen glikol yang digunakan maka akan mengakibatkan semakin besar kemampuan mekanisme aksi yang dihasilkan. Penggunaan konsentrasi terbesar propilen glikol terdapat pada Formula III yaitu sebesar 10%.

Fluks adalah suatu nilai yang digunakan untuk melihat kecepatan laju obat terpenetrasi. Nilai fluks yang dihasilkan sebesar $323,47 \mu\text{g.cm}^{-2}.\text{jam}^{-1}$ untuk Formula I, $336,93 \mu\text{g.cm}^{-2}.\text{jam}^{-1}$ untuk Formula II, $348,70 \mu\text{g.cm}^{-2}.\text{jam}^{-1}$ untuk Formula III dan $209,51 \mu\text{g.cm}^{-2}.\text{jam}^{-1}$ untuk kontrol negatif. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa nilai fluks tertinggi dihasilkan oleh Formula III.



Gambar 3. Profil Kecepatan Penetrasi Hesperidin Tiap Menit Sampling Tiap Formula

Laju penetrasi hesperidin dari setiap formula mengalami peningkatan pada menit ke-10, dimana hal ini menunjukkan terjadinya proses pelepasan hesperidin secara cepat. Peningkatan laju penetrasi yang terjadi pada menit

ke-10 tersebut disebabkan karena belum tercapainya keadaan masa tunak (*steady state*) akibat terdapatnya perbedaan gradien konsentrasi yang besar antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Kondisi masa tunak tiap formula dicapai setelah

menit ke-300. Nilai fluks dari setiap sediaan dapat dilihat pada Gambar 3.

Data penelitian berupa jumlah kumulatif dan persen penetrasi hesperidin yang terpenetrasi melalui membran kemudian di analisa menggunakan program SPSS untuk melihat pengaruh propilen glikol yang digunakan pada setiap formula terhadap penetrasi hesperidin. Data yang diperoleh dibandingkan dengan kontrol negatif, yaitu sediaan gel yang tidak mengandung propilen glikol. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kemampuan penetrasi hesperidin terhadap Formula I,II dan III jika dibandingkan dengan kontrol negatif ($p<0,05$). Sedangkan kemampuan penetrasi tiap formula tidak memberikan hasil perbedaan yang berbeda signifikan terhadap penetrasi hesperidin ($p>0,05$). Berdasarkan hal tersebut dapat dikatakan bahwa penambahan dan penggunaan propilen glikol dalam sediaan topikal gel hesperidin memberikan pengaruh adanya peningkatan penetrasi hesperidin jika dibandingkan kontrol negatif, namun penggunaan konsentrasi propilen glikol yang berbeda-beda untuk tiap formula tidak memberikan perbedaan bermakna.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi propilen glikol yang digunakan tidak mempengaruhi kestabilan fisikokimia gel hesperidin yang dihasilkan. Propilen glikol

meningkatkan kemampuan penetrasi hesperidin dalam sediaan gel dibandingkan dengan kontrol negatif. Presentase kadar hesperidin yang terpenetrasi dari sediaan gel Formula I, II dan III selama 7 jam berturut-turut sebesar 48,86%, 54,58% dan 58,49%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sa'roni dan Dzulkarnain, B. Penelitian Efek Antiinflamasi Batang Brotowali, Daun Kejibeling dan Rimpang Kunyit Pada Tikus Putih. *Majalah Farmakologi dan Terapi Indonesia*. 1989 : 3 : 63-65.
2. Dorlan, W.A.N. Kamus Kedokteran Dorland edisi 29. EGC Press. Jakarta. 2002 : 68.
3. Vane, J.R. dan Botting, R.M. Overview Mecanism of Action of Antiinflammatory Drugs, in Improved Nonsteroid Anti-inflammatory Drugs COX-2 Enzyme Inhibitors. Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press. Great Britain. 1996 : 103-119.
4. Zhu, Wenyuan Zhu dan Gao, Jie. The Use of Botanical Extracts as Topical Skin-Lightening Agents for the Improvement of Skin Pigmentation Disorders. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2008 : 13 : 20-24.
5. Emim J.A.D.S., Oliveira A.B., dan Lapa A.J. Pharmacological Evaluation of the Anti-inflammatory Activity of a Citrus Bioflavonoid, Hesperidin and the Isoflavonoids Duartin and Claussequinone, in Rats and

- Mice. *J Pharm Pharmacol.* 1994 : 46 : 118-122.
6. Chemical Book Inc.. Hesperidin (520-26-30) [internet]. 2008 [diakses pada 4 Maret 2015]. Tersedia dari : <http://www.chemicalbook.com/ProductMSDSDetailCB3234127EN.htm#1>
 7. Williams, A.C. dan Barry B.W. Chemical Permeation Enhancement in Drug Delivery. New York. CRC Press. 2007 : 233-248, 603-618.
 8. Nayak, A.K., dan Panigrahi, P. Solubility Enhancement of Etoricoxib by Cosolvency Approach. *ISRN Physical Chemistry.* 2012 : 1-5.
 9. Vemula, V.R, Lagishetty, V. Dan Lingala S. A review Article : Solubility Enhancement Techniques. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2010 : 5(1) : 41-51.
 10. Mitsui, T. *New Cosmetic Science.* Japan: Nanzando Ltd. 1993 : 14, 19-21, 17.
 11. Kurniati, Novi. Uji Stabilitas dan Aktivitas Antioksidan Formula Krim Mengandung Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.). Universitas Indonesia. Depok. *Skripsi.* 2011 : 27.
 12. Dzuhro, Z.S. Pengaruh Natrium Hialuronat Terhadap Penetrasi Kofein Sebagai Antiselulit Dalam Sediaan Hidrogel, Hidroalkoholik Gel dan Emulsi Gel Secara *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi *Franz.* Universitas Indonesia. Depok. *Skripsi.* 2011 : 60.