

The Effectiveness of Isopropyl Myristate as Enhancing Agent in the Antioxidant Cream of Kasumba Turate Seed (*Carthamus tinctorius* L.)

Ermina Pakki, Muzakkir Rewa, Nur Irma

Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Kampus UNHAS Tamalanrea Jl Perintis Kemerdekaan KM 13,7 Makassar, 90242

Artikel info

Diterima : 14 Nov 2019
Direvisi : 17 Des 2019
Disetujui : 19 Des 2019

Keyword

Isopropyl myristate
Antioxidant
Cream
Carthamus tinctorius L.

ABSTRACT

The research concerning on the effectiveness of isopropyl myristate as a penetration enhancer agent against diffusion rate of antioxidant creams containing lyophilizates kasumba turate seed (*Carthamus tinctorius* L.) extract using Franz diffusion method had been done. This research aims to determine the optimum concentration of isopropyl myristate in kasumba turate antioxidant cream. Started with the sample preparation, the seeds of kasumba turate were extracted using infusion method, lyophilized and specified its total polyphenol. As regard the lyophilization process, the lyophilizates were formulated into W/O cream with varied concentration of isopropyl myristate at 1% (FII), 5% (FIII), 10% (FIV) w/w and used cream without isopropyl myristate as negative control. Physical stability of creams was evaluated both before and after stressed conditional storages and used Franz diffusion instrument to observe the penetration ability of creams. As the result, all creams are physically stable. Furthermore, FIII and FIV have good penetration manner, especially FIV using 10% isopropyl myristate as a penetration enhancer agent in lyophilizates kasumba turate cream has the greatest polyphenol flux and cumulative amount.

Efektivitas Bahan Peningkat Penetrasi, Isopropil Miristat Dalam Krim Antioksidan Ekstrak Biji Kasumba Turate (*Carthamus tinctorius* L.)

ABSTRAK

Kata kunci

Isopropil miristat
Antioksidan
Krim
Carthamus tinctorius L.

Telah dilakukan penelitian uji efektivitas bahan peningkat penetrasi, isopropil miristat terhadap laju difusi krim antioksidan liofilisat ekstrak biji kasumba turate (*Carthamus tinctorius* L.) menggunakan alat uji difusi Franz. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh konsentrasi efektif isopropil miristat dalam krim antioksidan liofilisat biji kasumba turate. Biji kasumba turate diekstraksi dengan metode infudansi, ekstrak yang dihasilkan diliofilisasi kemudian ditentukan kadar polifenol total dan antioksidannya. Liofilisat diformulasi dalam krim tipe M/A dengan variasi konsentrasi isopropil miristat sebesar 1% (FII), 5% (FIII), 10% (FIV) b/b dan kontrol negatif (FI) (krim tanpa isopropil miristat). Evaluasi kestabilan fisik krim dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan pada kondisi yang dipaksakan dengan penetapan kemampuan berpenetrasi menggunakan alat uji difusi Franz. Hasil penelitian menunjukkan bahwa keempat formula krim stabil secara fisika. FIII dan FIV dapat berpenetrasi dengan baik, dengan jumlah kumulatif dan fluks polifenol terbesar pada FIV dengan konsentrasi isopropil miristat sebesar 10%.

Koresponden author

Ermina Pakki
Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Kampus UNHAS Tamalanrea Jl Perintis Kemerdekaan KM 13,7 Makassar, 90242
Email: er_pakki@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat oksigen reaktif atau radikal bebas, sehingga dapat mencegah penyakit-penyakit seperti karsinogenesis, kardiovaskuler dan penuaan. Antioksidan pada umumnya diisolasi dari sumber alami yang tersebar di beberapa bagian tanaman. Senyawa antioksidan alami tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik atau polifenolik yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol, dan asam-asam organik polifungsional. Sedangkan radikal bebas adalah senyawa atau molekul yang mengan-dung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital terluarnya, sehingga dapat mengoksidasi molekul normal menjadi tidak stabil (Seifirad *et al.*, 2014; Yasueda *et al.*, 2016).

Kasumba turate (*Carthamus tinctorius* L.) merupakan tanaman suku *Asteraceae*, memiliki kandungan kimia seperti flavonoid, glikosida, sterol, polifenol dan derivat serotonin. Kandungan senyawa dan aktivitas antioksidan biji kasumba turate, dapat diketahui bahwa biji kasumba turate mengandung kartamin, polifenol dan derivat serotonin yang memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi. Oleh karena itu, tanaman ini dapat dijadikan salah satu sumber antioksidan alami khususnya pada bagian biji yang kemudian dapat diformulasi dalam suatu sediaan antioksidan (Meng *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2016).

Senyawa antioksidan dapat diformulasi, salah satunya berupa krim. Krim adalah bentuk sediaan setengah padat, mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Salah satu tipe krim yang sering digunakan adalah krim tipe m/a yang baik untuk sistem pengantaran obat, menyenangkan dalam penampilannya serta penyebarannya dan rasa yang nyaman selama penggunaan serta lebih mudah dicuci dengan air. Namun, suatu krim antioksidan dapat bekerja secara efektif jika dapat berpenetrasi menembus lapisan stratum korneum pada epidermis yakni merupakan *barier* kulit paling luar. Agar hal tersebut dapat tercapai, dibutuhkan suatu bahan peningkat penetrasi atau yang lebih umum dikenal *enhancer* (Aungst, 2012; Chen *et al.*, 2014). Salah satu bahan yang digunakan dalam sediaan kosmetik untuk pembantu penetrasi pada kulit adalah isopropil miristat yang bersifat lipofilik. Isopropil miristat digunakan sebagai bahan peningkat penetrasi karena merupakan salah satu *enhancer* yang dapat meningkatkan absorpsi perkutan obat pada berbagai penelitian. Tingkat penetrasi dari *enhancer* dapat diuji secara *in vitro* menggunakan alat uji difusi untuk memperoleh tingkat penetrasi terbaiknya (Eichner *et al.*, 2017; Ng, 2018).

Uji difusi dari sediaan krim dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi. Hingga saat ini terdapat 4 jenis sel difusi, yaitu sel difusi horizontal, sel difusi terbungkus (*jacketed*), sel difusi aliran (*flow-through*), dan sel difusi Franz. Sel difusi Franz dipilih karena pengambilan sampel yang dilakukan secara manual dari cairan reseptor, daerah kulit yang besar untuk aplikasi topikal dan daerah yang besar untuk difusi obat yang membuat metode ini sangat baik ketika menggambarkan deposisi kulit dan penetrasi dengan

tingkat penetrasi obat yang sangat rendah. Dengan melihat laju difusi dari sediaan krim, dapat diketahui konsentrasi terbaik dari *enhancer* dalam meningkatkan penetrasi zat aktif (Fatmawaty *et al.*, 2012).

Permasalahan yang timbul adalah apakah isopropil miristat dalam krim antioksidan ekstrak biji kasumba turate efektif meningkatkan penetrasi melewati membran dan pada konsentrasi berapakah isopropil miristat memberikan daya penetrasi tertinggi dengan rentang waktu singkat yang dapat diketahui dengan perhitungan laju difusi. Untuk itulah dilakukan penelitian dengan tujuan menguji efektivitas bahan peningkat penetrasi, isopropil miristat dalam krim antioksidan ekstrak biji kasumba turate dalam pengujian secara *in vitro*.

METODE PENELITIAN

Bahan-bahan yang digunakan adalah aquadestilata, asam stearat, α -tokoferol, dinatrium hidro-gen fosfat, etanol absolut, kain flanel, kalium dihidrogen fosfat, kalium klorida, membran kulit ular sanca kembang retic tiger albino (*Python reticulatus*), 1,1 Difenil-2-pikrilhidrazil/DPPH (Sigma[®]), isopropil miristat, metil paraben, natrium klorida, Novomer[®], propilen glikol, propil paraben, setil alkohol, dan stearil alkohol.

Pengambilan dan penyiapan biji kasumba turate

Sampel biji kasumba turate diperoleh dari Desa Waempubbu, Kecamatan Amali, Kabupaten Bone, Sulawesi Selatan. Biji kasumba turate yang diperoleh sudah dalam bentuk kering. Biji ditumbuk hingga diperoleh serbuk dan diayak.

Pembuatan infus biji kasumba turate

Serbuk biji kasumba turate ditimbang sebanyak 50 g, dimasukkan ke dalam panci infus, dan ditambahkan air sebanyak 500 ml. Biji kemudian dipanaskan selama 15 menit dihitung setelah suhu mencapai 90°C sambil sekali-sekali diaduk. Infus diserkai sewaktu masih panas melalui kain flanel. Untuk mencukupi kekurangan volume, ditambahkan air panas melalui ampasnya hingga diperoleh volume 500 ml. Ekstrak kemudian diliofilisasi untuk memperoleh ekstrak kering.

Uji identifikasi senyawa polifenol

Uji pendahuluan berupa uji warna dilakukan dengan cara 0,5 g liofilisat ekstrak biji kasumba turate dilarutkan dalam air dan ditambah 3 tetes pereaksi FeCl₃. Terbentuknya warna hijau biru menunjukkan adanya kandungan polifenol (Syukur *et al.*, 2014).

Uji aktivitas antioksidan metode DPPH

Larutan stok dibuat dengan menimbang sampel liofilisat ekstrak biji kasumba turate sebanyak 25 mg kemudian dilarutkan dan dicukupkan volumenya dengan etanol absolut hingga 25 ml, sehingga didapatkan larutan stok dengan konsentrasi 1000 bpj. DPPH ditimbang sebanyak 7,9 mg, kemudian dilarutkan dengan etanol absolut hingga volume 50 ml. Dipipet masing-masing larutan uji sebanyak 500, 1000, 1250, dan 1500 μ l dari larutan stok yang telah dibuat ke dalam labu tentukur, lalu masing-masing ditambah 900 μ L DPPH 0,4 mM dan dicukupkan volumenya dengan etanol absolut hingga 5 mL. Campuran tersebut diinkubasi pada suhu 37 \pm 5°C selama 30 menit

Tabel 1 Formula krim antioksidan

Nama Bahan	Formula (g)			
	F1	F2	F3	F4
Ekstrak biji kasumba turate	3	3	3	3
Asam stearat	2	2	2	2
Setil alkohol	2	2	2	2
Stearil alkohol	1,5	1,5	1,5	1,5
Gliserol	5	5	5	5
Propilen glikol	5	5	5	5
Metil paraben	0,2	0,2	0,2	0,2
Propil paraben	0,02	0,02	0,02	0,02
Novomer®	3	3	3	3
α - tokoferol	0,05	0,05	0,05	0,05
Isopropil Miristat	-	1	5	10
Aquadest	78,23	77,23	73,23	68,23

kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer. Sebagai blangko, larutan DPPH 0,4 mM dipipet sebanyak 900 μ L ke dalam labu tentukur, kemudian ditambahkan etanol absolut hingga 5 mL dan diinkubasi pada suhu $37 \pm 5^\circ\text{C}$ selama 30 menit.

Penentuan kadar senyawa polifenol total

Kadar senyawa polifenol total dalam liofilisat ekstrak biji kasumba turate ditentukan dengan pereaksi Folin-Ciocalteu (Mindaugas *et al.*, 2017). Liofilisat ekstrak ditimbang sebanyak 10 mg, dilarutkan dengan PBS pH 7,4 dimasukkan ke dalam labu tentu ukur 10 ml, kemudian ditambahkan PBS pH 7,4 hingga 10ml (1000 ppm). Dibuat konsentrasi 500 ppm dengan memipet dari larutan stok sebanyak 2500 μ L dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 ml. Kemudian larutan ditambahkan 100 ml pereaksi Folin-Ciocalteu, dihomogenkan, dan ditambahkan 100 ml Na_2CO_3 7,5%, lalu dicukupkan PBS pH 7,4 hingga 5 ml. Campuran tersebut dibiarkan selama 3 menit dan kadar senyawa polifenol ditentukan dengan mengukur serapan pada panjang gelombang maksimum dengan spektrometer UV-Vis.

Formulasi Krim

Dibuat empat formula krim tipe minyak dalam air (M/A) yang mengandung ekstrak biji kasumba turate sebagai zat aktif dan peningkat penetrasi isopropil miristat dengan 3 variasi konsentrasi yakni 1, 5 dan 10%.

Pembuatan krim

Bahan-bahan ditimbang sesuai formula pada Tabel 1. Fase air dibuat dengan cara memanaskan air dan ditambahkan metil paraben sambil diaduk hingga melarut sempurna. Setelah itu, ditambahkan propilen glikol dan gliserol, diaduk hingga homogen dan panaskan hingga mencapai suhu 70°C . Fase minyak dibuat dengan cara melebur stearil alkohol, asam stearat, dan setil alkohol dalam cawan porselen secara berturut-turut berdasarkan titik lebur bahan, kemudian masukkan isopropil miristat dan larutkan propil paraben di dalam campuran yang berada di atas

tangas air hingga 70°C sambil diaduk hingga homogen. Selanjutnya fase minyak dituang ke dalam fase air, diaduk dengan *homogenizer* dengan kecepatan 4000 rpm, masukkan Novomer® dan diaduk hingga homogen. Kemudian setelah campuran suhunya berkisar $40-45^\circ\text{C}$, dimasukkan liofilisat biji kasumba turate yang telah dilarutkan dengan 3 ml air dan α -tokoferol, kemudian dihomogenkan.

Evaluasi Tipe Emulsi

Metode pengenceran: Krim yang telah dibuat dimasukkan dalam vial, kemudian diencerkan dengan air, jika emulsi dapat diencerkan maka tipe emulsinya adalah minyak dalam air (M/A) (Yusuf dan Fatmawaty, 2017).

Metode dispersi zat warna: Krim yang telah dibuat dimasukkan ke dalam vial, kemudian ditetesi beberapa tetes larutan metilen biru dan Sudan III di atasnya pada masing-masing vial. Jika warna biru segera terdispersi ke seluruh emulsi, maka tipe emulsinya minyak dalam air (M/A), sedangkan jika warna merah yang terdispersi ke seluruh emulsi maka tipe emulsinya air dalam minyak (A/M).

Metode konduktivitas: Krim yang telah dibuat dimasukkan ke dalam gelas piala, kemudian dihubungkan dengan rangkaian arus listrik. Tes ini didasarkan prinsip bahwa air menghantarkan aliran listrik sedangkan minyak tidak. Apabila lampu menyala maka tipe emulsinya adalah minyak dalam air (M/A). Jika sistem tidak menghantarkan aliran listrik maka emulsi tersebut bertipe air dalam minyak (A/M).

Evaluasi kestabilan fisik krim

Pemeriksaan organoleptik

Pengamatan organoleptik yang dilakukan terhadap sediaan krim meliputi pengamatan perubahan warna, bau, dan tekstur. Pengamatan dilakukan pada sediaan krim sebelum dan sesudah diberi *stressed condition*.

Uji stabilitas (*stressed condition*)

Sediaan krim disimpan di dalam *climatic chamber* pada suhu 5°C selama 12 jam dan suhu 35°C selama 12 jam pula. Perlakuan ini dihitung satu siklus. Percobaan

ini dilakukan sebanyak 10 siklus. Kondisi fisik sediaan dibandingkan dengan kondisi sediaan sebelumnya.

Pengukuran viskositas

Sediaan krim dimasukkan ke dalam gelas piala, dan diukur viskositasnya dengan menggunakan viskosimeter Brookfield® dengan kecepatan 50 rpm menggunakan Spindel No 7. Pengukuran viskositas dilakukan pada sediaan krim sebelum dan sesudah diberi *stressed condition*.

Pengukuran tetes terdispersi

Sediaan krim dimasukkan dalam vial kemudian akan dilakukan pengukuran tetes terdispersi. Pengamatan ukuran tetes terdispersi dilakukan dengan menggoreskan krim pada objek gelas, kemudian ditutup dengan dek gelas dan diamati menggunakan mikroskop mikrometer. Diatur pembesaran dan perbandingan skala mikrometer okuler dan mikrometer objektif yang sesuai, kemudian diamati rentang ukuran partikel tetes terdispersi. Pengukuran tetes terdispersi dilakukan pada sediaan krim sebelum dan sesudah diberi *stressed condition*.

Inversi fase

Sediaan krim diberi perlakuan *stressed condition* kemudian diuji kembali tipe emulsinya dengan metode pengenceran, metode dispersi zat warna dan metode konduktivitas.

Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter meliputi pH basis dan pH krim sebelum dan setelah dilakukan *stressed condition*.

Uji difusi dengan menggunakan metode difusi Franz

Membran kulit ular bagian dorsal dicuci dengan akuades hingga bersih. Membran diangkat dan dikeringkan pada suhu $25^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan cara diletakkan di atas kertas saring untuk mempercepat pengeringan. Membran dipotong dengan diameter 2 cm sesuai dengan diameter dari alat difusi dan direndam dalam PBS selama 15 menit sebelum digunakan. Uji difusi dilakukan menggunakan alat difusi Franz. Sediaan uji ditimbang sebanyak 1 g dan diratakan di atas membran. Suhu sistem dipertahankan $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan cairan reseptor yang berisi 40 mL PBS pH 7,4. Alat difusi Franz diletakkan di atas magnetik stirer pada kecepatan 120 rpm, sehingga terjadi aliran hidrodinamis pada cairan reseptornya. Pada menit ke 120 dilakukan pengambilan sampel dari cairan reseptor sebanyak 3 mL dan setiap pengambilan diganti dengan PBS pH 7,4 sebanyak 3 mL. Pengambilan ini dilakukan pada 2 jam pertama dan setiap selang waktu 1 jam, yakni 2 jam, 3 jam, 4 jam dan seterusnya hingga 30 jam. Konsentrasi senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan yang terdifusi diukur dengan spektrofotometer UV-Visibel.

Diambil cuplikan pada kompartemen reseptor sebanyak 3 mL. Kemudian dimasukkan ke dalam vial dan ditambahkan reagen Folin-Ciocalteu 100 μL dan Na_2CO_3 7,5% 100 μL , dihomogenkan dan didiamkan selama 3 menit. Setelah didiamkan, kemudian larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang absorbansi maksimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada tahap awal penelitian, dilakukan ekstraksi pada sampel biji kasumba turate menggunakan metode infus. Ekstraksi ini bertujuan untuk memperoleh senyawa polifenol yang terkandung di dalam sampel tersebut. Senyawa polifenol merupakan senyawa polar yang lebih mudah larut pada pelarut-pelarut polar seperti air. Berdasarkan penelitian sebelumnya, total kandungan polifenol yang diperoleh menggunakan pelarut air (infus) mempunyai kadar lebih tinggi dibandingkan menggunakan pelarut polar lainnya dan menghasilkan aktivitas antioksidan yang tinggi (Maldonado-Astudillo *et al.*, 2019; Zuorro *et al.*, 2019). Hasil proses infus biji kasumba turate diperoleh bobot infus dari 50 g sampel biji kasumba turate adalah 500 ml yang kemudian diliofilisasi dan diperoleh liofilisat sebanyak 3,2 g dan perhitungan rendemen ekstrak adalah 6,4% (b/b). Hasil pengukuran kadar polifenol ekstrak diperoleh bahwa kandungan polifenol total rata-rata dari ekstrak adalah 12,45% (b/b).

Uji aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis dengan metode DPPH. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum DPPH yang diperoleh yakni 516 nm yang selanjutnya digunakan pada pengukuran aktivitas antioksidan ekstrak. Hasil pengukuran aktivitas antioksidan dari liofilisat ekstrak biji kasumba turate diperoleh nilai IC_{50} (50% *Inhibitory concentration*) sebesar 263,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Tabel 2). Dari hasil ini, dapat dilihat nilai IC_{50} sampel cukup besar yang menanda-kan aktivitas antioksidan yang lemah, karena parameter IC_{50} menunjukkan bahwa semakin tinggi aktivitas antioksidan, maka semakin rendah nilai IC_{50} . Namun, hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Hiramatsu *et al.* yang memperoleh nilai IC_{50} ekstrak biji kasumba turate sebesar 1,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Hiramatsu *et al.*, 2009). Hal ini kemungkinan disebabkan karena faktor lingkungan, tempat tumbuh, dan juga umur dari sampel biji kasumba turate yang mempengaruhi kualitas bahan baku yang digunakan dan berpengaruh terhadap nilai IC_{50} . Selain itu, dalam pengerjaan antioksidan, daya antioksidan dari suatu sampel dapat berkurang karena paparan sinar UV dan agen oksidasi lainnya yang dapat terjadi selama pengerjaan dan dapat mengurangi daya antioksidan sampel tersebut.

Kadar polifenol total dan nilai IC_{50} ini akan menjadi salah satu tolak ukur dalam penentuan konsentrasi ekstrak yang akan digunakan dalam formulasi krim. Berdasarkan kadar polifenol dan nilai IC_{50} , maka dalam formulasi krim digunakan liofilisat ekstrak biji kasumba turate sebesar 3%.

Krim antioksidan dibuat berdasarkan rancangan formula yakni tipe M/A dengan variasi konsentrasi isopropil miristat yang digunakan dalam krim sebesar 1, 5 dan 10% serta 1 formula yang tidak menggunakan bahan peningkat penetrasi. Konsentrasi ini dipilih berdasarkan pada konsentrasi isopropil miristat yang dapat digunakan dalam sediaan topikal sebagai *enhancer* yakni 1-10% (Chen *et al.*, 2014). Evaluasi sediaan krim yang telah dibuat, meliputi uji tipe emulsi dan uji kestabilan fisik. Pengujian tipe emulsi pada krim meliputi, uji pengenceran, uji dispersi zat warna dan uji

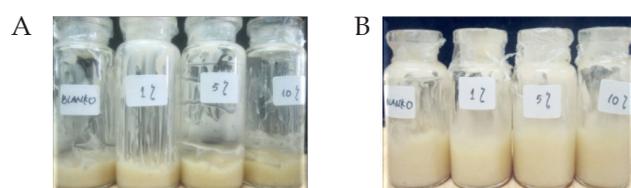
Tabel 2 Hasil pengukuran penangkapan radikal bebas DPPH ekstrak biji kasumba turate

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi	Penangkapan radikal bebas (%)	Log konsentrasi (X)	Nilai probit (Y)
100	0,627	26,51	2	4,375
	0,559			
	0,560			
200	0,464	42,42	2,30	4,808
	0,446			
	0,457			
250	0,399	48,73	2,39	4,964
	0,431			
	0,390			
300	0,330	53,40	2,47	5,08
	0,381			
	0,398			
Blangko	0,792			

konduktivitas. Pada uji pengenceran, keempat formula dapat diencerkan dengan air baik sebelum maupun setelah dilakukan *stressed condition* yang berarti tipe emulsi dari krim adalah M/A.

Pada uji dispersi zat warna, keempat formula dominan berwarna biru yang berasal dari *metilen blue* yang dapat terdispersi ke dalam krim sedangkan zat warna Sudan III tidak dapat terdispersi pada krim. Hal ini karena fase luar krim adalah air yang dapat melarutkan zat warna *metilen blue*, menandakan bahwa tipe emulsi dari krim adalah M/A. Pada uji konduktivitas pun, sebelum dan setelah *stressed condition* keempat krim memperlihatkan hasil yang sama yakni dapat menyalakan bola lampu yang menandakan bahwa fase luar krim adalah air yang dapat menghantarkan arus listrik.

Hasil semua pengujian tipe emulsi yang dilakukan, tidak terjadi perbedaan hasil sebelum dan setelah diberikan *stressed condition* yakni tipe emulsi pada krim tetap M/A. Hal ini menandakan emulgator yang digunakan telah sesuai. Pengujian kestabilan fisik meliputi uji organoleptik krim, viskositas, tetes terdispersi, inversi fase, dan pH krim. Pada pengujian organoleptik krim, diketahui bahwa pada keempat formula krim tidak terjadi perubahan, baik dari segi warna, bau, serta tekstur dan hasil pengujian inversi fase dapat dilihat dari pengujian tipe emulsi yakni tidak terjadi perubahan tipe pada keempat formula dan hasil yang diperoleh tidak berubah setelah diberi *stressed condition* (Tabel 3).



Gambar 1 Hasil uji tipe emulsi sebelum *stressed condition* metode pengenceran air, sebelum diencerkan (A) dan setelah diencerkan (B)

Pada pengujian viskositas krim, diperoleh bahwa nilai viskositas krim setelah *stressed condition* mengalami perubahan. FII mengalami peningkatan viskositas sedangkan pada FI, III dan IV mengalami penurunan nilai viskositas. Namun, penurunan nilai viskositas terkecil terjadi pada FIV yakni 27733,33 cps sebelum *stressed condition* dan 27466,67 cps setelah *stressed condition*. Hal ini merupakan efek normal penyimpanan suatu emulsi pada suhu yang lebih tinggi yakni dapat mempercepat koalesensi dan hal ini biasanya diikuti dengan perubahan viskositas (Yusuf dan Fatmawaty, 2017). Perubahan viskositas selama penyimpanan pada sediaan krim merujuk pada kestabilan fisiknya. Semakin kecil perubahan yang terjadi pada viskositas suatu krim maka semakin stabil pula krim tersebut. Sehingga, keempat formula tetap stabil dari segi viskositas sebab perubahan viskositas yang terjadi tidak begitu besar hingga menimbulkan pecahnya emulsi atau terjadi koalesens (Tabel 4).

Hasil pengamatan tetes terdispersi, pada penelitian ini tidak dilakukan perhitungan ukuran tetes terdispersi karena ukuran tetes terdispersi dari keempat krim sangat kecil ($<1 \mu\text{m}$) baik sebelum maupun setelah *stressed condition*. Rentang ukuran tetes terdispersi suatu emulsi berkisar antara 0,1-100 μm , semakin kecil ukuran tetes terdispersi pada suatu emulsi, maka semakin stabil pula emulsi tersebut.

Pengujian pH pada krim, terlihat bahwa nilai pH krim sebelum dan sesudah *stressed condition* terjadi perubahan yakni peningkatan pada FI dan FIII dan penurunan pada FII, sedangkan pada FIV nilai pHnya tetap. Perubahan nilai pH yang terjadi sangat kecil, berkisar antara 0,01-0,03, sehingga perubahan yang terjadi tidak begitu berpengaruh sebab masih dalam rentang pH fisiologis kulit yakni 4,5 - 6,5 (pH-balanced) dan sediaan kosmetik yang dibuat harus mendekati pH fisiologis kulit atau sama dengan pH tersebut, sebab semakin alkalis atau semakin asam bahan yang mengalami kontak dengan kulit, semakin sulit kulit untuk menetralsir dan kulit akan menjadi lelah serta

Tabel 2 Hasil pengamatan uji tipe emulsi krim antioksidan

Formula	Tipe Emulsi					
	Sebelum <i>stress condition</i>			Setelah <i>stress condition</i>		
	Uji hantaran listrik	Uji pengenceran	Uji dispersi warna	Uji hantaran listrik	Uji pengenceran	Uji dispersi warna
FI	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A
FII	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A
FIII	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A
FIV	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A	M/A

Tabel 3 Hasil pengamatan organoleptik krim antioksidan

Formula	Pengamatan					
	Sebelum <i>stress condition</i>			Setelah <i>stress condition</i>		
	Warna	Bau	Tekstur	Warna	Bau	Tekstur
FI	Kuning pucat	Khas	Halus	Kuning pucat	Khas	Halus
FII	Kuning pucat	Khas	Halus	Kuning pucat	Khas	Halus
FIII	Kuning pucat	Khas	Halus	Kuning pucat	Khas	Halus
FIV	Kuning pucat	Khas	Halus	Kuning pucat	Khas	Halus

Tabel 4 Hasil pengukuran viskositas krim antioksidan (cps)

Formula	Sebelum <i>stress condition</i>	Setelah <i>stress condition</i>
FI	21600	20800
	22800	20000
	22800	19200
Rata-rata	22400	20000
FII	23200	25600
	23200	24800
	24000	24800
Rata-rata	2346,67	25066,67
FIII	26800	25600
	26400	26400
	27200	26000
Rata-rata	26800	26000
FIV	27600	27200
	27600	28000
	28000	27200
Rata-rata	27733,33	27466,67

Tabel 5 Hasil pengukuran pH krim antioksidan

Formula	Sebelum <i>stress condition</i>	Setelah <i>stress condition</i>
FI	5,92	5,93
FII	5,88	5,83
FIII	5,98	5,99
FIV	6,10	6,10

dapat menyebabkan kulit menjadi kering, pecah-pecah, sensitif, dan mudah terkena infeksi (Proksch, 2018). Adanya peningkatan nilai pH pada formula kemungkinan dapat diakibatkan oleh adanya reaksi kimia yang mungkin terjadi dalam sediaan selama proses penyimpanan (Tabel 5).

Hasil uji difusi krim, diperoleh senyawa polifenol dalam sediaan dapat terpenetrasi menembus membran pada FIII dan FIV, sebaliknya FI dan FII tidak terpenetrasi (Tabel 6, 7). Hasil perhitungan jumlah kumulatif serta fluks polifenol mengalami peningkatan pada tiap jam. Tetapi, setelah di plotkan terhadap waktu, peningkatan yang terjadi tidak bersifat linear sehingga tidak diperoleh kondisi stabil antara jumlah polifenol yang terpenetrasi dengan waktu penetrasi.

Hasil uji difusi dapat diketahui bahwa isopropil miristat sebagai *enhancer* dapat membantu krim antioksidan ekstrak biji kasumba turate terpenetrasi masuk melewati membran. Namun dapat dilihat jumlah kumulatif dan fluks dari polifenol yang terpenetrasi sangat kecil dan waktu yang dibutuhkan untuk dapat terpenetrasi masuk sangat lama yakni 28 jam (FIII) dan 27 jam (FIV). Kondisi ini disebabkan oleh beberapa faktor yakni dari segi zat aktif yang bukan merupakan senyawa murni melainkan ekstrak yang masih terdapat berbagai senyawa di dalamnya yang memungkinkan terjadi reaksi, dari segi formulasi, ketebalan membran, tingkat hidrasi pada membran yang dapat membuat zat aktif sulit untuk terpenetrasi, selain itu alat yang digunakan memiliki tingkat kepekaan yang rendah, sehingga dapat mempengaruhi pembacaan hasil uji difusi. Hasil uji difusi yang baik, yakni ketika zat aktif dapat terpenetrasi masuk melewati membran dengan jumlah yang besar namun dalam waktu yang cukup singkat serta tercapai suatu kondisi ketika zat yang terpenetrasi memiliki jumlah yang stabil pada setiap

Tabel 6 Data jumlah kumulatif polifenol yang terpenetrasi

Jam ke-	Jumlah kumulatif polifenol yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	FI	FII	FIII	FIV
27	0	0	0	49,15
28	0	0	38,13	61,29
29	0	0	49,26	82,04
30	0	0	64,55	102,87

Tabel 7 Data fluks polifenol yang terpenetrasi

Jam ke-	Fluks polifenol yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ jam}$)			
	FI	FII	FIII	FIV
27	0	0	0	1,820
28	0	0	1,362	2,189
29	0	0	1,699	2,829
30	0	0	2,152	3,429

satuan waktu tertentu. Dengan mengetahui jumlah kumulatif dan fluks polifenol yang terpenetrasi, terlihat bahwa formula IV dengan konsentrasi isopropil miristat sebesar 10% lebih efektif meningkatkan penetrasi krim melewati membran dibandingkan formula lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Aungst BJ. Absorption enhancers: Applications and advances. *AAPS J.* 2012;14(1); 10-18
- Chen Y, Quan P, Liu X, Wang M, Fang L. Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Asian J Pharm Sci.* 2014;9(2); 51-64
- Eichner A, Stahlberg S, Sonnenberger S, Lange S, Dobner B, Ostermann A, Schrader TE, Hauß T, Schroeter A, Huster D, Neubert RHH. Influence of the penetration enhancer isopropyl myristate on stratum corneum lipid model membranes revealed by neutron diffraction and ^2H NMR experiments. *BBA - Biomembranes.* 2017;1859(5); 745-755
- Fatmawaty A, Pakki E, Nisa M. Sains dan teknologi kosmetik 2012. Deep Publisher, Yogyakarta.
- Hiramatsu M, Takahashi T, Komatsu M, Kido T, Kasahara Y. Antioxidant and neuroprotective activities of Mogami-benibana (safflower, *Carthamus tinctorius* Linne). *Neurochem Res.* 2009;34(4); 795-805
- Maldonado-Astudillo YI, Jiménez-Hernández J, Arámbula-Villa G, Flores-Casamayor V, Álvarez-Fitz P, Ramírez-Ruano M, Salazar R. Effect of water activity on extractable polyphenols and some physical properties of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces. *Food Measure.* 2019;13(1); 687-696
- Meng Y, Du Z, Li Y, Wang L, Gao P, Gao X, Li C, Zhao M, Jiang Y, Tu P, Guo X. Integration of metabolomics with pharmacodynamics to elucidate the anti-myocardial ischemia effects of combination of notoginseng total saponins and safflower total flavonoids. *Front Pharmacol.* 2018;9:e667
- Mindaugas L, Zymonė K, Viškelis J, Klevinskas A, Janulis V. Determination of the phenolic composition and antioxidant activity of pear extracts. *J Chem.* 2017;2017:e7856521
- Ng KW. Penetration enhancement of topical formulations. *Pharmaceutics.* 2018;10(2); e51
- Proksch E. pH in nature, humans and skin. *J Derma.* 2018;45(9); 1044-1052
- Seifirad S, Ghaffari A, Amoli MM. The antioxidants dilemma: Are they potentially immunosuppressants and carcinogens? *Front Physiol.* 2014;5:e245
- Syukur R, Wahyudin E, Alam G, Lukman M. Physicochemical and phytochemical evaluation of the aqueous extract of safflower (*Carthamus tinctorius* Linn.). *J Chem Pharm Res.* 2014;6(12); 100-104
- Yasueda A, Urushima H, Ito T. Efficacy and interaction of antioxidant supplements as adjuvant therapy in cancer treatment: A systematic review. *Integr Cancer Ther.* 2016;15(1); 17-39
- Yusuf NA, Fatmawaty A. Formulation and *in vivo* effectiveness test of albumin gel isolated from white egg as anti-aging. *J Pharma Med Scie.* 2017;2(1); 9-12
- Zhang LL, Tian K, Tang ZH, Chen XJ, Bian ZX, Wang YT, Lu JJ. Phytochemistry and pharmacology of *Carthamus tinctorius* L. *Am J Chin Med.* 2016;44(2); 197-226
- Zuorro A, Iannone A, Lavecchia R. Water-organic solvent extraction of phenolic antioxidants from brewers' spent grain. *Processes.* 2019;7(3); e126