

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia adalah gangguan metabolisme lemak yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, LDL (*Low-Density Lipoprotein*), trigliserida darah dan penurunan kadar HDL (*High-Density Lipoprotein*) (Kamal & Herman., 2019). Kolesterol LDL merupakan lipoprotein aterogenik utama dan dijadikan target utama untuk penatalaksanaan dislipidemia (Perkeni, 2021). Lipoprotein berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dari tempat sintesisnya dan dapat menyebarkan kolesterol tersebut ke tempat penggunaannya melalui peredaran darah (Hijriani dkk., 2023). Kadar lipid plasma dengan nilai normal kolesterol total yaitu <200 mg/dl, LDL <100 mg/dl, HDL rendah < 40 mg/dl dan tinggi  $\geq 60$  mg/dl, dan untuk trigliserida <150 mg/dl.

Lemon adalah buah yang kaya akan zat-zat alami yang bermanfaat untuk kesehatan tubuh. Zat-zat tersebut meliputi vitamin C yang tinggi, senyawa antioksidan seperti flavonoid dan polyphenol, serta minyak esensial yang memberikan aroma khas seperti limonene dan terpineol. Lemon juga kaya akan karotenoid yang baik untuk kesehatan mata, serta asam sitrat yang membuatnya terasa asam. Selain itu, lemon mengandung bahan lain seperti mucilage yaitu zat yang bersifat lengket dan kalsium oksalat (Sutriswanto dkk., 2022).

Alasan pemilihan kulit buah lemon karena kandungan flavonoidnya, yang telah terbukti dapat menurunkan kolesterol. Flavonoid sangat bermanfaat untuk menjaga keseimbangan tubuh. Kulit buah jeruk lemon dapat dijadikan ekstrak kulit buah lemon sebagai bahan aktif dalam

sediaan *patch* karena kandungan tubuh flavonoid yang mampu mencegah penyakit obesitas, diabetes, menurunkan kadar lemak, serta mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dan beberapa jenis kanker (Permatasari dkk., 2019).

Skrining fitokimia merupakan metode untuk menentukan konsentrasi senyawa metabolit sekunder dalam produk alami. Teknik ini memberikan informasi mengenai kadar senyawa tertentu dalam bahan alam yang diteliti. Metode kromatografi lapis tipis (KLT) digunakan untuk mengonfirmasi lebih lanjut hasil skrining fitokimia. Teknik ini berfungsi dalam analisis zat organik dalam jumlah kecil, termasuk penentuan kadar metabolit sekunder. KLT merupakan jenis kromatografi cair yang terdiri dari dua fase, yaitu fase diam dan fase gerak (eluen). Fase gerak atau eluen biasanya terdiri dari campuran pelarut yang memiliki daya larut tinggi untuk mendorong proses elusi dan pemisahan. Efektivitas elusi dan resolusi dipengaruhi oleh polaritas total pelarut, polaritas fase diam, serta karakteristik komponen dalam sampel (Pratiwi dkk, 2023).

Pemberian obat secara oral adalah cara digunakan untuk obat-obatan yang bekerja secara sistemik. Pemberian obat melalui rute oral memiliki beberapa kekurangan, contohnya obat dalam bentuk kapsul atau tablet bisa sulit ditelan, terutama bagi orang yang kesulitan menelan. Obat yang diberikan secara oral harus melewati proses pencernaan yang bisa mempengaruhi kecepatan dan efektivitas obat yang diinginkan (*first-pass effect*) yang berarti obat harus melewati hati terlebih dahulu sebelum bisa bekerja di tubuh, sehingga membutuhkan waktu lebih lama untuk memberikan efeknya (Safitri dkk., 2019). Masalah ini dapat diatasi dengan pemberian melalui rute transdermal.

Rute transdermal adalah cara pemberian obat yang diserap melalui kulit untuk memberikan efek sistemik. Rute transdermal memiliki beberapa

keuntungan, seperti tidak menimbulkan rasa sakit, mengurangi efek metabolisme lintas pertama (*first pass effect*), menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga meminimalkan efek samping pada sistem pencernaan, memungkinkan pengendalian jumlah obat yang dilepaskan, serta memungkinkan penghantaran obat dalam jangka waktu yang lebih lama (Patel *et al.*, 2012). Kelemahan *patch* transdermal adalah dapat menyebabkan iritasi pada kulit jika dosis obat yang digunakan terlalu tinggi. Selain itu, *patch* ini tidak bisa digunakan untuk menghantarkan obat dengan ukuran partikel yang besar, karena sulit menembus lapisan kulit (Kadam *et al.*, 2014). Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch* yang merupakan lapisan obat yang lengket dan lunak yang mengandung obat di dalamnya. Obat tersebut akan dilepaskan secara perlahan dan terus menerus ke dalam tubuh melalui kulit dalam dosis yang terkontrol (Safaruddin *et al.*, 2022). Lokasi penempatan *patch* sangat mempengaruhi distribusi obat ke jaringan (Adachi *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini, akan dibuat formulasi sediaan *patch* dengan penambahan polimer berupa HPMC. HPMC merupakan suatu jenis polimer yang banyak digunakan dalam penelitian ini, karena kemampuannya dalam membentuk film yang fleksibel, kuat, transparan dan mudah penanganannya (Nagar *et al.*, 2011). HPMC sebagai polimer berfungsi sebagai penghantar zat aktif ke lokasi target secara spesifik serta mengoptimalkan proses penghantaran obat dengan memperpanjang durasi kontak. Peran polimer sangat krusial dalam menentukan keberhasilan penghantaran obat dalam sediaan transdermal (Rosidah & Andrieanto, 2022). Menurut Indah dkk, (2023) mengatakan bahwa penambahan konsentrasi HPMC sebagai polimer terlalu tinggi maka akan menyebabkan viskositas yang tinggi atau kental sehingga hal ini akan mempengaruhi nilai daya sebar rendah, semakin lama daya lekat dan waktu mengering yang lebih cepat. Jika

semakin kecil konsentrasi HPMC sebagai polimer maka viskositas akan kecil (cair), nilai daya sebar akan meningkat, daya lekat yang menurun, dan waktu mengering yang akan semakin lama.

Bahan *plasticizer* yang digunakan adalah gliserin, yang merupakan aditif yang dapat membentuk film. Dengan keberadaan gliserin memungkinkan untuk meningkatkan fleksibilitas, mengurangi kekuatan antara molekul di sepanjang rantai polimer, sehingga menghasilkan film yang sedikit lebih fleksibel saat ditekuk (Apriliani dkk., 2019). *Plasticizer* berperan dalam meningkatkan kelenturan, elastisitas dan daya rentang suatu material dan mencegah terjadinya retakan (Mujiarto I., 2005). *Plasticizer* yang sering digunakan meliputi polietilen glikol, gliserin dan dibutil ftalat (Yadav *et al.*, 2012). Gliserin yang dipilih sebagai *plasticizer* karena memiliki kemampuan untuk mengurangi ikatan hidrogen internal pada ikatan intermolecular (Afifah dkk 2015). Berdasarkan penelitian Fatnasari *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa penambahan *plasticizer* yang berlebih dapat menyebabkan penurunan ikatan hidrogen internal dan peningkatan jarak antar molekul yang menyebabkan peningkatan mobilitas film sehingga terjadi perpindahan air. Hal ini akan mempengaruhi mutu fisik sediaan *patch* dimana sediaan *patch* akan lebih rentan terhadap kerusakan atau sobek dan jika terjadi peningkatan jarak antar molekul maka *patch* akan lebih permeabel terhadap air sehingga dapat mempengaruhi laju pelepasan obat dan stabilitas *patch*. Formulasi *patch* yang mengandung gliserin dengan konsentrasi kecil menyebabkan lapisan yang terbentuk tipis dan tidak dapat menghambat proses laju respirasi dan transpirasi sehingga mudah terjadinya kehilangan air dan komponen volatile. Kehilangan air yang cepat dapat menyebabkan sediaan *patch* menjadi kering, rapuh, atau berubah tekstur (ismail dkk, 2015).

HPMC pada umumnya memiliki konsentrasi HPMC 2-20% dan Gliserin 0,6-20% (). Pada penelitian ini HPMC konsentrasi rendah 2% dan konsentrasi tinggi 6%. Sedangkan gliserin konsentrasi rendah 2% dan konsentrasi tinggi 6%. Formulasi sediaan *patch* yakni F1 (2%:2%), F2 (6%:2%), F3 (2%:6%) dan F4 (6%:6%), dari 4 formula ini didapatkan formula yang optimum.

Dalam formulasi sediaan *patch* yang paling utama digunakan adalah HPMC dan Gliserin, oleh karena itu untuk menentukan variasi konsentrasi HPMC dan Gliserin menggunakan software *Design Expert*. *Design Expert* adalah perangkat lunak metode statistik yang dipakai dalam membuat rancangan percobaan seperti saat menentukan formula optimum pada sediaan. Perangkat lunak ini selain sebagai optimasi dapat menentukan faktor-faktor dalam percobaan. Aplikasi *Design-Expert* memiliki keuntungan yaitu mempersingkat waktu saat mengembangkan formulasi dan dapat memberikan keberhasilan serta akurasi tinggi yang dibuktikan dengan derajat *desirability* dan persentase kesalahan prediksi. Kekurangannya yaitu ketergantungan pada perangkat lunak (Hidayat dkk., 2021).

Berdasarkan uraian diatas, maka penelitian ini akan dilakukan optimasi formula sediaan *patce* ekstrak kulit buah lemon menggunakan variasi konsentrasi HPMC sebagai polimer dan gliserin sebagai *plasticizer* dengan metode *factorial design*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah pada penelitian adalah:

1. Bagaimana pengaruh berbagai konsentrasi gliserin sebagai *plasticizer* terhadap persen perpanjangan dan *folding endurance* uji mutu fisik sediaan *patch*.
2. Bagaimana pengaruh berbagai konsentrasi HPMC sebagai polimer terhadap ketebalan *patch* dan kekuatan tarik uji mutu fisik sediaan *patch*?
3. Bagaimana rancangan formula sediaan *patch* transdermal dengan ekstrak kulit buah lemon (*Citrus limon* L) yang optimal?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi gliserin sebagai *plasticizer* terhadap persen perpanjangan dan *folding endurance* uji mutu fisik sediaan *patch* transdermal antihiperlipidemia.
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi HPMC sebagai polimer terhadap ketebalan *patch* dan kekuatan tarik uji mutu fisik sediaan *patch* transdermal antihiperlipidemia.
3. Mengetahui rancangan formula optimal dari kombinasi gliserin sebagai *plasticizer* dan HPMC sebagai polimer yang secara teoritis memiliki stabilitas fisik pada sediaan *patch* transdermal dengan ekstrak kulit buah lemon (*Citrus limon* L) yang memenuhi standar persyaratan.

#### **1.4. Hipotesis penelitian**

Berdasarkan tujuan penelitian di atas, hipotesis penelitian ini adalah:

1. Penggunaan gliserin sebagai *plasticizer* dengan konsentrasi tertentu dapat berpengaruh signifikan terhadap kualitas fisik berupa persen perpanjangan dan *folding endurance patch* transdermal antihiperlipidemia.
2. Penggunaan HPMC sebagai polimer dengan konsentrasi tertentu dapat berpengaruh signifikan terhadap kualitas fisik berupa ketebalan *patch* dan kekuatan tarik *patch* transdermal antihiperlipidemia.
3. Kombinasi yang optimal antara gliserin sebagai *plasticizer* dan HPMC sebagai polimer dapat menghasilkan formula *patch* transdermal dari ekstrak kulit buah lemon (*Citrus limon L*) dengan stabilitas fisik yang memenuhi standar yang dipersyaratkan.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian yang dilakukan yaitu diperolehnya kadar HPMC dan gliserin yang optimal pada sediaan *patch* ekstrak kulit jeruk lemon dan sediaan *patch* dapat mudah digunakan oleh masyarakat.