

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan salah satu kelainan yang terjadi akibat gangguan peningkatan kadar kolesterol plasma, *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL) pada metabolisme lipid dan dikenal juga sebagai salah satu faktor risiko penting untuk dapat terjadi penyakit kardiovaskular di samping itu juga terdapat faktor risiko lain seperti diabetes melitus, obesitas, dan hipertensi (Kamal dan Hermawan, 2019). Di Indonesia menurut data hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa 28,8% dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun mempunyai kadar kolesterol total di atas 200 mg/dl, kadar K-LDL mendekati optimal (100-129 mg/dl) sebesar 36,5%, tinggi (160-189 mg/dl) sebesar 9,0% dan sangat tinggi (≥ 190 mg/dl) sebesar 3,4%. Kadar K-HDL yang kurang dari 40 mg/dl sebesar 24,3% dan pada trigliserida secara berurutan didapatkan 13,3% tinggi (200-499 mg/dl) dan 0,8% penduduk memiliki kadar trigliserida yang sangat tinggi (≥ 500 mg/dl). Menurut data pada *Global Health Observation* (GHO) dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia pada tahun 2008 adalah sebesar 37% pada populasi laki-laki dan 40% pada populasi wanita (Perkeni, 2021).

Jeruk lemon (*Citrus limon* L.) telah dikenal oleh dunia sebagai salah satu buah yang paling banyak dikonsumsi untuk mendapatkan nutrisi, energi dan sebagai suplemen kesehatan. Jeruk lemon memiliki vitamin C yang cukup tinggi, selain itu kandungan metabolit sekunder dari buah jeruk lemon sendiri terdiri dari flavonoid, alkaloid, limonoid, kumarin, karotenoid, asam fenolik, dan minyak atsiri (Xinmiao *et al.*, 2015).

Kandungan flavonoid bisa menurunkan kadar LDL kolesterol pada tubuh. Metoksilasi sempurna pada cincin flavonoid berpotensi pada optimalisasi metabolisme lipid di hati melalui penekanan sekresi lipoprotein yang mengandung Apo-B dengan menggunakan sel HepG2. Flavonoid juga merupakan senyawa polifenol yang memiliki fungsi sebagai antioksidan. Flavonoid memicu peningkatan kadar HDL melalui inisiasi sintesis apolipoprotein A (Apo-A) yang terdapat pada hati. Apo-A juga merupakan komponen utama pada HDL yang berfungsi menekan jumlah LDL dalam darah (Adhitama dkk., 2023). Selain itu jeruk lemon juga kaya akan senyawa fenol, serat, vitamin, mineral, *essential oil* dan juga karotenoid. Sehingga kandungan tersebut jeruk lemon memiliki potensi untuk mengatasi gangguan kardiovaskular (Deni dkk., 2018).

Alasan pemilihan kulit buah jeruk lemon karena kulit buah jeruk lemon memiliki kandungan hesperidin yaitu kelompok flavonoid yang dapat memengaruhi penurunan kolesterol. Hesperidin dalam kulit jeruk lemon dapat menurunkan aktivitas *HMG CoA reductase* dalam sintesis kolesterol di hati. Selain itu kandungan vitamin C pada kulit jeruk lemon membantu dalam metabolisme kolesterol dengan meningkatkan laju pembuangan lemak dalam bentuk asam empedu dan membentuk reaksi dari hidroksilasi pembentukan asam empedu sehingga meningkatkan ekskresi kolesterol dari dalam tubuh dan kadar kolesterol total dalam darah akan berkurang (Hartanto dkk., 2018).

Keuntungan yang dimiliki dalam sistem penghantar obat secara transdermal yaitu memberikan pelepasan obat yang konstan, mudah digunakan, mengurangi frekuensi pemberian obat, mencegah *first pass effect* di hati, mengurangi efek samping seperti terjadi iritasi pada lambung, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Dian dan Heni, 2019). Umumnya komponen utama pada sediaan *patch* terdiri atas: *polimer release liner*,

backing layer, bahan aktif, *plasticizer*, *enhancer*, dan pelarut (Amalia dkk., 2023).

Skrining fitokimia merupakan metode untuk mendeteksi senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam suatu tanaman. Kandungan senyawa metabolit dapat diidentifikasi dari reaksi pewarnaan menggunakan reagen dengan menggunakan metode warna melalui uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan analisis yang dilakukan untuk memastikan adanya kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam suatu sampel berupa nilai R_f (*retardation factor*) dan warna noda kromatogram dari proses elusi setelah disemprot dengan pereaksi kimia tertentu. Hasil ini dapat memberikan informasi golongan senyawa yang terkandung dalam suatu sampel dan perbedaan sifat senyawa sehingga senyawa tersebut dapat diidentifikasi. Pemisahan yang terjadi pada metode KLT terjadi karena adanya persaingan antara fase diam dan fase gerak untuk mengikat suatu komponen senyawa yang ada pada plat KLT (Jonathan dkk., 2024).

Dalam penelitian ini dilakukan formulasi sediaan *patch* dengan penambahan HPMC sebagai *matrix* polimer dan propilen glikol sebagai *plasticizer*. Penggunaan *plasticizer* dapat meningkatkan kelenturan atau fleksibilitas pada sediaan *patch* (Ismail dkk., 2015). Pemilihan propilen glikol sebagai *plasticizer* memiliki fungsi yaitu meningkatkan daya tarik dan meningkatkan fleksibilitas (Utami dkk., 2014). Penambahan konsentrasi *plasticizer* propilen glikol jika terlalu tinggi akan menyebabkan penurunan ikatan hidrogel internal dan peningkatan jarak antar molekul yang menyebabkan peningkatan laju perpindahan *film* sehingga terjadi perpindahan air yang mempengaruhi mutu fisik sediaan *patch* dimana sediaan lebih mudah sobek atau rusak dan jika terjadi peningkatan jarak antar molekul maka *patch* akan lebih mampu dilalui air sehingga dapat memengaruhi laju pelepasan obat dan stabilitas *patch*. Jika konsentrasi

plasticizer terlalu rendah akan berpengaruh pada lapisan yang terbentuk tipis dan tidak menghambat proses laju respirasi dan transpirasi sehingga mudah kehilangan air. Kehilangan air yang cepat dapat menyebabkan sediaan *patch* menjadi kering, rapuh, atau berubah bentuk (Hikma dkk., 2024). Penambahan polimer juga sangat penting dalam pembuatan *patch* sebab polimer yang digunakan akan menentukan kecepatan pelepasan bahan aktif yang nantinya akan memengaruhi keberhasilan terapi. HPMC merupakan salah satu polimer yang memiliki sifat tidak beracun, tidak mengiritasi, dan kompatibel (Wardani dan Sariyanti, 2021). Penambahan konsentrasi HPMC sebagai polimer jika terlalu tinggi maka akan menghasilkan *film* yang tebal dan kaku pada kulit, tidak nyaman digunakan dan dapat menunda pelepasan obat. Jika konsentrasi polimer HPMC terlalu rendah dapat menyebabkan pembentukan *film* terputus-putus, daya lengkat menurun dan waktu pengeringan akan menjadi lama (Crendhuty dkk., 2021).

Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka perlu dilakukan penelitian tentang optimasi formula *patch* dengan perbedaan konsentrasi antara propilen glikol sebagai *plasticizer* dan HPMC sebagai polimer. Upaya pencarian formula optimum dilakukan dengan *factorial design*. Metode *factorial design* yang merupakan salah satu metode untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh maupun interaksinya dan untuk mendapatkan formula optimum, agar penelitian yang dilakukan lebih terkonsep, bukan semata *trial and error* yang memakan waktu lama, biaya yang besar, dan seringkali mengalami kegagalan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh berbagai konsentrasi propilen glikol sebagai *plasticizer* terhadap daya tahan lipat dan pemanjangan sediaan *patch*

dalam uji mutu fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak kulit lemon (*Citrus limon* L.)?

2. Bagaimana pengaruh berbagai konsentrasi HPMC sebagai matriks polimer terhadap daya tarik *patch* dan ketebalan *patch* dalam uji mutu fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak kulit lemon (*Citrus limon* L.)?
3. Bagaimana perancangan formula sediaan *patch transdermal* dengan ekstrak kulit buah lemon (*Citrus limon* L.) yang optimal?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai *plasticizer* terhadap daya tahan lipat dan pemanjangan sediaan *patch* dalam uji mutu fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.).
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi HPMC sebagai matriks polimer terhadap daya tarik *patch* dan ketebalan *patch* dalam uji mutu fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.).
3. Memperoleh rancangan formula optimum kombinasi antara propilen glikol sebagai *plasticizer* serta HPMC sebagai matriks polimer yang secara teoritis memiliki stabilitas fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.) yang memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian di atas, hipotesis penelitian ini adalah:

1. Penggunaan propilen glikol sebagai *plasticizer* berpengaruh signifikan terhadap daya tahan lipat dan pemanjangan sediaan *patch*

dalam uji mutu fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.).

2. Penggunaan HPMC sebagai matriks polimer berpengaruh signifikan terhadap daya tarik *patch* dan ketebalan *patch* dalam uji mutu fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.).
3. Kombinasi optimum antara propilen glikol sebagai *plasticizer* dan HPMC sebagai matriks polimer dapat menghasilkan formula *patch transdermal* ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.) dengan stabilitas fisik yang memenuhi persyaratan.

1.5 Manfaat Penelitian

Dapat dimanfaatkan dan diformulasikan menjadi sediaan *patch* antihiperlipidemia. Penelitian ini juga dapat memberikan informasi kepada peneliti dan industri farmasi mengenai konsentrasi optimal propilen glikol dan HPMC yang dapat meningkatkan mutu fisik sediaan *patch transdermal*.