

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kolesterol plasma, *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) atau kombinasi dari beberapa abnormalitas tersebut (Wardani *et al.*, 2020). Penyakit ini tidak dapat menimbulkan gejala dan biasanya ditemukan bersamaan dengan penyakit yang berat seperti penyakit infark miokard, stroke, dan arteri koroner. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya hiperlipidemia seperti kebiasaan buruk yaitu tidak rajin berolahraga, mengonsumsi makanan berlemak dan cepat saji. Prevalensi hiperlipidemia relatif tinggi di seluruh dunia. Pada 2019, 4,40 juta kematian diakibatkan oleh tingginya tingkat plasma kolesterol (Mahlawat *et al.*, 2023). Menurut WHO tahun 2019, prevalensi di dunia sekitar 45%, di Asia Tenggara sekitar 30% dan di Indonesia sekitar 35%. Demi mencegah terjadinya peningkatan persentase penderita maka perlu diberikan terapi obat sintetis, salah satunya ialah pemberian obat golongan statin. Namun, pemberian obat sintetis kerap kali memberikan efek samping yang tentunya berdampak buruk bagi kesehatan. Hal ini tentunya mengingatkan kita untuk mulai memanfaatkan bahan alam yang ada menjadi obat-obat tradisional, dengan harapan dapat mengurangi dampak negatif dari obat sintetis. Obat alami, yang bahan bakunya berasal dari tanaman yang ada disekitar kita, secara empiris terbukti memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan obat konvensional (Herbal Indonesia, 2010). Namun, untuk membuat obat herbal ini juga perlu ketepatan dalam cara penggunaan maupun dosis guna menjamin efektifitas kerja obat.

Indonesia kaya akan kekayaan alam dengan beragam khasiat untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti salah satunya ialah lemon. Buah lemon sendiri dapat bermanfaat menyembuhkan hiperlipidemia karena kaya akan flavonoid yang dapat membantu menurunkan kadar kolesterol LDL dan meningkatkan HDL. Jeruk lemon kaya akan vitamin C dan berbagai metabolit sekunder, termasuk flavonoid, alkaloid, limonoid, kumarin, karotenoid, asam fenolik, dan minyak atsiri (Ximiao *et al.*, 2015). Proses metoksilasi pada cincin flavonoid memungkinkan optimalisasi metabolisme lipid dihati dengan menekan sekresi lipoprotein yang mengandung Apo-B menggunakan sel HepG2. Selain itu, flavonoid juga berfungsi sebagai antioksidan dan dapat memicu peningkatan kadar HDL melalui sintesis apolipoprotein A (Apo-A) dihati. Apo-A merupakan komponen utama HDL yang berperan menekan jumlah LDL dalam darah (Adhitama and Kuswanti, 2023). Oleh karena flavonoid yang terkandung dalam buah lemon memiliki kelarutan yang rendah dalam air disertai waktu pengisian yang pendek dalam usus halus, sehingga dibuatlah *transdermal patch* untuk meningkatkan bioavailabilitasnya (Wardani and Sariyanti, 2021).

Patch merupakan salah satu bentuk sediaan yang ditujukan untuk menghantarkan obat lewat rute transdermal yang memberikan efek sistemik saat *patch* ditempelkan pada kulit. Prosesnya dimulai dengan menempelkan obat pada permukaan kulit, kemudian obat meresap ke lapisan kulit yang lebih dalam, mulai dari stratum korneum hingga epidermis dan dermis. Setelah mencapai lapisan dermis, obat kemudian masuk ke dalam aliran darah melalui pembuluh kecil di kulit. Rute transdermal sangat efektif karena tidak menyebabkan rasa sakit, sehingga meminimalkan ketidaknyamanan bagi pasien. Selain itu, rute ini juga mengurangi efek metabolisme lintas pertama, sehingga memaksimalkan efektivitas obat.

Kontak langsung obat dengan mukosa lambung juga dihindari, sehingga mengurangi risiko efek samping pada sistem pencernaan. Kemudian rute transdermal juga akan memungkinkan pengendalian jumlah obat yang dilepaskan dan penghantaran obat dalam jangka waktu yang lebih lama, sehingga memudahkan pengelolaan pengobatan.

Untuk pembuatan *patch* diperlukan beberapa bahan tambahan seperti polimer, *enhancer*, dan *plasticizer*. Dalam penelitian ini polimer yang digunakan adalah HPMC yang menghantar dan mengontrol pelepasan zat aktif sehingga memungkinkan pengobatan yang lebih efektif dan konsisten. Selain polimer, juga diperlukan *enhancer* sebagai bahan tambahan untuk memfasilitasi penetrasi zat aktif melalui kulit ke dalam sirkulasi sistemik. *Enhancer* bekerja dengan dua mekanisme utama, yaitu sebagai kosolven yang meningkatkan koefisien partisi zat aktif sehingga mempercepat penetrasi, dan sebagai penghidrasi stratum korneum yang memungkinkan zat aktif melewati lapisan kulit dengan lebih mudah. *Plasticizer*, juga merupakan salah satu bahan tambahan yang penting untuk pembuatan *patch*. *Plasticizer* diperuntukkan untuk memperlemah kekakuan polimer dan meningkatkan fleksibilitas polimer. Untuk membuat *patch*, terdapat banyak pilihan *plasticizer* yang digunakan salah satunya polietilen glikol (PEG). Keuntungan menggunakan PEG 400 dapat menghasilkan *patch* yang elastis dan kuat selain itu juga dapat meningkatkan nilai kekuatan regangan dan persentase kadar air pada sediaan *patch* seiring dengan peningkatan konsentrasi PEG 400. Untuk mendapatkan komposisi yang optimum dari sebuah formula dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu optimasi dengan metode *factorial design*.

Skrining fitokimia merupakan metode yang digunakan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman melalui reaksi pewarnaan dan kromatografi lapis tipis (KLT). Kromatografi lapis tipis (KLT) digunakan untuk menentukan

jumlah komponen dalam campuran, mengidentifikasi senyawa, memantau kemajuan suatu reaksi dan terutama untuk menentukan kemurnian serta identitas suatu senyawa isolat, dengan menggunakan parameter nilai faktor retensi atau angka R_f (Oktaviana *et al.*, 2024). Nilai R_f didefinisikan sebagai perbandingan antara jarak yang ditempuh oleh suatu senyawa dengan jarak yang ditempuh oleh pelarut, dan berkisar antara 0 hingga 1. Prinsip kromatografi adalah bahwa molekul yang dipisahkan bergerak melalui media dengan kecepatan berbeda. Perbedaan ini terjadi karena molekul memiliki afinitas tertentu terhadap media atau karena ukuran media hanya memungkinkan molekul tertentu untuk melewatinya (Murti, 2022).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah PEG 400 sebagai *plasticizer* berpengaruh terhadap daya lipat dan pemanjangan *patch* transdermal ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.)?
2. Apakah HPMC sebagai matriks polimer berpengaruh terhadap elastisitas dan ketebalan *patch* transdermal ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.)?
3. Berapakah kombinasi konsentrasi PEG 400 dan HPMC yang menghasilkan formula *patch* transdermal dengan mutu fisik terbaik?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penggunaan PEG 400 sebagai *plasticizer* terhadap sifat fisik *patch*, khususnya daya tahan lipat dan pemanjangan.
2. Mengetahui pengaruh penggunaan HPMC sebagai matriks polimer terhadap elastisitas dan ketebalan *patch*.
3. Menentukan formula optimum *patch* transdermal ekstrak kulit jeruk

lemon (*Citrus limon* L.) berdasarkan kombinasi konsentrasi PEG 400 dan HPMC yang menghasilkan karakteristik fisik terbaik.

1.4 Hipotesis penelitian

1. Penggunaan PEG 400 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 elastisitas *patch* dan ketebalan *patch* dalam uji mutu fisik sediaan *patch* transdermal ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.).
3. Kombinasi optimum antara PEG 400 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 PEG 400 dan HPMC yang dapat meningkatkan mutu fisik sediaan *patch* transdermal.