

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut data yang diterbitkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian secara global. Diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskuler pada tahun 2019, mewakili 32% dari semua kematian global. Dari kematian tersebut, 85% disebabkan oleh serangan jantung dan stroke. Lebih dari tiga perempat kematian akibat penyakit kardiovaskular terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah(1). Penyebab utama dari penyakit kardiovaskuler ini adalah hiperkolesterolemia yang mengarah pada aterosklerosis, stenosis vaskular, trombosis, serta iskemia miokard dan otak (2).

Ekstrak Tumbuhan *G.cowa* Roxb mempunyai aktivitas sebagai anti kolesterol(3). Selain sebagai anti kolesterol, ekstrak tumbuhan *G.cowa* Roxb mempunyai aktivitas sebagai antikanker, antiinflamasi, antibakteri, antivirus, antijamur, anti-HIV, antidepresan, antioksidan (4), meningkatkan sirkulasi darah, dan dapat digunakan sebagai ekspektoran(5). Karena banyaknya aktivitas dari ekstrak *G.cowa* Roxb ini, sehingga berpotensi dijadikan sebagai sediaan herbal

Sediaan herbal yang baik adalah sediaan herbal yang jelas dosis dan frekuensi pemberiannya. Dosis dan frekuensi pemberian didasarkan pada profil farmakokinetika senyawa yang berperan dalam aktivitas ekstrak *G.cowa* Roxb. Pada ekstrak *G.cowa* Roxb yang berperan dalam aktivitas antikolesterol adalah rubrasanton (6) dan  $\alpha$ -mangostin(7)

Penelitian mengenai profil farmakokinetika rubrasanton setelah pemberian oral pada mencit telah dilakukan oleh Meri Susanti pada tahun 2019, didapatkan senyawa rubrasanton memiliki  $C_{max}$  sebesar 2,56  $\mu\text{g/mL}$  ,  $T_{max}$  sebesar 3,89 jam,  $T_{1/2}$  sebesar 6,93 jam,  $K_a$  sebesar 0,505  $\text{jam}^{-1}$ ,  $K_e$  sebesar 0,106  $\text{jam}^{-1}$ , dan AUC sebesar 23,90047  $\mu\text{g min/mL}$ (8).

Penelitian mengenai profil farmakokinetika  $\alpha$ -mangostin setelah pemberian oral pada mencit juga telah dilakukan oleh Syamsudin pada tahun 2010

didapatkan senyawa  $\alpha$ -mangostin memiliki  $C_{max}$  sebesar 4,79  $\mu\text{g/mL}$ ,  $T_{max}$  sebesar 62,99 menit,  $T_{1/2}$  sebesar 7,24 jam,  $K_e$  sebesar 0,058  $\text{jam}^{-1}$ , dan AUC sebesar 702,45  $\mu\text{g min/mL}$ (9). Penelitian terkait profil farmakokinetik  $\alpha$ -mangostin pada dosis tunggal juga telah dilakukan oleh J. Jhonson,dkk didapatkan  $C_{max}$  1,382  $\text{nmol/L}$ ,  $T_{max}$  0,5 jam,  $T_{1/2}$  5 jam, dan AUC 6,216  $\text{nmol/L jam}$  (10). Selain itu Li Li,dkk telah melakukan penentuan farmakokinetik alfa-mangostin pada tikus setelah pemberian intravena dan oral didapatkan konsentrasi maksimum secara intravena dari alfa-mangostin 17,88  $\mu\text{g/mL}$ ,  $K_e$  0,261/jam,  $T_{1/2}$  2,97 jam sedangkan oral  $C_{max}$  3,12  $\text{ng/mL}$  dan  $T_{max}$  1 jam (11)

Walaupun profil farmakokinetika secara tunggal telah dilaporkan namun profil farmakokinetika kedua senyawa ini ketika digunakan secara bersamaan belum dilaporkan. Sehingga perlu diteliti profil farmakokinetikanya secara bersamaan untuk melihat apakah ada pengaruh kedua senyawa tersebut jika digunakan bersamaan dalam ekstrak *G.cowa* Roxb. Untuk menguji profil farmakokinetika kedua senyawa tersebut diperlukan metode yang akurat dan valid. Sejauh ini belum ada laporan mengenai metode penentuan rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin dalam plasma secara simultan. Untuk itu penulis melakukan pengembangan metode analisis rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma.

Sebelum dilakukan analisis obat dalam plasma, diperlukan preparasi sampel. Obat berinteraksi dengan protein plasma, jaringan, ataupun makromolekul lain membentuk suatu kompleks obat-makromolekul yang disebut ikatan obat-protein. Dalam menganalisis obat dalam plasma perlu dilakukan terlebih dahulu pemisahan obat dengan protein, sehingga diperoleh obat dalam bentuk bebas. Pemisahan obat dalam plasma dapat dilakukan dengan beberapa metode diantaranya: pengendapan protein, ekstraksi cair-cair, ekstraksi fase padat, ultrafiltrasi dan dilusi. Dalam penelitian ini, pemisahan obat dari plasma dilakukan secara pengendapan protein karena sederhana dan dapat digunakan untuk senyawa hidrofilik dan hidrofobik.

Proses pengendapan protein dapat dilakukan dengan penambahan zat-zat yang dapat mendenaturasi protein seperti : asam perklorat, asam trikloroasetat, dan pelarut organik (asetonitril,metanol,etanol dan aseton). Penggunaan pelarut

organik lebih disukai karena cocok untuk fase gerak yang digunakan dalam analisis kromatografi cair kinerja tinggi selain itu pelarut organik dapat mengendapkan protein berdasarkan prinsip polaritas dan menurunkan solubilitas protein (12)(13).

Agar protein mengendap dengan baik dan mencegah obat berikatan dengan protein, perlu ditentukan perbandingan volume pelarut organik terhadap volume plasma (14). Maka pada penelitian ini dilakukan optimasi volume pengendap protein terbaik.

Berdasarkan hal tersebut maka pada penelitian ini dilakukan validasi metode analisis rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan menggunakan KCKT. Metode kromatografi cair kinerja tinggi telah banyak dilaporkan untuk pengukuran konsentrasi obat, karena kromatografi memisahkan obat dari bahan-bahan lain yang terkait yang dapat menyebabkan gangguan penetapan kadar. Metode KCKT dipilih karena mampu mempunyai selektifitas dan sensitivitas yang tinggi serta nilai akurasi dan presisi yang tinggi (15).

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Berapa perbandingan jumlah pelarut organik pengendap protein yang paling baik dalam analisis kadar senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma dengan kromatografi cair kinerja tinggi?
2. Berapa volume rekonstitusi sampel yang paling baik dalam analisis kadar senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma dengan kromatografi cair kinerja tinggi?
3. Bagaimana validasi metode analisis senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma secara kromatografi cair kinerja tinggi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Memperoleh perbandingan jumlah pelarut organik pengendap protein yang paling baik dalam analisis senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma dengan kromatografi cair kinerja tinggi.

2. Memperoleh volume rekonstitusi sampel yang paling baik dalam analisis kadar senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma dengan kromatografi cair kinerja tinggi
3. Memperoleh metode analisis senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma secara optimal dan dapat divalidasi.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk mengetahui perbandingan jumlah pelarut organik pengendap protein yang paling baik dalam analisis senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma dengan kromatografi cair kinerja tinggi.
2. Untuk mengetahui volume rekonstitusi sampel yang paling baik dalam analisis kadar senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan dalam plasma dengan kromatografi cair kinerja tinggi
3. Menambah wawasan dan pengetahuan penulis mengenai optimasi dan validasi metode analisis senyawa rubrasanton dan  $\alpha$ -mangostin secara simultan pada plasma secara kromatografi cair kinerja tinggi.

