

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan salah satu penyakit kronik dengan pengobatan seumur hidup (1). Berdasarkan data WHO tahun 2023, jumlah penderita hipertensi di dunia sebanyak 1,28 miliar orang berusia 30-79 tahun dengan 2/3 kasus ini berasal dari negara berkembang (2). Hipertensi di Asia Tenggara termasuk Indonesia tahun 2020 sebesar 39,9% dari total populasi (3). Menurut data (Riset Kesehatan Dasar) Riskesdas tahun 2018, jumlah penduduk Indonesia menderita penyakit hipertensi sebanyak 34,11% atau 658.201 orang dengan usia  $\geq 18$  tahun (2).

Valsartan menjadi salah satu pengobatan penyakit hipertensi yang telah disetujui oleh FDA sejak tahun 1996 (4). Valsartan termasuk salah satu acuan pemilihan obat dalam Formularium Nasional Indonesia tahun 2023 yang bekerja dengan mencegah pengikatan angiotensin II menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah, mencegah sekresi aldosteron, dan menurunkan tekanan darah (5). Berdasarkan penelitian yang diadakan di Cina pada tahun 2017, valsartan dengan dosis 160 mg terbukti dapat menurunkan tekanan sistolik hingga 16,5 mmHg dan tekanan diastolik hingga 10,3 mmHg dalam waktu 10 minggu (6).

Pasien hipertensi membutuhkan pengobatan jangka panjang, seumur hidup dan terus menerus untuk menjaga tekanan darah tetap normal dan mencegah risiko terjadinya komplikasi kardiovaskuler yang dapat berujung kematian. Hal ini mendorong pasien hipertensi untuk mencari pengobatan yang beragam salah satunya adalah penggunaan herbal (7). Sebuah studi melaporkan, obat herbal tradisional telah digunakan oleh 80% warga lokal Afrika untuk menurunkan tekanan darah (8). Studi lain melaporkan, sebanyak 74,8% pasien hipertensi mengkonsumsi obat herbal tanpa sepengetahuan tenaga medis (9).

Masyarakat Indonesia lebih banyak menggunakan pengobatan tradisional sebagai terapi komplementer pengobatan hipertensi. Tercatat sebanyak 70,9% pasien hipertensi menggunakan bahan alam yang secara teori terbukti dalam menurunkan tekanan darah (10). Masyarakat Dayak dari Kalimantan telah menggunakan seduhan bawang bombai sebagai penurun tekanan darah (11). Bawang bombai banyak mengandung flavonoid dan alkenil sistein sulfoksida. Flavonoid utama yang terkandung dalam bawang bombai adalah kuersetin. Pemberian bawang bombai di puskesmas Kowel kepada pasien hipertensi terbukti terjadi penurunan tekanan darah (12). Penelitian *in vivo* pada tikus jantan dengan penyempitan aorta abdomen mengalami penurunan tekanan darah arteri karotis, ketebalan medial aorta, dan hipertrofi jantung karena pemberian kuersetin yang terkandung dari bawang bombai sebanyak 130 mg/kg selama 21 hari (13).

Penggunaan bersamaan obat konvensional dan pengobatan tradisional dalam pengobatan hipertensi dapat menjadi masalah baru dalam terapi pengobatan hipertensi. Obat herbal yang digunakan bersamaan obat konvensional akan memengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dari obat konvensional yang nantinya akan menyebabkan perubahan kadar obat dan aktivitas obat dalam tubuh. Hal ini dapat membahayakan keselamatan pasien dalam pelayanan medis dengan terjadinya kegagalan terapi atau toksisitas pada pasien (14). Maka diperlukan kajian farmakokinetika untuk menjamin keamanan dan efektivitas kuersetin dan valsartan saat digunakan bersamaan. Untuk dapat melakukan kajian farmakokinetik maka diperlukan pengembangan metode analisis valsartan dan kuersetin.

Penelitian penentuan metode analisis valsartan dalam plasma menggunakan pengendapan protein dan kromatografi cair kinerja tinggi detektor fluorimetrik telah dilakukan. Fase gerak yang digunakan asetonitril :  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (45 : 55, v/v). Panjang gelombang maksimum yang digunakan 234 nm dan 374 nm dengan waktu analisis 2,4 menit (15). Penelitian penentuan metode analisis kuersetin dalam plasma telah dilakukan menggunakan KCKT. Fase gerak yang digunakan metanol : 0,1 amonium asetat (44 : 56 v/v). Menggunakan panjang gelombang maksimum 375 nm diperoleh waktu analisisnya selama 20 menit (16).

Sejauh ini belum ada metode yang dikembangkan untuk menganalisis kadar valsartan dan kuersetin secara bersamaan di dalam plasma yang optimal. Untuk itu, dibutuhkan suatu metode sensitif, dan selektif dalam analisis obat konvensional dan obat herbal saat digunakan secara bersamaan.

Pada penelitian ini dilakukan pengembangan metode analisis senyawa kuersetin dan valsartan dalam plasma secara *in vitro* menggunakan KCKT. Instrumen KCKT dipilih karena mempunyai tingkat sensitivitas, resolusi, dan selektifitas yang tinggi. Pengujian kuersetin dan valsartan dengan KCKT menggunakan internal standar senyawa kumarin dan fase gerak asetonitril-asam asetat glasial 0,2%. Sebelum sampel dianalisis dengan menggunakan KCKT akan dilakukan optimasi sampel dan preparasi sampel dengan pengendapan protein. Pengendapan protein dipilih karena penyiapan sampel yang sederhana, tidak memakan waktu, dan telah banyak digunakan dalam bioanalisis. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan metode analisis yang sensitif dan efisien yang dapat mendeteksi dan menganalisis valsartan dan senyawa kuersetin secara simultan dalam sampel plasma.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa perbandingan fase gerak yang optimal dalam analisis kuersetin dan valsartan secara simultan menggunakan KCKT?
2. Apa jenis dan jumlah pelarut pengekstraksi yang optimal untuk melakukan analisis kadar senyawa kuersetin dan valsartan dalam plasma secara simultan dengan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi?
3. Berapa volume pelarut rekonstitusi sampel yang paling baik dalam analisis senyawa kuersetin dan valsartan dalam plasma secara simultan dengan kromatografi cair kinerja tinggi?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mendapatkan informasi terkait perbandingan fase gerak yang optimal pada analisis senyawa kuersetin dan valsartan dalam plasma menggunakan KCKT.
2. Untuk memperoleh jenis dan jumlah pelarut pengestraksi terbaik yang digunakan dalam analisis senyawa kuersetin dan valsartan secara simultan dalam plasma dengan menggunakan KCKT.
3. Untuk memperoleh volume pelarut rekonstitusi sampel yang paling baik dalam analisis senyawa kuersetin dan valsartan dalam plasma secara simultan dengan kromatografi cair kinerja tinggi.

### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Memperoleh informasi terkait perbandingan fase gerak yang optimal pada analisis senyawa kuersetin dan valsartan dalam plasma menggunakan KCKT
2. Mengetahui perbandingan jenis dan jumlah pelarut pengestraksi terbaik yang digunakan dalam analisis senyawa kuersetin dan valsartan secara simultan dalam plasma dengan menggunakan KCKT.
3. Memperoleh volume pelarut rekonstitusi sampel yang paling baik dalam analisis senyawa kuersetin dan valsartan dalam plasma secara simultan dengan kromatografi cair kinerja tinggi.

