

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Telmisartan merupakan salah satu obat konvensional yang digunakan untuk terapi pada pasien hipertensi esensial ringan hingga sedang (1). Obat ini termasuk golongan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) yang bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin II tipe 1 yang akhirnya menurunkan tekanan darah (2). Telmisartan termasuk terapi lini pertama untuk pasien hipertensi, sejajar dengan golongan ACE inhibitor, beta blocker, dan CCB (3). Dibandingkan ARB lain, telmisartan memiliki keunggulan yaitu sifatnya lebih lipofilik sehingga mampu menembus jaringan lebih baik. Telmisartan juga berikatan kuat dengan protein plasma >99,5% sehingga memiliki waktu paruh sekitar 24 jam dan durasi kerja lebih panjang, memungkinkan pemberian dosis satu kali sehari. Selain itu, obat ini memiliki efek samping minimal dan sering diresepkan pada pasien yang tidak toleran dengan ACE inhibitor akibat efek batuk kering (4).

Pasien hipertensi memerlukan terapi jangka panjang bahkan seumur hidup untuk menjaga kestabilan tekanan darah serta mencegah komplikasi kardiovaskular yang meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas. Namun, penggunaan obat jangka panjang sering menimbulkan efek samping ringan seperti pusing atau kelelahan, yang dapat menurunkan kepatuhan pasien terhadap terapi antihipertensi konvensional. Kondisi tersebut mendorong sebagian masyarakat Indonesia beralih ke obat tradisional karena dianggap lebih murah, lebih aman, dan efek samping minimal (5). Penelitian oleh Hafiz (2020) menunjukkan 35,6% masyarakat memilih obat tradisional karena efek samping yang relatif kecil (6). Menurut data Riskesdas (2018), sebanyak 24,6% masyarakat menggunakan obat tradisional untuk menjaga kesehatan dan pengobatan penyakit (7).

Salah satu obat tradisional yang sering digunakan untuk pengobatan hipertensi adalah tanaman seledri. Penelitian oleh Rad (2022) menunjukkan kapsul ekstrak biji seledri dengan dosis 1,34 g/hari selama 4 minggu signifikan menurunkan tekanan darah (8). Seledri mengandung berbagai senyawa bioaktif,

dan salah satu yang banyak ditemukan adalah apigenin. Apigenin memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi menurunkan tekanan darah (9). Penelitian Zhang (2022) menunjukkan apigenin memiliki toksisitas lebih rendah dibandingkan flavonoid lain seperti luteolin, quersetin, dan genistein, ditunjukkan dengan tingkat mortalitas embrio  $< 25\%$  serta hasil *in silico* yang menempatkan apigenin pada kategori toksisitas terendah (10). Karena mekanisme farmakologisnya yang mendukung kesehatan kardiovaskular, ekstrak tanaman yang mengandung apigenin berpotensi sebagai obat tradisional (9).

Banyak laporan menunjukkan masyarakat mengombinasikan obat tradisional dengan obat konvensional untuk terapi tertentu. Studi oleh Ode (2024) menunjukkan bahwa 33,7% masyarakat menggunakan obat tradisional bersamaan dengan obat konvensional tanpa sepengetahuan tenaga medis (11). Namun, penggunaan obat tradisional secara bersamaan dengan pengobatan konvensional dalam penanganan hipertensi dapat menimbulkan permasalahan dalam terapi. Interaksi antara obat tradisional dan obat konvensional dapat mempengaruhi proses farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat konvensional. Hal ini berpotensi mengubah konsentrasi dan efektivitas obat di dalam tubuh. Kondisi tersebut berisiko menyebabkan kegagalan terapi bahkan toksisitas yang membahayakan pasien (12).

Penelitian oleh Spanakis (2013) menunjukkan kombinasi losartan dan *Rhodiola rosea* (akar emas) dapat meningkatkan bioavailabilitas losartan hingga dua kali lipat melalui inhibisi P-gp dan enzim CYP3A4, sehingga meningkatkan efektivitas losartan dan berpotensi menimbulkan toksisitas (13). Penelitian lain oleh Christer (2004) menunjukkan kombinasi verapamil dan *Hypericum perforatum* (St John's wort) dapat menurunkan efektivitas verapamil akibat induksi enzim CYP3A4 yang mempercepat metabolisme obat tersebut (14). Penelitian oleh Wang (2016) menunjukkan apigenin dapat menghambat aktivitas enzim CYP2C9 serta metabolisme losartan secara *in vitro*, sehingga berpotensi menimbulkan interaksi bila digunakan bersamaan (15). Sejauh ini, belum ada yang meneliti interaksi obat telmisartan dengan obat tradisional lain.

Studi farmakokinetik diperlukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas penggunaan kombinasi obat konvensional dan obat tradisional. Kajian ini

memerlukan analisis interaksi antara kedua jenis obat melalui penetapan kadar masing-masing senyawa. Untuk mendukung kajian tersebut, diperlukan pengembangan metode analisis yang sensitif, selektif, dan tervalidasi. Salah satu instrumen yang dapat digunakan untuk menganalisis kadar obat yaitu *Ultra High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC). UHPLC mampu memisahkan campuran kompleks, seperti ekstrak herbal dan campuran obat pada kadar senyawa yang kecil (16). UHPLC memiliki keunggulan yaitu hasil selektivitas, sensitivitas, resolusi, akurasi, presisi tinggi, waktu analisis cepat, dan pelarut yang digunakan lebih sedikit. Keunggulan ini menjadikan UHPLC banyak digunakan untuk analisis obat (17).

Pemeriksaan kadar obat dalam plasma penting untuk memastikan efektivitas terapi. Keberhasilan analisis sangat bergantung pada tahap preparasi sampel. Preparasi sampel dilakukan untuk memisahkan obat dari protein dan zat lain, salah satunya dengan metode ekstraksi cair-cair (18). Metode ini memanfaatkan dua pelarut yang tidak bercampur dan bergantung pada lipofilisitas analit (19). Dibanding metode lain, ekstraksi cair-cair menghasilkan sampel yang lebih bersih, recovery tinggi, sensitivitas tinggi, menjadikannya metode ideal untuk analisis obat (20).

Penelitian sebelumnya oleh Shen (2005) menganalisis kadar telmisartan 160 mg dalam plasma menggunakan ekstraksi cair-cair dengan etil asetat dan naproksen sebagai internal standar. Analisis menggunakan HPLC dengan fase gerak campuran asetonitril :  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,02 M (50:50, v/v) dan laju alir 1,2 mL/menit. Hasil penelitian menunjukkan waktu retensi telmisartan 5,4 menit dengan nilai rata-rata  $T_{\text{max}}$  telmisartan  $0,93 \pm 0,36$  jam dan nilai  $C_{\text{max}}$  telmisartan rata-rata  $2816 \pm 1684$  ng/mL (21).

Penelitian lain mengenai apigenin telah dilakukan oleh Dong (2017) dalam plasma tikus setelah pemberian *Matricaria chamomilla* (kamomil) menggunakan ekstraksi cair-cair dengan etil asetat dan kaempferol sebagai internal standar. Analisis menggunakan HPLC dengan fase gerak metanol : 0,2% asam fosfat (50:50, v/v) dan laju alir 1,0 mL/menit. Apigenin terdeteksi pada waktu retensi 27 menit dengan *recovery* 95,21% dan LLOQ 0,11  $\mu\text{g/mL}$  (22). Sejauh ini, belum ada metode

yang dikembangkan untuk menganalisis senyawa apigenin dan telmisartan secara bersamaan dalam plasma menggunakan UHPLC.

Berdasarkan hal tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan pengembangan metode analisis senyawa apigenin dan telmisartan dalam matriks plasma secara UHPLC dengan preparasi sampel secara ekstraksi cair-cair. Penentuan metode ini diharapkan menghasilkan metode analisis yang valid, akurat, presisi, dan sensitif sehingga dapat mendukung studi farmakokinetik dan keamanan obat berbasis bahan alam dan obat konvensional.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana kondisi optimal UHPLC untuk analisis apigenin dan telmisartan secara bersamaan dalam plasma?
2. Apa jenis dan jumlah pelarut pengestraksi yang optimal dengan preparasi sampel secara ekstraksi cair-cair untuk analisis apigenin dan telmisartan dalam plasma?
3. Apakah metode analisis UHPLC dan preparasi sampel secara ekstraksi cair-cair yang digunakan mampu memenuhi parameter validasi untuk analisis apigenin dan telmisartan secara simultan dalam plasma?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mendapatkan kondisi optimal UHPLC untuk analisis apigenin dan telmisartan secara bersamaan dalam plasma.
2. Menentukan jenis dan jumlah pelarut pengestraksi yang optimal dengan preparasi sampel secara ekstraksi cair-cair untuk analisis apigenin dan telmisartan dalam plasma.
3. Mendapatkan metode analisis UHPLC dan preparasi sampel secara ekstraksi cair-cair yang digunakan memenuhi parameter validasi untuk analisis apigenin dan telmisartan secara simultan dalam plasma.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. H<sub>0</sub> : Metode analisis yang digunakan untuk menentukan kadar apigenin dan telmisartan di dalam plasma valid dan optimal.
2. H<sub>1</sub> : Metode analisis yang digunakan untuk menentukan kadar apigenin dan telmisartan di dalam plasma tidak valid dan tidak optimal.