

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Atorvastatin adalah obat golongan statin yang digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien hiperkolesterolemia(1). Obat ini bekerja dengan menghambat secara kompetitif enzim HMG-CoA reductase, yaitu enzim yang mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat dalam proses pembentukan kolesterol, sehingga menurunkan kadar kolesterol total, LDL, VLDL dan trigliserida serta meningkatkan kadar HDL(2,3). Dosis oral atorvastatin yaitu 10-80 mg/hari, di mana dosis intensitas menengah sebesar 10-20 mg mampu menurunkan kadar LDL sebesar 30-49%, sedangkan dosis intensitas tinggi sebesar 40-80 mg mampu menurunkan kadar LDL sebesar $\geq 50\%$ (1). Namun, penggunaan jangka panjang beresiko menimbulkan efek samping seperti miopati atau gangguan pada otot rangka(4,5).

Selain obat konvensional, senyawa alami banyak diteliti sebagai terapi tambahan. Salah satunya adalah *Garcinia cowa* Roxb., atau asam kandis, yang secara tradisional dimanfaatkan daun dan buahnya untuk melancarkan peredaran darah, sebagai ekspektoran, pencahar, serta bagian akarnya digunakan untuk menurunkan demam(6). Ekstrak *Garcinia cowa* Roxb. memiliki aktivitas sebagai antikanker(7), antiinflamasi(8), antimikroba, antijamur(9), antiplatelet(10), dan antikolesterol(11). Salah satu senyawa utama yang dapat diisolasi dari *Garcinia cowa* Roxb adalah rubrasanton. Rubrasanton dilaporkan memiliki kadar sebesar 56,56% pada ekstrak diklorometana lateks *Garcinia cowa* Roxb(12). Rubrasanton dilaporkan memiliki aktivitas antikolesterol berdasarkan penelitian *in vivo*, yaitu pemberian rubrasanton dengan dosis 700 mg/kgBB pada tikus mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL(13).

Kombinasi obat sintetik dan tanaman herbal berpotensi menimbulkan interaksi farmakokinetik maupun farmakodinamik. Interaksi tersebut dapat bersifat merugikan, misalnya menurunkan konsentrasi obat dalam plasma sehingga mengurangi efektivitas terapi, ataupun bersifat menguntungkan, seperti

meningkatkan hasil terapi atau mengurangi efek samping. Oleh karena itu, kajian lebih lanjut mengenai interaksi tersebut sangat diperlukan. Penelitian mengenai interaksi atorvastatin dengan herbal telah menunjukkan bahwa kombinasi tersebut dapat memengaruhi farmakokinetik obat. Abdelkawy dkk. melaporkan bahwa pemberian teh hijau bersama atorvastatin dapat menurunkan nilai Cmax dan AUC atorvastatin(14), sehingga menunjukkan adanya potensi interaksi farmakokinetik antara obat dan herbal. Selain interaksi yang bersifat merugikan, kombinasi atorvastatin dengan herbal juga dilaporkan memberikan efek yang menguntungkan. Sardari dkk. menunjukkan bahwa kombinasi atorvastatin dengan konsumsi harian *caper fruit pickle* (CFP) memberikan perbaikan profil lipid yang lebih baik dibandingkan penggunaan atorvastatin saja(15).

Kondisi ini menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi obat sintetis dan tanaman herbal dapat terjadi dalam praktik sehari-hari, terutama pada pasien yang menjalani terapi jangka panjang seperti hiperkolesterolemia. Penggunaan kombinasi tersebut perlu diperhatikan karena berpotensi menimbulkan interaksi farmakokinetik maupun farmakodinamik. *Garcinia cowa* Roxb. yang mengandung senyawa rubrasanton menjadi salah satu kandidat herbal yang berpotensi mendukung terapi hiperkolesterolemia.

Penelitian farmakokinetik atorvastatin dan rubrasanton secara terpisah telah dilakukan. Xia dkk. melaporkan analisis atorvastatin dalam plasma manusia menggunakan UHPLC dengan preparasi sampel pengendapan protein menggunakan campuran asetonitril : metanol (50:50,v/v). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa atorvastatin dapat terukur dalam plasma dengan nilai konsentrasi puncak plasma (Cmax) atorvastatin sebesar 135.59 ± 50.03 ng/mL dan waktu konsentrasi maksimum (Tmax) sebesar 2.40 ± 0.89 jam(16). Sementara itu, penelitian mengenai farmakokinetika rubrasanton pada tikus yang dilakukan oleh Meri Susanti dkk. menunjukkan bahwa pemberian tunggal rubrasanton dengan dosis sebesar 700 mg/kg menghasilkan nilai konsentrasi puncak plasma (Cmax) sebesar 4,267 µg/ml yang tercapai dalam waktu 1,5 jam(13).

Namun, kedua penelitian tersebut masih dilakukan secara terpisah. Hingga saat ini, belum terdapat metode analisis simultan untuk mengukur rubrasanton dan atorvastatin dalam plasma. Oleh karena itu, diperlukan metode analisis yang

mampu mengukur kadar senyawa obat dan senyawa aktif herbal secara simultan dalam matriks biologis seperti plasma. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan metode analisis rubrasanton dan atorvastatin secara simultan menggunakan UHPLC dengan preparasi sampel pengendapan protein. Metode yang dikembangkan diharapkan dapat menjadi dasar penyedia data analisis untuk kajian farmakokinetik kedua senyawa tersebut.

Sebelum analisis obat di dalam plasma, preparasi sampel diperlukan untuk melarutkan analit dalam pelarut yang sesuai, menghilangkan senyawa yang dapat mengganggu seperti protein, lipid dan metabolit endogen serta meningkatkan konsentrasi analit agar pengukuran lebih akurat dan dapat dipercaya. Teknik preparasi yang umum digunakan antara lain pengendapan protein, ekstraksi cair-cair, dan ekstraksi fase padat (SPE). Preparasi sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah pengendapan protein. Teknik pengendapan protein dipilih karena prosedur preparasinya lebih sederhana, waktu preparasi yang lebih singkat, serta tidak memerlukan biaya yang lebih besar. Prinsip dari pengendapan protein adalah dengan menambahkan pelarut yang dapat menyebabkan denaturasi dan mengendapkan protein plasma, seperti albumin, globulin dan fibrinogen. Proses ini memisahkan protein tersebut dari matriks sampel, sehingga supernatan yang dihasilkan mengandung analit(17–20)

Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) digunakan sebagai metode analisis kromatografi cair untuk pemisahan senyawa. Perbedaan utama UHPLC dengan HPLC terletak pada ukuran partikel pengisi kolom yang digunakan, yaitu kurang dari 2 mikron, sedangkan HPLC umumnya berukuran antara 2,5 hingga 10 mikron. Ukuran partikel yang lebih kecil memerlukan tekanan operasi yang lebih tinggi, yaitu lebih dari 6000 psi(21). Sistem elusi isokratik merupakan salah satu sistem elusi yang digunakan dalam kromatografi cair. Pada sistem ini, komposisi fase gerak dibuat tetap selama proses analisis berlangsung. Dengan komposisi fase gerak yang tidak berubah, kondisi pemisahan analit di dalam kolom dapat berlangsung secara konstan dari awal hingga akhir analisis(22). Hasil penelitian ini diharapkan dapat menyediakan metode analisis untuk pemisahan simultan senyawa rubrasanton dan atorvastatin.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana komposisi fase gerak dan laju alir yang sesuai untuk pemisahan simultan rubrasanton dan atorvastatin dalam matriks plasma menggunakan UHPLC?
2. Apakah hasil optimasi komposisi fase gerak dan laju alir memenuhi persyaratan parameter kromatografi?
3. Apakah metode pengendapan protein sesuai digunakan sebagai preparasi sampel untuk analisis simultan rubrasanton dan atorvastatin dalam matriks plasma?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui komposisi fase gerak dan laju alir yang sesuai untuk pemisahan simultan rubrasanton dan atorvastatin dalam matriks plasma menggunakan UHPLC.
2. Untuk mengetahui apakah hasil optimasi komposisi fase gerak dan laju alir memenuhi persyaratan parameter kromatografi.
3. Untuk mengetahui apakah metode pengendapan protein sesuai digunakan sebagai preparasi sampel untuk analisis simultan rubrasanton dan atorvastatin dalam matriks plasma.

