

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Atorvastatin merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid darah dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase (1). Atorvastatin digunakan sebagai lini pertama dalam pengobatan hiperlipidemia (2). Obat ini banyak digunakan dalam terapi hiperkolesterolemia karena terbukti lebih efektif menurunkan kadar kolesterol LDL serta mengurangi risiko kejadian kardiovaskular pada berbagai kelompok pasien (3). Menurut peneliti William (2001), Atorvastatin 10 mg/hari terbukti lebih efektif menurunkan kolesterol LDL dibandingkan simvastatin, pravastatin, dan lovastatin pada pasien hiperkolesterolemia primer (4).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Nawrocki *et al.* (1995), pemberian atorvastatin dengan dosis 2,5-80 mg per hari selama enam minggu pada 81 pasien menghasilkan penurunan kadar kolesterol LDL sebesar 25-61%, yang meningkat seiring dengan kenaikan dosis, hal ini menunjukkan bahwa atorvastatin memiliki potensi tinggi dalam menurunkan kadar kolesterol (5). Keunggulan lain atorvastatin yaitu memiliki waktu paruh yang lebih panjang ( $\pm 14$  jam) dan dapat menghasilkan metabolit aktif, sehingga dapat memberikan efek penurunan lipid yang lebih stabil dan tahan lama dibandingkan statin lain (6). Namun, obat ini dapat menimbulkan efek samping ringan seperti nyeri otot atau gangguan pencernaan, yang dapat memengaruhi kepatuhan pasien terhadap terapi. Dengan adanya efek samping tersebut, banyak masyarakat kemudian mencari terapi alami untuk membantu menurunkan kadar lipid (7,8).

Salah satu tanaman yang berpotensi digunakan sebagai terapi alami adalah *Garcinia cowa*. Tanaman ini mengandung senyawa aktif rubrasanton, yang berperan dalam menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL melalui aktivasi enzim lipoprotein lipase. Kandungan rubrasanton dalam ekstrak diklorometana getah *Garcinia cowa* mencapai 56,56%, yang menunjukkan potensinya sebagai agen antihiperkolesterolemia alami. (9,10).

Sejalan dengan meningkatnya minat masyarakat terhadap pemanfaatan bahan alam (11), studi oleh Tulunay (2015), menunjukkan bahwa sebagian pasien tidak sepenuhnya meninggalkan terapi konvensional, melainkan

mengkombinasikan pengobatan herbal dengan obat modern (12). Kombinasi obat berpotensi menimbulkan interaksi antar obat apabila tidak disertai pengawasan medis (13).

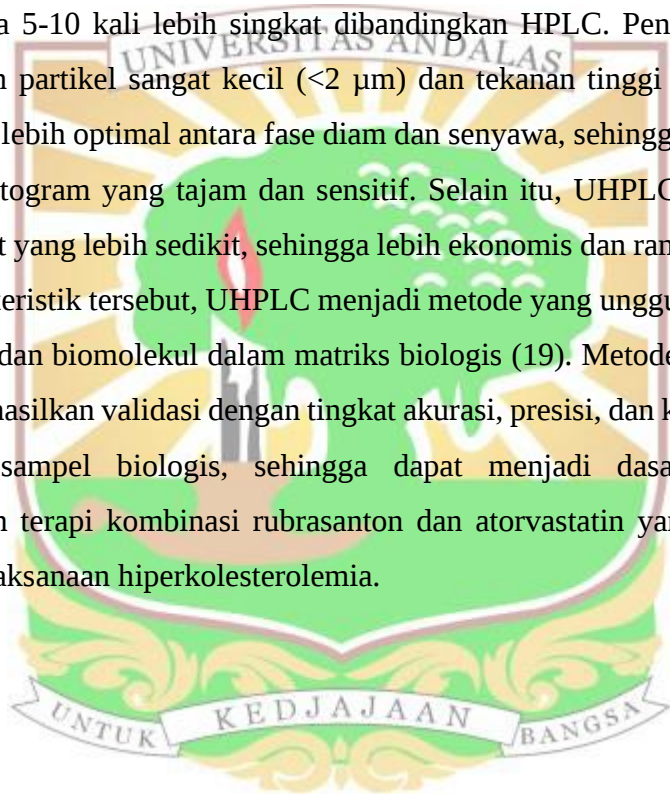
Thomas (2021) melaporkan bahwa kombinasi piperine dan atorvastatin dapat berinteraksi positif melalui peningkatan efektivitas dalam menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL dibandingkan penggunaan atorvastatin tunggal (13). Namun disisi lain, Menurut Bailey (2013), juga melaporkan bahwa kombinasi *grapefruit* (anggur bali) dengan atorvastatin dapat berinteraksi negatif karena kandungan furanokumarin menghambat enzim CYP3A4, sehingga meningkatkan kadar obat dalam darah dan dapat berisiko rhabdomyolisis (14). Karena adanya perbedaan efek positif dan negatif yang dapat timbul dari penggunaan obat herbal dan obat konvensional secara bersamaan, maka perlu dilakukan analisis penetapan kadar obat dalam plasma sebagai dasar studi farmakokinetika.

Penetapan kadar obat dalam plasma memerlukan metode analisis dengan sensitivitas, akurasi, dan presisi tinggi yang telah divalidasi untuk menjamin keandalan data pada evaluasi farmakokinetik dan pemantauan terapi klinis (15). Beberapa penelitian sebelumnya telah menganalisis kadar atorvastatin dan rubrasanton secara tunggal dalam plasma. Xia (2018), melaporkan analisis atorvastatin dengan metode UHPLC-MS menghasilkan laju alir sebesar 0,3 mL/menit, waktu retensi 1,92 menit,  $C_{max}$   $135,59 \pm 50,03$  ng/mL, dan  $T_{max}$   $2,4 \pm 0,89$  jam (16). Disisi lain, penelitian Meri Susanti (2019) menganalisis rubrasanton dalam plasma mencit menggunakan metode HPLC dengan hasil  $C_{max}$  sebesar 4,267  $\mu$ g/mL, laju alir 1 mL/menit, dan AUC sebesar 23,90047  $\mu$ g min/mL (10). Namun, sejauh ini belum ada metode analisis yang optimal dan tervalidasi untuk menganalisis kadar rubrasanton dan atorvastatin secara bersamaan dalam plasma darah.

Penelitian ini akan dilakukan untuk mengembangkan metode analisis rubrasanton dan atorvastatin dalam plasma menggunakan teknik ekstraksi cair-cair (*liquid-liquid extraction* /LLE). Menurut Jisha (2024), teknik ini banyak digunakan karena mampu memisahkan analit dari matriks biologis secara efisien melalui perbedaan kelarutan antara dua fase cair yang tidak saling bercampur. Proses ini

lebih efektif menghilangkan pengotor seperti protein dan lipid, sehingga menghasilkan ekstrak yang bersih dan stabil untuk analisis kromatografi. metode ini juga lebih sesuai untuk analit bersifat lipofilik serta menghasilkan residu yang lebih sedikit, sehingga dapat menjaga kolom dan meningkatkan ketepatan hasil analisis (17).

Untuk tahap analisis, digunakan *Ultra High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC), UHPLC terbukti lebih menguntungkan dan meningkatkan efisiensi dibandingkan dengan metode konvensional HPLC (18). Berdasarkan penelitian Cielecka (2013), UHPLC mampu mempercepat waktu analisis hingga 5-10 kali lebih singkat dibandingkan HPLC. Penggunaan kolom dengan ukuran partikel sangat kecil ( $<2\ \mu\text{m}$ ) dan tekanan tinggi memungkinkan interaksi yang lebih optimal antara fase diam dan senyawa, sehingga menghasilkan puncak kromatogram yang tajam dan sensitif. Selain itu, UHPLC membutuhkan volume pelarut yang lebih sedikit, sehingga lebih ekonomis dan ramah lingkungan. Dengan karakteristik tersebut, UHPLC menjadi metode yang unggul untuk analisis senyawa obat dan biomolekul dalam matriks biologis (19). Metode ini diharapkan mampu menghasilkan validasi dengan tingkat akurasi, presisi, dan konsistensi yang tinggi pada sampel biologis, sehingga dapat menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan terapi kombinasi rubrasanton dan atorvastatin yang lebih efektif dalam penatalaksanaan hiperkolesterolemia.



## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kondisi optimal analisis UHPLC untuk analisis rubrasanton dan atorvastatin secara bersamaan dalam plasma menggunakan UHPLC?
2. Apa jenis dan berapa jumlah pelarut pengekstraksi cair-cair yang optimal untuk analisis kadar senyawa rubrasanton dan atorvastatin dalam plasma darah?
3. Apakah metode analisis dengan UHPLC dan preparasi sampel secara ekstraksi cair-cair yang dikembangkan valid untuk analisis rubrasanton dan atorvastatin dalam plasma darah?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mendapatkan kondisi optimal UHPLC untuk analisis rubrasanton dan atorvastatin secara bersamaan dalam plasma menggunakan UHPLC.
2. Menentukan jenis dan jumlah pelarut pengekstraksi cair-cair yang optimal untuk analisis kadar senyawa rubrasanton dan atorvastatin dalam plasma darah.
3. Untuk mendapatkan metode UHPLC dengan preparasi sampel secara ekstraksi cair-cair yang valid untuk analisis rubrasanton dan atorvastatin dalam plasma darah.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

1. Ho : Metode analisis yang digunakan untuk menentukan kadar rubrasanton dan atorvastatin di dalam plasma darah valid dan optimal  
H1: Metode analisis yang digunakan untuk menentukan kadar rubrasanton dan atorvastatin di dalam plasma darah tidak valid dan optimal

