

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dislipidemia adalah kondisi yang ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol total, LDL, atau trigliserida, serta menurunnya kadar HDL atau kombinasi dari kondisi tersebut (1). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 di Indonesia menunjukkan sebanyak 28,8% penduduk diatas 15 tahun memiliki kadar kolesterol total yang tinggi dan 72,8% penduduk diatas 15 tahun memiliki kadar LDL diatas normal (2). Dislipidemia yang tidak dikontrol dengan baik dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner, arteri perifer dan aterosklerosis (3).

Terapi farmakologi lini pertama yaitu obat golongan statin yang bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reductase di hati, yang berperan dalam pembentukan kolesterol. Salah satu obat golongan statin adalah atorvastatin (1). Penelitian yang dilakukan oleh Az Zahra Ilfi Hanna menyebutkan bahwa penggunaan atorvastatin di RSUD R.T. Notopuro Sidoarjo dengan terapi tunggal atorvastatin terbanyak digunakan sebesar 86 % yaitu 66 pasien (4). Sebuah penelitian menyebutkan bahwa penggunaan atorvastatin pada pasien dislipidemia menunjukkan nilai akhir dari kolesterol total, HDL, dan trigliserida yang lebih baik dibandingkan menggunakan obat simvastatin (5). Dalam pengobatan dislipidemia, obat golongan statin memiliki efek samping berupa gejala otot (*Statin-Associated Muscle Symptoms* atau SAMS) sekitar 10–25% pengguna, dengan bentuk yang paling umum adalah mialgia dan *rhabdomyolysis* (1).

Pemanfaatan obat tradisional telah digunakan masyarakat Indonesia secara luas (6). Menurut Riskesdas 2018, penggunaan obat tradisional di Indonesia sebanyak 48 % (2). Berdasarkan sebuah penelitian di puskesmas kota Pangkalpinang, penggunaan obat tradisional tercatat sebesar 50 % pada pasien hiperkolesterolemia (7). Sebagai contoh masyarakat di Kabupaten Bone memanfaatkan daun salam dan daun sirsak untuk pengobatan kolesterol (8). Tanaman lain yang diteliti berkhasiat menurunkan kolestrol darah adalah *Garcinia*

cowa Roxb atau asam kandis. Asam kandis memiliki aktivitas biologis dalam menurunkan kadar kolesterol darah dan meningkatkan sirkulasi darah. Tanaman ini memiliki kandungan rubrasanton yang mana pada penelitian in vivo pada mencit, pemberian rubrasanton dengan dosis 700 mg/kg berat badan terbukti menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, serta kolesterol LDL, yang diduga bekerja melalui aktivasi enzim lipoprotein lipase (9).

Penggunaan obat konvensional dan obat tradisional dapat menimbulkan interaksi. Dalam sebuah hasil penelitian disebutkan terdapat interaksi antara ginkgo dengan aspirin yang dapat menyebabkan pendarahan (6). Adapun dalam pengobatan dislipidemia penggunaan atorvastatin bersamaan dengan daun salam mengakibatkan peningkatan kadar atorvastatin dalam plasma sehingga masuknya atorvastatin ke dalam jaringan semakin meningkat (10). Dengan demikian perlu adanya kajian profil farmakokinetika untuk menjamin keselamatan dan efektifitas dari penggunaan herbal dan atorvastatin. Untuk itu, diperlukan suatu metode analisis yang valid dan akurat dalam menganalisis atorvastatin dan herbal.

Penelitian tentang pengembangan dan validasi metode kromatografi cair kinerja tinggi untuk penentuan atorvastatin dalam plasma telah dilakukan. Fase gerak yang digunakan adalah Buffer fosfat dibasa pH 3.0 : Asetonitril (55:45 v:v) dan fase diam yang digunakan adalah kolom Thermo Beta-Basic C18 (100 × 4.6 mm, 5 µm). Panjang gelombang yang digunakan adalah 240 nm dengan waktu retensi 12,1 menit (11). Penelitian analisis rubrasanton menggunakan HPLC dengan fase terbalik sudah pernah dilakukan. Penelitian ini menggunakan fase gerak asam format 0,4 % : metanol (15: 85 ml, v/v) secara isokratik. Fase diam yang digunakan yaitu kolom Shimadzu Shimp-pack VP-ODS (250 x 4,6 mm). Panjang gelombang yang digunakan adalah 243.2 nm dengan waktu analisis total 20 menit (12). Analisis rubrasanton telah dilakukan dengan preparasi pengendapan protein menggunakan instrumen UPLC. Fase gerak yang digunakan asetonitril : asam format 0,4 % (75:25, v/v). Panjang gelombang yang digunakan 243 nm dan fase diam menggunakan kolom ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18 (100 × 3.0 mm, 1.8 µm)(13). Untuk saat ini belum ada metode yang dikembangkan untuk menganalisis kadar rubrasanton dan atorvastatin secara bersamaan di dalam darah yang optimal.

Untuk itu, dibutuhkan suatu metode sensitif dan selektif dalam analisis obat konvensional dan obat herbal saat digunakan secara bersamaan.

Instrumen UHPLC dipilih dalam penelitian ini karena instrumen ini memiliki tingkat sensitivitas, resolusi, dan selektivitas yang tinggi. Waktu analisis menggunakan UHPLC lebih singkat dibandingkan menggunakan HPLC. Meski biaya peralatan UHPLC lebih tinggi, metode ini tetap ekonomis karena waktu analisis yang cepat dan penggunaan pelarut yang sedikit (14).

Penelitian ini menggunakan metode preparasi *Dried Blood Spot*. *Dried Blood Spot* (DBS) adalah metode sampel darah dengan cara meneteskan darah dari tusukan kecil di ujung jari atau tumit ke atas kertas saring (15). Metode *Dried Blood Spot* memiliki keunggulan yaitu membutuhkan sampel yang sedikit, pelarut yang lebih sedikit, nilai LOD yang kecil (16). Metode ini mudah untuk dilakukan, aman, stabil dan paling efisien dalam bioanalisis klinik dan farmakokinetika (17). Dari penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan metode analisis yang valid dan akurat sehingga bermanfaat untuk penelitian selanjutnya menggunakan metode analisis ini.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kondisi yang optimal pada UHPLC dalam menganalisis Rubrasanton dan Atorvastatin secara bersamaan dalam darah ?
2. Apakah metode DBS efektif dalam preparasi sampel untuk analisis Rubrasanton dan Atorvastatin dalam darah?
3. Apakah pengembangan metode analisis dengan UHPLC yang dipreparasi secara DBS mampu memenuhi parameter validasi ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mendapatkan kondisi yang optimal pada UHPLC dalam analisis rubrasanton dan atorvastatin secara bersamaan dalam darah.
2. Untuk memastikan metode DBS efektif dalam preparasi rubrasanton dan atorvastatin dalam darah.
3. Untuk memperoleh metode analisis dengan UHPLC yang dipreparasi secara DBS valid dan optimal sehingga memenuhi parameter validasi.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. H0 : Metode analisis yang digunakan untuk menentukan kadar rubrasanton dan atorvastatin di dalam darah tidak valid dan tidak optimal
2. H1 : Metode analisis yang digunakan untuk menentukan kadar rubrasanton dan atorvastatin di dalam darah valid dan optimal

