

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab utama stroke, faktor resiko utama arteri koroner, serta kontributor utama penyakit jantung. Hipertensi sendiri diartikan sebagai peningkatan tekanan darah secara berkesinambungan sebesar $\geq 140/90$ mmHg, mengingat resiko penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan hipertensi cukup tinggi sehingga perlu mendapatkan perhatian medis (Brunton *et al.*, 2014).

Berdasarkan data statistik dari *American Heart Association* (AHA) tahun 2014, di Amerika Serikat terdapat sekitar 77,9 juta atau 1 dari 3 orang dewasa memiliki penyakit hipertensi. Pada tahun 2010, hipertensi tercatat sebagai penyebab utama dari kematian 63.119 orang di Amerika (AHA, 2014). Pada tahun 1999 – 2000, orang dewasa Amerika yang memiliki hipertensi 69,6% telah menyadari penyakitnya dan meningkat menjadi 80,6% pada tahun 2007 – 2008 (Yoon, Ostchega, and Louis, 2010). Di Indonesia sendiri pada tahun 2007 prevalensi hipertensi tertinggi terdapat di Propinsi Kalimantan Selatan (39,6%) dan terendah di Papua Barat (20,1%) (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Dalam terapi hipertensi, terdapat beberapa hal yang perlu dipertimbangkan yaitu: (1) menggunakan dosis kecil saat memulai pengobatan; (2) jika efek dari obat tunggal kurang memuaskan, digunakan kombinasi dari 2 obat atau lebih; (3) menggunakan obat *long acting* dengan dosis tunggal yang dapat bertahan 24 jam (Budisetio, 2011).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Salwa & Mutmainah (2010), furosemid merupakan obat anti-hipertensi yang paling banyak digunakan oleh pasien hipertensi. Furosemid sendiri merupakan golongan obat anti-hipertensi “*Loop diuretic*” yang bekerja dengan cara meningkatkan ekskresi Na^+ dan Cl^- (Brunton *et al.*, 2014).

Penetapan kadar obat dalam cairan biologis terutama plasma, memiliki permasalahan khusus karena mengandung bahan-bahan yang kompleks misalnya protein, karbohidrat, lemak, dan senyawa endogen lain (Prarizta, 2005). Untuk menetapkan obat dalam plasma, diperlukan suatu metode analisis yang tepat dengan tingkat selektivitas dan sensitivitas tinggi, gangguan sesedikit mungkin, dan nilai akurasi presisi yang tinggi (Lestari, 2008).

Penjaminan kualitas obat dalam plasma sangat penting dilakukan agar obat tersebut memiliki khasiat dan keamanan yang dapat diterima oleh pasien, terutama obat generik. Obat generik yang memiliki kualitas dan efektifitas sama dengan produk inovatornya dan dapat dipertukarkan secara terapeutik (*interchangeable*) yang menunjukkan bahwa obat tersebut telah memenuhi uji bioekuivalensi (Budisetio, 2011).

Menurut peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia nomor HK.03.1.23.12.11.10217 tahun 2011 tentang obat wajib bioekuivalensi, furosemid tercantum didalam daftar obat *copy* yang mengandung zat aktif wajib uji bioekuivalensi dan bioavailabilitas (BPOM, 2011). Oleh sebab itu diperlukan metode analisis yang valid untuk menetapkan kadar furosemid dalam plasma.

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) merupakan metode analisis yang sangat banyak digunakan saat ini (Harmita, 2015). Kromatografi Cair Kinerja Tinggi sering digunakan untuk menetapkan kadar senyawa-senyawa

aktif dari obat, produk hasil samping proses sintesis, dan produk degradasi dalam sediaan farmasi (Gandjar dan Rohman, 2013).

Penetapan kadar furosemid secara KCKT pernah dilakukan oleh Solanki (2011) menggunakan matriks tablet. Pada penelitian tersebut digunakan kolom RP-C₁₈ HIQ SIL (250mm x 4.6mm, ukuran partikel 5µm), fase gerak berupa campuran asetonitril : *buffer* fosfat pH 3,0 dengan perbandingan 50:50 v/v, *flow rate* 1 mL/menit, detektor UV pada panjang gelombang 280 nm.

Maulik, Ketan, and Shital (2012) melakukan validasi penetapan kadar dari tablet yang berisi kombinasi furosemid dan spironolakton secara KCKT. Penelitian tersebut menggunakan kolom *Inetersil* C₁₈ (250mm x 4,6mm, ukuran partikel 5µm), fase gerak campuran metanol:air (70:30 v/v) yang di *adjust* oleh asam fosfat hingga pH 3,2 dengan *flow rate* 1,0 mL/menit pada panjang gelombang 236 nm.

Penelitian mengenai penetapan kadar furosemid dan spironolakton dengan metode KCKT juga dilakukan oleh Patel and Solanki (2012). Penelitian tersebut menggunakan kolom *Hiber* C₁₈ (250mm x 4,6mm, ukuran partikel 5µm), fase gerak berupa campuran asetonitril dan air, *flow rate* 1 mL/menit pada panjang gelombang 237 nm.

Pada tahun berikutnya Arayne, Naveed, and Sultana (2013) melakukan validasi metode analisis furosemid dengan KCKT pada serum manusia. Penelitian tersebut menggunakan kolom *Hypersil ODS* C₁₈ (150mm x 4,6mm, ukuran partikel 5µm) dan kolom *Purospher Start* C₁₈ (250mm x 4,6mm, ukuran partikel 5µm), fase gerak menggunakan campuran metanol : air (75:25 v/v) di *adjust* menggunakan asam ortofosfat hingga pH 3.

Pada tahun yang sama Kaynak and Sahin (2013) melakukan pengembangan dan validasi KCKT untuk penentuan kelarutan furosemid. Penelitian ini menggunakan kolom fase terbalik *Water Spherisorb ODS* C₁₈

(250mm x 4,6mm, ukuran partikel 5 μ m), dengan fase gerak berupa kombinasi dari 0,01 M KH₂PO₄ (pH 5,5) dan metanol (70:30 v/v), analisa dilakukan pada *flow rate* 1 mL/menit, pada panjang gelombang 235 nm menggunakan detektor UV.

Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Bragatto *et al.* (2011) dengan memberikan tablet furosemid dosis tunggal 40 mg kepada 28 pria sehat menunjukkan bahwa furosemid memiliki konsentrasi maksimum didalam plasma sebesar 879,3 ng/mL dengan waktu paruh 4,7 jam.

Mengingat kebutuhan analisis furosemid untuk uji bioavailabilitas dan bioekuivalensi (BABE), maka perlu dilakukan pengembangan metode analisis untuk menentukan kadar furosemid didalam darah manusia. Kebanyakan dari metode analisis yang telah dipublikasikan sering kali dimodifikasi agar dapat menyesuaikan kondisi dengan peralatan dan bahan yang tersedia di laboratorium pengujian. Dalam modifikasi metode analisis ini harus dilakukan validasi untuk memastikan penatalaksanaan pengujian yang sesuai (Mulyadi, 2011).

Sebagai tahap awal analisis, maka dilakukan pengembangan metode analisis furosemid secara *in vitro* dalam plasma darah manusia. Furosemid memiliki keterikatan dengan protein plasma sebesar 99%. Karenanya, lebih banyak furosemid berada di dalam plasma jika dibandingkan dengan matriks biologis lain (Moffat *et al.*, 2011). Oleh karena itu validasi metode penetapan kadar furosemid dilakukan dalam plasma. Dalam penelitian ini, akan dilakukan validasi pengembangan metode analisis penetapan kadar furosemid di dalam plasma yang penentuannya dilakukan menggunakan KCKT mengacu pada penelitian-penelitian terdahulu.

Berdasarkan penelitian terdahulu, metode analisis yang banyak digunakan dalam analisa furosemid dalam plasma adalah dengan metode KCKT. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dengan fase terbalik

merupakan metode yang banyak digunakan karena lebih sederhana, selektif, dan waktu analisisnya yang singkat.

Pengembangan penelitian yang dilakukan berupa optimasi dari fase gerak yang digunakan berupa perbandingan campuran asetonitril:air dan tahap ekstraksi furosemid dalam plasma dengan larutan pengekstraksi yang digunakan adalah metanol dan asetonitril. Alasan digunakan metanol sebagai pengekstraksi mengacu pada kelarutan furosemid di dalam metanol dan asetonitril serta kesesuaian dengan fase gerak yang akan digunakan (Sweetman, 2009).

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu metode analisis dengan tingkat selektivitas dan sensitivitas yang tinggi, serta dengan sedikit mungkin gangguan sehingga dapat mendukung pengujian bioavailabilitas dan bioekuivalensi dimasa mendatang.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah metode KCKT yang dikembangkan dapat digunakan untuk penetapan kadar furosemid dalam plasma darah manusia?

1.3 Tujuan Penelitian

Melakukan validasi metode analisis untuk penetapan kadar furosemid dalam plasma darah manusia menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan metode yang valid dan dapat dipercaya serta digunakan untuk penetapan kadar furosemid dalam plasma darah manusia yang mendukung uji bioavailabilitas dan bioekuivalensi.