

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian terdahulu merupakan referensi untuk peneliti dalam melakukan penelitian. Metode spektrofotometri derivatif *zero crossing* memiliki akurasi dan presisi yang baik dalam penelitian yang dilakukan oleh Naid *et al.* (2011) yang berjudul “Penetapan Kadar Parasetamol dalam Tablet Kombinasi Parasetamol dengan Kofein secara Spektrofotometri Ultraviolet-Sinar Tampak”. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kadar parasetamol dalam tablet kombinasi parasetamol dengan kafein secara spektrofotometri ultraviolet-sinar tampak. Metode yang digunakan adalah spektrofotometri derivatif dengan penentuan panjang gelombang menggunakan *zero crossing*. Pada penelitian yang dilakukan panjang gelombang yang digunakan untuk analisis kadar parasetamol adalah 245 nm yang diperoleh dari metode *zero crossing* derivat pertama. Hasil yang diperoleh pada penelitian tersebut memenuhi persyaratan validasi yang baik.

Kadar hidrokortison dalam sediaan krim telah berhasil ditentukan menggunakan metode spektrofotometri derivatif *zero crossing* dengan hasil validasi metode yang baik dalam penelitian yang dilakukan oleh Hayun *et al.* (2014) yang berjudul “Penetapan Kadar Hidrokortison Asetat dalam Sediaan Krim Mengandung Pengawet Nipagin secara Spektrofotometri Derivatif Orde Pertama”. Peneliti menggunakan 3 merk sampel yang berbeda dengan pelarut etanol dan akuades (1:1). Kurva serapan derivat 0 hidrokortison asetat dan nipagin menunjukkan adanya *overlapping* sehingga diperlukan pengukuran hidrokortison asetat pada spektrum serapan derivat pertama pada panjang gelombang *zero crossing* nipagin. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada panjang gelombang 257 nm merupakan panjang gelombang *zero crossing* nipagin yang memberikan nilai serapan yang besar dan konsisten bagi hidrokortison asetat. Selain itu pada panjang gelombang tersebut

memberikan hasil validasi yang baik dengan nilai LOD yang diperoleh sebesar 0,9617 µg/mL dan LOQ 3,2050 µg/mL.

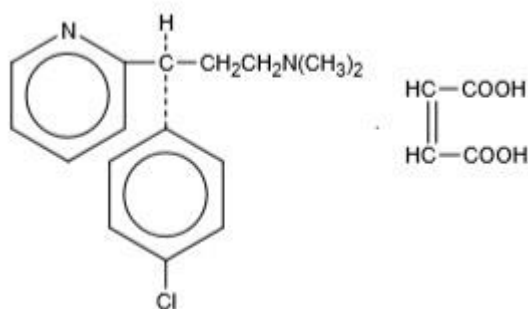
Penelitian yang dilakukan oleh Nasution (2016) yang berjudul “Penetapan Kadar Kloramfenikol dan Prednisolon dalam Sediaan Krim secara Spektrofotometri Derivatif dengan Metode *Zero Crossing*” memiliki hasil validasi yang baik. Pada penelitian tersebut peneliti menggunakan pelarut etanol dan pembuatan kurva baku menggunakan seri konsentrasi kloramfenikol sebesar 12; 14; 16; 18, dan 20 µg/mL dan prednisolon sebesar 8; 10; 12; 14, dan 16 µg/mL. Pada spektrum derivat pertama tidak ditemukan panjang gelombang *zero crossing* kedua zat tersebut sehingga panjang gelombang *zero crossing* diperoleh pada spektrum derivat kedua yang mana panjang gelombang analisis kloramfenikol terdapat pada 227,60 nm dan prednisolon pada 292,80 nm.

Persamaan antara penelitian yang akan dilakukan dengan penelitian terdahulu yaitu keduanya bertujuan untuk mengetahui apakah metode spektrofotometri dengan penentuan panjang gelombang secara *zero crossing* dapat digunakan pada penentuan kadar campuran obat. Namun, perbedaannya ialah pada penelitian kali ini metode derivatif tidak diterapkan sepenuhnya, selain itu zat aktif pada campuran obat yang akan diteliti berbeda dengan penelitian terdahulu. Pada penelitian kali ini campuran obat yang akan dianalisis adalah campuran deksklorfeniramin maleat dan deksametason .

B. Landasan Teori

1. Deksklorfeniramin Maleat

Deksklorfeniramin maleat merupakan antihistamin turunan propilamin yang merupakan isomer dextro dari klorfeniramin maleat dan dua kali lebih kuat dari campuran rasemiknya. Antihistamin merupakan salah satu jenis obat yang dipakai dalam mengobati bermacam gangguan alergi. Selain itu dapat pula dipakai sebagai antikolinergis, antiemetis, antiplogitis, sedativum, antiserotonin dan memiliki aktivitas anestetik lokal.



Gambar 2.1 Struktur deksklorfeniramin maleat (Kemenkes RI, 1995)

Menurut Kemenkes RI. (2020), uraian tablet deksklorfeniramin maleat adalah sebagai berikut:

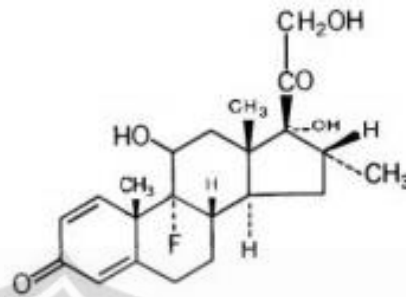
Nama Kimia	: (+)-2- [Kloro- α -[2-(dimetilamino)etil]benzil] piridina maleat
Rumus Molekul	: $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$
Berat Molekul	: 390,87
Pemerian	: Serbuk hablur, putih, tidak berbau.
Kelarutan	: Deksklorfeniramin maleat memiliki kelarutan mudah larut dalam air, larut dalam etanol dan kloroform, sukar larut dalam benzen dan dalam eter (Kemenkes RI, 2020).

Deksklorfeniramin maleat merupakan jenis obat yang menghambat aksi farmakologis histamin secara kompetitif (antagonis histamine reseptor H1) dan merupakan antihistamin generasi pertama yang banyak direkomendasikan. Obat ini banyak digunakan untuk penanganan gejala-gejala alergi dan urtikaria. Adapun beberapa bentuk dosis farmaseutikal yang beredar memiliki kandungan senyawa antara 2-6 mg per unit dosis untuk tablet salut atau 0,4-2 mg per 5 mL larutan oral dalam asosiasi dengan senyawa lain (Hattu *et al.*, 2009).

2. Deksametason

Deksametason merupakan salah satu obat kortikosteroid golongan glukortikoid. Deksametason memiliki kemampuan dalam

mengatasi peradangan dan alergi. Struktur kimia deksametason dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.2 Gambar Struktur Deksametason (Kemenkes RI, 2020)

Berat Molekul : 392,47

Pemerian : Serbuk hablur, putih sampai praktis putih, tidak berbau, stabil di udara dan melebur pada suhu $\pm 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ disertai peruraian.

Kelarutan : praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam kloroform, sangat sukar larut dalam eter, praktis tidak larut dalam air (Kemenkes RI, 2014).

Deksametason bekerja dengan mempengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul hormon memasuki sel jaringan melalui membran plasma secara difusi di jaringan target, kemudian bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel jaringan dan membentuk kompleks reseptor-steroid. Kompleks ini mengalami perubahan konformasi, lalu bergerak menuju nukleus dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini menstimulasi transkripsi RNA dan sintesis protein spesifik. Induksi sintesis protein ini merupakan perantara efek fisiologik steroid. Pada beberapa jaringan seperti hepar, hormon steroid merangsang transkripsi dan sintesis protein spesifik. (Gunawan, 2007).

Deksametason apabila digunakan dalam jangka panjang dapat menyebabkan efek sistemik antara lain sipresi korteks adrenal.

Hal ini dikarenakan kortisol pada keadaan normal, 90 % terikat pada 2 jenis protein yaitu globulin pengikat kortikosteroid dan albumin. Kehamilan atau penggunaan estrogen juga dapat meningkatkan kadar globulin pengikat kortikosteroid, kortisol plasma, total dan kortisol bebas. Kortisol di metabolisme di hati menjadi bentuk inaktif dan diekskresikan melalui urin (Walker, 2012).

Dekasameton dapat menimbulkan efek samping bila diberikan secara terus menerus dengan dosis besar atau penghentian obat secara tiba-tiba. Deksameton dapat menyebabkan produksi kortisol berlebih, yakni *sindrom cushing*. *Sindrom cushing* memiliki gejala awal seperti retensi cairan dari jaringan-jaringan yang menyebabkan naiknya berat badan dengan pesat, muka menjadi bundar atau *moon face*, kaki dan tangan gemuk. Selain itu terjadi penumpukan lemak di bahu dan tengkuk, kulit menjadi tipis dan mudah terluka (Walker, 2012).

3. Tablet (Anief, 2015)

Tablet adalah sediaan padat yang dibuat secara kempa-cetak, berbentuk rata atau cembung rangkap, umumnya bulat, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa bahan tambahan. Tablet digunakan baik untuk tujuan pengobatan lokal maupun sistemik. Pengobatan lokal, misalnya:

- a. Tablet untuk vagina, berbentuk seperti amandel, oval dan digunakan sebagai antiinfeksi, antifungi, penggunaan hormon secara lokal.
- b. Lozenges, digunakan untuk efek lokal di mulut dan tenggorokan, umumnya digunakan sebagai antiinfeksi.

Pengobatan untuk mendapat efek sistemik selain tablet biasa yang ditelan masuk perut terdapat pula yang lain seperti:

- a. Tablet bukal, digunakan dengan cara dimasukkan di antara pipi dan gusi dalam rongga mulut. Absorpsi terjadi melalui mukosa mulut masuk peredaran darah.
- b. Tablet sublingual, digunakan dengan jalan dimasukkan di bawah lidah.

- c. Tablet implantasi, berupa pellet, bulat, atau oval pipih. Steril dimasukkan secara implantasi dalam kulit badan.

Dalam pembuatan tablet diperlukan beberapa zat tambahan di antaranya:

- a. Zat pengisi (*diluent*), dimasukkan untuk memperbesar volume tablet agar mudah dicetak. Bahan pengisi ditambahkan jika zat aktifnya sedikit atau sulit dikempa, misalnya laktosa, pati, kalsium fosfat dibase, dan selulosa mikrokristal.
- b. Zat pengikat (*binder*), berfungsi memberikan daya adhesi pada massa serbuk sewaktu granulasi serta menambah daya kohesi pada bahan pengisi, misalnya gom akasia, gelatin, sukrosa, povidon, metilselulosa, dan CMC.
- c. Zat penghancur (*disintegrator*), dimasukkan agar tablet dapat hancur dalam perut, misalnya pati dan selulosa yang dimodifikasi secara kimia, asam alginate, selulosa mikrokristal, dan povidone sambung silang.
- d. Zat pelican (*lubricant*), berfungsi mengurangi gesekan selama proses pengempaan tablet dan juga berguna mencegah massa tablet melekat pada cetakan.

Penyimpanan tablet dapat dilakukan dalam wadah tertutup rapat, di tempat yang sejuk, dan terlindung cahaya. Wadah yang digunakan harus diberi etiket. Dalam etiket wadah atau kemasan tablet harus disertakan nama tablet atau nama zat berkhasiat dan jumlah zat atau zat-zat yang berkhasiat dalam tablet (Anief, 2015).

4. Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometri merupakan analisis kimia kuantitatif di dalam kimia analisis dengan mengukur seberapa jauh energi radiasi yang diserap oleh absorbansi suatu panjang gelombang. Spektrofotometer menghasilkan sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau yang diabsorpsi. Spektrofotometer digunakan untuk mengukur energi yang relatif jika energi tersebut

ditransmisikan, direfleksikan, atau diemisikan sebagai fungsi dari panjang gelombang (Khopkar, 2010).

Spektrofotometri UV-Vis merupakan salah satu teknik yang paling sering digunakan dalam analisis farmasi. Hal ini melibatkan pengukuran jumlah radiasi ultraviolet atau zat yang diserap dalam larutan. Instrumen yang mengukur rasio atau fungsi dari rasio, intensitas dua berkas cahaya di daerah UV-Vis disebut spektrofotometri ultraviolet-visibel (Behera, 2012). Spektrofotometer yang sesuai untuk pengukuran di daerah spektrum ultraviolet dan sinar tampak terdiri atas suatu sistem optik dengan kemampuan menghasilkan sinar monokromatis dalam jangkauan panjang gelombang 200-800 nm (Gandjar dan Rohman, 2010).

Spektrofotometer memiliki panjang gelombang yang benar-benar terseleksi. Panjang gelombang tersebut diperoleh dengan bantuan alat pengurai cahaya seperti prisma. Suatu spektrofotometer tersusun dari sumber spektrum tampak yang kontinu, monokromator, sel pengabsorpsi untuk larutan sampel atau blangko dan suatu alat untuk mengukur perbedaan absorpsi antara sampel dan blangko ataupun perbandingan (Khopkar, 2020). Setiap gugus kromofor menyerap cahaya UV pada panjang gelombang yang spesifik tergantung substituen yang diikatnya dan tambahan konjugasi ikatan rangkap pada molekul bersangkutan. Analog dengan spektroskopi UV maka spektroskopi Vis adalah untuk analisis senyawa berwarna. Secara kuantitatif, maka kedua jenis spektroskopi ini juga dapat digunakan karena jumlah sinar yang diserap sebanding dengan konsentrasi senyawa yang menyerap secara empiris, konsentrasi ditentukan dengan persamaan Lambert-Beer (Sitorus, 2010). Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas yang diserap oleh larutan zat akan berbanding lurus dengan tebal dan konsentrasi larutan dan akan berbanding terbalik dengan transmittan. Hukum Lambert-Beer dapat dituliskan dalam persamaan sebagai berikut (Gandjar dan Rohman, 2010):

$$A = abc = \log 1/T \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan :

A = absorbansi (energi radiasi yang diserap oleh molekul)

a = absorpsivitas

b = tebal kuvet (cm)

c = konsentrasi analit

T = transmitan (energi radiasi yang dilewatkan)

Absorpsivitas (a) merupakan suatu konstanta yang tidak tergantung pada konsentrasi, tebal kuvet dan intensitas radiasi yang mengenai larutan sampel. Absorpsivitas tergantung pada suhu, pelarut, struktur molekul dan panjang gelombang radiasi. Komponen-komponen pokok dari spektrofotometer adalah sebagai berikut:

a. Sumber tenaga radiasi

Sumber radiasi yang ideal untuk pengukuran serapan harus menghasilkan spektrum kontinu dengan intensitas yang seragam pada keseluruhan kisaran panjang gelombang yang sedang dipelajari. Sumber radiasi ultraviolet yang kebanyakan digunakan adalah lampu hidrogen atau lampu deuterium. Lampu tersebut terdiri dari sepasang elektroda yang terselubung dalam tabung gelas dan diisi dengan gas hidrogen atau deuterium pada tekanan rendah. Sumber radiasi ultraviolet yang lain adalah lampu xenon, tetapi lampu xenon tidak se stabil lampu hidrogen. Sumber radiasi yang biasa digunakan adalah lampu filament tungsten. Filamen dipanaskan oleh sumber arus searah (d-c) atau oleh baterai.

b. Monokromator

Monokromator merupakan serangkaian alat optik yang menguraikan radiasi polikromatik menjadi jalur-jalur yang efektif atau panjang gelombang-gelombang tunggalnya dan memisahkan panjang gelombang-gelombang tersebut menjadi jalur-jalur sempit.

c. Tempat cuplikan

Cuplikan yang akan dipelajari pada daerah ultraviolet atau terlihat yang biasanya berupa gas atau larutan ditempatkan dalam sel atau kuvet.

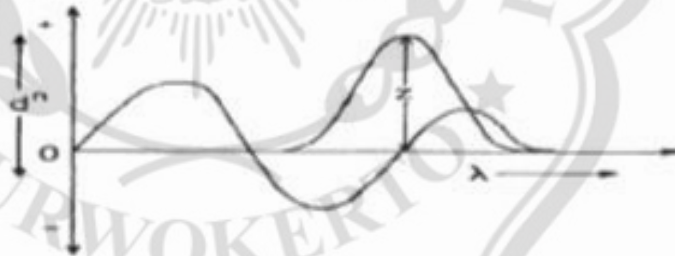
d. Detektor

Setiap detektor menyerap tenaga foton yang mengenainya dan mengubah tenaga tersebut untuk dapat diukur secara kuantitatif seperti sebagai arus listrik. Adapun persyaratan-persyaratan penting untuk detektor meliputi:

- 1) Sensitivitas tinggi hingga dapat mendeteksi tenaga cahaya yang memiliki tingkatan rendah sekalipun.
- 2) Waktu respon yang pendek.
- 3) Stabilitas yang lama untuk menjamin respon secara kuantitatif.
- 4) Sinyal elektronik yang mudah diperjelas (Sastrohamidjojo, 2001).

5. Zero Crossing

Panjang gelombang *zero crossing* merupakan panjang gelombang dimana senyawa tersebut mempunyai serapan nol dan menjadi panjang gelombang analisis untuk zat lain dalam campurannya. Kurva sederhana aplikasi *zero crossing* dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 3.3 Kurva sederhana aplikasi *zero crossing* (Talsky, 1994)

Bila campuran analit memiliki panjang gelombang *zero crossing* lebih dari satu, maka yang dipilih untuk dijadikan panjang gelombang analisis adalah panjang gelombang *zero crossing* yang serapan pasangannya dan campurannya persis sama, karena pada panjang gelombang tersebut dapat secara selektif mengukur serapan senyawa pasangannya dan memiliki serapan yang paling besar. Pada serapan yang paling besar, serapannya lebih stabil sehingga kesalahan analisis dapat diperkecil (Nurhidayati, 2007).

6. Validasi Metode

Metode analisis dapat digunakan jika telah dilakukan validasi meskipun metode tersebut telah dipublikasikan. Validasi merupakan penilaian terhadap parameter metode pada prosedur penetapan kadar yang digunakan untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan. Validasi meliputi instrument dan metode. Suatu metode harus divalidasi untuk membuktikan bahwa parameter-parameter mampu mengatasi problem analisis.

a. Linearitas

Koefisien korelasi merupakan indikator linearitas yang menunjukkan proporsionalitas respon absorbansi terhadap konsentrasi yang diukur. Linearitas suatu metode merupakan ukuran seberapa baik kurva kalibrasi yang menghubungkan antara respon (y) dengan konsentrasi (x). Data yang diperoleh selanjutnya diproses dengan metode kuadrat terkecil, untuk selanjutnya dapat ditentukan nilai kemiringan (slope), intersep, dan koefisien korelasinya. Hubungan linear yang baik dicapai jika nilai $b = 0$ dan $r = 1$ atau -1 (Harmita, 2004).

a. Batas deteksi dan batas kuantitatif

Batas deteksi (*Limit of Detection/LOD*) sebagai ukuran konsentrasi terkecil senyawa dalam sampel yang dapat dideteksi. Batas kuantitatif (*Limit of Quantitation/LOQ*) sebagai ukuran terkecil senyawa dalam sampel yang dapat diukur kadarnya dengan tingkat ketelitian dan ketepatan yang baik. Batas kuantitatif merupakan parameter uji kuantitatif untuk konsentrasi senyawa terendah dalam matriks. Batas deteksi dan kuantitasi dihitung secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi (Suprianto *et al.*, 2019).

b. Presisi

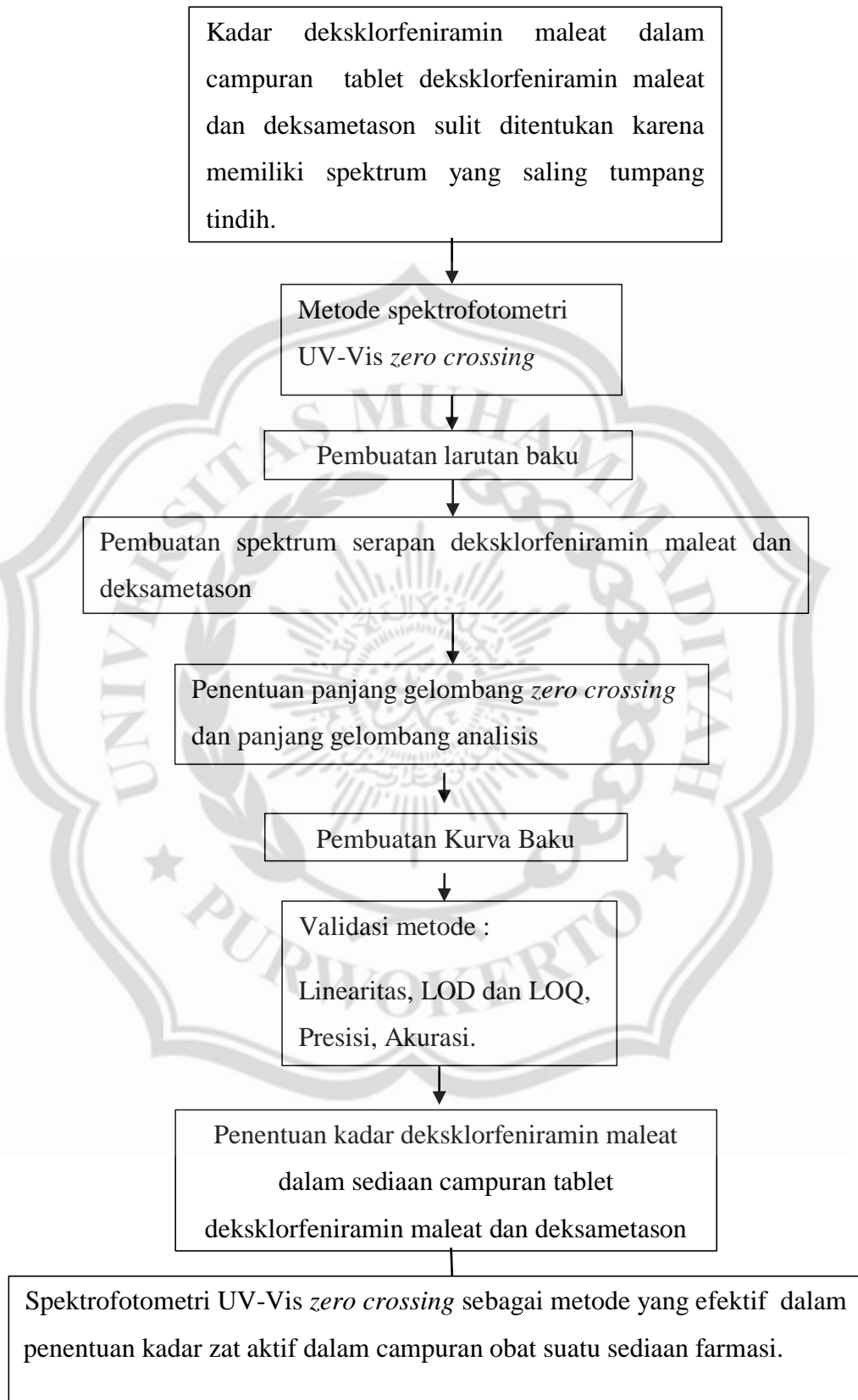
Uji presisi yang dapat digunakan untuk mengevaluasi tingkat kedekatan antara hasil analisis. Uji presisi dapat berupa uji keterulangan. Menurut (Suprianto *et al.*, 2019) presisi keterulangan

dilakukan sebanyak enam kali oleh seorang analis pada panjang gelombang maksimum. Presisi antara dilakukan sebanyak enam kali pada panjang gelombang maksimum oleh analis yang berbeda. Presisi dinyatakan sebagai deviasi standar atau deviasi standar relatif. Parameter-parameter seperti simpangan baku (SB), simpangan baku relatif dan derajat kepercayaan haruslah dikalkulasi untuk mendapatkan tingkat presisi tertentu. Nilai standar deviasi relatif (RSD) dinyatakan memenuhi persyaratan jika $< 2\%$ (ICH, 1995).

c. Akurasi

Akurasi merupakan kemampuan alat memberi respon nilai dekat dengan sebenarnya saat mengukur sampel. Akurasi dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*). Menurut (Harmita, 2004) uji akurasi dilakukan dengan metode penambahan baku, yaitu dengan membuat tiga konsentrasi analit sampel dengan rentang spesifik 80, 100, dan 120%, di mana masing-masing dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

1. Metode spektrofotometri UV-Vis *zero crossing* dapat digunakan untuk menentukan kadar deksklorfeniramin maleat pada campuran tablet deksklorfeniramin maleat dan deksametason dengan perbandingan 4:1.
2. Metode spektrofotometri UV-Vis *zero crossing* dapat diaplikasikan pada penentuan kadar deksklorfeniramin maleat dalam sediaan tablet campuran deksametason dan deksklorfeniramin maleat dengan perbandingan 4:1.

