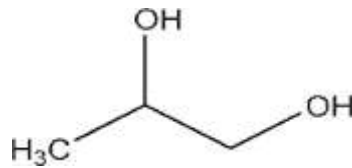


BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Propilen Glikol (PEG)



Gambar 2 1 Struktur Propilen Glikol

Rumus Molekul : $C_3H_8O_2$

Nama Kimia/IUPAC : 1,2-Propanadiol

Berat Molekul : 76,09 ((Depkes RI, 1995).

PEG merupakan cairan bening dengan tekstur yang kenyal, tidak barbau, tidak berwarna, agak sama dengan gliserin. PEG ini juga dipakai menjadi humektan dan dipakai sebagai pelarut, agen antimikroba, pengawet, ekstrak, dan desinfektan. PEG juga tahan dari suhu rendah & di dalam wadah yang tertutup demi menghindari zat pengoksidasi. PEG Stabilitasnya dapat ditingkatkan melalui penambahan etanol 95 % beserta gliserol maupun water (Tsabitah *et al.*, 2020). Senyawa PEG mempunyai gugus yang hidrofilik & hidrofobik, dan mengharuskan PEG mengecilkan gaya tarik antarmolekul air agar bisa melarutkan larutan hidrofobik. PEG merupakan *co-solvent* dengan toksisitas rendah (Mulyana *et al.*, 2016).

Kelarutan PEG ini bisa bersatu pada aseton, pada air, pada kloroform yang larut di dalam eter, di dalam sebagian minyak esensial dan tidak bisa tercampur bersama minyak lemak. Bahan baku pembanding dari PEG sesudah ampul dilepas, tempatkan pada wadah yang tertutup rapat, terjaga dari lembab. Identifikasi dari PEG yang pertama Spektrum serapan inframerah pada lapisan tipis memperlihatkan maksimal kepada bilangan gelombang yang sama dan yang kedua batas retensi puncak PEG Larutan sampel sama seperti Larutan standar yang ditemukan pada DEG dan EG. Kadar maksimum untuk etilen glikol (EG) dan dietilen glikol (DEG) dalam propilen glikol, sirup sorbitol, dan gliserin yaitu 0,10% (Depkes RI, 1995).

PEG dapat dianalisis dengan instrumen GCMS dengan pengaturan Suhu injektor dan sensor adalah 220° dan 250°. Dengan gas pembawa Helium P, laju aliran sekitar 4,5 ml per menit dan aliran injeksi tipe terpisah sekitar 10:1. Kromatografi larutan baku, kromatogram dicatat dan diukur respon puncaknya. Standar internal untuk etilen glikol

dan dietilen glikol memiliki waktu retensi empat menit, dan resolusi R antara puncak etilen glikol dan propilen glikol tidak kurang dari lima. Waktu retensi propilen glikol adalah 4 menit. (Depkes RI, 1995).

2.2 Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG)

2.2.1 Etilen Glikol

Etilen Glikol ataupun –ethanediol bentuknya seperti cairan bening, berasa manis, tidak berbau, tidak berwarna, kental dan memiliki rumus kimia $C_2H_6O_2$. EG biasanya dipakai untuk industri sebagai antibeku dalam pengaturan pendingin, sebab dapat menaikkan titik beku dari air. Senyawa ini juga dapat digunakan untuk bahan dasar prekursor sintetik, khususnya untuk penggunaan dalam produksi polietilen tereflatat (PET). EG berfungsi sebagai bahan pelarut yang bermacam-macam & cairan rem hidrolis. Struktur molekul dari etilen glikol dan sifat fisiko kimianya dapat dilihat di Gambar 2.2 dan Tabel 1 (pedoman mitigasi risiko cemaran eg dan deg, 2022).



Gambar 2 2 Struktur Etilen Glikol

Tabel 1.1 Sifat fisikokimia EG

Sifat fisikokimia	
Massa molar	62,07 g/mol
Massa jenis	1,11 g/mL
Titik lebur	-12,69°C
Titik didih	197.3°C
Titik nyala	111,11°C
Kelarutan	Larut di dalam air, alkohol, metilen klorida dan sangat larut dalam aseton.

2.2.2 DEG (Dietilen Glikol)

Dietilen glikol ataupun *ethanol 2-(2-Hydroxyethoxy)* adalah cairan bening, kental, berasa manis, tidak berbau, tidak berwarna dan memiliki rumus kimianya $C_4H_{10}O_3$. DEG yaitu senyawa yang turunannya dari EG. Sifat fisikokimia dan struktur molekulnya bisa dilihat di gambar 2.3 dan tabel 2 (pedoman mitigasi risiko cemaran eg dan deg, 2022).



Gambar 2 3 Struktur Dietilen Glikol

Tabel 1.2 Sifat fisikokimia DEG

Sifat fisikokimia	
Massa molar	106,12 g/mol
Massa jenis	1,12 g/mL
Titik lebur	-10,4°C
Titik didih	245,8°C
Titik nyala	124°C
Kelarutan	Larut dalam air, kloroform, aseton, etanol, eter, dan sebagainya, tetapi tidak larut dalam minyak dan benzene.

2.2.3 Potensi sumber residu kontaminasi DEG dan EG dalam makanan olahan

Pengotor potensial, yaitu suatu zat yang kehadirannya akan mengakibatkan pengotor atau zat yang tidak diinginkan. EG dan DEG yang ada dalam makanan olahan mungkin berawal dari BTP, terkandung didalam senyawa eg dan deg, yang berperan menjadi pengotor. Bahan Tambahan Pangan mungkin terdapat pengotor etilen glikol & dietilen glikol, yaitu (pedoman mitigasi risiko cemaran eg dan deg, 2022):

- Pembuatan *Polyethylene glycol* dengan mereaksikan air dengan etilen oksida menggunakan katalis basa atau asam untuk membentuk monomer dari EG, kemudian dipolimerisasi menjadi polietilen glikol. Mungkin masih ada monomer EG yang tidak terpolimerisasi yang ada selama proses polimerisasi, sehingga menjadi pengotor dalam PEG. DEG dibentuk oleh polimerisasi yang tidak lengkap, menghasilkan dimer DEG.
- Pembuatan *propylene glycol* yaitu dari reaksi propilen oksida dengan air memakai katalis dari asam. Gas propilena, yang mungkin mengandung pengotor, yaitu gas etilen/etilena, digunakan dalam produksi katalis propilena oksida. Gas etilen itu dapat dioksidasi menjadi etilen oksida. Ketika propilen oksida bereaksi pada air yang membentuk PEG, etilena oksida juga bereaksi pada air yang membentuk etilen glikol.

- c. Gliserol diproduksi dengan mensintesis propilena sebagai bahan baku. Gas propilena dapat mengandung pengotor seperti gas etilena/etilena, yang dapat dioksidasi menjadi etilena oksida. Dalam reaksi etilen oksida dengan air, EG menghasilkan pengotor gliserin.

Pemalsuan (pemalsuan) dan penyalahgunaan EG dan DEG dapat menyebabkan wabah penyakit yang merenggut nyawa manusia. Oleh karena itu, potensi senyawa ini sebagai dopan memerlukan perhatian yang tinggi. Pemalsuan yaitu zat yang dipakai untuk memalsukan zat lain. Kehadiran etilen glikol dan dietilen glikol yang disengaja dengan tujuan pemalsuan makanan. Misalnya, DEG memiliki sifat fisik yang sama dengan sirup gliserin dan sorbitol, terutama rasa manis dan kekentalannya. Ini memberikan peluang untuk menyalahgunakan senyawa EG dan DEG untuk memalsukan sirup gliserin dan sorbitol. Kehadiran produk palsu tidak dapat dideteksi karena (pedoman mitigasi risiko cemaran eg dan deg, 2022) :

1. Pabrikan produk akhir hanya bergantung pada salinan sertifikat analisis (COA) distributor, bukan pabrikan.
2. Etilen Glikol & Dietilen Glikol sangat tinggi sebagai pengganti BTP, hal ini perlu diramalkan dengan menguji BTP tersebut yang akan digunakan dalam makanan. Dari hasil pencarian, etilen glikol dan dietilen glikol lebih murah dibandingkan sirup bahan tambahan pangan PEG, sorbitol, polietilen glikol dan gliserin. Itulah salah satu faktor terjadinya pemalsuan BTP.

2.2.4 Tindakan Kebijakan

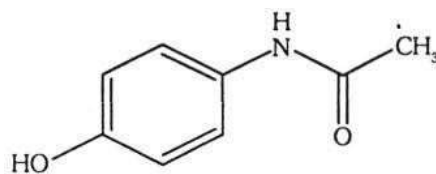
Etilen Glikol & Dietilen Glikol tidak bisa dikurangi saat berlangsungnya pengolahan makanan, maka dari itu tindakan mitigasi akan lebih efektif untuk mengendalikan seluruh bahan baku yang mungkin mengandung kontaminan EG dan DEG, termasuk BTP dan kemasan makanan. Dalam menentukan risiko, tindakan yang dilakukan berdasarkan hasil uji kontaminasi, seperti BTP gliserin, polietilen glikol, sirup sorbitol, dan PEG. Batasan untuk cemaran etilen glikol dan dietilen glikol yaitu dari keempat sediaan bahan tambahan pangan tsb yang dilaksanakan sesuai regulasinya yaitu (Pedoman Mitigasi Risiko Kontaminasi EG dan DEG, 2022):

- a. Batas polusi EG dan DEG dalam BTP propilen glikol, sirup sorbitol, dan gliserin $> 0,10\%$
- b. Batas pencemaran DEG dan EG dalam *polyethylene glycol* $> 0,25\%$

2.3 Sirup

Sirup adalah larutan oral yang tinggi sukrosa (gula), mengandung paling sedikit 50% sukrosa dan biasanya 65-66% (Anief, 2004). Sirup merupakan produk olahan cair banyak dikonsumsi masyarakat. Sirup adalah sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula yang tanpa bahan pewangi, bahan tambahan, dan zat aktif sebagai obat. Sirup merupakan salah satu makanan siap saji dalam bentuk makanan olahan yang memiliki keunggulan mudah disajikan, mudah larut dalam air dan relatif tahan lama, memudahkan untuk dikonsumsi serta tidak membutuhkan waktu penyajian yang lama (Samran & Ali, 2019).

2.3.1 Sirup Parasetamol



Gambar 2 4 Struktur Parasetamol

Rumus Molekul : $C_8H_9NO_2$

Nama Kimia/IUPAC : 4'-Hidroksiasetanilida

Berat Molekul : 151,16 (Depkes RI, 1995).

Parasetamol adalah obat yang termasuk kedalam golongan analgesik dan antipiretik non-opioid obat antiinflamasi non-steroid (AINS). Parasetamol dan metabolitnya memiliki sifat yang cenderung polar. Parasetamol juga pertama kali diperkenalkan pada tahun 1955 dikarenakan indikasinya untuk sakit kepala, mengobati demam, dan nyeri. Pada waktu itulah banyak orang yang menggunakan obat paracetamol dan hampir di seluruh dunia.

Parasetamol terdapat beberapa jenis sediaan yaitu berupa kapsul, sirup, tablet, dan Serbuk, yang diberikan secara oral dan cepat diserap yang mencapai kadar serum maksimum dalam waktu 30 hingga 120 menit. Pada saat ada makanan di dalam perut, penyerapan sediaan parasetamol sedikit agak lambat. Parasetamol didistribusikan dengan cepat hampir ke semua jaringan tubuh. Sekitar 25% parasetamol dalam darah terikat dengan protein plasma. Parasetamol dikeluarkan di dalam tubuh melalui urin dengan bentuk metabolitnya, seperti acetaminophen sulfate, acetaminophen glucuronide, mercaptate dan (3-5%) dalam bentuk yang tidak berubah (Aprida *et al.*, 2022).

2.3.2 Antipiretik

Golongan obat antipiretik yaitu target obatnya untuk penurun suhu tubuh. obat penurun panas dari demam ke suhu normal yang bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase-2 di sistem saraf pusat untuk mencegahnya konversi dari asam arakidonat menjadi prostaglandin yang berupa mediator demam. 36-37°C adalah suhu tubuh yang normal dan demam biasanya ditandai dengan kenaikan suhu pada tubuh. Gejala pertamanya ditandai dengan kulit badan yang agak kemerahan dan badan yang terasa menggigil pada saat kenaikan suhu tubuh. Hipotalamus merupakan bagian otak yang mengatur temperatur badan. Penyebab terjadinya demam yaitu karena infeksi oleh virus dan bakteri. Yang menyebabkan peningkatan suhu yaitu Karena dinding sel bakteri mengandung zat pirogenik (Suproborini *et al.*, 2018).

Suhu tubuh normal berkisar antara 35.8°C dan 37.5°C pada pagi hari, dan pada malam hari mencapai 37.7°C. Antipiretik dapat diberikan untuk mengobati demam, Pengobatan yang biasa digunakan adalah obat sintetik penurun demam yaitu antiinflamasi nonsteroid, seperti paracetamol. Obat antipiretik bekerja dengan menurunkan titik setel otak dan membuat pembuluh darah kulit lebih besar, yang menghasilkan peningkatan kehilangan panas. Mekanisme kerja pengobatan NSAID adalah untuk menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1), yang dapat menyebabkan efek samping pada saluran cerna, dan enzim siklooksigenase-2 (COX-2), yang juga dapat menyebabkan efek samping pada sistem kardiovaskular. Jika Anda terlalu banyak mengonsumsi paracetamol, Anda dapat mengalami efek samping seperti gagal hati akut, transplatasi hati, dan gagal hati fulminal (Azis, 2019).

2.4 Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS)

GC-MS adalah gabungan dari metode analitik yaitu GC dan MS. GC tidak dilengkapi dengan detektor seperti GC pada umumnya, tetapi GC ini berfungsi sebagai alat pemisah, kemudian pada MS berfungsi sebagai detektornya. Aturan untuk kapasitas dan pemisahannya akan mengikuti aturan dari GC dan aturan untuk fragmentasi dan mode spesifikasi massa akan mengikuti aturannya MS. Ketika menggabungkan kedua metode ini dapat memberikan keuntungan tambahan bahwa senyawa yang dipisahkan oleh GC dapat diidentifikasi secara langsung oleh MS. GC-MS bekerja dengan menyuntikkan sampel cairan ke dalam jarum suntik, yang kemudian menguap. Gas pembawa membawa sampel ke kolom untuk dipisahkan dalam bentuk uap. Setelah pemisahan, komponen melewati ruang ionisasi di mana

mereka dibombardir dengan elektron dan terionisasi. Fragmen ion yang dihasilkan ditangkap oleh detektor dan menghasilkan spektrum massa (Ii, 2009).

Kelebihan dari metode GC-MS yaitu beresolusi tinggi, dan efisien, sehingga partikel yang sangat kecil juga dapat dianalisis. Kecepatannya konstan dan aliran gas nya dikontrol dengan baik. Analisisnya pun sangat cepat cuman beberapa menit. Sampel tidak akan rusak/berubah, Sensitivitasnya yang tinggi dan dapat memisahkan bermacam-macam senyawa yang tercampur dan bisa menganalisis senyawa yang berbeda apalagi dalam konsentrasi/kadar yang rendah. Metode GC-MS ini Selain memiliki kelebihan juga memiliki kekurangan seperti hanya untuk zat yang dapat menguap, tidak dapat memisahkan campuran dengan jumlah yang cukup besar. Fase gerak tidak reaktif zat terlarut Fase diam (Diva Candraningrat *et al.*, 2021). Kromatografi Gas-Spektrometri Massa juga bisa mendeteksi konsentrasi obat di bawah 1 µg/L dengan waktu proses yang sangat singkat. Persyaratan senyawa yang bisa dianalisis yaitu mempunyai sifat yang volatil (mudah menguap); jikalau senyawa yang akan dianalisis sulit untuk menguap maka lakukan derivatisasi lebih dulu (Bimrew Sendekie Belay, 2022).

James dan Martin pertama kali menerapkan teknologi GC pada tahun 1952. Hanya senyawa yang volatil dapat diidentifikasi dengan metode kromatografi GC. Yang termasuk ke dalam kriteria menguap yaitu bisa menguapkan dengan kondisi vakum yang tinggi dan yang tekanannya rendah, juga bisa dipanaskan. Dasar pemisahan kromatografi gas yaitu dengan cara menerapkan sampel ke fase diam dan gas fase gerak yang mengelusi fase diam (Ari *et al.*, 2016). Kromatografi gas kegunaan umumnya yaitu untuk melakukan pemisahan dinamis dan identifikasi semua jenis senyawa organik yang mudah menguap juga melakukan analisis kuantitatif & kualitatif senyawa dalam suatu campuran (Amin, 2015). Dalam GC juga melewati tahap derivatisasi, yang bertujuan untuk mengubah analit agar bisa dideteksi ke dalam Gas Chromatography.

Metode GC bekerja dengan mengalirkan fase gerak gas di bawah tekanan melalui tabung yang dipanaskan. Fase diam cair melapisi pendukung padat, dan analit diangkut ke atas kolom melalui port injeksi yang dipanaskan. Pastikan oven Anda tetap hangat dan setelnya secara bertahap. Komponen terpisah saat berada di dalam kolom, Proses ini bergantung pada waktu relatif yang dibutuhkan komponen untuk tetap dalam fase diam (Ari *et al.*, 2016).

MS menetapkan bobot molekul, rumus molekul, dan membuat molekul bermuatan (Hotmian *et al.*, 2021). Dalam spektrometri massa, senyawa diionisasi untuk menghasilkan molekul bermuatan atau fragmen molekul, kemudian dihitung rasio massa terhadap muatan. Ion bermuatan positif dihasilkan oleh pelepasan elektron energi dari molekul, yang mengionisasinya. Ion ini kemudian digerakkan ke medan magnet yang sangat cepat. Untuk menentukan berat molekul dan fragmen yang dihasilkan, ion-ion tersebut akan dibelokkan oleh medan magnet atau listrik. Setelah itu, detektor akan memindai massa ion untuk mengetahui arus atau muatan yang diinduksi yang dihasilkan oleh ion saat mereka melewati permukaan. Kemudian, ion akan dihitung sebagai rasio massa terhadap muatan atau (m/z). Di MS ada empat tahap: ionisasi, percepatan, defleksi, dan deteksi (Ari *et al.*, 2016).

Derivatisasi merupakan proses kimia untuk mengubah suatu senyawa menjadi senyawa lain yang mempunyai sifat-sifat yang sesuai untuk dilakukan analisis menggunakan GC atau menjadi lebih mudah menguap. Hal ini dilakukan derivatisasi terlebih dahulu sebelum dianalisis menggunakan GC. Karena gaya tarik-menarik intermolekuler antara gugus polar atau senyawa yang mengandung hidrogen aktif seperti SH, -OH, -NH, dan -COOH, beberapa senyawa yang sangat volatil terkadang tidak mudah menguap, sehingga derivatisasi meningkatkan volatilitas senyawa. Selain itu, panas menyebabkan beberapa senyawa yang volatil terjadi dekomposisi parsial, yang memerlukan partisi untuk menghentikannya. Salah satu proses derivatisasi yang dikenal sebagai sililasi menghasilkan derivatif silil yang sangat tidak stabil dan stabil pada suhu yang tinggi. Penderivat jenis ini bekerja dengan mengganti gugus hidrogen (H) dengan trimetilsilil (TMS) (Ari *et al.*, 2016).

2.5 Validasi metode analisis

Validasi metode analisis yaitu salah satu proses mengevaluasi parameter tertentu, dan untuk menunjukkan bahwa parameter memenuhi persyaratan untuk penggunaannya. Parameter analitik diperhitungkan selama validasi metode analitik dijelaskan dan ditentukan oleh spesifikasi, yaitu (Harmita, 2004) :

2.5.1 Uji Linieritas

Uji linearitas yaitu kemampuan metode analitik untuk merespons baik secara langsung atau melalui transformasi matematis yang terdefinisi dengan baik sebanding dengan konsentrasi analit dalam sampel. Linearitas disebut sebagai varians relatif terhadap arah garis regresi, dan dihitung dari persamaan matematika

untuk data yang diperoleh dari hasil uji sampel analit pada konsentrasi analit yang berbeda. Pada analisis regresi linier, koefisien korelasi (r) digunakan sebagai parameter dengan hubungan linier. Hubungan linier yang ideal tercapai ketika nilai $a=0$ dan $r=+1$ atau -1 , tergantung pada arah garis. Nilai b menunjukkan sensitivitas analisis, terutama instrumen yang digunakan (Harmita, 2004).

2.5.2 Batas Deteksi (BD) dan Batas Kuantitasi (BK)

- a. BD yaitu jumlah analit terkecil yang terdeteksi secara konsisten memberikan respon yang signifikan dibandingkan dengan nilai blanko. Batas deteksi adalah parameter uji batas. BD bisa dihitung dengan cara statistik dengan persamaan (Harmita, 2004).

$$LOD = \frac{3xSy/x}{Sl} \text{ atau } LOD = \frac{3xSb}{b}$$

Ket :

K : konstanta (untuk LOD $k = 3$)

Sb : simpangan baku

b : Slope

- b. BK yaitu suatu parameter dalam mikroanalisis & didefinisikan sebagai jumlah analit terkecil dalam suatu sampel yang masih memenuhi kriteria secara cermat dan teliti. Dalam analisis instrumen BK bisa dihitung dengan mengukur respon blanko jawaban & formula. BK bisa dihitung dengan cara statistik dengan persamaan (Harmita, 2004).

$$LOQ = \frac{10xSy/x}{Sl} \text{ atau } LOQ = \frac{10xSb}{b}$$

Ket :

K : Konstanta (untuk LOQ $k = 10$)

Sb : Simpangan baku

b : slope

2.5.3 Kecermatan (akurasi)

Kecermatan yaitu seberapa dekat hasil dari analisis dan konsentrasi analit yang sebenarnya. Ketepatan dapat dikatakan menjadi persen perolehan kembali analit yang ditambahkan. Keakuratan dari hasil analisis tergantung distribusi dari kesalahan sistematis di semua tahapan analisis. Oleh karena itu, presisi tinggi hanya dapat dicapai dengan mengurangi kesalahan sistematis, seperti B. Menggunakan peralatan

terkalibrasi, menggunakan reagen dan pelarut yang baik, mengontrol suhu, dan bertindak hati-hati sesuai prosedur (Harmita, 2004).

Akurasi dapat diukur dalam dua cara. Yang pertama adalah melalui metode simulasi (regenerasi spike-placebo) atau metode penambahan baku standar. Dalam metode simulasi, analit murni (CRM atau SRM senyawa pembanding kimia) ditambahkan ke campuran obat (plasebo), campuran dievaluasi, dan hasilnya dibandingkan dengan konsentrasi analit yang ditambahkan (Kadar sebenarnya) (Harmita, 2004). Perhitungan perolehan kembali telah ditetapkan dengan Rumus persamaan :

$$\% \text{ Perolehan kembali} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$$

2.5.4 Keseksamaan (presisi)

Akurasi yaitu pengukuran tingkat kompatibilitas hasil tes individu, diukur sebagai dispersi hasil rata-rata individu ketika metode diterapkan beberapa kali pada sampel campuran homogen. Cara menentukannya yaitu dengan Akurasi yang diukur sebagai standar deviasi atau standar deviasi relatif (koefisien variasi). Presisi bisa dinyatakan menjadi reproduktifitas atau reproduktifitas. Keterulangan yaitu Keakuratan suatu metode saat dilakukan berulang kali oleh analisis yang sama dalam kondisi yang sama dan dalam waktu singkat. Presisi dalam kondisi normal dapat dicapai dengan menilai keterulangan melalui penentuan terpisah lengkap pada sampel yang sama dan terpisah dari lot yang sama (Harmita, 2004). Perhitungan presisi dengan rumus :

$$K_v = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$$