

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asma

Menurut *World Health Organization* (WHO), diperkirakan terdapat 235 juta orang didunia menderita asma. Asma adalah penyakit kronis yang umum dan berpotensi serius yang menyebabkan beban substansial pada pasien, keluarga dan masyarakat. Penyakit ini menyebabkan gejala pernapasan, pembatasan kegiatan, dan eksaserbasi (serangan) yang kadang-kadang memerlukan perawatan kesehatan yang mendesak dan mungkin berakibat fatal (GINA, 2014).

Kebanyakan dokter akan menggambarkan penyakit ini sebagai penyakit yang ditandai dengan meningkatnya responsivitas trakea dan bronkus terhadap berbagai rangsangan dan dimanifestasikan oleh penyempitan saluran udara (bronkokonstriksi atau bronkospasma) yang meluas yang mengubah tingkat keparahan baik secara spontan atau sebagai hasil terapi (Kryger, 1981).

Asma bronkial adalah kondisi peradangan dimana ada penyumbatan jalan napas reversibel berulang dalam menanggapi rangsangan iritan yang terlalu lemah untuk mempengaruhi subjek non-asma. Penyumbatan biasanya menyebabkan mengi, meskipun riwayat asma alami mencakup remisi spontan. Reversibilitas penyumbatan saluran pernapasan erat kaitannya antara asma dengan PPOK. Paparan

dari berbagai rangsangan seperti serbuk sari yang dihirup, spora jamur, debu, danders hewan, zat kimia berbahaya, obat-obatan, olahraga dan mungkin faktor psikologis dapat menimbulkan asma (Rang dkk, 2012).

2.2 Tablet Kombinasi Teofilin dan Efedrin Hidroklorida

Tablet kombinasi merupakan bahan obat yang mengandung lebih dari satu zat aktif dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai (Ansel, 1989). Salah satu tablet kombinasi yaitu tablet teofilin dan efedrin hidroklorida dimana kombinasi tablet ini digunakan pada terapi asma.

2.3 Teofilin

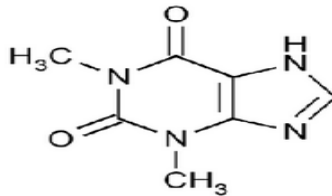
Teofilin merupakan golongan methylxanthine yang bekerja dengan menghambat fosfodiesterase dan menghambat reseptor adenosin dan memiliki jendela terapeutik yang sempit (Rang dkk, 2012). Teofilin memiliki sejumlah khasiat, antara lain berdaya spasmolitik terhadap otot polos, khususnya otot bronki, menstimulasi jantung, dan mendilatasinya. Teofilin juga menstimulasi sistem saraf pusat dan pernapasan, serta bekerja diuretik lemah dan singkat. Kini obat ini banyak digunakan sebagai obat prevensi dan terapi serangan asma (Tjay dan Rahardja, 2007).

Teofilin diabsorpsi dengan baik di saluran pencernaan, didistribusikan ke seluruh tubuh, termasuk plasenta dan air susu ibu.

Teofilin dieliminasi melalui metabolisme di hati dan diekskresi sebagian besar melalui urin dalam bentuk asam metilurat atau metilxantin. Waktu paruh plasma teofilin yang relatif pendek, pada orang dewasa 4-5 jam (BPOM, 2008).

Menurut Ditjen BKAK (2014), uraian mengenai teofilin adalah sebagai berikut:

Rumus Struktur



Sumber : USP 30, 2006

Gambar 2.1 Struktur Teofilin

Nama Senyawa	:Teofilin	
Rumus Kimia	: $C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$	BM 198,18
Pemerian	:Serbuk atau hablur halus; putih; tidak berbau; rasa pahit; stabil di udara	

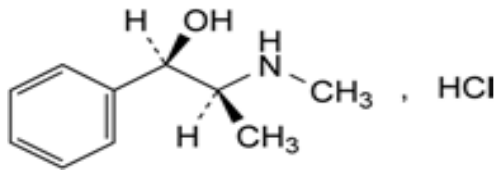
Kelarutan	:Sukar larut dalam air; tetapi lebih mudah larut dalam air panas; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonia; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter
Wadah dan Penyimpanan	:Dalam wadah tertutup baik
Penetapan Kadar	:Lakukan penetapan kadar dengan cara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi
Sifat Fisik	:Bahan ini mengandung tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101,5% C ₁₀ H ₁₁ NO
Kegunaan	:Inhibitor PDE non-selektif

2.4 Efedrin Hidroklorida

Efedrin HCl merupakan simpatomimetik yang bekerja secara langsung dan tidak langsung terhadap reseptor adrenergik, bersifat bronkodilatasi, menurunkan irama dan pergerakan usus, menurunkan aktivitas uterus serta menstimulasi pusat pernapasan (Sweetman, 2009). Pemberian efedrin dapat menimbulkan gejala seperti perasaan takut, khawatir, gelisah, tegang, nyeri kepala berdenyut, tremor, rasa lemah, pusing, pucat, sukar bernafas dan palpitasi (BPOM, 2008).

Menurut Ditjen BKAK (2014), uraian mengenai efedrin hidroklorida adalah sebagai berikut:

Rumus Struktur :



Sumber : European Pharmacopoeia, 2013

Gambar 2.2 Efedrin Hidroklorida

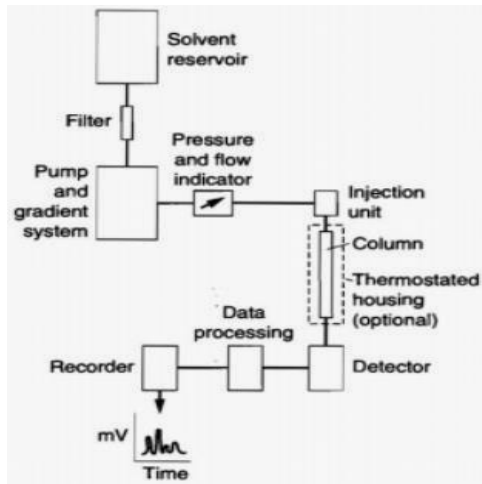
Nama Senyawa	: Efedrin Hidroklorida
Rumus Kimia	: $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ BM 201,70
Pemerian	: Serbuk atau hablur halus; putih; tidak berbau
Kelarutan	: Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam eter
Wadah dan Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya
Penetapan Kadar	: Lakukan penetapan kadar dengan titrasi
Kegunaan	: Agonis reseptor adrenergic

2.5 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

KCKT merupakan jenis kromatografi yang penggunaannya paling luas dimana KCKT dapat digunakan untuk pemisahan dan pemurnian senyawa obat serta untuk analisis kuantitatif senyawa obat pada sediaan farmasetika. KCKT dapat digunakan sebagai uji identitas, uji kemurnian dan penetapan kadar, serta untuk analisis senyawa-senyawa yang tidak mudah menguap, tidak stabil pada suhu tinggi, senyawa ion anorganik sampai senyawa organik makromolekul sehingga dibidang farmasi metode KCKT sering digunakan untuk menganalisis secara simultan beberapa analit dalam matriks sederhana maupun kompleks. Keterbatasan penggunaan KCKT adalah jika sampelnya sangat kompleks, karena resolusi atau daya pisah yang baik sulit diperoleh (Gandjar, 2012).

Prinsip kerja KCKT yaitu pemisahan dengan KCKT dapat dilakukan baik pada fase normal atau fase terbalik menggunakan fase diam silika atau silika fase terikat yang terdapat dalam suatu kolom, sedangkan untuk fase gerak itu sendiri digunakan zat cair, akan tetapi penggunaan zat cair pada fase gerak mendapatkan kesukaran untuk mengalir didalam kolom, sehingga membutuhkan pompa bertekanan tinggi untuk dapat melalui kolom yang selanjutnya masuk ke detektor. Sampel dimasukan ke dalam aliran fase gerak dengan cara penyuntikan.

Pada dasarnya instrumen KCKT terdiri atas : yaitu wadah fase gerak, sistem penghantaran fase gerak, alat untuk memasukan sampel, pompa, kolom, detektor, dan rekorder (Gandjar, 2007).



Gambar 2.3. Sistem KCKT (Sumber: Settle, 1997)

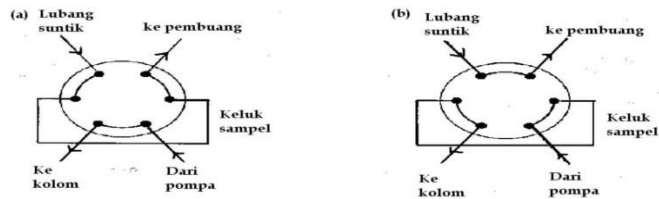
a. Wadah Fase Gerak

Wadah fase gerak harus bersih dan lembam (*inert*). Fase gerak sebelum digunakan harus dilakukan *degassing* (penghilang gas) yang ada pada fase gerak, sebab adanya gas akan berkumpul dengan komponen lain terutama di pompa dan detektor sehingga akan mengacaukan analisis (Rohman, 2007).

b. Injektor

Ada tiga macam sistem injektor pada KCKT yaitu, injektor dengan memakai diafragma (septum), injektor tanpa septum, dan injektor dengan pipa dosis. Sistem dengan pipa dosis saat ini merupakan

pilihan yang sangat tepat pada KCKT khususnya untuk analisis kuantitatif (Mulja,1995).



Gambar 2.4. Skema penyuntikan keluk. (a) posisi pada saat memuat sampel; dan (b) posisi pada saat menyuntik sampel.

(Sumber: Kealey and Haines, 2002 dalam Gandjar 2012)

c. Pompa

Pompa dalam KCKT dapat diartikan sebagai jantung pada manusia yang berfungsi untuk mengalirkan fase gerak cair melalui kolom. Terdapat dua tipe pompa yang digunakan, yaitu kinerja konstan (*constant pressure*) dan pemindahan konstan (*constant displacement*). Pemindahan konstan dapat dibagi menjadi dua, yaitu pompa *reciprocating* dan pompa *syringe*. Pada pompa *reciprocating* menghasilkan suatu aliran yang berdenyut teratur. Sedangkan pada pompa *syringe* memberikan aliran yang tidak berdenyut, tetapi reservoirnya terbatas (Putra, 2004).

d. Kolom (*column*)

Kolom merupakan jantung dari KCKT sebab kunci keberhasilan analisis sangat bergantung kepada efisiensi kolom sebagai alat untuk memisahkan senyawa dalam campuran yang kompleks.

Perbedaan jenis kolom pada KCKT adalah :

1. Kromatografi Fase Normal

Kromatografi dengan kolom konvensional yang fase diamnya "normal" bersifat polar, misalnya silika gel, sedangkan fase geraknya bersifat polar.

2. Kromatografi Fase Terbalik

Kromatografi dengan kolom yang fase diamnya bersifat non polar, sedangkan fase geraknya bersifat polar, kebalikan dari fase normal. Untuk mendapatkan fase yang non polar silika gel direaksikan dengan klorosilan Cl-Si(R)_n . Fase diam yang non polar yang banyak dipakai adalah jenis C18, C8, dan C2 (Mulja, 1995).

e. Detektor

Suatu detektor dibutuhkan untuk mendeteksi adanya komponen sampel di dalam kolom (analisis kualitatif) dan menghitung kadarnya (analisis kuantitatif) (Putra, 2004). Ada beberapa detektor yang digunakan pada KCKT, misalnya detektor spektrofotometri UV-Vis. Detektor ini didasarkan pada adanya penyerapan radiasi ultraviolet (UV) dan sinar tampak. Selain

detektor UV-Vis adapula detektor-detektor lain yang digunakan pada metode KCKT ini, misalnya detektor Fluorometer, detektor Ionisasi Nyala, detektor Elektrokimia, detektor Spektrofotometer Massa, detektor Refraksi Indeks, detektor Reaksi Kimia, dan detektor *Photodiode-Array* (PDA) (Putra, 2004).

f. Rekorder

Hasil pembacaan dari detektor kemudian diolah oleh suatu prosesor dan dikirim ke perekam lalu perekam akan membuat suatu tampilan. Dalam kromatografi tampilan ini disebut kromatogram (Rohman, 2007).

g. Waktu Retensi (tR)

Waktuambat atau waktu retensi (*retention time*) adalah selang waktu yang diperlukan oleh senyawa pada saat diinjeksikan sampai keluar dari kolom dan sinyalnya ditangkap oleh detektor. Waktu retensi dinyatakan dalam satuan waktu (menit) dan memberikan arti yang sangat penting dalam analisis kualitatif dengan KCKT (Mulja, 1995).

2.6 Validasi

Metode yang digunakan di laboratorium kimia analitik harus dievaluasi dan diuji untuk memastikan bahwa metode tersebut mampu menghasilkan data yang valid dan sesuai dengan tujuan, maka metode tersebut harus divalidasi (Riyanto, 2015). Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu,

berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya (Harmita, 2004).

Suatu metode analisis harus divalidasi untuk melakukan verifikasi bahwa parameter-parameter kinerjanya cukup mampu untuk mengatasi problem analisis, karenanya suatu metode harus divalidasi, ketika:

- a. Metode baru dikembangkan untuk mengatasi problem analisis tertentu
- b. Metode yang sudah baku direvisi untuk menyesuaikan perkembangan atau karena munculnya suatu problem yang mengarahkan bahwa metode baku tersebut harus direvisi.
- c. Penjaminan mutu yang mengindikasikan bahwa metode baku telah berubah seiring dengan berjalannya waktu
- d. Metode baku digunakan di laboratorium yang berbeda, dikerjakan oleh analis yang berbeda, atau dikerjakan dengan alat yang berbeda
- e. Untuk mendemonstrasikan kesetaraan antar 2 metode, seperti antara metode baru dan metode baku (Gandjar, 2012).

Sebelum melakukan analisis, seorang analis harus memastikan bahwa sistem dan prosedur yang digunakan harus mampu memberikan data yang dapat diterima. Hal ini dapat dilakukan dengan percobaan kesesuaian sistem yang didefinisikan sebagai serangkaian uji untuk menjamin bahwa metode tersebut dapat menghasilkan akurasi dan

presisi yang dapat diterima. Persyaratan-persyaratan kesesuaian sistem biasanya dilakukan setelah pengembangan metode dan validasi metode (Gandjar, 2012).

United States Pharmacopeia (USP) menentukan parameter-parameter yang dapat digunakan untuk menetapkan kesesuaian sistem sebelum analisis. Parameter-parameter yang digunakan meliputi: bilangan lempeng teori (N), faktor tailing, kapasitas (k' atau α) dan nilai standar deviasi relatif (RSD) tinggi puncak atau luas puncak dari 5 kali injeksi larutan baku pada dasarnya dapat diterima sebagai salah satu kriteria baku untuk pengujian komponen yang jumlahnya banyak (komponen mayor) jika nilai $RSD \leq 1\%$ untuk 5 kali injeksi. Sementara untuk senyawa-senyawa dengan kadar sekelumit, nilai RSD dapat diterima jika antara 5-15% (Gandjar, 2012).

Beberapa parameter analisis yang harus dipertimbangkan dalam validasi metode analisis diuraikan dan didefinisikan sebagaimana cara penentuannya antara lain:

1. Linieritas

Linieritas merupakan kemampuan suatu metode untuk memperoleh hasil-hasil uji yang secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan.

2. Batas Deteksi (*limit of detection*, LoD)

Batas deteksi didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu

dapat dikuantifikasi. LoD merupakan batas uji yang secara spesifik menyatakan apakah analit di atas atau di bawah nilai tertentu.

3. Batas Kuantifikasi (*limit of quantification*, LoQ)

Batas kuantifikasi didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode yang digunakan.

4. Spesifisitas

Spesifisitas adalah kemampuan untuk mengukur analit yang dituju secara tepat dan spesifik dengan adanya komponen-komponen lain dalam matriks sampel seperti ketidakmurnian, produk degradasi, dan komponen matriks (Gandjar, 2012).

5. Ketepatan (akurasi)

Akurasi merupakan ketelitian metode analisis atau kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima baik nilai konvensi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. Akurasi diukur sebagai banyaknya analit yang diperoleh kembali pada suatu pengukuran dengan melakukan *spiking* pada suatu sampel.

6. Presisi

Presisi merupakan ukuran keterulangan metode analisis dan biasanya diekspresikan sebagai simpangan baku relatif dari sejumlah sampel yang berbeda signifikan secara statistik.

2.7 Penetapan kadar

Penetapan kadar teofilin menurut Farmakope Indonesia edisi V dan USP XXXII (2009) tablet teofilin kadarnya ditentukan secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi menggunakan kolom ODS (4,6 mm x 30 cm) dengan fase gerak campuran asetonitril dan air (7:3), volume penyuntikan antara 5 µl dan 20 µl. Deteksi dilakukan pada panjang gelombang 270 nm (Verawati, 2007). Penetapan kadar efedrin hidroklorida menurut Farmakope Indonesia edisi V yaitu dengan cara titrasi bebas air menggunakan asam perkolat 0,1 N LV (Depkes RI, 2014).

2.8 Definisi Operasional

Table 2.1 Definisi Operasional

No	Nama Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Linearitas	Kemampuan suatu metode untuk memperoleh hasil uji yang secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan (Rohman, 2014)	KCKT	Pengujian linearitas dengan cara mengukur luas area yang diperoleh diplotkan dengan konsentrasi analit dan dihitung nilai r.	Satuan hasil ukur linearitas dinyatakan dalam nilai r	Rasio
2	Batas Deteksi	Jumlah terkecil dalam sampel yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blangko (Harmita, 2004).	KCKT	Pengujian batas deteksi dengan cara mengukur konsentrasi yang diinjeksikan pada rasio sinyal terhadap derau (<i>signal to</i>	Satuan hasil ukur batas deteksi dinyatakan dalam	Rasio

				<i>noise ratio</i>) yang dibagi dengan luas area yang diperoleh.	bpj	
3	Batas Kuantitasi	Kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria akurasi dan presisi (Harmita, 2004).	KCKT	Pengujian batas kuantitasi dengan cara mengukur konsentrasi yang diinjeksikan pada rasio sinyal terhadap derau (<i>signal to noise ratio</i>) yang dibagi dengan luas area yang diperoleh.	Satuan hasil ukur batas kuantitasi dinyatakan dalam bpj	Rasio
4	Spesifitas	Kemampuan yang hanya mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel (Harmita, 2004).	KCKT	Pengujian spesifitas dengan cara membandingkan hasil sampel yang mengandung cemaran, hasil urai, senyawa sejenis, senyawa asing lainnya atau pembawa plasebo dengan hasil analisis sampel tanpa	Satuan hasil ukur spesifitas dinyatakan dalam Rs.	Rasio

				penambahan bahan-bahan.		
5	Akurasi	Ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit sebenarnya (harmita, 2004).	KCK T	Pengujian akurasi dengan cara konsentrasi analit yang didapat dibagi dengan konsentrasi analit yang seharusnya.	Satuan hasil ukur akurasi dinyatakan dalam %.	Ratio
6	Presisi	Ukuran keterulangan analisis (Rohman, 2014).	KCK T	Pengujian presisi dengan cara luas area yang diperoleh dirata-ratakan dan dihitung nilai RSD	Satuan hasil ukur presisi dinyatakan dalam %.	Ratio