

# **BAB I**

## **TINJAUAN PUSTAKA**

### **I.1 Jamu**

Berdasarkan Permenkes No. 007 tahun 2012 yang dimaksud obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat. Merujuk pada Permenkes RI Nomor 949/Menkes/Per/ VI/2000 cara pembuatan serta jenis klaim penggunaan dan tingkat pembuktian khasiat, Obat Bahan Alam Indonesia dikelompokkan menjadi tiga yakni jamu, Obat Herbal Terstandar, dan Fitofarmaka.

Jamu merupakan ramuan yang diperoleh dari bahan alam (tumbuhan dan hewan) yang digunakan secara turun temurun. Obat herbal terstandar adalah obat yang telah dilakukan standarisasi dan telah dilakukan uji pra klinik. Fitofarmaka adalah adalah obat herbal yang telah dilakukan uji klinik secara lengkap. Fitofarmaka dapat digunakan dalam pelayanan kesehatan formal karena memiliki dukungan data ilmiah yang kuat berdasarkan uji klinik yang lengkap dan mengikuti prinsip-prinsip uji klinik yang baik (Martha, 2007).

## **I.2 Analgesik – Antipiretik, Anti-inflamasi Nonsteroid**

Obat analgesik antipiretik serta obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) merupakan salah satu kelompok obat yang banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa resep dari dokter. Obat-obat ini merupakan suatu kelompok obat yang heterogen secara kimia. Walaupun demikian, obat-obat ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Prototip obat ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini sering disebut juga sebagai obat mirip aspirin (*aspirin-like drugs*) (FK UI, 2012).

### **I.2.1 Mekanisme kerja AINS**

Mekanisme kerja berhubungan dengan sistem biosintesis prostaglandin (PG) mulai dilaporkan pada tahun 1971 oleh Vane dkk, yang memperlihatkan secara *in vitro* bahwa dosis rendah aspirin dan indometasin menghambat produksi enzim PG. Penelitian lanjutan telah membuktikan bahwa produksi PG akan meningkat bilamana sel mengalami kerusakan. Selain itu, obat AINS secara umum tidak menghambat sintesis leukotrien, malah pada beberapa orang sintesis meningkat dan dikaitkan dengan reaksi hipersensitivitas (FK UI, 2012)

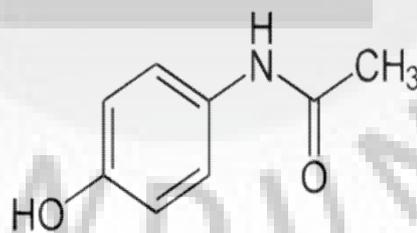
Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PPG<sub>2</sub> terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda (Katzung, 2012)

### I.2.2 Efek Samping AINS

Selain menimbulkan efek terapi yang sama, AINS juga memiliki efek samping serupa, karena didasari oleh hambatan pada biosintesis PG. Secara umum, AINS menyebabkan efek samping pada 3 sistem organ yaitu saluran cerna, ginjal, dan hati. Klinis sering lupa bahwa AINS dapat menyebabkan kerusakan hati. Efek samping terutama meningkat pada pasien usia lanjut.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah induksi tukak peptik (tukak duodenum dan tukak lambung) yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna.

### I.3 Parasetamol



**Gambar I.1** Struktur kimia parasetamol

Parasetamol atau nama lainnya *N-asetil-4-aminofenol*, memiliki rumus kimia  $C_8H_9NO_2$  dengan bobot molekul 151,16 g/mol. Parasetamol berbentuk hablur atau serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit, memiliki Kelarutan kelarutan dalam 70 bagian air, dalam 7 bagian etanol (95%) P, dalam 13 bagian aseton P, dalam 40 bagian gliserol P, dan dalam 9 bagian propilenglikol P;

larut dalam larutan alkali hidroksida, dan suhu lebur 169-172°C (Depkes RI, 1995).

Asetaminofen (parasetamol) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal dengan nama parasetamol, dan tersedia sebagai obat bebas. Walau demikian, laporan kerusakan fatal hepar akibat takar lajak akut perlu diperhatikan. Tetapi perlu diperhatikan pemakai maupun dokter bahwa efek anti-inflamasi parasetamol hampir tidak ada (FK UI, 2012).

### **I.3.1 Efek samping parasetamol**

Reaksi alergi terhadap derivat para-aminofenol jarang terjadi. Manifestasinya berupa eritema atau urtikaria dan gejala yang lebih berat berupa demam dan lesi pada mukosa.

Efek samping lain adalah ketika mencapai dosis toksik akan menimbulkan nekrosis hati. Nekrosis tubuli renalis serta koma hipoglikemik dapat juga terjadi. Hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) parasetamol (FK UI, 2012).

## **I.4 Metode analisis kimia**

Metode Analisis Identifikasi BKO Dalam Jamu (MA PPOM No. 34/OT/93) yang digunakan untuk pengujian rutin di Laboratorium Obat

Tradisional PPOMN, verifikasi metode dilakukan dengan menggunakan sampel yang telah diuji dan memberikan hasil negatif (tidak mengandung BKO). Dilakukan uji spesifisitas dan penetapan batas deteksi secara kromatografi lapis tipis (KLT), spektrofotometri UV dan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Pada uji spesifisitas ditambahkan baku pembanding lain yang mempunyai kemiripan sifat fisika, kimia dan efek farmakologi dengan BKO yang diuji.

Pada metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT), fase diam Silika Gel 60 F254 (E.Merck) dan fase gerak kloroform : aseton : amonium hidroksida 25% (8 : 2 : 0,1) dengan panjang gelombang 260 nm. Untuk KCKT digunakan fase gerak aquabidest:metanol (1: 3).

Teknik analisa kimia semakin lama semakin berkembang. Metode analisa yang telah dikembangkan secara kualitatif yaitu test strip.

### **I.5 Alat uji carik**

Test strip merupakan alat pendeteksi sederhana untuk menentukan perubahan patologis dalam analisis standar. Penggunaan test strip sangat mudah cukup meneteskan atau mencelupkan sampel pada permukaan strip dan dengan sendirinya akan terjadi reaksi antara strip yang berisi pereaksi spesifik dengan sampel yang ditetaskan. Reaksi antara pereaksi spesifik dengan sampel akan menunjukkan perubahan warna yang spesifik, salah satu contoh merk test strip yaitu Merckoquant® yang memberikan perubahan warna spesifik, seperti yang diperlihatkan pada gambar **I.2**.



**Gambar I.2** Cara penggunaan alat uji carik<sup>1</sup>

Alat pendeteksi dalam bentuk test strip yang telah banyak berkembang saat ini menggunakan antibodi yang biasa dikenal dengan teknik *immunoassay*. Tes tersebut didasarkan atas kemampuan untuk mengikat antibodi dengan selektif untuk satu atau sekelompok molekul. Identifikasi suatu senyawa dalam test tersebut memanfaatkan bantuan antigen (Lee, 2002).

Test strip memiliki beberapa kelebihan dibanding alat pendeteksi yang lain yaitu memberikan respon yang cepat sekitar 60 dan 120 detik setelah direaksikan dengan sampel, mudah dilakukan, hemat biaya dan waktu. Test strip biasanya terdiri dari beberapa strip atau pita yang terbuat dari membran yang di dalamnya sudah ada pereaksi spesifik. Berdasarkan tujuannya test strip ada 2 macam yaitu:

- a) Test strip uji kualitatif yang digunakan untuk mendeteksi apakah sampel yang diuji bereaksi positif atau bereaksi negative dengan pereaksi spesifik dalam strip.
- b) Test strip uji semikuantitatif, selain digunakan untuk mendeteksi adanya perubahan warna pada test strip, warna yang dihasilkan oleh strip sebanding dengan konsentrasi zat yang ada dalam sampel

## **I.6 Pereaksi spesifik**

<sup>1</sup> [www.merckmillipore.com](http://www.merckmillipore.com), diakses tanggal 21 Januari 2015, pukul 09.00

Pereaksi spesifik adalah pereaksi yang mampu menunjukkan perubahan warna spesifik apabila bereaksi dengan zat tertentu. apabila warna sudah terbentuk, artinya terjadi reaksi yang positif antara zat dengan pereaksi spesifiknya. Pereaksi spesifik tidak dapat bereaksi dengan semua zat, hal ini karena setiap zat memiliki pereaksi spesifik yang berbeda-beda dan warna yang dihasilkan juga berbeda.

### **I.6.1 Pereaksi $\text{FeCl}_3$**

Ferri klorida juga banyak digunakan untuk mengidentifikasi berbagai macam senyawa khususnya senyawa analgesik baik analgesik tipe narkotik maupun non narkotik golongan Anti-inflamasi nonsteroid (AINS). Misalnya penggunaan ferri klorida untuk identifikasi parasetamol membentuk kompleks berwarna biru violet (Depkes RI, 1979). Roy et al, 1997 juga menyatakan bahwa strip yang dibuat dari proses impregnasi larutan besi (III) klorida pada sebuah kertas saring mampu digunakan untuk analisa kualitatif parasetamol. Metoda tersebut lebih murah dan tidak perlu menggunakan pelarut pengembang berbahaya seperti halnya uji kualitatif dengan metoda KLT.

Pereaksi  $\text{FeCl}_3$  dibuat dari campuran  $\text{FeCl}_3$  dengan  $\text{H}_2\text{O}$  (air) yang dibuat dalam jumlah 100 mL. Berikut ini deskripsi mengenai  $\text{FeCl}_3$ :

*Ferri Chlorida*

Rumus Kimia :  $\text{FeCl}_3$

Berat molekul : 162,21 gram/mol

Kelarutan : Larut di dalam air dingin

Pemerian : hablur biru; tidak berasa; tidak berbau

Stabilitas : besi (III) klorida relatif stabil

Titik leleh : 306°C (582,8°F)

pH larutan 1% : 2 (Asam)<sup>2</sup>

### **I.6.2 Pereaksi Ferri amonium sulfat**

Pereaksi yang dapat digunakan untuk menganalisis secara kualitatif berikutnya adalah pereaksi ferri amonium sulfat ( $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$ ), dengan pelarut aquadest hingga 100 mL, dan dibuat dengan berbagai variasi massa Berikut ini adalah deskripsi tentang ferri amonium sulfat

*Ferri amonium sulfat*

Rumus Kimia :  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$

Berat molekul : 482,19 gram/mol

Kelarutan : 1240 g/L air (25°C)

Pemerian : hablur berwarna keabu-abuan; berbau; tidak berasa.

Stabilitas : besi (III) klorida relatif stabil pada suhu kamar

Titik leleh : 306°C (582,8°F)

pH larutan 1% : 2,5 (Asam)<sup>3</sup>

### **1.6.3 Pereaksi Metil Merah**

Metil merah merupakan indikator asam basa yang dapat digunakan sebagai pereaksi untuk identifikasi obat. Penggunaan metil merah didasari atas sifatnya sebagai mediator transfer elektron dalam proses oksidasi. Perubahan warna dikarenakan adanya perubahan nilai pH yang mengubah struktur indikator.

<sup>2</sup> [www.sciencelab.com](http://www.sciencelab.com), diakses tanggal 21 Januari 2015, pukul 09.00

<sup>3</sup> [www.across.com](http://www.across.com), diakses tanggal 21 Januari 2015, pukul 09.00

Rentang pH terjadinya perubahan warna metil merah berkisar antara 4,2 – 6,2 yakni merah ke kuning (Day & Underwood, 2002).

Metil Merah (*Methyl Red*)

Rumus Kimia :  $C_{15}H_{15}N_3O_2$

Sinonim : *Acid Red 2; 2[4(Dimethylamino)phenylazo]benzoic acid.*

Berat molekul : 269,3

Kelarutan : tidak tersedia

Pemerian : serbuk, berwarna merah gelap

Stabilitas : stabil pada suhu dan tekanan kamar; inkompatibel dengan oksidator kuat.

Titik leleh : 178-182°C<sup>4</sup>

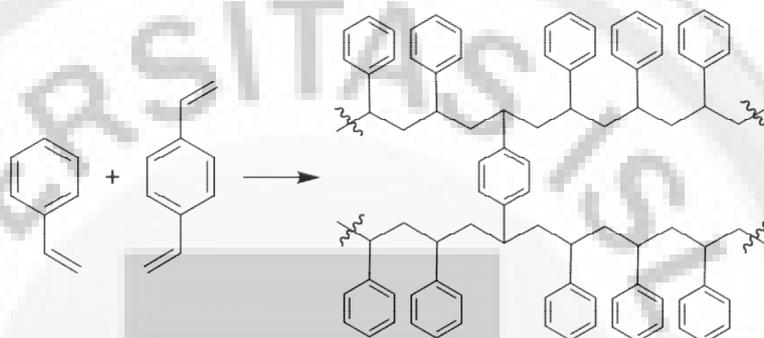
### I.7 Polistiren Divinil Benzen (PSDVB)

Polistiren divinilbenzen (PSDVB) merupakan polimer sintetik yang terdiri dari matriks berupa polistiren dan divinilbenzen sebagai pengikat silangnya. PSDVB memiliki selektivitas/afinitas terhadap jenis kation/anion berbeda, memiliki stabilitas yang tinggi pada kondisi berbagai pH, tahan terhadap suhu tinggi, cukup baik pada tekanan tinggi serta memiliki laju pertukaran yang cepat. Ukuran partikel polimer PSDVB bervariasi mulai dari 2,6 $\mu$ m sampai 25,1 $\mu$ m (Billmeyer, 1984).

Jenis polistiren divinilbenzen yang digunakan pada penelitian ini yaitu Amberlite XAD-4 yang memiliki sifat sangat hidrofobik dan tidak memiliki kapasitas pertukaran ion. Interaksi hidrofobik memungkinkan adanya interaksi  $\pi$ -

<sup>4</sup> [www.across.com](http://www.across.com), diakses tanggal 1 Juni 2015, pukul 22.14

$\pi$  dengan gugus aromatik dari analit. Selain itu karena sifatnya yang hidrofobik juga menjadikan PSDVB dapat meretensi ion logam berat dengan penambahan suatu ligan sebagai pengkhelat. Ligan yang dapat digunakan adalah ligan inorganik atau ligan organik. Akan tetapi lebih disarankan penggunaan ligan organik.



**Gambar I.3** Reaksi pembentukan PSDVB<sup>5</sup>

## I.8. Immobilisasi pereaksi ke dalam polimer

Immobilisasi adalah memasukkan/ memerangkap pereaksi sensitif pada suatu material/matriks pembawa sinyal. Pemakaian istilah immobilisasi dikarenakan pereaksi yang digunakan adalah pereaksi yang tidak bergerak aktif. Beragam teknik immobilisasi telah dikenal diantaranya: impregnasi, adsorpsi, entrapment, mikroenkapsulasi, *cross-linking*, dan ikatan kovalen (Kuswandi, 2001).

### I.8.1. Adsorpsi

Teknik immobilisasi adsorpsi ini sangat sederhana dengan persiapan yang sangat sederhana (Eggins, 1997). Interaksi yang terjadi antara pereaksi dengan

<sup>5</sup> [www.digilib.itb.ac.id](http://www.digilib.itb.ac.id), diakses tanggal 21 Januari 2015, pukul 09.00

membran sangat lemah. Interaksi itu berupa gaya Van der Waals atau ikatan ionik (Kunin, 1991). Zat yang mengadsorpsi disebut adsorben, sedangkan zat yang teradsorpsi disebut adsorbat (Suwandari, 2004).

Faktor yang mempengaruhi besar kecilnya peristiwa adsorpsi pada umumnya yakni jenis adsorben, jenis zat yang diadsorpsi, konsentrasi, luas permukaan, suhu, dan tekanan. Adsorben yang memiliki permukaan yang luas, maka adsorpsinya juga akan semakin besar. Sifat adsorpsi pada permukaan zat padat sangat aktif dan sangat selektif, artinya pada percampuran zat hanya satu komponen yang diadsorpsi oleh zat padat tertentu. Makin besar konsentrasi, suhu dan tekanan maka akan semakin besar pula adsorpsinya dan selanjutnya berhenti setelah seluruh bidang muka adsorben tertutup (Alloway, 1995).

#### **I.8.2. Penjerapan (*Entrapment*)**

Teknik immobilisasi entrapment merupakan teknik immobilisasi dimana pereaksi dijerap dalam sebuah matriks polimer (Kuswandi, 2001). Pada metode ini, pereaksi diperangkap di dalam sel-sel membran, sehingga proses preparasi membutuhkan teknik yang sangat spesifik.

Penambahan *plastizer* akan menghasilkan ikatan silang pada polimer yang digunakan. Ikatan silang yang terbentuk akan mengakibatkan terbentuknya ruang kosong dalam rantai polimer yang membatasi bagian rantai hingga terfasilitasi, dan menambah kelenturan polimer (Chaplin, 2004).

Kelemahan dari teknik ini yaitu adanya hambatan difusi analit sehingga reaksi berjalan lambat dan berpengaruh pada waktu respon sensor dan juga

menghambat aktivitas material karena adanya ikatan silang dengan polimernya (Eggins, 1997).

### **I.8.3. Mikroenkapsulasi**

Mikroenkapsulasi adalah metode immobilisasi dimana pereaksi material diperangkap ke dalam membran inert yang selanjutnya dilekatkan pada transduser. Membran dapat melindungi pereaksi sehingga menghasilkan sensor yang tahan terhadap perubahan pH, temperatur, *ionic strength*, dan secara tidak langsung membran memiliki ukuran pori-pori yang relatif kecil sehingga hanya dapat dilewati oleh molekul yang berukuran kecil gas dan ion (Eggins, 1997).

Keuntungan metode ini adalah pereaksi yang terperangkap dalam membran berada dalam keadaan terkontak langsung dengan transduser, mudah dipreparasi, mudah dirawat, stabil dan tidak mudah terdegradasi, serta mudah dikembangkan. Membran yang sering digunakan adalah selulosa asetat, polikarbonat, kolagen politetrafluoroetilen (teflon), nafion, dan poliuretas (Eggins, 1997).

### **I.8.4. Cross-Linking**

Teknik immobilisasi *cross-linking* merupakan teknik dimana pereaksi diikat secara kimia dengan membran atau bahan pendukung padat lainnya. Senyawa dengan dua gugus fungsi (*bifunctional reagent*) dapat mengikat sisi bioaktif molekul dan membran atau bahan pendukung lainnya. Kekurangan dari teknik ini adanya kerusakan pada spesifikan pereaksi, hasil ikatan merupakan senyawa yang sangat rigid, dan adanya limit difusi (Eggins, 1997).

### **I.8.5. Ikatan Kovalen**

Immobilisasi dengan teknik ikatan kovalen merupakan teknik terbentuknya ikatan antara gugus fungsi material pada matriks pendukungnya. Teknik ini memerlukan kondisi yang dapat dikontrol seperti pada temperatur rendah, memiliki kekuatan ionik yang kecil dan pH netral. Kelebihan dari teknik ini adalah ikatan yang terjadi sangat kuat sehingga tidak terjadi pelepasan material pada matriksnya (Eggins, 1997). Ikatan kovalen secara praktis adalah mengikat pereaksi dengan ikatan kovalen baik secara langsung dengan serat optik atau pada matriks pendukung padatan (Kuswandi, 2001).