

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Peracikan obat merupakan penggabungan, pencampuran atau perubahan suatu obat yang dibuat sesuai dengan resep dokter untuk memberikan dan menyediakan obat sesuai dengan kondisi yang dialami pasien (Mullarkey, 2009). penelitian Giam et al (2012) menunjukkan data resep racikan di Amerika terdapat sekitar 1% dari 30 juta resep dan di Australia sekitar 250 juta resep racikan setiap tahunnya. Di Indonesia sendiri belum ada data pasti mengenai prevalensi pereseapan racikan tersebut sehingga sulit untuk menggambarkan jumlah pereseapan di Indonesia (Letlora, 2014) Penelitian di Surabaya pada apotek X menunjukkan bahwa sebagian besar dokter umum dan spesialis masih meresepkan kapsul racikan terdapat 39,71% resep yang mengandung racikan kapsul (Andriani dkk, 2014). Menurut Juniarta (2015) menyatakan terdapat 4,09% pereseapan racikan di instalasi rawat jalan RSUD kabupaten Magelang pada periode desember 2013.

Spironolakton dan furosemide merupakan obat dengan golongan yang sama yaitu diuretik tetapi memiliki kelompok yang berbeda. Terapi diuretik secara efektif, banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi, furosemide dikelaskan sebagai diuretik loop atau diuretik ampuh yang digunakan dalam pengobatan keadaan oedematosa yang berhubungan dengan jantung, ginjal dan gagal hati maupun pengobatan hipertensi (shoosanglertwijita et al, 2011) sedangkan spironolakton adalah diuretik hemat kalium digunakan untuk mengobati gagal

jantung, penyakit hati dan hipertensi renin rendah (Reddy et al, 2013) Kombinasi furosemide dan spironolakton sangat berguna dalam pengobatan gagal jantung dengan tujuan mencegah terjadinya hypokalemia karena penggunaan furosemide dalam bentuk sediaan gabungan. Kombinasi spironolakton dan furosemide tidak hanya aman, namun memiliki efek samping rendah (Reddy et al, 2013).

Penelitian pendahuluan kami di RSUD Kelet Jepara diketahui total resep racikan poli penyakit dalam periode Agustus 2017. Resep racikan yang paling sering diberikan pada geriatrik adalah kombinasi spironolakton dan furosemid. Racikan dibuat dalam sediaan kapsul dengan waktu terapi 14 hari. Menurut Lestari (2012) pasien yang menggunakan sediaan racikan disimpan dalam waktu yang lama, hal ini sangat berpengaruh terhadap masalah kestabilan fisik, kimia, cemaran mikroba, interaksi obat dan berpengaruh terhadap keamanan.

Stabilitas dalam sediaan serbuk terbagi (puyer) selama penyimpanan 28 hari terjadi penurunan kadar yang terkandung dalam sediaan puyer (Pramitha et al 2014). Menurut Sari et al (2012) menyatakan penyimpanan sediaan pulveres selama 1 bulan tidak mempengaruhi perubahan fisik sampel, tetapi mengalami penurunan kadar yang diikuti dengan semakin lamanya penyimpanan.

Menurut Wiedyaningsih (2004) tablet yang digerus menjadi serbuk banyak menimbulkan permasalahan. Adapun masalah yang terkait obat racikan antara lain: stabilitas obat tertentu kemungkinan akan menurun bila mengalami perubahan bentuk dari aslinya seperti digerus, dapat meningkatkan terjadinya toksisitas, waktu penyediaan lama, efektivitas kemungkinan berkurang, tidak

dapat dibuat dengan tingkat higienis yang tinggi, dokter dalam menulis resep sering kurang mengetahui adanya obat yang sulit dibuat serbuk terbagi (Setiabudi, 2011)

Bedasarkan latar belakang diatas tentang stabilitas sediaan farmasi maka dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh lama penyimpanan sediaan racikan kapsul terhadap stabilitas fisika melihat perubahan sediaan secara organoleptis (meliputi bau, warna, rasa) dan stabilitas kimia dengan penentuan kadar obat spironolakton dan furosemide dalam sediaan racikan kapsul selama 14 hari.

B. Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh lama penyimpanan terhadap stabilitas fisika kimia dalam sediaan racikan kapsul yang mengandung spironolakton dan furosemide?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui Pengaruh lama penyimpanan terhadap Stabilitas Fisika Kimia dalam Sediaan Racikan Kapsul yang mengandung Spironolakton dan Furosemid.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan informasi dalam meresepkan obat racikan untuk pasien dan memberikan informasi keilmuan sebagai kajian ilmiah untuk dasar ilmu penelitian lebih lanjut terhadap peresepan obat racikan.

E. Tinjauan Pustaka

1. Sediaan racikan kapsul

Menurut Thompson obat racikan ialah obat yang dibuat dengan cara mengkombinasikan, mencampur atau mengubah bahan-bahan obat untuk menciptakan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan individu pasien (Nuddin, 2013) obat racikan juga sering disebut sebagai obat *off-lable* dimana obat *off-lable* ini adalah obat yang penggunaannya di luar indikasi yang telah diregistrasi oleh pemiliknya (pabrik farmasi) dan atas tanggung jawab dokter yang meresepkan (Tjay dan Rahardja, 2007). Sediaan racikan dibuat dengan menghancurkan satu atau lebih sediaan tablet menjadi serbuk terbagi (Nuddin, 2013)

Dragee merupakan bentuk sediaan tablet bersalut gula, bersama-sama obat lainnya seperti tablet dijadikan puyer. Hal ini mengalami kesulitan karena dragee tidak dapat digerus menjadi lembut dan masih berbentuk partikel-partikel kasar dan tidak dapat homogeny dengan demikian ukuran dosis dapat menjadi tidak tepat. Demikian pula pada tablet dan dragee dijadikan bentuk kapsul juga tidak dapat karena dragee mengandung gula yang hygrokopis, sehingga bentuk kapsul yang diinginkan akan cepat menjadi lunak (Wiedyaningsih, 2004)

Kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut, umumnya cangkang terbuat dari gelatin. Dalam praktek pelayanan resep di apotek, kapsul cangkang keras dapat diisi

dengan tangan dengan tujuan untuk memberikan kebebasan bagi penulis resep untuk memilih obat tunggal atau kombinasi dengan dosis tepat yang paling baik bagi setiap pasien (Depkes RI, 1995) sedangkan serbuk terbagi adalah serbuk yang dibagi dalam bobot yang kurang lebih sama, dibungkus dengan kertas perkamen atau bahan pengemas lain yang cocok (Anief, 2003).

Proses pembuatan sediaan racikan terdiri dari penimbangan bahan, penggerusan dan pencampuran (Nuddin, 2013) sedangkan proses pengisian kapsul diawali dengan meletakkan serbuk obat di atas kertas perkamen. Serbuk kemudian diratakan dengan spatula hingga ketebalan lapisan serbuk tidak lebih dari sepertiga panjang kapsul yang akan diisi. Tutup cangkang kapsul dibuka dan dipegang dengan tangan kiri. Pengisian kapsul dilakukan dengan menekan badan kapsul berulang kali di atas serbuk. Badan kapsul ditutup dengan tutup cangkang kapsul kemudian kapsul ditimbang (Hadirani, 2009).

2. Permasalahan obat racikan

Penggunaan obat yang tidak rasional merupakan masalah yang cukup serius dalam pelayanan kesehatan oleh karena itu kemungkinan dampak bisa menjadi sangat luas. suatu pengobatan dikatakan rasional bila memenuhi beberapa kriteria berikut : ketepatan indikasi, ketepatan pemilihan obat, ketepatan cara pemakaian obat, ketepatan penilaian terhadap kondisi pasien (Wiedyaningsih, 2004)

Efek samping atau bahkan toksitas dapat terjadi bila melakukan penggerusan atau perubahan bentuk sediaan suatu obat penggerusan obat yang disalut enteric akan merusak obat yang semestinya dijaga agar obat tidak mengiritasi lambung. Penggerusan obat yang berefek carsinogenic dapat menyebabkan terkontaminasi udara karena pecahnya partikel obat yang akan berakibat bagi pekerja kesehatan (Wiedyaningsih, 2004)

Industri farmasi dalam membuat suatu bentuk sediaan obat mempunyai pertimbangan yang cukup matang. Namun seperti terlihat dalam suatu resep sering terjadi permintaan dari penulis resep untuk melakukan perubahan bentuk sediaan obat. Hal ini akan terjadi inefisiensi penggunaan formula yang baik dari suatu bentuk sediaan, disamping menghilangkan terhadap fungsi eksepian yang diharapkan (Wiedyaningsih, 2004).

Penelitian resep racikan di daerah kotamadya Yogyakarta diketahui bahwa resep racikan bentuk sediaan padat (serbuk/serbuk dibuat kapsul) merupakan bentuk sediaan yang paling sering ditulis. Permasalahan yang paling sering timbul (71%) adalah berbagai bentuk sediaan tablet. Penggerusan/peracikan yang menimbulkan masalah terjadi pada bentuk sediaan tablet salut (7%), kaplet (7,7%), dulcet (1,8%), chewable (3%), sediaan mengandung enzim (0,008%), dan sustained release (0,005%). Sehingga resep racikan yang menghendaki pembuatan sediaan obat berupa bentuk serbuk/pulveres, adalah yang paling dominan (71%) sedangkan lainnya adalah permintaan bentuk sediaan semi padat (21,8%) ataupun cair (7,2%) (Wiedyaningsih, 2004).

3. Spironolakton dan furosemide

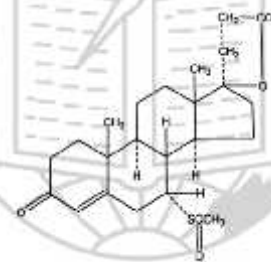
a. Spironolakton

Spironolakton merupakan antagonis aldosterone sehingga merupakan obat pilihan untuk hipertensi hiperaldosteronisme primer. Obat ini sangat berguna pada pasien dengan hiperurisemia, hypokalemia dan intoleransi glukosa (setiabudi, 2009)

Spironolakton sebagai penghambat aldosterone berumus steroid, mirip struktur hormone alamiah. Mulai kerjanya setelah 2-3 hari dan bertahan sampai beberapa hari pula setelah pengobatan dihentikan. Daya diuretisnya agak lemah maka terapi spironolakton digunakan dalam bentuk kombinasi dengan diuretik lainnya. Efek terapi kombinasi ini adalah adisi dan menceggha kehilangan kalium (Tjay dan rahardja, 2007) Akhir-akhir ini peneliti menemukan bahwa spironolakton pada gagal jantung berat dapat mengurangi resiko kematian sampai 30%.Spironolakton diekskresi melalui kemih dan tinja,memili $t^{1/2}$ dalam bentuk oral mencapai 2 jam sedangkan dalam bentuk injeksi ,memili $t^{1/2}$ mencapai 20 jam (Tjay dan Rahardja, 2007)

Spironolakton memiliki rumus molekul $C_{24}H_{32}O_4S$. Pemerian Spironolakton berupa serbuk hablur krem sampai coklat muda bau lemah stabil di udara. Spironolakton dapat larut dengan etil asetat dan etanol, mudah larut dalam benzene dan kloroform sukar larut dalam minyak dan tidak larut dalam air (Depkes RI, 2014)

Stabilitas spironolakton dapat disimpan pada suhu 30°C atau pada suhu ruangan, dibawah cahaya fluoresensi yang kuat disimpan selama 4 minggu terjadi stabilitas secara kimia mengalami degradasi kurang dari 5% sedangkan secara fisika tidak terjadi perubahan warna serta bau, stabilitas secara mikrobiologi dalam kategori baik karena bakteri dan jamur dalam batasan yang diterima Bakteri dan jamur dihitung dengan baik dalam batas yang dapat diterima (Martindale,1400) penyimpanan spironolakton dalam wadah tertutup baik. Identifikasi pada panjang gelombang serapan maksimum ± 238 nm perbedaan tidak lebih dari 3%. Struktur kimia spironolakton ditunjukkan oleh gambar 1(Depkes RI, 1995).



Gambar 1. Struktur senyawa Spironolakton (Depkes RI., 2014)

b. Furosemide

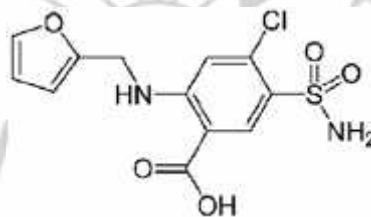
Furosemide atau asam 4 – kloro – N – Furfuril – 5 - sulfamoil antranilat masih tergolong derivat sulfonamid. Obat ini berpotensi sebagai diuretic loop atau biasa disebut diuretic kuat dengan cara menghambat penyerapan natrium dan klorida pada anggota tubuh bertitik di lengkungan Henle bagian menaik. Furosemid menyebabkan hilangnya air kencing, sodium (meningkatkan ekskresi fraksional natrium 20-25%)

kalium dan klorida hilangnya melalui urin sehingga kalsium, magnesium dan pH urin meningkat (Neonatal, 2017)

Furosemide diekskresi melalui kemih secara utuh sedangkan pada dosis tinggi melewati empedu. Furosemid memiliki $t^{1/2}$ mencapai 30 - 60 menit (Tjay dan Rahardja, 2007)

Furosemide memiliki rumus molekul $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$. Pemerian Furosemid berupa serbuk hablur putih sampai kuning tidak berbau. Spironolakton larut dalam etanol, mudah larut dalam aseton, sukar larut dalam eter, sangat sukar larut dalam etanol, sangat sukar larut dalam kloroform, tidak larut dalam air (Depkes RI, 1995)

Stabilitas Furosemid menunjukkan injeksi furosemide (10 mg / mL) pada 25% larutan albumin manusia stabil selama 48 jam pada suhu kamar saat terlindungi dari cahaya dan 14 hari dibawah pendinginan tidak ditemukan bakteri atau pertumbuhan jamur (Martindale, 1992)



Gambar 2. Struktur senyawa furosemid (Depkes RI., 2014).

4. Penyakit Hipertensi

Hipertensi dikenal secara luas sebagai penyakit kardiovaskular. Hipertensi merupakan suatu kelainan, suatu gejala dari gangguan pada ginjal sebagai peranan utama pada pengaturan tingginya tekanan darah

melalui system khusus yaitu system Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS). Bila volume darah yang mengalir melalui ginjal berkurang dan tekanan darah di gromelurus ginjal menurun, misalnya karena penyempitan arteri setempat maka ginjal dapat membentuk dan melepaskan enzim proteolitik renin. Bahwa didalam plasma renin menghidrolisis protein angiotensinogen (yang terbentuk didalam hati) menjadi angiotensin I (AT I) zat ini diubah oleh enzim ACE (Angiotensin converting enzyme) yang disintesis di paru-paru menjadi zat aktif angiotensin II (AT II). AT II ini berdaya vasokonstriktif kuat dan menstimulasi sekresi hormone aldosterone oleh ginjal dengan retensi garam dan air, Akibatnya volume darah dan tekanan darah naik (Tjay dan Rahardja, 2007) Hipertensi pada usia lanjut atau geriatri antara lain disebabkan oleh peningkatan dinding arteri, disfungsi endotel, penurunan reflex baroreseptor dan peningkatan sensitivitas natrium. selain itu dengan peningkatan usia terjadi penurunan dan adrenergik (Suprapti dkk, 2014)

Pengobatan dengan antihipertensi ditujukan hanya menghilangkan gejala tekanan darah tinggi dan tidak penyebabnya. Maka obat antihipertensi pada hakikatnya harus diminum seumur hidup, tetapi setelah beberapa waktu dosis pemeliharaan secara umumnya dapat diturunkan (Tjay dan Rahardja, 2007)

Terapi kombinasi antihipertensi yang berbeda diharapkan dapat meningkatkan efikasi melalui efek sinergis. selain itu adanya efek aditif

atau sinergis pada dosis yang lebih rendah dengan demikian dapat menetralkan atau menimalkan efek smping satu sama lain (suprapti dkk, 2014)

5. Stabilitas obat

Stabilitas didefinisikan sebagai ketahanan suatu produk sesuai dengan batas-batas tertentu selama periode penggunaan dan penyimpanan berdasarkan sifat dan karakteristik yang sama dengan dimilikinya pada saat dibuat. Banyak faktor yang mempengaruhi stabilitas dari sediaan farmasi seperti stabilitas bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dengan bahan tambahan, proses pembuatan bentuk sediaan kemas, cara pengemasan dan kondisi lingkungan selama pengiriman, penyimpanan, penanganan dan jarak waktu antara pembuatan dan penggunaan (*Troy et al.*,2006).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas antara lain faktor lingkungan seperti temperature, radiasi cahaya dan udara yang dapat mempercepat reaksi kimia. Demikian pula Faktor formulasi seperti ukuran partikel, pH,sifat dari air dan sifat pelarut yang dapat mempengaruhi stabilitas (*Troy et al.*,2006).

Tujuan pengujian stabilitas obat adalah untuk memerikan bukti bagaimana kualitas bahan obat atau produk obat berubah seiring dengan waktu oleh pengaruh berbagai faktor lingkungan,seperti temperature, kelembapan, cahaya dan lama penyimpanan. Uji stabilitas yang umum

dikenal yaitu stabilitas mikrobiologi, toksikologi, fisika dan kimia (Sinko.,2006)

6. Stabilitas fisika dan stabilitas kimia

a. Stabilitas Fisika

Stabilitas fisika adalah mengamati perubahan sifat fisika dari suatu produk yang tergantung waktu (periode penyimpanan). Contoh dari perubahan fisika antara lain: perubahan warna, perubahan rasa, perubahan bau, perubahan tekstur atau penampilan. Evaluasi dari uji stabilitas fisika antara lain: pemeriksaan organoleptis (Voight, 1995). Uji organoleptis dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kekhususan bau, rasa, bentuk dan warna sampel yang di uji (Depkes, 1979). Secara organoleptis sediaan farmasi yang disimpan pada temperature yang sesuai tidak boleh terjadi perubahan terhadap bentuk fisik yang dapat menyebabkan berkurangnya penampilan dan penerimaan pasien (Aci, 2005).

b. Stabilitas Kimia

Stabilitas kimia suatu obat adalah lamanya waktu suatu obat untuk mempertahankan integritas kimia dan potensinya seperti yang tercantum pada etiket dalam batas waktu yang ditentukan. Faktor yang mempengaruhi ketidakstabilan kimia antara lain suhu, kelembaban udara dan cahaya (Voigt., 1995)

Stabilitas sediaan farmasi merupakan salah satu kriteria yang terpenting untuk suatu hasil produksi yang baik. Ketidakstabilan

produk obat dapat mengakibatkan terjadinya penurunan sampai dengan hilangnya khasiat obat. Ketidakstabilan suatu sediaan farmasi dapat dideteksi melalui perubahan sifat kimia. Evaluasi dari uji stabilitas kimia antara lain : pengukuran kadar zat aktif, pengukuran pH dan keseragaman sediaan (Voigt., 1995)

Pengukuran kadar zat aktif menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) atau biasa juga disebut dengan HPLC merupakan teknik pemisahan yang diterima secara luas untuk analisis dan pemurnian senyawa tertentu dalam suatu sediaan farmasi (Gandjar dan Rohman, 2007).

7. KCKT

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi atau KCKT atau biasa disebut dengan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) HPLC (Gandjar dan Rohman, 2007). KCKT mampu menganalisis berbagai cuplikan secara kualitatif maupun kuantitatif, baik dalam komponen tunggal maupun campuran (Depkes RI, 1995) Metode KCKT merupakan metode yang sering digunakan untuk penetapan kadar senyawa obat baik dalam bentuk sediaan maupun dalam sampel hayati. Hal ini karena KCKT merupakan metode yang memiliki sensitifitas yang tinggi. KCKT merupakan teknik pemisahan yang diterima secara luas untuk analisis dan pemurnian senyawa tertentu dalam suatu sampel pada sejumlah bidang antara lain : farmasi, lingkungan, bioteknologi dan industri-industri makanan (Gandjar dan Rohman, 2007). Pada hakekatnya kromatografi

merupakan metode pemisahan dimana komponen yang akan dipisahkan terdistribusi diantara dua fase yang tidak saling bercampur yaitu fase diam dan fase gerak (Wellings, 2006)

Fase Diam berupa kolom modern dengan partikel kolom yang sangat kecil (ditempatkan dalam kolom tertutup) sedangkan fase gerak berupa cairan yang dialirkan kekolom menggunakan bantuan pompa dan terdapat detector yang sensitif (McMaster, 2007)

Kelebihan metode KCKT adalah mampu memisahkan molekul-molekul dari suatu campuran, resolusinya baik, kecepatan analisis dan kepekaannya tinggi, dapat dihindari terjadinya dekomposisi/ kerusakan bahan yang dianalisis, dapat dihindari terjadinya dekomposisi/ kerusakan bahan yang dianalisis, dapat digunakan bermacam-macam detektor, mudah melaksanakannya, kolom dapat digunakan kembali, mudah melakukan perolehan kembali, instrumennya memungkinkan untuk bekerja secara otomatis dan kuantitatif (Putra, 2004). Keterbatasan metode KCKT adalah jika sampelnya sangat kompleks, maka resolusi yang baik sulit diperoleh (Gandjar dan Rohman, 2007)

Instrumentasi KCKT pada dasarnya terdiri atas komponen pokok yaitu : wadah fase gerak, sistem penghantaran fase gerak, alat untuk memasukkan sampel, kolom, detektor, wadah penampungan buangan fase gerak, tabung penghubung dan computer atau integrator atau perekam (Gandjar dan Rohman, 2007).

a. Wadah fase gerak

Wadah fase gerak harus bersih dan lembam (*inert*). Wadah pelarut kosong ataupun labu laboratorium dapat digunakan sebagai wadah fase gerak. Wadah ini biasanya dapat menampung fase gerak antara 1 sampai 2 liter pelarut. Fase gerak sebelum digunakan harus dilakukan *degassing* (penghilangan gas) yang ada pada fase gerak, sebab adanya gas akan berkumpul dengan komponen lain terutama di pompa dan detector sehingga akan mengacaukan analisis. Adanya pengotor dalam reagen dapat menyebabkan gangguan pada system kromatografi. Adanya partikel yang kecil dapat terkumpul dalam kolom atau dalam tabung yang sempit, sehingga dapat mengakibatkan suatu kekosongan pada kolom atau tabung tersebut. Karenanya, fase gerak sebelum digunakan harus disaring terlebih dahulu untuk menghindari partikel-partikel kecil. (Gandjar dan Rohman, 2007)

b. Pompa

Pompa yang cocok digunakan untuk KCKT adalah pompa yang mempunyai syarat sebagaimana syarat wadah pelarut yakni : pompa harus inert terhadap fase gerak. Bahan yang umum dipakai untuk pompa adalah gelas, baja tahan karat, Teflon, dan batu nilam. Pompa yang digunakan sebaiknya mampu memberikan tekanan sampai 5000 psi dan mampu mengalirkan fase gerak dengan kecepatan alir 3 mL/ menit. Tujuan penggunaan pompa atau system penghantaran fase gerak adalah menjamin proses penghantaran fase

gerak berlangsung secara tepat, reproduibel, konstan, dan bebas dari gangguan. (Gandjar dan Rohman, 2007)

c. Injektor

Sampel –sampel cair dan larutan disuntikkan secara langsung kedalam fase gerak yang mengalir dibawah tekanan menuju kolom menggunakan alat penyuntik yang terbuat dari tembaga tahan karat dan kutup Teflon yang dilengkapi dengan keluk sampel (sample loop) internal atau eksternal. Pada saat pengisian sampel, sampel digelontor melewati keluk sampel dan kelebihanya dikeluarkan ke pembuang. Pada saat penyuntikan, katup diputar sehingga fase gerak mengalir melewati keluk sampel dan menggelontor sampel ke kolom. (Gandjar dan Rohman, 2007)

d. Kolom

Kolom merupakan bagian sangat terpenting dari kromatografi. Berhasil atau gagalnya suatu analisis tergantung pada pemilihan kolom dan kondisi percobaan yang sesuai. Kolom dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu kolom konvensional dan kolom mikrobor. Dalam prakteknya kolom mikrobor ini tidak setahan kolom konvensional dan kurang bermanfaat untuk analisis rutin (Gandjar dan Rohman, 2007)

e. Detektor

Suatu detector dibutuhkan untuk mendeteksi adanya komponen sampel di dalam kolom (analisis kualitatif) dan menghitung kadarnya (analisis kuantitatif) Detektor yang baik memiliki sensitifitas yang tinggi, gangguan (noise) yang rendah, kisar respons linier yang luas, dan memberi respons untuk semua tipe senyawa. Suatu kepekaan yang rendah terhadap aliran dan fluktuasi temperature sangat diinginkan, tetapi tidak selalu dapat diperoleh (Putra,2004)

f. Fase Gerak

Fase gerak atau eluen biasanya terdiri atas campuran pelarut yang dapat bercampur yang secara keseluruhan berperan dalam daya elusi dan resolusi. Daya elusi dan resolusi ini ditentukan oleh polaritas keseluruhan pelarut, polaritas fase diam, dan sifat komponen-komponen sampel. Untuk fase normal (fase diam lebih polar daripada fase gerak), kemampuan elusi meningkat dengan meningkatnya polaritas pelarut. Sementara untuk fase terbalik (fase diam kurang polar daripada fase gerak), kemampuan elusi menurun dengan meningkatnya polaritas pelarut (Gandjar dan Rohman, 2007) Komposisi dari pelarut atau fase gerak adalah salah satu dari variable yang mempengaruhi pemisahan. Terdapat variasi yang luasa dari fase gerak yang digunakan dalam KCKT, tetapi ada beberapa sifat-sifat yang diinginkan umumnya harus dipenuhi oleh semua fase gerak (Putra, 2004)

8. Validasi

Validasi adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya (Harmita, 2004) Metode uji yang berbeda membutuhkan validasi yang berbeda pula (Lister, 2005)

Uji validasi yang dilakukan berdasarkan prosedur yang telah ditetapkan terdiri dari lima uji validasi yaitu:

a. Presisi (Ketelitian)

Presisi merupakan ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual. Sesuai dengan ICH, presisi harus dilakukan pada tingkatan yang berbeda yaitu :keterulangan (*repeatability*),presisi antara (*intermediate precision*) dan ketertiruan (*reproducibility*).

- 1) Keterulangan yaitu ketepatan (*precision*) pada kondisi percobaan yang sama (berulang) baik orangnya, peralatannya, tempatnya, maupun waktunya.
- 2) Presisi antara yaitu ketepatan (*precision*) pada kondisi percobaan yang berbeda, baik orangnya, peralatannya, tempatnya, maupun waktunya.
- 3) Ketertiruan merujuk pada hasil-hasil dari laboratorium yang lain
(Gandjar Rohman, 2007)

Dokumentasi presisi seharusnya mencakup: simpangan baku, simpangan baku relative (RSD) atau koefisien variasi (CV) dan kisaran kepercayaan. Kriteria presisi diberikan jika metode memberikan simpangan baku relative atau koefisien variasi 2% (Harmita, 2004)

Uji Presisi dilakukan dengan menentukan parameter RSD (*Relatif Standar Deviasi*) dengan rumus sebagai berikut :

$$R = \frac{1 \times S}{X}$$

Keterangan :

X = Kadar rata-rata sampel

SD = Standar deviasi (gandjar dan rohman,2007)

b. Akurasi (Kecermatan)

Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan.

Menurut ICH merekomendasikan pengumpulan data dari 9 kali penetapan kadar dengan 3 konsentrasi yang berbeda (misal 3 konsentrasi dengan 3 kali replikasi). Perhitungan perolehan kembali dapat juga ditetapkan dengan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ perolehan kembali} = \frac{(C - C_c)}{C} \times 100$$

Keterangan :

C_f = konsentrasi total sampel yang diperoleh dari pengukuran

C_A = konsentrasi sampel sebenarnya

C_B = konsentrasi analit yang ditambahkan.

c. Batas Deteksi (*limit of detection*, LOD)

Batas deteksi didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi. Defenisi batas deteksi yang paling umum digunakan dalam kimia analisis adalah bahwa batas deteksi merupakan kadar analit yang memberikan respon sebesar resson blanko (Y_b) ditambah dengan 3 simpangan baku blanko ($3S_b$).

(Gandjar dan Rohman ,2007))

Metode penentuan batas deteksi (LOD) memiliki dua metode yaitu menggunakan instrument atau tidak. Pada analisis yang tidak menggunakan instrument batas tersebut ditentukan dengan mendeteksi analit dalam sampel pada pengenceran bertingkat. LOD seringkali diekpresikan sebagai suatu konsentrasi pada rasio signal terhadap derau (*signal to noise ratio*) biasanya rasionya 2 atau 3. Pada analisis instrument batas deteksi dapat dihitung dengan mengukur respon blanko beberapa kali lalu

dihitung simpangan baku respon blangko dan sampel dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$Q = \frac{k \times S}{s}$$

Keterangan :

Q = LOD

K = rasio batas deteksi adalah 3

S = Simpangan baku respon analitik dari blangko

SI = Arah garis linear (kepekaan arah) dari kurva antara respon terhadap konsentrasi = slope (nilai b pada persamaan garis $y = a + bx$).

d. 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 (Gandjar dan Rohman, 2007) Batas kuantitas merupakan parameter pada analisis renik dan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita, 2004)

LOQ juga diekspresikan sebagai konsentrasi rasio *signal to noise* 10:1 digunakan dalam menentukan LOQ sebagai aturan umum. LOQ merupakan suatu kompromi antara konsentrasi presisi dan akurasi yang dipersyaratkan. Jadi, ketika konsentrasi LOQ menurun maka presisi juga menurun, sedangkan jika presisi tinggi

maka konsentrasi LOQ lebih tinggi. Penentuan LOQ menurut ICH dapat digunakan dengan dua metode yaitu : (1) metode non instrument dan (2) metode perhitungan. Bahwa metode perhitungan didasarkan pada standar deviasi respon (SD) dan *slope* (S) atau dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$LOQ = 10 \times \frac{S}{S}$$

Keterangan :

SD = Standar deviasi

S = *slope*.

e. Linieritas

Linieritas merupakan kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proposional terhadap konsentrasi analit dalam sampel (Harmita, 2004) Linieritas suatu metode merupakan ukuran seberapa baik kurva kalibrasi yang menghubungkan antara respon (y) dengan konsentrasi (x). sebagai parameter adanya hubungan linier digunakan koefisien korelasi r pada analisis regresi linier $Y = a + bX$. Hubungan linier yang ideal dicapai jika nilai $b = 0$ dan $r =$ kurang dari 1. sedangkan nilai “a” menunjukkan kepekaan analisis instrument (Harmita, 2004).

F. Landasan Teori

Spironolakton dan furosemide merupakan obat golongan yang sama yaitu diuretic dengan kelompok yang berbeda, terapi penggunaan obat golongan diuretic salah satu pengobatan yang banyak digunakan untuk penderita hipertensi (Shoosanglertwijita et al, 2011) pengobatan spironolakton dan furosemide dalam bentuk kombinasi tidak hanya aman, namun memiliki efek samping rendah (Reddy et al, 2013). Tablet yang digerus menjadi serbuk banyak menimbulkan permasalahan (Wiedyaningsih, 2004) mengakibatkan °adanya permasalahan obat racikan seperti stabilitas obat tertentu kemungkinan akan menurun bila mengalami perubahan dari bentuk aslinya, toksisitas bisa jadi meningkat, waktu penyediaan lama (Setiabudi, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Waney (2014) melakukan penelitian tentang stabilitas tablet furosemide dengan tiga suhu penyimpanan yang berbeda dan pada waktu (0, 60, 120 dan 180 menit) peneliti menghasilkan semakin tinggi suhu penyimpanan semakin rendah stabilitas obat. Menurut Alexander (1997) formulasi suspensi dari tablet spironolakton yang digerus dapat stabil dalam jangka waktu 3 bulan dengan suhu penyimpanan 5°C, 30°C, 50°C dan 60°C.

Thaweethamcharoen et al (2014) pengujian stabilitas spironolakton suspensi, furosemide sirup, hydrocortiazid suspensi dengan kondisi penyimpanan pada suhu $5 \pm 3^\circ\text{C}$ selama 1 tahun, 2 bulan dan 1 bulan. Peneliti menunjukkan hasil sediaan tersebut dinyatakan masih stabil baik kestabilan secara fisika, kimia maupun mikrobiologi.

G. Hipotesis

Lama penyimpanan selama 14 hari pada suhu ruang tidak mempengaruhi stabilitas fisika kimia pada spironolakton dan furosemide dalam sediaan racikan kapsul artinya sediaan masih stabil.

