

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

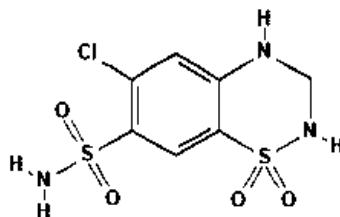
#### A. Hipertensi

Hipertensi adalah suatu kondisi di mana tekanan darah melebihi batas normal, dengan tekanan sistolik lebih besar dari 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih besar dari 90 mmHg (Rumi & M Radi, 2020). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendefinisikan tekanan darah normal sebagai 140/90 mmHg. Untuk individu berusia 18 tahun ke atas, dianjurkan untuk menjaga tekanan darah di bawah 140/90 mmHg, dengan kisaran ideal kurang dari 130/85 mmHg (Tarigan et al, 2018).

Hipertensi tidak dapat secara pasti dikaitkan dengan serangkaian faktor tertentu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat berbagai faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya hipertensi di Indonesia. Faktor-faktor tersebut antara lain usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi dalam keluarga, tingkat pendidikan, pekerjaan, tempat tinggal, kebiasaan makan, pilihan gaya hidup, rendahnya aktivitas fisik, serta perilaku merokok dan konsumsi alkohol (Dewati et al, 2023).

#### B. *Hydrochlorothiazide*

##### 1. Definisi



Gambar 2. 1 Struktur Kimia *Hydrochlorothiazide* (PubChem, 2015)

*Hydrochlorothiazide* ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ) atau (6-kloro-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamida) adalah obat diuretik tiazid yang efektif dalam menurunkan tekanan darah dengan menghambat reabsorpsi natrium dan klorida. Obat ini umumnya digunakan sebagai pilihan lini pertama dalam terapi hipertensi (Vaculikova et al, 2016).

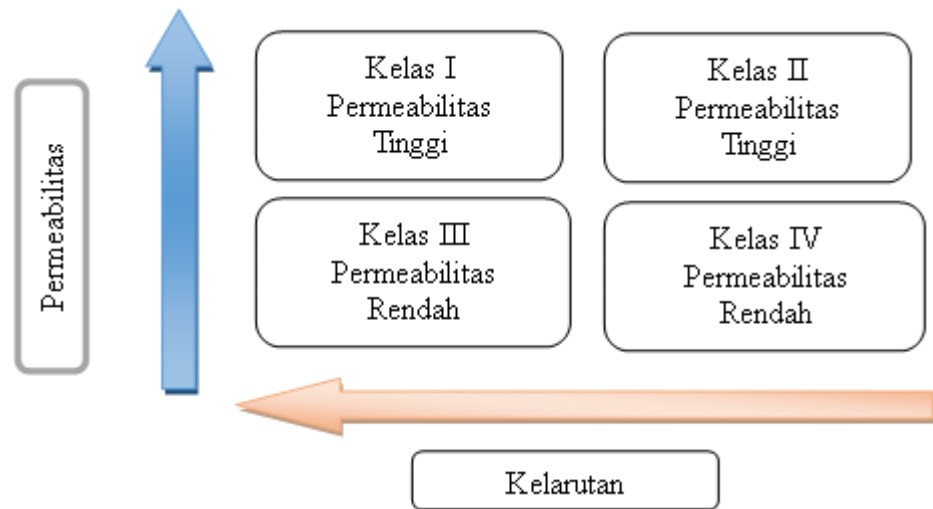
## 2. Farmakokinetik

Saat berada di ginjal, *Hydrochlorothiazide* mengalami eliminasi yang cepat dan tidak dimetabolisme. *Hydrochlorothiazide* menunjukkan farmakokinetik dengan waktu paruh yang relatif singkat, berkisar antara 5,6 hingga 14,8 jam, dan diklasifikasikan sebagai obat BCS IV, yang mengindikasikan kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Perlu dicatat bahwa obat yang diklasifikasikan di bawah BCS IV umumnya tidak efektif diberikan secara oral. *Hydrochlorothiazide* memiliki onset kerja sekitar 2 jam dan mencapai efek puncaknya dalam waktu sekitar 4 hingga 6 jam (Ghadi & Dand, 2017).

## C. Kelarutan

Kelarutan didefinisikan sebagai volume atau massa maksimum zat terlarut yang dapat larut dalam volume pelarut tertentu. Secara kuantitatif, kelarutan mengacu pada jumlah zat yang masuk ke dalam larutan untuk mencapai larutan jenuh pada suhu dan tekanan yang konstan. Kelarutan suatu zat pada dasarnya bergantung pada pelarut yang digunakan, serta perubahan suhu dan tekanan (Singh et al, 2021). Beberapa faktor yang mempengaruhi kelarutan antara lain ukuran partikel, suhu, tekanan, sifat

Faktor-faktor yang mempengaruhi ketersediaan hayati termasuk kelarutan yang buruk dan tingkat disolusi yang rendah (Abdullah & Tahar, 2022).



Gambar 2. 2 Klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* (Asita et al., 2023)

*Biopharmaceutical Classification System (BCS)* atau sistem klasifikasi biofarmasetika adalah model eksperimental yang menilai permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu. Untuk dapat lulus dalam studi bioekivalensi in vivo, obat harus memenuhi persyaratan kelarutan dan permeabilitas yang tinggi. *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* mengklasifikasikan obat ke dalam beberapa kelas berdasarkan kriteria ini : (Noval & Malahayati, 2021)

- a. Kelas I menandakan penyerapan tinggi dan pelarutan tinggi. Senyawa dalam kelas ini umumnya diserap dengan sangat baik. Senyawa kelas I diformulasikan sebagai produk yang dapat dilepaskan segera, dan laju disolusinya biasanya melebihi pengosongan lambung. Contohnya termasuk Metoprolol, Diltiazem, Verapamil, Propranolol.

- b. Kelas II memiliki penyerapan yang tinggi tetapi tingkat disolusi yang rendah. Pelarutan obat secara in vivo terbatas, kecuali dengan dosis yang sangat tinggi. Penyerapan obat untuk Kelas II biasanya lebih lambat daripada Kelas I dan terjadi dalam waktu yang lama. Contohnya termasuk Fenitoin, Danazol, Ketokonazol, Asam mefenamat, Nifedipin.
- c. Kelas III: Permeabilitas obat mempengaruhi tingkat penyerapan obat, tetapi obat ini memiliki tingkat disolusi yang sangat cepat. Obat-obatan kelas III menunjukkan variabilitas yang tinggi dalam tingkat penyerapan obat. Variabilitas ini disebabkan oleh perubahan permeabilitas membran fisiologis daripada faktor formulasi, karena pelarutannya yang cepat. Contohnya termasuk Simetidin, Asiklovir, Neomisin B, Kaptopril.
- d. Kelas IV: Senyawa dalam kelas ini memiliki ketersediaan hayati yang buruk. Mereka biasanya diserap dengan buruk di mukosa usus. Senyawa ini tidak hanya sulit untuk dilarutkan tetapi, setelah dilarutkan, sering kali menunjukkan permeabilitas yang terbatas pada mukosa saluran cerna. Memformulasikan obat dalam kelas ini cenderung sangat sulit. Contohnya termasuk Taxol, HCT, Furosemid.

#### **D. Nanoemulsi**

Nanoemulsi cocok untuk bahan aktif yang sulit larut karena dapat meningkatkan kelarutan. Nanoemulsi adalah emulsi yang terbuat dari minyak, surfaktan, dan air, dengan ukuran tetesan biasanya berkisar antara

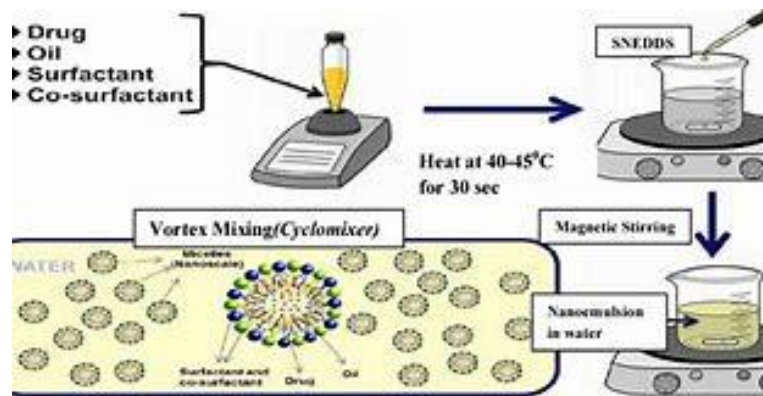
20-200 nm. Selain itu, nanoemulsi secara termodinamika lebih stabil dan menunjukkan kejernihan, transparansi, dan kemampuan disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan formulasi emulsi biasa (Indalifiany et al, 2021). Sistem nanoemulsi digunakan untuk membantu melarutkan obat lipofilik, seperti minyak nabati. Partikel-partikel tersebut dapat berbentuk air dalam minyak atau minyak dalam air, di mana air atau minyak berfungsi sebagai inti partikel (Shabrina & Khansa, 2022).

Keuntungan dari nanoemulsi termasuk peningkatan penyerapan, peningkatan ketersediaan hayati, pengurangan ukuran globul untuk meningkatkan penetrasi bahan aktif ke dalam kulit, dan tegangan permukaan yang tinggi yang membuat nanoemulsi menjadi sistem transportasi yang efektif (Shabrina & Khansa, 2022).

#### **E. *Self-Nanoemulsifying Drug System (SNEDDS)***

##### **1. Definisi**

*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* adalah campuran isotropik dari minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang secara spontan membentuk emulsi minyak dalam air (o/w) yang halus dengan ukuran tetesan berkisar antara 20-200 nm. Setiap komponen dalam SNEDDS memainkan peran penting dalam pembentukan nanoemulsi (Hiral et al, 2013).



Gambar 2. 3 *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (Kuruwila et al, 2017)

Keberhasilan formula SNEDDS dapat dievaluasi berdasarkan karakteristik fisik, stabilitas fisik, dan pelepasan obat yang pada akhirnya dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Citra Rizky et al, 2017).

## 2. Kelebihan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Keuntungan dari *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) termasuk peningkatan bioavailabilitas obat oral, profil penyerapan obat yang lebih stabil, pengiriman yang ditargetkan ke tempat penyerapan spesifik di saluran pencernaan, dan perlindungan obat dari lingkungan pencernaan yang keras. Oleh karena itu, untuk senyawa obat lipofilik dengan tingkat pelarutan dan penyerapan yang terbatas, sistem ini dapat menawarkan peningkatan yang signifikan dalam tingkat penyerapan (Subramanian et al, 2017).

## 3. Kelemahan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

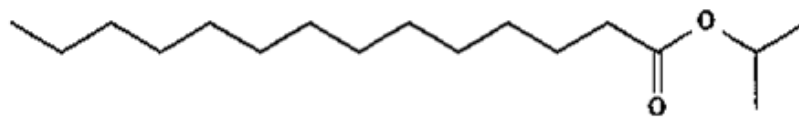
SNEDDS konvensional biasanya dibuat dalam bentuk sediaan cair yang biasa dikemas dalam kapsul gelatin lunak (Nasr et al., 2016; Yi et

al., 2008). SNEDDS memiliki beberapa keterbatasan seperti, biaya produksi yang tinggi, masalah ketidakcocokan dengan cangkang kapsul (Nasr et al., 2016; Tang et al, 2008), portabilitas dan stabilitas obat yang rendah, kebocoran obat dan presipitasi, pemuatan obat yang rendah, sedikit pilihan bentuk sediaan dan presipitasi obat/ eksipien yang ireversibel. Lebih penting lagi, sejumlah besar surfaktan dalam formulasi dapat menyebabkan iritasi gastrointestinal (Nasr et al., 2016; Chen et al, 2008).

#### 4. Komponen *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

##### a. Minyak

Komponen minyak dalam formulasi SNEDDS berfungsi untuk menentukan ukuran emulsi yang terbentuk untuk mengakomodasi bahan aktif, karena minyak merupakan pembawa utama zat aktif dalam SNEDDS (Huda & Wahyuningsih 2016). *Long chain triglyceride* (LCT) merupakan minyak yang biasa digunakan dalam produksi nanoemulsi, mengandung asam lemak spesifik dengan rantai karbon C12 atau lebih. Minyak trigliserida rantai panjang memiliki kemampuan untuk mencegah terjadinya pematangan Ostwald dan dapat menghasilkan formulasi dengan ukuran tetesan <100 nm (Yuliani et al, 2016). *Long chain triglyceride* (LCT) yang digunakan dalam penelitian ini adalah isopropil miristat.



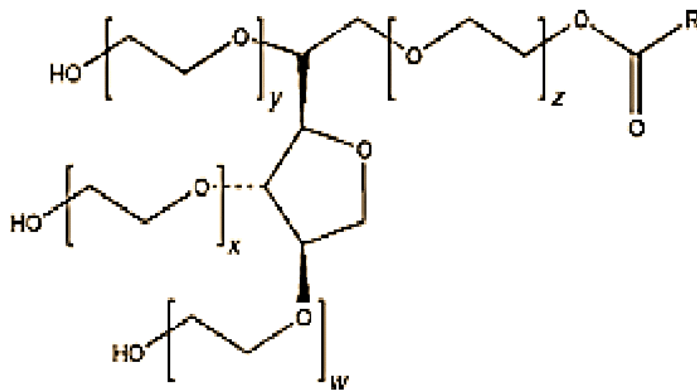
Gambar 2. 4 Struktur Kimia Isopropil Miristat (Rowe, 2009).

Isopropil miristat ( $C_{17}H_{34}O_2$ ) juga dikenal sebagai Estol IPM-NF; *isopropyl ester* dari asam miristat; *isopropyl myristate*. Isopropil Miristat dicirikan sebagai cairan bening, tidak berwarna dengan sedikit atau tanpa bau dan viskositas rendah yang mengeras pada suhu sekitar  $50^{\circ}C$ . Ini terdiri dari ester propan-2-ol dan asam lemak jenuh dengan berat molekul tinggi, terutama asam miristat. Isopropil miristat larut dalam aseton, kloroform, etanol 95%, etil asetat, lemak, dan toluena. Praktis tidak larut dalam gliserin, glikol, dan air (Rowe et al, 2009).

#### b. Surfaktan

Surfaktan berperan dalam mengurangi ukuran droplet emulsi dan mempertahankan zat aktif di tempat penyerapan untuk waktu yang lama, sehingga mencegah terjadinya pengendapan di saluran cerna. Surfaktan merupakan salah satu komponen dalam formulasi SNEDDS (Fudholi, 2013).





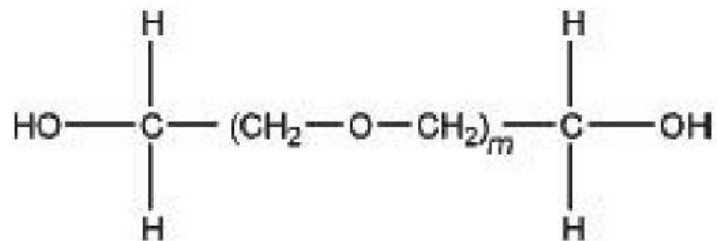
Gambar 2. 5 Struktur Kimia Tween 80 (Rowe et al, 2009).

Tween 80, yang secara kimiawi dikenal sebagai polioksietilen 20 sorbitan monooleat, memiliki rumus molekul  $C_{64}H_{124}O_{26}$ . Contoh surfaktan yang aman bagi tubuh adalah Tween 80, karena memiliki nilai keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB) yang stabil yaitu 15 untuk emulsi minyak dalam air (o/w). Surfaktan dengan nilai HLB <10 bersifat hidrofobik, membentuk nanoemulsi air dalam minyak (w/o), sedangkan surfaktan dengan nilai HLB >10 bersifat hidrofilik, membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w) (Shah et al, 2011).

#### c. Ko-surfaktan

Ko-surfaktan berfungsi untuk meningkatkan pemuatan obat dalam formulasi SNEDDS, mempengaruhi waktu emulsifikasi, dan mengurangi ukuran tetesan nanoemulsi (Debnath & Vijay Kumar, 2011). Alkohol rantai pendek dipilih sebagai ko-surfaktan karena dapat mengurangi tegangan antar muka dan meningkatkan

pencampuran antara fase air dan minyak karena adanya partisi di antara kedua fase tersebut (Rowe et al, 2009).



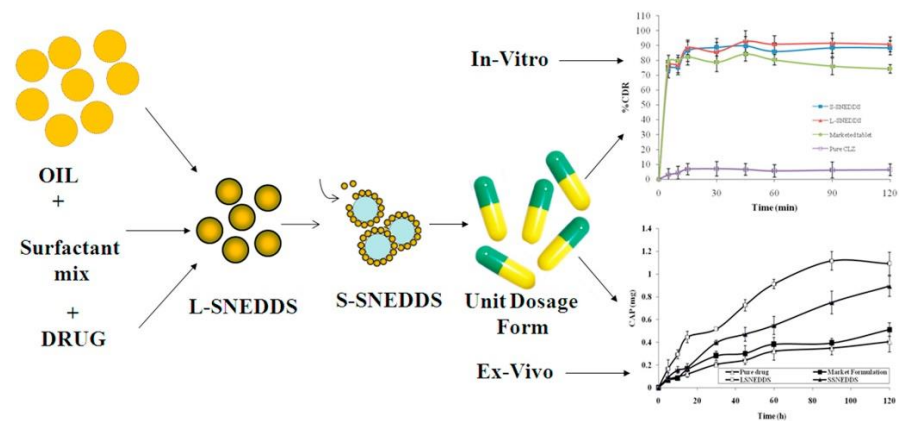
Gambar 2. 6 Struktur Kimia PEG 400 (Rowe et al, 2009).

Salah satu ko-surfaktan yang dapat digunakan dalam formulasi SNEDDS adalah polietilen glikol (PEG). Polietilen glikol merupakan bahan pembawa penstabil yang dapat menghambat pertumbuhan fase kristal, sehingga meningkatkan laju disolusi obat karena kelarutannya yang cepat dalam air dan membantu pembentukan nanoemulsi (Nugroho & Sari 2018).

Tween 80 dan PEG 400 dipilih sebagai surfaktan dan ko-surfaktan. Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik yang membantu menjaga keseimbangan antara gugus hidrofilik dan lipofilik. Sementara itu, PEG 400 dipilih untuk mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan kelarutan zat yang sulit larut dalam air (Indratmoko & Nurrahman et al, 2021).

## F. Solid Self-Nanoemulsifying Drug System (S-SNEDDS)

### 1. Definisi



Gambar 2. 7 Solid Self-Nanoemulsifying Drug System (S-SNEDDS) (Sanka et al., 2016).

Solid-SNEDDS (S-SNEDDS) merupakan salah satu metode yang dapat dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan formula SNEDDS konvensional. S-SNEDDS menunjukkan stabilitas yang baik dan memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati dibandingkan dengan liquid-SNEDDS. S-SNEDDS menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan liquid-SNEDDS, termasuk peningkatan stabilitas, efektivitas biaya, dan penerimaan pasien yang lebih baik (Tarate et al, 2014).

### 2. Metode Pembuatan S-SNEDDS

Ada berbagai metode untuk mengubah SNEDDS cair menjadi bentuk padat, seperti *adsorption to solid carrier*, *spray drying*, *spray cooling*, *melt granulation*, *rotary evaporation*, *freeze drying* dan *high pressure homogenization*. Metode yang paling sederhana di antara metode-metode tersebut adalah *adsorption to solid carrier*, yang

melibatkan penambahan *solidifying carrier* ke dalam formulasi cair. Butiran yang dihasilkan kemudian dapat langsung dienkapsulasi dalam kapsul gelatin atau dikompresi menjadi tablet (Sujatha et al, 2016).

Pembuatan S-SNEDDS dilakukan dengan metode adsorpsi pada pembawa padat atau *direct adsorption on carrier* dengan menggunakan aerosil sebagai agen pengering. Aerosil diketahui secara efisien menyerap formulasi S-SNEDDS dalam jumlah yang signifikan dan juga memiliki sifat aliran yang baik (Gupta et al, 2013).

Aerosil atau Cab-O-Sil adalah silika submikroskopis dengan ukuran partikel sekitar 15 nm. Berbentuk serbuk yang ringan, tidak memiliki bau, rasa, atau warna. aerosil memiliki pH antara 3,8 hingga 4,2 saat diencerkan pada konsentrasi 4% berdasarkan volume. Densitas aerosil berkisar antara 0,025 hingga 0,042 g/cm<sup>3</sup>. Secara praktis, aerosil tidak dapat larut dalam pelarut organik, air, dan asam (kecuali asam hidrofluorat), tetapi dapat larut dalam larutan alkali hidroksida yang panas. Aerosil membentuk dispersi koloid dengan air dan memiliki kelarutan sekitar 150 mg/L dalam air. Aerosil digunakan dalam berbagai aplikasi, seperti sebagai adsorben, penstabil emulsi, glidan, pensuspensi, dan bahan pengental. Aerosil juga bersifat higroskopis, yang berarti ia mampu menyerap air tanpa larut menjadi cairan. (Qamariah, 2020; Rowe et al., 2009).

Secara garis besar, aerosil memiliki luas permukaan yang sangat tinggi, memungkinkannya membentuk emulsi dengan cepat dalam

pelarut, mengakselerasi waktu emulsifikasi. Aerosil, sebagai zat pematat hidrofobik dalam bentuk silika koloid, umumnya digunakan untuk mempercepat waktu emulsifikasi dan pelarutan partikel obat melalui mekanisme pembasahan partikel di dalam matriks bersama dengan silika koloid (Pelita et al., 2022; Seo et al, 2013.)

Aerosil juga berperan sebagai bahan pembawa padat dalam produksi SNEDDS padat karena sifatnya sebagai adsorben yang terdiri dari minyak, membentuk serbuk yang mudah mengalir. Selain itu, penggunaan silika koloid atau laktosa membantu mencegah interaksi elektrostatis pada bubuk yang dihasilkan dengan teknik *spray drying*, yang pada gilirannya meningkatkan keseragaman hasil (Araujo et al. 2010; Jachowich dan Numberg., 1997; Kim et al. 2011). Penelitian oleh Shanmugam et al (2011) menunjukkan bahwa SNEDDS padat lutein dengan komposisi optimal 500 mg aerosil dalam 100 mL etanol dapat menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran *droplet* sebesar 90 nm.

## **G. Evaluasi Sediaan**

### **1. Karakterisasi S-SNEDDS**

#### **a. Sifat Alir Granul**

Pengukuran karakteristik aliran granul dalam formulasi sediaan padat memiliki signifikansi penting. Beberapa pengujian sifat aliran meliputi sudut diam, densitas serbuk, densitas serbuk setelah pengetapan, indeks kompresibilitas, dan perbandingan

Hauster (Pelita et al, 2022). Nilai sudut diam yang memenuhi persyaratan yaitu antara 20-40° (Kuruvila et al, 2017).

1) Sudut Diam (*Angle of Repose*)

Sudut diam adalah metode yang digunakan untuk mengkarakterisasi S-SNEDDS, dan berkaitan dengan gesekan antar partikel atau hambatan pergerakan antar partikel (Li et al, 2019). Jumlah massa serbuk dapat melewati corong dan tidak menempel pada dinding dengan serbuk membentuk diameter yang luas dimana hal ini berkorelasi dengan ukuran partikel yang semakin besar maka, semakin rendah gaya adhesi, dan semakin tinggi gaya kohesi antar partikel, sehingga partikel dapat mengalir lebih mudah (Ulfa et al, 2021)

2) Densitas Serbuk (*Bulk Density*) dan Densitas Serbuk Setelah Pengetapan (*Tapped Density*)

Densitas serbuk adalah berat serbuk per volume tertentu, di mana volume tersebut merujuk pada ruang yang ada di antara partikel dan volume partikel itu sendiri. Sementara densitas serbuk setelah pengetapan adalah rasio antara berat serbuk dan volume yang ditempati oleh serbuk setelah proses pengetapan selama periode tertentu. Dalam kasus sediaan farmasi dalam bentuk serbuk, densitas biasanya berkisar antara 0,1 hingga 0,7 g/mL (Ulfa et al, 2021).

### 3) *Compressibility Index*

*Carr's index* digunakan untuk mengukur tingkat kepadatan granul dengan memeriksa gaya yang bekerja antara partikel-partikelnya. Jika gaya antar partikel tinggi, maka densitas serbuk (*bulk density*) menjadi rendah karena ada rongga antara partikel. Hasil *Carr's index* akan besar ketika perubahan volume akibat proses pengetapan adalah signifikan (Syukri Yandi 2018). Dalam konteks S-SNEDDS, *Compressibility index* dari adsorben aerosil harus memenuhi persyaratan keberterimaan, yaitu harus kurang dari 25% (Kuruville et al, 2017).

### 4) *Hausner Ratio*

*Hausner ratio* adalah perbandingan antara densitas setelah pemampatan (*tapped density*) dan densitas sebelum pemampatan (*bulk density*) (Syukri Yandi, 2018). *Hausner ratio* telah menjadi alat yang umum digunakan untuk mengevaluasi kompresibilitas granul dan sebagai prediktor sifat aliran. Dalam konteks S-SNEDDS, *Hausner ratio* untuk adsorben aerosil harus mematuhi batasan keberterimaan, yakni kurang dari 25% dan kurang dari 1,25 (Kuruville et al, 2017).

#### b. Uji Kelarutan

Kelarutan didefinisikan sebagai volume atau massa maksimum zat terlarut yang dapat larut dalam volume pelarut

tertentu. Secara kuantitatif, kelarutan mengacu pada jumlah zat yang masuk ke dalam larutan untuk mencapai larutan jenuh pada suhu dan tekanan yang konstan. Kelarutan suatu zat pada dasarnya bergantung pada pelarut yang digunakan, serta perubahan suhu dan tekanan (Singh et al, 2021). Uji solubilitas atau Uji kelarutan dilakukan untuk menilai kemampuan minyak dalam melarutkan bahan aktif dalam formulasi SNEDDS. Kemampuan minyak untuk melarutkan bahan aktif secara efektif menentukan kapasitas obat yang dapat dibawa oleh formulasi ( Nurismawati & Priani, 2021).

c. Uji Stabilitas

Stabilitas fisik merupakan parameter penting yang harus dipenuhi oleh formula SNEDDS yang optimal karena menggambarkan ketahanan produk dalam batas-batas tertentu selama penyimpanan dan penggunaan, atau umur simpan suatu produk. Dimana produk tersebut tetap memiliki sifat dan karakteristik yang sama dengan saat diproduksi (Pratiwi et al, 2018).

d. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk menentukan laju pelarutan obat dalam media disolusi. Laju disolusi merupakan parameter yang sangat penting dalam desain formulasi farmasi, terutama bentuk sediaan oral. Obat dengan kelarutan yang tinggi dalam cairan lambung akan melepaskan bahan aktif dari bentuk sediaan lebih cepat, sehingga menghasilkan ketersediaan hayati yang baik.



Sebaliknya, obat dengan kelarutan yang rendah akan melepaskan bahan aktif lebih lambat sehingga bioavailabilitasnya kurang baik (Indratmoko et al, 2021).

e. Uji Gugus Fungsi

FT – IR adalah suatu metode pengukuran yang digunakan untuk mendeteksi struktur molekul senyawa melalui identifikasi gugus fungsi penyusun senyawa dari sampel yang diujikan (Sulistyani, 2017 dan Olga Leonev Vasdazara 2018). Spektrum FT-IR obat murni, Aerosil, dan formulasi diperoleh dengan menggunakan spektrofotometer FT-IR. Spektrum diperoleh dengan akumulasi 4 scan dan resolusi  $4\text{ cm}^{-1}$  pada rentang  $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ . Spektrum Formulasi yang diperoleh dibandingkan dengan Spektrum obat murni untuk mendeteksi adanya interaksi (Sujatha, 2016).

f. Uji Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel (*droplet size*) dilakukan untuk mengetahui suatu ukuran *droplet* dari sediaan S-SNEDDS HCT yang sudah dibuat dengan menggunakan alat *Particle Analyzer* (PSA). Ukuran partikel digunakan untuk mengetahui keseragaman dan reliabilitas dengan metode *direct adsorption on carrier* (Chabib et al., 2017). Karakteristik ukuran partikel fase minyak dalam air yang baik kisaran kurang dari 100 nm (Chavda et al., 2010).

## **H. Validasi Metode Analisis**

Validasi metode analisis merupakan kegiatan untuk mengevaluasi kerja suatu metode analisis, menjamin prosedur analisis, menjamin keakuratan dan mengurangi risiko kesalahan yang mungkin terjadi (Wulandari, 2007). Dalam proses validasi metode, parameter-parameter ditentukan dengan menggunakan peralatan yang memenuhi spesifikasi, bekerja dengan baik dan terkalibrasi. Ada beberapa parameter validasi metode analisis yaitu linearitas, presisi, akurasi, limit deteksi serta limit kuantitasi.

### **1. Linieritas**

Linearitas adalah kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan matematik, untuk mendapatkan hasil dari variabel data (absorbansi dan kurva kalibrasi) dimana secara langsung proporsional dengan konsentrasi, serta untuk mengetahui kemampuan standar dalam mendeteksi analit (Chan et al. 2004)

### **2. Akurasi**

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya (Chan et al. 2004). Akurasi menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran. Berbagai macam kesalahan yang mungkin terjadi meliputi kelembaban, bahan referensi serta metode analisis. Akurasi dapat dinyatakan sebagai persen kembali analit yang

ditambahkan sedangkan nilai akurasi dapat dinyatakan dengan persen perolehan kembali (*persen recovery*).

### 3. Presisi

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil uji jika prosedur 22 diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Diukur sebagai simpangan baku atau simpangan relatif (koefisien variasi). Akurasi dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Dikatakan seksama jika metode memberikan simpangan baku relatif yaitu  $\leq 2\%$  (han et al. 2004).

### 4. LOD dan LOQ

Batas deteksi merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi dan masih memberikan respon signifikan dibanding dengan blangko. Batas kuantitasi merupakan kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama serta dapat dikuantifikasi dengan penentuan kuantitatif senyawa yang terdapat dalam konsentrasi rendah dalam matriks (Harmita, 2004).