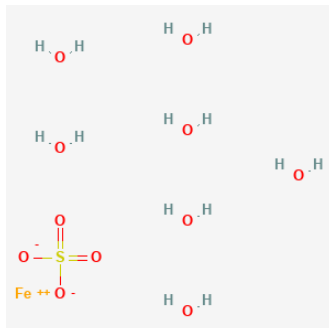


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Besi (II)

1. Besi (II) sulfat heptahidrat

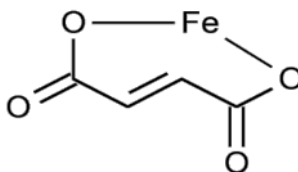


Gambar 1. Struktur kimia besi (II) sulfat heptahidrat.

(Sumber: Pubchem, NIH)

Besi (II) sulfat heptahidrat memiliki rumus kimia $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ dengan bobot molekul 278,01 g/mol. Besi (II) sulfat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 104,5% $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Besi (II) sulfat heptahidrat memiliki bentuk granul berwarna hijau kebiruan, tidak berbau, dan cepat teroksidasi dalam udara yang lembap sehingga ditempatkan dalam wadah yang tertutup rapat. Besi (II) sulfat heptahidrat akan berwarna kuning kecoklatan apabila sudah berubah menjadi besi (III) sulfat. Besi (II) sulfat heptahidrat memiliki kelarutan mudah larut dalam air, sangat mudah larut dalam air mendidih, dan tidak larut dalam etanol. Penyimpanan besi (II) sulfat dalam wadah yang tertutup rapat (Farmakope Indonesia edisi VI, 2020).

2. Besi (II) fumarat



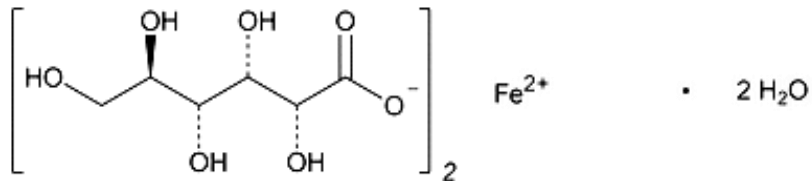
Gambar 2. Struktur kimia besi (II) fumarat.

(Sumber: Farmakope Indonesia edisi VI, 2020)

Besi (II) fumarat memiliki rumus kimia $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$ dengan bobot molekul 169,90 g/mol. Besi (II) fumarat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Besi (II) fumarat berbentuk serbuk berwarna jingga kemerahan hingga cokelat merah, tidak berbau, dan

dapat mengandung gumpalan lunak yang membentuk kepingan kuning apabila digerus. Besi (II) fumarat memiliki kelarutan larut dalam asam hidroklorida encer terbatas karena memisahkannya asam fumarat, sukar larut dalam air, dan sangat sukar larut dalam etanol. Penyimpanan besi (II) fumarat dalam wadah yang tertutup rapat dalam lemari pendingin (Farmakope Indonesia edisi VI, 2020).

3. Besi (II) glukonat dihidrat



Gambar 3. Struktur kimia besi (II) glukonat.

(Sumber: Farmakope Indonesia edisi VI, 2020)

Besi (II) glukonat dihidrat memiliki rumus kimia $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{FeO}_{14} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dengan bobot molekul 482,17 g/mol. Besi (II) glukonat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{FeO}_{14} \cdot 2\text{H}_2$ dihitung terhadap zat kering. Besi (II) glukonat dihidrat berbentuk serbuk halus atau granul berwarna abu-abu kekuningan atau kuning kehijauan pucat, memiliki bau sedikit seperti karamel. Kelarutan besi (II) glukonat dihidrat larut dalam air dengan sedikit pemanasan, dan tidak larut dalam etanol. Penyimpanan besi (II) glukonat dalam wadah yang tertutup rapat (Farmakope Indonesia edisi VI, 2020).

B. Tablet Tambah Darah

1. Tablet tambah darah

Besi (II) merupakan salah satu komposisi dalam tablet tambah darah diantaranya zat besi dalam bentuk sediaan ferro sulfat, ferro fumarat atau ferro glukonat. Tablet tambah darah biasanya juga memiliki bahan komposisi pendukung selain besi (II) yaitu asam folat, berbagai vitamin, dan ion mineral lainnya yang berfungsi sebagai penunjang kebutuhan besi dalam tubuh. Zat besi memegang peranan penting dalam tubuh untuk pembentukan sel darah merah yang bertugas membawa oksigen dalam darah ke seluruh tubuh untuk kekebalan tubuh, dan memelihara seluruh fungsi tubuh. Kekurangan zat besi dalam darah dapat menyebabkan terganggunya berbagai proses penting lainnya di dalam tubuh salah satunya adalah anemia. Hal inilah

mengapa pentingnya mengonsumsi sumber makanan yang mengandung zat besi dalam jumlah cukup untuk menjaga fungsi tubuh.

Salah satu upaya memenuhi asupan zat besi yaitu pemberian tablet tambah darah terutama pada orang-orang yang memiliki kondisi tubuh yang berbeda seperti pada remaja putri, wanita usia subur, ibu hamil, ibu menyusui, lansia, dan penderita anemia. Bagi wanita usia subur diberikan sebanyak satu kali seminggu dan satu kali sehari selama haid sedangkan untuk ibu hamil diberikan setiap hari satu tablet atau minimal 90 tablet selama masa kehamilannya karena pada umumnya ibu hamil membutuhkan 800 mg zat besi setiap harinya untuk menambah hemoglobin pada masa kehamilan dan untuk tumbuh kembang bagi janin.

2. Kandungan tablet tambah darah

Tablet tambah darah merupakan suplemen zat besi yang mengandung zat besi (II) baik dalam bentuk sediaan ferro sulfat, ferro fumarat, atau ferro glukonat. Beberapa tablet tambah darah juga mengandung asam folat, berbagai vitamin, dan ion mineral lainnya sebagai pendukung zat besi dalam tablet tambah darah untuk memenuhi kebutuhan besi dalam tubuh dengan pemberian tablet tambah darah dengan dosis yang tepat untuk meningkatkan cadangan zat besi di dalam tubuh .

3. Tablet tambah darah besi (II) sulfat

Tablet tambah darah besi (II) sulfat merupakan salah satu komposisi besi (II) dalam tablet tambah darah yang mengandung 65 mg besi dalam 325 mg tablet. Tablet besi (II) sulfat mengandung besi (II) sulfat heptahidrat ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tablet besi (II) sulfat disimpan dalam wadah yang tertutup rapat karena mudah teroksidasi.

Kelebihan dari besi (II) sulfat yaitu memiliki unsur besi yang lebih banyak dibandingkan besi (II) glukonat, namun terdapat beberapa kekurangan pada sebagian orang yang kesulitan mengonsumsi besi (II) sulfat memiliki efek samping gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, dan sakit perut.

4. Tablet tambah darah besi (II) fumarat

Tablet tambah darah besi (II) fumarat merupakan salah satu komposisi besi (II) dalam tablet tambah darah yang mengandung 108 mg besi dalam 325 mg tablet. Tablet besi (II) fumarat mengandung besi

(II) fumarat ($C_4H_2FeO_4$) tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Kelebihan dari besi (II) fumarat yaitu jumlah tablet yang dibutuhkan lebih sedikit untuk memenuhi kebutuhan zat besi dibandingkan besi (II) sulfat dan besi (II) glukonat karena mengandung unsur besi yang paling banyak. Besi (II) fumarat terdapat kekurangan pada sebagian orang yang kesulitan mengonsumsi besi (II) fumarat memiliki efek samping gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, dan sakit perut yang lebih tinggi dibandingkan dengan besi (II) sulfat.

5. Tablet tambah darah besi (II) fumarat dan asam folat

Tablet tambah darah besi (II) fumarat dan asam folat merupakan tablet tambah darah generik yang hanya mengandung komposisi besi (II) fumarat dan asam folat. Tablet besi (II) fumarat mengandung besi (II) fumarat ($C_4H_2FeO_4$) tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% serta mengandung asam folat $C_{19}H_{19}N_7O_6$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tablet besi (II) fumarat disimpan dalam wadah yang tertutup rapat karena besi (II) mudah teroksidasi dengan udara.

Kelebihan dari besi (II) fumarat yaitu jumlah tablet yang dibutuhkan lebih sedikit untuk memenuhi kebutuhan zat besi dibandingkan besi (II) sulfat dan besi (II) glukonat karena mengandung unsur besi yang paling banyak. Besi (II) fumarat terdapat kekurangan pada sebagian orang yang kesulitan mengonsumsi besi (II) fumarat memiliki efek samping gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, dan sakit perut yang lebih tinggi dibandingkan dengan besi (II) sulfat.

6. Tablet tambah darah besi (II) glukonat

Tablet tambah darah besi (II) glukonat merupakan salah satu komposisi besi (II) dalam tablet tambah darah yang mengandung 35 mg besi dalam 325 mg tablet. Tablet besi (II) glukonat mengandung besi (II) glukonat dihidrat ($C_{12}H_{22}FeO_4 \cdot 2H_2O$) tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tablet besi (II) glukonat disimpan dalam wadah yang tertutup rapat.

Kelebihan dari besi (II) glukonat yaitu memiliki efek samping gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah yang rendah karena kandungan besi yang minim sehingga kekurangan dalam menggunakan besi (II) glukonat yaitu membutuhkan tablet besi yang lebih banyak untuk memenuhi kebutuhan besi karena mengandung unsur besi yang paling rendah.

7. Manfaat tablet tambah darah

Upaya pemberian tablet tambah darah sangat penting mengingat banyak manfaat dari mengonsumsi tablet tambah darah. Dimulai dari pemberian tablet tambah darah pada remaja putri terutama pada kondisi tertentu seperti saat menstruasi, pada ibu menyusui, dan pada ibu hamil dengan harapan dapat menunjang kesehatan seorang ibu untuk mencegah nantinya melahirkan bayi dengan kondisi stunting atau berat badan lahir rendah.

Mengonsumsi tablet tambah darah juga merupakan salah satu upaya untuk meminimalkan potensi anemia karena tablet tambah darah mengandung zat besi yang dapat membantu pembentukan hemoglobin dalam darah. Berbagai manfaat tablet tambah darah khususnya untuk memenuhi kebutuhan besi dalam tubuh karena besi (II) tidak dapat dihasilkan oleh tubuh kita sendiri.

8. Penyimpanan tablet tambah darah

Tablet tambah darah disimpan pada suhu dibawah 30°C pada suhu ruang dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya sinar matahari dan kelembapan udara agar kadar besi dalam tablet tambah darah tetap terjaga sehingga dapat memberikan efek terapeutik yang optimal saat dikonsumsi.

C. Titrasi Permanganometri

1. Metode titrasi permanganometri

Permanganometri merupakan salah satu metode titrasi menggunakan kalium permanganat yang merupakan oksidator kuat sebagai titran. Metode ini berdasarkan reaksi reduksi dan oksidasi. Permanganometri dapat digunakan untuk menentukan kadar besi, salah satunya menganalisis kadar besi (II) dalam tablet tambah darah. Titrasi permanganometri titran yang digunakan adalah kalium permanganat (KMnO_4) dan juga sebagai larutan standar sekunder yang memiliki beberapa kelebihan diantaranya mudah diperoleh, murah dan tidak memerlukan indikator tambahan untuk melihat titik akhir titrasi karena kalium permanganat merupakan autoindikator. Kalium permanganat merupakan larutan sekunder sehingga perlu distandarisasi. Larutan standar primer yang biasa digunakan untuk standarisasi larutan sekunder kalium permanganat yaitu menggunakan asam oksalat.

Standarisasi titrasi permanganometri dengan larutan primer dilakukan dengan pemanasan pada suhu kurang lebih antara 60°C - 70°C untuk mempercepat reaksi. Titik akhir titrasi permanganometri dapat

ditandai dengan berubahnya larutan menjadi warna keunguan. Reaksi ion MnO^{4-} bertindak sebagai oksidator. Ion MnO^{4-} akan berubah menjadi ion Mn^{2+} dalam suasana asam. Metode titrasi permanganometri ini biasa digunakan untuk menentukan kadar besi (II) murni atau tanpa pengganggu ion.

2. Prinsip kerja permanganometri

Prinsip permanganometri adalah titrasi dengan melibatkan reaksi oksidasi dan reduksi pada suasana asam yang melibatkan elektron dengan jumlah tertentu, dibutuhkan suasana asam (H_2SO_4) untuk mencapai tingkat oksidasi dari kalium permanganat (KMnO_4) yang paling tinggi dan bilangan oksidasi +7 menjadi +2. Pada proses titrasi tidak dibutuhkan indikator lain karena kalium permanganat (KMnO_4) sudah mampu memberikan perubahan warna saat titik akhir titrasi yang ditandai dengan terbentuknya warna merah keunguan. Sifat dari kalium permanganat (KMnO_4) ini dikenal sebagai autoindikator, karena tidak memerlukan indikator tambahan.

D. Validasi Metode Analisis

1. Tujuan validasi metode analisis

Validasi metode adalah suatu tindakan yang dilakukan terhadap metode analisis yang berbeda dengan pedoman metode yang baku. Validasi metode dilakukan untuk membuktikan bahwa metode tersebut apakah dapat digunakan untuk menganalisis suatu sampel dengan beberapa uji parameter yang harus memenuhi syarat. Tujuan validasi metode analisis yaitu memastikan bahwa pengembangan metode tersebut memiliki analisis yang akurat dan detail yang jelas sehingga dapat digunakan sebagai pengembangan metode.

2. Linieritas

Linieritas merupakan kemampuan metode analisis untuk mengetahui hubungan linier atau tidak terhadap beberapa konsentrasi analit sampel. Uji ini digunakan untuk menentukan regresi linier.

3. Akurasi

Akurasi merupakan ketelitian suatu metode analisis berdasarkan nilai analitik dengan nilai sebenarnya pengukuran suatu sampel. Nilai akurasi umumnya dinyatakan dalam *% recovery* yang menunjukkan persen kedekatan hasil nilai suatu sampel dengan syarat akurasi 98%-102%.

4. Presisi

Presisi merupakan nilai hasil dari pembacaan satu seri konsentrasi sampel yang sama dengan direplikasi sebanyak enam kali replikasi. Hasil presisi yaitu nilai RSD kurang dari 2%.

5. Batas deteksi (*limit of detection*)

Batas deteksi (*limit of detection*) merupakan parameter uji batas yaitu konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi dibandingkan dengan blangko.

6. Batas kuantitasi (*limit of quantification*)

Batas kuantitasi (*limit of quantification*) merupakan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang memenuhi persyaratan yang dapat diperoleh dari nilai presisi dan akurasi yang memenuhi syarat pada analisis metode yang digunakan.

7. Selektivitas

Selektivitas merupakan kemampuan metode tersebut untuk menganalisis dan mengukur dengan baik, cermat, dan seksama terhadap sampel murni dan sampel yang memiliki analit atau memiliki bahan tambahan.

8. Kekuatan (*robustness*)

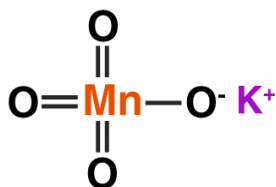
Kekuatan merupakan ketahanan metode tersebut untuk tetap tidak terpengaruh terhadap adanya variasi atau pengganggu ion pada sampel yang akan dianalisis.

9. Kisaran

Kisaran menunjukkan bahwa suatu metode tersebut pada parameter akurasi, presisi, dan linieritas memenuhi syarat.

E. Larutan Standar

1. Larutan standar primer kalium permanganat (KMnO_4)



Gambar 4. Struktur kimia KMnO_4 .

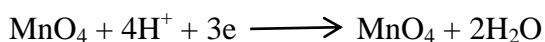
(Sumber: BYJU'S)

Kalium permanganat memiliki rumus kimia KMnO_4 berbentuk padatan berwarna ungu tua dan memiliki berat molekul 158,03 g/mol dan memiliki valensi 5 pada suasana asam karena KMnO_4 berubah

menjadi Mn^{+2} dalam suasana asam sehingga terdapat 5 elektron. Kalium permanganat ($KMnO_4$) mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,05% dihitung terhadap zat kering. Memiliki kelarutan mudah dalam air mendidih dan larut dalam air. Kalium permanganat ($KMnO_4$) berbahaya jika kontak langsung dengan zat organik dan zat yang mudah teroksidasi karena akan mudah terjadi ledakan (Farmakope Indonesia edisi VI, 2020).

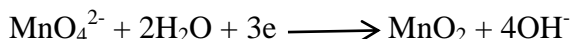
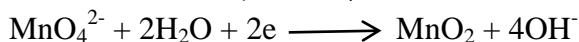
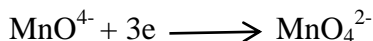
Kalium permanganat ($KMnO_4$) merupakan oksidator yang paling baik dan kuat untuk menentukan kadar besi yang terdapat dalam sampel dalam suasana asam menggunakan larutan asam sulfat (H_2SO_4).

Reaksi dalam suasana netral :



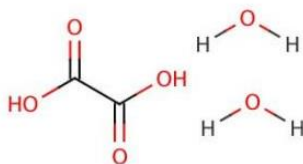
Kenaikan konsentrasi ion hidrogen akan menggeser reaksi kekanan.

Reaksi dalam suasana Alkalis :



Kalium permanganat jika digunakan sebagai oksidator dalam larutan alkalis kuat maka ada dua kemungkinan reaksi yaitu reaksi pertama yang berjalan relatif cepat akan terbentuk MnO_4^{2-} dalam larutan netral dan reaksi kedua berlangsung relatif lambat akan terbentuk MnO_2 dalam larutan asam, oleh karena itu $KMnO_4$ dilarutkan menggunakan air yang panas atau memanaskannya diatas penangas uap agar $KMnO_4$ cepat larut dan reaksi berjalan cepat.

2. Larutan standar sekunder asam oksalat dihidrat ($H_2C_2O_4 \cdot 2H_2O$)



Gambar 5. Struktur kimia $H_2C_2O_4 \cdot 2H_2O$. (Sumber: Santa cruz biotechnology)

Asam oksalat dihidrat memiliki rumus kimia $H_2C_2O_4 \cdot 2H_2O$ berbentuk kristal putih halus dan memiliki berat molekul 126,07 g/mol dan memiliki valensi 2, karena dalam asam oksalat dihidrat terdapat dua atom H yang terikat pada oksigen yang sangat elektronegatif. Asam oksalat dihidrat Memiliki kelarutan mudah dalam dalam air. Asam oksalat merupakan salah satu asam yang organik yang paling kuat. Dalam larutan air, asam oksalat merupakan asam lemah yang hanya akan terionisasi sebagian. Asam oksalat merupakan larutan standar

primer yang salah satunya digunakan untuk standarisasi larutan sekunder KMnO_4 .

F. Keseragaman Sediaan

1. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesia edisi VI digunakan untuk sediaan kapsul lunak, kapsul keras, tablet tidak bersalut atau tablet salut selaput yang mengandung zat aktif lebih dari 25 mg atau lebih dari 25% dalam satu sediaan sampel. Uji keseragaman bobot menggunakan tidak kurang dari 30 satuan sediaan tablet atau kapsul (Farmakope Indonesia edisi VI, 2020).

2. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan menurut Farmakope Indonesia edisi VI digunakan untuk sediaan kapsul lunak, kapsul keras, tablet salut selaput yang mengandung zat aktif kurang dari 25 mg atau kurang dari 25% dalam satu sediaan sampel. Uji keseragaman kandungan menggunakan tidak kurang dari 30 satuan sediaan tablet atau kapsul (Farmakope Indonesia edisi VI, 2020).

G. Landasan Teori

Tablet tambah darah sangat penting untuk menunjang kebutuhan zat besi dalam tubuh, terutama bagi kondisi seseorang dengan berbagai faktor seperti pada wanita hamil, menyusui, menstruasi, dan orang yang memiliki riwayat anemia. Melihat hal tersebut, tablet tambah darah perlu dikonsumsi secara rutin terutama pada kondisi seseorang yang membutuhkan zat besi tambahan untuk memenuhi kebutuhan besi dalam tubuh.

Terdapat beberapa metode yang dikembangkan mengenai analisis kadar besi (II) dalam tablet tambah darah seperti titrasi permanganometri. Menurut Farmakope Indonesia edisi VI analisis kadar besi (II) menggunakan metode titrasi serimetri, namun melihat kekurangan metode ini seperti bahan yang tergolong mahal dan membutuhkan waktu yang lama, maka dapat menggunakan metode titrasi permanganometri yang memiliki persamaan menggunakan reaksi redoks dalam menganalisis kadar besi (II) dalam tablet tambah darah. Metode permanganometri ini memiliki beberapa kelebihan salah satunya bahan yang digunakan jauh lebih murah dan mudah didapatkan dibandingkan bahan untuk titrasi serimetri.

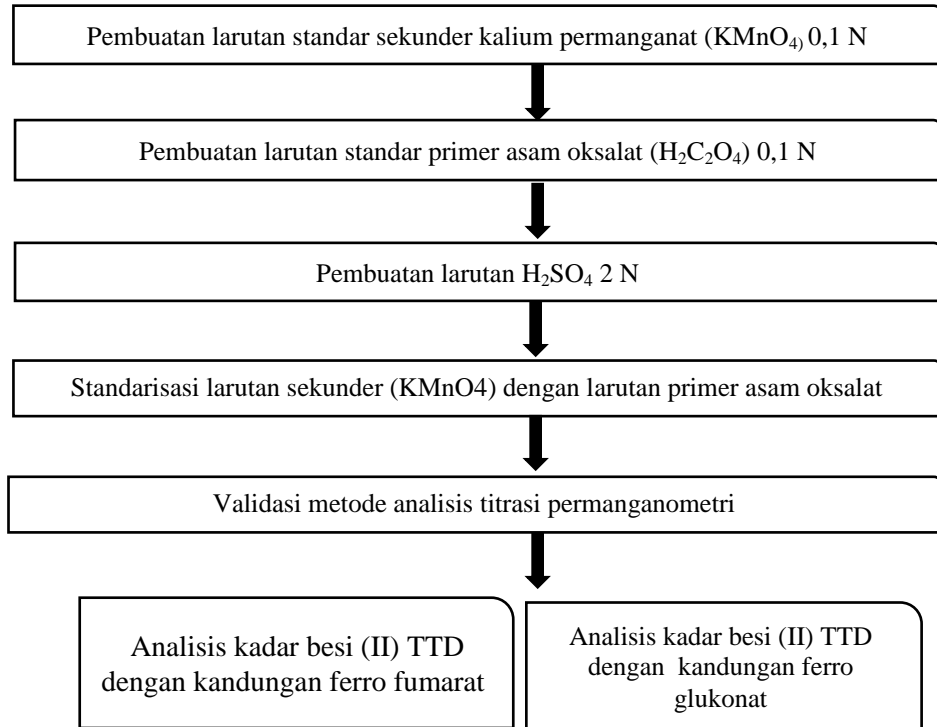
Penelitian yang telah dilakukan oleh Putra mengenai perbandingan penentuan kadar besi (II) sulfat murni atau tanpa pengganggu ion lain dengan metode serimetri dan metode permanganometri. Hasil penelitian menunjukkan penentuan kadar besi (II) yang dilakukan dengan metode serimetri menggunakan larutan besi (II) 5 ppm menghasilkan 4,8649 ppm dengan % recovery 97,298%, sedangkan pada metode permanganometri menghasilkan 4,8561 ppm dengan % recovery 97,122%. Kesimpulan yang dapat diambil dari hasil penelitian tersebut yaitu metode serimetri dan metode permanganometri merupakan metode titrasi yang memiliki kemampuan sama baiknya untuk menentukan kadar besi (II) murni tanpa pengganggu ion, sehingga metode permanganometri dapat dijadikan pilihan untuk pengembangan metode analisis kadar besi (II) dalam tablet tambah darah.

Titration permanganometri merupakan salah satu metode analisis kuantitatif konvensional yang memiliki sensitivitas yang kurang dibandingkan menggunakan analisis instrumental seperti pada spektrofotometri yang memiliki sensitivitas yang lebih tinggi, namun titrasi permanganometri memiliki kemampuan untuk menentukan kadar besi (II) dalam suatu sampel (Ahda *et al*, 2023).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Ratih pada tahun 2023 mengenai analisis kadar besi (II) fumarat pada sediaan tablet tambah darah menggunakan metode titrasi tidak memenuhi persyaratan dengan hasil persen rata-rata kadar besi (II) fumarat yaitu sebesar 200% sehingga tidak memenuhi persyaratan sesuai dengan yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi VI.

Dasar penelitian ini dilakukan untuk menganalisis kadar besi (II) dalam tablet tambah darah yang memiliki kandungan besi (II) yang berbeda-beda sebagai ferro fumarat, dan ferro glukonat dapat dianalisis menggunakan metode titrasi permanganometri.

H. Kerangka Konsep



Gambar 6. Skema analisis kadar besi (II) pada tablet tambah darah.

I. Hipotesis

Kadar besi (II) dalam tablet tambah tidak dapat dianalisis menggunakan titrasi permanganometri. Analisis kadar besi (II) pada tablet tambah darah tidak memenuhi persyaratan.