

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Sebagai negara dengan jumlah penduduk terbanyak ke-4 di dunia, Indonesia merupakan pasar farmasi terbesar di kawasan ASEAN, di masa yang akan datang industri farmasi di Indonesia akan terus berkembang dengan pesat. Pertumbuhan terutama dipacu oleh kenaikan volume konsumsi obat oleh masyarakat serta peningkatan tingkat pendapatan masyarakat dan bukan dikarenakan oleh peningkatan harga obat (Depkes RI,2013). Pertumbuhan industri farmasi Indonesia pertahun berkisar antara 10- 14% pertahunnya. Pasar farmasi nasional tahun 2011 tumbuh sebesar 12% mencapai 43 triliun rupiah. Obat resep (*ethical*) masih menjadi kontributor terbesar pasar farmasi Indonesia (56,3%). Pertumbuhan rata-rata per tahun (*Compound Annual Growth Rate*) pasar obat resep (*ethical*) tersebut sebesar 7,6% selama tahun 2005-2010. Sementara itu, meskipun pangsa pasar obat bebas (*Over The Counter/OTC*) lebih rendah dibandingkan obat resep (43,7%), pertumbuhan rata-rata per tahun pasar obat bebas jauh lebih tinggi, yaitu sebesar 12,8%, didorong oleh meningkatnya kecenderungan masyarakat untuk melakukan pengobatan sendiri (*Business Monitoring International Report, 2011*)

Pasar obat resep terbagi menjadi tiga, yaitu obat paten, obat generik berproduk, dan obat generik yang menggunakan nama *International Non Proprietary Name* – INN yang secara umum dikenal sebagai obat generik (OG). Sebagian besar (67%) pasar obat resep di Indonesia merupakan obat generik

berproduk, diikuti obat paten yang menyumbang 25% dan OG sebesar 8%. (*Business Monitoring International Report*, 2011). Permenkes no 68 tahun 2010 mendefinisikan obat paten adalah obat yang masih memiliki hak paten, obat generik adalah obat dengan nama resmi internasional *Non Proprietary Names* (INN) yang ditetapkan dalam farmakope indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya sedangkan obat generik berproduk/ bernama dagang adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan (Depkes RI, 2010). Berpacu pada tinggi konsumsi obat di Indonesia peranan apoteker dalam komunitas khususnya di rumah sakit sangat krusial.

Dalam rumah sakit peranan apoteker dalam melakukan tugas keprofesiannya diatur dalam permenkes no 72 tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di rumah sakit yang meliputi standar sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai dan standar pelayanan farmasi klinik. Pemilihan dan penyimpanan yang termasuk dalam standar sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai dan juga dispensing sediaan steril yang termasuk dalam standar pelayanan farmasi klinik akan menjadi fokus peneliti dalam penelitian ini.

Dispensing sediaan steril merupakan salah satu pelayanan farmasi klinik yang ada di rumah sakit. Salah satu sediaan yang mengharuskan sterilitasnya adalah sediaan parenteral. Sediaan parenteral adalah sediaan steril yang dapat diberikan langsung ke jaringan tubuh maupun pembuluh darah. Sediaan parenteral harus memenuhi persyaratan antara lain adalah steril, bebas dari kontaminasi pirogen (endotoxin), larutan jernih dan bebas dari partikel. Larutan sedapat mungkin dibuat

isotonis dengan plasma darah, stabil secara kimia dan fisika dan mikrobiologi (USP 39,2016).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kualitas dan sterilitas obat adalah jumlah penarikan yang dilakukan dari vial, sterilitas teknik yang digunakan oleh personil, masuknya udara ke dalam vial, selama preparasi atau rekonstitusi, lama penggunaan, lama penyimpanan, kondisi penyimpanan wadah (suhu, paparan sinar matahari dan lain-lain), dan adanya bahan pengawet dalam sediaan (Khalili, et al., 2013). Kecakapan personil dalam melakukan preparasi, pencampuran dan penggunaan sediaan steril baik dari segi teknik aseptis maupun penyimpanan dapat mempengaruhi stabilitas dan sterilitas obat.

Pada saat produk steril dibuka terjadi paparan dengan lingkungan di sekitarnya. Udara, uap air, dan mikroorganisme dapat masuk dan menyebabkan perubahan fisika, kimia, mikrobiologi, terapeutik, serta toksikologi. Perubahan fisika dan kimia dipercepat oleh meningkatnya suhu, sedangkan kontaminasi mikroorganisme dapat menyebabkan penularan penyakit infeksi (USP 39,2016). Sehingga stabilitas sediaan steril memerlukan perhatian extra dan penanganan khusus dari seorang apoteker.

Stabilitas merupakan keadaan suatu obat tetap berada pada batas spesifikasi yang telah ditentukan, diuji pada penyimpanan dalam periode tertentu dan dapat ditentukan umur penggunaannya (*shelf life*), sifat karakteristik fisika kimia obat tersebut tetap seperti saat diproduksi. Sedangkan waktu kadaluarsa didefinisikan sebagai satuan waktu dimana suatu produk dapat dipertahankan atau tetap memiliki sifat dan karakteristik yang sama dengan saat pembuatannya (dalam batas waktu tertentu) selama periode penyimpanan hingga digunakan. Tanggal kadaluarsa dapat

dibedakan menjadi dua yaitu *expiration date* (ED) atau *best before date* dan *beyond use date* (BUD). ED adalah tanggal yang ditetapkan berdasarkan waktu kadaluarsa yang dihitung sejak produk dibuat (*manufactured date*), sedangkan BUD sejak wadah dibuka (USP 39,2016).

Salah satu sediaan steril parenteral yang sering digunakan di rumah sakit adalah injeksi antibiotika. antibiotika adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme (khususnya dihasilkan oleh fungi) atau dihasilkan secara sintetik yang dapat membunuh atau menghambat perkembangan bakteri dan organisme lain. Secara garis besar antimikroba dibagi menjadi dua jenis yaitu yang membunuh kuman (bakterisid) dan yang hanya menghambat pertumbuhan kuman (bakteriostatik) (Eka, 2012). Preparasi sediaan parenteral antibiotik ini harus menggunakan teknik aseptis untuk mencegah kontaminan ataupun menurunkan potensinya.

Injeksi ampisilin sulbaktam adalah salah satu dari sekian banyak sediaan parenteral antibiotik. Ampisilin sulbaktam dipilih untuk penelitian ini karena ampisilin sulbaktam di biasanya re-use atau digunakan kembali sisanya terutama untuk pasien di ruang NICU yang dikarenakan penggunaan yang sedikit sedangkan harga relatif mahal sehingga saat penyimpanan rentan terjadinya ketidakstabilan pada sediaan yang mungkin akan berpengaruh pada potensi antibiotiknya.

Ampisilin sulbaktam merupakan kombinasi antibiotik ampisilin dan sulbaktam, ampisilin merupakan golongan penisilin sedangkan sulbaktam merupakan golongan penghambat beta laktamase Penggunaannya untuk infeksi tulang dan persendian, infeksi intra abdominal, infeksi ginekologi, infeksi saluran

pernafasan, infeksi kulit, infeksi gonorea, meningitis dan sebagai antibiotika profilaksis preop (McEvoy,2011).

Ampisilin sulbaktam berbentuk serbuk berwarna putih yang dikemas dalam vial. Ampisilin sulbaktam dikemas dalam bentuk serbuk karena tidak stabil dalam air. Kerusakan penisilin biasanya terjadi karena hidrolisis dan proses ini sangat dipengaruhi oleh pH larutan. Dalam suasana basa ion OH^- atau air menyebabkan serangan nukleofil pada gugus karbonil cincin β - lactam, terbentuk asam penisiloat yang tidak aktif dan relatif stabil dalam suasana basa atau netral (Ansel, 2014). Sediaan ampisilin sulbaktam juga tidak mengandung pengawet. Sediaan ampisilin sulbaktam biasanya dilarutkan dalam normal saline. Dosis 0 -1,5 gram dilarutkan dalam 50 ml sedangkan lebih dari 1,5 gram dilarutkan dalam 100ml. Sediaan ampisilin sulbaktam dapat diberikan melalui intravena (IV) maupun intramuskular (IM). Untuk IV dosis dapat diberikan dengan injeksi intravena lambat selama 10-15 menit atau dapat diberikan dalam larutan disolusi yang lebih besar dengan 50-100 ml pelarut yang sesuai sebagai infusi IV selama 15-30 menit (McAuley, 2017). Hal ini dikarenakan pH ampisilin sulbaktam yang basa yaitu 8-10 (Gray et all, 2019).

Sterile water for injection (WFI), normal saline, 5% dextrose, ringer laktate, 5% dextrose dalam 0,45% saline adalah pelarut yang stabil untuk ampisilin sulbaktam dalam periode waktu tertentu. Dalam normal saline atau WFI konsentrasi maksimum 45 mg/ml stabil dalam 8 jam pada 25°C, 48 jam pada 4 °C dan konsentrasi maksimum 30 mg/ml stabil dalam 72 jam pada 4 °C. Dalam dextrosa 5% konsentrasi maksimum 30 mg/ml stabil dalam 2 jam pada 25°C, 4 jam

pada 4 °C. Dan dalam ringer laktak konsentrasi maksimum 45 mg/ml stabil dalam 8 jam pada 25°C, 24 jam pada 4 °C. (McAuley, 2017)

Extended stability dari ampisilin sulbaktam dalam berbagai wadah, konsentrasi, pelarut dan suhu penyimpanan sangat beragam, diantaranya dalam wadah *polyvinyl chloride* (PVC) pada konsentrasi 20 mg/ml dalam pelarut NS ampisilin sulbaktam stabil pada suhu ruang selama 32 jam, sedangkan pada suhu refrigerator stabil selama 62 jam. Pada wadah *syringe* plastik pada konsentrasi 8,3; 16,7; 33,33 mg/ml pada pelarut NS ampisillin sulbaktam stabil pada suhu ruang selama 2 jam, dan pada suhu refrigerator selama 4 jam. Sedangkan dalam wadah kaca pada konsentrasi 30 mg/ml ampisilin sulbaktam stabil dalam suhu ruang selama 8 jam dan pada suhu refrigator selama 48 jam (Bing *et al*, 2017). Pada penelitian ini sampel akan disimpan pada vial kaca dengan konsentrasi 20 ppm dan disimpan dalam suhu ruang dan refrigerator dalam 24 jam yang terbagi menjadi 4 *time series*.

Penggunaan ampisilin sulbaktam untuk neonatus yang memerlukan dosis kecil, harganya yang relatif mahal dan sediaan hasil rekonstitusi yang tidak stabil dalam waktu lama pada suhu kamar memunculkan permasalahan akan stabilitas dan potensi obat yang mungkin turun. Berdasarkan faktor diatas, peneliti ingin menentukan stabilitas mikrobiologi sediaan ampicilin sulbaktam dengan membandingkan antara pelarut yang digunakan dan tempat penyimpanan dari sediaan hasil rekonstitusi. Peneliti berharapan hasil penelitian ini nanti dapat menjadi landasan dalam pembuatan SOP handling sediaan antibiotika ampisilin sulbaktam dengan memilih pelarut yang terbaik serta memahami resiko dari

perbedaan suhu tempat penyimpanan hasil rekonstitusi sediaan ampisilin sulbaktam.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah stabilitas sediaan parenteral ampisilin sulbaktam dari 3 produk berbeda setelah rekonstitusi untuk penggunaan berulang, dengan WFI dan NS serta disimpan pada suhu kamar dan refrigerator?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis stabilitas tiga produk sediaan parenteral ampisilin sulbaktam pada penggunaan berulang dengan parameter pembeda pelarut dan suhu penyimpanan

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menetapkan dan menganalisis stabilitas sediaan parenteral ampisilin sulbaktam yang dipreparasi menggunakan pelarut WFI dibandingkan menggunakan pelarut NS.
2. Menetapkan dan menganalisis stabilitas sediaan parenteral ampisilin sulbaktam yang telah direkonstitusi yang disimpan pada suhu kamar (25°C) dan pada suhu refrigerator (4°C).

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat bagi rumah sakit dalam hal:

1. Memberikan rekomendasi terhadap penggunaan ampisillin sulbaktam berulang di ruangan, sehingga dapat terjamin stabilitasnya secara mikrobiologi.
2. Digunakan sebagai acuan dalam menentukan kebijakan di rumah sakit terkait preparasi dan penyimpanan sediaan ampisillin sulbaktam yang telah dibuka di ruangan.