

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Tinjauan Pustaka

1.1.1. Pencampuran Intravena (*IV Admixtures*)

Pencampuran intravena (*IV admixtures*) adalah proses pencampuran obat steril dengan larutan intravena steril lain untuk menghasilkan suatu sediaan steril yang ditujukan untuk penggunaan intravena (Lucida dkk., 2014). *IV admixtures* merupakan kegiatan mencampurkan dua atau lebih produk parenteral di rumah sakit untuk memenuhi kebutuhan terapeutik pasien secara individual (Maharani dkk., 2013). Ruang lingkup *IV admixtures* adalah pelarutan atau rekonstitusi serbuk steril, penyiapan suntikan intravena sederhana, dan penyiapan suntikan intravena kompleks (Lucida dkk., 2014).

IV admixtures sudah dilaksanakan secara umum di rumah sakit. Rumah Sakit Advent Bandung pada tahun 2010 melakukan *iv admixtures* sebanyak 7,78%. Pelaksanaan *iv admixtures* di rumah sakit bertujuan mengurangi komplikasi pasien terkait pemberian terlalu banyak sediaan parenteral seperti sepsis dan plebitis (Achmad dkk., 2014). Di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto pada bangsal bedah syaraf terdapat 667 *iv admixtures* selama bulan Februari 2010. *Iv admixtures* memiliki kekurangan, seperti kemungkinan terjadinya inkompatibilitas obat, yang dapat mengganggu stabilitas dan atau efektivitas obat yang dicampurkan (Maharani dkk., 2013).

1.1.2. Kompatibilitas

1.1.2.1 Definisi Kompatibilitas

Kompatibilitas adalah suatu kondisi tercampurnya antara bahan obat dengan bahan obat lain atau dengan pelarut, yang dapat terjadi, baik dalam *syringe*, secara *additive*, dan/atau melalui *Y-site* (Dwijayanti dkk., 2016). Sedangkan inkompatibilitas adalah suatu reaksi yang tidak diinginkan yang dapat mengubah stabilitas kimia, fisika, maupun terapeutik dari suatu sediaan

obat atau disebut kondisi tidak tercampur (Dwijayanti dkk., 2016). Pendapat lain mengatakan inkompatibilitas obat yaitu ketidaklarutan (*insolubility*) atau dikenal dengan presipitasi yang dapat dicegah dan bersifat reversibel (Achmad dkk., 2014). Sedangkan menurut Maharani dkk, inkompatibilitas adalah suatu fenomena fisika kimia seperti presipitasi terkait konsentrasi, dan reaksi asam basa dengan manifestasi produk hasil reaksi berupa perubahan status fisik atau keseimbangan protonasi-deprotonasi (Maharani dkk., 2013).

1.1.2.2 Jenis Kompatibilitas Cairan Intravena

a) Kompatibilitas dengan Pelarut Obat

Obat dalam bentuk sediaan serbuk injeksi (*Dry Powder*) perlu dilarutkan terlebih dahulu dengan pelarut seperti *aqua pro injection* atau dengan NaCl 0,9 %. Pelarut yang paling banyak digunakan berdasarkan brosur yang tertera pada kemasan obat, Pedoman Pencampuran Obat Suntik Departemen Kesehatan Tahun 2009, dan *Handbook On Injectable Drugs* diantaranya adalah *aqua pro injection*, NaCl 0,9 %, dan dekstrosa 5 %. Ketiga pelarut tersebut jika digunakan untuk melarutkan obat *dry powder* maka larutan dapat kompatibel dan stabil dalam penyimpanan (Depkes RI, 2012). Obat-obat *dry powder* direkonstitusikan terlebih dahulu dengan menggunakan pelarut yang sesuai sebelum diberikan ke penderita (Surahman dkk., 2012). Acuan yang dapat digunakan untuk mengetahui kompatibilitas obat *dry powder* dengan jenis pelarut yang digunakan adalah brosur sediaan pada obat atau melihat pada *Handbook on Injectable Drugs* (Dwijayanti dkk., 2016).

Rekonstitusi menyesuaikan dengan konsentrasi maksimal masing-masing obat, apabila konsentrasi berlebih maka dapat menimbulkan ketidakcampuran obat dengan pelarut. Ketidakcampuran dapat ditandai dengan timbulnya endapan setelah dicampurkan (Zingiber dan In., 2014). Endapan yang terbentuk dapat berupa endapan serbuk, pembentukan kristal, dan penempelan gumpalan partikel-partikel yang menempel pada dinding wadah.

b) Kompatibilitas dengan Obat-obat Lain

Untuk menghemat vena tempat penyuntikan, maka obat dapat dicampurkan dengan infus secara bersamaan (Housman T. dkk., 2011). Obat

yang dicampurkan bersamaan dengan infus harus kompatibel atau tercampur dengan baik untuk menghindari resiko yang tidak diinginkan. Obat dikatakan kompatibel apabila setelah pencampuran tidak ada perubahan fisika atau visual maupun perubahan kimia. Campuran obat akan terlihat jernih dan tidak ada perubahan fisik dan kimia yang terjadi.

Menurut jurnal yang ditulis Sharly Dwijayanti dkk, suatu campuran dikatakan inkompatibel apabila terdeteksi adanya endapan, kristal, kabut, dan perubahan warna secara visual berdasarkan pedoman *Handbook on Injectable Drugs* edisi 17 tahun 2013 (Dwijayanti dkk., 2016). Selain itu campuran juga dikatakan inkompatibel jika campuran tersebut menghasilkan perubahan pH dari pembacaan awal ke pembacaan berikutnya atau pengujian pH akhir. Apabila terjadi perubahan pH dengan selisih 1, maka campuran dikatakan inkompatibel. Pergeseran pH tersebut dapat menunjukkan perubahan aktif pada campuran yang merupakan ketidakstabilan kimia (Housman T. dkk., 2011).

1.1.2.3 Metode Pengujian Kompatibilitas

Pengujian kompatibilitas dapat dilakukan dengan cara mencampurkan larutan obat masing-masing dengan perbandingan 1 : 1. Percobaan dilakukan dengan teknik aseptis pada LAF pada suhu ruangan (Chiu dan Schwartz, 2014). Cara analisis kompatibilitas obat dapat dilakukan dengan :

a) Pengamatan Visual

Campuran obat diamati secara visual tanpa bantuan alat pada latar belakang putih dan hitam untuk melihat ketidak sesuaian fisik berupa adanya pengendapan, adanya partikel, kabut, serta perubahan warna bau dan gas. Pengamatan juga dilakukan menggunakan bantuan sinar cahaya intensitas tinggi seperti laser untuk mengamati efek tindal, sehingga partikel yang terbentuk dapat teramati (Housman T dkk., 2011). Cara penyinaran campuran dengan sinar laser dilakukan secara vertikal, sinar laser dipendarkan dari bagian bawah tabung mengarah ke atas hingga menyinari semua cairan yang diamati (Staven dkk., 2015). Pengujian efek tindal juga dilakukan pada latar hitam dan putih. Tujuan pengamatan pada latar hitam adalah untuk mengetahui apabila ada partikel yang terbentuk berwarna putih atau cerah, sedangkan

pengamatan pada latar putih untuk melihat partikel yang terbentuk berwarna hitam atau gelap.

b) Pengamatan Fisik dengan Instrumen

Pada pengamatan Uji kompatibilitas fisik dapat dilihat melalui analisis dengan menggunakan beberapa instrument. Pengamatan dan analisis yang dapat dilihat diantaranya adalah adanya butiran partikel kecil, timbul kabut, atau adanya endapan. Kekeruhan dapat dinilai dengan penilaian turbidimeter, campuran dapat dikatakan keruh jika ada perubahan kekeruhan sekurang-kurangnya 0,5 unit kekeruhan nephelometric (NTU) (Housman dkk., 2011). Besar ukuran partikel yang terbentuk dapat diukur dengan *Particle Size Analyzer* (PSA) untuk melihat campuran obat tanpa surfaktan. Selain dengan PSA, analisis ukuran partikel dapat dilakukan dengan nitroselulosa berpori beserta perhitungan jumlah partikelnya (Anderson dkk., 2014). Sedangkan untuk melihat besar ukuran partikel obat yang menggunakan surfaktan seperti emulsi dilihat ukuran globul menggunakan mikroskop.

c) Analisis Kimia

Uji kompatibilitas dapat dilihat dari perubahan pH campuran yang diukur menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi pada menit ke 15, 60, dan 120, campuran dikatakan inkompatibel jika campuran tersebut menghasilkan perubahan absolut rata-rata dari pembacaan awal $\text{pH} \leq 1$ selama periode pengamatan 120 menit. Selama pengamatan sampel dipertahankan pada suhu kamar di bawah lampu fluoresen laboratorium normal (Housman dkk., 2011). Selain analisis kimia dengan pH, analisis kimia juga dapat dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis untuk mengetahui kadar yang hilang atau jumlah obat yang terdegradasi setelah dilarutkan dengan pelarutnya (Zingiber dan In, 2014). Dengan instrument analisis kimia lain dapat dilakukan dengan pengujian stabilitas sediaan dan konsentrasinya dengan HPLC (Anderson dkk., 2014).

1.1.2.4 Mekanisme Terjadinya Inkompabilitas Obat

Terjadinya inkompabilitas dapat secara fisika maupun secara kimia, masing-masing memiliki mekanisme reaksi yang berbeda-beda. Kemungkinan

terjadinya inkompatibilitas dapat diperkirakan menggunakan beberapa teori, diantaranya adalah :

a) Perbedaan Polaritas

Kelarutan obat disebabkan oleh polaritas dari pelarut obat. Pelarut polar melarutkan zat terlarut ionic dan zat polar lain. Kelarutan juga tergantung pada struktur obat seperti apa perbandingan gugus polar dan non polar dari molekul obat. Apabila obat memiliki rantai non polar yang lebih panjang dari polarnya, maka obat akan sukar larut dalam air atau obat polar (Martin A dkk., 2014).

b) Reaksi Asam Basa

Dalam reaksi asam basa terjadi serah terima H^+ , asam akan mendonorkan H^+ pada basanya. Pada reaksi ini dapat mengubah pH serta kelarutan campuran. Akibat adanya molekul obat yang mengion (Anderson dkk., 2014).

c) Teori Kesetimbangan Ion *Henderson-Hasselbalch*

Apabila larutan bersifat asam ditambahkan dengan larutan yang bersifat basa maka dapat merubah derajat keasaman campuran tersebut. pH larutan akan turun bila ditambahkan larutan yang bersifat asam, hal ini karena ada peningkatan konsentrasi H^+ . Sebaliknya suatu larutan apabila ditambahkan dengan larutan yang bersifat basa maka pH larutan akan naik, karena peningkatan konsentrasi OH^- . Larutan asam jika ditambahkan larutan basa maka akan terbentuk garam dan air. Namun ada juga larutan yang apabila ditambahkan larutan asam atau basa tidak berubah pHnya, karena memiliki kandungan *buffer* didalamnya. Larutan *buffer* memiliki kandungan asam dan basa yang dapat mempertahankan pH larutan. Saat pencampuran larutan dengan *buffer* terbentuk reaksi asam lemah dengan basa konjugatnya, atau basa lemah dengan asam konjugatnya (Anderson dkk., 2014).

d) Teori Kelarutan

Salting in adalah peristiwa adanya zat terlarut yang menyebabkan kelarutan zat utama dalam pelarutnya menjadi lebih besar. *Salting out* adalah peristiwa adanya zat terlarut yang kelarutannya lebih besar dibanding zat

utamanya, sehingga menyebabkan penurunan kelarutan zat utamanya atau akan terbentuk endapan.

Selain berdasarkan teori tersebut, masing-masing terjadinya inkompatibilitas dapat terjadi melalui reaksi yang berbeda-beda pada setiap obat. Seperti pada hasil percobaan kompatibilitas yang dilakukan oleh Maharani dkk, dan beberapa acuan seperti Trissel ada beberapa mekanisme singkat penyebab terjadinya inkompatibilitas campuran. Berikut mekanisme singkat bagaimana terjadinya inkompabilitas obat :

- a) Pembentukan partikel dan pengendapan, terjadi akibat pembentukan garam yang tidak larut. Anion dan kation dengan ukuran besar dapat membentuk presipitasi atau kompleks yang tidak larut (Maharani L dkk., 2013).
- b) Selain itu terjadinya pengendapan yang terjadi akibat pencampuran obat yang mengandung kation dengan obat yang mengandung anion juga dapat meningkatkan terjadinya kekeruhan (Housman T dkk., 2011).
- c) Perubahan warna, terjadinya perubahan warna campuran obat menjadi kuning diakibatkan oleh kandungan antioksidan didalam injeksi terdekomposisi, paparan udara menyebabkan perubahan warna menjadi kuning. Warna kuning adalah hasil reaksi oksidasi akibat adanya radikal (ASHP, 2017).
- d) Timbul gelembung atau buih, terjadi akibat adanya reaksi reduksi dan oksidasi antara kedua obat setelah dicampurkan.
- e) Perubahan pH, terjadi akibat salah satu obat bersifat basa dicampurkan dengan obat lain yang mengandung garam, dan konsentrasi garam yang larut hanya sedikit sehingga terjadi peningkatan pH campuran (Maharani L dkk., 2014).

1.1.2.5 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Inkompatibilitas Obat

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kompatibel tidaknya suatu campuran obat. Faktor-faktor yang mempengaruhi diantaranya adalah :

- a) Teknik Aseptis

Teknik aseptis diperlukan untuk mencegah kontaminasi mikroba selama proses pelarutan/pencampuran obat berlangsung. Ada empat faktor yang

menentukan apakah sediaan parenteral dikatakan steril atau tidak, yaitu ruangan khusus yang memiliki tingkat kontaminasi mikroba rendah, bahan obat dan alat yang steril atau sudah didesinfeksi, serta personel yang penerapan teknik aseptis selama proses pencampuran (Zingiber dan In, 2014). Karena apabila teknik aseptis tidak diterapkan, akan mudah tercemari mikroba dan terjadi perubahan sifat pada campuran obat akibat pengaruh dari kontaminasi mikroba.

b) Kontaminasi

Kontaminasi dapat terjadi akibat kurangnya kebersihan dari wadah yang digunakan selama pelarutan atau pencampuran, misalnya seperti saat mencuci alat dengan sabun atau air yang tertinggal sehingga menyebabkan campuran obat terkontaminasi. Selain itu ada sebagian obat yang apabila terkontaminasi udara akan teroksidasi seperti propofol, karena pengaruh oksigen akan merubah warna propofol menjadi kekuningan (ASHP, 2017).

c) Pemilihan Volume dan Pelarut

Volume pelarut yang dipilih akan mempengaruhi konsentrasi akhir dari obat. Apabila volume yang digunakan tidak sesuai maka akan mempengaruhi kesempurnaan kelarutannya di akhir sediaan (Zingiber dan In, 2014). Pemilihan pelarut yang tidak sesuai juga akan mempengaruhi kelarutan suatu obat. Apabila kelarutan obat diawal saat diencerkan atau direkonstitusi tidak sesuai, maka saat obat tersebut dicampurkan dengan obat lain juga akan tidak larut, sehingga timbul endapan atau partikel melayang.

d) Komposisi Kandungan Obat

Adanya kandungan garam dapat menyebabkan perubahan pH apabila obat yang sifatnya basa dicampurkan dengan obat injeksi lain yang mengandung garam. Apabila kandungan garam yang terlarut pada campuran hanya sedikit, maka dapat terjadi perubahan pH campuran (Maharani L dkk., 2014).

e) Perbedaan Sifat Kedua Obat

Seperti adanya kation dan anion pada masing-masing obat yang dicampurkan, konsentrasi obat, dan tingkat keasaman obat.

1.1.2.6 Ciri-ciri Campuran Obat yang Inkompabilitas

Inkompabilitas fisik campuran injeksi dapat diketahui dengan pengamatan visual, seperti mengamati efek tindal dengan latar belakang warna hitam, kekeruhan, warna menjadi pekat, perubahan warna, dan timbulnya gelembung gas (Trissel dan Martinez, 2015). Dari pengamatan secara organoleptis terhadap performa inkompabilitas fisika obat yang meliputi warna, kekeruhan, endapan, serta terbentuknya kabut dan kristal (Achmad dkk., 2014). Secara kimia campuran dikatakan inkompatibel jika campuran tersebut menghasilkan perubahan rata-rata dari pembacaan awal $\text{pH} \leq 1$ selama periode pengamatan 120 menit (Housman dkk., 2011).

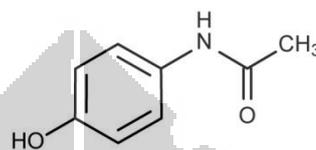
Analisis dengan spektrofotometri UV-Vis digunakan untuk mengetahui kadar yang hilang atau jumlah obat yang terdegradasi setelah dilarutkan dengan pelarutnya (Zingiber dan In, 2014). Selain itu pengujian stabilitas sediaan dan konsentrasinya dapat dilakukan dengan HPLC (Anderson dkk., 2014). Campuran obat dikatakan tidak memenuhi syarat atau inkompatibel apabila kadar obat yang tidak memenuhi $< 90\%$, sehingga tidak sesuai dosis yang sesungguhnya (Zingiber dan In, 2014).

Menurut Laksmi Maharani dkk, inkompatibel dapat dibedakan menjadi dua jenis. Hasil pencampuran dikatakan inkompatibel secara potensial jika menurut literatur hasil yang dicampurkan inkompatibel secara fisik yang meliputi endapan, kabut, kristal, dan perubahan warna, namun hasil pengamatan selama penelitian diketahui tidak terjadi perubahan fisik tersebut. Hasil pencampuran dikatakan inkompatibel secara aktual jika menurut literatur maupun hasil pengamatan terjadi perubahan fisik berupa endapan, kabut, kristal, maupun perubahan warna (Achmad dkk., 2014).

1.1.3 Infus Parasetamol

Infus adalah sediaan steril berupa larutan atau emulsi, bebas pirogen dan sedapat mungkin dibuat isotonis terhadap darah, dan disuntikkan langsung ke dalam vena dalam volume relative banyak (Syamsuni, 2006). Injeksi parasetamol adalah sediaan yang memiliki volume 100 ml dalam gelas vial

yang berisi satu gram parasetamol. Dalam 100 ml parasetamol berisi manitol 3.85 gram, sistein hidroklorid monohidrat 25 mg, natrium pospat anhidrat 10.4 mg, asam hidroklorida dan atau natrium hidroksida sebagai pengatur pH (Trissel, 2015). Parasetamol merupakan analgesik non opioid dan non salisilat untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang, antipiretik, dan tanpa efek anti inflamasi (Karmena dkk., 2015). Struktur parasetamol dapat dilihat sebagai berikut :



Gambar 2.1.3. Struktur Parasetamol (*MarvinSketch*)

Pemberian infus parasetamol sering diberikan bersama obat injeksi lain, karena injeksi memberikan reaksi tercepat kurang lebih 18 detik. Injeksi saat ini telah menjadi prosedur pengobatan yang paling umum ditemukan di dunia, 16 milyar injeksi diberikan setiap tahun (Nasif dkk., 2013). Infus parasetamol banyak digunakan bersamaan obat injeksi untuk terapi, namun tidak semua kompatibel. Dalam pengujian kompatibilitas parasetamol terhadap 50 obat injeksi lain, diketahui parasetamol kompatibel terhadap 47 injeksi dan inkompatibel terhadap 3 injeksi lain (Trissel, 2015).

1.1.4 Obat Sedasi

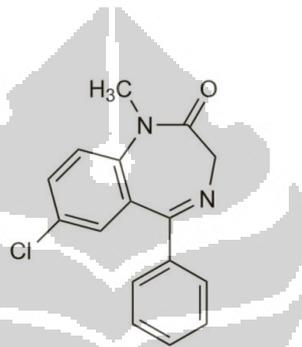
Prinsip utama dari perawatan di ruang rawat intensif (ICU) adalah memberikan rasa nyaman sehingga pasien dapat mentoleransi lingkungan ICU yang tidak bersahabat. Pada umumnya, lingkungan ruang rawat intensif (ICU) dapat menimbulkan rasa takut dan stres terhadap pasien. Agitasi dapat terjadi pada 71% pasien di ICU. Kebanyakan dari pasien yang dirawat di ICU, tidak dapat mengkomunikasikan apa yang mereka rasakan dan butuhkan. Prosedur - prosedur seperti intubasi endotrakhea, ventilasi mekanik, suction dan fisioterapi tidak dapat ditoleransi tanpa pemberian sedasi yang adekuat.

Manajemen sedasi dan nyeri yang baik adalah salah satu hal yang penting dan seringkali sulit tercapai dalam perawatan intensif (Sudjud, Yulriyanita dkk. 2014).

1.1.5 Monografi Bahan

2.1.5.1 Diazepam

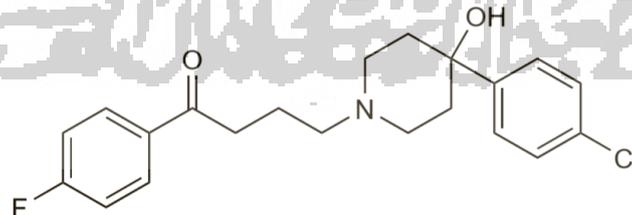
Kelarutan praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam etanol. Diazepam memiliki *range* pH yaitu antara 6,2 dan 6,9 (FI V 2014).



Gambar 2.1.5.1. Struktur Diazepam (*MarvinSketch*).

2.1.5.2 Haloperidol

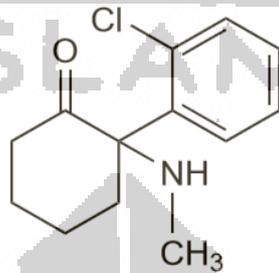
Kelarutan praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter (FI V, 2014).



Gambar 2.1.5.2. Struktur Haloperidol (*MarvinSketch*).

2.1.5.3 Ketamin khlorahidrat

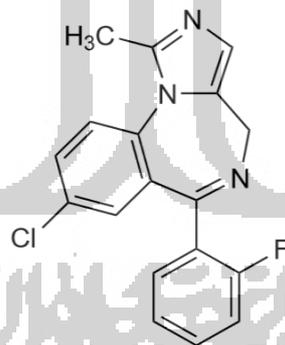
Kelarutan mudah larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform. Ketamin khlorahidrat memiliki range pH yaitu antara 3,5 dan 5,5 (FI V 2014).



Gambar 2.1.5.3. Struktur Ketamin Khlorahidrat (*MarvinSketch*).

2.1.5.4 Midazolam

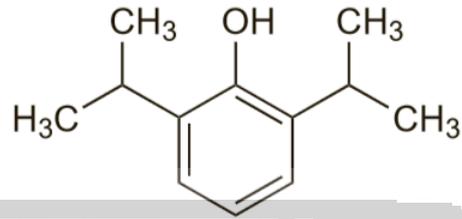
Kelarutan praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam alkohol dan dalam aceton; larut dalam metil alkohol. Midazolam memiliki range pH yaitu antara 2,9 dan 3,7 (FI V 2014).



Gambar 2.1.5.4 Struktur Midazolam (*MarvinSketch*).

2.1.5.5 Propofol

Kelarutan sukar larut dalam air; larut dengan heksan dan metil alkohol. Propofol memiliki range pH yaitu antara 7 dan 8,5 (FI V 2014).



Gambar 2.1.5.5. Struktur Propofol (*MarvinSketch*)



1.2. Keterangan Empiris

Obat-obat injeksi sedasi biasa digunakan bersamaan dengan infus pada pasien kondisi kritis atau gawat darurat. Untuk menghemat lokasi penyuntikan, maka obat dicampurkan untuk diberikan bersamaan. Obat yang digunakan secara bersamaan perlu dilakukan pencampuran. Obat yang dicampurkan harus kompatibel agar aman ketika masuk ke tubuh pasien. Namun tidak semua obat injeksi sedasi dan infus Parasetamol memiliki sifat fisik dan kimia yang sama. Saat obat injeksi sedasi dicampurkan bersama cairan infus Parasetamol ada sebagian yang kompatibel dan inkompatibel. Inkompatibilitas dapat ditandai dengan perubahan fisik dan kimia. Perubahan fisik dapat diketahui dengan pengamatan visual langsung dengan melihat adanya pengendapan pada campuran larutan, positif terhadap pengujian tinal, peningkatan kekeruhan larutan, terbentuknya gelembung gas, atau perubahan warna larutan. Sedangkan perubahan kimia atau kuantitatif dapat dilakukan dengan mengukur perubahan pH setelah pencampuran.