

BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Total Parenteral Nutrisi Pada Bayi Prematur

Parenteral nutrisi adalah suatu bentuk pemberian nutrisi, elektrolit, elemen, vitamin, dan air merupakan metode terapi yang banyak di gunakan dan di terapkan pada banyak penyakit dengan usia pasien yang berbeda (Stawny, 2013). WHO menyebutkan parenteral nutrisi adalah resep terapi yang kompleks dengan banyak potensi masalah keamanan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menganjurkan pendekatan sistematis untuk meningkatkan kualitas dan meminimalkan kesalahan . Pemberian TPN ini di indikasikan pada pasien yang tidak mampu menerima nutrisi melalui oral/enteral dan di berikan secara terus menerus hingga asupan nutrisi dapat terbangun kembali. Tetapi pada pasien yang bermasalah, sumber alternative suplemen nutrisi sangat penting seperti pemberian selang enteral dan total nutrisi parenteral (Worsh, 2017).

Fungsi Nutrisi Parenteral sebagai modalitas terapi penting yang di gunakan pada orang dewasa, anak-anak dan bayi untuk berbagai indikasi. Penggunaan yang teapt dari terapi kompleks ini bertujuan untuk memaksimalkan manfaat klinis sambil meminimalkan potensi risiko efek samping. Namun, berbagai pengaturan layanan kesehatan dimana administrasi nutrisi parenteral terjadi di perawatan kritis untuk meningkatkan kesenjangan dalam pengetahuan dan ketrampilan para professional perawatan kesehatan yang bertanggung jawab untuk meresepkan, meninjau, meracik, dan administrasi nutrisi parenteral (Ayers, 2014).

Total nutrient admixture (TNA) disebut sebagai 3-in-1 adalah kombinasi dari semua makronutrien (dekstrosa, asam amino, dan emulsi lemak intravena (IVFE) dengan elektrolit, vitamin, mineral, elemen jejak, dan air steril. Demikian juga, formulasi nutrisi parenteral 2-in-1 dapat digunakan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi pasien. formulasi ini kombinasi dari dekstrosa dan asam amino secara bersamaan dengan elektrolit, vitamin, mineral, elemen jejak, dan air steril untuk injeksi, pencampuran IVFE di infuskan secara terpisah sebagai sumber kalori dan mencegah defisiensi asam lemak (Gervasio, 2015). Keuntungan penggunaan 3-in-

1 adalah kemudahan dalam administrasi dan pengurangan resiko pertumbuhan mikroba di bandingkan dengan penggunaan IVFE saja dengan ukuran pori (1,2 μm). Sedangkan keuntungan dari 2-in-1 yaitu kurangnya masalah kompatibilitas terkait dengan interaksi destabilisasi komponen nutrisi parenteral dengan emulsi lemak dan kemampuan untuk menggunakan filter ukuran pori yang lebih kecil (0,22 μm) (Mundi, 2017).

2.1.2. Rekonstitusi Obat-Obat Injeksi

Rekonstitusi atau pelarutan merupakan proses pelarutan serbuk injeksi dengan pelarut yang sesuai. Cara rekonstitusi yang benar adalah setelah pelarut diinjeksikan ke dalam vial, pada saat pengocokan vial jarum dibiarkan di dalam vial untuk mencegah menempelnya kontaminan pada jarum suntik. Pengocokan dilakukan pada posisi 90°, karena pada posisi ini kontak antara zat dengan pelarut lebih besar dan zat dapat terlarut dengan baik. Pengocokan tidak boleh dilakukan terlalu kencang, karena dapat menyebabkan serbuk tertinggal dibagian bawah tutup vial (Zingiber, 2014).

2.1.3. Kompatibilitas Nutrisi Parenteral dengan Obat Injeksi

Kompatibilitas merupakan suatu kondisi tercampurnya antara bahan obat dengan bahan obat lain atau dengan pelarut yang cocok yang dapat terjadi, baik dalam syringe dan atau melalui situs Y-site. Sedangkan inkompatibilitas merupakan suatu reaksi yang tidak di inginkan yang dapat mengubah stabilitas kimia, fisika, maupun teurapetik dari suatu sediaan obat atau disebut kondisi tidak tercampur antara bahan obat dengan bahan obat lain atau dengan pelarut yang cocok (dwijayanti, 2016). Adanya pengendapan lama dideskripsikan sebagai ketidakcocokan fisik atau visual misalnya dari perubahan ikatan hydrogen antar molekul dan gaya elektrostatik van der Waals yang serupa dan menimbulkan pemisahan fase yaitu gumpalan lemak dan air (Newton, 2013).

Campuran nutrisi parenteral melalui situs Y-site dengan rasio perbandingan 1:1 (v/v) dari masing-masing TPN dengan obat injeksi yang digabungkan dalam tabung EVA bag. Hal ini menguji nutrisi parenteral dan obat pada konsentrasi yang relative tinggi terhadap satu sama lain. Pertemuan pertama kali TPN dengan obat injeksi sampai tercampurnya kedua obat dan mencapai aliran darah biasanya 15 – 30 menit, tetapi dalam aliran lambat bisa sampai 60 menit. Sehingga untuk

mengevaluasi kompatibilitas fisik selama pertemuan Y-site, sampel dievaluasi segera setelah pencampuran dan lagi pada jam ke- 1 dan untuk memastikan diakhir terjadi efek dilakukan pengamatan jam ke- 4 (Bouchoud, 2014).

Bayi prematur tidak memiliki akses vascular yang tersedia yang biasanya obat harus diberikan melalui jalur yang sama atau situs Y. Sehingga, menimbulkan factor resiko lain yang dikenal sebagai ketidakcocokan obat (Bertsche, 2008). Banyak faktor yang mempengaruhi kompatibilitas obat, termasuk pH, suhu, konsentrasi, kekuatan ionic, wadah obat, durasi infus, dan paparan cahaya. Beberapa tindakan yang dapat membantu mengurangi resiko ketidakcocokan obat termasuk standarisasi konsentrasi dan infus di tempat Y mencampur obat dalam wadah yang sama, sehingga mengurangi waktu kontak antar obat yang diberikan (Nemec, 2008).

Kriteria kompatibel suatu obat, harus memenuhi sebagai berikut :

- a) Inspeksi visual tidak mencolok, tidak ada pemisahan fase
- b) Perubahan $pH \leq 0,5$. Batasan untuk nilai pH meliputi kemungkinan hidrolisis bahan yang dapat menghasilkan perubahan pH yang terdeteksi.
- c) Tidak ada tetesan lipid ≥ 15 mikro yang terlihat dalam gambar mikroskopis, tidak lebih dari 90 tetesan lipid berukuran 2-15 mikro dalam 5 gambar mikroskopis. Suatu emulsi yang menghasilkan tetesan lipid yang besar dibawah mikroskop yang melebihi batas yang ditentukan dapat dibenarkan sebagai kerusakan signifikan (Bouchoud, 2014).

2.1.3.1. Metode Pengujian Kompatibilitas

Pengujian kompatibilitas dapat dilakukan dengan cara mencampurkan campuran statis obat dan nutrisi parenteral masing-masing dengan perbandingan 1 : 1 (v/v). Percobaan ini dilakukan dengan teknik aseptis pada LAF pada suhu ruangan (Bouchoud, 2014). Cara analisis kompatibilitas obat dapat dilakukan dengan :

a. Pengamatan Secara Visual

Pencampuran obat diamati secara visual tanpa bantuan alat dengan melihat ketidaksesuaian fisik berupa adanya pengendapan, partikel, kabut, serta perubahan warna yang dilihat pada latar belakang putih dan hitam. Tujuan pengamatan pada latar hitam dan putih adalah untuk mengetahui

apabila ada partikel yang terbentuk berwarna putih atau cerah, dan partikel yang terbentuk berwarna hitam atau gelap. Pengamatan juga menggunakan bantuan sinar cahaya intensitas tinggi seperti laser untuk mengamati efek tindal sehingga partikel yang terbentuk dapat teramati. Cara penyinaran campuran dengan sinar laser dilakukan secara horizontal, sinar laser dipendarkan dari bagian samping tabung hingga menyinari semua cairan yang diamati (Staven, 2017). Besarnya jumlah partikel dalam suatu zat, maka semakin besar hamburan dan semakin jelas perubahan warna. Pengamatan efek tindal ini jika terdapat suatu partikel maka cahaya akan menyebar dan sinar akan terlihat melewati sampel. Sebaliknya, jika sampel tidak ada partikel maka sinar itu tidak akan terlihat. Semakin besar atau banyaknya suatu partikel maka akan ada nada bintik-bintik dalam sinar cahaya (Hidayat & Rachmadyanto, 2017).

b. Analisis Fisik

Pada pengamatan kompatibilitas secara fisik dapat melalui analisis dengan menggunakan beberapa instrument. Pengamatan dan analisis yang dapat dilihat yaitu adanya butiran partikel kecil, timbul kabut, atau adanya endapan. Kekeruhan dapat dinilai dengan penilaian turbidimeter, campuran dapat dikatakan keruh dengan adanya perubahan kekeruhan $\leq 0,5$ *Nephelometric Turbidity Unit* (NTU) jika melebihi batas kriteria maka dikatakan campuran tersebut inkompatibel (Housman, 2011). Dalam farmakope menjelaskan beberapa menggunakan batas volume parenteral tidak lebih dari 25 partikel / ml $\geq 10 \mu\text{m}$ dan 3 partikel . ml $\geq 25 \mu\text{m}$. Penganalisis ukuran partikel *Particle Size Analyzer* (PSA) dapat menganalisis partikel suatu sampel bertujuan menentukan ukuran partikel dan distribusinya dari sampel yang representatif. Distribusi ukuran partikel dapat diketahui melalui gambar yang dihasilkan. Ukuran tersebut dinyatakan dalam jari-jari untuk partikel yang berbentuk bola. Penentuan ukuran dan distribusi partikel menggunakan PSA dapat dilakukan dengan (1) difraksi sinar laser untuk partikel dari ukuran submikron sampai dengan milimeter, (2) counter principle untuk mengukur dan menghitung partikel yang berukuran mikron sampai dengan milimeter, dan (3) penghamburan

sinar untuk mengukur partikel yang berukuran mikron sampai dengan nanometer (Etzler, 1995). Sedangkan untuk melihat besar ukuran partikel obat yang menggunakan surfaktan seperti emulsi dilihat ukuran globul menggunakan mikroskop (Staven, 2015).

c. Analisis Kimia

Analisis kimia dapat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis untuk mengetahui kadar yang hilang atau jumlah obat yang terdegradasi setelah dilarutkan dengan pelarutnya (Staven et al., 2015). Dengan instrument analisis kimia yang lain dapat dilakukan dengan pengujian stabilitas sediaan dan konsentrasinya dengan HPLC (Trissel, 1999). Uji kompatibilitas dapat dilihat juga menggunakan perubahan pH campuran yang diukur menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi pada pH 4, 7, 10 menggunakan solusi buffer kalibrasi. Selain itu, perubahan pH > 0,5 dibandingkan dengan awal atau control ditentukan menjadi hasil yang tidak sesuai secara fisik yang kemudian pembentukan gas dinilai pada setiap titik waktu sebagai sarana untuk mengidentifikasi potensi perubahan sifat kimia dari setiap larutan (Kanji, 2010).

2.1.3.2. Inkompatibilitas Sediaan Nutrisi Parenteral

Ketidakcocokan atau inkompatibilitas didefinisikan sebagai reaksi obat intravena yang menghasilkan solusi yang tidak lagi optimal bagi pasien setelah dicampur. Stabilitas atau struktur obat diubah oleh reaksi fisik atau kimia. Perubahan stabilitas dapat menyebabkan perubahan efektivitas obat, peningkatan ukuran mikropartikel seperti kegagalan terapi, oklusi kateter, atau dalam kasus terburuk yaitu emboli (Machotka, 2015). Kekhawatiran ketidakcocokan utama adalah pengendapan partikel dan destabilisasi emulsi, karena keduanya dapat menyebabkan kerusakan pada pasien jika diinfuskan. Presipitasi partikel memiliki perbedaan yaitu nilai pH yang mengarah ke presipitasi bentuk asam lemah. Obat-obatan dasar, kopresipitasi obat dengan bahan-bahan dari NPT, presipitasi kalsium fosfat karena perubahan pH alkali, pelarutan obat hidrofobik. NPT adalah emulsi minyak dalam air yang distabilkan oleh fosfolipid telur bermuatan negative dan biasanya memiliki range pH 5-7 (Staven, 2017). Penyebab fisika dan kimiawi utama dari

presipitasi seperti adanya kristal, kekeruhan dalam suatu larutan campuran. Yaitu :

a) Reaksi asam-basa

Reaksi asam-basa antara anion obat organik (basa) dari kalium garam natrium dan ion hidronum, H_3O^+ dari nutrisi parenteral. Penurunan pH meningkatkan bentuk asam konjugat dari semua elektrolit lemah organik, seperti yang didefinisikan oleh persamaan Henderson Hasselbach dalam kasus anion obat bentuk asam adalah bentuk nonionisasi yang kurang larut (Newton, 2013). Lebih dari 90% obat adalah organik, elektrolit lemah, terutama yang diproduksi atau dilarutkan kembali sebagai suntika dalam bentuk terionisasi. Reaksi asam-basa ini adalah paling umum dari ketidakcocokan obat sebagai presipitasi dari bentuk obat yang tidak terionisasi. Konsentrasi tidak larutnya obat nonionisasi dapat terjadi dalam persiapan klinis dengan keadaan sebagai berikut :

- a. Menggabungkan obat anion dan kation (garam berlawanan).
- b. Mengencerkan larutan obat garam organik yang menghasilkan nilai pH lebih banyak dalam bentuk nonionisasi daripada larutan obat asli.
- c. Pencampuran ion obat organik yang memiliki muatan yang sama, seperti garam natrium atau garam hidroklorida dari obat yang berbeda, dimana ada lebih dari 1 unit perbedaan dalam pKa obat dan nilai pH larutan. Dalam kasus tersebut obat bertindak sebagai asam dan basa relatif terhadap satu sama lain. Ada beberapa contoh inkompatibel kombinasi garam hidroklorida atau garam natrium dengan satu sama lain dalam *Handbook on Injectable Drugs* (Newton, 2009).
- d. Pembentukan partikel dan pengendapan, terjadi akibat pembentukan garam yang tidak terlarut. Terjadinya pengendapan akibat pencampuran obat yang mengandung kation dengan obat yang mengandung anion dapat meningkatkan kekeruhan.

- e. Perubahan pH, terjadi akibat sifat kedua obat yang memiliki pH asam dan basa yang berbeda. Selain itu salahsatu obat bersifat basa dicampur dengan obat lain yang mengandung garam akan terjadi peningkatan pH (Housman, 2011).
- f. Perubahaan 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)

b) Penambahan obat kedalam nutrisi parenteral

Penambahan obat lipofilik kedalam system pengemulsi, seperti larutan nutrisi parenteral menghasilkan pembentukan formulasi obat baru dengan karakteristik yang berbeda dan perbedaan klinis yang signifikan dalam sifat farmakokinetik obat. Obat dapat menjadi tidak aktif oleh perubahan pH campuran, reaksi redoks, dan pembentukan kompleks. Beberapa reaksi inkompatibel yaitu perubahan warna, pembentukan endapan atau gas. Sebagian besar intravena yang digunakan dalam larutan nutrisi parenteral terkontaminasi dengan elemen jejak (Bayraktar, 2014).

c) Pengaruh Kateter

Obat intravena umumnya diberikan dengan infus cepat pada pasien dewasa, oleh karena itu waktu kontak dengan nutrisi parenteral dari obat yang diberikan oleh kateter yang sama adalah singkat, namun pada anak pemberian obat dengan infus lambat yang meningkatkan waktu kontak. Perpanjangan waktu kontak dapat menyebabkan peningkatan resiko ketidakcocokan atau inkompatibel dengan obat. Pemasangan yang terpisah untuk pemberian obat intravena tidak tepat dengan informasi kompatibel dan inkompaitibel yang digunakan dengan nutrisi parenteral harus dikonsultasikan kepada apoteker (Bayraktar, 2014).

d) Pengaruh Formulasi Nutrisi Parenteral

Campuran nutrisi parenteral “All-in-one” mengandung emulsi lipid intravena sedangkan “2-in-1” tidak mengandung emulsi lipid intravena yang menyebabkan beberapa obat kompatibel dan mungkin tidak sesuai dengan

“All-in-one”. Ketidakcocokan pencampuran “2-in-1” menghasilkan pembentukan endapan kental atau kuning yang menyebabkan perubahan warna. Di sisi lain, ketidakcocokan “All-in-one” disebabkan oleh kerusakan structural emulsi dan pembentukan lemak bebas dan endapan yang dihasilkan tidak terlihat karena efek dari lipid (Bayraktar, 2014).

e) Teori Kelarutan

Sifat kelarutan pada umumnya berhubungan dengan kelarutan senyawa dalam media yang berbeda, yaitu pelarut polar seperti air, dan pelarut nonpolar seperti lemak. Sifat hidrofilik atau lipofobik berhubungan dengan kelarutan dalam air, sedang sifat lipofilik atau hidrofobik berhubungan dengan kelarutan dalam lemak. 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 Trissel ada beberapa mekanisme singkat penyebab terjadinya inkompatibilitas campuran. Berikut mekanisme singkat bagaimana terjadinya inkompatibilitas obat :

- a. Pembentukan partikel dan pengendapan, terjadi akibat pembentukan garam yang tidak terlarut. Anion dan kation dengan ukuran besar dapat membentuk presipitasi atau kompleks yang tidak terlarut (Maharani, 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, 2011). Reaksi pengendapan terdiri dari kelarutan (*solubility*), persamaan molekul dan persamaan ionik (Chang Raymond, 2005).
- c. Kekeruhan atau kabut, terjadi akibat larutan salah satu obat dalam air mengabsorpsi karbon dioksida secara bertahap, kemudian menetralkan larutan yang mulanya alkali sehingga menyebabkan hidrolisis sebagian serta kristalisasi obat bebas, akibatnya akan terbentuk kabut atau kekeruhan pada larutan (Maharani, 2013).
- d. 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).

- e. Perubahan pH, terjadi akibat salah satu obat bersifat basa dicampurkan dengan obat lain yang mengandung garam, dan konsentrasi garam yang terlarut hanya sedikit sehingga terjadi peningkatan pH campuran (Maharani, 2013).

2.1.3.3. Ciri – Ciri Inkompabilitas Nutrisi parenteral

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 (Staven, 2015). Dari pengamatan secara organoleptis terhadap performa inkompabilitas fisika obat yang meliputi warna, kekeruhan, endapan, serta terbentuknya kabut dan kristal (Trissel, 1999). Secara kimia campuran dikatakan inkompatibel jika campuran tersebut menghasilkan perubahan rata-rata dari pembacaan awal $\text{pH} \geq 0,5$ (Kanji, 2010)

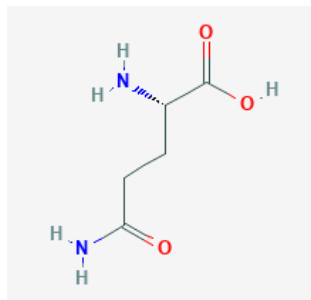
2.1.4. Kompatibilitas Sediaan Nutrisi Parenteral yang Pernah Dilakukan

Penelitian yang pernah dilakukan oleh Bouchoud yaitu 2 dari 25 obat tidak tercampur dengan emulsi. Pemisahan fase diamati dengan serum albumin 20% beberapa menit setelah pencampuran yang kemudian dianggap tidak sesuai. Perubahan warna yang diamati dari waktu ke waktu dalam sampel lipid dengan esomeprazole atau pantoprazole penemuan ini berbeda dari yang diamati dalam pengenceran obat dengan NaCl 0,9%. Perubahan warna ini dianggap sebagai indikator kompatibel antara proton pump inhibitor (PPI) dan NP. Bahwa, PPI rentan terhadap degradasi dalam larutan asam. Oleh karena itu penelitian yang dilakukan sesuai dengan harapan karena pH campuran obat / NP yaitu 5,5. Pengendapan terdeteksi pada campuran NP dan 5-fluorouracil dengan kelarutan yang rendah dari zat obat pada nilai $\text{pH} \geq 7$. Untuk meningkatkan kelarutan 5-fluorouracil yaitu dilarutkan dalam larutan natrium hidroksida menghasilkan nilai pH sekitar 9 yang dijelaskan pada penelitian ini bahwa pH akhirnya merupakan basa yaitu 8,3 tetapi kelarutan jelas menurun dan menghasilkan curah hujan dan ini dapat dihindari dengan mengencerkan obat 5-fluorouracil dengan natrium klorida konsentrasi 12,5 mg/ml atau kurang (Bouchoud, 2014).

Penelitian lain menunjukkan bahwa uji kompatibilitas sediaan nutrisi parenteral dengan obat-obat lain menggunakan analisis fisika dan kimia. Analisis fisik yang dilakukan dengan pengamatan visual pada latar hitam dan putih di bawah lampu dan analisis ukuran partikel dengan turbidimeter. Sedangkan analisis kimia dengan mengetahui intermitten suatu cahaya dilakukan spektrofotometer UV-Vis (Staven, 2015). Dan pengujian stabilnya dilakukan dengan HPLC. Sebagian besar obat yang diuji secara fisik kompatibel dengan nutrisi parenteral “3-in-1” selama 4 jam. Namun, 23 obat menunjukkan adanya kompatibel dengan satu atau lebih campuran nutrisi parenteral yaitu 6 obat menghasilkan pembentukan endapan dan 17 obat yang lain menyebabkan gangguan emulsi sehingga 23 obat tidak boleh diberikan bersamaan dengan pencampuran nutrisi parenteral yang inkompatibel melalui situs Y (Staven, 2015).

2.1.5. Monografi Bahan

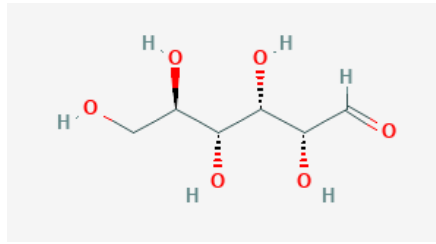
2.1.5.1. Asam amino



Gambar 2.1 Struktur Asam Amino (*PubChem*)

Asam amino mengandung ion karboksilat ($-\text{CO}_2^-$) maupun suatu ion amonium ($-\text{NH}_3^+$) dalam sebuah molekul. Oleh karena itu asam amino bersifat amfoter: asam ini dapat bereaksi dengan asam ataupun dengan basa, masing-masing menghasilkan suatu kation dan anion. Asam amino merupakan sumber protein dan nitrogen bagi tubuh untuk mencegah kerusakan atau berguna untuk perkembangan jaringan dan otot (Fessenden, R.J & J.S. Fessenden, 1986). Di indikasikan untuk pencegahan dan pengobatan defisiensi protein pada anak yang memiliki kontraindikasi pada makanan secara oral (Ikatan Apoteker Indonesia, 2015).

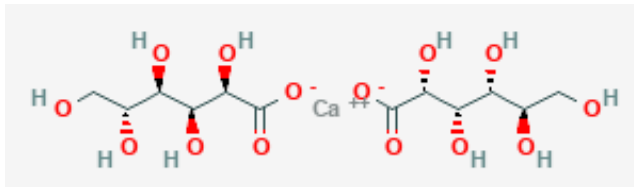
2.1.5.2. Dekstrosa



Gambar 2.2 Struktur Dekstrosa (*PubChem*)

Pemerian bahan larutan jernih, tidak berwarna, steril dan bebas pyrogen. Memiliki kerja obat sumber energi yang disuplai sebagai larutan infus dengan bentuk yang sama yang diserap dari usus (Ikatan Apoteker Indonesia, 2015).

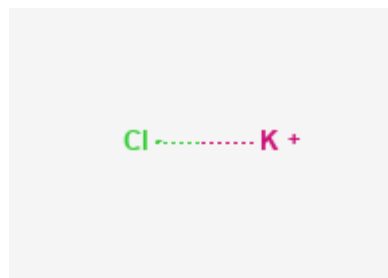
2.1.5.3. Kalsium Glukonat



Gambar 2.3 Struktur Kalsium Glukonat (*PubChem*)

Kalsium glukonat injeksi i.v, dengan pemerian hablur tidak berwarna serbuk hablur atau serbuk granul putih, tidak berbau rasa manis. Kalsium glukonat memiliki senyawa ionic yang tersusun Ca^{2+} dan O^{2-} , dua atom Ca memberikan atau memindahkan empat elektron kepada dua atom O (dalam O_2). ada 2 tahap dalam proses ini, tahap yang pertama melibatkan hilangnya elektron dan tahap yang lain melibatkan penangkapan elektron. Reaksi ini dapat dikatakan sebagai reaksi redoks (Chang Raymond, 2005).

2.1.5.4. KCl

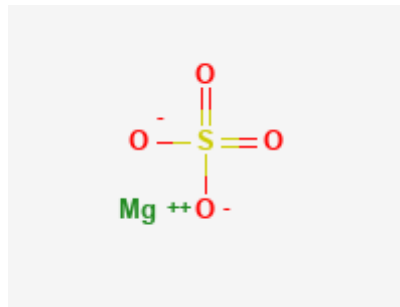


Gambar 2.4 Struktur KCl (*PubChem*)

Digunakan untuk mengganti kebutuhan elektrolit yang tidak dapat dipenuhi oleh tubuh. Larutan potassium klorida yang diberikan secara intravena mengalami inkompatibilitas dengan protein hidrolisat. Untuk

menghindari toksisitas yang disebabkan pada pemberian injeksi, potasium klorida sebaiknya tidak diberikan secara cepat (Ikatan Apoteker Indonesia, 2015). Reaksi penetralan potasium klorida yang masuk kedalam larutan akan menjadi ion K^+ dan Cl^- , tidak ada satupun unit KCl yang tidak terdisosiasi dalam larutan. Ion-ion K^+ dan Cl^- terpisahkan satu sama lain. Dalam larutan, setiap ion K^+ dikelilingi oleh sejumlah molekul air yang mengarahkan ujung negatifnya kearah kation. Begitu juga setiap Cl^- dikelilingi oleh sejumlah molekul air yang ujung positifnya diarahkan pada anion (Chang Raymond, 2005).

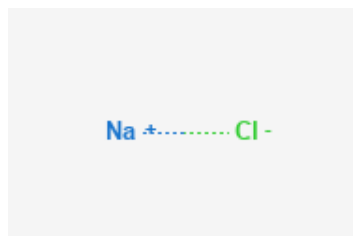
2.1.5.5. $MgSO_4$



Gambar 2.5 Struktur $MgSO_4$ (*PubChem*)

Magnesium sulfat berupa larutan steril dalam air yang memang digunakan bersamaan dengan dekstrosa. Magnesium sulfat ialah suatu garam anorganik yang mengandung unsur magnesium, sulfur dan oksigen. Termasuk dalam senyawa ionik karena terdapat ikatan antara logam magnesium dengan spesi non logam sulfat. Reaksi: $MgO + H_2SO_4 \rightarrow MgSO_4 + H_2O$. oksigen tereduksi dan bertindak sebagai zat pengoksidasi karena menerima elektron dari magnesium, yang menyebabkan magnesium teroksidasi (Yuliani, 2018).

2.1.5.6. $NaCl$



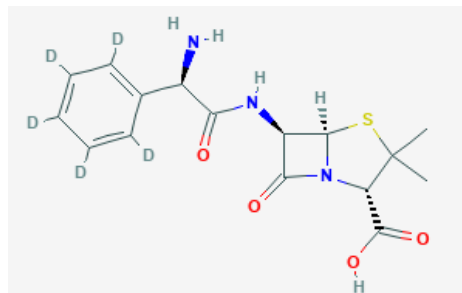
Gambar 2.6 Struktur $NaCl$ (*PubChem*)

Pemerian larutan jernih, tidak berwarna, steril dan bebas pyrogen. Memiliki cara kerja obat dengan memelihara tekanan osmotik darah dan

jaringan. Natrium klorida yang masuk kedalam larutan akan menjadi ion Na^+ dan Cl^- , tidak ada satupun unit NaCl yang tidak terdisosiasi dalam larutan. Ion-ion Na^+ dan Cl^- terpisahkan satu sama lain. Reaksi penetralan dalam larutan, setiap ion Na^+ dikelilingi oleh sejumlah molekul air yang mengarahkan ujung negatifnya ke arah kation. Begitu juga setiap Cl^- dikelilingi oleh sejumlah molekul air yang ujung positifnya diarahkan pada anion (Chang Raymond, 2005).

a) Golongan Antibiotik

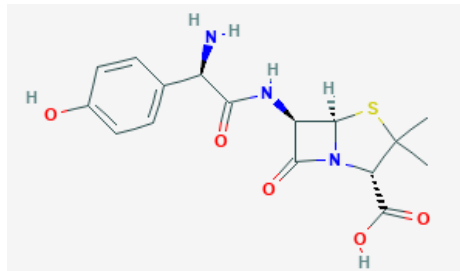
2.1.5.7. Ampisilin



Gambar 2.7 Struktur Ampisilin (*PubChem*)

Ampisilin, merupakan antibiotik golongan penisilin yang dapat digunakan untuk mengobati infeksi dengan spektrum luas dan biasa digunakan untuk terapi pendahuluan (Siswandono, 2000).

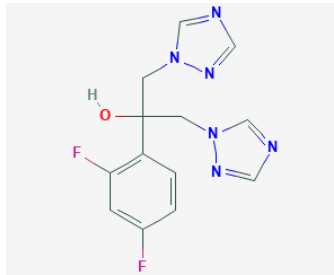
2.1.5.8. Amoksisilin



Gambar 2.8 Struktur Amoksisilin (*PubChem*)

Amoksisilin, merupakan antibiotik golongan penisilin yang dapat mengobati infeksi dengan spektrum luas, digunakan untuk mengobati infeksi pada saluran nafas, saluran empedu dan saluran seni. Beberapa keuntungan dibandingkan dengan ampisilin adalah absorpsi obat dalam saluran cerna lebih sempurna. Banyak β -lactam bakteri dihambat oleh asam klavulanat. Dan campuran inhibitor dengan amoksisilin (Ko-Amoksiklav) menyebabkan antibiotic menjadi efektif melawan organisme (Siswandono, 2000).

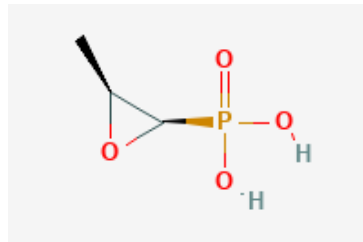
2.1.5.9. Flukonazol



Gambar 2.9 Struktur Flukonazol (*PubChem*)

Flukonazol, merupakan obat antijamur yang digunakan untuk sejumlah infeksi jamur termasuk candidiasis. Membrane jamur, dapat membentuk interaksi hidrofob mengubah permeabilitas membran dan fungsi pengangkutan senyawa esensial. Menyebabkan ketidakseimbangan metabolik sehingga menghambat pertumbuhan/ kematian sel jamur (Siswandono, 2000).

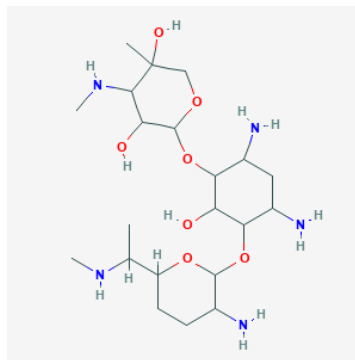
2.1.5.10. Fosfomisin



Gambar 2.10 Struktur Fosfomisin (*PubChem*)

Fosfomisin, merupakan antibiotik yang diisolasi dari *streptomyces sp.* Spektrum aktivitasnya luas dan bersifat bakterisidal dan digunakan untuk infeksi bakteri gram (+) (Siswandono, 2000).

2.1.5.11. Gentamisin

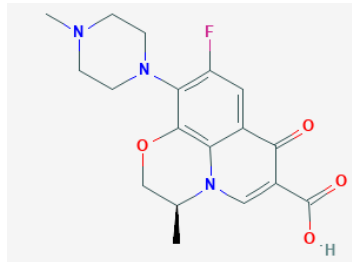


Gambar 2.11 Struktur Gentamisin (*PubChem*)

Gentamisin, merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang digunakan pada terapi empiris, infeksi gram (-) akut. Mempunyai aksi

antimikroba yang sinergis dengan penisilin dan vankomisin (Siswandono, 2000).

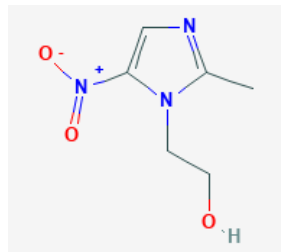
2.1.5.12. Levofloksasin



Gambar 2.12 Struktur Levofloksasin (*PubChem*)

Levofloksasin, merupakan antibiotik golongan kuinolon generasi ketiga yang bekerja pada gram (+) dan (-) serta pathogen atipikal. Sebagai lini pertama tuberculosis MDR (Siswandono, 2000).

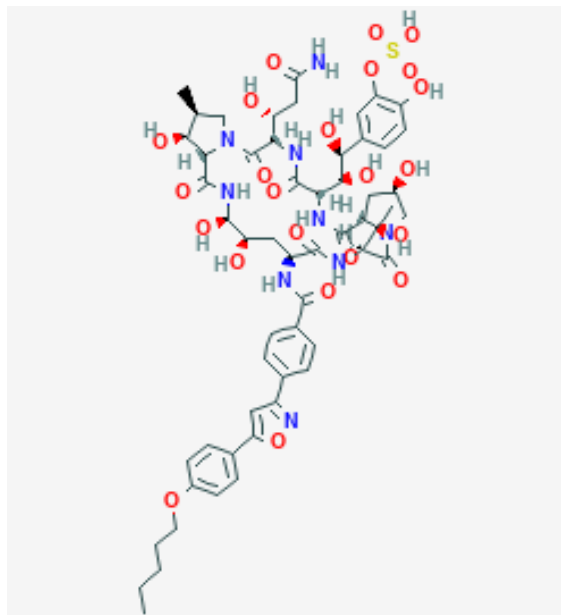
2.1.5.13. Metronidazol



Gambar 2.13 Struktur Metronidazol (*PubChem*)

Metronidazol, merupakan antibiotik golongan 5-Nitromidazol untuk mengobati infeksi protozoa tertentu (Neal, 2006).

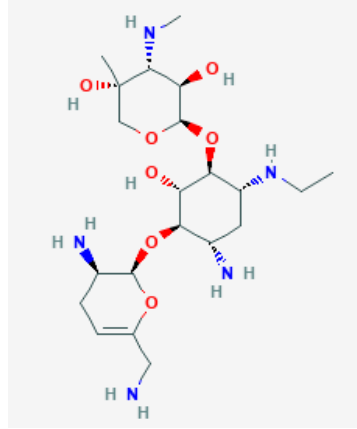
2.1.5.14. Mikamin



Gambar 2.14 Struktur Mikamin (*PubChem*)

Mikamin, merupakan antibiotik untuk mengobati dan mencegah infeksi jamur invasive termasuk kandidemia, abses, dan kandidiasis esofagus (Siswandono, 2000).

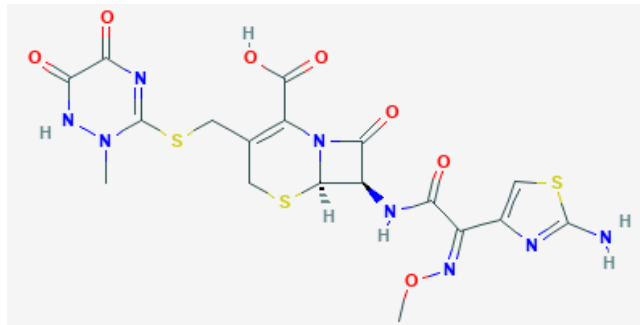
2.1.5.15. Netilmisin



Gambar 2.15 Struktur Netilmisin (*PubChem*)

Netilmisin, merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang digunakan secara luas terutama untuk infeksi-infeksi yang disebabkan gram (-) (Siswandono, 2000).

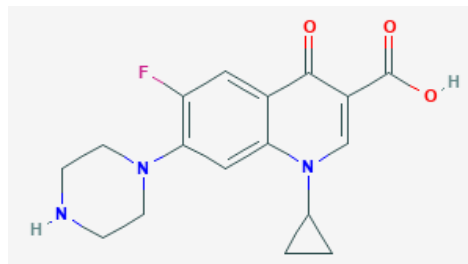
2.1.5.16. Seftriakson



Gambar 2.16 Struktur Seftriakson (*PubChem*)

Seftriakson, merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga dan merupakan obat pilihan untuk pengobatan meningitis yang disebabkan oleh bakteri gram (-) enterik (Siswandono, 2000).

2.1.5.17. Siprofloksasin

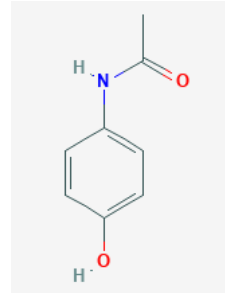


Gambar 2.17 Struktur Siprofloksasin (*PubChem*)

Siprofloksasin, merupakan antibiotik golongan kuinolon yang mempunyai substituent 6-Fluoro yang sangat kuat potensi melawan organisme gram (+) maupun (-) (Siswandono, 2000).

a) Obat Analgesik-Antipiretik

2.1.5.18. Parasetamol



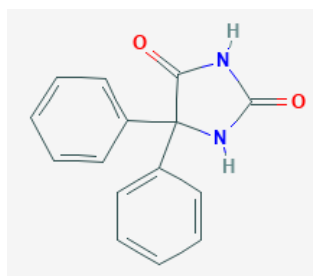
Gambar 2.18 Struktur Parasetamol (*PubChem*)

Parasetamol memiliki mekanisme kerja sebagai :

1. Analgetik, menghambat secara langsung enzim pada system saraf pusat yang mengkatalisis prostaglandin.
2. Antipiretik, meningkatkan eliminasi panas, pada penderita suhu badan tinggi.
3. Antiradang, menghambat biosintesis dan pengeluaran prostaglandin dengan cara memblok secara terpulihkan enzim siklooksigenase sehingga menurunkan gejala peradangan (Siswandono, 2000).

b) Obat Epilepsi (Anti kejang)

2.1.5.12. Fenitoin



Gambar 2.19 Struktur Fenitoin (*PubChem*)

Fenitoin, merupakan obat untuk mengendalikan bangkitan dengan mekanisme yang tidak jelas, tetapi biasanya melibatkan penguatan inhibisi yang diperantai GABA (Neal, 2006).

Reaksi kompatibilitas dan Inkompatibilitas nutrisi parenteral dengan obat-obat injeksi, pada formulasi nutrisi parenteral Ca^{2+} , Mg^{2+} termasuk dalam logam (Golongan IIA) yang tidak dapat larut dalam air, dan ikatan rangkap yang dapat mudah lepas ketika berikatan dengan OH maupun NH. Sehingga menimbulkan reaksi pengendapan. Adapun obat-obat injeksi yang mudah bereaksi, yaitu amoksisilin klavulanat yang memiliki gugus NH dan OH yang dapat berikatan dengan logam dari nutrisi parenteral. Sehingga campuran kedua obat mengakibatkan perubahan warna, yang terjadi karena reaksi oksidasi. Fenitoin dan Seftriakson dapat bereaksi dengan nutrisi parenteral yang mengakibatkan terjadinya reaksi pengendapan karena memiliki gugus OH, NH dan ikatan rangkap. pelepasan elektron sangat mudah ditangkap oleh logam kalsium maupun magnesium.

2.2. Keterangan Empiris

Nutrisi parenteral merupakan suatu bentuk nutrisi, vitamin dan elektrolit yang digunakan sebagai metode penyembuhan berbagai penyakit terutama pada bayi prematur. Bayi prematur di NICU tidak hanya memerlukan sumber energi atau kalori dari nutrisi parenteral tetapi juga membutuhkan berbagai obat yang pada nantinya akan dicampurkan kedalam satu wadah bag atau dapat melalui situs Y. Demikian juga, formulasi nutrisi parenteral 2-in-1 dapat digunakan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi pasien. formulasi ini adalah kombinasi dari dekstrosa dan asam amino secara bersamaan dengan elektrolit, vitamin, mineral, elemen jejak, dan air steril untuk injeksi. Sehingga penelitian kali ini mencampurkan dua bahan obat menjadi satu dengan mengidentifikasi kompatibel / inkompatibel. Suatu campuran dikatakan inkompatibel yaitu ditandai dengan adanya reaksi fisika dan reaksi kimia, reaksi fisika mengacu pada pemisahan fase atau presipitasi, pembentukan kristal yang dikarenakan karena perubahan hubungan obat nonionisasi dengan ionisasi. Reaksi kimia secara kimiawi terdegradasi karena oksidasi, reduksi dan hidrolisis. Terjadi pembentukan kekeruhan dan kristal dari reaksi yang berikatan antara struktur Ca^{2+} , Mg^{2+} dan pelepasan elektron. Parameter pengujian kompatibilitas diantaranya pengujian visual, mikroskop, pengujian pH, dan uji turbiditas menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

