

**STABILITAS DAN KOMPATIBILITAS INJEKSI PROPOFOL  
SEBAGAI ANESTESI UMUM DI RUMAH SAKIT: TINJAUAN  
SISTEMATIS**

**SKRIPSI**



**Oleh:**

**MUFTIHATUL HUSNA**

**16613092**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
JULI 2020**

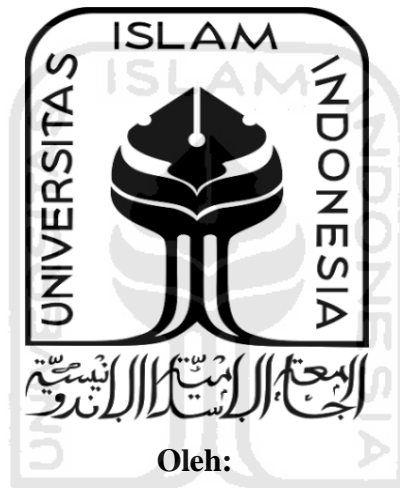
**STABILITAS DAN KOMPATIBILITAS INJEKSI PROPOFOL  
SEBAGAI ANESTESI UMUM DI RUMAH SAKIT: TINJAUAN  
SISTEMATIS**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh:

**MUFTIHATUL HUSNA**

**16613092**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
JULI 2020**

SKRIPSI

**STABILITAS DAN KOMPATIBILITAS INJEKSI PROPOFOL  
SEBAGAI ANESTESI UMUM DI RUMAH SAKIT: TINJAUAN  
SISTEMATIS**

Yang diajukan oleh:



Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

(Suci Hanifah, S.F., M.Si., Ph.D., Apt)

(Siti Zahliyatul M. S.F., Ph.D., Apt)

SKRIPSI

**STABILITAS DAN KOMPATIBILITAS INJEKSI PROPOFOL  
SEBAGAI ANESTESI UMUM DI RUMAH SAKIT: TINJAUAN  
SISTEMATIS**

Oleh:



Telah lolos uji etik penelitian dan dipertahankan  
di hadapan panitia penguji skripsi

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 17 Juli 2020

Ketua Penguji

: Sista Werdyani, S.Farm., M.Biotech., Apt

Anggota Penguji

: 1. Suci Hanifah, S.F., M.Si., Ph.D., Apt

2. Siti Zahliyatul M. S.F., Ph.D., Apt

3. Dra. Suparmi, M.Si., Apt

(*Sista Werdyani*)  
(*Suci Hanifah*)  
(*Siti Zahliyatul M.*)  
(*Dra. Suparmi*)

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 17 Juli 2020



## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Prodi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Suci Hanifah, M.Si, Ph.D, Apt. dan Ibu Siti Zahliyatul Munawiroh, S.F., Ph.D., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan selama penelitian dan penyusunan skripsi.
2. Ibu Dra. Suparmi, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan motivasi dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
4. Bapak Saepudin, S.Si., M.Si., Ph.D, Apt. selaku kepala Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
5. Dosen pengajar Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan begitu banyak bekal ilmu kepada penulis.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHANAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>vi</b>
<b>INTISARI.....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ix</b>
<b>PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>METODE .....</b>	<b>3</b>
Strategi pengumpulan data .....	3
Kriteria seleksi .....	3
Evaluasi kualitas artikel.....	3
<b>HASIL .....</b>	<b>4</b>
Stabilitas propofol setelah dibuka dan dalam kemasan .....	8
Kompatibilitas propofol dengan obat lain .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>KESIMPULAN .....</b>	<b>37</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>38</b>

# STABILITAS DAN KOMPATIBILITAS INJEKSI PROPOFOL SEBAGAI ANESTESI UMUM DI RUMAH SAKIT: TINJAUAN SISTEMATIS

Muftihatul Husna  
Program Studi Farmasi

## INTISARI

Propofol sering dibuat dalam sediaan terbagi atau dikombinasikan dengan obat lain melalui satu jalur intravena. Pemberian propofol dalam sediaan terbagi ataupun pencampuran dengan pelarut maupun obat lain dapat menyebabkan inkompatibilitas dan instabilitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengumpulkan data stabilitas propofol setelah dibuka atau dikemas dalam berbagai wadah, serta data kompatibilitas propofol yang dikombinasikan dengan pelarut atau obat lain. Identifikasi artikel dilakukan dengan cara pencarian literatur melalui Pubmed, Science Direct, dan Google scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu “*propofol*”, “*stability*”, “*physicochemical stability*”, “*compatibility*”, “*syringe*” menggunakan operator boolean AND atau OR. Hasil penelusuran artikel berdasarkan kriteria studi stabilitas atau studi kompatibilitas *y-site* atau *iv admixture* diperoleh sebanyak 37 artikel yang sesuai dengan kriteria. Hasil evaluasi literatur menunjukkan propofol paling stabil disimpan dalam wadah gelas atau plastik non-PVC dengan cahaya dan suhu minimal. Propofol stabil secara fisik sampai dengan 24 jam dalam wadah spuit polipropilen pada penyimpanan di suhu dingin. Propofol kompatibel dengan 13 obat dan inkompatibel dengan 23 obat. Sementara itu, lidokain menunjukkan kompatibilitas pada konsentrasi tertentu. Obat-obat yang kompatibel dengan propofol yaitu fentanil, insulin, kalium klorida, ketamin, levetirasetam, lidokain  $\leq 10$  mg, magnesium sulfat, metoheksital, palonosetron hidroklorida, seftarolin fosamil, seftabiprolmedokaril, sufentanil, thiopental sedangkan obat-obat yang inkompatibel yaitu alfentanil hidroklorida, amikasinsulfat, asetaminofen, cefepim, diazepam, doripenem, eravasiklin, lidokain  $\geq 20$  mg, fenitoin, fosfomisin, gentamisinsulfat, isavuconazoniumsulfat, kalsium klorida, metotreksat, nimodipin, netilmisin sulfat, plazomisin, remifentanil hidroklorida, ringer laktat, setolozan-tazobaktam, televansin, tobramisin, dan vankomisin.

**Kata kunci:** anestesi, stabilitas, kompatibilitas, Propofol



# STABILITY AND COMPATIBILITY OF PROPOFOL INJECTION AS A GENERAL ANESTHESIA IN HOSPITAL: A SYSTEMATIC REVIEW

Muftihatul Husna  
Department of Pharmacy

## ABSTRACT

Propofol is often prepared in divided preparations or combined with other drugs through one intravenous route. The provision of propofol in divided preparations or mixing with solvents or other drugs can cause incompatibility and instability. Therefore, this study aims to collect propofol stability data after opening or packaging in a container and also the compatibility of propofol that is combined with solvent or other medication. This review was conducted by searching the literature through the following database; Pubmed, Science Direct, and Google Scholar. Some keywords those are "*propofol*", "*stability*", "*physicochemical stability*", "*compatibility*" and "*syringe*" using AND or OR boolean operator. Based on selection criteria stability study or compatibility study, y-site or iv admixture obtained as 37 articles that are relevant to the criteria. Literature evaluation results show that the most stable propofol is stored in glass or non-PVC plastic containers with light and minimal temperature. Propofol is physically stable for up to 24 hours in polypropylene syringes in cold storage. Propofol compatible with 13 drugs and incompatible with 23 drugs. Meanwhile, lidocaine shows compatibility at certain concentrations. The drugs that are compatible with propofol are fentanyl, insulin, potassium chloride, ketamine, levetiracetam, lidocaine  $\leq 10$  mg, magnesium sulfate, methohexital, palonosetron hydrochloride, ceftaroline fosamil, ceftobiprole medocaryl, sufentanil, thiopental and incompatible results which are alfentanil hydrochloride, amikacin sulfate, acetaminophen, cefepime, diazepam, doripenem, eravacyclin, lidocaine  $\geq 20$  mg, phenytoin, fosfomycin, gentamicin sulfate isavuconazonium sulfate, calcium chloride, methotrexate, nimodipin, netilmicin sulfate, plazomicin, remifentanil hydrochloride, ringer lactate, tazobactam-ceftolozane, televancin, tobramycin, and vancomycin

**Keywords:** anesthesia, stability, compatibility, Propofol

## PENDAHULUAN

Anastesi umum intravena yang paling populer untuk induksi maupun pemeliharaan pada hampir semua jenis operasi adalah propofol (Warner, 2008). Propofol memiliki kelebihan yaitu onset kerja cepat 15-20 detik, memiliki efek pasca operasi yaitu mual muntah yang minimal dan waktu pulih yang singkat yaitu 2-10 menit (Yesua, 2019). Propofol memiliki efek samping yaitu nyeri pada waktu injeksi dan hipotensi (Karlo *et al.*, 2015). Propofol (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O) injeksi berbentuk sediaan yaitu cairan emulsi yang berwarna putih susu dan agak kental, memiliki pH 7 sampai 8.5, memiliki kelarutan rendah dalam air dan tinggi dalam minyak (Hutchens, 2006). Propofol 1% dalam vial tersedia dengan konsentrasi 200 mg (10 mg/ml dalam volume 20 ml). Sementara itu, dosis propofol yang dibutuhkan untuk induksi anastesi adalah 1,5-2,5 mg/kgBB sehingga pada umumnya pasien dewasa hanya membutuhkan 75-125 mg saja, artinya satu vial bisa digunakan untuk 2-3 pasien (Martindale & Sweetman, 2009). Oleh karena itu, dalam praktek sehari-hari sering dijumpai penggunaan emulsi propofol yang dikemas dalam sediaan terbagi dan disimpan lebih dari 24 jam. Emulsi propofol dapat mengalami degradasi oleh oksidasi yang menyebabkan pembesaran ukuran droplet yang melebihi batasan yang dipersyaratkan oleh FDA yaitu rata-rata ukuran partikel <0,45µm (450 nm) dan *fat globule population percentage* (PFAT) >5 µm sebesar <0.05%. Ukuran partikel yang besar berisiko menyebabkan emboli pada pasien (Damitz, Chauhan and Gravenstein, 2016). Sementara itu, di Unit Perawatan Intensif (ICU), propofol sering diberikan bersama-sama dengan obat IV lain dalam jalur yang sama. Sediaan emulsi seperti propofol tidak larut air, sehingga sering menyebabkan inkompatibilitas ketika bertemu dengan obat IV lainnya yang umumnya larut air (Michaels, 1996). Pada durasi penyimpanan yang lama, obat juga berisiko mengalami ketidakstabilan.

Ketidakstabilan dapat dicegah dengan pemilihan pelarut yang tepat dengan komposisi rasionya, kondisi penyimpanan yang aman, dan waktu pemberian yang optimal. Sementara itu, inkompatibilitas dapat dicegah dengan mengetahui data obat-

obat yang kompatibel dan aman diberikan bersama-sama. Informasi mengenai stabilitas dan kompatibilitas sangat penting untuk memastikan pemberian propofol yang aman. Sejauh pengetahuan peneliti, belum ada publikasi yang mereview data stabilitas serta kompatibilitas injeksi propofol. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai data stabilitas propofol dalam penyimpanan dan kompatibilitasnya dengan obat lain dalam kombinasi.



## **METODE**

### **Strategi pengumpulan data**

Pengumpulan data dilakukan pada bulan Mei 2020 dengan cara pencarian literature menggunakan media elektronik atau database yaitu *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Pencarian literatur dilakukan dengan pemilihan artikel berbahasa inggris. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu “*propofol*”, “*stability*”, “*physicochemical stability*“, “*compatibility*“ dan nama dan sinonim dari propofol. Teknis pencarian literatur dengan menggunakan kombinasi keyword dengan operator boolean dengan “OR” atau “AND”.

### **Kriteria seleksi**

Kriteria inklusi artikel yang diterima yaitu artikel yang terpublikasi dalam bahasa inggris, tersedia dalam teks lengkap, studi in vitro yang membahas terkait kompatibilitas propofol injeksi dengan obat lain, stabilitas propofol secara fisik yang meliputi pengamatan visual yaitu warna, homogenitas, presipitasi, pembentukan gas, analisis ukuran partikel, pengukuran pH dan atau secara kimia yaitu pengukuran konsentrasi pada kondisi dan periode penyimpanan tertentu. Kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak mencantumkan data obat, pelarut, atau kondisi penyimpanan secara jelas begitupun hasil uji kompatibilitas maupun stabilitas tidak dicantumkan secara jelas.

### **Evaluasi kualitas artikel**

Evaluasi kualitas artikel dilakukan dengan menggunakan indikator kualitas studi stabilitas dan kualitas studi kompatibilitas yang bertujuan untuk menilai kembali kualitas artikel yang terpilih agar data yang dibutuhkan benar-benar sesuai dengan yang dibutuhkan

## HASIL

Sebanyak total 77 artikel berdasarkan hasil penelusuran di Pubmed sebanyak 40 artikel, Science Direct sebanyak 11 artikel dan Google Scholar sebanyak 26 artikel. Terdapat sebanyak 37 artikel terpilih berdasarkan kriteria yang memenuhi syarat inklusi dan eksklusi. Sebanyak 40 artikel lainnya tidak digunakan karena tidak membahas terkait stabilitas propofol secara fisik dan atau kimia pada kondisi dan periode penyimpanan tertentu maupun kompatibilitas propofol dengan obat lain.

Studi mengenai stabilitas menunjukkan 2 artikel menggunakan data distribusi ukuran globul (PFAT), 3 artikel merupakan studi stabilitas kimiawi, semua artikel mencantumkan kondisi penyimpanan, 3 artikel menguji lebih dari 5 kali setelah titik ke 0. Evaluasi studi stabilitas dirangkum pada **Tabel 1**.

**Tabel 1. Kualitas studi stabilitas**

Indikator	Basuki	Sautou-Miranda	Wei	Wei <i>et al.</i>	Stewart	Damitz
Menuliskan obat dan pelarut dengan jelas (Merk, konsentrasi, volume)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Dilakukan replikasi (minimal 3 kali)	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak
Menjelaskan kondisi penyimpanan (wadah, suhu, cahaya)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Menjelaskan metode sampling (waktu uji dan pengambilan sampelnya)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Menjelaskan hasil dengan jelas	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya

Sedangkan untuk studi kompatibilitas injeksi propofol, sesuai dengan kriteria studi kompatibilitas, 12 artikel melakukan pengulangan uji minimal triplicate, 16 artikel menggunakan metode simulated Y-site, 13 artikel menggunakan data ukuran partikel atau droplet untuk kompatibilitas fisik, dan 12 artikel mencantumkan data kompatibilitas kimiawi. Evaluasi studi kompatibilitas dirangkum pada **Tabel 2**.

**Tabel 2. Kualitas studi kompatibilitas**

Indikator	Ya	Tidak
Ada informasi yang rinci terkait jenis obat dan pelarut yang digunakan; konsentrasi dan volume (beserta manufakturnya)	Asempa <i>et al.</i> , 2018; Avery <i>et al.</i> , 2019; Bedocs <i>et al.</i> , 2019; Bennett <i>et al.</i> , 2001; Brammer <i>et al.</i> , 2008; Chan <i>et al.</i> , 2008; Chernin <i>et al.</i> , 1996; Gersonde <i>et al.</i> , 2017; Hanifah <i>et al.</i> , 2020; Housman <i>et al.</i> , 2011; Izgi <i>et al.</i> , 2018; Kim <i>et al.</i> , 2017; Lawrence A <i>et al.</i> , 2009; Levadoux, 1996; Masaki <i>et al.</i> , 2003; Monogue <i>et al.</i> , 2018; Nilsson <i>et al.</i> , 2019; Ortner <i>et al.</i> , 2009; Park <i>et al.</i> , 2003; Pranker & Jones, 1996; Singh <i>et al.</i> , 2011; Szalai <i>et al.</i> , 2018; Thabit <i>et al.</i> , 2017; Trissel <i>et al.</i> , 1997; Vallée <i>et al.</i> , 2019; Voirol <i>et al.</i> , 2015; Zbytovská <i>et al.</i> , 2017	Baririan, 2003; Lee <i>et al.</i> , 2019; Raverdy <i>et al.</i> , 2013

Indikator	Ya	Tidak
Melakukan replikasi	Bedocs <i>et al.</i> , 2019; Brammer <i>et al.</i> , 2008; Chan <i>et al.</i> , 2008; Chernin <i>et al.</i> , 1996; Donnelly <i>et al.</i> , 2008; Izgi <i>et al.</i> , 2018; Lee <i>et al.</i> , 2019; Masaki <i>et al.</i> , 2003; Nilsson <i>et al.</i> , 2019; Ortner <i>et al.</i> , 2009; Singh <i>et al.</i> , 2011 Hanifah <i>et al.</i> , 2020	Asempa <i>et al.</i> , 2018; Avery <i>et al.</i> , 2019; Baririan, 2003; Bennett <i>et al.</i> , 2001; Gersonde <i>et al.</i> , 2017; Housman <i>et al.</i> , 2011; Kim <i>et al.</i> , 2017; Lawrence A <i>et al.</i> , 2009; Levadoux, 1996; Monogue <i>et al.</i> , 2018; Park <i>et al.</i> , 2003; Prankerd & Jones, 1996; Szalai <i>et al.</i> , 2018; Thabit <i>et al.</i> , 2017; Trissel <i>et al.</i> , 1997; Vallée <i>et al.</i> , 2019; Voirol <i>et al.</i> , 2015; Zbytovská <i>et al.</i> , 2017
Ada kejelasan metode pengujian	Asempa <i>et al.</i> , 2018; Avery <i>et al.</i> , 2019; Baririan, 2003; Bedocs <i>et al.</i> , 2019; Bennett <i>et al.</i> , 2001; Brammer <i>et al.</i> , 2008; Chan <i>et al.</i> , 2008; Chernin <i>et al.</i> , 1996; Gersonde <i>et al.</i> , 2017; Hanifah <i>et al.</i> , 2020; Housman <i>et al.</i> , 2011; Izgi <i>et al.</i> , 2018; Kim <i>et al.</i> , 2017; Lawrence A <i>et al.</i> , 2009; Lee <i>et al.</i> , 2019; Levadoux, 1996; Masaki <i>et al.</i> , 2003; Monogue <i>et al.</i> , 2018; Nilsson <i>et al.</i> , 2019; Park <i>et al.</i> , 2003;	Ortner <i>et al.</i> , 2009; Raverdy <i>et al.</i> , 2013

Indikator	Ya	Tidak
Ada informasi terkait hasil kompatibilitas dengan jelas	<p>Prankerd &amp; Jones, 1996;  Singh <i>et al.</i>, 2011;  Szalai <i>et al.</i>, 2018;  Thabit <i>et al.</i>, 2017;  Trissel <i>et al.</i>, 1997;  Vallée <i>et al.</i>, 2019;  Voirol <i>et al.</i>, 2015;  Zbytovská <i>et al.</i>, 2017</p> <p>Asempa <i>et al.</i>, 2018;  Avery <i>et al.</i>, 2019;  Baririan, 2003;  Bedocs <i>et al.</i>, 2019;  Bennett <i>et al.</i>, 2001;  Brammer <i>et al.</i>, 2008;  Chan <i>et al.</i>, 2008;  Chernin <i>et al.</i>, 1996;  Gersonde <i>et al.</i>, 2017;  Hanifah <i>et al.</i>, 2020;  Housman <i>et al.</i>, 2011;  Izgi <i>et al.</i>, 2018;  Kim <i>et al.</i>, 2017;  Lawrence A <i>et al.</i>, 2009;  Lee <i>et al.</i>, 2019;  Levadoux, 1996;  Masaki <i>et al.</i>, 2003;  Monogue <i>et al.</i>, 2018;  Nilsson <i>et al.</i>, 2019;  Ortner <i>et al.</i>, 2009;  Park <i>et al.</i>, 2003;  Prankerd &amp; Jones, 1996;  Raverdy <i>et al.</i>, 2013  Singh <i>et al.</i>, 2011;  Szalai <i>et al.</i>, 2018;  Thabit <i>et al.</i>, 2017;  Trissel <i>et al.</i>, 1997;  Vallée <i>et al.</i>, 2019;  Zbytovská <i>et al.</i>, 2017</p>	Voirol <i>et al.</i> , 2015



### **Stabilitas propofol setelah dibuka dan dalam kemasan**

Sebanyak 7 artikel membahas terkait stabilitas propofol dalam kemasan dan lingkungan. Hasil review masing-masing artikel dirangkum pada **Tabel 3**. Berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa propofol yang belum dibuka dapat terjaga stabilitasnya, namun setelah dibuka menjadi tidak stabil (Damitz, Chauhan and Gravenstein, 2016). Propofol dalam bentuk sediaan serbuk injeksi dilarutkan terlebih dahulu dengan pelarut glukosa 5% atau NaCl 0,9%. Kedua pelarut tersebut bersifat kompatibel dengan obat-obat injeksi karena memiliki kapasitas *buffer* yang rendah sehingga tidak menyebabkan terjadinya perubahan pH obat. Selain itu NaCl 0,9% bersifat isoosmotik dengan darah dan endotelium vena (Stranz & Kastango, 2002). Propofol yang dilarutkan dalam NaCl 0,9% atau tidak dilarutkan dan disimpan dalam gelas maupun plastik polipropilen maupun PVC hanya stabil selama 6 jam berdasarkan pengukuran ukuran droplet menggunakan perhitungan data *fat globule population percentage* (PFAT) (Stewart *et al.*, 2000; Rahmat, 2012; Wei, 2013). Meskipun demikian penyimpanan dalam plastik menyebabkan profil distribusi agregat yang abnormal, sehingga penyimpanan dalam gelas kaca lebih disarankan (Wei, 2013).

Berdasarkan data kimiawi, Soutou-Miranda menunjukkan kadar propofol dalam pelarut glukosa 5% dalam wadah gelas stabil selama 30 hari, sementara itu, dalam plastic PVC suhu dingin dan gelap hanya stabil selama 2 hari jika disimpan (Sautou-Miranda *et al.*, 1996). Propofol diadsorpsi ke dalam kemasan PVC dan stabilitasnya dipengaruhi oleh suhu dan cahaya. Penelitian lain memperkuat hasil Soutou yang mana penyimpanan propofol 2.0 mg/mL dan 2.5 mg/mL yang dilarutkan dengan NaCl 0,9% dalam wadah non-PVC CRYOVAC® dapat mempertahankan stabilitas kadar propofol MCT/LCT (0-110%) selama 5 hari baik pada suhu ruang maupun dingin dan dalam kondisi tertutup (Wei, 2013).

Hasil review literatur ini memberikan rekomendasi bahwa propofol MCT/LCT sebaiknya disimpan dalam wadah gelas dengan kondisi penyimpanan gelap dan pada suhu dingin. Propofol adalah senyawa lipofilik yang dapat

berinteraksi dengan ion-ion yang ada di dalam plastik. Interaksi ini menyebabkan pembentukan globul dan adsorpsi senyawa aktif (Sautou-Miranda *et al.*, 1996).

**Tabel 3. Stabilitas dalam kemasan dan lingkungan**

No	Referensi	Pelarut	Kemasan	Kondisi Penyimpanan	Parameter stabilitas yang diuji	Hasil Stabilitas
1	Rahmat, 2012	Tidak dilarutkan	Sprit polipropilen	Suhu dingin	Pengamatan visual, Pengamatan mikroskopis	Stabil selama 24 jam
2	Wei <i>et al.</i> , 2013	NaCl 0,9%	Gelas kaca	Suhu ruang	Pengamatan visual, Pengamatan mikroskopis	Stabil selama 6 jam
3	Masaki, 2003	Tidak dilarutkan	Gelas kaca	Suhu ruang	Pengamatan visual, Pengamatan mikroskopis	Stabil selama 24 jam
4	Wei, 2013	NaCl 0,9%	Bag Non-PVC	Suhu dingin gelap Suhu ruang terang dan gelap	Pengamatan visual, Kadar obat (HPLC)	Stabil selama 5 hari Stabil selama 5 hari
5	Sautou-Miranda <i>et al.</i> , 1996	Glukosa 5%	Bag PVC Gelas kaca	Suhu ruang	Kadar obat (HPLC)	Stabil selama 2 hari Stabil selama 30 hari

No	Referensi	Pelarut	Kemasan	Kondisi Penyimpanan	Parameter stabilitas yang diuji	Hasil Stabilitas
6	Stewart <i>et al.</i> , 2000	Tidak dilarutkan	Bag PVC	Suhu ruang	Pengamatan visual, pH, Kadar obat (HPLC)	Stabil selama 6 jam
7	Damitz, 2016	Tidak dibuka	Wadah asli	Suhu ruang terang	Pengamatan visual, Pengamatan mikroskopis, kadar obat (HPLC)	Stabil selama 21 bulan

Propofol yang belum dibuka dengan kondisi penyimpanan yang benar akan stabil sampai dengan batas waktu kadaluarsa (Baker, 2005). Propofol yang sudah terbuka dari kemasan memiliki kecenderungan akan cepat mengalami degradasi yang menyebabkan instabilitas. Propofol akan mengalami degradasi oksidatif oleh adanya oksigen (Baker, 2005; Nilsson, 2019). Propofol yang telah dibuka dan diencerkan dengan glukosa 5% atau NaCl 0,9% lebih stabil dalam wadah kaca daripada dalam wadah plastic (Wei *et al.*, 2013).

Beberapa penelitian menjelaskan bahwa emulsi yang mengandung lipid memiliki profil distribusi ukuran droplet yang melebihi batasan yang dipersyaratkan oleh FDA yaitu PFAT5 <0.05% sehingga wadah plastik kurang cocok dibandingkan dengan wadah kaca. Hal ini dapat terjadi karena wadah plastic permeabel terhadap oksigen dan mengandung plastisizer yang larut dalam minyak sehingga sebaiknya dihindari penggunaannya (Watrobska-Swietlikowska, 2019). Oleh karena itu, propofol yang telah dibuka dan dikemas dalam gelas kaca menunjukkan hasil yang lebih baik daripada penyimpanan pada wadah plastik (Driscoll *et al.*, 2007; Gonyon *et al.*, 2013; Watrobska-Swietlikowska, 2019).

### Kompatibilitas propofol dengan obat lain

Kompatibilitas merupakan kondisi ketercampuran obat dengan obat lain atau pelarut dan tidak menimbulkan adanya reaksi yang tidak diinginkan. Reaksi yang tidak diinginkan yang dapat mengubah stabilitas fisik, kimia, maupun terapeutik obat disebut inkompatibilitas (Dwijayanti *et al.*, 2016; Begum *et al.*, 2018). Sebanyak 36 obat dari 31 artikel melaporkan hasil studi terkait kompatibilitas propofol dengan obat lain. Hasil review dari masing-masing artikel dirangkum pada **Tabel 4**.

**Tabel 4. Kompatibilitas propofol dengan obat lain**

N	Referensi	Obat yang diuji	Metode	Pengambilan sampel	Parameter	Hasil pengujian kompatibilitas
1	Donnelly, 2008)	Propofol-Ketamin	Dicampur dalam spuit polipropilen dengan ratio 50:50 dan 70:30.	Diambil 2 ml pada jam ke -0, 1, dan 3	Pengamatan visual, pH, kadar (HPLC)	Kompatibel sampai 3 jam
2	Hanifah, 2020	Asetaminofen-Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 1 ml pada jam ke-0, 1, 4, dan 24.	Pengamatan visual, pH, pengamatan mikroskopis	Inkompatibel mulai dari jam ke-0.
3	Izgi <i>et al.</i> , 2018	Propofol-Ketamin	Dicampur dalam spuit polipropilen dengan	Diambil 1 ml pada menit ke-	Pengamatan visual, kadar (HPLC)	Kompatibel sampai 6 jam

No	Referensi	Obat yang diuji	Metode pencampuran	Pengambilan sampel	Parameter kompatibilitas	Hasil pengujian kompatibilitas
			Ratio 5:1 dan 6:7:1	0,10, 30, 60, 90, 120, 180, 240,300, dan menit ke-360		
4	Bedocs, 2019	Propofol-Ketamin	Dicampur dalam mikrotube polipropilen (10 mg propofol +1 mg ketamin)	Diambil 1 ml pada jam ke-6 dan 24	kadar (HPLC)	Kompatibel 6 sampai 24 jam
5	Zbytovská et al., 2017	Propofol-Sufentanil	Dicampur propofol 5 ml dengan 0.1, 0.2, dan 0.5 ml sufentanil	Diambil pada jam ke-1 dan jam ke-24	Pengamatan visual, Ukuran partikel (PSA)	Kompatibel sampai dengan 24 jam
6	Bennett et al., 2001	Propofol-Methohexital	Dicampur dengan ratio 1:1	Diambil pada jam ke-0, 3, 6, 12, 24, dan jam ke-48	Ukuran partikel (PSA) kadar (HPLC)	Kompatibel sampai dengan 48 jam

No	Referensi	Obat yang diuji	Metode	Pengambilan sampel	Parameter	Hasil
	o	yang diuji	pencampuran	an sampel	kompatibilitas	pengujian kompatibilitas
7	Lee, 2019	Levetirasetam, Propofol	Dicampur dalam vial (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 5 ml pada menit ke 0,15, dan 30	Pengamatan visual, pH, Turbiditas	Kompatibel sampai 30 menit
8	Ortner, <i>et al.</i> , 2009	Propofol-Nimodipin  Remifentani l Hidroklorida  Fentanil	Dicampur dengan ratio 1:1	Diambil 10 µl pada jam ke-0 dan jam ke- 20	Pengamatan visual, Pengamatan mikroskopis	Inkompatibel mulai dari jam ke-0  Inkompatibel mulai jam ke-0.  Kompatibel sampai 20 jam
9	Gersonde <i>et al.</i> , 2017	Propofol-Remifentani l hidroklorida	Dicampur dengan ratio 10:1, 1:1, dan 1:10	Diambil 5 ml pada jam ke-0, jam ke 0,25, jam ke-0,5, jam	Pengamatan Visual. pH, ukuran partikel (DLS), kadar (HPLC)	Inkompatibel mulai dari jam ke-1

No	Referensi	Obat yang diuji	Metode pencampuran	Pengambilan sampel	Parameter kompatibilitas	Hasil pengujian kompatibilitas
				ke-1, 2, 4, 8, 24, 96, dan jam ke-168		
10	Pranker and Jones, 1996	Propofol-Tiopental sodium	Dicampur dalam vial dengan ratio 1:3, 3:5, 1:1, 5:3, dan 3:1	Diambil 2 ml pada jam ke-0, jam ke-3,3, jam ke-23, jam ke-26, dan jam ke-47	Pengamatan visual, pengamatan mikroskopi, kadar (HPLC)	Kompatibel tidak lebih dari 48 jam
11	Chernin, 1996	Propofol-Tiopental	Dicampur dalam spuit polipropilen sampai konsentrasi final 5 dan 12,5 mg/ml	Diambil 5 ml pada jam ke-0, 4, 8, 24, 48, 72, 120, 168, 216, 240, dan jam ke-264 (suhu ruang) dan jam ke 0, 4,	Pengamatan visual, pH, kadar (HPLC)	Kompatibel sampai 13 hari (suhu 4°C) Kompatibel sampai 5 hari (suhu 23°C)

No	Referensi	Obat yang diuji	Metode pencampuran	Pengambilan sampel	Parameter kompatibilitas	Hasil pengujian kompatibilitas
				8, 24, 48, 72, 120, 168, 216, dan jam ke-312		
				(suhu dingin)		
12	Housman <i>et al.</i> , 2011	Televisi n, Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 10 ml pada menit ke-0, 15, 60 dan 120	Pengamatan visual, pH, Turbiditas	Inkompatibel mulai dari jam ke-0
13	Raverdy <i>et al.</i> , 2013	Vankomisin, Propofol	Dalam 1 jalur infuse	Diambil pada jam ke-1	Pengamatan visual, kadar (HPLC)	Inkompatibel mulai dari jam ke-1
14	Baririana, 2003	Cefepim, Propofol	Dalam 1 jalur infuse	Diambil pada jam ke-1	Pengamatan Visual, pH, kadar (HPLC)	Inkompatibel mulai dari jam ke-1



No	Referensi	Obat yang diuji	Metode	Pengambilan sampel	Parameter	Hasil
15	Szalai <i>et al.</i> , 2018	Propofol - Magnesium sulfat, Kalium klorida	Dicampur dalam spuit polipropilen (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 2 ml pada menit ke-15, menit ke-30, menit ke-60, dan menit ke-120	Pengamatan visual, pH, ukuran partikel (PSA)	Kompatibel sampai 2 jam
16	Voirol <i>et al.</i> , 2015	Insulin-Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1, 1:4, dan 4:1	Diambil pada jam ke-24	Pengamatan visual	Kompatibel sampai 24 jam
17	Brammer <i>et al.</i> , 2008	Doripenem-Propofol	Dicampur dalam glasstube (simulasi Y-site) dengan 1:1	Diambil 10 ml pada jam ke-1 dan jam ke-4	Pengamatan visual, Turbiditas	Inkompatibel mulai dari jam ke-0.

No	Referensi	Obat yang diuji	Metode	Pengambilan sampel	Parameter	Hasil
18	Avery <i>et al.</i> , 2019	Eravasiklin-Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 10 ml pada menit ke-30, menit ke-60, dan menit ke-120	Pengamatan visual, pH, Turbiditas	Inkompatibel mulai jam ke-1
19	Asempta <i>et al.</i> , 2018	Plazomis in-Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil pada menit ke-0, 15, 30, dan menit ke-60	Pengamatan visual, pH, Turbiditas	Inkompatibel mulai dari jam ke-0.
20	Kim <i>et al.</i> , 2017	Isavuconazolium sulfat-Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil pada menit ke-0, 15, 60, dan menit ke-120	Pengamatan visual, pH, Turbiditas	Inkompatibel mulai dari jam ke-0.

No	Referensi	Obat yang diuji	Metode	Pengambilan sampel	Parameter	Hasil pengujian
21	Nilsson, 2019	Propofol-Remifentanil hidroklorida	Dicampur dalam tube dengan ratio 10:1, 20:1, 1:1 dan 1:20	Diambil pada jam ke-0 dan jam ke-4	pH, ukuran partikel/droplet (DLS dan light obscuration)	Inkompatibel mulai dari jam ke-0
22	Monogue et al., 2018	Fosfomisin, Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 10 ml pada menit ke-0, 15, 60 dan 120	Pengamatan visual Turbiditas	Inkompatibel mulai dari jam ke-0.
23	Trissel, 1997	Propofol-Kalsium klorida,	Dicampur dalam tube polikarbon dengan ratio 1:1 (simulasi Y-site)	Diambil pada menit ke-15 dan jam ke-1	Pengamatan visual, kadar (HPLC)	Inkompatibel mulai dari jam ke-1 Inkompatibel mulai dari jam ke-0 Inkompatibel
		Methotreksat				Inkompatibel

---

						el mulai dari jam ke-1 Inkompatib el mulai dari jam ke-0
		Amikasin sulfat				Inkompatib el mulai dari jam ke-0
		Gentamisin sulfat				Inkompatib el mulai dari jam ke-0
		Netilmisin Sulfat				Inkompatib el mulai dari jam ke-0
		Fenitoin				Inkompatib el mulai dari jam ke-0
		Tobramis in sulfat				Inkompatib el mulai dari jam ke-0
24	Masaki , 2003	Propofol, Lidokain	Dicampur 20 ml propofol dengan 5,	Diambil pada menit ke- 0, 10, 20,	Pengamatan visual, Pengamatan mikroskopis (SEM)	Inkompatib el pada penambah n $\geq$ 20 mg mulai dari jam ke-3.

---

No	Referensi	Obat yang diuji	Metode pencampuran	Pengambilan sampel	Parameter kompatibilitas	Hasil pengujian kompatibilitas
			10, 20, 40 mg lidokain dalam 1 vial	30, jam ke-1, 3, 6, dan 24		Kompatibel pada penambahan $\leq 10$ mg sampai 24 jam
25	Thabit, 2017	Tazobaktam-ceftolozan, Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 10 ml pada menit ke-0, 15, 60 dan 120	Pengamatan visual, pH, Turbiditas	Inkompatibel mulai dari jam ke-0
26	Chan <i>et al.</i> , 2008	Ceftobiprol medocaril, Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 10 ml sampel pada jam ke 0,25, 1, dan jam ke-4	Pengamatan visual, Turbiditas, ukuran partikel ( <i>Light obscuration</i> )	Kompatibel sampai 4 jam

No	Referensi	Obat yang diuji	Metode pencampuran	Pengambilan sampel	Parameter kompatibilitas	Hasil pengujian kompatibilitas
27	Singh <i>et al.</i> , 2011	Ceftarolin fosamil, Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil 10 ml sampel pada jam ke 0,25, 1, dan jam ke-4	Pengamatan visual, Turbiditas, ukuran partikel ( <i>Light obscuration</i> )	Kompatibel sampai 4 jam
28	Park <i>et al.</i> , 2003	Propofol-Lidokain	Dicampur propofol dengan lidokain 0, 10, 20, 30, 40, dan 50 dalam vial	Diambil pada jam ke-0, jam ke-0,5, jam ke-1,2,3,4, dan 6	Ukuran partikel/droplet (mikroskopis dan difraksi laser)	Inkompatibel pada penambahan 50 mg mulai dari jam ke-2
29	Lawrence <i>et al.</i> , 2009	Palonosetron hidroklorida-propofol	Dicampur dalam tube polipropilen (simulasi Y-site) dengan ratio 1:1	Diambil pada jam ke-1 dan ke-6	Pengamatan visual, kadar (HPLC)	Kompatibel sampai 4 jam

N	Referensi	Obat yang diuji	Metode	Pengambilan sampel	Parameter	Hasil
30	Levadoux, 1996	Propofol, Alfentanil	Dicampur dalam 1 bag	Diambil pada jam ke 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6	kadar (HPLC)	Inkompatibel mulai dari jam ke-6
31	Vallée <i>et al.</i> , 2019	Ringer laktat, Propofol	Dicampur dalam glass tube (simulasi Y-site)	Diambil 1 ml pada menit ke-0, 15, jam ke-1, 2, 3, dan 4	Pengamatan visual, ukuran partikel ( <i>Light obscuration</i> )	Inkompatibel mulai dari jam ke-0.

Propofol merupakan emulsi injeksi yang diberikan kepada pasien melalui jalur intravena secara tunggal atau dikombinasikan dengan obat lain dengan jalur pemberian yang sama. Kombinasi propofol dengan obat lain dapat menyebabkan interaksi antar obat sehingga dapat memicu terjadinya inkompatibilitas fisik maupun kimia. Perubahan warna, pH, peningkatan ukuran droplet, terjadinya presipitasi, degradasi emulsi dan penurunan konsentrasi merupakan hal-hal yang menunjukkan terjadinya inkompatibilitas.

Obat dikatakan kompatibel apabila setelah pencampuran tidak ada perubahan fisika atau visual maupun perubahan kimia. Ketika dicampur dengan obat lain dengan jalur pemberian yang sama, propofol menunjukkan kompatibilitas dengan 12 dari 36 obat yang diuji sebagaimana yang ditunjukkan pada **Tabel 4**. Tabel 5 menjelaskan inkompatibilitas yang terjadi pada 23 obat yang dikombinasikan dengan propofol.

Adapun karakteristik 23 obat yang menunjukkan hasil yang inkompatibel dirangkum pada **Tabel 6**.

**Tabel 5. Inkompatibilitas obat**

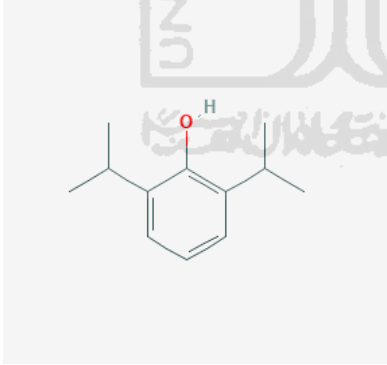
No	Obat	Inkompatibilitas
1	Fenitoin	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan kristal secara langsung setelah pencampuran (Trissel, 1997)
2	Nimodipin	Koalesensi droplet minyak yang menyebabkan pemisahan fase emulsi setelah pencampuran (Ortner, 2009)
3	Tobramisin sulfat	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih secara langsung setelah pencampuran (Trissel, 1997)
4	Gentamisin sulfat	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih secara langsung setelah pencampuran (Trissel, 1997)
5	Amikasin sulfat	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih secara langsung setelah pencampuran dan terjadi perubahan warna dari putih ke kuning (Trissel, 1997)
6	Kalsium klorida	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih dalam 1 jam pencampuran (Trissel, 1997)

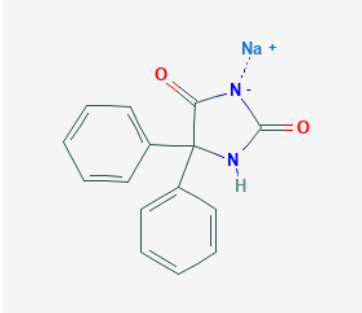
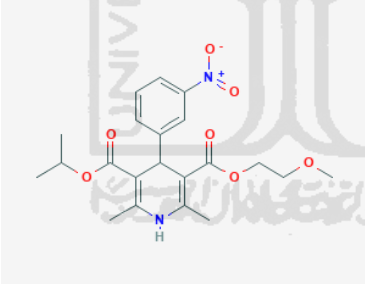


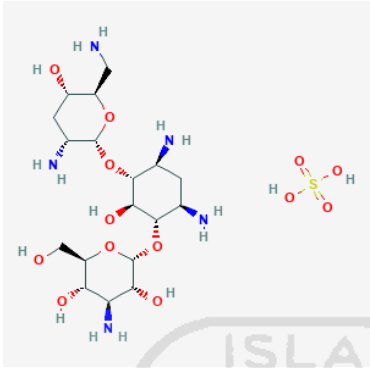
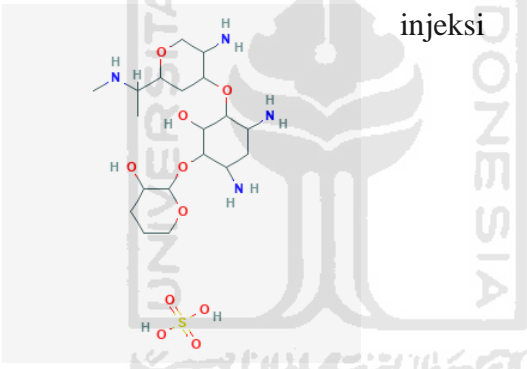
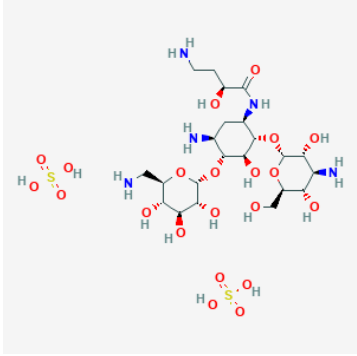
No	Obat	Inkompatibilitas
7	Netilmisin sulfat	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih secara langsung setelah pencampuran (Trissel, 1997)
8	Asetaminofen	Pembesaran ukuran globul secara langsung dan perubahan warna dalam 1 jam pencampuran (Hanifah, 2020)
9	Remifentanil hidroklorida	Pembesaran ukuran globul lemak akibat koalesensi dan terjadi perubahan warna dari putih ke kuning dalam 24 jam (Gersonde <i>et al.</i> , 2017). Pembentukan agregat secara langsung setelah pencampuran (Ortner, 2009)
10	Methotreksat	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih dalam 1 jam pencampuran (Trissel, 1997)
11	Cefepim	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan dalam 1 jam pencampuran (Baririan, 2003)
12	Vankomisin	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan dalam 1 jam pencampuran (Raverdy <i>et al.</i> , 2013)
13	Televansin	Terbentuk lapisan bebas minyak diatas permukaan emulsi setelah pencampuran (Housman <i>et al.</i> , 2011)
14	Ceftolozanbaktam	Terbentuk lapisan bebas minyak diatas permukaan emulsi setelah pencampuran dan terjadi perubahan nilai pH (Thabit, 2017)
15	Isavuconazonium sulfat	Terbentuk lapisan bebas minyak di atas permukaan emulsi setelah pencampuran (Kim <i>et al.</i> , 2017)
16	Eravasiklin	Perubahan warna secara langsung setelah pencampuran dan terjadi penurunan nilai pH (Avery <i>et al.</i> , 2019)
17	Alfentanil	Penurunan konsentrasi pada obat dalam 6 jam pencampuran (Levadoux, 1996)
18	Diazepam	Kerusakan emulsi secara langsung dengan terjadinya <i>oiling out</i> (Trissel, 1997)

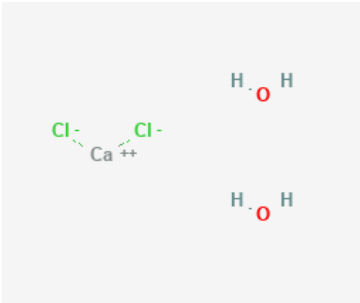
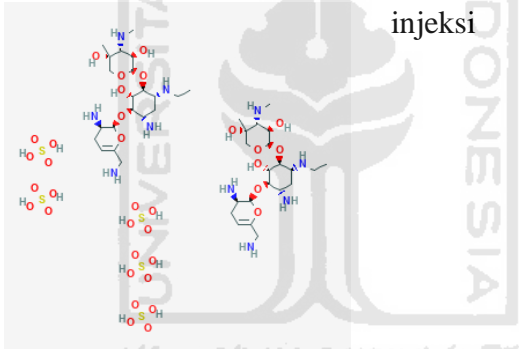
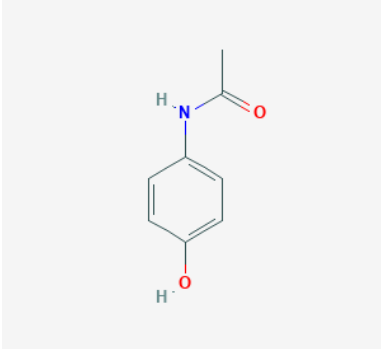
No	Obat	Inkompatibilitas
19	Lidokain	Terjadinya koalesensi setelah pencampuran yang menyebabkan terjadi pembesaran ukuran droplet (Masaki, 2003)
20	Doripenem	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan secara langsung setelah pencampuran (Brammer <i>et al.</i> , 2008)
21	Fosfomisin	Terbentuk lapisan bebas minyak diatas permukaan emulsi setelah pencampuran (Monogue <i>et al.</i> , 2018)
22	Plazomisin	Terbentuk lapisan bebas minyak diatas permukaan emulsi setelah pencampuran (Asempa <i>et al.</i> , 2018)
23	Ringer laktat	Presipitasi yang ditunjukkan dengan terbentuknya endapan secara langsung setelah pencampuran (Vallée <i>et al.</i> , 2019)

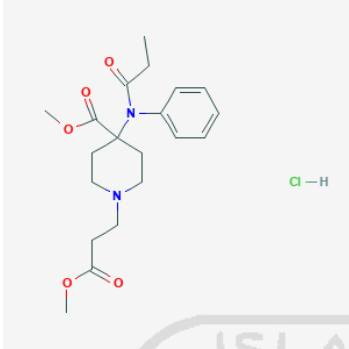
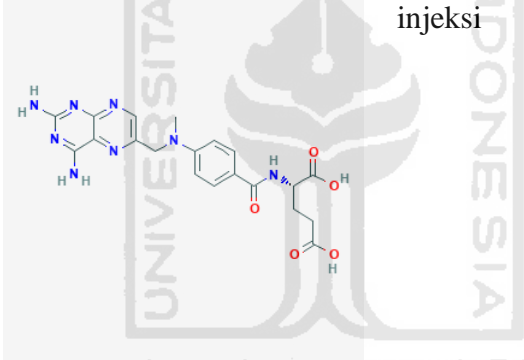
**Tabel 6. Karakteristik 23 obat yang inkompatibel**

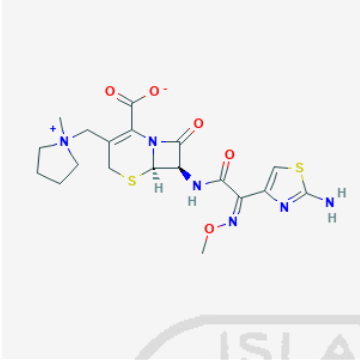
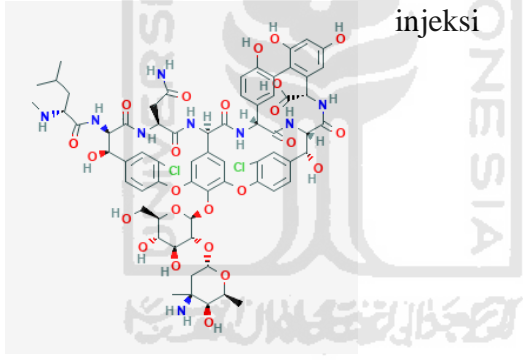
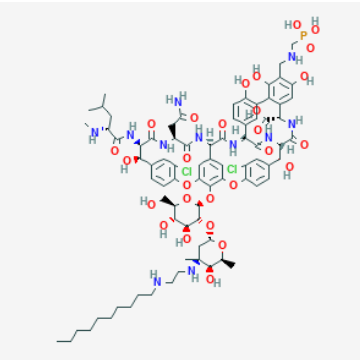
No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
1	Propofol		Emulsi injeksi	7-8,5	Sukar larut dalam air, larut dengan heksan dan metil alkohol

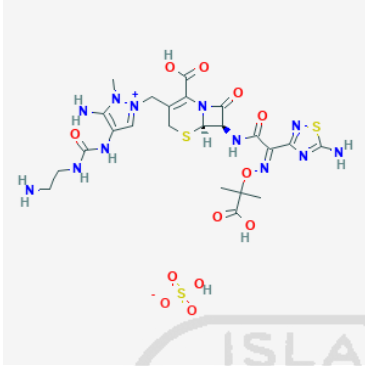
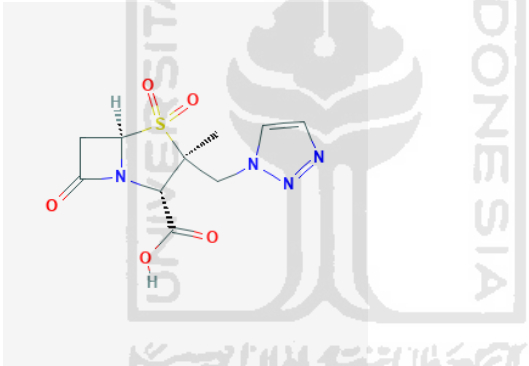
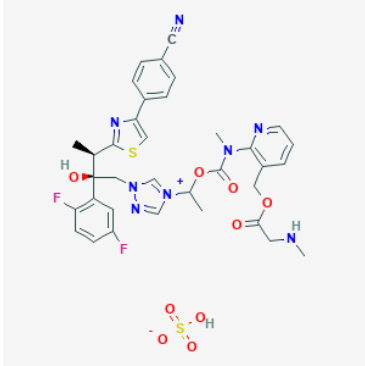
No	Obat	Struktur	pH	Kelarutan
2	Fenitoin natrium		10-12,3	Mudah larut dalam air, biasanya menghasilkan larutan yang keruh, larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter dan kloroform
3	Nimodipin		6,0-6,8	Praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alcohol dehidrat dan bebas larut dalam etil asetat

No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
4	Tobramisin sulfat		Larutan injeksi	3-6,5	Larut dalam air
5	Gentamisin sulfat		Larutan injeksi	3-5,5	Larut dalam air, tidak larut dalam etanol, aseton, kloroform, eter, dan benzen
6	Amikasin sulfat		Larutan injeksi	3,5-5,5	Mudah larut dalam air

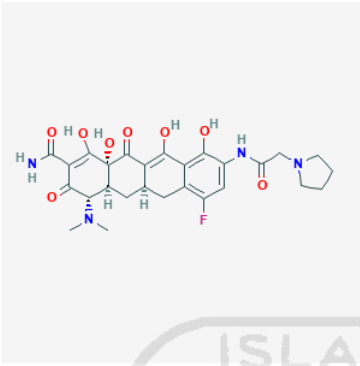
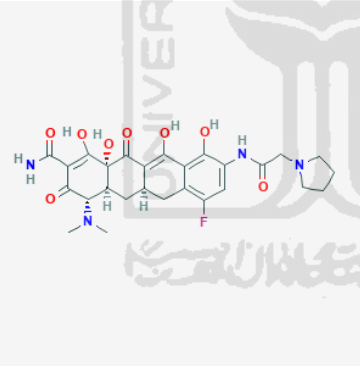
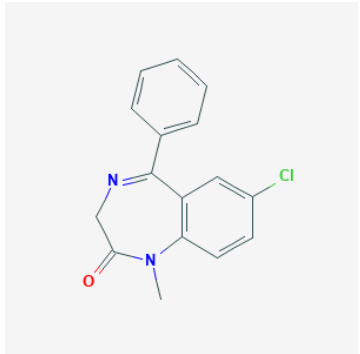
No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
7	Kalsium klorida		Larutan infus	5,5-7,5	Sangat mudah larut dalam air mendidih, mudah larut dalam air dan etanol
8	Netilmisin sulfat		Larutan injeksi	3,5-5,5	Larut dalam air
9	Asetaminofen		Larutan injeksi	5,5-6,5	Sedikit larut dalam air, larut dalam alcohol, sangat sedikit larut dalam diklorometana

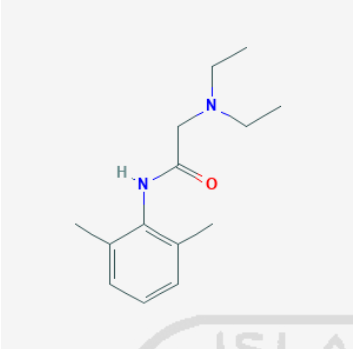
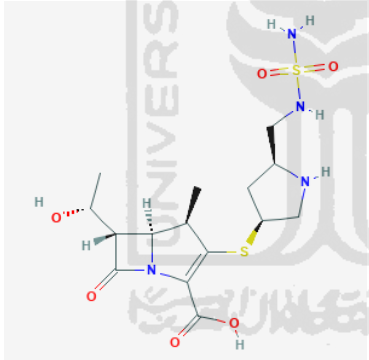
No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
10	Remifenta nil hidroklorid a		Serbuk injeksi	2,5- 3,5	Larut dalam air, methanol, dan etil asetat
11	Methotrek sat		Larutan injeksi	7,0- 9,0	Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter. Sukar larut dalam asam klorida 6 N, mudah larut dalam larutan encer alkali hidroklorida dan karbonat

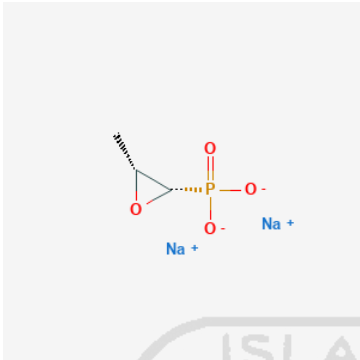
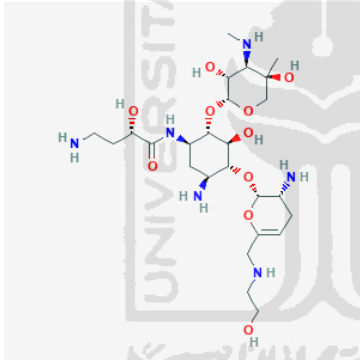
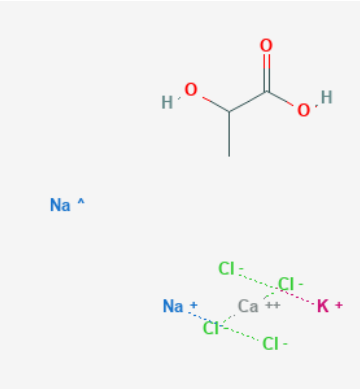
No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
12	Cefepim		Larutan injeksi	4,0-6,0	Bebas larut dalam air dan dalam metal alcohol, praktis tidak larut dalam diklorometana
13	Vankomisin		Larutan injeksi	2,5-4,5	Mudah larut dalam air, sedikit larut dalam alcohol, tidak larut dalam kloroform dan eter
14	Televansin		Serbuk injeksi	4,0-5,0	Sedikit larut dalam air

No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
15	Ceftolozan - Tazobaktam		Serbuk injeksi	1,9	Ceftolozan: Mudah larut dalam air, tidak larut dalam isopropyl alcohol, asetonitril, diklorometana.
				5,0-7,0	Tazobaktam: Mudah larut dalam air, sedikit larut dalam etanol dan aseton
16	Isavuconazonium sulfat		Serbuk injeksi	1,9-2,6	Larut dalam air



No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
17	Eravasiklin		Serbuk injeksi	5,5-7,0	Larut dalam air
18	Alfentanil		Larutan injeksi	4,0-6,0	Larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, mudah larut dalam methanol, etanol, dan kloroform
19	Diazepam		Larutan injeksi	6,2-6,9	Praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol, mudah larut dalam kloroform

No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
20	Lidokain		Larutan injeksi	5,0-7,0	Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol, larut dalam kloroform, tidak larut dalam eter
21	Doripenem		Serbuk injeksi	4,5-5,5	Sedikit larut dalam air dan methanol, praktis tidak larut dalam asetonitrit, etanol, etil asetat, dan heksana, larut dalam <i>N, N</i> -dimetilformamida

No	Obat	Struktur	Bentuk sediaan	pH	Kelarutan
22	Fosfomisin disodium		Serbuk injeksi	7,0-8,0	Mudah larut dalam air
23	Plazomisin		Larutan injeksi	6,5	Larut dalam air dan dimetil sulfoksida
24	Ringer laktat		Larutan injeksi	6,5	Larut dalam air

Inkompatiibilitas pada pencampuran obat dapat terjadi karena adanya perbedaan kelarutan obat. Kelarutan bergantung pada polaritas dari pelarut obat. Pelarut polar melarutkan senyawa ionik dan senyawa polar lainnya. Selain itu, kelarutan juga bergantung pada struktur molekul obat yaitu perbandingan gugus polar dan gugur non polar molekul obat. Semakin panjang rantai non polar, maka semakin rendah kelarutannya dalam air (Martin, 1993). Faktor yang juga kemungkinan menjadi penyebab terjadinya inkompatibilitas yaitu sifat keasaman obat yang dapat dilihat dari nilai pH. Apabila obat bersifat basa dicampurkan dengan obat yang bersifat garam maka akan terjadi peningkatan nilai pH. Menurut teori *Henderson-Hasselbalch*, apabila larutan asam dicampurkan dengan larutan basa, maka akan mengubah derajat keasaman campuran

Ketika dilakukan pencampuran obat dengan obat atau pelarut, setiap obat memiliki mekanisme inkompatibilitas yang berbeda-beda. Fenitoin, tobramisin sulfat, gentamisin sulfat, amikasin sulfat, kalsium klorida, netilmisin sulfat, doripenem, metotreksat, cefepim, vankomisin, dan ringer laktat menunjukkan terjadinya presipitasi setelah pencampuran. Inkompatibilitas dengan terjadinya presipitasi secara umum disebabkan oleh adanya reaksi asam-basa antar senyawa uji yang ditandai dengan adanya kompleks noionik yang tidak larut. Dalam reaksi asam basa, asam akan mendonorkan  $H^+$  pada basanya. Reaksi ini akan menyebabkan perubahan pH serta kelarutan campuran (Newton, 2009).

Pembesaran ukuran partikel atau droplet dapat terjadi akibat terjadinya degradasi emulsi. Degradasi emulsi dapat menyebabkan terjadinya flokulasi, koalesensi, *cracking*, dan inversi fase. Flokulasi merupakan kondisi ketika droplet menempel satu sama lain akibat lemahnya gaya tolak menolak antar droplet. Obat yang menunjukkan terjadinya flokulasi pada pencampuran dengan propofol yaitu asetaminofen Flokulasi terjadi akibat penurunan kelarutan propofol yang menyebabkan pembesaran ukuran globul emulsi. (Hanifah, 2020). Dalam kondisi flokulasi, lapisan film pada permukaan droplet yang saling menempel akan pecah sehingga droplet akan bergabung dan membentuk droplet yang berdiameter lebih

besar, proses ini disebut dengan koalesensi. Penambahan lidokain  $\geq 20$  mg menyebabkan degradasi berupa koalesensi (Masaki, 2003). Hasil ini menunjukkan bahwa propofol terlarut dan menyatu dengan fase air kemudian menjadi droplet yang lebih besar yang kemudian berkumpul dan menjadi lapisan yang terpisah pada permukaan sehingga dapat dilihat dengan mata (Masaki, 2003). Nimodipin dan remifentanil hidroklorida juga menunjukkan terjadinya koalesensi setelah pencampuran dengan propofol.

Selain itu, *cracking* dan inversi fase juga merupakan proses degradasi yang dapat menyebabkan kerusakan emulsi. Pencampuran propofol dengan televansin, fosfomisin, tazobaktam, isavuconazonium sulfat dan plazomisin menunjukkan terbentuknya lapisan bebas minyak diatas permukaan emulsi yang disebut dengan *cracking* dan diazepam menunjukkan terjadinya *oiling out* (Trissel, 1997). Fase inversi merupakan fenomena terjadinya perubahan fase terdispersi menjadi fase kontinyu sehingga dapat mengubah tipe emulsi (Preziosi *et al.*, 2013).

Pencampuran propofol dengan obat lain atau pelarut dapat mengganggu kestabilan emulsi karena terjadinya degradasi emulsi baik flokulasi, koalesensi, *cracking* yang menyebabkan terjadinya pembesaran globul dari waktu ke waktu. Apabila terdapat droplet dengan ukuran lebih dari 5  $\mu\text{m}$  maka dapat menyebabkan emboli pada pasien dengan pemberian secara intravena (Damitz, 2016). Oleh karena itu, pemberian propofol yang sudah menunjukkan inkompatibilitas sebaiknya dihindari.

## KESIMPULAN

Propofol dapat stabil secara fisik sampai dengan 24 jam pada penyimpanan dalam wadah spuit injeksi. Propofol yang dilarutkan dalam NaCl 0,9% dan glukosa 5% paling optimal disimpan dalam wadah gelas atau plastik non-PVC dengan kondisi penyimpanan suhu dingin. Berdasarkan pengujian kompatibilitas, propofol kompatibel dengan fentanil, insulin, kalium klorida, ketamin, levetirasetam, lidokain  $\leq 10$  mg, magnesium sulfat, methohexital, palonosetron hidroklorida, seftarolin fosamil, seftabiprol medokaril, sufentanil, thiopental. Sementara itu, propofol tidak kompatibel dengan alfentanil hidroklorida, amikasin sulfat, asetaminofen, cefepim, diazepam, doripenem, eravasiklin, fenitoin, fosfomisin, gentamisin sulfat, isavuconazonium sulfat, kalsium klorida, lidokain  $\geq 20$  mg, metotreksat, nimodipin, netilmisin sulfat, plazomisin, remifentanil hidroklorida, ringer laktat, ceftozobaktam, televansin, tobramisin, dan vankomisin. Penggunaan obat secara kombinasi yang menunjukkan hasil tidak kompatibel sebaiknya dihindari atau langsung diberikan setelah pencampuran.

## DAFTAR PUSTAKA

- Asempa, T. E. *et al.* (2018) 'Physical Compatibility Of Plazomicin With Select I.V. Drugs During Simulated Y-Site Administration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 75(14), pp. 1048–1056. doi: 10.2146/ajhp170839.
- Avery, L. M. *et al.* (2019) 'Assessment of the Physical Compatibility of Eravacycline and Common Parenteral Drugs During Simulated Y-site Administration', *Clinical Therapeutics*, 41(10), pp. 2162–2170. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.08.005.
- Baker, M. T. (2005) 'The Challenges of Formulation', *Anesthesiology*, 103(4), p. 17.
- Baririan, N. (2003) 'Stability and Compatibility Study of Cefepime In Comparison With Ceftazidime for Potential Administration By Continuous Infusion Under Conditions Pertinent To Ambulatory Treatment Of Cystic Fibrosis Patients And To Administration In Intensive Care Units', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(3), pp. 651–658.
- Bedocs, P., Evers, D. L. and Buckenmaier, C. C. (2019) 'Predosing Chemical Stability of Admixtures of Propofol, Ketamine, Fentanyl, and Remifentanyl', *Anesthesia & Analgesia*, 129(1), pp. e13–e15. doi: 10.1213/ANE.0000000000003772.
- Begum, S. G. *et al.* (2018) 'Pharmaceutical Incompatibilities: A Review', *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 6(6), pp. 56–61.
- Bennett, J. *et al.* (2001) 'The Chemical and Physical Stability of a 1:1 Mixture of Propofol and Methohexital', *Anesth Prog*, p. 5.
- Brammer, M. K. *et al.* (2008) 'Compatibility of Doripenem With Other Drugs During Simulated Y-site Administration', *Am J Health-Syst Pharm*, 65, p. 5.
- Chan, P. *et al.* (2008) 'Compatibility of ceftobiprole medocaril with selected drugs during simulated Y-site administration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(16), pp. 1545–1551. doi: 10.2146/ajhp080032.
- Chernin, E. L., Stewart, J. T. and Smiller, B. (1996) 'Stability of thiopental sodium and propofol in polypropylene syringes at 23 and 4 °C', *American Society of Health-System Pharmacists*, 53. doi: 10.1093/ajhp/53.13.1576.
- Damitz, R., Chauhan, A. and Gravenstein, N. (2016) 'Propofol emulsion-free drug concentration is similar between batches and stable over time', *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, 23(1). doi: 10.21454/rjaic.7518.231.emf.
- Donnelly, R. F., Willman, E. and Andolfatto, G. (2008) 'Stability of Ketamine–Propofol Mixtures for Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department', *Journal of Hospital Pharmacy*, 61(6), p. 5.
- Driscoll, D. F. *et al.* (2007) 'Stability of Total Nutrient Admixtures With Lipid Injectable Emulsions In Glass Versus Plastic Packaging', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 64(4), pp. 396–403. doi: 10.2146/ajhp060062.

- Dwijayanti, S. *et al.* (2016) 'Profile of Intravenous Admixture Compatibility in The Intensive Care Unit (ICU) Patients', *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 5(2), pp. 84–97.
- Gersonde, F. *et al.* (2017) 'Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit', *European Journal of Hospital Pharmacy*, 24(5), pp. 293–303.
- Gonyon, T. *et al.* (2013) 'Interactions between Parenteral Lipid Emulsions and Container Surfaces', *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 67(3), pp. 247–254. doi: 10.5731/pdajpst.2013.00918.
- Hanifah, S., Nugroho, B. and Chabib, L. (2020) 'Compatibility of acetaminophen with central nervous system medications during simulated Y-site injection', *Anesthesiology Intensive Therapy*, 52(1), pp. 23–27.
- Housman, S. T. *et al.* (2011) 'Physical Compatibility Of Telavancin Hydrochloride With Select I.V. Drugs During Simulated Y-Site Administration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(23), pp. 2265–2270. doi: 10.2146/ajhp100663.
- Hutchens, M. P., Memtsoudis, S. and Sadovnikoff, N. (2006) 'Propofol for Sedation in Neuro-Intensive Care', *Neurocritical Care*, 4(1), pp. 054–062.
- Izgi, M. *et al.* (2018) 'Evaluation of the stability and stratification of propofol and ketamine mixtures for pediatric anesthesia', *Pediatric Anesthesia*, 28(3), pp. 275–280. doi: 10.1111/pan.13318.
- Karlo, R. *et al.* (2015) 'Priming effects of propofol during induction of anesthesia', *Journal of Medical Society*, 29(2), p. 92.
- Kim, L. *et al.* (2017) 'Physical compatibility of isavuconazonium sulfate with select i.v. drugs during simulated Y-site administration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(1), p. e55-63.
- Lawrence A, T. *et al.* (2009) 'Compatibility and Stability of Palonosetron Hydrochloride and Propofol During Simulated Y-Site Administration', *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 13(1), pp. 78–80.
- Lee, T. M., Villareal, C. L. and Meyer, L. M. (2019) 'Y-Site Compatibility of Intravenous Levetiracetam With Commonly Used Critical Care Medications', *Hospital Pharmacy*, p. 001857871989337. doi: 10.1177/0018578719893376.
- Levadoux, E. (1996) 'Medical plastics: compatibility of alfentanil and propofol alone or mixed stability of the alfentanil-propofol mixture', *International Journal of Pharmaceutics*, 127(2), pp. 255–259. doi: 10.1016/0378-5173(95)04241-5.
- Martindale, W. and Sweetman, S. C. (eds) (2009) *Martindale: The complete drug reference*. 36. ed. London; Chicago: Pharmaceuticale Press, PhP.
- Masaki, Y., Tanaka, M. and Nishikawa, T. (2003) 'Physicochemical Compatibility of Propofol-Lidocaine Mixture': *Anesthesia & Analgesia*, 97(6), pp. 1646–1651.
- Michaels, M. R., Stauffer, G. L. and Haas, D. P. (1996) 'Propofol Compatibility with Other Intravenous Drug Product: Two New Methods of Evaluating Iv Emulsion Compatibility', *The Annals of Pharmacotherapy*, 30(3), pp. 228-232



- Monogue, M. L. *et al.* (2018) 'Physical compatibility of fosfomycin for injection with select i.v. drugs during simulated Y-site administration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 75(1), pp. e36–e44.
- Newton, D. W. (2009) 'Drug incompatibility chemistry', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(4), pp. 348–357.
- Nilsson, N., Nezvalova-Henriksen, K. and Tho, I. (2019) 'Emulsion Stability of Different Intravenous Propofol Formulations in Simulated Co-Administration with Remifentanil Hydrochloride', *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*, 4(2), pp. 77–87.
- Ortner, A., Nemeč, K., Germ, E., *et al.* (2009) 'The effect of nimodipine, fentanyl and remifentanil intravenous products on the stability of propofol emulsions', *Pharmazie*, 64(2), pp. 94–97.
- Park, J. W. *et al.* (2003) 'The Effect of Lidocaine on the Globule Size Distribution of Propofol Emulsions', *Anesthesia & Analgesia*, pp. 769–771. doi: 10.1213/01.ANE.0000074797.70349.CA.
- Pranker, R. J. and Jones, R. D. (1996) 'Physicochemical compatibility of propofol with thiopental sodium', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 53, pp. 2610
- Preziosi, V. *et al.* (2013) 'Phase Inversion Emulsification', *Chemical Engineering Transaction*, 32, pp. 1585–1590. doi: 10.3303/CET1332265.
- Rahmat, B. (2012) 'The Droplet Size Changes Of 1% Propofol Before And After The Storage Procedure For 6 And 24 Hours Periods', *J Med Sci*, 44(1), p. 8.
- Raverdy, V. *et al.* (2013) 'Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(5), pp. 1179–1182.
- Sautou-Miranda, V. *et al.* (1996) 'Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers', *International Journal of Pharmaceutics*, 130(2), pp. 251–255.
- Singh, B. N. *et al.* (2011) 'Compatibility of ceftaroline fosamil for injection with selected drugs during simulated Y-site administration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(22), pp. 2163–2169. doi: 10.2146/ajhp100606.
- Stewart, J. T. *et al.* (2000) 'The Stability of Remifentanil Hydrochloride and Propofol Mixtures in Polypropylene Syringes and Polyvinylchloride Bags at 22o/24oC', *Anesthesia & Analgesia*, p. 2.
- Stranz, M. and Kastango, E. S. (2002) 'A Review of pH and Osmolarity', *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 6(3), p. 6.
- Szalai, G. *et al.* (2018) 'Physical Compatibility of MCT/LCT Propofol Emulsions with Crystalloids During Simulated Y-site Administration', *European Journal of Hospital Pharmacy*, 25(e2), pp. e139–e143.
- Thabit, A. K., Hamada, Y. and Nicolau, D. P. (2017) 'Physical compatibility of ceftolozane–tazobactam with selected i.v. drugs during simulated Y-site administration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(1), pp. e47–e54. doi: 10.2146/ajhp150762.

- Trissel, L. A., Gilbert, D. L. and Martinez, J. F. (1997) 'Compatibility of Propofol Injectable Emulsion with Selected Drugs During Simulated Y-site Administration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 54(11), pp. 1287–1292. doi: 10.1093/ajhp/54.11.1287.
- Vallée, M. *et al.* (2019) 'Compatibility of Lactated Ringer's Injection With 94 Selected Intravenous Drugs During Simulated Y-site Administration', *Hospital Pharmacy*, p. 001857871988891. doi: 10.1177/0018578719888913.
- Voirol, P. *et al.* (2015) 'Visual compatibility of insulin aspart with intravenous drugs frequently used in ICU', *European Journal of Hospital Pharmacy*, 22(2), pp. 123–124. doi: 10.1136/ejhpharm-2014-000478.
- Warner, D. S. (2008) 'Propofol: Its Role in Changing the Practice of Anesthesia', *Anesthesiology*, 109(6), p. 5.
- Watrobska-Swietlikowska, D. (2019) 'Stability of commercial parenteral lipid emulsions repacking to polypropylene syringes', *PLOS ONE*. Edited by W. Hamad, 14(4), p. e0214451.
- Wei, L.-J. *et al.* (2013) 'Effect of container on the physicochemical stability of propofol injectable emulsion after being diluted with 0.9% NaCl for intravenous infusion', *Journal of Food and Drug Analysis*, 21(4), pp. 421–425.
- Wei, L.-J. (2013) 'Stability of Propofol Medium Chain Triglyceride/Long Chain Triglyceride (MCT/LCT) in 0.9% NaCl Solution with CRYOVAC® Non-PVC Soft Bag Containers', *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(1), p. 7.
- Yesua, I. N., Rahardjo, P. and Edwar, P. P. M. (2019) 'Keamanan Penggunaan Propofol Auto-Coinduction Dibandingkan Dengan Midazolam Coinduction Berdasarkan Perubahan Hemodinamik Pada Induksi Anestesi Pasien Yang Dilakukan General Anestesi', *JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)*, 11(1), p. 1.
- Zbytovská, J. *et al.* (2017) 'Physical Compatibility of Propofol–Sufentanil Mixtures', *Anesthesia & Analgesia*, 124(3), pp. 776–781. doi: 10.1213/ANE.0000000000001720.