

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Pendahuluan

Farmasis sebagai tenaga kesehatan memiliki peranan penting dalam pengelolaan obat yang meliputi perencanaan pengadaan hingga pemantauan penggunaan obat sesuai dengan lingkup sepuluh kegiatan Pengelolaan dan Penggunaan Obat Secara Rasional (PPOSR). Obat harus diupayakan memenuhi persyaratan efektif, aman, rasional, dan harga yang terjangkau (EARMU). Salah satu jaminan kualitas yang harus menjadi perhatian farmasis karena terkait dengan efektifitas obat adalah stabilitas obat. Stabilitas merupakan keadaan suatu obat tetap berada pada batas spesifikasi yang telah ditentukan, diuji pada penyimpanan dalam periode waktu tertentu dan dapat ditentukan umur penggunaannya (*shelf life*); sifat dan karakteristik fisika kimia obat tersebut mutunya tetap seperti saat diproduksi (The United State Pharmacopoeial Convention 27, 2004).

Stabilitas suatu sediaan obat harus diketahui untuk menjamin bahwa pasien menerima obat sesuai dengan dosis yang diresepkan dan tidak mengalami perubahan secara terapeutik karena degradasi obat tersebut. Demikian pula, pabrik obat memiliki tanggung jawab untuk menjamin stabilitas dari produk yang diedarkan dalam batas waktu kadaluarsanya (Gennaro, 2000).

Stabilitas dipengaruhi oleh perubahan suhu yang akan menimbulkan efek secara langsung maupun tidak langsung. Meropenem merupakan antibiotika sintetik dari 1 $\beta$ -methylcarbapenem dengan nama kimia: 3-[5-(dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-2-yl]sulfanyl-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid yang memiliki struktur serupa dengan antibiotika  $\beta$ -laktam seperti penisilin dan

sefalosporin (Blumer, 1997; Dalhoff *et al.* 2006). Meropenem memiliki spektrum luas yang aktif terhadap bakteri gram negatif dan gram positif; bakteri aerob dan anaerob dengan kemampuan berpenetrasi ke cairan tubuh dan jaringan termasuk cairan serebrospinal sehingga digunakan pada terapi infeksi, terutama meningitis bakterial yang menjadi salah satu penyebab kematian pada anak. Dosis yang digunakan pada pasien pediatri adalah 10-20 mg/kgBB tiap 8 jam atau 40 mg/kgBB tiap 8 jam untuk terapi meningitis (Reese, 2000).

Antibiotik adalah Obat yang banyak digunakan di Rumah Sakit. Menurut survey 50% dari total penggunaan antibiotika berasal dari golongan  $\beta$ -laktam yang di pasaran tersedia dalam bentuk injeksi kering. Satu diantara antibiotika  $\beta$ -laktam non klasikal yaitu meropenem, akhir-akhir ini menjadi perhatian tenaga kesehatan di rumah sakit karena penggunaannya secara luas dibidang pediatri (Marcia, 1998).

Stabilitas meropenem sangat ditentukan oleh keutuhan cincin  $\beta$ -laktam seperti halnya golongan penisilin dan sefalosporin, sama dengan antibiotika  $\beta$ -laktam lainnya, derivat karbapenem ini mudah mengalami degradasi dalam larutan maupun dalam bentuk padatnya (Cielecka *et al.*, 2007). Faktor yang paling berperan menyebabkan terjadinya degradasi adalah reaksi hidrolisis yang dipengaruhi oleh kelembaban (Cielecka *et al.*, 2007). Selain itu faktor lain yang juga mempengaruhi terjadinya degradasi adalah oksidasi dari udara, suhu dan pH (Takeuchi, 1993; Mendez *et al.*, 2007). Produk degradasi dari meropenem berupa  $\beta$ -laktam cincin terbuka produk hidrolisis (asam meropenemik) dan produk polimer (dimer dan trimer) yang dihasilkan dari aminolisis intramolekuler dari cincin  $\beta$ -laktam oleh gugus amine dari molekul kedua (Cai and Hu, 2005).

Uji stabilitas sediaan farmasi terdapat 2 macam metode yaitu: secara kimia dan mikrobiologi. Secara kimia menggunakan alat untuk

mengukurnya yaitu dengan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi atau Spektrometer (Departemen kesehatan RI, 2014). Pengujian secara kimia hanya bisa melihat bentuk struktur dari bahan aktif tersebut apakah struktur masih utuh atau sudah terdegradasi. Kelemahan uji secara kimia adalah hanya mengukur kadar bahan aktif tetapi tidak dapat mengukur potensinya sebagai antibiotik. Pengujian secara mikrobiologi ini untuk memastikan bahwa antibiotik masih memiliki potensinya terhadap suatu mikroba, pengujian secara mikrobiologi sangat tepat untuk golongan antibiotik (Syamsiah, 1978).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jaruratanasirikul dan Sriwiryajan, 2003. Kestabilan meropenem yang dilarutkan dalam larutan dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: suhu penyimpanan, konsentrasi obat, dan jenis cairan untuk rekonstitusi. Meropenem stabil untuk waktu yang lama dalam larutan yang disimpan pada suhu 4° - 5°C daripada larutan yang disimpan pada suhu 21°- 26°C. Meropenem stabil untuk waktu yang lama dalam larutan 1 mg /mL daripada 20 dan 50 mg/mL. Meropenem yang dilarutkan dalam larutan NaCl 0,9% stabil untuk waktu yang lebih lama dari pada obat yang dilarutkan dalam dekstrose 5% dalam air. Penelitian tersebut menegaskan bahwa stabilitas meropenem dalam larutan NaCl 0,9% dipengaruhi oleh suhu penyimpanan. Konsentrasi obat menurun 1,66%, 3,31% dan 5,80% setelah 2, 4 dan 8 jam setelah penyimpanan masing-masing 20°C, dan 3,14%, 5,86% dan 11,85% setelah 2, 4 dan 8 jam setelah penyimpanan masing-masing pada suhu 32°-37°C. Penurunan konsentrasi obat pada suhu penyimpanan tinggi sangat signifikan. Oleh karena itu, sediaan meropenem ini tidak boleh diberikan infus selama 24 jam pada suhu kamar di negara tropis.

Pada penelitian ini dilakukan uji secara hayati menggunakan bakteri uji *Staphylococcus aureus* sesuai Farmakope Indonesia edisi V

tahun 2014. Antibiotik diujikan secara mikrobiologi untuk mengetahui potensinya setelah direkosntitusi dengan larutan ringer laktat dan melihat potensi antibiotik pada suhu penyimpanan 37,5°C selama 0, 15, 30, 60 dan 90 menit.

## **1.2 Rumusan masalah**

1. Bagaimana potensi meropenem setelah dicampur dengan larutan ringer laktat pada suhu 37,5°C ?
2. Berapa waktu maksimal meropenem terdispersi dengan larutan ringer laktat untuk mempertahankan potensinya ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui potensi meropenem setelah dicampur dengan larutan ringer laktat pada suhu 37,5°C.
2. Mengetahui waktu maksimal penggunaan injeksi meropenem dalam larutan ringer laktat yang masih berpotensi secara mikrobiologi.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Ada potensi meropenem setelah dicampur dengan larutan ringer laktat pada suhu 37,5°C.
2. Waktu maksimal penggunaan injeksi meropenem dalam ringer laktat yang masih memenuhi syarat potensi secara mikrobiologi dapat diketahui.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada farmasis yang bekerja di Rumah Sakit tentang stabilitas meropenem dalam pengaruh suhu dan waktu secara mikrobiologi dalam larutan Ringer Laktat.