

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ali G al- kahf ed al, yaitu tentang evaluasi mikroba dan sifat fisikokimia sirup obat batuk yang beredar di kota sana'a yaman, dari 200 sampel menunjukkan hasil sifat fisikokimia yang memenuhi standar farmakope, kemudian untuk cemaran mikroba pada semua sampel menunjukkan beban mikroba yang standar, paling umum ditemukan *Bacillus subtilis*, *Micrococcus fulvum*, dan *Staphylococcus*

Kemudian penelitian yang dilakukan oleh Gamal Fadl M Gad ed al yaitu evaluasi mikroba beberapa sediaan Non – steril yang beredar di mesir, hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan sirup dan suspensi memiliki jumlah mikroba paling banyak, kemudian adanya pengaruh penyimpanan terhadap pertumbuhan mikroba. Hal ini ditunjukkan adanya peningkatan jumlah mikroba setelah penyimpanan selama 6 sampai 12 bulan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nurhafiza Tama, yaitu evaluasi cemaran mikroba pada sirup *ambroxol hidrochloride* di apotek wilayah purwokerto berdasarkan kondisi penyimpanan di apotek.

Perbedaan dari penelitian yang akan dilakukan dengan peneliti terdahulu adalah berdasarkan sampel yang digunakan dan uji yang akan dilakukan, sampel yang akan digunakan dari penelitian ini adalah sirup obat batuk berdahak yang telah dibeli di Apotek wilayah Purwokerto kemudian disimulasi kondisi penyimpanan sirup obat batuk berdahak yang melewati *beyond use date* pada suhu ruang dan dingin selama 14 hari. Kemudian dilakukan pengujian terhadap stabilitas dari sirup obat batuk, yaitu uji stabilitas fisik dan cemaran mikroba.

B. Landasan Teori

1. Stabilitas

Stabilitas dapat didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan serta sifat, dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat. (Vadas, 2000)

Banyak factor yang mempengaruhi stabilitas produk farmasi, seperti stabilitas dari bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dan bahan tambahan, proses pembuatan, proses pengemasan, kondisi lingkungan selama pengangkutan, penyimpanan dan penanganan, dan jangka waktu produk antara pembuatan hingga penggunaan. (Vadas, 2000)

Stabilitas produk obat dibagi menjadi stabilitas fisika dan stabilitas kimia. Stabilitas fisika adalah mengevaluasi sifat fisika dari suatu produk tergantung waktu (periode penyimpanan). Contoh dari perubahan fisika antara lain migrasi (perubahan) warna, perubahan rasa, perubahan bau, perubahan tekstur atau penampilan. Evaluasi dari uji stabilitas meliputi : pemeriksaan organoleptis, homogenitas, pH, bobot jenis. (Vadas, 2000)

Stabilitas kimia suatu obat adalah lamanya waktu suatu obat untuk mempertahankan integritas kimia dan potensinya seperti yang tercantum dalam etiket dalam batas waktu yang ditentukan. Pengumpulan dan pengolahan data merupakan langkah yang baik buruknya sediaan yang dihasilkan, meskipun tidak menutup kemungkinan ada parameter lain yang harus diperhatikan. Data yang harus dikumpulkan untuk jenis sediaan yang berbeda tidak sama, begitu juga untuk sediaan yang jenisnya sama tetapi cara pemberiannya lain. Jadi sangat bervariasi tergantung pada jenis sediaan, cara pemberian, stabilitas zat aktif dan lain – lain. (Attwood dan Florence, 1988)

Stabilitas mikrobiologi adalah keadaan tetap dimana sediaan bebas dari mikroorganisme atau memenuhi syarat batas mikroorganisme hingga batas tertentu. Stabilitas mikrobiologi pada sediaan sirup untuk menjaga atau mempertahankan jumlah dan menekan pertumbuhan mikroorganisme

yang terdapat dalam sediaan sirup hingga jangka waktu tertentu yang diinginkan (Anonim, 1979).

Evaluasi pada formulasi obat khususnya untuk uji stabilitas dapat digunakan 2 metode yaitu uji stabilitas real time dan uji stabilitas dipercepat. Untuk kedua metode tersebut yang harus dilakukan adalah mengambil 10 atau lebih formulasi lalu ditempatkan pada kondisi real time (misalnya 5°C) dan kondisi saat stabilitas dipercepat (misalnya 30°C / 65%RH). Waktu yang dibutuhkan untuk menguji stabilitas tersebut adalah 6 sampai 2 tahun atau untuk masing-masing formulasi adalah 1 sampai 3 bulan penelitian (Kelly, 2008).

Uji stabilitas ada dua macam yaitu :

a. Uji stabilitas selama penyimpanan

Penyimpanan suatu bahan obat selama jangka waktu tertentu dengan kondisi penyimpanan meliputi, suhu, cahaya, udara, dan kelembaban sediaan bahan obat yang tersimpan dalam suhu ruangan maupu dalam lemari es dapat dilakukan kontrol terhadap kandungan bahan obat atau keefektifannya, sifat mikrobiologisnya serta sensorik dan kondisi galenik suatu sediaan yang dideteksi. (Voight, 1994)

b. Uji stabilitas dipercepat

Reaksi yang digunakan dalam penguraian pada suhu tinggi akan diekstraposikan dalam suhu penyimpana yang ditentukan terhadap kecepatan yang dikonsentrasikan, dan kecepatan reaksi terhadap suhu. (Voight, 1994)

Faktor yang mempengaruhi stabilitas obat antara lain :

a. Oksigen

Oksigen merupakan senyawa yang memegang peranan penting dalam reaksi oksidasi. Reaksi oksidasi ini dapat mempengaruhi kestabilan obat karena dapat mendegradasi obat tersebut.

b. Suhu

Suhu yang tinggi dapat mempengaruhi semua reaksi kimia. Kenaikan suhu akan mempercepat reaksi kimia suatu obat. Suhu yang

terlalu tinggi akan menyebabkan stabilitas obat menjadi berkurang dan akhirnya menyebabkan penurunan kadar dari obat tersebut.

c. pH

pH dapat mempengaruhi tingkat dekomposisi obat,. Obat biasanya stabil pada pH 4 sampai 8. Dengan adanya penambahan asam ataupun basa dapat menyebabkan penguraian larutan obat menjadi dipercepat dan menyebabkan obat menjadi tidak stabil.(Gokani, H. Rina D, N.Kinjal, 2012)

2. Batuk

a. Definisi

Batuk adalah suatu refleks fisiologi protektif yang bermanfaat untuk mengeluarkan dan membersihkan saluran pernapasan dari dahak, debu, zat-zat perangsang asing yang dihirup, partikel-partikel asing dan unsur-unsur infeksi. Orang sehat hampir tidak batuk sama sekali berkat mekanisme pembersihan dari bulu getar di dinding bronchi, yang berfungsi menggerakkan dahak keluar dari paru-paru menuju batang tenggorok. *Cilia* ini membantu menghindarkan masuknya zat-zat asing ke saluran napas. (Tjay, Tan Hoan dan Rahardja,K. 2010)

Batuk merupakan mekanisme pertahanan diri paling efisien dalam membersihkan saluran nafas yang bertujuan untuk menghilangkan mukus, zat beracun dan infeksi dari laring, trakhea, serta bronkus. Batuk juga bisa menjadi pertanda utama terhadap penyakit pernafasan sehingga dapat menjadi petunjuk bagi tenaga kesehatan yang berwenang untuk membantu penegakan diagnosisnya (Chung, 2003).

b. Etiologi

Pada banyak gangguan saluran napas, batuk merupakan gejala penting yang ditimbulkan oleh terpicunya refleks batuk. Misalnya pada alergi (asma), sebab-sebab mekanis (asap rokok, debu, tumor paru), perubahan suhu yang mendadak dan rangsangan kimiawi (gas, bau). Sering kali juga disebabkan oleh peradangan akibat infeksi virus

seperti virus selesman(*common cold*), influenza, dan cacar air di hulu tenggorok (*bronchitis, pharyngitis*). Virus-virus ini dapat merusak mukosa saluran pernapasan, sehingga menciptakan “pintu masuk” untuk infeksi sekunder oleh kuman, misalnya *Pneumococci* dan *Haemophilus*. Batuk dapat mengakibatkan menjalarnya infeksi dari suatu bagian paru ke yang lain dan juga merupakan beban tambahan pada pasien yang menderita penyakit jantung. (Uswatun dan Susi, 2014)

Penyebab batuk lainnya adalah peradangan dari jaringan paru (*pneumonia*), tumor dan juga akibat efek samping beberapa obat (penghambat-ACE). Batuk juga merupakan gejala terpenting pada penyakit kanker paru. Penyakit tuberkulosa di lain pihak, tidak selalu harus disertai batuk, walaupun gejala ini sangat penting. Selanjutnya batuk adalah gejala lazim pada penyakit tifus dan pada dekompensasi jantung, terutama pada manula, begitu pula pada asma dan keadaan psikis (kebiasaan atau “*tic*”). Akhirnya batuk yang tidak sembuh sembuh dan batuk darah terutama pada anak - anak dapat pula disebabkan oleh penyakit cacing, misalnya oleh cacing gelang. (Uswatun dan Susi , 2014)

Disamping gangguan-gangguan tersebut, batuk bisa juga dipicu oleh *stimulasi reseptorreseptor* yang terdapat di mukosa dari seluruh saluran napas, (termasuk tenggorok), juga dalam lambung. Bila reseptor ini yang peka bagi zat-zat perangsang distimulir, lazimnya timbullah refleks batuk. Saraf-saraf tertentu menyalurkan isyarat-isyarat ke pusat batuk di sumsum lanjutan (*medulla oblongata*), yang kemudian mengkoordinir serangkaian proses yang menjurus ke respons batuk. Batuk yang berlarut-larut merupakan beban serius bagi banyak penderita dan menimbulkan berbagai keluhan lain seperti sukar tidur, kelelahan dan *inkontinensi urin*. (Uswatu dan Susi,2014)

c. Mekanisme Batuk

Pola dasar batuk bisa dibagi kepada empat komponen yaitu inspirasi dalam yang cepat, ekspirasi terhadap glotis yang tertutup, pembukaan glotis secara tiba-tiba dan terakhir relaksasi otot ekspiratori (McGowan, 2006). Menurut Weinberger (2005) batuk bisa diinisiasi sama ada secara volunter atau refleks. Sebagai refleks pertahanan, ia mempunyai jaras aferen dan eferen. Jaras aferen termasuklah reseptor yang terdapat di distribusi sensori *nervus trigemineus*, *glossopharyngeus*, *superior laryngeus*, dan *vagus*. Jaras eferen pula termasuklah *nervus laryngeus* dan *nervus spinalis*. Batuk bermula dengan inspirasi dalam diikuti dengan penutupan glotis, relaksasi diafragma dan kontraksi otot terhadap penutupan glotis. Tekanan intratorasik yang positif menyebabkan penyempitan trakea. Apabila glotis terbuka, perbedaan tekanan yang besar antar atmosfer dan saluran udara disertai penyempitan trakea menghasilkan kadar aliran udara yang cepat melalui trakea. Hasilnya, tekanan yang tinggi dapat membantu dalam mengeliminasi mukus dan benda asing.

d. Jenis – jenis batuk

Menurut Dicipinigaitis (2009) batuk secara definisinya bisa diklasifikasikan mengikut waktu yaitu batuk akut yang berlangsung selama kurang dari tiga minggu, batuk sub-akut yang berlangsung selama tiga hingga delapan minggu dan batuk kronis berlangsung selama lebih dari delapan minggu.

1) Batuk Akut

Batuk akut berlangsung selama kurang dari tiga minggu dan merupakan simptom respiratori yang sering dilaporkan ke praktik dokter. Kebanyakan kasus batuk akut disebabkan oleh infeksi virus respiratori yang merupakan *self-limiting* dan bisa sembuh selama seminggu (Haque, 2005). Dalam situasi ini, batuk merupakan simptom yang sementara dan merupakan kelebihan yang penting dalam proteksi saluran pernafasan dan pembersihan mukus. Walau bagaimanapun, terdapat permintaan yang tinggi terhadap obat

batuk bebas yang kebanyakannya mempunyai bukti klinis yang sedikit dan waktu yang diambil untuk konsultasi ke dokter tentang simptom batuk (Dicpinigaitis, 2009).

2) Batuk Kronis

Batuk kronis berlangsung lebih dari delapan minggu. Batuk yang berlangsung secara berterusan akan menyebabkan kualitas hidup menurun yang akan membawa kepada pengasingan sosial dan depresi klinikal (Haque, 2005). Penyebab sering dari batuk kronis adalah penyakit refluks gastro-esofagus, rinosinusitis dan asma. Terdapat juga golongan penderita minoritas yang batuk tanpa dengan diagnosis dan pengobatan diklasifikasikan sebagai batuk idiopatik kronis. Batuk golongan ini masih berterusan dipertanyakan apa sebenarnya penyebabnya yang pasti (Haque, 2005).

3. Sirup

Sirup adalah sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula dengan atau tanpa penambahan bahan pewangi, dan zat obat. Sirup merupakan sediaan yang menyenangkan untuk pemberian suatu bentuk cairan yang rasanya tidak enak, sirup efektif dalam pemberian obat untuk anak – anak, karena rasanya yang enak biasanya menghilangkan keengganan pada anak – anak untuk minum obat. (Ansel, 1989)

Sirup merupakan larutan pekat dari gula seperti larutan sukrosa dalam air maupun dalam larutan pembawa lainnya. Ketika pembuatan sirup hanya menggunakan air maka dinamakan sirup sederhana. Selain penggunaan sukrosa dapat ditambahkan poliol lain seperti : gliserin atau sorbito yang dapat meningkatkan stabilitas sirup. Sirup yang mengandung obat disebut juga sirup obat. Pembuatan sirup dapat (Naim, J.G, 2000)

Sirup obat dalam perdagangan dibuat dari bahan – bahan awal yaitu dengan menggabungkan masing – masing komponen tunggal dari sirup seperti sukrosa, air murni, bahan pemberi rasa, bahan pewarna, bahan terapeutik, dan bahan – bahan lain yang diperlukan serta diinginkan.(Anief, 1994)

Ada tiga macam sirup yaitu :

- 1) Sirup simpleks mengandung 65% gula dalam larutan 0,25% nipagin b/v
- 2) Sirup obat yang mengandung satu atau lebih jenis bahan obat dengan atau tanpa zat tambahan dan digunakan untuk pengobatan.
- 3) Sirup pewangi tidak mengandung obat tetapi mengandung pewangi atau penyedap lain. Tujuan dari pengembangan sirup ini adalah untuk menutupi rasa tidak enak dan bau obat yang tidak enak. (Anief, 1994)

4. Jenis – jenis obat batuk

Menurut Beers (2003) batuk memiliki peran utama dalam mengeluarkan dahak dan membersihkan saluran pernafasan, maka batuk yang menghasilkan dahak umumnya tidak disupresikan. Yang diutamakan adalah pengobatan kausa seperti infeksi, cairan di dalam paru, atau asma. Misalnya, antibiotik akan diberikan untuk infeksi atau inhaler bisa diberi kepada penderita asma. Bergantung pada tingkat keparahan batuk dan penyebabnya, berbagai variasi jenis obat mungkin diperlukan untuk pengobatan. Banyak yang memerlukan batuknya disupresikan pada waktu malam untuk mengelakkan dari gangguan tidur. Menurut KKM (2007) sangat penting untuk mengobati batuk dengan jenis obat batuk yang benar. Menurut Beers (2003) pengobatan batuk secara umumnya dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis batuknya berdahak atau tidak.

Jenis-jenis obat batuk yang terkait dengan batuk yang berdahak dan tidak berdahak yang dibahasakan di sini adalah mukolitik, ekspektoran dan antitusif

a. Mukolitik

Mukolitik merupakan obat yang bekerja dengan cara mengencerkan sekret saluran pernafasan dengan jalan memecah benang-benang mukoprotein dan mukopolisakarida dari sputum (Estuningtyas, 2008). Agen mukolitik berfungsi dengan cara mengubah viskositas sputum melalui aksi kimia langsung pada ikatan

komponen mukoprotein. Agen mukolitik yang terdapat di pasaran adalah bromheksin, ambroksol, dan asetilsistein (Estuningtyas, 2008).

b. Antitusif

Menurut Martin (2007) antitusif atau *cough suppressant* merupakan obat batuk yang menekan batuk, dengan menurunkan aktivitas pusat batuk di otak dan menekan respirasi. Misalnya dekstrometorfan dan folkodin yang merupakan opioid lemah. Terdapat juga analgesik opioid seperti kodein, diamorfin dan metadon yang mempunyai aktivitas antitusif..

Menurut Husein (1998) antitusif yang selalu digunakan merupakan opioid dan derivatnya termasuk morfin, kodein, dekstrometorfan, dan fokodin. Kebanyakannya berpotensi untuk menghasilkan efek samping termasuk depresi serebral dan pernafasan. Juga terdapat penyalahgunaan.

c. Ekspektoran

Ekspektoran merupakan obat yang dapat merangsang pengeluaran dahak dari saluran pernafasan (ekspektorasi). Penggunaan ekspektoran ini berdasarkan pengalaman. Tidak ada data yang membuktikan efektivitas ekepektoran dengan dosis yang umum digunakan. Mekanisme kerjanya diduga berdasarkan stimulasi mukosa lambung dan selanjutnya secara refleks merangsang sekresi kelenjar saluran pernafasan lewat *nervus vagus*, sehingga menurunkan viskositas dan mempermudah pengeluaran dahak. Obat yang termasuk golongan ini ialah ammonium klorida dan gliseril guaiakoiat (Estuningtyas, 2008).

5. Beyond Use Date (BUD)

Beyond use date (BUD) adalah batas waktu penggunaan produk obat setelah diracik/disiapkan atau setelah kemasan primernya dibuka/dirusak. Kemasan primer disini berarti kemasan yang langsung bersentuhan dengan bahan obat, seperti: botol, ampul, vial, blister, dst.2 Pengertian BUD berbeda dari *expired date* (ED) atau tanggal kedaluwarsa karena ED menggambarkan batas waktu penggunaan produk obat setelah diproduksi

oleh pabrik farmasi, sebelum kemasannya dibuka. BUD bias sama dengan atau lebih pendek dari pada ED. ED dicantumkan oleh pabrik farmasi pada kemasan produk obat, sementara BUD tidak selalu tercantum. Idealnya, BUD dan ED ditetapkan berdasarkan hasil uji stabilitas produk obat dan dicantumkan pada kemasannya. BUD dan ED menentukan Batasan waktu dimana suatu produk obat masih berada dalam keadaan stabil. Suatu produk obat yang stabil berarti memiliki karakteristik kimia, fisika, mikrobiologi, terapeutik, dan toksikologi yang tidak berubah dari spesifikasi yang sudah ditetapkan oleh pabrik obat, baik selama penyimpanan maupun penggunaan. (Silvia, 2012)

Penetapan BUD obat Nonsteril. Berikut ini langkah – langkah penetapan BUD untuk produk obat pabrik sediaan cair. Untuk produk obat yang harus direkonstitusi sebelum digunakan, informasi BUD ditetapkan berdasarkan informasi yang tertera pada kemasan asli obat. Untuk produk obat nonrekonstitusi (termasuk produk *repacking*).

Langkah – langkah penetapan BUD-nya yaitu:

- a. Mencari informasi BUD dari pabrik obat yang bersangkutan
- b. Jika informasi dari pabrik tidak tersedia, gunakan pedoman umum dari USP:
 - Cek ED dari pabrik yang tertera pada kemasan asli
 - Jika $ED < 1$ tahun, BUD sama dengan ED pabrik; Jika $ED > 1$ tahun, BUD sama dengan 1 tahun

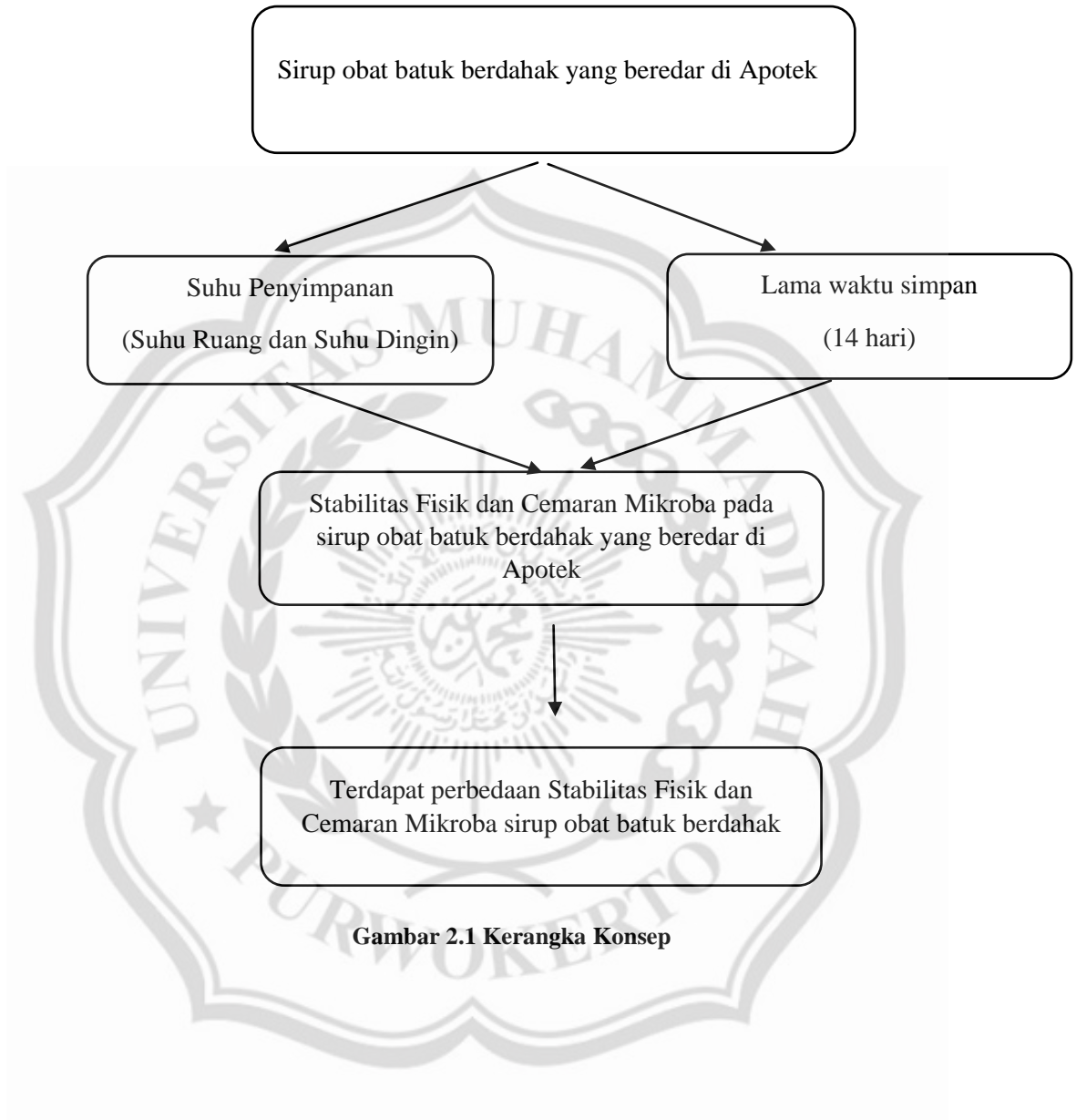
Penetapan BUD untuk Larutan Oral (*Oral Solution*), Suspensi Oral, Emulsi Oral, yaitu :

- 1) Larutan yang mengandung air, BUD maksimal 14 hari.
- 2) Larutan yang tidak mengandung air:

Cek ED masing-masing obat :

- $ED < 6$ bulan maka BUD maksimalnya sama dengan ED
- $ED > 6$ bulan maka hitunglah 25% dari sisa waktu penggunaan obat sebelum ED, jika hasilnya < 6 bulan maka BUD maksimal sama dengan hasil perhitungan tersebut. Jika > 6 bulan, maka BUD maksimal sama dengan 6 bulan (Silvia, 2012).

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

1. Terdapat pengaruh suhu penyimpanan sirup obat batuk berdahak terhadap stabilitas fisik sediaan, dimana kondisi penyimpanan pada suhu ruang lebih baik dibandingkan pada suhu dingin
2. Terdapat pengaruh lama waktu simpan sirup obat berdahak terhadap stabilitas fisik, dimana terdapat penurunan stabilitas fisik pada hari ke-14
3. Terdapat pengaruh suhu penyimpanan sirup obat batuk berdahak terhadap cemaran mikroba sediaan, dimana kondisi penyimpanan pada suhu dingin lebih baik dibandingkan pada suhu ruang
4. Terdapat pengaruh lama waktu simpan sirup obat berdahak terhadap cemaran mikroba, dimana pada hari ke-14 mengalami kenaikan jumlah cemaran mikroba

