

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Penelitian Terdahulu**

Berdasarkan penelitian dari HeyamAli1, Rasha Saad, Ahmed Ahmed, dan Babiker El-Hajdengan judul “Extemporaneous Furosemide Suspensions for Pediatrics Use Prepared from Commercially Available Tablet” yang dipublikasikan pada 25 Januari di United Arab Emirates, dengan tujuan untuk menganalisis stabilitas fisika kimia pada kondisi yang berbeda.

Penelitian ini membahas tentang pengujian stabilitas fisik dan mikrobiologi suspensi furosemid untuk pedriatrik yang dibuat dari tablet komersial yang tersedia, penelitian ini dilakukan pada suhu yang berbeda yaitu pada suhu 4°C dan 25°C. Berdasarkan hasil percobaan formulasi larutan oral dapat disimpan pada suhu 4°C dan 25°C kurang dari 56, 72 dan 90 periode.

Pebedaan penilitan yang akan dilakukan dengan penelitian terdahulu adalah berdasarkan sampel yang digunakan dan uji yang akan dilakukan, sampel yang akan digunakan dari penelitian ini adalah sediaan racikan suspensi yang paling banyak di resepkan di Puskesmas Kabupaten Banyumas, sedangkan uji yang akan dilakukan adalah uji stabilitas fisik dengan parameter organoleptis, viskositas, pH, redispersi, volume sedimentasi, *cycling test*, *crystal growth*, homogenitas, randemen dan ukuran partikel yang dilakukan selama satu minggu dan diuji setiap satu minggu.

#### **B. Landasan Teori**

##### **1. Stabilitas**

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, yaitu “*Shelf life*” nya, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat produk dibuat (Depkes, 2014).

Terdapat 5 jenis stabilitas (Depkes, 2014), yaitu :

a. Kimia

Tiap zat aktif mempertahankan keutuhan kimiawi dan potensi yang tertera pada etiket dalam batas yang dinyatakan.

b. Fisika

Mempertahankan sifat fisika awal, termasuk penampilan, kesesuaian, keseragaman, disolusi dan kemampuan untuk disuspensikan.

c. Mikrobiologi

Sterilitas atau resistensi terhadap pertumbuhan mikroba dipertahankan sesuai dengan persyaratan yang dinyatakan. Zat antimikroba yang ada dipertahankan efektivitasnya dalam batas yang ditetapkan.

d. Terapi

Efek terapi tidak berubah.

e. Toksikologi

Tidak terjadi peningkatan bermakna dalam toksisitas.

Tiap bahan di dalam suatu bentuk sediaan, baik yang berkhasiat terapi aktif atau inaktif dapat mempengaruhi stabilitas. Faktor lingkungan seperti suhu, radiasi, cahaya, udara (terutama oksigen, karbon dioksida dan uap air) dan kelembapan juga dapat mempengaruhi stabilitas. Demikian juga faktor seperti ukuran partikel, pH, sifat alir dan pelarut lain yang digunakan, sifat wadah dan adanya bahan kimia lain yang berasal dari kontaminasi atau dari pencampuran produk berbeda yang disengaja dapat mempengaruhi stabilitas (Depkes, 2014).

Pada sediaan cair yang menjadi perhatian utama adalah homogenitas dan bebas dari kontaminasi dan pertumbuhan mikroba berlebih. Ketidakstabilan dapat ditunjukkan oleh kekeruhan atau endapan dalam larutan, pecahnya emulsi, gumpalan dalam suspensi yang tidak dapat disuspensikan kembali atau perubahan organoleptik. Pertumbuhan mikroba dapat disertai dengan perubahan warna, kekeruhan atau pembentukan gas (Depkes, 2014).

Harus diasumsikan bahwa prosuk yang mengalami perubahan fisik yang tidak tertera pada etiket mungkin juga mengalami perubahan kimia,

dan produk seperti itu jangan diserahkan. Pertumbuhan mikroba yang berlebihan atau kontaminasi juga dapat terjadi seperti halnya perubahan fisik. Perubahan besar dalam karakteristik fisik seperti warna atau bau adalah tanda ketidak stabilan setiap produk apapun. (Depkes, 2014)

Pada sediaan racikan dikenal istilah *Beyond Use Date* (BUD), yaitu batas waktu penggunaan produk obat setelah diracik atau disiapkan atau setelah kemasan primernya dibuka atau dirusak. Kemasan primer disini berarti kemasan yang langsung bersentuhan dengan bahan obat, seperti : botol, ampul, vial dan blister.

Penetapan BUD obat racikan harus dilakukan secermat mungkin. Hal ini disebabkan Karena obat racikan memiliki karakteristik fisika kimia dan stabilitas tertentu yang dipengaruhi oleh masing-masing bahan obat yang ada di dalamnya. Untuk sediaan racikan yang mengandung air (suspensi oral, solution oral dan emulsi oral) BUD maksimal = 14 hari (USP, 2012).

a. Uji Stabilitas

Ada 2 macam uji stabilitas, yaitu :

1) Uji stabilitas waktu lama (*Normal Test*)

Penyimpanan bahan obat dilakukan dalam jangka waktu dan kondisi penyimpanan tertentu (suhu, cahaya, udara kelembapan) di dalam lemari atau ruangan cuaca. Pada selang waktu tertentu dan pada akhir percobaan dilakukan kontrol terhadap kandungan bahan obat ataupun efektifitasnya, sifat mikrobiologis serta sensoriknya dan kondisi gelenik sediaan yang dideteksi dengan metode fisika. Percobaan ini memakan waktu yang sangat lama, umumnya lima tahun dan seringkali tidak dapat dikenali modus penguraiannya. Dengan melakukan penyimpanan selama setahun, hasil yang dikorelasikan terhadap stabilitas sediaan yang sama selama waktu penyimpanan 5 tahun meskipun harus melalui perhitungan yang rumit (Voigt, 1994).

## 2) Uji stabilitas dipercepat (*Acceleration Test*)

Dilakukan dengan menggunakan perlakuan isometrik. Dalam hal ini peraturan kinetika reaksi dapat dipergunakan dimana penguraian dipelajari pada suhu tinggi dan tidak pada suhu kamar, yang selanjutnya diekstrapolasikan kepada suhu penyimpanan. Pada tes paksaan isometrik biasa, bahan obat disimpan dalam berbagai suhu yang tinggi, tetapi selama percobaan masing-masing suhu dibuat tetap, dan dalam jangka waktu tertentu, konsentrasi produk penguraian atau kandungan bahan aktif ditentukan. Sebagai besaran dasar pertama yang ditentukan adalah ketergantungan kecepatan penguraian akan konsentrasi, yang kedua adalah ketergantungan kecepatan reaksi akan suhu tinggi (Voigt, 1994).

Pengembangan selanjutnya adalah tes paksaan non isometrik, dimana selama percobaan, suhu ditinggikan secara kontinyu. Dengan demikian hanya diperoleh informasi satu rangkaian percobaan stabilitas (Voigt, 1994).

## 2. Suspensi

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang terdispersi dalam fase cair. Sediaan yang digolongkan sebagai suspensi adalah sediaan seperti tersebut diatas, dan tidak termasuk kelompok suspensi yang lebih spesifik, seperti suspensi oral, suspensi topical, dan lain-lain. Beberapa suspensi dapat langsung digunakan, sedangkan yang lain berupa campuran padat yang harus dikonstitusikan terlebih dahulu dengan pembawa yang sesuai segera sebelum digunakan. (Depkes, 2014).

Terdapat beberapa alasan pada pembuatan suspensi, Sebagai contoh, obat tertentu tidak stabil secara kimia dalam larutan tetapi stabil bila disuspensikan. Dalam kasus tersebut, suspensi menjamin stabilitas kimia ketika diberikan terapi dengan cairan. Pada sebagian besar pasien, bentuk sediaan cair lebih disukai dibanding bentuk sediaan padat karena lebih mudah untuk menelan cairan dan fleksibilitas penggunaan rentang dosis (Ansel, 2013).

Pada pembuatan suspensi dikenal 2 macam sistem, yaitu :

1. Sistem deflokulasi, dan
2. Sistem flokulasi.

Sifat – sifat relatif dari partikel flokulasi dan deflokulasi dalam suspensi adalah sebagai berikut (Anief, 1993) :

**Tabel 2.1. Sifat-sifat relatif dari partikel flokkulasi dan deflokulasi.**

<i>Deflokulasi</i>	<i>Flokulasi</i>
a. partikel suspensi dalam keadaan terpisah satu dengan yang lain.	a. Partikel merupakan agregat yang bebas.
b. sedimentasi lambat, masing-masing partikel mengendap terpisah dan ukurannya minimal.	b. Sedimentasi cepat, partikel mengendap sebagai flok yaitu kumpulan partikel
c. Sedimentasi terjadi lambat.	c. Sedimentasi terjadi
d. Akhirnya sedimen akan membentuk <i>cake</i> (agregat) yang sukar terdispersi kembali.	d. cepat.
e. Wujud suspensi menyenangkan karena zat tetap tersuspensi dalam waktu relatif lama. Meskipun ada cairan atass tetap berkabut.	e. Sedimen terbungkus bebas dan membentuk <i>cake</i> yang keras dan padat dan mudah terdispersi kembali seperti semula.
	f. Wujud suspensi kurang menyenangkan sebab sedimentasi menjadi cepat dan diatasnya terjadi cairan yang jernih.

a. Metode Pembuatan Suspensi :

1) Metode dispersi

Serbuk yang terbagi harus didispersi dalam cairan pembawa. Umumnya sebagai cairan pembawa adalah air. Dalam formulasi suspensi yang penting adalah partikel-partikel harus terdispersi betul di dalam fase air. Mendispersi serbuk yang tidak larut dalam air kadang-kadang sukar. Hal ini disebabkan karena adanya udara, lemak dan lain-lain kontaminan pada permukaan serbuk.

## 2) Metode presipitasi

Dengan pelarut organik dilakukan dengan zat yang tidak larut dalam air dilarutkan dulu dalam pelarut organik yang dapat dicampur dengan air, lalu ditambahkan air suling dengan kondisi tertentu. Pelarut organik yang digunakan adalah etanol, metanol, propilenglikol dan gliserin. Yang perlu diperhatikan dengan metode ini adalah kontrol ukuran partikel yaitu terjadinya bentuk polimorfi atau hidrat dari kristal (Anief, 1993)

## 3. Obat Racikan

Obat racikan merupakan hal yang tidak dapat dipisahkan dengan pediatri yang membutuhkan pengobatan. Berdasarkan data demografi, pediatri yang paling banyak memperoleh obat racikan yaitu pada rentang umur 2 - < 4 tahun. Masih sedikitnya obat dengan formula dan dosis yang tepat bagi pediatri menyebabkan obat racikan masih diperlukan di Indonesia dan untuk mencukupi ketersediaan obat bagi pediatri. Dosis obat bagi pediatri dapat bervariasi karena setiap pediatri memiliki kondisi yang tidak sama seperti berat badan yang berbeda-beda karena masih dalam masa pertumbuhan (Widyaswari, 2011)..

## 4. Puskesmas

Puskesmas adalah unit pelaksana teknis dinas kesehatan kabupaten/kota yang bertanggung jawab menyelenggarakan pengembangan kesehatan di suatu wilayah kerja. (Depkes, 2004). Tujuan pembangunan kesehatan yang diselenggarakan oleh puskesmas adalah mendukung tercapainya tujuan pembangunan kesehatan nasional yakni meningkatkan kesadaran, kemauan dan kemampuan hidup sehat bagi setiap orang yang bertempat tinggal di wilayah kerja puskesmas agar terwujud derajat kesehatan yang setinggi-tingginya dalam rangka mewujudkan Indonesia sehat.

Berdasarkan hasil survei yang telah dilakukan, sediaan suspensi racikan yang dibuat di Puskesmas Kabupaten Banyumas adalah dengan cara

mancampurkan sediaan cair (syrup atau suspensi) dengan sediaan padat (tablet yang sudah dihaluskan).

Upaya kesehatan tersebut diselenggarakan dengan menitikberatkan kepada pelayanan untuk masyarakat luas guna mencapai derajat kesehatan yang optimal, tanpa mengabaikan mutu pelayanan kepada perorangan. Pengelolaan puskesmas biasanya berada di bawah Dinas Kesehatan Kabupaten dan Kota.

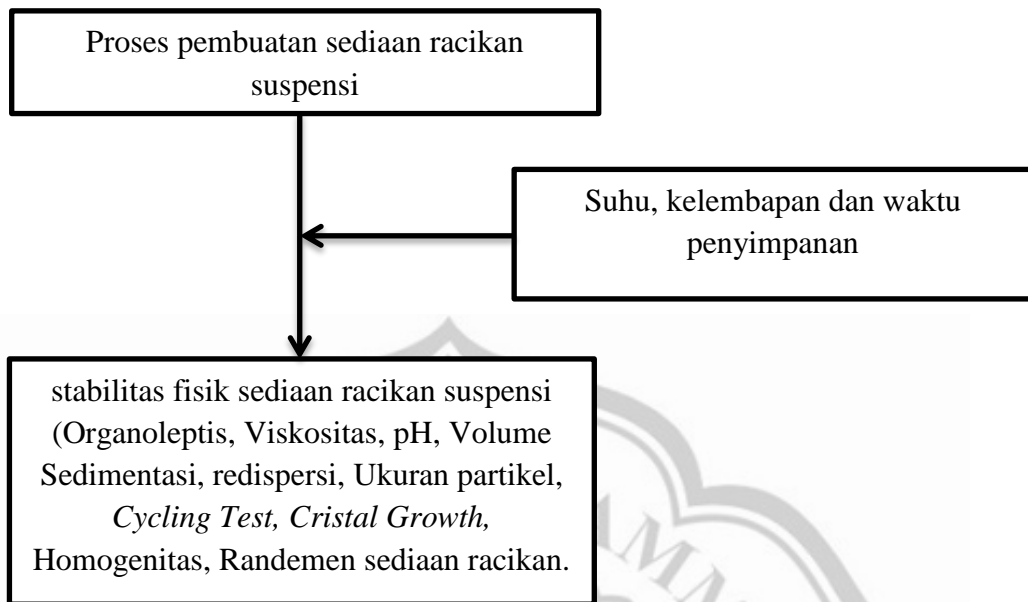
Puskesmas adalah unit pelayanan kesehatan di tingkat kecamatan dan merupakan Unit Pelaksanaan Teknis Daerah (UPTD) Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota. Upaya pelayanan yang diselenggarakan adalah:

- a. Pelayanan kesehatan masyarakat, yaitu upaya promotif dan preventif pada masyarakat di wilayah kerja Puskesmas.
- b. Pelayanan medik dasar yaitu upaya kuratif dan rehabilitatif dengan pendekatan individu dan keluarga melalui upaya perawatan yang tujuannya untuk menyembuhkan penyakit untuk kondisi tertentu. (Depkes RI, 2009).

Menurut survey terdapat 2 cara pembuatan sediaan racikan suspensi di Puskesmas Kabupaten Banyumas, yaitu :

- 1) Menyerbukan tablet tambahan dengan menggunakan mortir dan stamper, kemudian dimasukkan ke dalam suspensi lalu dikocok sampai homogen.
- 2) Menyerbukan tablet tambahan dengan menggunakan blender, kemudian dimasukkan ke dalam suspensi lalu dikocok sampai homogen.

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

### D. Hipotesis

Menurut Departemen Kesehatan RI tahun 2014, proses pembuatan dapat mempengaruhi stabilitas fisik sediaan racikan suspensi. Maka terdapat perbedaan stabilitas fisik sediaan racikan suspensi di beberapa Puskesmas Kabupaten Banyumas.