

**PENGARUH SUHU PENYIMPANAN REFRIGERATOR DAN SUHU
RUANG TERHADAP KADAR INJEKSI SEFOTAKSIM SETELAH
DIREKONSTITUSI DENGAN NaCl 0,9%**



Oleh:

**Dewi Mustika Amalliyah
25195977A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

**PENGARUH SUHU PENYIMPANAN REFRIGERATOR DAN SUHU
RUANG TERHADAP KADAR INJEKSI SEFOTAKSIM SETELAH
DIREKONSTITUSI DENGAN NaCl 0,9%**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Oleh:

Dewi Mustika Amalliyah

25195977A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

PENGARUH SUHU PENYIMPANAN REFRIGERATOR DAN SUHU RUANG TERHADAP KADAR INJEKSI SEFOTAKSIM SETELAH DIREKONSTITUSI DENGAN NaCl 0,9%

Oleh :

Dewi Mustika Amalliyah
25195977A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 11 Januari 2023

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr. apt. R.A. Octari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. Supriyadi, M.Si.
NIP/NIS: 01198902141016

Pembimbing Pendamping

apt. Aviani E. D. A. P., S.Farm., M.Sc.
NIP/NIS: 01201702162221

Penguji :

1. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D.
2. apt. Anita Nilawati, M.Farm
3. apt. Ganet Eko Pramukantoro M.Si
4. Dr. Supriyadi, M.Si

2.

3.

4.

HALAMAN PERSEMBAHAN



*Bacalah dengan menyebut nama Tuhanmu Yang Maha Pengasih lagi
Maha Penyayang*

*“Sesungguhnya sesudah kesulitan pasti ada kemudahan “
(Al-Insyirah [94]: 6)*

*“Jangan berhenti berharap dan berencana karena Allah
sebaik-baiknya perencana”*

Dengan mengucap rasa syukur Alhamdulillah kepada Allah جل جلاله
dan Nabi Muhammad ﷺ dengan telah diselesaikan skripsi
ini, penulis mempersembahkannya kepada :

❖ Keluarga besar tercinta

Ayah dan ibu yang telah memberikan dukungan serta doa
yang senantiasa dipanjatkan untuk penulis. Terima kasih atas segala
kerja keras ayah dan ibu dalam mendidik, membiayai kuliah saya
hingga sekarang, yang selalu memberikan semangat dan nasehat
serta doa yang tak henti-hentinya. Keluarga besar ayah dan ibu
yang tak henti-hentinya memberikan dukungan dan doa

❖ Teman-teman seperjuanganku Angkatan 2019. Teori 5 di Fakultas
Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta, Agama, Bangsa dan
Negaraku Indonesia

PERNYATAAN

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

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penulisan/ karya ilmiah/ skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 2 Januari 2023

Tanda tangan

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'D' followed by a series of loops and a horizontal line at the end.

Dewi Mustika Amalliyah

KATA PENGANTAR

Assalammu'alaikum Wr.Wb

Puji syukur kehadirat Allah SWT, karena atas segala rahmat dan hidayahNya, Penulis dapat menyelesaikan Skripsi guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Alhamdulillahirobbil'alamin, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH SUHU PENYIMPANAN REFRIGERATOR DAN SUHU RUANGAN TERHADAP KADAR INJEKSI SEFOTAKSIM SETELAH DIREKONSTITUSI DENGAN NaCl 0,9%”**diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi.

Penyusunan Skripsi ini tidak bisa lepas dari bantuan banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, oleh karena itu Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan anugerah, nikmat serta petunjuk disetiap langkah hidupku.
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dr. Supriyadi, M.Si. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan Skripsi ini.
5. apt. Avianti Eka Dewi Aditya P., S.Farm., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan Skripsi ini.
6. Tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk skripsi ini.
7. Keluargaku tercinta Bapak, Ibu dan Adek yang telah banyak memberikan semangat dan dorongan serta doa yang sering dipanjatkan untuk penulis selama masa perkuliahan, penelitian, penyusunan skripsi hingga selesai studi S1 Farmasi.
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari banyak kekurangan dan masih jauh dari

sempurna. Oleh karena itu Penulis mengharap segala saran dan kritik dari pembaca untuk menyempurnakan Skripsi ini. Semoga Skripsi ini bisa berguna bagi siapa saja yang membacanya.

Wassalamu 'alaikum Wr.Wb

Surakarta, 2 Januari 2023

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized 'D' and 'M' followed by a horizontal line.

Dewi Mustika Amalliyah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Sefotaxime natrium.....	4
1. Monografi sefotaksim natrium.....	4
2. Dosis	5
3. Mekanisme kerja.....	5
4. Indikasi.....	5
B. Injeksi.....	6
C. Stabilitas.....	7
D. KCKT.....	7
1. Definisi Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).....	7
2. Instrument KCKT	8
2.1. Tempat/wadah fase gerak.....	8
2.2. Pompa.....	8
2.3. Injektor.....	8
2.4. Kolom.....	9
2.5. Detektor.....	9
E. Validasi metode	10
1. Definisi Validasi metode	10

	2. Parameter validasi.....	10
	2.1 Liniearitas.....	10
	2.2 Akurasi	10
	2.3 Presisi	11
	2.4 Spesifisitas.....	11
	2.5 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ).	11
	F. Landasan Teori.....	12
	G. Hipotesis	13
BAB III	METODE PENELITIAN.....	14
	A. Populasi dan Sampel	14
	1. Populasi.....	14
	B. Variabel Penelitian.....	14
	1. Identifikasi variabel utama.....	14
	2. Klasifikasi variabel utama	14
	3. Definisi operasional variabel utama	15
	C. Alat dan Bahan.....	15
	1. Alat.....	15
	2. Bahan	15
	D. Jalannya Penelitian.....	15
	1. Preparasi sampel	15
	2. Prosedur pengujian organoleptis.....	16
	3. Prosedur pengujian pH.....	16
	4. Prosedur penetapan kadar injeksi sefotaksim	16
	4.1. Pembuatan larutan baku induk.	16
	4.2. Pembuatan larutan baku kerja	16
	4.3. Penentuan panjang gelombang maksimum.	16
	4.4. Penetapan kondisi optimum	17
	4.5. Pembuatan kurva baku	17
	4.6. Validasi metode.....	17
	4.7. Pembuatan larutan uji.	18
	4.8. Penetapan kadar larutan uji.	19
	E. Analisis Hasil	19
	F. Alur Penelitian	20
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	21
	A. Hasil Uji Organoleptik.....	21
	B. Hasil Uji pH	22

C.	Hasil Penetapan Kadar Injeksi Sefotaksim Natrium.....	23
1.	Penentuan panjang gelombang maksimum.....	23
2.	Optimasi Kromatografi Cair Kinerja Tinggi	24
3.	Penentuan kurva baku	25
4.	Validasi metode	25
4.1	Hasil linieritas	25
4.2	Hasil akurasi	26
4.3	Hasil presisi	26
4.4	Hasil spesifisitas	27
4.5	Hasil LOD dan LOQ	27
5.	Hasil penetapan kadar sampel sefotaksim natrium	28
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	33
A.	Kesimpulan	33
B.	Saran	33
DAFTAR PUSTAKA		34
LAMPIRAN		38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur Kimia Sefotaksim Natrium.....	4
2. Instrument KCKT	9
3. Alur Penelitian.....	20
4. Grafik linearitas sefotaksim natrium	25
5. Grafik perbandingan suhu penyimpanan terhadap waktu penyimpanan.....	30

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Uji organoleptik terhadap perubahan warna, bentuk dan bau injeksi sefotaksim hari ke-0, 1, 3, 5, 7, dan 10 pada suhu refrigerator dan suhu ruang setelah direkonstitusi	21
2. pH sediaan injeksi sefotaksim setelah direkonstitusi pada suhu refrigerator dan suhu ruang	23
3. Hasil linieritas sefotaksim natrium	25
4. Hasil akurasi sefotaksim natrium	26
5. Hasil presisi sefotaksim natrium	26
6. Hasil LOD dan LOQ sefotaksim natrium	27
7. Hasil persentase kadar injeksi sefotaksim natrium pada penyimpanan suhu refrigerator (2 ^o C-8 ^o C)	28
8. Hasil persentase kadar ineksi sefotaksim natrium pada penyimpanan suhu ruang (25 ^o C -30 ^o C)	29

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Sertifikat pengujian bahan baku sefotaksim natrium	39
2. Hasil uji organoleptis.....	40
3. Hasil uji Ph	42
4. Hasil pengukuran panjang gelombang	44
5. Hasil penetapan kondisi optimum	45
6. Perhitungan kurva baku sefotaksim natrium	48
7. Perhitungan akurasi	49
8. Perhitungan presisi	52
9. Hasil spesifisitas	53
10. Perhitungan LOD dan LOQ.....	53
11. Perhitungan kadar injeksi sefotaksim natrium.....	54
12. Hasil kromatogram suhu refrigerator	64
13. Hasil kromatogram suhu ruang	67
14. Hasil uji statistik pengaruh kadar suhu penyimpanan terhadap waktu penyimpanan.....	71
15. Hasil uji perbedaan rata-rata kadar antara suhu dingin dan suhu ruang	73

DAFTAR SINGKATAN

- | | |
|---------|----------------------------------|
| 1. KCKT | Kromatografi Cair Kinerja Tinggi |
| 2. LOD | <i>Limit of Detection</i> |
| 3. LOQ | <i>Limit of Quantification</i> |

ABSTRAK

DEWI MUSTIKA AMALLIYAH., 2022 PENGARUH SUHU PENYIMPANAN REFRIGERATOR DAN SUHU RUANG TERHADAP KADAR INJEKSI SEFOTAKSIM SETELAH DIREKONSTITUSI DENGAN NaCl 0,9%, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Supriyadi, M.Si. dan Apt. Avianti Eka Dewi Aditya Purwaningsih S.Farm., M.Sc.

Sefotaksim Natrium merupakan antibiotik β -laktam yaitu golongan sefalosporin generasi ke-3 yang mudah mengalami hidrolisis saat direkonstitusi. Penggunaan sefotaksim harus dilarutkan dengan pelarut yang sesuai. Sampel setelah direkonstitusi harus segera digunakan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh suhu penyimpanan terhadap kadar injeksi sefotaksim natrium dengan pelarut NaCl 0,9%.

Injeksi sefotaksim natrium dilarutkan dalam pelarut NaCl 0,9% sebanyak 100 ml kemudian disimpan pada suhu refrigerator (2°C - 8°C) dan suhu ruang (25°C - 30°C). Sampel dilakukan uji mutu fisik meliputi organoleptik dan pH serta penetapan kadar menggunakan KCKT dengan lama penyimpanan 0, 1, 3, 5, 7, dan 10 hari. Kadar dianalisis menggunakan SPSS dengan uji statistik *paired-samples t test* dan *uji independent sample t test*.

Hasil penelitian menunjukkan pengaruh suhu terhadap lama penyimpanan injeksi sefotaksim natrium pada uji mutu fisik organoleptik dan pH suhu refrigerator lebih stabil secara fisik dibanding pada suhu ruang. Penurunan kadar injeksi sefotaksim terjadi pada suhu refrigerator kurang dari 10% bila disimpan selama 10 hari dan dapat diterima sesuai dengan ketentuan kadar zat aktif dalam sediaan 95-110%, sedangkan pada suhu ruang kehilangan potensi kurang dari 10% setelah 1 hari penyimpanan. Pengaruh suhu penyimpanan terhadap kadar sediaan injeksi sefotaksim natrium menunjukkan bahwa pada suhu refrigerator lebih stabil dibanding pada suhu ruang.

Kata kunci : sefotaksim natrium, suhu, kadar, KCKT

ABSTRACT

DEWI MUSTIKA AMALLIYAH., 2022, EFFECT OF REFRIGERATOR STORAGE TEMPERATURE AND ROOM TEMPERATURE ON CEFOTAXIM INJECTION LEVELS AFTER RECONSTITUTION WITH 0.9% NaCl, THESIS , BACHELOR OF PHARMACHY, Faculty of pharmacy, UNIVERSIITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Supervised by Dr. Supriyadi, M.Si. and apt. Avianti Eka Dewi Aditya Purwaningsih S.Farm., M.Sc.

Cefotaxime sodium is a-lactam antibiotic, which is a 3rd generation cephalosporin that is easily hydrolyzed when reconstituted. Cefotaxime should be diluted with a suitable solvent. Samples after reconstituted should be used immediately. The purpose of this study was to determine the effect of storage temperature on the levels of cefotaxime sodium with 0.9% NaCl solvent.

Cefotaxime sodium injection was dissolved in 100 ml of 0.9% NaCl solvent then stored at refrigerator temperature (2°C - 8°C) and room temperature (25°C - 30°C). Samples were tested for physical quality including organoleptic and pH as well as determination of levels using HPLC with storage times of 0, 1, 3, 5, 7, and 10 days. Levels were analyzed using SPSS with paired-samples t test statistics and independent sample t test.

The results showed that the effect of temperature on the storage time of injection of cefotaxime sodium in the organoleptic physical quality test and the pH of the refrigerator temperature was more physically stable than at room temperature. A decrease in the concentration of cefotaxime injection occurs at refrigerator temperature of less than 10% when stored for 10 days and is acceptable according to the provisions of the active substance content in the preparation of 95-110%, while at room temperature the potency loses less than 10% after 1 day of storage. The effect of storage temperature on the levels of cefotaxime sodium injection preparations shows that at refrigerator temperature it is more stable than at room temperature.

Keywords: *cefotaxime sodium, temperatur, rate, HPLC*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan masalah kesehatan masyarakat, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri (Rocci *et al*, 2017). Antibiotik digunakan untuk mengobati penyakit infeksi dengan tujuan menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri patogen (Axelsson *et al*, 2013).

Stabilitas adalah suatu keadaan dimana produk tetap berada pada batas spesifikasi yang telah ditentukan diuji melalui penyimpanan dalam periode waktu tertentu dan dapat ditentukan umur sediaan (*self life*), sifat dan karakteristik fisika kimia produk tersebut mutunya tetap seperti saat diproduksi (Pharmacopeia, 2021). Obat dibuat dalam berbagai bentuk sediaan dimana disesuaikan dengan cara, tujuan pemakaian dan pertimbangan sifat bahan obat dan sebagainya. Suatu obat yang diubah bentuk sediaanya seperti dilarutkan dan ditambahkan bahan lain atau dimodifikasi faktor lingkungan seperti kondisi penyimpanan maka bisa terjadi perubahan stabilitas obat tersebut (Connours *et al*, 1992).

Permasalahan stabilitas sering terjadi pada sediaan dengan bahan aktif antibiotik yang mengandung gugus ester dan amida. Antibiotik golongan β -laktam yaitu sefalosporin mengandung gugus amida dan ester, sehingga mudah mengalami reaksi hidrolisis yang mempengaruhi stabilitas bahan obat tersebut (Gennaro, 2020). Golongan antibiotik β -laktam merupakan obat yang banyak digunakan, di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya yaitu hampir mencapai 50% dari total penggunaan antibiotik (Kuntaman, 2003). Salah satu antibiotik yang sering digunakan yaitu sefotaksim natrium. Sefotaksim natrium digunakan untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh bakteri seperti terapi infeksi serius tulang dan persendian, infeksi intra abdominal, ginekologi, infeksi saluran nafas bagian bawah, sepsis dan demam tifoid (Lacy *et al*, 2012). Sediaan antibiotik β -laktam dalam aplikasi praktis di rumah sakit terdapat dalam bentuk sediaan serbuk kering injeksi. Faktor ketidakstabilan di dalam air menyebabkan sediaan injeksi antibiotika turunan β -laktam seperti golongan

sefalosporin yang tersedia dalam bentuk serbuk harus direkonstitusi dengan pelarut yang sesuai sebelum digunakan (Purwaningsih dan cahyo, 2018). Pencampuran obat dengan larutan yang tidak kompatibel akan menimbulkan suatu inkompatibilitas dalam bentuk inkompatibilitas fisika (keruh) dan kimia (perubahan warna dan penurunan kadar).

Kejadian inkompatibilitas biasa terjadi pada aspek farmasetika berkaitan dengan kurangnya informasi mengenai inkompatibilitas baik obat dengan obat, obat dengan pelarut, dan obat dengan bahan pengemas (Kurniawan, 2013). Inkompatibilitas berhubungan dengan stabilitas obat atau produk setelah dilakukan rekonstitusi, yaitu dimana produk mengalami degradasi yang dapat menyebabkan efek berbahaya pada pasien (Bharate, 2010).

Sediaan sefotaksim natrium tersedia dalam bentuk serbuk kering injeksi 500 mg, 1 gram dan 2 gram, sehingga pemakaian setelah direkonstitusi harus segera digunakan. Pemberian infus intravena sefotaksim natrium direkonstitusi menggunakan pelarut yang kompatibel yaitu NaCl 0,9% sebanyak 50-100 ml (Trissel, 2017). Sefotaksim Natrium kompatibel dengan menggunakan pelarut aqua pro injeksi, dekstrose 5% dan NaCl 0,9% dan setelah direkonstitusi stabil selama 12-24 jam pada suhu ruangan dan 7-10 hari pada suhu refrigerator dan 13 minggu saat dibekukan (Lacy *et al*, 2012). Kadar zat berkhasiat dari suatu sediaan obat harus memenuhi persyaratan kadar seperti yang tercantum dalam Farmakope Indonesia. Persyaratan kadar untuk sediaan sefotaksim natrium menurut Farmakope Indonesia edisi VI yaitu tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 115% (Depkes, 2020).

Berdasarkan pada penelitian sebelumnya dilakukan uji stabilitas sediaan injeksi Sefotaksim Natrium setelah rekonstitusi dengan pelarut aqua proinjeksi mengalami penurunan kadar lebih dari 10% setelah penyimpanan lebih lima hari pada suhu 4°C dan penyimpanan 1 hari pada suhu 30°C (Setiawan, 2005). Penelitian lain yang dilakukan diperoleh bahwa stabilitas sefotaksim natrium yang disimpan dalam jarum suntik polipropilen mengalami penurunan kadar 3% setelah penyimpanan selama 18 hari pada suhu 5°C dan terjadi penurunan kadar kurang dari 10% setelah penyimpanan 1 hari pada suhu 25°C (Gupta VD, 2002).

Menunjang terjaminnya khasiat, keamanan dan mutu penggunaan obat, penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui perubahan kadar sediaan injeksi sefotaksim natrium setelah direkonstitusi menggunakan pelarut kompatibel lain yaitu pelarut NaCl 0,9% dengan perlakuan suhu yang berbeda yaitu pada suhu refrigerator (2°C - 8°C) dan suhu ruangan (25°C - 30°C) dengan lama penyimpanan 0, 1, 3, 5, 7, dan 10 hari menggunakan metode analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).

B. Rumusan masalah

Bagaimana perubahan kadar sefotaksim natrium terhadap pengaruh suhu penyimpanan refrigerator (2°C - 8°C) dan suhu ruang (25°C - 30°C) setelah direkonstitusi dalam pelarut NaCl 0,9% dengan lama penyimpanan pada hari ke- 0, 1, 3, 5, 7, dan 10?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh suhu penyimpanan refrigerator (2°C - 8°C) dan suhu ruang (25°C - 30°C) terhadap kadar sefotaksim natrium dalam pelarut NaCl 0,9% dengan lama penyimpanan 0, 1, 3, 5, 7, dan 10 hari terhadap kadar sediaan injeksi sefotaksim natrium setelah direkonstitusi.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya ilmu kefarmasian mengenai pengaruh suhu penyimpanan penyimpanan refrigerator (2°C - 8°C) dan suhu ruang (25°C - 30°C) terhadap kadar sefotaksim natrium setelah direkonstitusi dengan pelarut NaCl 0,9% dengan kondisi penyimpanan yang sesuai.