

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Sediaan Steril

2.1.1.1 Definisi Sediaan Steril

Sediaan steril merupakan sediaan farmasi yang dibuat melalui proses sterilisasi dan teknik aseptis sehingga terbebas dari mikroorganisme hidup, termasuk bentuk vegetatif, spora, serta patogen maupun non-patogen. Umumnya, sediaan steril digunakan sebagai bentuk terapi khusus yang memiliki persyaratan ketat untuk memastikan keamanan dan potensi risiko penggunaannya (Lukita & Setiawati, 2021). Sediaan steril seperti injeksi juga harus memenuhi standar fisika, kimia, dan mikrobiologi. Produk ini wajib terbebas dari kontaminasi pirogenik dan endotoksin, serta memiliki kestabilan sesuai syarat, baik secara mikrobiologi, kimia, dan fisika. Selain itu, sediaan steril yang digunakan dalam tubuh juga harus isotonis dan isohidris, sehingga aman bagi pengguna (Dewantisari & Musfiroh, 2020).

2.1.1.2 Tujuan Pembuatan Sediaan Steril

Sediaan steril memiliki tujuan utama untuk digunakan langsung ke dalam cairan atau jaringan tubuh yang tidak memiliki mekanisme perlindungan alami setara dengan saluran cerna, seperti pada sediaan injeksi. Hal ini diperlukan untuk mencegah terjadinya komplikasi yang dapat timbul sebagai akibat masuknya zat asing. Selain itu, sediaan steril dibuat untuk meminimalkan risiko terjadinya infeksi sekunder, mengingat dalam farmasi hanya dikenal dua kategori sterilitas, yaitu steril dan tidak steril. Produk farmasi yang memerlukan sterilisasi meliputi injeksi, tablet hipodermik, dan berbagai sediaan mata seperti tetes mata (*Guttae Opth.*), cucian mata (*Collyrium*), serta salep mata (*Oculenta*) (Dewantisari & Musfiroh, 2020).

2.1.1.3 Syarat Sediaan Steril

Sediaan steril harus memenuhi beberapa persyaratan penting agar aman dan efektif digunakan. Persyaratan tersebut meliputi:

- a. Terbebas dari bakterisida dan zat dapar.
- b. Larutan jernih pada pelarut yang sesuai dan bebas partikel.
- c. Memenuhi standar injeksi, di antaranya:
 - 1) Keseragaman bobot.
 - 2) Keseragaman volume.
 - 3) Bebas pirogen.
 - 4) Sterilitas.
 - 5) Dikemas dalam wadah dosis tunggal.

2.1.2 Sediaan Injeksi

Sediaan injeksi adalah sediaan obat steril yang diformulasikan untuk diberikan melalui rute parenteral menggunakan alat suntik, seperti intravena, intramuskular, atau subkutan. Sediaan ini dibuat dalam ruangan khusus yang memiliki fasilitas termometer, barometer, *wireless intercom*, *horizontal laminar air flow*, dan *pass-box* dengan pintu berganda (*air-lock*) (Kemenkes RI, 2016). Sebagai salah satu bentuk sediaan steril, produk injeksi harus memenuhi beberapa persyaratan ketat. Larutan injeksi harus jernih tanpa adanya partikel tidak larut, meskipun memiliki warna yang mencerminkan zat aktifnya. Warna tambahan tidak diperkenankan untuk memastikan keaslian dan keamanan produk. Selain itu, sediaan ini harus bebas dari partikel asing, seperti serat yang mungkin berasal dari alat, pakaian, atau lingkungan kerja. Keseragaman volume dan berat pada setiap dosis juga menjadi syarat penting untuk menjaga konsistensi terapi (Lukita & Setiawati, 2021).

2.1.3 Sediaan Injeksi Seftriakson

Injeksi seftriakson merupakan larutan steril yang mengandung seftriakson sodium, yang telah dilarutkan dalam media pengencer bersama satu atau lebih komponen yang berfungsi sebagai pengatur tonisitas. Produk ini dirancang untuk memastikan bahwa kandungan seftriakson, dengan rumus molekul $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, berada dalam rentang konsentrasi antara 90,0% hingga 115,0% dari jumlah yang tercantum pada label (Kemenkes RI, 2020).

2.1.3.1 Deskripsi Sediaan

Seftriakson termasuk dalam kelas antibiotik sefalosporin generasi ketiga dan merupakan senyawa semisintetik yang memiliki spektrum aktivitas luas terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Dalam bentuk sediaan injeksi, digunakan bahan aktif seftriakson sodium dengan nama kimia (6R, 7R)-7-[2-(2-Amino-4-tiazolil)-glioksilamido]-8-oxo-3-[[[1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-diokso-as-triazin-3-il]tio]metil]-5-tia-1-azabisisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat, 72-(Z)-(O-metiloksim). Sediaan ini berbentuk serbuk kristal berwarna putih hingga kekuningan, dengan kelarutan tinggi dalam air, sedikit sukar larut dalam metanol, dan hanya larut sebagian dalam etanol. Larutan 1% dalam air menunjukkan pH sekitar 6,7, dan warnanya dapat bervariasi dari kuning muda hingga kuning kecokelatan, tergantung pada durasi penyimpanan, konsentrasi, serta jenis pelarut yang digunakan. Seftriakson sodium tersedia dalam dosis 250 mg, 500 mg, 1 gram, atau 2 gram seftriakson, serta mengandung sekitar 83 mg (3,6 mEq) natrium per gram seftriakson (FDA, 2014).

2.1.3.2 Kompatibilitas dan Stabilitas

Seftriakson kompatibel dengan metronidazol hidroklorida (Flagyl® IV) dengan konsentrasi campuran yang direkomendasikan tidak melebihi 5 hingga 7,5 mg/mL metronidazol hidroklorida dan 10 mg/mL seftriakson. Stabilitas campuran dapat dipertahankan selama 24 jam pada suhu ruang apabila dilarutkan dalam larutan natrium klorida 0,9% atau dekstrosa 5% (D5W). Penting untuk dicatat bahwa metronidazol pada konsentrasi di atas 8 mg/mL akan mengendap, dan campuran ini tidak boleh didinginkan karena akan menyebabkan presipitasi (FDA, 2014).

Beberapa obat seperti vankomisin, amikasin, aminoglikosida, dan flukonazol bersifat tidak kompatibel secara fisik dengan seftriakson dalam campuran. Jika obat-obatan tersebut harus diberikan bersamaan dengan seftriakson melalui infus intravena intermiten, pemberian harus dilakukan secara berurutan dengan membilas saluran intravena secara menyeluruh menggunakan cairan yang kompatibel. Penggunaan pelarut yang mengandung kalsium, seperti larutan Ringer maupun Hartmann, harus dihindari dalam proses pelarutan atau pengenceran seftriakson karena dapat memicu pembentukan endapan partikel. Selain itu, seftriakson tidak boleh dicampur secara fisik atau digabungkan dengan larutan antimikroba lain atau pelarut yang tidak disebutkan pada **Tabel 2.1** dan **Tabel 2.2** (FDA, 2014).

Bubuk steril seftriakson natrium sebaiknya disimpan pada suhu 20–25°C dan dilindungi dari cahaya. Warna larutan dapat bervariasi dari kuning muda hingga kuning keemasan, tergantung pada durasi penyimpanan, konsentrasi, dan jenis pelarut yang digunakan. Larutan seftriakson intramuskular dan intravena tetap stabil (dengan kehilangan potensi kurang dari 10%) selama

periode waktu tertentu yang bervariasi tergantung pada jenis pelarut dan konsentrasi (FDA, 2014).

Tabel 2.1 Stabilitas Waktu Sediaan Intramuskular Seftriakson

Jenis Pelarut	Konsentrasi	Penyimpanan	
	mg/ml	Suhu Ruang (25°C)	Refrigerator (4°C)
Air steril khusus injeksi (WFI)	100	2 hari	10 hari
	250	24 jam	3 hari
	350	24 jam	3 hari
0,9% NaCl	100	2 hari	10 hari
	250	24 jam	3 hari
	350	24 jam	3 hari
D5W	100	2 hari	10 hari
	250	24 jam	3 hari
	350	24 jam	3 hari
Air bakteriostatik + 0,9% benzil alkohol	100	24 jam	10 hari
	250	24 jam	3 hari
	350	24 jam	3 hari
1% larutan lidokain (tanpa epinefrin)	100	24 jam	10 hari
	250	24 jam	3 hari
	350	24 jam	3 hari

Sumber: Diolah dari FDA, 2014

Tabel 2.2 Stabilitas Waktu Sediaan Intravena Seftriakson
Konsentrasi 10, 20, dan 40 mg/ml

Jenis Pelarut	Penyimpanan	
	Suhu Ruang (25°C)	Refrigerator (4°C)
Air steril	2 hari	10 hari
0,9% NaCl	2 hari	10 hari
D5W	2 hari	10 hari
D10W	2 hari	10 hari
D5W + 0,9% NaCl	2 hari	Inkompatibel
D5W + 0,45% NaCl	2 hari	Inkompatibel

Sumber: Diolah dari FDA, 2014

Larutan seftriakson yang disimpan dalam keadaan beku (-20°C) dengan konsentrasi antara 10 mg/mL hingga 40 mg/mL tetap stabil hingga 26 minggu jika disimpan dalam wadah PVC atau poliolefin. Sebelum digunakan, larutan beku harus dicairkan pada suhu ruang, dan bagian yang tidak terpakai harus segera dibuang. Larutan ini tidak boleh dibekukan ulang setelah dicairkan. Sebelum pemberian, semua produk parenteral harus diperiksa secara visual untuk memastikan tidak adanya partikel yang mencemari (FDA, 2014).

2.1.3.3 Aktivitas Mikrobiologi

Seftriakson memiliki mekanisme kerja bakterisidal yang melibatkan penghambatan sintesis dinding sel bakteri. Obat ini efektif dalam kondisi adanya beta-laktamase tertentu, seperti penisilinase dan sefalosporinase, yang ditemukan pada bakteri Gram-negatif maupun Gram-positif. Namun, resistensi terhadap seftriakson dapat terjadi akibat mekanisme seperti hidrolisis oleh beta-laktamase, perubahan pada protein pengikat penisilin

(PBPs), atau penurunan permeabilitas membran bakteri (FDA, 2014).

Seftriakson efektif melawan berbagai bakteri penyebab infeksi, baik dalam uji in vitro maupun dalam infeksi klinis. Antibiotik ini efektif melawan berbagai bakteri Gram-negatif, termasuk spesies dari genus *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Moraxella*, *Morganella*, *Neisseria*, *Proteus*, *Pseudomonas*, dan *Serratia*. Sementara itu, untuk bakteri Gram-positif, aktivitasnya mencakup *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, serta beberapa spesies *Streptococcus* seperti *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, dan kelompok viridans. Selain itu, seftriakson juga efektif terhadap bakteri anaerob seperti *Bacteroides fragilis* dan spesies *Clostridium*.

Potensi risiko seftriakson dalam mengobati infeksi klinis yang disebabkan oleh mikroorganisme tertentu belum terbukti secara memadai melalui uji klinis yang terkontrol dengan baik. Mikroorganisme tersebut meliputi bakteri Gram-negatif seperti *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, spesies *Providencia* (termasuk *Providencia rettgeri*), spesies *Salmonella* (termasuk *Salmonella typhi*), dan spesies *Shigella*. Selain itu, seftriakson juga belum terbukti efektif terhadap bakteri Gram-positif seperti *Streptococcus agalactiae* serta bakteri anaerob seperti *Porphyromonas (Bacteroides) melaninogenicus* dan *Prevotella (Bacteroides) bivia*. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan kemanjurannya terhadap patogen-patogen ini. (FDA, 2014).

2.1.3.4 Indikasi

Sebelum memulai terapi dengan seftriakson, penting untuk mengidentifikasi organisme penyebab infeksi melalui pengambilan spesimen yang tepat, guna menentukan sensitivitasnya terhadap obat ini. Dalam mencegah timbulnya resistensi antimikroba, pemberian seftriakson seharusnya hanya dilakukan pada infeksi yang diketahui atau sangat mungkin disebabkan oleh mikroorganisme yang peka terhadap antibiotik ini. Dalam pemilihan terapi empiris, pola epidemiologi lokal dan sensitivitas bakteri dapat menjadi acuan jika data kultur dan uji sensitivitas tidak tersedia (FDA, 2014).

Seftriakson direkomendasikan untuk pengobatan berbagai infeksi, meliputi pengobatan infeksi saluran pernapasan bawah yang disebabkan oleh *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Selain itu, seftriakson juga menunjukkan efektivitas dalam mengatasi otitis media akut, infeksi pada kulit dan jaringan lunak, serta infeksi pada saluran kemih (baik yang sederhana maupun rumit), serta gonore tanpa komplikasi. Pada penyakit radang panggul, seftriakson efektif terhadap *Neisseria gonorrhoeae*, namun perlu ditambahkan terapi antiklamidia jika *Chlamydia trachomatis* diduga sebagai patogen (FDA, 2014).

Seftriakson juga dimanfaatkan dalam terapi bakteremia, infeksi pada tulang dan sendi, serta infeksi intra-abdominal yang disebabkan oleh bakteri seperti *E. coli* dan *Bacteroides fragilis*. Penggunaannya dalam kasus meningitis telah terbukti efektif melawan patogen seperti *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Pada profilaksis bedah, pemberian dosis tunggal 1 gram sebelum operasi dapat mengurangi risiko infeksi pascaoperasi, terutama pada prosedur bedah yang tergolong terkontaminasi atau berisiko tinggi (FDA, 2014).

2.1.3.5 Efek Samping

Seftriakson umumnya dapat ditoleransi dengan baik, meskipun dalam uji klinis ditemukan beberapa efek samping yang mungkin berkaitan dengan terapi seftriakson atau tidak diketahui penyebab pastinya. Reaksi lokal yang dilaporkan meliputi nyeri, indurasi, dan nyeri tekan dengan kejadian sebesar 1%. Phlebitis dilaporkan terjadi pada kurang dari 1% kasus setelah pemberian secara intravena (IV). Pemberian secara intramuskular (IM) dengan konsentrasi 350 mg/mL menyebabkan rasa hangat, kekakuan, atau indurasi pada 17% pasien, sedangkan konsentrasi 250 mg/mL mencatat insiden sebesar 5% (FDA, 2014).

Reaksi hipersensitivitas seperti ruam dilaporkan terjadi pada 1,7% pasien, sementara gatal-gatal, demam, atau menggigil terjadi pada kurang dari 1%. Efek samping hematologis yang paling umum dilaporkan meliputi eosinofilia sebesar 6%, trombositosis sekitar 5,1%, dan leukopenia sebanyak 2,1%. Sedangkan efek yang lebih jarang terjadi (kurang dari 1%) meliputi anemia, anemia hemolitik, neutropenia, limfopenia, trombositopenia, serta perpanjangan waktu prothrombin (FDA, 2014).

Pada sistem gastrointestinal, diare ditemukan pada 2,7% pasien, sementara mual, muntah, dan perubahan rasa dilaporkan pada kurang dari 1%. Gejala kolitis pseudomembranosa dapat muncul selama atau setelah terapi antibiotik. Efek hepatik yang umum meliputi peningkatan SGOT (3,1%) dan SGPT (3,3%), dengan peningkatan alkaline fosfatase dan bilirubin terjadi pada kurang dari 1%. Pada sistem renal, peningkatan BUN ditemukan pada 1,2%, sementara peningkatan kreatinin dan keberadaan silinder dalam urin dilaporkan kurang dari 1% (FDA, 2014).

Efek samping pada sistem saraf pusat seperti sakit kepala atau pusing kadang-kadang dilaporkan (kurang dari 1%). Pada

sistem genitourinari, moniliasis atau vaginitis juga tercatat sebagai efek samping yang jarang terjadi. Efek lain yang sangat jarang (kurang dari 0,1%) termasuk nyeri perut, agranulositosis, pneumonitis alergi, anafilaksis, bronkospasme, kolitis, dispepsia, epistaksis, flatulensi, endapan empedu, hematuria, jaundice, nefrolitiasis, dan palpitasi (FDA, 2014).

2.1.3.6 Kontaminasi Mikroba Pada Injeksi Seftriakson

Seftriakson merupakan antibiotik dengan sensitivitas tinggi terhadap berbagai jenis bakteri. Namun, adanya kontaminasi bakteri setelah proses dispensing dapat memengaruhi stabilitas dan potensi risikonya. Seftriakson memiliki kemampuan untuk membunuh bakteri kontaminan, tetapi proses ini juga menyebabkan terbentuknya endotoksin dalam sediaan injeksi yang menstimulasi terjadinya demam/sepsis (Susanti *et al.*, 2022). Selain itu, beberapa bakteri yang awalnya sensitif terhadap seftriakson dapat mengembangkan resistensi, seperti melalui produksi ESBL atau modifikasi PBP (Krivitskaya & Khrenova, 2022; Wagner *et al.*, 2011).

Bakteri yang menghasilkan enzim β -laktamase mampu menghidrolisis cincin β -laktam seftriakson, yang berakibat pada hilangnya efektivitas antibiotik tersebut (Wagner *et al.*, 2011). Selain itu, protein PBP2 juga dapat berinteraksi dengan seftriakson melalui serangan nukleofilik pada cincin β -laktam. Proses ini merupakan langkah awal dalam akilasi, di mana antibiotik terikat pada PBP (Krivitskaya & Khrenova, 2022). Bakteri resisten ini, bersama dengan kapang, khamir, atau mikroorganisme lainnya yang tidak terpengaruh oleh seftriakson, dapat menjadi agen infeksi baru pada pasien yang menerima injeksi tersebut (Susanti *et al.*, 2022).

2.1.4 Dispensing Sediaan Steril

2.1.4.1 Definisi Dispensing Sediaan Steril

Dispensing sediaan steril merupakan kegiatan pencampuran sediaan steril sebagai rangkaian prosedur untuk mengubah bentuk obat dari kondisi awal menjadi produk baru melalui tahap penambahan bahan lain atau pelarutan melalui teknik aseptis. Kegiatan ini diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan No. 72 Tahun 2016. Layanan ini hanya dapat dilaksanakan oleh apoteker di rumah sakit yang memiliki fasilitas dan sarana untuk memproduksi sediaan steril secara aman dan terkendali (Kemenkes RI, 2016).

2.1.4.2 Prinsip Aseptis Dalam Dispensing Sediaan Steril

Prinsip aseptis adalah landasan utama dalam dispensing sediaan steril untuk memastikan produk obat bebas dari kontaminasi mikroorganisme. Istilah aseptis sendiri berarti kondisi yang sepenuhnya bebas dari mikroorganisme, baik patogen dan non-patogen. Dalam penerapannya, teknik aseptis didefinisikan sebagai serangkaian prosedur yang dirancang untuk meminimalkan risiko kontaminasi mikroorganisme selama proses persiapan obat steril. Teknik ini juga berfungsi mengurangi risiko paparan terhadap tenaga kesehatan selama pengolahan sediaan steril (Purnama *et al.*, 2009).

Kontaminasi dapat berasal dari berbagai sumber, termasuk alat kesehatan, bahan obat, lingkungan kerja, atau bahkan petugas yang terlibat dalam proses. Oleh karena itu, pengendalian faktor-faktor ini menjadi sangat penting selama proses produksi aseptis. Hal ini mencakup penggunaan ruang khusus, seperti *clean room*, serta peralatan yang dilengkapi dengan HEPA Filter untuk menjaga sterilitas udara. Selain itu, tenaga kesehatan yang terlibat wajib menggunakan APD seperti masker, sarung tangan

steril, dan pakaian pelindung untuk mencegah transfer mikroorganisme (Kemenkes RI, 2016).

Penerapan teknik aseptis juga melibatkan langkah-langkah kerja yang sistematis, seperti sterilisasi alat dan bahan sebelum digunakan, pelaksanaan pencampuran di dalam LAF untuk sediaan injeksi dan parenteral atau lemari pencampuran BSC untuk sitostatika dan radioisotop, serta penanganan bahan obat dengan prosedur yang telah terstandar. Setiap langkah dalam proses harus dirancang untuk mengurangi kemungkinan kontaminasi dan memastikan keamanan produk obat yang dihasilkan. Selain perlindungan terhadap produk, prinsip aseptis juga bertujuan melindungi tenaga kesehatan dari risiko paparan bahan toksik, terutama dalam penanganan sediaan sitostatik. Kombinasi antara pelatihan tenaga kesehatan, penggunaan teknologi modern, dan kepatuhan terhadap protokol aseptis merupakan kunci untuk menghasilkan produk steril yang aman, baik bagi pasien maupun bagi petugas (Kemenkes RI, 2016).

2.1.4.3 Syarat Pelaksanaan Kegiatan Dispensing

2.1.4.3.1 Sumber Daya Manusia

Secara general, petugas dispensing harus sehat secara jasmani dan Rohani, tidak hamil dan menyusui, atau tidak merencanakan kehamilan.

a. Apoteker

- 1) Apoteker wajib memiliki pengetahuan dan keterampilan dalam menyiapkan dan mengelola komponen sediaan steril secara aseptis.
- 2) Apoteker mampu membuat prosedur tahapan kegiatan dispensing sediaan steril.

b. Tenaga Kefarmasian

Tenaga kefarmasian meliputi asisten apoteker dan D3 Farmasi harus memahami setiap prosedur pelaksanaan dispensing

dan mampu membantu Apoteker dalam pencampuran sediaan steril.

(Purnama *et al.*, 2009)

2.1.4.3.2 Ruang dan Peralatan

a. Ruang

Kegiatan dispensing sediaan steril memerlukan ruang khusus yang tersistem dan terkontrol. Ruang ini meliputi:

1) Ruang persiapan

Ruang untuk administrasi dan penyiapan alat bantu pencampuran dan bahan dispensing (etiket, label, perhitungan dosis, dan volume cairan pelarut).

2) Ruang cuci tangan atau ruang ganti pakaian

Ruangan tempat mencuci tangan, ganti pakaian kerja, dan penggunaan APD.

3) Ruang antara (*Antre room*)

Ruangan yang terletak sebelum ruang steril.

4) Ruang Steril (*Clean room*)

Ruangan yang memiliki persyaratan khusus seperti:

- a) Partikel yang berukuran $0,5 \mu$ tidak lebih dari 350.000
- b) Jasad renik berjumlah $< 100/m^3$ udara
- c) Suhu ruangan $18 - 22^\circ C$
- d) Kelembaban ruangan 35-50%
- e) Dilengkapi dengan penyaring HEPA
- f) Tekanan udara dalam ruangan lebih positif dibandingkan tekanan udara di luar ruangan.
- g) Dilengkapi dengan *pass box*.

b. Peralatan

Peralatan yang wajib tersedia untuk membantu kegiatan dispensing meliputi:

1) Alat Pelindung Diri (APD)

APD meliputi baju pelindung, sarung tangan, kacamata pelindung, dan masker *disposable*.

2) *Laminar Air Flow* (LAF)

Sistem penyaringan ganda yang berfungsi mencegah agen kontaminan masuk ke dalam LAF, mengontrol aliran udara, dan menyaring bakteri serta bahan eksogen di udara.

(Purnama *et al.*, 2009)

2.1.4.3.3 Teknik Aseptis

Teknik aseptis dalam kegiatan dispensing meliputi:

- a. Pelaksanaan cuci tangan oleh petugas sesuai SOP.
- b. Pemakalan APD oleh petugas.
- c. Penyediaan alat dan bahan dalam ruang steril wajib melalui *pass box*.
- d. Proses pencampuran dilakukan di dalam LAF-BSC.
- e. Melepas APD setelah kegiatan dispensing selesai dilaksanakan.

(Purnama *et al.*, 2009)

2.1.4.3.4 Penyimpanan

Lama waktu penyimpanan disesuaikan dengan stabilitas masing-masing obat yang biasa tertera pada etiket dengan kondisi khusus penyimpanan:

- a. Sediaan tidak terkena cahaya langsung.
- b. Suhu penyimpanan berkisar 2 – 8°C dalam lemari pendingin.

(Purnama *et al.*, 2009)

2.1.4.3.5 Distribusi

Pelaksanaan distribusi harus memperhatikan aspek berikut:

- a. Wadah tertutup rapat dan dapat melindungi sediaan dari cahaya.

- b. Obat dengan penyimpanan suhu khusus ditempatkan dalam wadah yang mampu mengontrol dan menjaga konsistensi suhu.
- c. Distribusi diprioritaskan untuk obat dengan waktu stabilitas pendek.

(Purnama *et al.*, 2009)

2.1.4.3.6 Penanganan Limbah

Limbah sediaan steril dimasukkan dalam wadah khusus sesuai dengan SOP.

(Purnama *et al.*, 2009)

2.1.5 Kualitas Sediaan Steril

Kualitas sediaan steril merupakan aspek penting dalam pelayanan kefarmasian, terutama untuk mencegah risiko kontaminasi mikrobiologis dan memastikan potensi risiko terapi bagi pasien. Peraturan Badan POM Nomor 12 Tahun 2022 mengatur bahwa sediaan steril di rumah sakit harus memenuhi persyaratan sterilitas, bebas dari mikroorganisme, partikel asing, dan pirogen—zat penyebab demam. Persyaratan ini melibatkan proses produksi dengan kontrol ketat di *clean room* menggunakan teknik aseptis dan fasilitas pendukung seperti LAF (Lukita & Setiawati, 2021).

2.1.5.1 Sterilitas Sediaan

2.1.5.1.1 Definisi Sterilitas

Sterilitas berarti terbebas dari mikroorganisme. Sterilitas menjadi parameter kualitas yang sangat penting untuk semua bahan, produk, dan wadah yang berlabel steril. Namun, sterilitas tidak dapat dijamin hanya melalui pengujian, melainkan harus dipastikan melalui proses manufaktur yang dirancang, divalidasi, dan dikontrol dengan baik (*Pharmaceutical Inspection Convention*, 2007). Faktor-faktor yang memengaruhi pencapaian

sterilitas meliputi pengendalian *bioburden*, prosedur sterilisasi yang efektif, integritas sistem penutup wadah, serta penerapan teknik aseptik yang memadai dalam proses aseptik. Tingkat jaminan sterilitas atau *Sterility Assurance Level* (SAL) minimum yang diterima untuk obat yang disterilkan adalah 10^{-6} , yang berarti probabilitas adanya satu unit tidak steril adalah 1 dalam 1 juta unit (CHMP & CVMP, 2019). Dalam pengujian, sterilitas suatu produk didefinisikan sebagai tidak adanya mikroorganisme yang hidup dan berkembang biak pada media kultur tertentu (*Pharmaceutical Inspection Convention*, 2007).

2.1.5.1.2 Uji Sterilitas

Uji sterilitas bertujuan untuk memastikan bahwa produk farmasi steril dari alat kesehatan berlabel steril benar-benar bebas dari mikroorganisme yang dapat berkembang biak secara aktif. Di Indonesia, pengujian sterilitas harus mengikuti standar Farmakope Indonesia Edisi VI Tahun 2020 (Kemenkes RI, 2020). Media kultur yang umum digunakan adalah *Soybean Casein Digest Medium* (SCDM) untuk menguji keberadaan bakteri aerob dan anaerob dan *Fluid Thioglycollate Medium* (FTM) untuk menguji bakteri aerob, kapang, dan khamir. Namun, media alternatif dapat digunakan jika sifat produk atau metode pembuatannya menghambat pertumbuhan mikroorganisme, seperti pada produk vaksin atau darah (*Pharmaceutical Inspection Convention*, 2007).

Metode uji sterilitas meliputi dua pendekatan utama, yaitu metode penyaringan membran dan metode inokulasi langsung. Pada metode inokulasi langsung, sampel produk steril langsung dimasukkan ke dalam media kultur tanpa melalui proses penyaringan. Pendekatan ini cocok untuk produk yang tidak dapat difiltrasi, seperti sediaan kental, emulsi, atau produk dengan sifat fisik tertentu yang dapat menyumbat membran filter. Metode

penyaringan membran menjadi pilihan utama jika produk dapat difiltrasi karena dapat meminimalkan risiko hasil negatif palsu (Pharmaceutical Inspection Convention, 2007).

Proses inkubasi dilakukan selama minimal 14 hari, dan jika produk menyebabkan kekeruhan, reinokulasi tambahan selama empat hari mungkin diperlukan (Kemenkes, 2020). Sebagian besar kasus hasil uji tidak steril ditemukan hanya pada salah satu media, dengan 55% kasus pada media SCD, 39% pada media FTM, dan hanya 9% yang menunjukkan pertumbuhan mikroorganisme pada kedua media. Mikroorganisme yang tumbuh biasanya muncul dalam rentang waktu inkubasi antara 7 hingga 14 hari dan ditandai dengan perubahan kekeruhan dibandingkan dengan media kontrol (Pharmacopeial Forum, 2017). Uji Sterilitas secara bertahap dapat dirincikan sebagai berikut.

a. Pembuatan FTM

Media Cair Tioglikolat mendukung pertumbuhan bakteri anaerob dan digunakan untuk mendeteksi bakteri aerob. Prosedur pembuatan media ini dilakukan sebagai berikut:

- 1) Campurkan bahan utama, yaitu L-sistin, natrium klorida, dekstrosa, yeast extract, dan *pancreatic digest of casein*, ke dalam air murni. Panaskan larutan hingga semua bahan larut sempurna.
- 2) Tambahkan natrium tioglikolat atau asam tioglikolat ke dalam larutan tersebut.
- 3) Atur pH larutan hingga mencapai nilai $7,1 \pm 0,2$ setelah proses sterilisasi, dengan menambahkan larutan natrium hidroksida 1 N.
- 4) Jika diperlukan, lakukan penyaringan pada larutan yang sudah dipanaskan, menggunakan kertas saring yang telah dibasahi, selagi larutan masih panas.

- 5) Tambahkan larutan natrium resazurin, aduk hingga homogen, kemudian tuangkan media ke dalam tabung dengan perbandingan permukaan dan kedalaman media yang ideal untuk mencegah oksidasi berlebihan.
- 6) Sterilisasi media menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15-20 menit.
- 7) Simpan pada suhu 2°C hingga 25°C dalam wadah steril yang tertutup rapat.

Catatan:

- 1) Jika lebih dari sepertiga bagian atas media berubah warna menjadi merah muda karena paparan oksigen, panaskan media di atas tangas air atau dalam uap air hingga warna merah muda menghilang. Dinginkan media dengan cepat untuk mencegah kontaminasi udara.
- 2) Media yang sudah dibuat harus digunakan dalam waktu penyimpanan yang telah tervalidasi.
- 3) Inkubasi media pada suhu 30°C hingga 35°C .
- 4) Pembuatan FTM alternatif dibuat dengan komposisi yang sama, namun tanpa menggunakan agar dan larutan natrium resazurin. Media disterilisasi dengan cara yang sama seperti Media Cair Tioglikolat dan pH-nya diatur menjadi $7,1 \pm 0,2$ setelah sterilisasi. Sebelum digunakan, media dipanaskan di atas tangas air dan diinkubasi pada suhu 30°C hingga 35°C dalam kondisi anaerob.

Tabel 2.3 Formulasi Media Cair Tioglikolat

Bahan	Konsentrasi
L-sistin P	0,5 g
Natrium klorida P	2,5 g
Dekstrosa monohidrat/anhidrat P	5,5/5,0 g
Agar P	0,75 g
Yeast extract (larut dalam air)	5,0 g
<i>Pancreatic digest of casein</i>	15,0 g
Natrium tioglikolat P atau	0,5 g
Asam tioglikolat P	0,3 ml
Larutan natrium resazurin P (1 dalam 1000) dibuat segar	1,0 ml
Air murni	1000 ml

Sumber: Diolah dari Kemenkes RI, 2020

b. Pembuatan SCDM

Media ini digunakan untuk mendukung pertumbuhan bakteri aerob, kapang, dan khamir. Proses pembuatan dilakukan sebagai berikut:

- 1) Larutkan semua bahan padat ke dalam air murni dengan cara memahaskannya hingga semua bahan larut sempurna.
- 2) Biarkan larutan mendingin hingga mencapai suhu ruang. Jika diperlukan, atur pH larutan hingga mencapai $7,3 \pm 0,2$ setelah sterilisasi, dengan menambahkan larutan natrium hidroksida 1 N.
- 3) Jika media masih keruh, lakukan penyaringan hingga jernih, kemudian bagikan larutan ke dalam wadah-wadah yang sesuai.
- 4) Sterilisasi media menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15-20 menit.

- 5) Simpan media yang telah dibuat pada suhu 2°C hingga 25°C dalam wadah steril tertutup rapat, kecuali jika media akan digunakan segera.

Catatan:

- 1) Media ini diinkubasi pada suhu 22,5°C ± 2,5°C sebelum digunakan untuk memastikan kesesuaian dan sterilisasi.
- 2) Media harus digunakan dalam masa penyimpanan yang telah tervalidasi untuk menjaga kualitasnya.

Tabel 2.4 Formulasi *Soybean-Casein Digest Medium*

Bahan	Konsentrasi
<i>Pancreatic digest of casein</i>	17,0 g
<i>Papaic digest of soybean meal</i>	3,0 g
Natrium klorida P	5,0 g
Kalium fosfat dibasa P	2,5 g
Dekstrosa monohidrat/anhidrat P	2,5/2,3 g
Air murni	1000 ml

Sumber: Diolah dari Kemenkes RI, 2020

c. Penetapan Jumlah Bahan Sediaan

Dalam teknik inokulasi langsung ke media kultur, volume atau jumlah bahan sediaan yang digunakan disesuaikan berdasarkan panduan yang tercantum pada **Tabel 2.5**. Jika isi dalam satu wadah sediaan tidak mencukupi untuk seluruh rangkaian pengujian, maka isi dari dua atau lebih wadah dapat digabungkan. Setelah itu, bahan sediaan tersebut diinokulasikan ke dalam berbagai media kultur sesuai dengan prosedur pengujian yang berlaku.

Tabel 2.5 Jumlah Minimum Sediaan yang Digunakan

Isi Per Wadah	Jumlah minimum yang digunakan
Larutan	
< 1 ml	Seluruh isi tiap wadah
1 – 40 ml	Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 1 ml
41 - 100 ml	20 ml
>100 ml	10% isi wadah dan > 20 ml
Larutan Antibiotik	1 ml
Sediaan larut air atau isopropil miristat	Seluruh isi tiap wadah dan sebanding dengan > 200 mg
Sediaan tidak larut, krim, dan salep yang tersuspensi atau teremulsi	Gunakan isi tiap wadah dan sebanding dengan > 200 mg
Zat Padat	
≤ 50 mg	Seluruh isi tiap wadah
50-300 mg	Setengah isi tiap wadah dan > 50 mg
300 mg – 5 g	150 mg
>5 g	500 mg

Sumber: Diolah dari Kemenkes RI, 2020

d. Optimasi Media

Optimasi media diperlukan untuk menghilangkan zat aktif seftriakson yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba dan mencegah terjadinya hasil *false-negative*. Proses optimasi sebagai berikut:

- 1) Inokulasikan sejumlah FTM dengan masing-masing mikroba berikut (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Clostridium sporogenes*) menggunakan media terpisah untuk setiap spesies. Pada FTM alternatif diinokulasikan *Clostridium sporogenes*.
- 2) Inokulasikan SCDM dengan masing-masing mikroba berikut (*Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis*, dan *Candida albicans*). Pada kedua media, mikroba yang digunakan tidak lebih dari 100 koloni.
- 3) Inkubasi media untuk bakteri pada suhu yang sesuai (30°C – 35°C) selama tidak lebih dari 3 hari dan untuk kapang dan khamir pada suhu yang sesuai (20°C – 25°C) selama tidak lebih dari 5 hari.
- 4) Media dianggap valid jika terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas.
- 5) Pada uji seftriakson, masukkan β -laktamase dengan perbandingan 1:1 terhadap sampel ke dalam media. Jika bahan uji memiliki aktivitas antimikroba, tambahkan bahan penetral yang sesuai sebelum uji dilakukan.
- 6) Tambahkan inokulum mikroba (tidak lebih dari 100 koloni) yang sama seperti pada prosedur persiapan kontrol positif ke dalam media.
- 7) Inkubasi media untuk bakteri pada suhu yang sesuai (30°C – 35°C) selama tidak lebih dari 3 hari dan untuk kapang dan khamir pada suhu yang sesuai (20°C – 25°C) selama tidak lebih dari 5 hari.
- 8) Bandingkan pertumbuhan mikroba dalam media yang berisi sampel dengan kontrol positif (media yang diinkubasi pada uji fertilitas tanpa sampel).

- 9) Jika terlihat pertumbuhan mikroba yang jelas maka dapat dipastikan aktivitas farmakologi seftriakson telah berhasil dihilangkan.

e. Metode Pengujian

Pengujian sterilitas dilakukan dengan menggunakan metode inokulasi langsung ke dalam media uji.

- 1) Tuangkan sampel injeksi seftriakson sesuai jumlah ketentuan dalam Tabel 2.5 ke dalam media uji. Volume bahan uji yang ditambahkan tidak melebihi 10% dari volume total media. Siapkan kontrol media tanpa sampel.
- 2) Inkubasi media selama 14 hari.

Tabel 2.6 Senyawa/Metode penetral Umum

Senyawa Antimikroba	Bahan/Metode Penetral
Glutaraldehyd, raksa	Natrium hidrogen sulfid (natrium bisulfid)
Fenolik, alkohol, aldehid, sorbat	Pengenceran
Amonium kuartener, parahidroksibenzoat (paraben), bis-biguanida	Lesitin
Amonium kuartener, iodin, paraben	Polisorbat
Raksa	Tioglikolat
Raksa, halogen, aldehid	Tiosulfat
EDTA (edetat)	Ion magnesium (Mg) atau Kalsium (Ca)

Sumber: Diolah dari Kemenkes RI, 2020

f. Pengamatan dan Interpretasi Hasil

Pengamatan hasil uji sterilitas dilakukan secara visual pada interval waktu tertentu serta pada akhir periode inkubasi untuk mendeteksi pertumbuhan mikroorganisme dalam media uji. Tanda adanya pertumbuhan mikroba adalah munculnya kekeruhan pada media tersebut. Apabila bahan uji menyebabkan kekeruhan yang menghambat penentuan keberadaan mikroba, maka akan dilakukan prosedur tambahan setelah 14 hari masa inkubasi. Langkah ini berupa pemindahan media (minimal 1 mL per tabung) ke dalam media segar yang sama, kemudian kedua media diinkubasi bersamaan selama minimal 4 hari.

2.1.5.2 Stabilitas Sediaan Steril

Stabilitas sediaan steril mencakup integritas kimia, sifat fisik seperti penampilan dan kelarutan, serta stabilitas mikrobiologi yang ditandai dengan terjaganya kesterilan bentuk sediaan akhir. Berdasarkan hasil penelitian, stabilitas sediaan ditentukan dengan mempertahankan setidaknya 90% zat aktif dalam kondisi yang telah ditetapkan, kecuali pada produk faktor koagulasi yang memerlukan aktivitas minimal 80% (Simpson *et al.*, 2024). Oleh karena itu adanya penurunan stabilitas produk dapat diidentifikasi melalui pengukuran kadar sediaan.

Faktor lingkungan, seperti paparan cahaya dan suhu penyimpanan yang tidak sesuai, dapat memengaruhi stabilitas produk. Selain itu, stabilitas juga dipengaruhi oleh karakteristik sediaan, seperti ukuran partikel, pH, dan bahan wadah penyimpanan. Informasi tentang stabilitas sediaan steril sangat penting dalam operasional farmasi, terutama untuk mengurangi limbah, memaksimalkan penggunaan produk, dan mengatasi kelangkaan obat. Data stabilitas juga memungkinkan penyediaan

obat dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan operasional rumah sakit selama satu shift atau distribusi mingguan untuk pasien infus di rumah (Bing & Nowobilski-Vasilios, 2017).

2.1.6 Beyond-Use Date (BUD)

2.1.6.1 Definisi BUD

BUD adalah batas waktu atau tanggal setelah suatu sediaan steril racikan tidak boleh lagi disimpan atau digunakan, yang dihitung sejak waktu peracikan dilakukan. Penetapan BUD bertujuan untuk mengurangi risiko bagi pasien dengan memastikan penggunaan sediaan sebelum terjadi degradasi kimia, fisik, atau kontaminasi mikrobiologi (ASHP, 2014; The United States Pharmacopeial Convention, 2021; Thomson & Savji, 2014). Ketika sediaan steril diracik atau dimodifikasi di luar petunjuk resmi yang tertera dalam kemasan dan SOP, diperlukan penetapan BUD untuk memastikan keamanan produk tersebut (Thomson & Savji, 2014).

2.1.6.2 Ketentuan BUD

Dalam USP Bab <797>, pedoman BUD didasarkan terutama pada risiko kontaminasi mikroba tanpa mempertimbangkan stabilitas kimia, fisik, terapeutik, atau toksikologi suatu produk. Tingkat BUD juga ditentukan oleh klasifikasi risiko peracikan (rendah, sedang, atau tinggi) yang mengacu pada potensi kontaminasi mikroba serta kondisi lingkungan tempat peracikan dilakukan (Martin, 2018; The United States Pharmacopeial Convention, 2021). Jika apoteker ingin memperpanjang BUD melebihi batas rekomendasi, maka seluruh pengujian stabilitas fisik (organoleptis dan pH), stabilitas kimia (penetapan kadar) dan stabilitas mikrobiologi harus dilakukan. Namun jika apoteker hendak menetapkan BUD yang lebih spesifik dan masih dalam batas waktu yang ditetapkan dalam USP Bab

<797>, maka uji stabilitas kimia menjadi focus utama yang diprioritaskan bersama dengan konfirmasi uji mikrobiologi. Peraturan ini tercantum dalam USP Bab <1191> (Martin, 2018; *The United States Pharmacopeial Convention*, 2021; Thomson & Savji, 2014). Namun, banyak fasilitas kesehatan tidak mampu melakukan pengujian ini secara rutin karena keterbatasan waktu dan biaya (Engel & Lazar, 2016).

2.1.7 Rumah Sakit Pusat Pertahanan Negara (RSPPN) Soedirman Kemhan

RSPPN Soedirman Kemhan adalah rumah sakit militer yang berlokasi di Jl. RC. Veteran Raya No. 178, Bintaro, Jakarta Selatan. Rumah sakit ini dirancang untuk memberikan pelayanan kesehatan yang bermutu dan terjangkau melalui integrasi dengan program BPJS Kesehatan serta BPJS Jamsostek. Kehadiran rumah sakit ini mencerminkan komitmen Kementerian Pertahanan (Kemhan) dalam memastikan kesejahteraan dan kesehatan anggota TNI beserta keluarganya, sekaligus memenuhi kebutuhan masyarakat umum. RSPPN menjadi salah satu pusat rujukan kesehatan yang diharapkan mampu mendukung layanan medis di seluruh wilayah Indonesia (Kemhan RI, 2024a).

RSPPN Soedirman Kemhan merupakan pengembangan dari RS dr. Suyoto Kemhan, yang awalnya dibentuk sebagai bagian dari upaya rehabilitasi penyandang disabilitas TNI sejak tahun 1960. Seiring waktu, fasilitas ini mengalami transformasi signifikan dari poliklinik menjadi rumah sakit modern dengan layanan medik komprehensif, termasuk terapi robotik dan bedah ortopedi. Pembangunan RSPPN dimulai pada tahun 2022 dengan kapasitas 1.000 tempat tidur dan berbagai fasilitas unggulan seperti MRI 3 Tesla, hemodialisa, dan layanan hiperbarik. Pada tahun 2024, RS dr. Suyoto Kemhan telah ditetapkan sebagai

rumah sakit kelas A dan mengadopsi sistem pengelolaan Badan Layanan Umum (BLU) untuk meningkatkan kemandirian layanan.

Gedung rumah sakit ini memiliki 28 lantai dengan tinggi 125 meter dan luas keseluruhan sekitar 62.000 meter persegi yang dibangun di atas lahan seluas 2,2 hektare. Fasilitasnya mencakup kapasitas rawat inap hingga 1.000 tempat tidur, 11 ruang operasi, serta 90 ruang perawatan intensif yang diperuntukkan bagi pasien yang membutuhkan pengawasan khusus. Fasilitas perawatan intensif mencakup berbagai unit spesifik seperti ICU (*Intensive Care Unit*), ICCU (*Intensive Cardiology Care Unit*), RICU (*Respiratory Intensive Care Unit*), PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*), dan NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*). Selain itu, terdapat 55 tempat tidur di Instalasi Gawat Darurat untuk menangani pasien dalam kondisi kritis (Kemhan RI, 2024b).

RSPPN menawarkan layanan kesehatan lengkap untuk organ vital seperti otak, jantung, dan pembuluh darah. Proses diagnostik didukung oleh teknologi canggih, termasuk DSA (*Digital Subtraction Angiography*), MRI, CT Scan, dan USG empat dimensi. Selain itu, rumah sakit ini menyediakan perawatan khusus bagi penyandang disabilitas dengan alat robotik dan teknologi laser yang dirancang untuk membantu pasien dengan gangguan fungsi gerak. Fasilitas hemodialisis yang tersedia dilengkapi dengan 30 mesin, melayani pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Hasan, 2024; Kemhan RI, 2024b).

Pada penanganan kasus kanker, RSPPN menyediakan fasilitas terpadu, termasuk layanan operasi dan kemoterapi. Pendekatan medis inovatif seperti terapi regeneratif dan terapi pembuluh darah juga menjadi salah satu keunggulan rumah sakit ini. Keberadaan fasilitas modern ini mempertegas peran RSPPN sebagai pusat layanan kesehatan yang kompeten dan terpercaya. Selain itu, sebagai pusat pendidikan kesehatan, RSPPN menjalin

kemitraan strategis dengan Fakultas Kedokteran Universitas Pertahanan RI dan institusi akademik lainnya, baik di dalam maupun luar negeri (Hasan, 2024).



2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2.7 Hasil Penelitian Terdahulu Terkait Kualitas Hasil Dispensing Sediaan Steril

Autor	Judul	Metode	Hasil	Persamaan	Perbedaan
(Melviya <i>et al.</i> , 2018)	Evaluasi Peracikan Sediaan Steril untuk Pasien Pediatric Rawat Inap di Rumah Sakit "X" Kota Semarang, Indonesia	Observasional prospektif terhadap ketidaksesuaian peracikan sediaan steril suntik dan sitostatika dan evaluasi kualitas sediaan dari segi pH, sterilitas, dan kadar	1. Pelaksanaan pencampuran tidak sesuai dengan pedoman 2. Kejadian inkompatibilitas sebanyak 8,77% 3. Sediaan yang diracik dinyatakan steril yang disimpulkan melalui	Evaluasi kualitas hasil racikan sediaan steril dari segi pH, kadar, dan sterilitas.	Fokus produk obat seftriakson.

Autor	Judul	Metode	Hasil	Persamaan	Perbedaan
			kesesuaian pH sediaan		
(Dewi <i>et al.</i> , 2018)	Kontaminasi Bakteri pada Sediaan Campuran Intravena di Bangsal Perawatan Rumah Sakit	Deskriptif untuk menilai frekuensi kontaminasi bakteri pada sediaan campuran intravena di bangsal perawatan dan di <i>clean room</i>	Persentase kontaminasi bakteri pada sediaan intravena hasil pencampuran di bangsal perawatan 2,3% lebih tinggi dibandingkan di <i>clean room</i>	Metode deskriptif untuk menilai frekuensi kontaminasi mikroba pada sediaan intravena hasil pencampuran di <i>clean room</i>	Eksplorasi dampak adanya kontaminasi mikroba terhadap stabilitas sediaan (pH dan kadar) dan evaluasi hasil penyimpanan antara IFRS dan ruang perawatan.
(Amalia <i>et al.</i> , 2022)	Kontaminasi Bakteri Pada Pencampuran Sediaan Intravena dan Lingkungan	Observasional- <i>cross sectional</i> untuk menguji cemaran mikroba pada sediaan intravena steril,	1. Sampel sediaan tidak terdapat kontaminasi bakteri, sedangkan sampel lainnya	Penggunaan metode inokulasi langsung dalam studi mikrobiologi di ruang pencampuran	Studi mikrobiologi dilakukan di dua tempat, yakni ruang pencampuran dan ruang penyimpanan

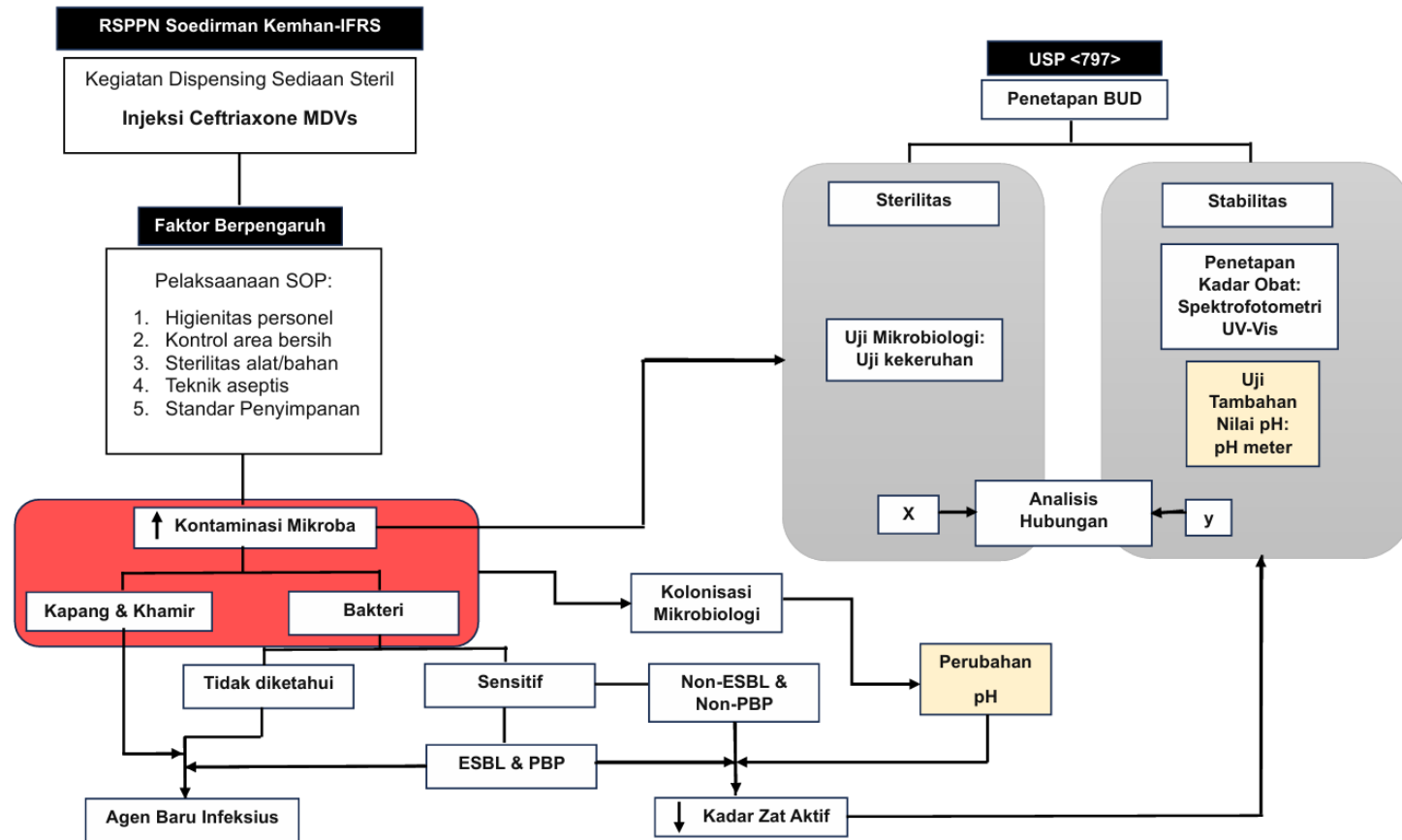
Autor	Judul	Metode	Hasil	Persamaan	Perbedaan
	Pencampuran Sediaan Intravena di Rumah Sakit	hasil <i>swab</i> area <i>clean room</i> , telapak tangan, dan mukosa hidung personel serta identifikasi jenis mikroba yang terkandung dari setiap jenis sampel	menunjukkan pertumbuhan bakteri 2. Bakteri yang ditemukan di antaranya <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Kytococcus sedentarius</i> , dan <i>Staphylococcus epidermidis</i>		di bangsal perawatan.
(Putri & Yuliani, 2018)	Evaluasi Peracikan Injeksi Seftriakson di Salah Satu	Deskriptif observasional untuk mengevaluasi kegiatan	Hasil uji pH, kejernihan, dan sterilitas belum memenuhi kriteria obat suntik	Fokus pada satu jenis sediaan injeksi seftriakson	Pengukuran kadar sebagai salah satu parameter stabilitas sekaligus menilai hubungan kondisi

Autor	Judul	Metode	Hasil	Persamaan	Perbedaan
	Rumah Sakit Swasta di Semarang	peracikan injeksi seftriakson serta pengujian sterilitas, pH, dan kejernihan hasil racikan			sterilitas terhadap stabilitas (pH dan kadar).

Penelitian ini berbeda dari penelitian sebelumnya dengan berfokus pada satu jenis sediaan injeksi seftriakson yang sering digunakan di tempat penelitian ini dan berusaha mengeksplorasi terkait hubungan bagaimana sediaan hasil dispensing yang berpotensi mengalami kontaminasi mikroba, dapat memengaruhi stabilitas sediaan, yang dinilai dalam validasi proses dispensing dan kondisi penyimpanan.



2.3 Kerangka Berpikir



Bagan 2.1 Kerangka Berpikir Penelitian

Sumber: Diolah oleh peneliti

2.4 Hipotesis

a. Analisis data sterilitas

H0 : tidak terdapat perbedaan kondisi sterilitas yang signifikan di setiap *batch* dan waktu

H1 : terdapat perbedaan kondisi sterilitas yang signifikan di setiap *batch* dan waktu

b. Analisis data stabilitas

Data stabilitas meliputi:

1) Kadar Obat

H0 : tidak terdapat perbedaan kadar seftriakson di 5 titik waktu pengukuran di setiap *batch*.

H1 : terdapat perbedaan kadar seftriakson di 5 titik waktu pengukuran di setiap *batch*.

2) Nilai pH

H0 : tidak terdapat perbedaan nilai pH di 5 titik waktu pengukuran di setiap *batch*.

H1 : terdapat perbedaan nilai pH di 5 titik waktu pengukuran di setiap *batch*.

c. Analisis data hubungan sterilitas terhadap stabilitas

H0 : kondisi sterilitas sediaan tidak berhubungan signifikan dengan perubahan stabilitas produk.

H1 : kondisi sterilitas sediaan berhubungan signifikan dengan stabilitas produk.