

**EFEK PENYIMPANAN SEDIAAN PULVERES OBAT ANTI TUBERKULOSIS (OAT) ANAK  
TERHADAP KADAR RIFAMPISIN DAN ISONIASID**

Luthvia Novita Sari, Wiranti Sri Rahayu, Ika Yuni Astuti

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Puwokerto, Jl. Raya Dukuhwaluh,  
PO BOX 202, Purwokerto 53182

**ABSTRAK**

Dalam pengobatan TBC anak, dokter seringkali meresepkan obat anti tuberkulosis (OAT) anak secara kombinasi menjadi sediaan pulveres yang bertujuan untuk meningkatkan kepatuhan dan keteraturan minum obat. Tetapi, pengobatan dengan lebih dari satu macam jenis obat yang dikombinasikan menjadi satu bentuk sediaan tertentu dapat memicu terjadinya interaksi yang akan menimbulkan ketidakstabilan obat tersebut. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menjajaki adanya perubahan stabilitas fisik dan penurunan kadar rifampisin dan isoniasid dalam sediaan pulveres racikan OAT selama penyimpanan pada suhu ruang. Jenis metode penelitian yang digunakan yaitu jenis eksperimental dengan rancangan penelitian *one group pretest posttest* dan metode analisis data yang digunakan adalah *one way anova*. Selama penyimpanan 1 bulan stabilitas fisik sediaan pulveres OAT ini tidak mengalami perubahan yaitu serbuk kering, kemerahan dan bau khas. Tetapi, kadar rifampisin dan isoniasid yang merupakan komponen sediaan pulveres OAT mengalami penurunan. Kadar rata-rata penyimpanan rifampisin hari ke-0 sebesar 102,51%, hari ke-7 sebesar 101,88%, hari ke-14 sebesar 97,36%, hari ke-21 sebesar 95,19%, hari ke-28 sebesar 93,04%. Sedangkan, kadar rata-rata penyimpanan isoniasid hari ke-0 sebesar 104,66%, hari ke-7 sebesar 103,35%, hari ke-14 sebesar 94,55%, hari ke-21 sebesar 93,75%, hari ke-28 sebesar 92,69%. Hasil secara statistika menunjukkan adanya perbedaan signifikan ( $p < 0.05$ ).

Kata kunci: pulveres, OAT, penyimpanan, rifampisin, isoniasid.

**ABSTRACT**

*On the treatment of children with tuberculosis, doctor often prescribes anti-tuberculosis drug (OAT) for children in combination and make it pulveres preparation which is aimed to increase patient's obedience and regularity in consuming medicine. However, the medication employing more than one form of drugs which was combined into one form of certain preparation may trigger instability of the drugs itself. This research was aimed to determine the changes of physical stability and the decreasing level of rifampin and isoniasid in pulveres preparation of OAT mixture during the storage on room temperature. The method employed in this research was experimental with one group pretest posttest research proposal and the data analysis method was one way anova. During one-month storage, there were no changes on the physical stability of OAT pulveres preparation i.e. it remained dry, reddish, and distinctive smell. However, the level of rifampin and isoniasid which was the component of pulveres preparation of*

OAT decreased. The average level of rifampin storage on day zero was 102.51%; day 7 was 101.88%; day 14 was 97.36%, day 21 was 95.19%, day 28 was 93.04%. Whereas, the average level of isoniazid storage on day zero was 104.66%; day 7 was 103.35%; day 14 was 94.55%; day 21 was 93.75%; day 28 was 92.69%. The statistic result showed that there was a significant distinction ( $p < 0.05$ ).

*Keywords* : pulveres, OAT, storage, rifampin, isoniazid

## Pendahuluan

Penyakit tuberkulosis (TBC) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* (sangat jarang disebabkan oleh *Mycobacterium avium*). Permulaan TBC sukar diketahui karena gejalanya tidak jelas dan diagnosis utama TBC anak adalah adanya kontak dengan penderita TBC dewasa. Perbedaan TBC anak dan TBC dewasa adalah di dalam paru lesi anak dapat terjadi dimanapun, terutama di periferi dekat pleura dan lebih banyak di lapangan bawah paru, sedangkan pada orang dewasa lapangan atas paru merupakan tempat predileksi. Pembesaran kelenjar regional lebih banyak terdapat pada anak dibandingkan orang dewasa. Penyembuhan pada anak terutama ke arah klasifikasi, sedangkan orang dewasa ke arah fibrosis. Penyebaran hematogen lebih banyak terjadi pada bayi dan anak kecil. Infeksi terjadi

dalam kelenjar getah bening bronkial yang pecah (UI, 1985).

Data Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1986 menunjukkan bahwa penyakit TBC menduduki penyebab kematian nomor empat, dan urutan kesepuluh angka kesakitan. Penyakit ini juga merupakan faktor peningkatan penyebab kematian dari urutan keempat pada tahun 1986 menjadi urutan kedua pada tahun 1992 dan menduduki urutan ketiga pada tahun 1995. WHO telah mencanangkan tuberkulosis sebagai "Global Emergency" pada tahun 1992. Kasus ini meningkat disebabkan tingginya angka resistensi terhadap obat TBC, baik resistensi primer maupun resistensi sekunder. Resistensi ini disebabkan antara lain karena pemakaian obat antituberkulosis (OAT) tunggal, kombinasi OAT yang tak memadai dan pemakaian OAT yang tidak teratur (Chuluq Ar, *et al.*, 2004).

Faktor utama terjadinya kegagalan terapi TBC anak yaitu karena

kesulitan menelan tablet sehingga pengobatannya menjadi tidak teratur. Dari berbagai bentuk sediaan, puyer (*pulveres*) merupakan salah satu alternatif yang disukai oleh anak-anak yang akan meningkatkan kepatuhan dan keteraturan minum obat untuk mencapai kesembuhan yang optimal.

Interaksi langsung dari Rifampisin dengan Isoniasid dan penciptaan lingkungan asam dengan kelembapan yang dihasilkan Etambutolakan menimbulkan ketidakstabilan kimia obat karena adanya kombinasi (Saranjit *et al.*, 2006).

Tujuan dari penelitian ini yaitu menajaki adanya perubahan stabilitas fisik dan menajaki adanya penurunan kadar rifampisin dan isoniasid sediaan pulveres racikan OAT pada penyimpanan suhu ruang.

### **Metode Penelitian**

#### **Bahan dan alat**

Kalium dihidrogenfosfat, natrium hidroksida, asam ortofosfat semua berderajat pro analisis dari Merck, *aquabidestilata* Otsuka, metanol pro HPLC Merck, baku standar rifampisin Kimia Farma, baku standar isoniasid Kimia Farma.

Subjek uji: Sampel pulveres (mengandung tablet rifampisin, tablet isoniasid, dan tablet pirasinamid).

Seperangkat alat KCKT (ShimadzuLC-10 AT VP) yang dilengkapi dengan detektor UV-Vis SPD-10A, Filtration unit for HPLC (Whatman), Kolom KCKT RP-18(4,6 x 250mm, ukuran partikel 5  $\mu$ m), Rheodyne Loop Injector, Shimadzu system controller SCL-10A, Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UVPC-1601), Ultrasonic Bath (Bronson 1510), Neraca analitik Merck, Perkamen, Mortir dan Stamper, Plastik klip, dan alat-alat kimia lainnya.

#### **Jalannya Penelitian**

Sampel pulveres yang berisi 4 kapsul rifampisin (@ 300 mg), 3 tablet pirasinamid (@ 500 mg), dan 12 tablet isoniasid (@ 100 mg) di gerus sampai homogen lalu dibagi menjadi 15 bungkus. Pengambilan sampel yang dilakukan yaitu secara acak dengan mengambil masing-masing 1 bungkus dari 2 kotak yang berbeda sebagai replikasi karena untuk mewakili sampel setiap 7 hari selama 1 bulan. Sebelum melakukan penyimpanan, masing-masing kotak sampel pulveres di ambil 1 bungkus. Kemudian dilakukan uji organoleptis meliputi bentuk, warna, dan bau. Untuk menetapkan kadar

rifampisin dan isoniasid, sebanyak 100,0 mg sampel pulveres ditimbang seksama. Lalu dilarutkan dalam metanol (hanya rifampisin) atau fase gerak sampai 10 ml. Kemudian ambil 0,5 ml dilarutkan dalam fase gerak 10 ml untuk rifampisin dapar fosfat 0,01 M pH 5,2 : asetonitril (65:35) dan isoniasid menggunakan fase gerak dapar fosfat 0,2 M pH 6,8 : asetonitril (96:4) serta ditetapkan kadar rifampisin dan isoniasid dengan KCKT (Anonim, 2007). Penyimpanan sampel pulveres OAT dilakukan pada suhu kamar yang terbungkus rapat dalam plastik klip dan terhindar dari cahaya matahari langsung selama 1 bulan. Pengamatan stabilitas fisik dan penetapan kadar rifampisin dan isoniasid dilakukan setiap 7 hari dengan prosedur yang sama dengan sampel tanpa penyimpanan. Kadar rifampisin dan isoniasid dalam pulveres OAT dihitung berdasarkan kurva baku yang di peroleh.

### Hasil dan Pembahasan

Pada tabel 1 menunjukkan bahwa penyimpanan sampel pulveres OAT selama 1 bulan tidak mempengaruhi stabilitas fisik obat tersebut. Dari hasil perhitungan didapatkan kadar rata-rata penyimpanan rifampisin hari ke-0

sebesar 102,51%, hari ke-7 sebesar 101,88%, hari ke-14 sebesar 97,36%, hari ke-21 sebesar 95,19%, hari ke-28 sebesar 93,04%. Sedangkan, kadar rata-rata penyimpanan isoniasid hari ke-0 sebesar 104,66%, hari ke-7 sebesar 103,35%, hari ke-14 sebesar 94,55%, hari ke-21 sebesar 93,75%, hari ke-28 sebesar 92,69%. Hal ini menunjukkan sampel pulveres OAT telah memenuhi kadar yang sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi IV yaitu penetapan kadar yang dilakukan dengan KCKT dengan persyaratan kadar mengandung rifampisin dan isoniasid tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes, 1995). Sedangkan untuk persyaratan kadar rifampisin dan isoniasid dalam sediaan pulveres belum terdapat dalam Farmakope Indonesia edisi IV. Dalam membuat pulveres harus memperhatikan beberapa faktor seperti dalam meracik pulveres, alat-alat yang digunakan seperti mortar dan stamper harus dibersihkan terlebih dahulu, serbuk tersebut harus digerus sampai homogen dengan melihat tercampurnya warna dengan sempurna, pelaksana harus memperhatikan kebersihannya dan kebersihan lingkungan sekitar.

**Tabel 1.** Hasil uji stabilitas fisik pulveres OAT

Penyimpanan (hari)	Organoleptis		
	Bentuk	Warna	Bau
0	Kering	Kemerahan	Khas
7	Kering	Kemerahan	Khas
14	Kering	Kemerahan	Khas
21	Kering	Kemerahan	Khas
28	Kering	Kemerahan	Khas

**Tabel 2.** Hasil perhitungan kadar rifampisin

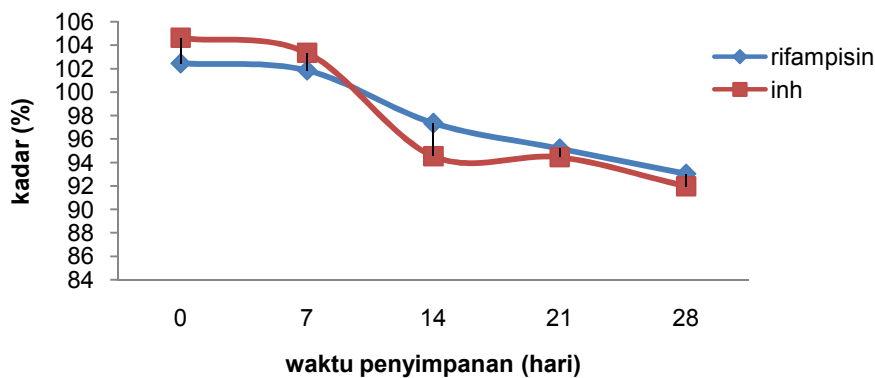
Waktu simpan (hari)	Luas area rifampisin	Kadar yang diperoleh (mg/bungkus)	Kadar (%)
0.	396798	82,15	102,6
	393827	81,88	102,3
			<b>x = 102,45</b>
7.	398619	81,28	101,6
	396090	81,73	102,1
			<b>x = 101,85</b>
14.	391540	79,94	99,92
	360745	75,84	94,80
			<b>x = 97,36</b>
21.	377434	78,58	98,12
	350273	73,81	92,26
			<b>x = 95,19</b>
28	352129	75,21	94,01
	341050	73,66	92,08
			<b>x = 93,04</b>

**Tabel 3.** Hasil perhitungan kadar isoniasid

Waktu simpan (hari)	Luas area isoniasid	Kadar yang diperoleh (mg/bungkus)	Kadar (%)
0.	977664	85,25	106,56
	935510	82,22	102,7
			<b>x = 104,63</b>
7.	968134	83,60	104,5
	931603	81,77	102,2
			<b>x = 103,35</b>
14.	842694	75,50	94,37
	841524	75,78	94,73
			<b>x = 94,55</b>
21.	856432	75,51	94,39
	847136	75,63	94,53
			<b>x = 94,46</b>
28	822697	74,50	93,13
	796748	72,68	90,86
			<b>x = 91,99</b>

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya penurunan kadar kedua obat tersebut yaitu suhu, kelembapan, cahaya, waktu, dll. Penyimpanan sampel kali ini disimpan dengan suhu  $\pm 27,5^{\circ}\text{C}$  dengan kelembapan (RH)  $\pm 70\%$ , terhindar dari cahaya matahari yang terbungkus rapat dg plastik klip, dan disimpan selama 1 bulan. Suhu dan kelembapan akan mempengaruhi

kestabilan suatu obat apabila mengalami peningkatan atau penurunan yang signifikan dari kedua faktor tersebut dan didukung beberapa faktor lainnya. Dua atau lebih obat yang dikombinasikan menjadi bentuk sediaan tertentu seperti pulveres kali ini akan menimbulkan terjadinya suatu interaksi yang akan mempengaruhi kestabilan obat tersebut.



**Gambar 1.** Kurva penurunan kadar rifampisin dan isoniazid vs waktu penyimpanan setiap 7 hari selama 1 bulan.

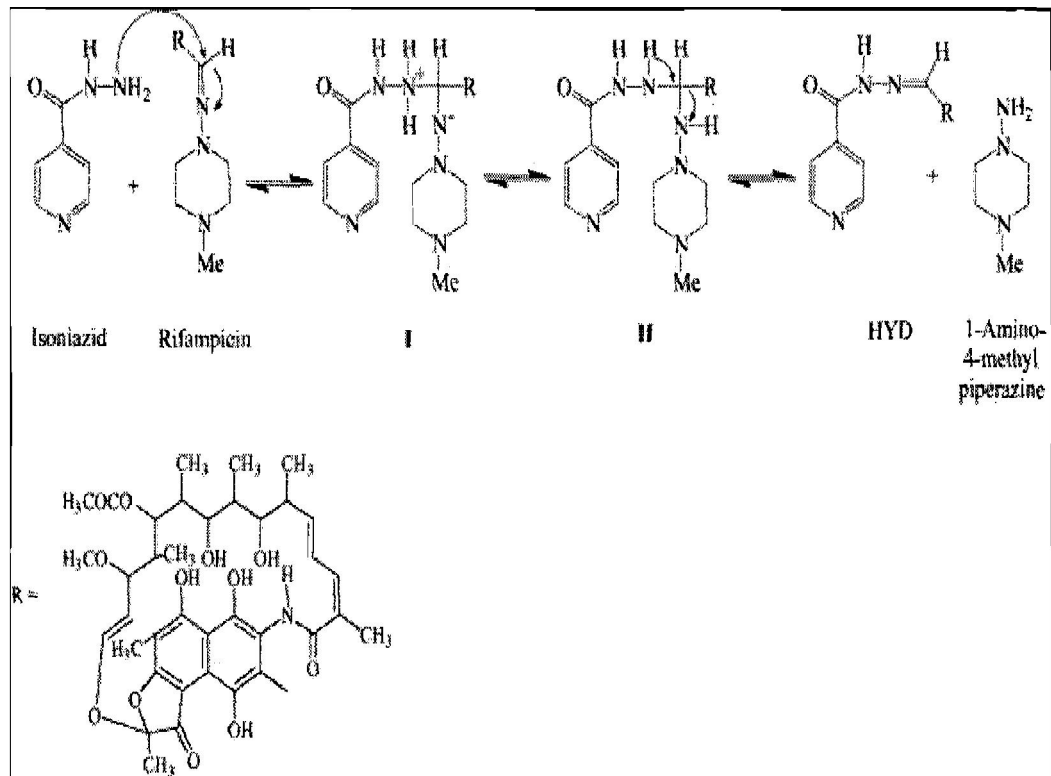
Dari gambar 2, dapat di jelaskan bahwa salah satu penyebab terjadinya penurunan kadar pulveres OAT ini yaitu adanya degradasi langsung antara kelompok amino isoniazid terhadap kelompok imina rifampisin melalui serangan nukleofilik yaitu serangan yang terfokuskan pada substitusi nukleofilik aromatik menggantikan nukleofil dengan nukleofil lain. Tahap 1, adanya adisi nukleofil membentuk suatu karbanion.

Tahap 2, terlepasnya ion halida yang menghasilkan isonicotinyl hydrazone dan 1-Amino-4-methyl piperazine.

Penurunan kadar rifampisin dan isoniazid secara statistika dengan menggunakan One Way ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Adanya perbedaan yang signifikan diduga karena adanya degradasi tersebut, sampel pulveres OAT yang disimpan selama 1 bulan

mengalami penurunan kadar untuk rifampisin pada hari ke-21 dan hari ke-28 sedangkan isoniazid mengalami penurunan kadar pada hari ke-14 sampai

hari ke-28 dengan membandingkan hasil kadar rifampisin dan isoniazid dalam pulveres OAT tanpa dilakukan penyimpanan.



**Gambar 2.** Mekanisme interaksi rifampisin dan isoniazid ( Redelinghuys, A, M, 2006).

**Kesimpulan**

Penyimpanan sediaan pulveres OAT selama 1 bulan tidak mempengaruhi perubahan fisik sampel tersebut. Tetapi kadar rifampisin dan isoniazid dalam sediaan pulveres OAT tersebut mengalami penurunan yang diikuti dengan semakin lamanya penyimpanan (p<0,05).

**Daftar Pustaka**

Anonim, 2007, *USP*, United States  
 Chuluq, Chusnul, Achmad Ar, Abijoso, Bambang Shidharta, 2004, *Pengembangan Paket SOT (sediaan obat tunggal) untuk Pengobatan Tuberkulosa Volume 32 No. 3 hal 127 – 134*, Buletin Penelitian Kesehatan  
 Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia edisi 4*, Jakarta, Depkes RI  
 Redelinghuys, A, M, 2006, *Quality Specifications for Antituberculosis Fixed Dose*

*Combination Products* [thesis],  
Potchefstroom Campus of The  
North-West University  
Singh, S., Bhutani, Mariappan, 2006,  
*Quality Problems of Anti-*

*Tuberculosis Fixed-Dose  
Combinations (FDCS, a Way  
Forward, India  
UI, 1985, Ilmu Kesehatan Anak edisi 2,  
Jakarta, UI press*