

**OPTIMASI KONSENTRASI DAN pH SEDIAAN INFUS INTRAVENA SECARA FACTORIAL DESIGN**

**OPTIMIZATION OF CONCENTRATION AND pH DEXTROSE INTRAVENOUS INFUSION IN FACTORIAL DESIGN**

Aprilia Wahyuningsih, Endang Diyah Ikasari, Eni Masruriati  
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi

**ABSTRAK**

Larutan dekstrosa tidak stabil dan mengalami peruraian menjadi 5-hidroksimetilfurfural (5-HMF) yang selanjutnya akan terurai menjadi senyawa berwarna. Farmakope Indonesia IV memberikan batasan bahwa absorbansi 5-HMF pada panjang gelombang 284 nm tidak boleh lebih dari 0,25. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh masing-masing komponen konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan serta interaksinya terhadap absorbansi 5-HMF dan intensitas warna yang terbentuk dalam sediaan infus intravena dekstrosa, juga untuk mengetahui konsentrasi dan pH sediaan yang optimum untuk memperoleh sediaan infus intravena dekstrosa yang steril dan tidak berwarna dengan absorbansi 5-HMF yang memenuhi persyaratan. Penelitian dilakukan dengan metode optimasi *Factorial Design*. Pengujian sediaan yang dilakukan meliputi uji kejernihan, uji sterilitas, pengamatan intensitas warna berdasarkan *score*, dan penetapan absorbansi 5-HMF menggunakan spektrofotometer UV. Masing-masing komponen konsentrasi dan pH sediaan serta interaksinya diuji dengan ANOVA berdasarkan *Design Expert 8.0*. Penentuan proses optimum dilakukan dengan membandingkan hasil percobaan dan hasil teoretis menggunakan uji t dengan taraf kepercayaan 95%. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa konsentrasi, pH dan interaksi keduanya berpengaruh secara signifikan pada pembentukan 5-HMF dan intensitas warna sediaan. Berdasarkan verifikasi persamaan teoretis diperoleh konsentrasi dan pH yang optimum yaitu konsentrasi 5%, pH 3,5 dengan absorbansi 5-HMF sebesar 0,0855, dan tidak berwarna.

**Kata kunci:** optimasi *Factorial Design*, infus intravena dekstrosa, absorbansi 5-HMF, konsentrasi, pH sediaan dan intensitas warna.

**ABSTRACT**

*Dextrose solution is unstable and has a 5-hidroksimetilfurfural decomposition (5-HMF) which will further break down into colored compounds. The Indonesian Pharmacopoeia IV gives the constraint that the absorbance of 5-HMF at a wavelength of 284 nm should not exceed 0.25. This study aims to investigate the effect of each component concentration of dextrose and the pH of the preparation as well as its interaction with the absorbance of 5-HMF and intensity of color formed in the preparation of intravenous infusion of dextrose, also to know the concentration and pH optimum dosage to obtain preparations of sterile dextrose intravenous infusion and colorless with 5-HMF absorbance is qualify. Research by factorial design optimization method. Tests performed included preparation clarity test, sterility test, based on observations of color intensity score, and determination of 5-HMF absorbance using*

*UV spectrophotometer. Each component concentration and pH of the preparations and their interactions were tested by Design Expert 8.0. Determination of optimum process is done by comparing the results of experimental and theoretical results using a t test with 95% confidence level. Based on the results obtained that the concentration, pH and interactions are both significantly influence the formation of 5-HMF and intensity of color preparations. Based on the verification of the theoretical equations obtained and the pH optimum concentration is a concentration of 5%, pH 3.5 with 5-HMF absorbance of 0.0855, and colorless.*

**Key words:** *factorial design optimization, intravenous infusion of dextrose, 5-HMF absorbance, concentration, pH of preparation and color intensity.*

## PENDAHULUAN

Infus intravena merupakan sediaan steril berupa larutan steril atau emulsi, sedapat mungkin isotonis terhadap darah dan diberikan dalam volume besar terhitung mulai dari 10 ml yang disuntikkan langsung ke dalam vena. Sterilitas infus intravena merupakan faktor terpenting karena sediaan langsung kontak dengan cairan dan jaringan tubuh yang sangat memungkinkan terjadinya infeksi bila sediaan tersebut tidak steril (Ansel, dkk., 1999 :438).

Infus intravena dapat mengalami perubahan warna larutan dari kuning menjadi kuning kecoklatan. Hal tersebut terjadi karena adanya polimerisasi 5-HMF dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain konsentrasi, pH, suhu, dan waktu. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan larutan dekstrosa tidak stabil dan mengalami peruraian menjadi 5-hidroksimetilfurfural (5-HMF) yang selanjutnya akan terurai lebih lanjut menjadi senyawa berwarna yaitu asam levulinat dan asam format (Reynolds, 1982 : 52).

Senyawa 5-HMF merupakan suatu senyawa hepatotoksik yang tidak diinginkan dan dapat menyebabkan timbulnya reaksi seperti yang diakibatkan pirogen. Farmakope Indonesia IV memberikan batasan bahwa absorbansi 5-HMF pada panjang gelombang 284 nm tidak boleh lebih dari 0,25.

pH dari formulasi sangat berpengaruh pada efek tubuh bila larutan terdistribusi di dalam tubuh, efek pada stabilitas produk, efek terhadap sistem kandungan atau bahan tambahan yang kemungkinan dapat didegradasi pada obat. Degradasi dekstrosa terjadi pada pH 4, 5,4, dan 5,5 tetapi yang paling baik yaitu pada pH 4 karena peruraian 5-HMFnya paling sedikit (Kjellstrand, dkk., 1994) sehingga pH yang digunakan dalam penelitian ini adalah 3,5 dan 6,5 dimana pH tersebut merupakan pH yang stabil dari dekstrosa.



Menurut Pratiwi (2007), sterilisasi dekstrosa 5% yang optimum pada suhu 115°C selama 20 menit dengan absorbansi peruraian 5-HMF yang masih memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV yaitu tidak lebih dari 0,25. Konsentrasi dekstrosa di pasaran adalah 5%, 10%, 25%, dan 50% sedangkan konsentrasi dekstrosa yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV adalah 5-20% sehingga pada penelitian ini digunakan dekstrosa 5% dan 25% dengan pH 3,5 dan 6,5.

Metode *Factorial Design* merupakan salah satu metode untuk optimasi proses atau formula. Gupte (2003) telah menggunakan metode tersebut untuk mengoptimasi konsentrasi dekstrosa dan suhu sterilisasi infus intravena. Berdasarkan latar belakang tersebut maka peneliti ingin mencari formula yang optimum dari konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan yang memberikan respons terbaik pada infus intravena dekstrosa dilihat dari absorbansi 5-HMF dan intensitas warna menggunakan metode optimasi *Factorial Design*. Metode *Factorial Design* digunakan dalam penelitian ini karena komponen percobaan yaitu konsentrasi dan pH sediaan tidak dapat bercampur secara fisik, selain itu juga dapat diketahui pengaruh masing-masing komponen konsentrasi dan pH sediaan, interaksi keduanya, serta konsentrasi dan pH yang optimum terhadap parameter dalam optimasi pembuatan sediaan infus intravena dekstrosa yaitu absorbansi 5-HMF dan intensitas warna.

## **METODE PENELITIAN**

### **Obyek Penelitian**

Obyek yang digunakan dalam penelitian ini adalah infus intravena dekstrosa dengan konsentrasi terendah 5% dan konsentrasi tertinggi 25%, dengan pH 3,5 dan 6,5 yang telah disterilisasi pada suhu 115°C selama 20 menit.

### **Variabel Penelitian**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi dekstrosa (5% dan 25%) serta pH sediaan (3,5 dan 6,5). Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kejernihan, sterilitas, intensitas warna, dan absorbansi 5-HMF yang terbentuk dalam sediaan infus intravena dekstrosa. Variabel terkontrol yang harus dikendalikan adalah suhu sterilisasi (115°C) dan waktu sterilisasi (20 menit).

### **Bahan**

Semua bahan yang digunakan untuk pembuatan infus intravena adalah *Pharmaceutical grade* yaitu dekstrosa monohidrat, air untuk injeksi (Ikapfarmindo Putramas), kalium dihidrogen fosfat p.a., kalium biftalat p.a., natrium hidroksida p.a.,

asam hidroklorida, *Thioglycolate Medium*, *Soybean Casein Digest medium*, *Nutrient agar*, *Saboraud 4% dekstrose agar*, etanol, suspensi *Bacillus subtilis* dan *Candida albicans*, natrium tartrat, natrium sitrat, natrium karbonat, cuprum sulfat, cuprum asetat, asam asetat, tepol 1%, dan akuadestilata.

**Alat**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Spektrofotometer UV mini 1240*, *pH meter* (Hanna), neraca analitik, *Laminar Air Flow cabinet*, oven *WTC binder*, inkubator *WTC binder*, otoklaf, alumunium foil, kertas parkamen, dan alat-alat gelas.

**Prosedur Kerja**

Formula sediaan infus intravena dekstrosa

**Tabel 1. Data penimbangan bahan masing-masing formula**

Bahan	F I	F II	F III	F IV
Dekstrosa	2,755 g	13,775 g	2,755 g	13,775 g
Larutan dapar	Dapar asam ftalat 10 ml	Dapar asam ftalat 10 ml	Dapar fosfat 10 ml	Dapar fosfat 10 ml
Air untuk injeksi	Sampai 50 ml	Sampai 50 ml	Sampai 50 ml	Sampai 50 ml

**Tabel 2. Rancangan komposisi konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan infus intravena secara *Factorial Design***

Formula	Faktor A (konsentrasi)	Faktor B (pH)	Interaksi AB
I	5% (-1)	3,5 (-1)	(+1)
II	25% (+1)	3,5 (-1)	(-1)
III	5% (-1)	6,5 (+1)	(-1)
IV	25% (+1)	6,5 (+1)	(+1)

**Pembuatan formula**

Dekstrosa monohidrat ditimbang sejumlah yang diperlukan. Dekstrosa ditambah dengan dapar asam ftalat untuk sediaan dengan pH 3,5 dan dapar fosfat untuk sediaan dengan pH 6,5. Penambahan dapar tersebut masing-masing 10 ml kemudian ditambahkan air untuk injeksi sampai 50 ml, diaduk hingga homogen dan dicek kesesuaian pH pada pH 3,5 dan 6,5. Larutan disaring sebanyak 2 kali yaitu dengan kertas saring dan kertas *Whatman*, dimasukkan ke dalam wadah. Sediaan disterilkan pada suhu 115°C selama 20 menit menggunakan otoklaf (berdasarkan *Factorial Design*). Uji kejernihan, pengamatan intensitas warna, uji sterilitas, dan penetapan absorbansi 5-HMF dilakukan setelah proses sterilisasi.

#### Analisis Data

Formula optimum diperoleh dengan membandingkan hasil teoretis dan hasil percobaan yang diperoleh dari perhitungan dengan menggunakan *Design-Expert* 8.0. Hasil teoretis dan hasil percobaan dianalisis dengan uji t dengan taraf kepercayaan 95%.

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian sediaan yang dilakukan pada penelitian ini meliputi uji kejernihan, uji sterilitas, penetapan absorbansi 5-HMF, dan uji pengamatan intensitas warna.

##### Uji Kejernihan

Hasil uji kejernihan sediaan infus intravena dekstrosa dari formula yang dioptimasi menunjukkan bahwa terdapat 3 sediaan yang mengandung partikel berbentuk seperti benang, sehingga kemungkinan berasal dari serat-serat kertas saring Whatman yang digunakan dalam proses formulasi.

##### Uji Sterilitas

Data hasil uji sterilitas sediaan infus intravena dekstrosa menunjukkan bahwa terdapat sediaan yang tidak steril yaitu pada formula III replikasi kedua (konsentrasi 5%, pH 6,5) pada *soybean casein digest medium* sedangkan pada media *tioglikolat cair* menunjukkan hasil yang negatif (steril). Sampel mengalami kekeruhan pada hari ke-5 inkubasi, kekeruhan yang muncul sebelum hari ke-14 inkubasi tersebut kemungkinan disebabkan karena adanya kontaminasi dari luar seperti botol serta alat-alat lain yang digunakan kurang steril. Kekeruhan dapat dilihat berdasarkan kontrol positif.

##### Absorbansi 5-HMF

Berdasarkan data penetapan absorbansi 5-HMF, diperoleh persamaan matematis *Factorial Design* sebagai berikut :

$$Y = 0,13 - 0,057X_a + 0,040X_b - 0,062X_aX_b$$

Keterangan Y = respons terukur (absorbansi 5-HMF)

X<sub>a</sub> = level konsentrasi (-1 dan +1)

X<sub>b</sub> = level pH (-1 dan +1)

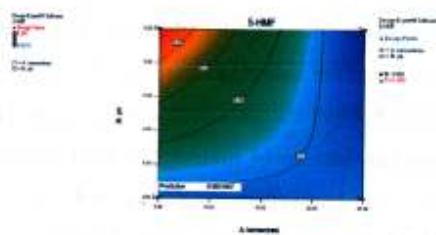
Berdasarkan nilai koefisien dalam persamaan menunjukkan bahwa faktor pH (+0,040) meningkatkan absorbansi 5-HMF sedangkan faktor konsentrasi (-0,057) dan interaksi kedua komponen (-0,062) menurunkan absorbansi 5-HMF.



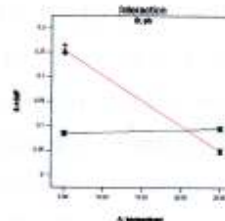
**Tabel 3. Hubungan konsentrasi dekstrosa (faktor A) dan pH sediaan (faktor B) terhadap absorbansi 5-HMF sediaan infus intravena dekstrosa pada suhu 115<sup>o</sup>C selama 20 menit.**

Formula	Faktor A Konsentrasi (%)	Faktor B pH	Respons Absorbansi 5-HMF*)
I	5	3,5	0,0852
II	25	3,5	0,0957
III	5	6,5	0,2530
IV	25	6,5	0,0500

Tabel 3 menjelaskan bahwa formula IV mengalami penurunan absorbansi 5-HMF, hal tersebut dikarenakan 5-HMF dalam sediaan sudah berubah menjadi senyawa asam sehingga menyebabkan konsentrasi 5-HMF menjadi sedikit dan absorbansinya rendah, selain faktor tersebut kemungkinan juga terjadi interaksi secara kimia yang tidak dapat kita ketahui secara langsung, harus melalui uji kimia selanjutnya.



**Gambar 1. Hubungan antara konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan terhadap absorbansi 5-HMF.**



**Gambar 2. Interaksi antara konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan terhadap absorbansi 5-HMF.**

Gambar 1 menunjukkan bahwa pH sediaan yang tinggi menyebabkan peningkatan absorbansi 5-HMF, sedangkan konsentrasi dekstrosa yang tinggi menyebabkan penurunan absorbansi 5-HMF. Gambar 2 menunjukkan bahwa pengaruh pH signifikan pada konsentrasi yang tinggi. Hal tersebut ditunjukkan dari interval pH pada konsentrasi tinggi lebih sempit dibandingkan dengan interval pH pada konsentrasi rendah.

### Intensitas Warna

Berdasarkan data pengamatan intensitas warna, diperoleh persamaan *Factorial Design* sebagai berikut:

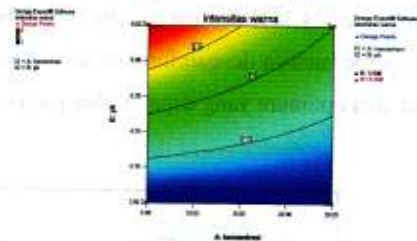
$$Y = 1,75 - 0,25X_a + 0,75X_b - 0,25X_aX_b$$

Keterangan Y = respons terukur (intensitas warna)

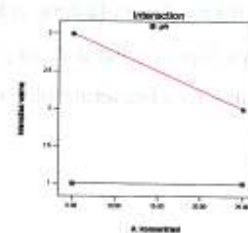
X<sub>a</sub> = level konsentrasi (-1 dan +1)

X<sub>b</sub> = level pH (-1 dan +1)

Berdasarkan persamaan *Factorial Design* tersebut, dapat dilihat bahwa faktor pH (+0,75) meningkatkan intensitas warna sedangkan faktor konsentrasi (-0,25) dan interaksi keduanya (-0,25) menurunkan intensitas warna. ANOVA berdasarkan *Design Expert 8.0* tidak dapat dilakukan terhadap respons intensitas warna karena data intensitas warna merupakan data non parametrik (berdasarkan *score*).



Gambar 3. Hubungan antara konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan terhadap intensitas warna.



Gambar 4. Interaksi antara konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan terhadap intensitas warna.

Gambar 3 menunjukkan bahwa pH sediaan yang tinggi menyebabkan peningkatan absorbansi 5-HMF, sedangkan konsentrasi dekstrosa yang tinggi menyebabkan penurunan absorbansi 5-HMF. Gambar 4 menunjukkan bahwa interaksi antara konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan terhadap intensitas warna tersebut besar.

### Penentuan formula optimum dan verifikasi persamaan

Penentuan formula optimum didapatkan dari respons parameter yang memenuhi persyaratan.

Tabel 4. Point prediction formula optimum berdasarkan *Design Expert 8.0*

A Konsentrasi (%)	B pH	Intensitas warna	Absorbansi 5-HMF
5,00	3,50	1	0,0851667
6,29	3,50	1	0,0858424
16,46	3,50	1	0,0911848
24,38	3,50	1	0,0953412
24,63	3,50	1	0,0954701

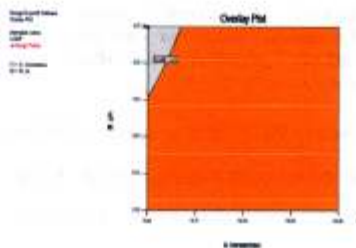
Keterangan :

A : konsentrasi dekstrosa (%)

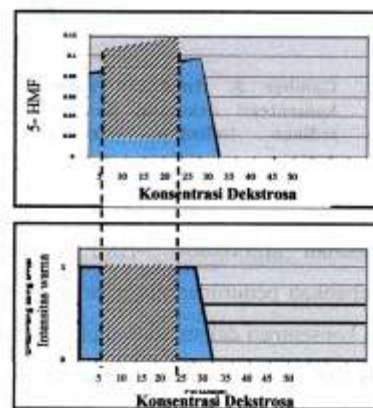
B : pH sediaan

warna merah : formula untuk verifikasi

Tabel 4 menunjukkan bahwa pemilihan formula untuk verifikasi yaitu pada formula dengan konsentrasi 5% dan 24,38%. Formula tersebut dipilih karena memiliki absorbansi yang memenuhi syarat (tidak lebih dari 0,25) dengan intensitas warna bernotasi 1 (tidak berwarna). Formula dengan konsentrasi 5% mempunyai nilai absorbansi yang paling kecil dibandingkan formula yang lain. Formula dengan konsentrasi 5% digunakan sebagai formula verifikasi karena untuk efisiensi kerja, jadi formula tersebut digunakan untuk mengetahui formula optimum sekaligus untuk formula verifikasi. Formula dengan konsentrasi 24,38% digunakan sebagai pembanding agar hasilnya dapat dilihat dengan jelas perbedaannya dengan formula konsentrasi 5%. Kedua formula tersebut termasuk dalam area optimum yang dapat dilihat pada Gambar 5 dan 6.



Gambar 5. Contour plot area optimum infus intravena dekstrosa berdasarkan Design Expert 8.0



Gambar 6. Area optimum sediaan infus intravena dekstrosa

Berdasarkan gambar 5, formula yang memberikan nilai optimum adalah formula yang menghasilkan nilai absorbansi 5-HMF kurang dari 0,25 dan formula tersebut berada pada daerah dengan konsentrasi 5% - 24%. Formula yang optimum



dilambangkan dengan daerah yang berwarna kuning sedangkan pada Gambar 6 yang menunjukkan formula optimum yaitu pada daerah arsir.

Hasil SPSS menunjukkan bahwa hasil percobaan masing-masing parameter uji bila dibandingkan dengan hasil teoretis dari persamaan *Factorial Design* pada kedua formula tidak berbeda secara signifikan. Hal itu menggambarkan bahwa persamaan matematis yang diperoleh adalah valid untuk variabel konsentrasi 5% dan 24% dengan pH 3,5.

#### Simpulan

1. Pengaruh masing-masing komponen dan interaksinya menunjukkan bahwa :
  - a. Pengaruh pH sediaan meningkatkan respons absorbansi 5-HMF dan intensitas warna karena berdasarkan nilai koefisiennya yang tinggi yaitu (+0,040) dan (+0,75).
  - b. Pengaruh konsentrasi dekstrosa menurunkan respons absorbansi 5-HMF dan intensitas warna karena berdasarkan nilai koefisiennya yang rendah yaitu (-0,057) dan (-0,25).
  - c. Pengaruh interaksi kedua komponen menurunkan respons absorbansi 5-HMF dan intensitas warna karena nilai koefisiennya rendah yaitu (-0,062) dan (-0,25).
2. Berdasarkan persamaan teoretis dan percobaan, diperoleh konsentrasi dekstrosa dan pH sediaan yang optimum yaitu konsentrasi 5%, pH 3,5 dengan absorbansi sebesar 0,0855 dengan intensitas warna +1.

#### Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh komposisi penyusun dapar yang berbeda terhadap stabilitas infus intravena dekstrosa.
2. Perlu dilakukan penelitian yang sama, yaitu penentuan respons intensitas warna menggunakan pengukuran secara kuantitatif bukan berdasarkan score.

#### DATAR PUSTAKA

- Ansel, H. C., Popovich, N. G., dan Allen, L. V. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hongkong, Sidney, Tokyo : Lippincot Williams & Wilkins
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistics*. 3<sup>rd</sup> Ed. New York : Marcel Dekker Inc
- Gupte, M. dan Kulkarni, P. 2003. A Study of Dextrose Infuse Using Factorial Design. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 78 : 605-610
- Kjellstrand, P., Martinson, E., Wieslander, A., dan Holmquish. 1994. Development of Toxic Degradation Product During Heat Sterilization of Dextrose Fluid for Peritoneal Dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 15 : 26-32

