

IDENTIFIKASI pH OBAT-OBAT YANG DIGUNAKAN DI *PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT (PICU)* UNTUK PENCEGAHAN INKOMPATIBILITAS INTRAVENA

Suci Hanifah

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia
Corresponding author. Email: suci.hanifah@uii.ac.id

Abstract Patients paediatric intensive care unit (PICU) may get a lot of medication through one parenteral system, in which provoke incompatibility. The different pH between two or more medication solution causes precipitation that will occur shortly in y-site. Thus, identification of pH is paramount to develop a protocol for incompatibility prevention. This research aims to investigate common of medication in PICU. The data of pH will guide the proper venous access of each medication. The common intravenous drugs used in PICU had been collected from documentation of pharmacy during 2013. The pH of the ready use-medication (after reconstitution or dilution) were measured using a pH meter. Identification on more than 40 medications shows the value of pH in a range of 3-11,3. Identification on 40 medications shows the pH of those are mostly acid for cardiotoxic and anticholinergic. Meanwhile, most intravenous in which delivered using a bolus or intermittent such as ampicillin, asiklovir, fenitoin has pH of extreme base. To minimize incompatibility, three venous routes should be set up separately; acid-routes, base-route, and specific routes. Specific route is needed to flow hyperosmolar fluid such as mannitol and insoluble or slightly soluble as applicable in diazepam.

Keywords : pH, intravenous, pediatric intensive care unit, incompatibility

Intisari Pasien anak-anak di unit perawatan intensif sering mendapatkan banyak obat dalam satu jalur infus. Presipitasi akibat perbedaan pH obat-obat yang bertemu i jalur intravena cenderung terjadi secara cepat sehingga menimbulkan masalah di jalur infus. Oleh karena itu, data pH sangat penting bagi praktisi untuk membuat panduan dalam menentukan jenis jalur yang tepat sehingga inkompatibilitas tidak terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi obat-obat yang sering digunakan di PICU dan mengukur pH dari obat-obat yang umum digunakan di ICU. Data obat dikumpulkan dari dokumen logistic farmasi selama tahun 2013. Keempat puluh obat injeksi yang siap diberikan, diuji nilai pHnya dengan pH meter. Berdasarkan nilai pH yang diperoleh, potensi inkompatibilitas banyak terjadi pada obat-obat pH asam seperti kardiotonik dan antikolinergik dan obat-obat yang memiliki pH tinggi (basa) misalnya misalnya Asiklovir, Ampisilin, Ampi-Sulbaktam, Fenobarbital, Fenitoin, Furosemid, dan Omeprazo. Berdasarkan hasil identifikasi pH masing-masing obat, untuk mencegah inkompatibilitas, sedikitnya diperlukan tiga jalur; jalur obat asam, jalur obat basa, dan jalur khusus. Jalur yang spesifik digunakan untuk cairan yang cenderung tidak bisa melalui jalur asam maupun basa, karena hiperosmolar atau sulit larut misalnya mannitol dan diazepam.

Kata Kunci : pH, intravena, *pediatric intensive care unit*, inkompatibilitas

1. PENDAHULUAN

Prevalensi kejadian inkompatibilitas obat intravena di unit perawatan intensif cukup besar dan 25% nya merupakan kasus yang signifikan dan mengancam jiwa (Taxis, *et al.*, 2004) Hal ini dikarenakan jumlah obat yang digunakan di ICU seringkali lebih banyak dari jumlah jalur atau akses vena yang tersedia dari pasien. Apalagi pada pasien anak-anak, akses vena lebih sulit sehingga kejadian inkompatibilitas obat di ICU anak semakin besar (Kalikstad *et al.*, 2010). Di sisi lain, Berstche menemukan bahwa praktisi di rumah sakit umumnya kurang memiliki informasi yang baik terkait kompatibilitas dan

pencegahannya (Bertsche, *et al.*, 2008). Berdasarkan observasi sebelumnya, rumah sakit di Indonesia belum mempunyai protokol pencegahan inkompatibilitas intravena.

Inkompatibilitas obat intravena (IV) di jalur infus paling sering terjadi karena presipitasi akibat perbedaan pH (Alvarez-Nunez & Yalkowsky, 1999). Selain itu, informasi pH juga penting untuk menentukan jenis pelarut yang kompatibel. Sayangnya, informasi mengenai pH obat IV jarang sekali ditemukan di kemasan maupun brosur obat yang beredar di Indonesia. Data pH di literatur terkadang berbeda dengan pH obat yang riil digunakan di rumah sakit, karena perbedaan formulasi. Selain itu, informasi pH yang beredar di literatur atau internet seringkali tidak cukup tepat untuk digunakan sebagai dasar, mengingat formulasi obat di Indonesia, pada umumnya mengkombinasikan formula yang dilakukan di perusahaan farmasi eropa maupun amerika. Pemberian obat-obat intravena umumnya juga mengalami modifikasi berupa pelarutan atau rekonstitusi dengan pelarut tertentu yang menyebabkan pH larutan menjadi berubah. Oleh karena itu, salah satu upaya untuk mencegah terjadinya inkompatibilitas obat adalah dengan membuat protokol atau kode pH untuk setiap obat intravena dan jalurnya sehingga pemberian obat asam dengan obat basa terpisah (Kahmann, *et al.*, 2003). Panduan pencegahan inkompatibilitas obat berdasarkan pH terbukti efektif mencegah kejadian inkompatibilitas obat pada pasien (Mühlebach, 2007).

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan obat-obat intravena apa sajakah yang sering digunakan di PICU? bagaimana pH obat-obat intravena yang siap diberikan di PICU? bagaimana pengaturan jalur pemberiannya untuk menghindari terjadinya inkompatibilitas akibat pH?

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan di PICU salah satu RS pendidikan di Yogyakarta. Penelitian dilakukan beberapa tahap yaitu observasi, uji laboratorium, dan penyusunan protocol.

a. Evaluasi Penggunaan Obat Intravena di PICU RS Sardjito.

Data diambil dari bagian logistik farmasi yang menggambarkan penggunaan obat di PICU RS selama 2013.

b. Identifikasi pH

Obat-obat yang sering digunakan di PICU diuji pHnya di laboratorium. Pengukuran pH menggunakan alat pH meter, Mettler Toledo 1120/1120-X (Urdorf, Switserland). Untuk obat-obat yang perlu rekonstitusi atau pelarutan, sampel obat diambil setelah dilarutkan dengan pelarut. Nilai pH yang ditampilkan adalah rata-rata nilai pH dari tiga kali replikasi.

c. Penyusunan protokol pencegahan inkompatibilitas berdasarkan pH

Hasil identifikasi pH digunakan untuk membuat protokol pemberian obat berdasarkan pH

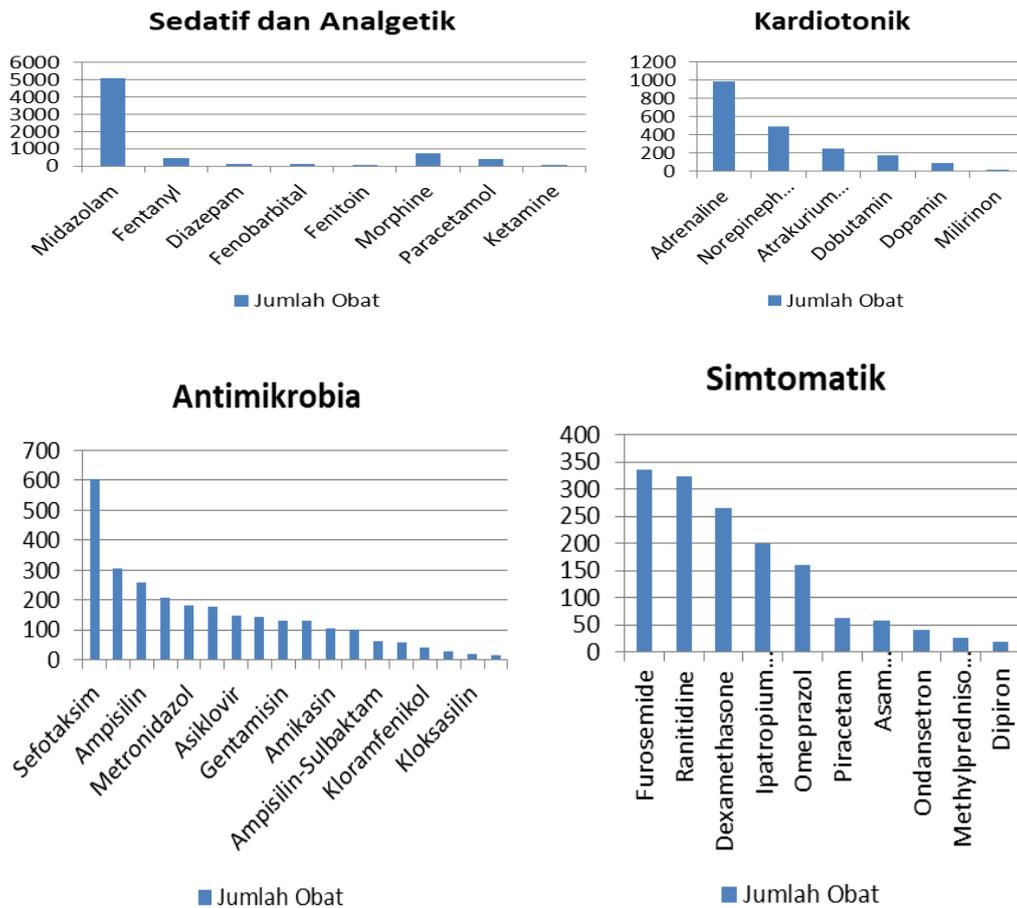
2.2. Analisis Hasil

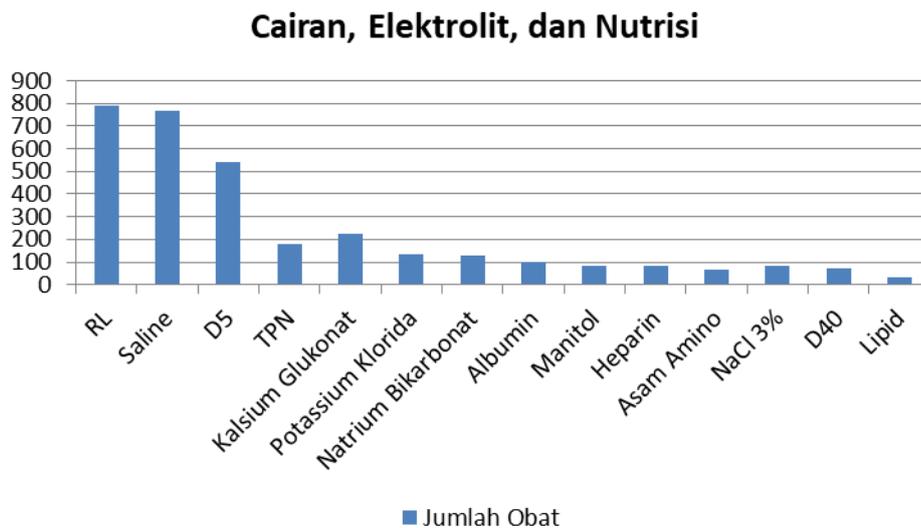
Hasil penelitian ini berupa data kuantitatif penggunaan obat intravena dan data pH. Data penggunaan obat disajikan dalam bentuk diagram batang yang menggambarkan frekuensi penggunaan obat di PICU RS selama tahun 2013. Sementara itu, data pH disajikan dalam bentuk nilai pH rata-rata. Data pH ini kemudian digunakan untuk protokol pemberian obat yang dapat mencegah terjadinya inkompatibilitas.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Profil penggunaan intravena di PICU

Berdasarkan survei penggunaan obat di PICU, diperoleh 92% obat menggunakan rute pemberian intravena, sementara sisanya adalah oral dan jalur lainnya. Di antara 92% obat intravena yang digunakan, 89% diantaranya menggunakan kateter perifer dan 11% diantaranya menggunakan kateter sentral. Adapun profil obat intravena yang digunakan meliputi sedatif, analgetik, kardiotonik, simptomatik, antibiotik, dan cairan elektrolit sebagaimana Gambar 2.





Gambar 1. Profil Jumlah Penggunaan Obat Intravena di PICU RS Sardjito

Berdasarkan Gambar 1, jumlah obat yang paling banyak digunakan adalah golongan sedatif terutama midazolam, diikuti dengan obat-obat kardiotonik, dan cairan/elektrolit. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian penghilang nyeri berupa analgetik maupun sedatif dapat mempercepat perbaikan kondisi pasien ICU (Cassano-Piche, 2012). Midazolam terbukti memberikan efek sedatif yang sangat kuat sehingga pasien tidak merasakan sakit dan mengalami amnesia sesaat yang dapat kembali normal (Johnson, 2012).

3.2. Identifikasi pH dari obat-obat yang digunakan di PICU

Inkompatibilitas yang terjadi akibat perbedaan pH umumnya memiliki onset yang cepat. Oleh karena itu, ketika dua atau lebih obat intravena yang memiliki pH asam dan basa diberikan dalam satu jalur infus, maka presipitasi biasanya akan terjadi di selang infus. Berdasarkan pengukuran di laboratorium, obat-obat intravena akan bertemu di selang selama kurang dari 10 menit di *three way* dan konektor. Dilihat dari onsetnya, pertemuan selama 10 menit di jalur infus memungkinkan terjadinya presipitasi akibat perbedaan pH.

Berdasarkan hasil identifikasi pH, baik menggunakan pH meter maupun data yang ada di brosur obat, obat-obat infus yang digunakan di PICU umumnya memiliki pH asam sementara obat-obat yang diberikan secara bolus paling banyak mempunyai pH basa kecuali golongan antibiotik. Tabel 1 dan Tabel 2 menunjukkan bahwa obat-obat infus terutama kardiotonik dan antikolinergik memiliki pH yang rendah (asam), sementara obat-obat yang diberikan secara bolus umumnya memiliki pH yang tinggi (netral sampai basa). Obat-obat infus yang asam biasanya tepat diberikan pelarut glukosa 5% yang memiliki range pH 4-5. Sementara obat-obat yang basa lebih kompatibel dengan NaCl dengan nilai pH 7. Pelarut glukosa dan NaCl ini lebih kompatibel dengan obat-obat injeksi karena memiliki kapasitas buffer yang rendah, sehingga cenderung tidak merubah pH awal obat (Stranz & Kastango, 2002). Sementara itu, cairan seperti ringer laktat hampir tidak pernah digunakan sebagai pelarut karena memiliki kapasitas buffer yang tinggi.

Tabel 1. Jalur Infus Obat-obat Asam

| Golongan Obat | Jalur Infus Asam | Pelarut | pH |
|-------------------------|-------------------------|------------------|-----------|
| Pelarut | Dekstrosa 5% | Tidak ada | 4,5 |
| | Dekstrosa 10% | Tidak ada | 4,4 |
| | NaCl | Tidak ada | 7 |
| | Natrium Bikarbonat | Tidak ada | 8,3 |
| Kardiotonik | Epinefrin | Dekstrosa 5% | 4,3 |
| | Norepinefrin | Dekstrosa 5% | 4,2 |
| | Dobutamin | Dekstrosa 5% | 3 |
| | Dopamin | Dekstrosa 5% | 3,3 |
| | Milirinon | Dekstrosa 5% | 3,6 |
| Antikolinergik | Atrakurium Bromida | Dekstrosa 5% | 3,5 |
| | Ipatropium Bromida | Dekstrosa 5% | 3,6 |
| Diuretik | Furosemid | NaCl | 8,9 |
| Obat Pencernaan | Ranitidin | Tidak ada | 6,8 |
| | Ondansetron | Tidak ada | 4,5 |
| | Omeprazol | Tidak ada | 9,7 |
| Antibiotik | Amikasin | Aqua pro injeksi | 4 |
| | Flukonazol | Tidak ada | 6,5 |
| | Vankomisin | Aqua pro injeksi | 3,4 |
| | Sefotaksim | Aqua pro injeksi | 5,2 |
| | Seftazidin | Aqua pro injeksi | 6,5 |
| | Seftriakson | Aqua pro injeksi | 6,5 |
| | Sefepim | Aqua pro injeksi | 5 |
| | Kloksasilin | Tidak ada | 6 |
| | Metronidazol | Tidak ada | 5,1 |
| | Gentamisin | Tidak ada | 5,4 |
| | Siprofloksasin | Tidak ada | 3,5 |
| | Kloksasilin | Tidak ada | 6 |
| | Micafungin | Tidak ada | 6 |
| | Ampisilin | Aqua pro injeksi | 8,9 |
| | Ampisilin-sulbaktam | Tidak ada | 9 |
| Imipenem | Aqua pro injeksi | 7,5 | |
| Meropenem | Aqua pro injeksi | 7,8 | |
| Antiviral | Asiklovir | Aqua pro injeksi | 11 |
| Analgetik-antiinflamasi | Metilprednisolon | Aqua pro injeksi | 7,9 |
| | Deksametason | Tidak ada | 8,7 |

| Golongan Obat | Jalur Infus Asam | Pelarut | pH |
|---------------------|------------------|------------------|------|
| Sedatif | Dipiron | Tidak ada | 7,2 |
| | Ketorolak | Tidak ada | 7,5 |
| | Midazolam | Dekstrosa 5% | 3,4 |
| | Fentanyl | NaCl | 4,8 |
| | Ketamin | NaCl | 4,5 |
| | Fenitoin | Aqua pro injeksi | 11,3 |
| Analgetik non opiat | Fenobarbital | Aqua pro injeksi | 9,9 |
| | Parasetamol | Tidak ada | 5,9 |

Mengingat obat yang diberikan dengan cabang *three way* masih bisa bertemu di konektor sepanjang 10 cm, maka pencegahan inkompatibilitas menjadi penting. Upaya yang bisa dilakukan adalah dengan memberikan obat-obat infus sesuai jalur pH. Pemberian obat bolus sebenarnya masih bisa dihindari tidak bertemu dengan obat infus, dengan system on-off dan flushing. Sistem ini, mengharuskan pemberian obat bolus dengan urutan sebagai berikut; mematikan kran 3-way, mem-*flush*, memberikan obat bolus, mem-*flush* kembali, dan menghidupkan 3-way. Sistem on-off ini bisa menghindarkan dari kejadian inkompatibilitas infus-bolus di konektor, namun mungkin berpengaruh pada variasi kadar obat infus selama periode on-off (Weiss, 2000).

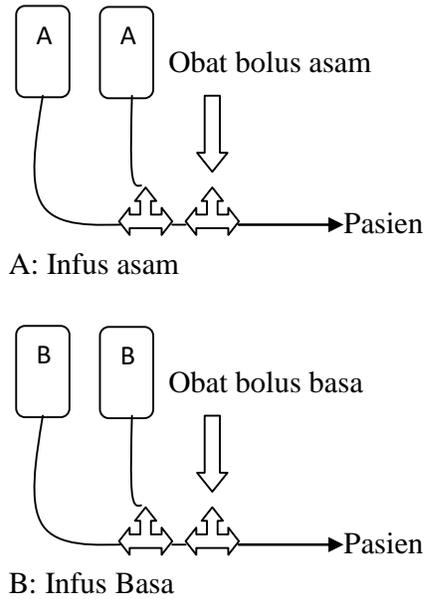
Berdasarkan pertimbangan di atas, maka obat dengan pH asam seharusnya dipisah jalur dengan obat yang memiliki pH basa. Oleh karena itu, dengan asumsi ketersediaan minimal tiga jalur intravena perlu disusun tabel pemberian obat intravena yaitu jalur infus asam, jalur infus basa, dan jalur khusus yang bisa digunakan untuk cairan-cairan hyperosmolar dan obat dengan kelarutan rendah. Adapun yang termasuk cairan hyperosmolar adalah nutrisi parenteral, manitol, dekstrosa 40%, dan albumin. Sementara itu, obat-obat yang sukar larut sehingga sangat mudah mengalami presipitasi adalah fenitoin dan diazepam. Berdasarkan pertimbangan di atas, maka disusunlah tabel jalur pemberian obat berdasarkan pH sebagaimana Tabel 2.

Tabel 2. Rekomendasi Jalur Obat-obat sesuai dengan pH

| Jalur Infus Asam | Jalur Infus Basa | Jalur khusus |
|--------------------|---------------------|--------------------|
| Glukosa 5% | NaCl | Fenitoin |
| Glukosa 10% | Natrium Bikarbonat | Diazepam |
| Epinefrin | Furosemid | Manitol |
| Norepinefrin | Omeprazol | Nutrisi Parenteral |
| Dobutamin | Flukonazol | Lipid |
| Dopamin | Ampisilin | Albumin |
| Milirinon | Ampisilin-sulbaktam | D40 |
| Atrakurium Bromida | Imipenem | |
| Ipatropium Bromida | Meropenem | |
| Ranitidin | Asiklovir | |
| Ondansetron | Metilprednisolon | |

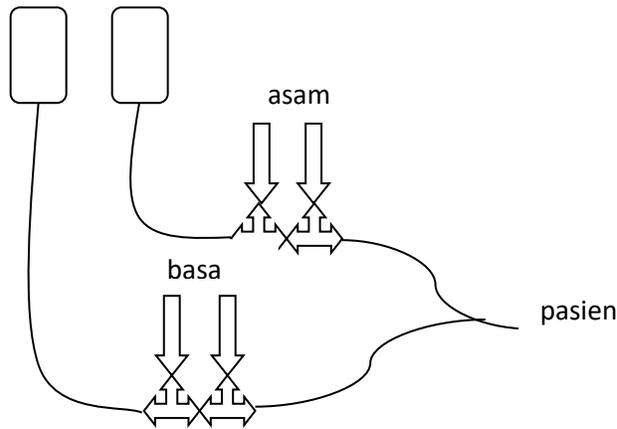
| Jalur Infus Asam | Jalur Infus Basa | Jalur khusus |
|------------------|------------------|--------------|
| Parasetamol | Deksametason | |
| Midazolam | Dipiron | |
| Fentanil | Ketorolak | |
| Ketamin | Fenobarbital | |
| Morfin | | |
| Amikasin | | |
| Flukonazol | | |
| Vankomisin | | |
| Sefotaksim | | |
| Seftazidin | | |
| Seftriakson | | |
| Sefepim | | |
| Kloksasilin | | |
| Metronidazol | | |
| Gentamisin | | |
| Siprofloksasin | | |
| Kloksasilin | | |
| Micafungin | | |

Gambar 2 mencoba mensimulasikan jalur pemberian obat intravena yang didasarkan pH. Implementasi pemilihan jalur untuk pemberian obat pada penggunaan lumen tunggal perifer memerlukan akses vena pasien yang lebih banyak, sebagaimana gambar 2. Untuk mengimplementasikan upaya ini, minimal tersedia dua jalur intravena untuk mencegah terjadinya inkompatibilitas. Satu jalur digunakan untuk obat-obat asam baik yang diberikan secara kontinyu (infus) maupun secara bolus, sedangkan jalur yang lain digunakan untuk obat-obat basa. Karena pasien PICU umumnya membutuhkan 3-4 infus, pada umumnya jalur infus harus dicabangkan.



Gambar 2. Jalur pemberian obat intravena melalui perifer berdasarkan pH

Penggunaan multi-lumen sebenarnya sangat disarankan bagi pasien ICU (Foinard, *et al.*, 2013). Namun karena multilumen diberikan secara sentral, diperlukan ketrampilan khusus sehingga hanya bisa dilakukan oleh dokter yang berpengalaman. Jika jalur multilumen digunakan, maka cukup satu jalur intravena, sebagaimana Gambar 3



Gambar 3. Pemisahan jalur pada penggunaan dua-lumen

Selain itu beberapa obat yang potensial inkompatibel jika dijadikan satu baik di jalur asam maupun basa, jalur intravena tambahan masih diperlukan. Obat-obat ini adalah obat dengan tingkat kelarutan rendah dan mudah presipitasi, yaitu diazepam dan fenitoin.

Pemberian cairan spesifik yang tidak bisa masuk jalur asam atau basa adalah cairan yang hiperosmolar (misalnya glukosa 40%, salin 3%, manitol, intralipid), atau obat-obat yang sulit larut (misalnya diazepam), atau medikasi yang memiliki potensi inkompatibilitas dengan obat cukup tinggi (misalnya asam amino).

Berdasarkan analisis di atas, pencegahan presipitasi melalui sistem jalur pH diharapkan dapat membantu meminimalkan terjadinya inkompatibilitas, meskipun potensi inkompatibilitasnya masih bisa terjadi melalui mekanisme lain. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa sistem kode pH ini efektif mencegah inkompatibilitas. Sistem koding pH ini sederhana dan mudah diikuti, tidak membutuhkan banyak jalur intravena (dibandingkan dengan jalur indikasi), dan dapat disistemkan sejak dari bagian logistic farmasi (Kahmann, et al., 2003; Mühlebach, 2007) Bagian farmasi dapat menandai obat dengan pewarnaan merah (bagi obat asam) dan biru (bagi obat basa). Penandaan warna ini akan memberikan kode bagi perawat untuk memberikannya sesuai jalur. Sistem pengkodean pH ini tidak hanya bisa digunakan pada intravena perifer, tapi juga sangat membantu dalam pemberian intravena multi atau dua lumen; satu lumen untuk asam, dan satu lumen untuk basa. Penggunaan dua lumen ini akan mengurangi jumlah akses vena yang dibutuhkan, sehingga risiko keterbatasan akses vena yang umum terjadi pada anak-anak bisa berkurang.

KESIMPULAN

Lebih dari empat puluh obat yang digunakan di PICU memiliki range pH yang cukup lebar; kardiotonik dan antikolinergik pada umumnya asam dan diberikan secara kontinyu dengan pelarut D5. Sementara obat-obat yang sangat basa pada umumnya diberikan secara bolus kecuali natrium bikarbonat dan furosemid. Untuk mencegah terjadinya inkompatibilitas pada pasien PICU diperlukan minimal tiga jalur IV, yang meliputi jalur asam, jalur basa, dan jalur spesifik untuk cairan-cairan yang hiperosmolar atau sangat mudah presipitasi seperti diazepam dan fenitoin.

DAFTAR PUSTAKA

- Taxis K, Barber N. (2004). Incidence and Severity of Intravenous Drug Errors in a German Hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 59(11):815-17
- Kalikstad B, Skjerdal Ås, Hansen TWR. (2010). Compatibility of Drug Infusions in the NICU. *Archives of Disease in Childhood*. 95(9):745-48
- Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, et al. (2008). Prevention of Intravenous Drug Incompatibilities in an Intensive Care Unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 65(19):1834-40
- Alvarez-Nunez F, Yalkowsky S. Buffer Capacity and Precipitation Control of pH Solubilized Phenytoin Formulations. (1999). *International Journal of Pharmaceutics*. 185(1):45-49
- Kahmann IV, Bürki R, Denzler U, et al. (2003). Inkompatibilitätsreaktionen Auf Der Intensivstation. *Der Anaesthesist*. 52(5):409-12
- Mühlebach S. (2007). Incompatibility Reactions in IV Drug Therapy: Preventable Medication Errors. 12th EAHP congress. Bordeaux

- Cassano-Piche A, Fan M, Sabovitch S, et al. (2012). Multiple Intravenous Infusions Phase 1b: Practice and Training Scan. Ontario Health Technology Assessment Series. 12(16):1.
- Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM. (2012). Sedation and Analgesia in Critically Ill Children. AACN advanced critical care. 23(4):415-34
- Stranz M, Kastango E. (2002). A Review of the pH and Osmolarity. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 6(3):216-20
- Weiss M, Bänziger O, Neff T, et al. (2000). Influence of Infusion Line Compliance on Drug Delivery Rate during Acute Line Loop Formation. Intensive Care Medicine. 26(6):776-79.
- Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, et al. (2013). The Impact of Multilumen Infusion Devices on the Occurrence of Known Physical Drug Incompatibility: a Controlled in Vitro Study. Anesthesia & Analgesia. 116(1):101-06