

PENGARUH SUHU PENYIMPANAN KOMBINASI AMOKSISILIN DAN ASAM KLAVALANAT DALAM SEDIAAN DRY SIRUP TERHADAP DAYA HAMBAT BAKTERI

Staphylococcus aureus

Bertha Tiara Handayani

Prodi farmasi, Plotekkes Kemenkes Palembang
E-mail: berthatiara82@gmail.com

ABSTRAK

Sediaan dry sirup kombinasi amoksisin dan asam klavulanat merupakan obat pilihan pertama untuk pengobatan penyakit infeksi seperti pneumonia. Sediaan dry sirup kombinasi amoksisin dan asam klavulanat merupakan sediaan antibiotik yang perlu disuspensikan terlebih dahulu sebelum digunakan. Suhu penyimpanan dan stabilitas zat aktif didalam sediaan sangatlah penting karena dengan adanya penambahan air didalam sediaan suspensi kombinasi amoksisin dan asam klavulanat akan mempengaruhi degradasi kimiawi, fisik dan mikrobiologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur adanya pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup yang telah disuspensikan terhadap daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus*. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental karena adanya perlakuan terhadap sediaan antibiotik kombinasi amoksisin dan asam klavulanat yang dipengaruhi oleh suhu penyimpanan terhadap aktivitas antibakteri. Berdasarkan hasil pengukuran diameter daya hambat pada antibiotik suspensi kombinasi amoksisin dan asam klavulanat pada penyimpanan hari ke-7 semua sampel suspensi dry sirup mengalami penurunan. Penurunan diameter zona hambat tertinggi terjadi pada sampel suspensi dry sirup generik yang disimpan pada suhu kamar. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa adanya pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup terhadap daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus* dengan adanya penurunan daya hambat di akhir penyimpanan.

Dry sirup, kombinasi amoksisin dan asam klavulanat, daya hambat antibakteri, dan *Staphylococcus aureus*.

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan yang utama di Indonesia. Peranan dalam menentukan tingkat kesehatan masyarakat cukup besar karena sampai saat ini penyakit infeksi masih termasuk ke dalam salah satu penyebab tingginya angka kesakitan dan angka kematian di Indonesia. Hasil pemetaan penyakit menular yang dilakukan di Indonesia, dinyatakan bahwa terjadi kecenderungan peningkatan periode prevalensi pneumonia semua umur

dari tahun 2007 hingga tahun 2013 (Riskeidas, 2013).

Pneumonia merupakan penyebab dari 15% kematian balita, yaitu diperkirakan sebanyak 922.000 balita di tahun 2015. Pneumonia adalah infeksi akut yang mengenai jaringan paru-paru (alveoli) yang dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti virus, jamur dan bakteri. Gejala penyakit pneumonia yaitu menggigil, demam, sakit kepala, batuk, mengeluarkan dahak, dan sesak napas. Pneumonia yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* pilihan obat

utamanya yaitu kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat (Tjay dan Rahardja, 2015). Amoksisilin merupakan analog dari ampicilin yang dianggap sebagai antibiotik spectrum luas karena antibiotik amoksisilin dapat mengobati infeksi yang disebabkan oleh berbagai bakteri baik gram positif maupun negatif. Beberapa penyakit umum yang sering diobati dengan amoksisilin meliputi; radang tenggorokan, infeksi telinga, sinusitis, bakteri pneumonia, bronkitis, radang amandel, infeksi saluran kemih, dan penyakit lyme (Frynkewicz, 2013).

Dalam mengurangi terjadinya resistensi antibiotik amoksisilin, amoksisilin dikombinasikan dengan asam klavulanat. Amoksisilin dan asam klavulanat merupakan kombinasi dari β -laktam dengan inhibitor β -laktamase yang mengembalikan potensi amoksisilin melawan bakteri yang memproduksi β -laktamase seperti bakteri *Staphylococcus aureus*, *E.Coli*, *K. Pneumonia*, *Enterobacter* *H* (Alburyhi, 2013).

Mengetahui kadar antibiotik pada suatu sediaan termasuk dalam faktor-faktor yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotik. Sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotik secara tepat. Agar dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakterisida ataupun bakteriostatik. Semakin tinggi kadar antibiotik, semakin banyak tempat ikatannya pada sel bakteri (PERMENKES, 2011). Sediaan amoksisilin yang beredar berupa tablet dan suspensi. Pada sediaan suspensi yang mengandung air dapat

memungkinkan terjadinya hidrolisis. Hal ini menyebabkan amoksisilin dibuat dalam bentuk sediaan sirup kering yang bertujuan untuk menjaga stabilitas zat aktif pada masa penyimpanan. Perubahan stabilitas zat aktif dengan adanya penurunan kadar dapat memproyeksikan kepada resistensi antibiotik (Talogo, 2014). Temperatur sangat mempengaruhi degradasi kimiawi, fisik, dan mikrobiologi. Keterangan bahwa sediaan disimpan dilemari es atau suhu kamar pada etiket menunjukkan bahwa temperatur penyimpanan sediaan juga mempengaruhi stabilitas zat aktif. Suspensi amoksisilin – asam klavulanat sangat stabil pada suhu dibawah 10°C dalam jangka waktu 7 hari. Dan kedua zat aktif ini tidak stabil pada suhu lebih dari 30°C (Owusu, 2011).

Berdasarkan penelitian Talogo (2014), tentang pengaruh waktu dan temperatur penyimpanan terhadap tingkat degradasi kadar amoksisilin dalam sediaan suspensi amoksisilin – asam klavulanat dihasilkan bahwa persentase kadar amoksisilin yang disimpan di suhu kamar pada hari ke-0 mencapai 95,42% dan pada hari ke-7 mencapai 41,43%. Serta persentase kadar amoksisilin yang disimpan di suhu dingin pada hari ke-0 mencapai 99,72% dan pada hari ke-7 mencapai 88,85%. Berdasarkan penelitian Talogo juga disarankan bahwa diperlukannya pengujian antimikroba terhadap suspensi amoksisilin – asam klavulanat.

Sehubungan dengan latar tersebut maka peneliti telah melakukan penelitian “pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat

dalam sediaan dry sirup terhadap daya hambat bakteri *staphylococcus aureus* ". Suhu terbagi menjadi dua yaitu suhu dingin (2-8°C) dan suhu kamar (15-30°C). Rentang suhu yang dipilih peneliti dibedakan dengan penelitian sebelumnya karena peneliti mengikuti acuan Farmakope Indonesia Edisi ke- IV. Selanjutnya disimpan selama tujuh hari dan dilakukan pengukuran daya hambat bakteri pada hari ke 0, 3, 5, dan 7.

METODE PENELITIAN

Cara Pengumpulan Data

1. Persiapan Sampel

Sampel yang telah dibeli kemudian di suspensikan dengan aquadest. Setelah sampel disuspensikan, sampel terbagi menjadi dua cara persiapan yaitu sampel yang belum mengalami penyimpanan (hari ke-0) dan sampel yang telah mengalami penyimpanan (hari ke-3, ke-5, dan ke-7). Saat akan dilakukan pengujian daya hambat, ambil sampel sebanyak 5ml kemudian dimasukkan ke dalam vial yang sudah disterilkan dan sudah diberi penandaan mengenai suhu dan hari sehingga sampel siap untuk diuji di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Kota Palembang.

2. Prosedur Kerja

Sediaan dry sirup yang mengandung antibiotik kombinasi amoksikilin dan asam klavulanat digunakan sebagai sampel. Sediaan dry sirup dibeli dengan merek generik dan merek dagang dalam satu apotek. Kemudian dry sirup di suspensikan terlebih dahulu dengan aquadest. Suspensi tersebut disimpan menjadi dua kelompok suhu yaitu

suhu dingin (2-8°C) dan suhu kamar (15-30°C). Pengukuran diameter zona hambat dimulai hari ke-0 sebelum dilakukan penyimpanan. Setelah itu dilakukan penyimpanan selama tujuh hari. Selama penyimpanan obat, pada hari ke 3, hari ke 5, dan hari ke 7 dilakukan pengukuran diameter zona hambat.

3. Sterilisasi Alat

Alat-alat yang akan disterilkan terlebih dahulu dicuci bersih dan dikeringkan. Untuk alat berbahan kaca atau gelas seperti tabung reaksi, gelas ukur dan pipet tetes disterilkan dalam *Dry Heat Oven* pada suhu 160°C selama 2 jam. Alat logam seperti jarum ose dan pinset di *flamebeer* dengan menggunakan lampu spiritus. Aquadest, medium, dan kertas cakram disterilkan dengan autoclave pada suhu 121°C selama 15 menit sebelum digunakan.

4. Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Antibiotik Dry sirup

a. Penyiapan cakram

Cakram disediakan dengan cara membeli kertas cakram yang siap pakai, kemudian kertas cakram disterilkan dahulu dalam autoclave pada suhu 121°C selama 2 jam sebelum digunakan.

b. Pembuatan *Media Hinton Agar* (MHA)

Menurut Snyder dan Atlas (2006), pembuatan *Media Mueller Hinton Agar* adalah sebagai berikut : Bahan-bahan media *Mueller Hinton Agar* (MHA) yang terdiri dari *beef infusion* 300 gr, bacio amino acid (kasein hidrolisat) 17,5 gr, starch 1,5 gr, dan bacio agar 17 gr dilarutkan dalam 1 liter aquadest. Lalu ukur pH sampai 7,4. Kemudian disterilkan

dalam autoclave selama 15 menit pada suhu 121°C. Masukkan ke dalam cawan petri steril dengan ketebalan 3-2mm. Kemudian sterilkan kembali dalam autoclave.

c. Pembuatan suspensi *Staphylococcus aureus*

Ambil media ± 150 ml dari Media *Mueller Hinton Agar* (MHA) yang telah dibuat dan dipanaskan pada suhu 37-40°C, kemudian ditambahkan biakan murni bakteri sebanyak 3-5 koloni ke dalam media.

d. Pengukuran Diameter Zona Hambat

Media *Mueller Hinton Agar* (MHA) dituangkan ke dalam cawan petri masing-masing 10 ml dan biarkan hingga memadat sebagai lapisan dasar. Kemudian ambil suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, terehkan pada permukaan media *Mueller Hinton Agar* (MHA) secara merata dan biarkan mengering. Masing-masing kertas cakram dicelupkan ke dalam masing-masing sediaan antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang telah disuspensikan. Masing-masing cakram dimasukkan ke media yang ada bakterinya. Kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Setelah diinkubasi lakukan pengamatan dan pengukuran terhadap zona hambat dengan menggunakan jangka sorong.

5. Cara pengolahan data dan analisis data

Data yang diolah pada penelitian ini adalah hasil pengukuran diameter zona hambat sediaan dry sirup antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang telah disuspensikan yang dipengaruhi suhu penyimpanan

dengan membandingkan efektivitas sebelum dan sesudah dilakukan penyimpanan serta membandingkan efektifitas sediaan dry sirup dengan merek dagang yang berbeda. Percobaan ini dilakukan dengan 3 kali ulangan dan data tersebut disajikan dalam bentuk tabel. Data yang akan diperoleh dari hasil penelitian diuji *independent sample t-test* menggunakan aplikasi analisis statistik, kemudian dilanjutkan perhitungan AUC (Area Under Curve).

HASIL

Hasil penelitian tentang pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang pertama yaitu hasil data sampel dari kemasan obat sebagai berikut:

1. Data sampel dari kemasan obat

Sampel	Banyak Sampel	Komposisi	No Registrasi BPOM	Exp. Date	Apotek
Generik	P1	Amoxicilin trihydrat setara dengan Amoxicilin 125mg Potassium clavulanate setara dengan clavulanic acid 31,25mg	GKL 1605052138B1	SEP 2019	Kenton Medika
	P2				
	P3				
Dagang	P1	Amoxicilin trihydrat setara dengan Amoxicilin 125mg Potassium clavulanate setara dengan clavulanic acid 31,25mg	DKL 9322214638A1	DES 2019	Kenton Medika
	P2				
	P3				

Hasil penelitian diameter zona hambat antibiotik amoksisilin dan asam klavulanat sediaan dry sirup yang telah di suspensikan sebelum dan sesudah disimpan selama 7 hari pada suhu dingin dan suhu kamar.

Tabel 2. Hasil pengukuran diameter zona hambat

No	Hari ke-	Bahan Uji	Diameter Zona Hambat (mm)		Diameter Zona Hambat (mm)		Diameter Zona Hambat (mm)	
			P1		P2		P3	
			Suhu Dingin (2-8°C)	Suhu Kamar (15-30°C)	Suhu Dingin (2-8°C)	Suhu Kamar (15-30°C)	Suhu Dingin (2-8°C)	Suhu Kamar (15-30°C)
1	0	Sampel A	48	50	49	50	48	48
		Sampel B	50	50	50	50	52	49
		Kontrol Negatif	0	0	0	0	0	0
2	3	Sampel A	48	46	49	47	48	46
		Sampel B	48	46	48	48	50	47
3	5	Sampel A	45	42	45	43	45	43
		Sampel B	45	44	45	44	45	44
4	7	Sampel A	44	42	45	40	45	43
		Sampel B	45	44	45	43	45	44

Keterangan:

Sampel A: generik Sampel B: dagang Kontrol positif : Sampel hari ke-0
P1: pengulangan pertama P3: pengulangan ketiga Kontrol negatif : Aquadest
P2: pengulangan kedua

Kemudian hasil uji normalitas data perbedaan suhu dingin dengan suhu kamar dry sirup generik, perbedaan suhu dingin dan suhu kamar dry sirup merek dagang dan perbedaan daya hambat antibakteri antara dry sirup generik dengan dry sirup merek dagang dilakukan untuk menentukan apakah data yang diperoleh berdistribusi normal atau tidak. Uji normalitas terhadap suhu dingin dan suhu kamar dry sirup generik maupun dry sirup merek dagang, dan uji normalitas perbedaan daya hambat antibakteri dry sirup generik dengan merek dagang tersebut dilihat pada kolom *Shapiro-Wilk* dengan menggunakan program *SPSS 23* dengan taraf signifikansi 0,05. Setelah dilakukan pengolahan data, tampilan output dapat dilihat pada tabel 3, tabel 4 dan tabel 5.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas Perbandingan Suhu Dingin (2-8°C) dan Suhu Kamar (15-30°C) Dry Sirup Generik

	Test of Normality			Keterangan Data
	Statistic	df	Sig.	
Daya hambat	.955	24	.338	Berdistribusi Normal

Tabel 4. Hasil Uji Normalitas Perbandingan Suhu Dingin (2-8°C) dan Suhu Kamar (15-30°C) Dry Sirup Merek Dagang

	Test of Normality			Keterangan Data
	Statistic	df	Sig.	
Daya hambat	.934	24	.122	Berdistribusi Normal

Tabel 5. Hasil Uji Normalitas Perbandingan Dry Sirup Generik dengan Dry Sirup Merek Dagang

	Test of Normality			Keterangan Data
	Statistic	df	Sig.	
Daya hambat	.956	48	.069	Berdistribusi Normal

Setelah dilakukan uji normalitas pada penelitian ini maka dilanjutkan untuk melakukan uji perbedaan. Uji perbedaan pada penelitian ini menggunakan teknik statistik *Independent-Sample T Test* dengan bantuan *SPSS 23*. Hasil uji perbedaan data penelitian ditampilkan sebagai berikut.

Tabel 6. Hasil Uji Perbedaan Independent Sampel T Test Perbandingan Suhu Dingin (2-8°C) dan Suhu Kamar (15-30°C) Dry Sirup Generik

		Leven's Test Equality of Variances	T-Test for Equality of Means	Keterangan perbedaan
		Sig.	Sig. (2-tailed)	
Daya hambat	Equal variances assumed	.023	.163	Perbedaan tidak bermakna
	Equal variances not assumed		.167	

Tabel 7. Hasil Uji Perbedaan Independent Sampel T Test Perbandingan Suhu Dingin (2-8°C) dan Suhu Kamar (15-30°C) Dry Sirup Merek Dagang

		Leven's Test Equality of Variances	T-Test for Equality of Means	Keterangan perbedaan
		Sig.	Sig. (2-tailed)	
Daya hambat	Equal variances assumed	.874	.256	Perbedaan tidak bermakna
	Equal variances not assumed		.256	

Tabel 8. Hasil Uji Perbedaan Independent Sampel T Test Perbandingan Dry Sirup Generik dengan Dry Sirup Merek Dagang

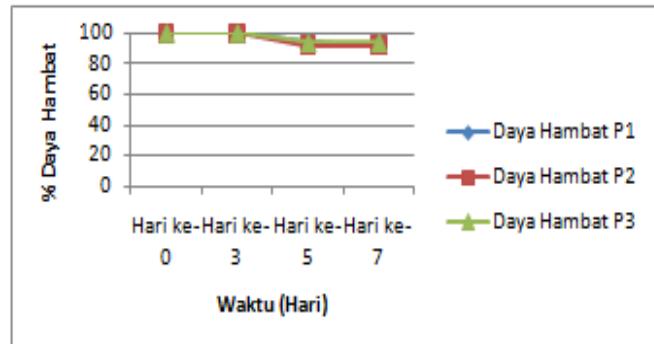
		Leven's Test Equality of Variances	T-Test for Equality of Means	Keterangan perbedaan
		Sig.	Sig. (2-tailed)	
Daya hambat	Equal variances assumed	.790	.265	Perbedaan tidak bermakna
	Equal variances not assumed		.265	

Kemudian hasil persentase daya hambat pada hari ke-0, hari ke-3, hari ke-5 dan hari ke-7 ditampilkan dalam bentuk persentase daya hambat seperti tabel berikut ini.

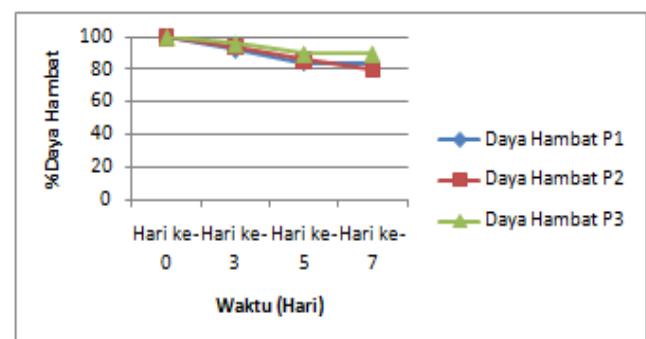
Tabel 9. Persentase daya hambat pada suhu dingin (2-8°C) dan suhu kamar (15-30°C) pada dry sirup generik dan dry sirup merek dagang

Suspensi Dry Sirup	Hari ke-	Persentase Daya Hambat (%)					
		Suhu			Kamar (15-30°)		
		Dingin(2-8°)		P3	P1	P2	P3
Generik	0	100	100	100		100	100
	3	100	100	100		92	94
	5	93,75	91,83	93,75		84	86
	7	91,67	91,83	93,75		84	80
Rata-rata Generik		96,35	95,91	96,87		90	90
Merek Dagang	0	100	100	100		100	100
	3	96	96	96,61		92	96
	5	90	90	86		88	88
	7	90	90	86		88	86
Rata-rata Merek Dagang		94	94	92,15		92	92,5
						93,87	

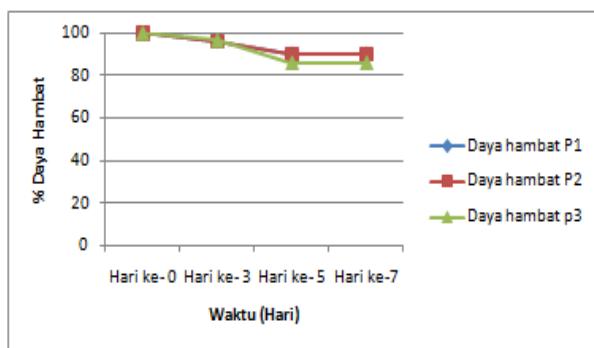
Kemudian kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) yaitu sebagai berikut:



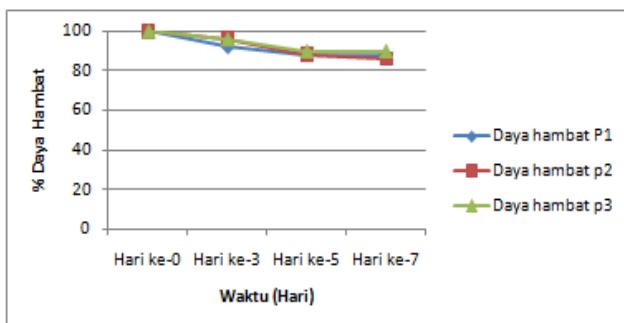
Gambar 1. Profil kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) pada dry sirup generik suhu dingin (2-8°C)



Gambar 2. Profil kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) pada dry sirup generik suhu kamar (15-30°C)



Gambar 3. Profil kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) pada dry sirup merek dagang suhu dingin (2-8°C)



Gambar 4. Profil kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) pada dry sirup merek dagang suhu kamar (15-30°C)

Berdasarkan data persentase daya hambat, dihitung luas area dibawah kurva (AUC) dari kurva hubungan persentase daya hambat antibakteri terhadap waktu (hari) didapatkan hasil seerti tabel berikut.

Tabel 10. Hasil perhitungan Area Under the Curve (AUC)

Suspensi Dry Sirup	Hasil Perhitungan AUC						
	Suhu						Kamar (15-30°)
	Dingin(2-8°)			Kamar (15-30°)			
Generik	679,17	675,49	681,25		632	637	658,315
Merek Dagang	660	660	649,525		644	652	659,145

PEMBAHASAN

1. Uji Aktivitas Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*

Penelitian ini menggunakan sampel antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat sediaan dry sirup generik dan merek dagang yang sudah ditentukan dan dibeli dalam satu apotek kota Palembang. Data kemasan yang diperoleh dari sampel adalah komposisi, no registrasi BPOM, dan exp date. Hasil dari penelitian tentang uji aktivitas antibiotik dalam sediaan dry srup yang telah disuspensikan terlebih dahulu terhadap *staphylococcus aureus* yang dipengaruhi suhu penyimpanan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang menunjukkan hasil bahwa sampel tersebut mempunyai daya hambat terhadap bakteri *staphylococcus aureus* dan menunjukkan penurunan daya hambat karena adanya pengaruh suhu penyimpanan selama 7 hari.

Kekuatan daya hambat terhadap bakteri diukur dengan diameter zona hambat antibakteri yang ditunjukkan dengan besar kecilnya daerah jernih disekitar cakram disk, semakin besar diameter daerah jernih disekitar cakram maka semakin besar daya hambat antibakteri dan begitu pula sebaliknya. Pada saat persiapan sampel sebelum dilakukan

penelitian daya hambat antibakteri, sampel dilakukan pengocokan agar zat aktif sampel terdispersi kembali sehingga suspensi homogen dan konsentrasi sampel pada cakram merata. Berdasarkan data yang didapat sampel suspensi dry sirup generik disimpan di suhu dingin (2-8°C) sebelum dilakukan penyimpanan atau hari ke-0 dapat menghambat pertumbuhan bakteri yaitu sebesar 48,33 dan termasuk kategori sangat kuat. Pada hari ke-3 daya hambat bakteri sebesar 48,33mm, hari ke-5 daya hambat bakteri sebesar 45,00mm dan hari ke-7 daya hambat bakteri sebesar 44,67mm. Sedangkan sampel suspensi dry sirup merek dagang disimpan di suhu dingin (2-8°C) sebelum dilakukan penyimpanan atau hari ke-0 dapat menghambat pertumbuhan bakteri yaitu sebesar 50,67mm dan termasuk kategori sangat kuat. Pada hari ke-3 daya hambat bakteri sebesar 48,67mm, pada hari ke-5 daya hambat bakteri sebesar 45,00mm dan pada hari ke-7 daya hambat bakteri sebesar 45,00mm. Sehingga suspensi dry sirup generik maupun dry sirup merek dagang yang disimpan di suhu dingin menunjukkan bahwa daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* termasuk kategori sangat kuat.

Untuk sampel suspensi dry sirup generik disimpan di suhu kamar (27-30°C) sebelum dilakukan penyimpanan atau hari ke-0 dapat menghambat pertumbuhan bakteri sebesar 49,33mm dan termasuk kategori sangat kuat. Pada hari ke-3 daya hambat bakteri sebesar 46,33mm, pada hari ke-5 daya hambat bakteri sebesar 42,67mm

dan pada hari ke-7 daya hambat bakteri sebesar 41,67mm. Sedangkan untuk sampel suspensi merek dagang disimpan di suhu kamar (27-30°C) sebelum dilakukan penyimpanan hari ke-0 dapat menghambat pertumbuhan bakteri sebesar 49,67mm dan termasuk kategori sangat kuat. Pada hari ke-3 daya hambat bakteri sebesar 47,00mm, pada hari ke-5 daya hambat bakteri sebesar 44,00mm dan pada hari ke-7 daya hambat bakteri sebesar 43,67mm. Sehingga suspensi dry sirup generik maupun dry sirup merek dagang yang disimpan di suhu kamar menunjukkan bahwa daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* termasuk kategori sangat kuat. Dalam hal ini daya hambat pertumbuhan bakteri masih dikategorikan sangat kuat dikarenakan adanya kombinasi antara amoksisilin dengan asam klavulanat yang bekerja sinergis sehingga amoksisilin menjadi 50 kali lebih kuat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* (Tjay dan Rahardja, 2015). Asam klavulanat sendiri berkhasiat untuk menghambat enzim β -laktamase yang diproduksi oleh bakteri yang memproduksi β -laktamase seperti bakteri *Staphylococcus aureus* (Alburyhi, 2013).

2. Uji Statistik

Kemudian untuk mengetahui adanya perbedaan daya hambat antibakteri amoksisilin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup yang disimpan pada suhu dingin (2-8°C) dengan suhu kamar (27-30°C) baik dry sirup generik maupun dry sirup merek dagang dan untuk

mengetahui perbedaan daya hambat antara dry sirup generik dengan merek dagang maka dilakukan uji perbedaan menggunakan statistik, sebelum dilakukan uji perbedaan maka hal penting yang harus dilakukan yaitu melakukan uji normalitas dahulu sebagai prasyarat untuk menetukan statistika yang akan digunakan dalam uji perbedaan. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah distribusi sebuah data yang didapatkan berdistribusi normal atau tidak normal. Apabila sebaran data normal maka teknik analisis yang digunakan yaitu *Independent-Sampel T Test*. Uji normalitas tersebut dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* dengan menggunakan program *SPSS* dengan taraf signifikansi 0,05.

Berdasarkan hasil *output* uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk perbedaan daya hambat penyimpanan suhu dingin (2-8°C) dengan suhu kamar (27-30°C) dry sirup generik nilai signifikansi pada kolom signifikansi yaitu 0,338 ($P>0,05$) yang artinya data perbedaan daya hambat penyimpanan suhu dingin dengan suhu kamar dry sirup generik berdistribusi normal. Untuk perbedaan daya hambat penyimpanan suhu dingin (2-8°C) dengan suhu kamar (27-30°C) dry sirup merek dagang nilai signifikansi pada kolom signifikansi yaitu 0,122 ($P>0,05$) yang artinya data perbedaan daya hambat penyimpanan suhu dingin (2-8°C) dengan suhu kamar (15-30°C) dry sirup merek dagang berdistribusi normal. Untuk perbedaan daya hambat dry sirup generik dengan dry

sirup merek dagang nilai signifikansi pada kolom signifikansi yaitu 0,069 ($P>0,05$) yang artinya data perbedaan daya hambat dry sirup generik dengan dry sirup merek dagang berdistribusi normal.

Setelah dilakukan uji normalitas pada penelitian ini maka dilanjutkan untuk melakukan uji perbedaan. Uji perbedaan pada penelitian ini menggunakan teknik statistik *Independent-Sample T Test*. Berdasarkan hasil uji perbedaan daya hambat suhu dingin (2-8°C) dengan suhu kamar (27-30°C) dry sirup generik diketahui pada kolom *Leven's Test Equality of Variances* memiliki nilai sig. 0,023 ($P < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua varians adalah tidak sama, maka penggunaan varians untuk membandingkan rata-rata populasi (*t-test for Equality of Means*) dalam pengujian *t-test* harus dengan dasar *equal varians not assumed*. Pada *equal varians not assumed* diperoleh nilai sig.(2-tailed) 0,167. Hasil tersebut menunjukkan bahwa $P > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat dry sirup generik yang disimpan pada suhu dingin dengan suhu kamar.

Untuk hasil uji perbedaan daya hambat suhu dingin (2-8°C) dengan suhu kamar (27-30°C) dry sirup merek dagang diketahui pada kolom *Leven's Test Equality of Variances* memiliki nilai sig. 0,874 ($P > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua varians adalah sama, maka penggunaan varians untuk membandingkan rata-rata populasi (*t-test for Equality of Means*) dalam pengujian *t-test* harus dengan dasar *equal varians assumed*.

Pada *equal varians assumed* diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* 0,256. Hasil tersebut menunjukkan bahwa $P > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat dry sirup generik yang disimpan pada suhu dingin dengan suhu kamar.

Dan untuk perbedaan daya hambat antara dry sirup generik dengan dry sirup merek dagang diketahui pada kolom *Leven's Test Equality of Variances* memiliki nilai *sig.* 0,790 ($P > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua varians adalah sama, maka penggunaan varians untuk membandingkan rata-rata populasi (*t-test for Equality of Means*) dalam pengujian *t-test* harus dengan dasar *equal varians assumed*. Pada *equal varians assumed* diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* 0,265. Hasil tersebut menunjukkan bahwa $P > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat dry sirup generik dengan dry sirup merek dagang.

Menurut hasil uji statistik berdasarkan penelitian Hidayanti (2016) tentang pengaruh kemasan terhadap aktivitas antibakteri suspensi eritromisin setelah penyinaran dengan sinar matahari langsung bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara larutan baku eritromisin yang digunakan sebagai kontrol positif dengan larutan uji eritromisin tanpa mendapatkan perlakuan penyinaran dengan sinar matahari langsung, sehingga dapat disimpulkan bahwa suspensi dry sirup yang disimpan pada suhu dingin dan suhu kamar tanpa terpapar sinar matahari langsung tidak memiliki perbedaan daya hambat yang bermakna.

3. Area Under the Curve (AUC)

Kemudian berdasarkan perhitungan Area Under the Curve (AUC) yang di dapat yaitu pada sediaan dry sirup generik yang disimpan di suhu dingin untuk tiga kali pengulangan yaitu 679,17, 675,49 dan 681,25. Sedangkan suhu kamar untuk tiga kali pengulangan yaitu 632, 637 dan 658,315. Lalu pada sediaan dry sirup merek dagang yang disimpan di suhu dingin untuk tiga kali pengulangan yaitu 660, 660, dan 649,525. Pada suhu kamar untuk tiga kali pengulangan yaitu 644, 652 dan 659,145. Dan untuk rata-rata persentase daya hambat sediaan dry sirup generik yang disimpan di suhu dingin untuk tiga kali pengulangan yaitu 96,35%, 95,91% dan 96,87%. Untuk rata-rata persentase daya hambat sediaan dry sirup generik yang disimpan di suhu kamar untuk tiga kali pengulangan yaitu 90%, 90% dan 93,74%. Rata-rata persentase daya hambat sediaan dry sirup merek dagang yang disimpan di suhu dingin untuk tiga kali pengulangan yaitu 94%, 94% dan 92,15% serta rata-rata persentase daya hambat yang disimpan di suhu kamar untuk tiga kali pengulangan yaitu 92%, 92,5% dan 93,87%. Dari data diatas, dapat disimpulkan bahwa pada suhu dingin, semakin besar harga AUC maka semakin besar pula persentase daya hambat antibakteri dan pada suhu kamar, semakin besar harga AUC maka semakin besar pula persentase daya hambat bakteri.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup terhadap

daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus*, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Adanya pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup yang telah disuspensikan terhadap daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus* dengan adanya penurunan diameter zona hambat diakhir penyimpanan.
2. Menurut hasil statistik uji *Independen Sampel T Test* menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat antibakteri suspensi dry sirup yang disimpan pada suhu dingin dengan yang disimpan pada suhu kamar serta tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat antibakteri suspensi dry sirup generik dengan suspensi dry sirup merek dagang.
3. Berdasarkan perhitungan Area Under the Curve (AUC) bahwa pada suhu dingin, semakin besar harga AUC maka semakin besar pula persentase daya hambat antibakteri dan pada suhu kamar, semakin besar harga AUC maka semakin besar pula persentase daya hambat bakteri.

SARAN

Disarankan untuk penelitian lebih lanjut dengan waktu penyimpanan diperpanjang, penambahan kelompok suhu dan pempararan sinar matahari langsung. Dan untuk pemakaian dimasyarakat agar tercapainya terapi yang efektif , disarankan penyimpanan sediaan

dry sirup kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat di suhu dingin (2-8°C).

DAFTAR PUSTAKA

Alburyhi, Mahmoud Mahyoob, Abdulwali Ahmad Siaf, dan Maged alwan Noman. 2013. Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yamen market. *Journal of chemical and Pharmaceutical Research.* Vol 5. Hal : 293-296.

Ansel, H.C., 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Ke-4. UI Press. Jakarta.hal. 353 dan 373.

Brooks, G.F., J.S Butel, dan S.A Morse., 2005. *Mikrobiologi Kedokteran*. Terjemahan oleh: FK Universitas Airlangga. Salemba Medika, Jakarta.

Cappuccino, J.G., and Natalie S., 2001. *Microbiology : A Laboratory Manual*. Benjamin Cummings. San Fransisico

Carstensen, J.T. dan Rhodes, C.T. 2000. *Drug Stability Principles and Practices*, *Third Edition*. New York, Dalam : Tologo Adina Siti Maryam, 2014. *Pengaruh Suhu dan Temperatur Penyimpanan Terhadap Tingkat Degradasi Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Suspensi Amoksisilin-Asam*

- Klavulanat.* Skripsi, Program Studi Farmasi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta (http://repository.uinjkt.ac.id/dspace/bitstream/123456789/25479/1/ADINA_SITI_MARYAM_TALOGOfkik.pdf, Diakses 21 januari 2018), hal.12.
- Davis, W.W., dan T.R. Stout, 1971. *Disc Plate Method of Microbiological Antibiotic Assay.* Applied Microbiology, 22:659-665
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV.* Direktur Jendral Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI, 2000. *IONI : Informatorium Obat Nasional Indonesia.* Jakarta: Depkes RI
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013.* Jakarta : Departemen kesehatan republik Indonesia.
- Frynkewicz, Heidi, Hannah Feezle., dan Melinda Richardson. 2013. Thermostability Determination of Broad Spectrum Antibiotics at High Temperatures by Liquid Chromatography – Mass Spectrometry. *Proceedings of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR) 2013 University Of Wisconsin La Crosse, WI.*
- Gavin, J.J., 1956. *Microbiological Process Report, Analytical Microbiology*, Vol. 15
- Goodman and Gilman, 2007. *Dasar Farmakologi Terapi.* Jakarta. EGC : Vol 2.
- Harmita., dan Radji, M. 2008. *Analisis Hayati.* Penerbit Buku Kedokteran, Jakatra, Indonesia.
- Jawetz, Melnick, dan Adelberg's, 2008. *Mikrobiologi Kedokteran.* Salemba Medika, Jakarta,hal. 318
- Kementerian Kesehatan RI, 2010. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. HK.02.02/MENKES/068/1/ 2010 tentang Kewajiban Menggunakan Obat Generik di fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah. Jakarta: Menkes RI.
- Kementerian Kesehatan RI, 2015. *Profil Kesehatan Indonesia 2015.* Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2016.
- Kusmiyati, Agustini., 2007. *Uji Aktivitas Senyawa Antibakteri dari Mikroalga Porphyridium cruentum.* Pusat Penelitian Bioteknologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia

- (Lipi), Cibinong. Jurnal Biodiversitas Volume 8, Nomor 1, hal 48-53.
- Lachman, L., H.A. Lieberman, dan J.L. Kanig, 2012. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi Ketiga* diterjemahkan oleh : Siti Suyatmi. Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia, hal. 986.
- Locke Thomas dkk, 2013. *Microbiology and Infectious Diseases on the move*. PT Indeks, Jakarta, hal. 120.
- Misnadiarly dan Djajaningrat, H., 2014. *Mikrobiologi untuk klinik dan Laboratorium*. PT. Rineka Cipta, Jakarta, Indonesia. Hal. 12-13, 52-53.
- Neal, M.J, 2007. *At a Glance Farmakologi Medis*. Erlangga, Jakarta, hal. 83.
- Nurhayati, Nunung, 2016. *Biologi untuk siswa SMA/MA Kelas X (Peminatan)*. Yrama Widya, Bandung, hal. 134-136.
- Owusu, Patrick. 2011. *HPLC Method Development For The Quantification and Stability Studies Of Amoxicillin and Clavulanic Acid In Liquid Oral Formulation*. The Departement of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical sciences.
- Pelczar, J. Michael, Chan, E.C.S., 2008. *Dasar-dasar mikrobiologi 1*. Diterjemahkan oleh: Ratna Siri Hadioetomo, Teja Imas, S. Sutami Tjitrosomo, dan Sri Lestari Angka. Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia, hal. 46.
- Pratiwi, T.T., 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Erlangga, Jakarta, Indonesia, hal. 115-117,154-155,188.
- Sampurno, 2011. *Manajemen Pemasaran Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hal.95-97 dan 139-141.
- Setiati Siti dkk, 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Interna Publishing, Jakarta Pusat, hal 1608-1618.
- Syahputri V.Mimi, 2006. *Pemastian Mutu Obat : "Kompendium Pedoman & Bahan-bahan Terkait" Dalam : July, M. (Editor)*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal.44-47.
- Tjay,T,H., Rahardja, K., 2015. *Obat-Obat Penting; "khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya"*. PT Elex Media Komputindo, Jakarta, hal 69-71.
- Talogo, 2014. *Pengaruh Suhu dan Temperatur Penyimpanan Terhadap Tingkat Degradasi Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Suspensi Amoksisilin-Asam*

Klavulanat. Skripsi,
Program Studi Farmasi UIN
Syarif Hidayatullah Jakarta
(dipublikasikan), hal. 2.

Unal, Kemal, Palabiyik, Murat. I.,
Keracan, Elif, Onur,
Feyyaz. 2008.
Spectrophotometric
Determination of
Amoxicilin In
Phrmaceutical Formulation.
Turk J.Pharm.Sci.
Vol.5, Hal.1-16.

Warsa, U.C., 1994. *Staphylococcus*
dalam Buku Ajar
Mikrobiologi Kedokteran.
Edisi Revisi. Jakarta :
Penerbit Binarupa
Aksara.hal. 103-110.

Widodo, R., 2004. *Panduan*
Keluarga Memilih dan
Menggunakan Obat.
Yogyakarta: Kreasi wacana.
Hal: 21-23, 27-31, dan 66.