



p-ISSN: 2089-5313
e-ISSN: 2549-5062
<http://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parapemikir>
E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com



Kajian Penggunaan Obat Dan Evaluasi Sediaan Kapsul Racikan Paracetamol-Diazepam

Havizur Rahman^{*1}, Dyah Ayu Mulya Patmasari²

^{1,2} Universitas Jambi Indonesia Jl. Lintas Jambi - Muara Bulian Jelutung, Kota Jambi

^{1,2} Prodi Farmasi, Universitas Jambi, Indonesia

e-mail: *havizurrahman27@unja.ac.id

Article Info

Article history:

Received March

2019 Received

in revised form

April 2019

Accepted June 2019

Available online June
2019

Kata kunci—

parasetamol; diazepam;
evaluasi; racikan

Abstrak

Tujuan dari penelitian ini untuk memprediksi potensi efek penggunaan dan evaluasi sediaan kapsul racikan Paracetamol dan Diazepam secara teoritis pada pasien poli saraf di depo rawat jalan Instalasi Farmasi RS Raden Mattahter. Metode pengumpulan data menggunakan teknik observasi dengan teknik pengumpulan data studi retrospektif. Ditemukan 12 pasien menggunakan kapsul racikan Paracetamol 500 mg dan Diazepam 0,5 mg yang diberikan 2 kali sehari, digunakan setiap hari dengan minimal lama penggunaan 1 bulan dan maksimal 56 bulan, 5 pasien diantaranya berumur lebih dari 60 tahun. Obat kapsul racikan yang dibuat bukan berasal dari sebuk zat aktif Parasetamol dan Diazepam murni tetapi merupakan obat tablet merek dagang yang digerus tanpa sebelumnya dilakukan evaluasi BA dan BE terhadap bentuk sediaan kasul racikan tersebut. Sehingga dapat disimpulkan penggunaan kapsul racikan Paracetamol dan Diazepam diprediksi beresiko menimbulkan hepatotoksik dan ketergantungan fisik maupun psikis serta obat kapsul racikan yang dibuat tidak memenuhi kriteria yang ditetapkan oleh FDA.

Keywords—

paracetamol;

diazepam; evaluation;

concoction

Abstract

The purpose of this study was to predict the potential effect of theoretical use and evaluation of Paracetamol and Diazepam capsules concoction preparation in poly-nerve patients in outpatient depot Pharmacy Installation of Raden Mattahter Hospital. Methods of data collection used observation techniques with retrospective study data collection techniques. It was found that 12 patients used the Paracetamol 500 mg concoction capsules and 0.5 mg Diazepam given twice a day, used every day with a minimum usage period of 1 month and a maximum of 56 months, 5 of whom were over 60 years old. The capsule concoction that is made is not derived from the pure active ingredient of Paracetamol and Diazepam, but is a trademark tablet drug which is crushed without BA and BE evaluation of the concoction form. So, it can be concluded that the use of Paracetamol and Diazepam concoction capsules is predicted to pose a risk of causing hepatotoxic and physical and psychological dependence and capsule concoction drugs that are made do not meet the criteria set by the FDA.

©2019PoliteknikHarapanBersamaTegal

Alamat korespondensi:

Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal

Gedung A Lt.3. Kampus 1

Jl. Mataram No. 09 Kota Tegal, Kodepos 52122 Telp.

(0283) 352000

E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com

p-ISSN:2089-5313
e-ISSN:2549-5062

I. PENDAHULUAN

Obat racikan merupakan perpaduan atau campuran yang terdiri dari sedikitnya dua macam obat atau bahan obat. Racikan dalam bentuk padat dapat berupa pulvis, pulveres maupun kapsul. Permintaan sediaan racikan dalam bentuk kapsul cukup banyak diterima di Rumah Sakit. Permintaan sediaan kapsul ini salah satunya dapat berasal dari peresepan poli saraf. Salah satu racikan kapsul yang diminta adalah kapsul yang mengandung paracetamol dan diazepam.

Dalam observasi sebelumnya ditemukan pelayanan resep dengan prevalensi tertinggi ditemukan di depo rawat jalan Instalasi Farmasi RS Raden Mattaher. Salah satu contoh resep yang cukup banyak dituliskan adalah penggunaan obat racikan paracetamol dan diazepam dalam sediaan kapsul dari poli saraf. Pemberiannya mencapai 60 kapsul dengan pemberian 2x sehari 1 kapsul, Artinya penggunaan obat dilakukan selama satu bulan.

Pembuatan sediaan kapsul paracetamol dan diazepam menggunakan komponen berupa sediaan tablet jadi yang diproduksi oleh industri farmasi. Artinya, kapsul yang dibuat diracik atau dibuat bukan bahan baku obat murni. Perubahan bentuk dari sediaan obat (tablet, kapsul, atau bentuk lainnya) menjadi kapsul racikan kemungkinan dapat berpengaruh pada stabilitas, efektifitas, dan keamanan serta tujuan dari formulasi sediaan obat tersebut ^[1].

Selain itu, tablet paracetamol dan tablet diazepam dibuat menjadi serbuk menggunakan blender. Kemudian dimasukkan ke dalam cangkang kapsul. Pengubahan bentuk sediaan tablet menjadi serbuk untuk dimasukkan ke dalam kapsul dapat menimbulkan perubahan fisik dan kimia. Hal ini dikarenakan tablet yang diproduksi industri farmasi tentu sudah melewati kajian dan evaluasi terhadap tujuan bahan tambahan yang digunakan, formulasi, dan kualitas tablet. Sediaan tablet tersebut sudah lulus uji evaluasi sediaan tablet, seperti keseragaman bobot, uji disolusi dan waktu hancur. Sedangkan jika diracik dan diubah menjadi kapsul, belum ada jaminan bahwa racikan kapsul tersebut memenuhi evaluasi sediaan yang ditetapkan. Misalnya, pembagian serbuk ke dalam kapsul dilakukan secara visual (kasat mata) sehingga kemungkinan besar terjadi heterogenitas bobot serta tidak seragamnya dosis obat. Kemudian, cangkang kapsul yang digunakan juga tidak diketahui terhadap waktu hancur dan proses disolusinya. Hal seperti ini perlu dipertimbangkan karena dapat mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik yang terjadi.

Seperti penelitian yang dilakukan Hutagaol dan Irwan ^[2] mengenai perbedaan disolusi kapsul racikan teofilin yang dikombinasikan dengan efedrin hidroklorida yang berasal dari bahan baku dan dari tablet yang digerus menjadi serbuk. Dari penelitian ini diketahui bahwa kapsul yang diracik dari bahan baku serbuk menghasilkan waktu disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kapsul yang diracik dari bentuk tablet. Lee ^[3] menyebutkan bahwa paracetamol dapat menyebabkan keracunan pada 46% gagal hati akut di Amerika Serikat dan 40 sampai 70% kasus di Inggris. Paracetamol dapat menyebabkan kerusakan hepar karena terbentuknya metabolit reaktif toksik (N-asetil-p-benziquinon) dan radikal bebas melalui proses biotransformasi oleh enzim sitokrom CYP2E1. Penelitian Adlan dan Witjaksono ^[4] menggunakan tikus Wistar jantan menunjukkan hasil bahwa terjadi kenaikan

signifikan ($p < 0,05$) kadar SGOT antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi parasetamol dosis analgesic selama 2 hari.

Sedangkan diazepam tergolong dalam obat hipnotif-sedatif yang memiliki efek yang kuat pada sistem saraf otonom perifer. Efek diazepam yang menekan sistem saraf pusat mengakibatkan kerja organ terganggu sehingga mengakibatkan kerja organ terutama hepar akan terganggu. Andersson dkk ^[5] menyebutkan bahwa metabolisme utama diazepam terjadi dalam mikrosom hati. Diazepam termasuk golongan obat psikotropika yang dapat menimbulkan ketergantungan. Selain itu, diazepam yang bekerja terhadap sistem saraf akan mempengaruhi kerja seluruh organ di dalam tubuh termasuk hepar. Diazepam juga menimbulkan pengaruh lain seperti terjadinya peningkatan bobot hepar. Peningkatan bobot hepar terjadi karena proses adaptasi sel ^[6]. Oleh sebab itu, dikarenakan cukup seringnya peresepan racikan obat tersebut dan digunakan dalam jangka waktu yang cukup lama yaitu selama satu bulan maka perlu untuk dilakukan evaluasi kapsul racikan paracetamol dan diazepam di depo rawat jalan RS Raden Mattaher.

II METODOLOGI PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Metode pengumpulan data dalam penulisan ini menggunakan teknik observasi. Penulis mengamati, mencatat dan mendokumentasikan data-data yang diperlukan dan mendukung topik permasalahan yang akan dibahas. Pengumpulan data menggunakan studi retrospektif. Data didapatkan dari resep-resep penggunaan kapsul racikan paracetamol dan diazepam di depo farmasi rawat jalan Instalasi Farmasi RS Raden Mattaher.

B. Populasi dan sampel

Populasi adalah semua resep pasien pada depo farmasi rawat jalan RS Raden Mattaher, sedangkan sample adalah resep pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi: resep yang menuliskan permintaan racikan kapsul paracetamol dan diazepam. Kriteria eksklusi: resep racikan kapsul paracetamol dan diazepam, namun mengandung tambahan item atau jenis obat lain seperti fluoxetine, amitriptilin dan tramadol.

C. Analisis data

Dalam penelitian ini data dipaparkan secara deskriptif berdasarkan teori yang ada.

III HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah peresepan racikan kapsul paracetamol dan diazepam pada pasien poli saraf di depo rawat jalan Instalasi Farmasi RS Raden Mattaher pada bulan Juni 2018 sebanyak 110 resep. Sebanyak 98 resep memenuhi kriteria eksklusi dan 12 resep memenuhi kriteria inklusi. Pasien yang menerima peresepan racikan kapsul paracetamol dan diazepam dari usia 29 tahun hingga 78 tahun, seperti tercantum pada Tabel 1. Dari data tersebut, dapat diketahui jumlah pasien yang diketahui termasuk usia lansia sebanyak 5 orang. Kategori pasien yang lanjut usia menurut Kemenkes RI ^[7] adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.

Penggunaan paracetamol 500 mg dalam racikan kapsul 2 kali sehari digunakan setiap hari selama 30 hari dan berlanjut

memungkinkan terjadinya resiko hepatotoksik. Kapsul racikan paracetamol dan diazepam biasanya digunakan untuk penanganan gangguan tidur (insomnia), anti ansietas maupun relaksasi otot. Penggunaan item obat seperti paracetamol dan diazepam yang memiliki mekanisme dan proses metabolisme di hati, dapat meningkatkan potensi terjadinya hepatotoksik. Diketahui bahwa paracetamol mengalami metabolisme obat di hati menjadi metabolitnya NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinoneimine). Begitu pula dengan diazepam juga mengalami metabolisme di hati menjadi oxazepam. Penggunaan obat racikan selama 2 kali sehari dimana dosis paracetamol 500 mg dan diazepam 0,5 mg dalam jangka waktu satu bulan dan berlanjut, dapat meningkatkan resiko hepatotoksik terutama bagi pasien yang telah lanjut usia. Hal ini dikarenakan pada pasien lanjut usia sudah mengalami penurunan fungsi organ. Gejala pasien yang mengalami hepatotoksik, Susanti^[8] menyebutkan dapat dilihat dari gambaran klinis berupa malaise, ikterik, mual, muntah dan terjadi gagal hati akut. Gejala fisik yang terlihat pada pasien gagal hati adalah pasien tampak kuning karena terjadinya penumpukan pigmen empedu di kulit. Peresepan racikan kapsul paracetamol dan diazepam ini terus berulang meskipun belum ada keluhan yang dilaporkan. Untuk menjamin tidak adanya pengaruh obat ini pada penggunaan jangka panjang, sebaiknya dilakukan pemeriksaan serum hati secara berkala selama menerima pengobatan ini. Selain itu, dapat pula dipertimbangkan penggantian diazepam dengan obat lain yang memiliki efek sama namun efek samping yang lebih rendah, misalnya oxazepam. Oxazepam merupakan salah satu metabolit utama dari diazepam yang telah dikembangkan dan dipasarkan sebagai obat. Oxazepam memiliki onset yang lebih lambat dan tidak memerlukan oksidasi hati untuk pembersihan sehingga menjadi pilihan yang lebih baik untuk orang lanjut usia maupun pasien yang mengalami gangguan hepatic.

Penggunaan diazepam dalam racikan kapsul selama 30 hari diprediksi dapat menyebabkan pasien mengalami withdrawal. Diazepam merupakan golongan benzodiazepine dengan lama kerja long acting. Penggunaan benzodiazepine dalam jangka lama mencapai 4-6 minggu membutuhkan perhatian khusus^[9]. Sholehah^[10] menyatakan bahwa penggunaan benzodiazepine sebagai hipnotik-sedatif adalah perbaikan ansietas, euphoria dan kemudahan tidur sehingga obat ini sebagai pilihan utama untuk insomnia. Namun, jika keadaan ini terjadi terus menerus, maka pola penggunaannya akan menjadi kompulsif sehingga terjadi ketergantungan fisik. Pasien dapat mengalami gejala abstinensi, yaitu gejala yang timbul merupakan gejala yang mirip bahkan lebih parah dibandingkan gejala sebelum dipakainya benzodiazepin. Misal timbulnya mimpi buruk, perasaan takut, cemas, dan ketegangan yang hebat serta lebih sukar tidur dibanding sebelum penggunaan obat-obatan hipnotik-sedatif. Gejala abstinensi timbul karena penggunaan diazepam dapat menekan zat endogen. Jika penggunaannya dihentikan secara mendadak, zat endogen tersebut tidak dapat kembali ke tingkat semula sebelum ditekan oleh konsumsi benzodiazepin. Akibatnya akan terjadi efek penarikan atau yang biasa dikenal dengan withdrawal effects. Adapun efek samping lainnya menurut Sholehah^[10] adalah seperti hang over yaitu efek sisa yang disebabkan adanya akumulasi dari sisa metabolit aktif. Kebanyakan terjadi pada hasil metabolit benzodiazepin golongan long acting seperti diazepam karena dalam bentuk aktif mempunyai waktu paruh yang lebih lama dari induknya.

Toleransi efek ini dapat terjadi setelah 1-2 minggu pemakaian. Oleh sebab itu, sebaiknya dilakukan pemantauan terhadap pasien yang menerima peresepan ini dalam jangka waktu lebih dari 2 minggu. Diazepam dapat menimbulkan ketergantungan, namun penghentian penggunaan obat tidak dapat langsung dihentikan karena dapat menyebabkan terjadinya efek withdrawal. Efek withdrawal merupakan efek penarikan karena penggunaan benzodiazepine dihentikan secara mendadak, sehingga zat endogen yang mirip benzodiazepine tidak dapat kembali ke tingkat semula, sedangkan efek zat eksogen benzodiazepine sudah tidak ada sehingga timbul efek yang mirip sebelum obat diberikan^[10]. Oleh karena itu, penghentian obat harus dengan penurunan dosis (tapering off). Tapering off dilakukan agar tubuh tidak mengalami gangguan karena penghentian obat yang tiba-tiba.

Beberapa pasien yang sudah menggunakan paracetamol dan diazepam, hingga Juni 2018 masih mendapatkan peresepan penggunaan paracetamol 500 mg dan 0,5 mg diazepam. Terdapat 11 pasien yang lebih dari sekali mendapatkan peresepan racikan kapsul paracetamol dan diazepam. Bahkan, terdapat pasien yang sudah mendapatkan peresepan rutin selama 56 bulan. Meskipun sudah digunakan dalam jangka waktu lama, belum ditemukan peresepan yang menuliskan dosis dibawah 0,5 mg diazepam dalam penanganan penurunan dosis. Hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya ketergantungan pada pasien. Didukung pula bahwa selama ini tidak dilakukannya monitoring terhadap pasien yang menerima pengobatan ini.

Racikan kapsul terdiri dari sediaan tablet paracetamol 500 mg dan sediaan tablet diazepam 2 mg atau 5 mg. Saat diracik menjadi serbuk memungkinkan terjadinya interaksi komponen zat aktif maupun zat tambahan dari masing-masing sediaan yang mempengaruhi efek obat, seperti dalam proses absorpsi maupun disolusi. FDA tidak menyetujui peracikan obat karena belum ada verifikasi dan jaminan tentang keamanan, efektivitas atau kualitas obat, kemungkinan terjadinya efek samping dan interaksi obat serta standar proses praktik peracikan dalam menghasilkan kualitas obat yang baik, seperti kemungkinan mengalami kontaminasi maupun obat-obat tersebut tidak memiliki kekuatan, kualitas dan kemurnian seperti sediaan awal. Namun, peracikan kapsul yang terdiri dari sediaan tablet paracetamol dan diazepam tetap dilakukan. Pertimbangan dilakukannya peracikan tablet paracetamol dan diazepam menjadi kapsul oleh pihak Rumah Sakit diantaranya tablet yang diracikan adalah tablet biasa yang tujuan dibuat tablet hanya dikempa untuk mempermudah pasien dalam menelan obat. Tablet paracetamol dan diazepam bukan sediaan salut enteric, bukal dan sublingual, sehingga diperbolehkan untuk digerus. Selain itu, kapsul racikan dibuat untuk meningkatkan kepatuhan pasien serta menyesuaikan dengan keperluan pasien. Karena akan lebih mudah bagi pasien untuk mengonsumsi 0,5 mg diazepam dalam bentuk kapsul, dibandingkan mengonsumsi diazepam 0,5 mg dalam sediaan 2 mg atau 5 mg. Namun, dikarenakan hingga saat ini pun FDA belum menyetujui dan memverifikasi peracikan obat dengan berbagai pertimbangan. Oleh karena itu, sebaiknya pihak Rumah Sakit dapat mengajukan usulan untuk pengadaan beberapa serbuk zat aktif murni, terutaman untuk zat aktif-zat aktif yang sering diresepkan dalam bentuk racikan.

Tabel 1. Pasien yang menerima Peresepan Racikan Kapsul Paracetamol dan Diazepam

		Usia		
No	Nama	(tahun)	Lama Penggunaan	
			Januari 2018 -	
1	R	63	Agustus 2018	8 Bulan
			Mei 2018- Agustus	
2	MY	29	2018	4 Bulan
3	EZ	64	Juni 2018 - Juli 2018	2 Bulan
			Maret 2018 - Juli	
4	H	63	2018	5 Bulan
			Desember 2017-	
5	N	39	Agustus 2018	9 Bulan
			Februari 2018 -	
6	I	78	Agustus 2018	7 Bulan
			Januari 2014 -	
7	PS	D	Agustus 2018	56 Bulan
			April 2018 - Agustus	
8	K	48	2018	5 Bulan
			Maret 2017 - Agustus	
9	A	78	2018	18 Bulan
			Mei 2018- Agustus	
10	S	50	2018	4 Bulan
11	Z	45	Juni 2018	1 Bulan
			Desember 2017 - Juli	
12	AS	58	2018	8 Bulan

IV KESIMPULAN DAN SARAN

Penggunaan kapsul racikan Paracetamol dan Diazepam diprediksi beresiko menimbulkan hepatotoksik dan

ketergantungan fisik maupun psikis serta obat kapsul racikan yang dibuat tidak memenuhi kriteria yang ditetapkan oleh FDA.

V DAFTAR PUSTAKA

- [1] Andriani, D., I. N. Wijaya dan W. Utamin. 2014. Profil Peresepan Sediaan Kapsul Racikan Di Apotek "X" di Surabaya. Jurnal Farmasi Komunitas. Vol. 1(2): 41-44.
- [2] Hutagaol, L dan Y. Irwan, 2010. Disolusi Kapsul Teofilin Dalam Model Racikan Resep Dokter. Jurnal Farmasi Indonesia. 2355-696x
- [3] Lee, W. M. 2017. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-isn't it time for APAP to go a way ?. Journal of Hepatology. 67: 1324-1331
- [4] Adlan, A dan W. Witjaksono. 2013. Pengaruh Parasetamol Dosis Analgesik Terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar Jantan. Jurnal Kedokteran Undip. 2(1).
- [5] Andersson, T., J. O. Miners., M. E. Veronese dan D. J. Birkett. 1994. Diazepam Metabolisme oleh Mikrosom Hati Manusia Dimediasi oleh S-mephenytoin hydroxylase dan CYP3A Isoform. J Clin Pharmacol. 38(2): 131-137.
- [6] Price, S.A.L dan M. Wilson. 1985. Patofisiologi: Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit Bagian 2. alih bahasa :Adji Dharma. EGC: Jakarta
- [7] Kemenkes RI. 2017. Analisis Lansia Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta Selatan.
- [8] Susanti, Arny. 2012. Studi Kasus Asuhan Keperawatan Pemenuhan Kebutuhan Nutrisi pada An,N Dengan Hepatotoksik di Ruang Flamboyan RSUD Sukoharjo. Karya Tulis Ilmiah. Program Studi DIII Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Kusuma Husada: Surakarta.
- [9] Anonim. 2016. Benzodiazepines: Use and Taper. CPSA: Canadian Guideline.
- [10] Sholehah, L. R. 2013. Penanganan Insomnia. E-Journal Udayana. 1-21.