

## PENELITIAN

# Angka Bakteri dalam Campuran Levobupivakain 0,125%, Fentanil 1mcg/ml dan NaCl 0,9% untuk Obat Epidural

Danang Dwi Atmojo, Yunita Widyastuti, Mahmud

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Angka kejadian infeksi pada teknik epidural anestesia memang sedikit, namun beratnya komplikasi yang dapat ditimbulkan menjadi permasalahan yang harus dieliminasi faktor pencetusnya. Salah satu faktor yang berpengaruh adalah campuran obat yang aman secara mikrobiologi. Pada sebagian praktek klinis di rumah sakit, pencampuran obat epidural dilakukan oleh petugas kesehatan melalui prinsip aseptik yang dilakukan pada ruangan tidak standar.

**Tujuan:** Mengetahui keamanan mikrobiologi campuran obat epidural levobupivakain 0.125% dengan fentanil 1mcg/ml dalam NaCl 0.9%.

**Metode:** Sebuah uji laboratoris deskriptif observasional pada 49 sampel berdasarkan convenient sampling. Sampel disimpan selama 3 hari pada suhu 4<sup>o</sup> celcius. Parameter mikrobiologi berupa pemeriksaan angka kuman dilakukan pada hari ke 0 dan ke 3.

**Hasil:** Ditemukan kuman 2 CFU/mm pada 1 sampel di hari ke-3 penyimpanan. Pencampuran pada tempat yang tidak standar, dan efek antibakteri levobupivakain yang lebih rendah serta spektrum kuman yang lebih sedikit merupakan faktor risiko timbulnya kuman.

**Kesimpulan:** Terjadi kontaminasi sebanyak 2,04% (1 sampel) pada pencampuran levobupivakain 0.125%, fentanil 1mcg/ml dan NaCl 0,9%, pada penyimpanan dalam lemari es sampai 3 hari.

**Kata kunci:** angka kuman; campuran levobupivakain 0.125% dengan fentanil 1mcg/ml dalam NaCl 0.9%.

### ABSTRACT

**Background:** The incidence of infection in the epidural anesthesia technique is low, but the severity of complications that can be caused is a problem that must be eliminated from the triggering factor. One of the influencing factors is a mixture of drugs that are microbiologically safe. In some clinical practices in hospitals, mixing of epidural drugs is carried out by health workers through aseptic principles which are carried out in non-standard rooms.

**Objective:** To determine the microbiological safety of the epidural drugs mixture of 0.125% levobupivacaine with fentanyl 1mcg/ml in 0.9% NaCl.

**Method:** An observational descriptive laboratory test on 49 samples based on convenient sampling. Samples were stored for 3 days at 40 celsius. Microbiological parameters in the form of examination of germ numbers were carried out on days 0 and 3.

**Result:** Found 2 CFU/mm bacteria in 1 sample on the 3rd day of storage. Mixing in a non-standard place, and the lower antibacterial effect of levobupivacaine and a lower spectrum of germs are risk factors for germs.

**Conclusion:** Contamination occurred as much as 2.04% (1 sample) in mixing 0.125% levobupivacaine, 1mcg/ml fentanyl and 0.9% NaCl, in refrigerator storage for up to 3 days.

**Keywords:** germ count; mixture of 0.125% levobupivacaine with fentanyl 1mcg/ml in NaCl 0.9%

## PENDAHULUAN

Infeksi merupakan salah satu komplikasi dari teknik anestesi regional. Walaupun angka kejadiannya sedikit, namun komplikasi yang terjadi seperti abses epidural, meningitis menyebabkan morbiditas yang berat, bahkan dapat menimbulkan kematian.

Aromaa *et al.*, melaporkan kejadian komplikasi anestesi regional berupa komplikasi neurologis, infeksi, toksisitas anestesi lokal, overdosis bahkan kematian. Dari kejadian infeksi, didapatkan pasien dengan meningitis purulen, yang menyebabkan pasien harus dirawat di rumah sakit selama 6 minggu dan pemberian antibiotik selama 6 bulan, abses epidural yang menyebabkan kelumpuhan sementara, dan ada pula infeksi berat di kulit<sup>2</sup>.

Wang *et al.*, melaporkan kejadian abses epidural di Denmark yang mencapai 1:1930 kasus. Sebanyak 9 pasien teridentifikasi abses epidural, 7 diantaranya mengalami defisit neurologis sebelum operasi evakuasi abses dan 5 diantaranya dengan defisit neurologis menetap pasca operasi. Walaupun dalam penelitian tersebut 8 dari 9 pasien dalam keadaan penurunan status imunologi, namun efek samping infeksi pada teknik ini cukup serius<sup>2</sup>.

Kecurigaan sumber infeksi bisa intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik terkait dengan status imunitas pasien, sedangkan ekstrinsik bisa dari kontaminasi kuman dari kulit akibat prosedur aseptik yang kurang baik, jarum yang terkontaminasi, kateter yang terkontaminasi dan campuran agen anestesi lokal yang terkontaminasi<sup>3</sup>.

Dari sekian banyak penyebab komplikasi infeksi, angka tertinggi ditimbulkan oleh kegagalan teknik aseptik dari pelaksana teknik regional. Namun salah satu faktor lain adalah sterilitas dari agen anestesi lokal yang diinjeksikan. *International Standards Organization (ISO)* merekomendasikan campuran agen anestesi lokal dibuat oleh pihak farmasi dalam ruangan dengan standar khusus<sup>3</sup>.

Beberapa penelitian terdahulu mengenai kontaminasi kuman pada campuran obat epidural, baik pencampuran yang dilakukan oleh farmasi dengan standar tertentu dan yang dilakukan oleh petugas medis, tidak menunjukkan adanya

pertumbuhan kuman baik pada hari ke 3, 7, 30, 60 hingga  $90^{3-8}$ .

Selama ini di rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas pencampuran obat yang standar, petugas medis lah yang melakukan pencampuran agen anestesi lokal dan ajuvan untuk teknik epidural *continous*. Penggunaan terbanyak adalah untuk analgetik pascaoperasi, yang digunakan selama 3 hari pascaoperasi.

Salah satu obat yang digunakan adalah levobupivakain dengan konsentrasi 0.125%, baik yang dicampur dengan morfin maupun fentanil. Belum pernah dilakukan penelitian mengenai kolonisasi kuman (dengan pemeriksaan ada tidaknya kolonisasi pada media) terhadap campuran levobupivakain 0,125% isobarik dengan fentanil 1mcg/ml dalam NaCl 0,9%, sehingga diperlukan pembuktian sterilitas dari campuran obat tersebut.

## METODE

Rancangan penelitian ini adalah deskriptif observasional yang bertujuan menilai apakah terdapat kontaminasi bakteri pada obat epidural levobupivakain 0,125% isobarik dan fentanil 1mg/ml dalam NaCl 0,9% total volume 4 ml.

Sampel penelitian adalah obat epidural levobupivakain 0,125% isobarik dan fentanil 1mg/ml dalam NaCl 0,9% total volume 4 ml yang disimpan 3 hari dalam lemari es dengan suhu 4°C. Besar sampel dalam penelitian ini menggunakan perhitungan besar sampel tunggal dengan data kategorikal dan ditemukan sebanyak 49 sampel. Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua obat epidural levobupivakain 0,125% isobarik dan fentanil 1mg/ml dalam NaCl 0,9% total volume 4 ml yang dibuat oleh tim peneliti dan disimpan di suhu penyimpanan 4°C. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah obat yang digunakan mengalami perubahan makroskopis walaupun tanggal kadaluwarsa sesuai dengan yang ditentukan dan adanya kerusakan ataupun kecacatan dari kemasan obat. Kriteria *drop out* adalah sampel tidak disimpan dalam tempat penyimpanan dan suhu yang seharusnya.

Data penelitian yang telah terkumpul dilakukan tabulasi dan ditentukan insidennya. Kemudian dari hasil ditentukan frekuensi.

## HASIL

Dari pengamatan secara makroskopis terhadap perubahan warna subyek penelitian didapatkan hasil seperti tabel dibawah ini:

Tabel 1. Data penampakan fisik warna subyek penelitian

Warna	Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3
Warna Standar*	49(100%)	49(100%)	49(100%)
Berubah Warna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

\*Warna standar: jernih

Dari hasil kultur hari ke-0 setelah pembuatan dan hari ke-3 setelah penyimpanan tersaji dalam tabel dibawah ini.

Tabel 2. Data hasil kultur subyek penelitian pada hari ke-0 dan hari ke-3

	Kontaminasi (+)	Kontaminasi (-)	Jumlah
Hari ke-0	0(0%)	49(100%)	49(100%)
Hari ke-3	1(2,04%)	48(97,96%)	49(100%)
Jumlah	1	97	98

## PEMBAHASAN

Dari 49 sampel yang diteliti tidak ada yang masuk dalam kriteria *drop out*. Pada pemeriksaan fisik (perubahan warna dan endapan) setelah pembuatan (hari ke-0) dan setelah penyimpanan (hari ke-3) semua sediaan tetap sama (warna jernih dan tidak ada endapan) (n=49; 100%). Stabilitas fisik levobupivakain juga telah diteliti oleh beberapa peneliti, pada beberapa kondisi. Stabilitas fisik levobupivakain akan tetap stabil selama 60 hari ketika disimpan pada suhu 6°C dan 22°C dan terhindar dari cahaya. (8). Pengamatan selama 3 hari penyimpanan pada suhu antara 4°C sampai 5°C levobupivakain 0,125% tetap stabil secara makroskopis, tidak ada perubahan warna maupun endapan.

Hasil pemeriksaan di laboratorium mikrobiologi menunjukkan kultur bakteri yang negatif pada sediaan levobupivakain 0,125% pada hari ke-0. Hal menunjukkan bahwa tidak ada kontaminasi bakteri pada proses pembuatan levobupivakain 0,125%. Pada pemeriksaan pada hari ke-3 terdapat 1 sampel, yaitu sampel nomor 5, yang terdapat kontaminasi sebanyak 2 *Colony Forming Unit* (CFU)/mm.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian oleh Helin-Tanninen *et al.*, 2013 yang melaporkan tidak adanya kontaminasi pada 30 sediaan levobupivakain, fentanil dan epinefrin hingga pada hari ke-60 penyimpanan. Perbedaan dengan penelitian ini adalah terutama pada agen campuran, prosedur pencampuran dan tempat penyimpanan. Penelitian oleh Helin-Tanninen ini melakukan prosedur pencampuran menggunakan levobupivakain, fentanil dan epinefrin di ruang standar *Grade A/B*, sedangkan penelitian ini dilakukan tanpa menggunakan epinefrin dan dilakukan di ruang non standar. Perlakuan pada penelitian Helin-Tanninen berbeda, dimana sampel disimpan di suhu  $6 \pm 2$  °C dan suhu ruangan ( $22 \pm 2$  °C) selama 60 hari. Hasil yang didapatkan, tidak ditemukan kuman hingga hari 60 penyimpanan<sup>8</sup>.

Dari penelitian yang dilakukan oleh Suhadi, 2014, juga didapatkan hasil yang berbeda. Perbedaan dari penelitian ini adalah agen yang digunakan dan perlakuan pada sampel. Pada penelitian oleh Suhadi, agen utama yang digunakan adalah bupivakain, dengan pencampuran morfin atau fentanil. Perlakuanannya adalah dihitung angka kuman pada H-0, dilakukan pengambilan cairan berulang yang disimpan pada plabot 100cc untuk digunakan pada pasien, lalu dilakukan pemeriksaan pada H-3, dengan penyimpanan yang sama yaitu pada suhu sekitar 4°C. Hasil penelitian tidak ditemukan kuman pada H-0 dan H-3<sup>9</sup>.

Hasil adanya indikasi infeksi ditemukan pada penelitian oleh Wibowo. Dari hasil kultur 94 ujung epidural, 50% didapatkan kolonisasi. Memang belum diteliti lebih lanjut mengenai penyebab kontaminasi, namun belum bisa disingkirkan faktor dari agen yang terkontaminasi. Persamaan penelitian ini adalah lokasi pencampuran yaitu di RSUP dr Sardjito Yogyakarta dan lingkungan pencampuran yang tidak standar<sup>10</sup>.

Levobupivakain memang terbukti memiliki efek antimikroba, namun pada konsentrasi tertentu efek bakterisid ini dapat dilawan oleh beberapa strain kuman. Walaupun levobupivakain memiliki efek bakterisid pada *S. aureus* dan *S. epidermidis*, penelitian oleh Hodson menemukan bahwa bakteri ini masih dapat bertahan selama 24 jam pada suhu

37°C bila konsentrasi levobupivakain lebih rendah dari 0,5%<sup>11</sup>.

Namun jika dibandingkan dengan bupivakain, levobupivakain memiliki spektrum bakteri yang lebih sedikit dan membutuhkan konsentrasi obat yang lebih tinggi untuk mencapai efek yang sama yaitu levobupivakain 0,5% : bupivakain 0,25%<sup>12</sup>.

Hasil penelitian H-o yang menunjukkan tidak terbentuknya koloni kuman, didukung oleh penelitian oleh Guillier *et al.* Namun berbeda dengan penelitian ini, penelitian oleh Guillier *et al.* meneliti campuran Levobupivakain dan sufentanil, dan disimpan pada suhu 25°C selama 24 jam. Hasilnya tidak ada pertumbuhan kuman, dimana dibandingkan penelitian ini, suhu perlakuan penelitian Guillier *et al.* lebih memungkinkan untuk terjadinya pertumbuhan kuman<sup>13</sup>.

Faktor yang memungkinkan terjadinya kontaminasi adalah saat proses pencampuran, saat transport, lingkungan penyimpanan dan media pemeriksaan sampel. Sampel dibuat dilingkungan yang non-standar. Pada saat transport, wadah ditutup dan disegel menggunakan perekat yang tidak dibuka dari ruang pembuatan sampel hingga ruang penyimpanan sampel. Suhu tempat penyimpanan sampel terjaga di 4-5 derajat celsius. Media pemeriksaan sampel belum dilakukan pemeriksaan sebelum penelitian.

Dalam penelitian ini ditemukan kontaminasi pada sediaan levobupivakain 0,125% setelah pembuatan sebanyak 2,04%, hal ini kemungkinan disebabkan karena tindakan dilakukan secara aseptik, namun tidak dilakukan dibawah *laminary flow* dan tidak standar. Sedangkan 98% hasil dengan angka kuman negatif kemungkinan juga karena sifat antimikroba yang dimiliki oleh levobupivakain bisa menghambat pertumbuhan bakteri, atau memang tidak terjadi kontaminasi. Beberapa faktor yang dapat memengaruhi hasil penelitian ini antara lain:

1. Teknik pengambilan, teknik aseptik pada saat pengambilan dengan menggunakan *isopropyl alcohol*, sarung tangan steril, spuit steril meminimalkan terjadinya kontaminasi bakteri pada sampel walaupun tidak mencapai 100%. Teknik ini tidak dilakukan di tempat yang standar pencampuran.

2. Mikroorganisme yang paling sering timbul dari agen yang terkontaminasi adalah *S. aureus* dan *S. epidermidis* yang didapat dari kulit saat proses pencampuran. Namun Levobupivakain diketahui mempunyai sifat antibakteri terhadap bakteri tersebut, ditambah *E. faecalis*. Namun pada konsentrasi tertentu, efek bakterisid tersebut dapat dilawan. Jika dibandingkan dengan bupivakain, levobupivakain memiliki spektrum bakteri yang lebih sedikit dan membutuhkan konsentrasi obat yang lebih tinggi untuk mencapai efek yang sama yaitu levobupivakain 0,5% : bupivakain 0,25%<sup>12</sup>.

## KESIMPULAN

Terjadi kontaminasi sebanyak 2,04% pada pencampuran levobupivakain 0.125%, fentanil 1mcg/ml dan NaCl 0,9%, pada penyimpanan dalam lemari es pada hari ke 3.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Aromaa U, Lahdensuo M, Cozantis D. Severe complications associated with epidural and spinal anaesthetics in Finland 1987-1993. A study based on patient insurance claims. *Acta Anaesthesiologica Scand.* 1997;41:445-52.
2. Wang L, Hauerberg J, Schmidt J. Incidence of Spinal Epidural Abscess after Epidural Analgesia. *Anesthesiology.* 1999;91:1928-36.
3. Hebl JR, Niesen AD. Infectious complications of regional anesthesia: *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011 Oct;24(5):573-80.
4. Wulf H, Gleim M, Mignat C. The stability of mixtures of morphine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in portable pump reservoirs for the management of chronic pain syndromes. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9(5):308-311.
5. Cook TM, James PA, Stannard CF. Diamorphine and bupivacaine mixtures: an in vitro study of microbiological safety. *Pain.* 1998;76(1):259-263.
6. Jäppinen A, Turpeinen M, Kokki H, Rasi A, Ojanen T, Pelkonen O, et al. Stability of

- 
- sufentanil and levobupivakain solutions and a mixture in a 0.9% sodium chloride infusion stored in polypropylene syringes. *Eur J Pharm Sci.* 2003;19(1):31–36.
7. Morgan G. Microbial growth in a mixture of hyperbaric bupivacaine and fentanyl prepared in a multi-dose syringe in the operating theatre environment. *South Afr J Anaesth Analg.* 2010 Mar;16(2):17–21.
8. Helin-Tanninen M, Lehtonen M, Naaranlahti T, Ven?inen T, Pentik?inen J, Laatikainen A, et al. Stability of an epidural analgesic admixture of levobupivakain, fentanyl and epinephrine. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Apr;38(2):104–8.
9. Suhadi. kolonisasi kuman pada sediaan bupivakain 0,5% 20 ml dalam nacl 0,9% 60 ml untuk epidural intermitten setelah pembuatan dan penyimpanan. [Yogyakarta, Indonesia]: Universitas Gadjah Mada; 2015.
10. Wibowo L. Kolonisasi bakteri ujung kateter epidural pada pasien pasca operasi elektif. [Yogyakarta, Indonesia]: Universitas Gadjah Mada; 2014.
11. Hodson M, Gajraj R, Scott NB. A comparison of the antibacterial activity of levobupivakain vs. bupivacaine: an in vitro study with bacteria implicated in epidural infection: *Forum. Anaesthesia.* 1999 Jul;54(7):699–702.
12. Johnson S, John B, Dine A. Local Anesthetics as Antimicrobial Agents: A Review. *Surg Infect.* 2008;9(2):205–14.
13. Guillier M, Boselli E, Bouvet L, Freney J, Renaud FNR, Chassard D, et al. Levobupivakain hydrochloride and sufentanil have no antimicrobial effect at 25°C in vitro: *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Jul;24(7):634–9.
-