

Beyond Use Date Produk Steril

Beyond use date (BUD) adalah tanggal yang ditetapkan pada produk steril yang telah dibuka dimana kondisi produk tersebut masih dalam rentang stabil dan dapat diberikan kepada pasien. Pada saat produk steril dibuka terjadi paparan dengan lingkungan di sekitarnya. Udara, uap air dan mikroorganisme dapat masuk dan menyebabkan perubahan fisika dan kimia, serta kontaminasi mikroorganisme. Perubahan fisika dan kimia dipercepat oleh meningkatnya suhu, sedangkan kontaminasi mikroorganisme dapat menyebabkan penularan penyakit infeksi.¹ Produk steril biasanya tidak mengandung pengawet, oleh karena itu dapat terkontaminasi oleh bakteri dan menjadi sumber penularan penyakit infeksi, sebagai contoh: waktu kedaluwarsa (*expiration date*) serbuk injeksi seftriakson 1g dalam vial yang belum dibuka adalah 3 (tiga) tahun; sedangkan setelah direkonstitusi (*beyond use date*) sifat fisika dan kimia stabil selama 24 jam pada suhu 25 °C dan selama 4 hari pada suhu 2-8 °C. *Single use* vial seftriakson yang telah direkonstitusi harus segera digunakan.² *Expiration date* larutan deksametason fosfat dalam *single use* vial yang belum dibuka adalah 2 (dua) tahun; sedangkan setelah diencerkan, *beyond use date* pada suhu 2-8 °C adalah 24 jam.³ Waktu kedaluwarsa didefinisikan sebagai satuan waktu dimana suatu produk dapat dipertahankan/tetap memiliki sifat dan karakteristik yang sama dengan pada saat pembuatannya (dalam batas tertentu) selama periode penyimpanan hingga digunakan. Tanggal kedaluwarsa dibedakan menjadi dua, yaitu (i) *expiration date* (ED) atau *best before date* dan (ii) *beyond use date* (BUD). *Expiration date* adalah tanggal yang ditetapkan berdasarkan waktu kedaluwarsa yang dihitung sejak produk dibuat (*manufacture date*); sedangkan *beyond use date* dihitung sejak wadah produk dibuka.



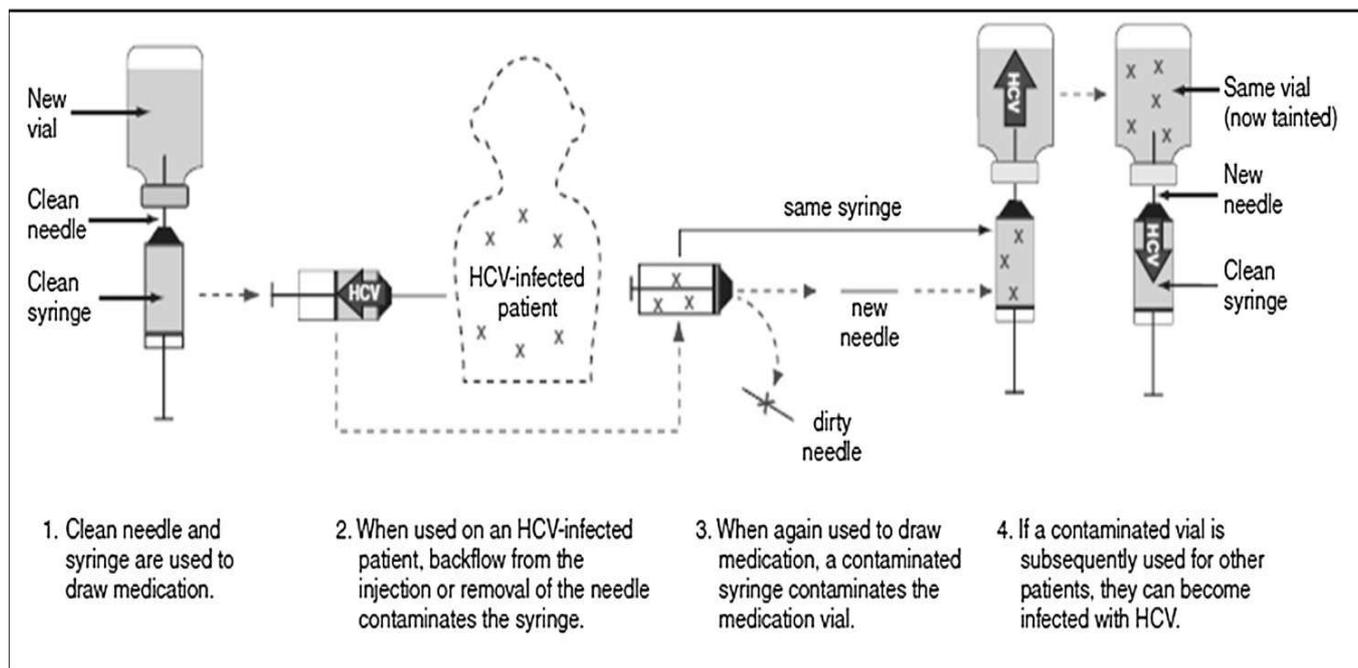
Gambar 1. Label BUD sediaan injeksi Potassium Phosphate dalam larutan Dextrose 5%

Single use dan *single dose vial* (SVD) sediaan injeksi diberikan hanya kepada satu pasien untuk satu kali pengobatan/prosedur. *Syringe* dan jarum yang telah digunakan atau diinjeksikan ke pasien, sudah terkontaminasi dan seharusnya tidak boleh digunakan kepada pasien atau vial lain. Penggunaan *multi dose vial* (MDV) juga sebaiknya hanya kepada satu pasien dan disimpan dalam refrigerator (2-8 °C). Sediaan *single use* dan *single dose* mengandung sedikit atau bahkan tanpa pengawet sehingga mudah terkontaminasi dan menjadi sumber infeksi. Bahkan di dalam sediaan *multi dose* yang mengandung pengawet, bakteri masih dapat hidup selama kurang lebih 2 jam sebelum efek pengawet maksimal.^{4,5}

Sediaan *multi dose vial* (MDV) berisiko menyebabkan penularan penyakit infeksi. Pada satu kajian sistematis (94 artikel) tentang kejadian luar biasa (*outbreak*) infeksi di rumah sakit terdapat 743 pasien mendapat obat/bahan obat dari vial yang terkontaminasi mengakibatkan 592 pasien menderita infeksi (*hospital-acquired infection*) dan 62 pasien diantaranya meninggal.⁶ Mattner dan Gastmeier melaporkan kejadian meninggalnya 2 pasien di rumah sakit karena terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* setelah disuntik cairan kontras media iomeprol yang sudah disimpan selama 8 hari. Penelitian *cross sectional* yang dilakukan di rumah sakit tersebut mendapati 227 vial yang telah dibuka, 109 vial diantaranya tidak mengandung pengawet; hanya 50% vial dilengkapi dengan label tanggal vial dibuka, 13% diantaranya sudah melewati tanggal kedaluwarsa.⁷ Penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Iran menyebutkan bahwa dalam 4 bulan terdapat 36 vial terkontaminasi bakteri, terutama bakteri *Staphylococcus epidermidis* (16 vial). Penelitian di Florida melaporkan terjadinya penularan virus Hepatitis C akibat penggunaan *multi dose vial* larutan NaCl 0,9% untuk membilas jalur infus intravena. Peneliti menduga bahwa hal tersebut terjadi karena menggunakan kembali jarum yang telah terkontaminasi atau dekontaminasi tutup vial yang kurang sempurna.⁸ Praktek pemberian sediaan injeksi yang tidak aman diilustrasikan pada Gambar 3.



Gambar 2. Label sediaan injeksi Sodium Thiosulfate, Ceftriaxone dan Dexamethasone



Gambar 3. Praktik pemberian injeksi yang tidak aman dan terjadinya penularan penyakit infeksi

Pada saat pemberian sediaan injeksi pada pasien yang terinfeksi, *syringe* dan jarum terkontaminasi oleh virus Hepatitis C. Jarum diganti, *syringe* yang terkontaminasi diberi jarum baru, untuk mengambil cairan dari vial yang steril. Kontaminan di dalam *syringe* mengkontaminasi vial steril sehingga vial terkontaminasi. Berikutnya vial yang sudah terkontaminasi akan mengkontaminasi *syringe* dan jarum steril yang akan digunakan.^{4,5}

US Pharmacopoeia <797> mengelompokkan tingkat risiko kontaminasi produk steril menjadi 5, yaitu:¹

1. Segera digunakan

Pemberian injeksi dilakukan dalam waktu 1 jam sesudah penyiapan/pencampuran sediaan injeksi.

2. Rendah

Penyiapan sediaan injeksi dilakukan di *Laminar Air Flow Workbench* (LAFW) atau *Biological Safety Cabinet* (BSC) yang memenuhi persyaratan partikel dan mikroba ISO Class 5 dan tahapan pencampurannya sedikit, misalnya: rekonstitusi sediaan injeksi antibiotik vial satu dosis. Ruang ISO Class 5 adalah salah

satu klasifikasi ruang bersih (*Clean room*) yang digunakan untuk melakukan pencampuran sediaan injeksi secara aseptik. Persyaratan ruang ISO Class 5 adalah jumlah partikel yang berukuran $\geq 0,5$ mikrometer tidak lebih dari 3520 partikel/m³ dan jumlah mikroba kurang dari 1 cfu/m³.

3. Rendah dan diberikan dalam waktu ≤ 12 jam BUD

Penyiapan sediaan injeksi dilakukan di Ruang ISO Class 5, tahapan pencampurannya sedikit dan diberikan dalam waktu ≤ 12 jam BUD.

4. Sedang

Penyiapan sediaan injeksi dilakukan di Ruang ISO Class 5 dan tahapan pencampurannya banyak;

atau produk steril digunakan untuk lebih dari satu pasien; atau produk steril digunakan untuk satu pasien namun beberapa kali penggunaan.

5. Tinggi

Penyiapan sediaan injeksi dengan bahan obat yang tidak steril; atau penyiapan sediaan steril dengan bahan obat steril namun tidak dilakukan di Ruang ISO Class 5; atau waktu/saat sterilisasi sediaan injeksi dilakukan >6 jam waktu penyiapan/pencampuran.

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas sediaan injeksi adalah: jumlah tusukan, teknik aseptis yang dilakukan oleh petugas kesehatan, masuknya udara pada saat penusukan, lama penyimpanan, kondisi penyimpanan,

Tabel 1. Waktu kedaluwarsa (*beyond use date*) sediaan injeksi menurut kategori risiko kontaminasi¹

Suhu Penyimpanan	Waktu Kedaluwarsa (<i>beyond use date</i>)		
	Risiko kontaminasi rendah	Risiko kontaminasi sedang	Risiko kontaminasi tinggi
Suhu kamar (<25 °C)	48 jam	30 jam	24 jam
Kulkas (2 - 8 °C)	14 hari	9 hari	3 hari
Suhu beku (≤ -10 °C)	45 hari		



Kepustakaan

1. The United States Pharmacopeia. 31ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc; 2008.
2. Ceftriaxone 1g powder for solution for injection [SPC] [Internet]. 2012 [update 2010 Dec 2; cited 2012 Oct 3]. Available from: http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/5469/SPC/Ceftriaxone+1g+Powder+for+solution+for+injection/#SHELF_LIFE.
3. Dexamethasone 3.3 mg/ml solution for injection (vial) [SPC] [Internet]. 2012 [update 2010 Apr; cited 2012 Oct 3]. Available from: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23141/SPC/Dexamethasone+3.3+mg+ml+Solution+for+Injection+%28vial%29/>.
4. Perz JF, Thompson ND, Schaefer MK, Patel PR. US outbreak investigations highlight the need for safe injection practices and basic infection control. *Clin Liver Dis*. 2010;14:137–151.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings 2007. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services; 2007. Available from: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/isolation2007.pdf>.
6. Vonberg RP, Gastmeier P. Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect*. 2007;65(1):15-23.
7. Mattner F, Gastmeier P. Bacterial contamination of multiple-dose vials: a prevalence study. *Am J Infect Control*. 2004;32(1):12-6.
8. Krause SG, Whisenhunt S, Trepka M, Katz D, Ninan O, Wiersma S et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus associated with the use of multidose vials of saline. Paper presented at: The 49th Annual ES Conference; 2000 April 10-14; Atlanta (GA); 2000.

ada/tidak adanya pengawet. Waktu kedaluwarsa (*beyond use date*) secara umum dengan mempertimbangkan kategori risiko kontaminasi dapat dilihat pada Tabel 1.

Pedoman pemberian injeksi yang aman^{4,5}

1. Vial dengan label *single dose* atau *single use* hanya digunakan untuk satu pasien dan satu prosedur. *Single dose vial* berarti satu vial mengandung satu dosis pemberian. *Single use vial* berarti vial tersebut diformulasikan untuk satu kali pemberian.
2. Jarum dan *syringe* steril hanya digunakan satu kali (satu kali pakai buang, *disposable*).
3. Penyiapan dan pemberian sediaan injeksi secara aseptis dan mencegah kontaminasi.
4. Pemberian sediaan injeksi sebelum batas waktu kedaluwarsa (*expiration date* atau *beyond use date*).

5. Penyimpanan, pencampuran dan pemberian sediaan injeksi sesuai dengan standar prosedur operasional yang telah ditetapkan dan dilakukan oleh tenaga kesehatan yang terlatih.
6. Dokumentasi dan evaluasi keefektifan dan keamanan penggunaan sediaan injeksi secara berkala.

Penutup

Pemberian sediaan injeksi rentan terhadap kontaminasi mikroba oleh karena itu direkomendasikan penggunaan sediaan injeksi untuk satu kali pakai dengan menggunakan *syringe* dan jarum satu kali pakai pula. Di samping itu teknik aseptis, dekontaminasi vial dan karet tutup vial, penggunaan alat pelindung diri dan dilakukan di ruang steril (ISO Class 5) diperlukan sebagai salah satu aktivitas pengendalian infeksi di rumah sakit.

Ditulis oleh :

Fauna Herawati, M. Farm-Klin., Apt.