

Pengaruh Penggerusan Tablet Amoksisilin: Pengujian Stabilitas Fisik dan Efektivitas terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*

Effect of Amoxicillin Tablet Crushing: Study of Physical Stability and Effectiveness against Staphylococcus aureus and Escherichia coli

Oktavia Indrati^{1*}, Mutiara Herawati², Fitra Romadonsyah¹, Wahidatun Mardatillah¹

¹ Program Studi Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

² Program Studi Profesi Apoteker, Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

Kata kunci: amoksisilin, antibiotik, efektivitas, puyer, tablet, stabilitas

Keyword: amoxicillin, antibiotics, effectiveness, crushed tablet, stability

Korespondensi:

Oktavia Indrati

Program Studi Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

oktavia.indrati@uii.ac.id

ABSTRAK

Amoksisilin yang mengandung gugus fungsi betalaktam sering diberikan dalam bentuk serbuk/puyer yang diperoleh dengan menggerus tablet agar mudah ditelan oleh anak-anak. Perubahan bentuk tablet amoksisilin menjadi serbuk dan penyimpanan selama 10 hari dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas obat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui stabilitas fisik dan efektivitas amoksisilin dalam bentuk tablet yang dihancurkan terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli*. Penelitian ini meliputi penilaian stabilitas fisik serbuk amoksisilin dengan mengamati karakteristik organoleptis dan menentukan kadar air selama 10 hari penyimpanan. Selain itu, efektivitas serbuk amoksisilin terhadap *S. aureus* dan *E. coli* diuji dengan menggunakan metode Kirby-Bauer pada hari ke-1, 3, 6, 8, dan 10. Setelah penyimpanan 10 hari, puyer tidak menunjukkan perubahan stabilitas fisik, berbentuk serbuk kristal putih dengan aroma khas amoksisilin, dengan rata-rata kadar air $11,27 \pm 0,06\%$. Uji efektivitas menunjukkan efek penghambatan yang kuat terhadap *S. aureus* ATCC 6598, dengan sedikit penurunan diameter zona hambat dari 45 mm pada hari pertama menjadi 42,13 mm pada hari ke-10. Namun, puyer amoksisilin tidak menunjukkan efek penghambatan terhadap *E. coli* ATCC 35218 mulai dari awal penyimpanan. Penelitian ini menunjukkan bahwa serbuk dari tablet amoksisilin yang digerus menunjukkan stabilitas fisik yang baik dan masih efektif terhadap *S. aureus* setelah disimpan selama 10 hari.

ABSTRACT

Amoxicillin, contains a lactam functional group susceptible to hydrolysis, are often given in crushed tablet to children to make them easier to swallow. The transformation of amoxicillin tablet into powder and subsequent storage for 10 days may affect the drug's stability and effectiveness. The aim of this study is to determine the physical stability and effectiveness of amoxicillin crushed tablet against *S. aureus* and *E. coli*. The physical stability of amoxicillin powder was assessed by observing organoleptic characteristics and measuring moisture content over 10 days storage. The effectiveness of amoxicillin powder against *S. aureus* and *E. coli* was tested using the Kirby-Bauer method on days 1, 3, 6, 8, and 10. After 10 days, amoxicillin crushed tablet showed no changes in physical stability. The powder remained as white crystalline powder with the characteristic aroma of amoxicillin, and the average of moisture content was $11.27 \pm 0.06\%$. The effectiveness test revealed strong inhibitory effects against *S. aureus* ATCC 6598, with a slight decrease in inhibition zone diameter from 45 mm (1st day) to 42.13 mm (10th day). However, amoxicillin showed no inhibitory effect against *E. coli* ATCC 35218 from the 1st day. This study indicated that amoxicillin crushed tablet stored for 10 days exhibited good physical stability, with a slight decrease in the diameter of inhibition zone against *S. aureus*.

PENDAHULUAN

Pasien anak-anak dan lansia sering mengalami kesulitan dalam menelan tablet, sehingga tenaga medis memberikan obat dalam bentuk serbuk atau puyer dengan menggerus tablet utuh (King *et al.*, 2022; Kumagai *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2021). Penggerusan tablet berpotensi menimbulkan beberapa masalah antara lain perubahan fisik obat, hilang atau berkurangnya kadar zat aktif obat (Casiraghi *et al.*, 2023), ketidaktepatan dosis yang diberikan, perubahan profil farmakokinetik (Britzi *et al.*, 2015; Hocqueloux *et al.*, 2022), dan perubahan bioavailabilitas obat (Brown *et al.*, 2019).

Salah satu jenis tablet yang sering digerus untuk diberikan dalam bentuk serbuk atau puyer adalah tablet amoksisilin. Meskipun amoksisilin tersedia dalam bentuk sirup kering, peresapan puyer masih sering menjadi pilihan karena menawarkan solusi bagi pasien, terutama anak-anak, yang kesulitan minum tablet atau kapsul. Amoksisilin merupakan

antibiotik penisilin (Akhavan *et al.*, 2024; Huttner *et al.*, 2020). Secara umum, antibiotik merupakan intervensi terapeutik yang vital untuk infeksi bakteri. Antibiotik bekerja dengan menghambat pertumbuhan bakteri atau membunuh bakteri. *S. aureus* dan *E. coli* merupakan dua bakteri umum yang menyebabkan infeksi pada manusia. Amoksisilin mengandung gugus fungsi laktam yang rentan terhadap hidrolisis (Ecke *et al.*, 2023; Gozlan *et al.*, 2013), sehingga rentan terhadap degradasi dan berpotensi terjadi perubahan pada efektivitasnya. Perubahan bentuk tablet amoksisilin menjadi serbuk atau puyer dan kemudian menyimpannya selama beberapa hari dapat mempengaruhi stabilitas dan khasiat obat. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik dan efektivitas tablet amoksisilin yang diresepkan sebagai puyer selama periode penyimpanan sepuluh hari terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli*.

METODE PENELITIAN

Alat dan bahan

Alat dan bahan yang digunakan meliputi tablet amoksisilin 500 mg, *S. aureus* (ATCC 6598), *E. coli* (ATCC 35218), *nutrient agar*, *nutrient broth*, cakram kertas kosong (*blank paper disk*), cakram kertas (*paper disk*) amoksisilin 15 µg, dan kapas steril, kertas puyer, klip plastik mortir dan stamper, perangkat scan 500, pinset, bunsen, cawan petri, dan autoklaf.

Penyiapan puyer

Sebanyak 45 tablet amoksisilin 500 mg (setara dengan 22.500 mg amoksisilin) digerus menggunakan mortir dan stamper. Serbuk kemudian dibagi menjadi 90 bagian (setiap bagian setara dengan 250 mg amoksisilin), dibungkus dengan kertas puyer kemudian ditutup dan dimasukkan ke dalam klip plastik. Obat disimpan dalam kotak obat yang tertutup rapat, pada suhu di bawah 30°C di tempat yang kering dan terhindar dari sinar matahari langsung.

Uji stabilitas fisik

Uji organoleptik

Pengamatan organoleptik dilakukan selama sepuluh hari. Pengamatan yang dilakukan meliputi warna, bentuk, dan aroma.

Uji kelembaban

Serbuk amoksisilin yang telah melalui uji organoleptik, selanjutnya dilakukan uji kadar air menggunakan alat *moisture balance*

(Mettler Toledo HE53). Serbuk seberat 0,5 gram dimasukkan ke dalam alat dan ditunggu beberapa saat hingga muncul nilai susut pengeringan pada panel *display*. Pengujian dilakukan dengan 3 kali replikasi.

Uji efektivitas

Persiapan media bakteri

Media yang digunakan dalam pengujian ini adalah *nutrient agar* (NA). Media disiapkan, disterilkan, dan dituang secara merata ke dalam cawan petri dan ditunggu hingga siap digunakan untuk pengujian.

Persiapan dan inokulasi suspensi bakteri

Bakteri dikulturkan dalam 3 ml *nutrient broth* dan kemudian diinkubasi selama 18 jam pada suhu 37°C. Suspensi bakteri kemudian disesuaikan dengan standar McFarland 0,5 dengan menyesuaikan kekeruhannya. Suspensi kemudian disebarkan pada cawan petri berisi NA dan siap digunakan untuk uji efektivitas antibiotik.

Uji efektivitas antibiotik

Uji efektivitas dilakukan dengan menggunakan metode Kirby-Bauer. Dalam kondisi aseptik, larutan sampel yang mengandung 15 µg amoksisilin diteteskan ke cakram kertas kosong. Cakram kemudian diletakkan pada agar dan ditekan dengan ringan. Dalam uji ini, cakram amoksisilin standar (mengandung 15 µg amoksisilin) digunakan sebagai kontrol positif sedangkan

cakram yang mengandung WFI steril digunakan sebagai kontrol negatif. Inkubasi dilakukan pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah inkubasi, zona hambat yang terbentuk diukur menggunakan perangkat scan 500 pada hari ke-1, ke-3, ke-6, ke-8, dan ke-10 penyimpanan. Hasilnya kemudian dicatat dan dianalisis.

Analisis data

Microsoft Office Excel digunakan untuk menganalisis data serta menghitung rata-rata kadar air dan diameter zona hambat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

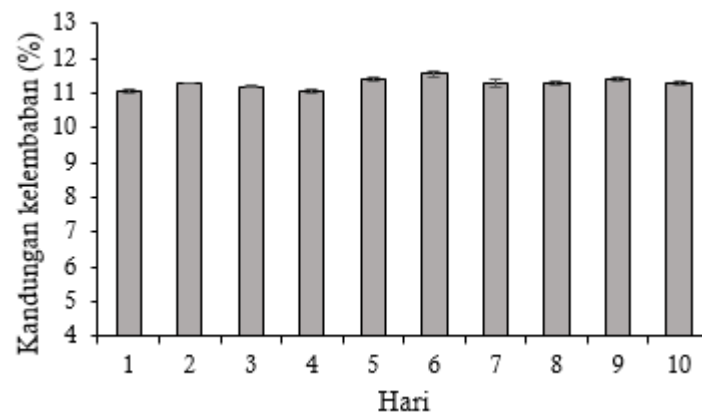
Uji Stabilitas Fisik

Praktik penggerusan tablet dengan menggunakan mortir dan stamper sehingga diperoleh serbuk sering dilakukan di fasilitas

kesehatan karena aspek kemudahan dan kepraktisannya (Kir *et al.*, 2024). Pada penelitian ini, penggerusan tablet dilakukan dengan kondisi yang semirip mungkin dengan kondisi yang dilakukan di tempat tersebut. Sebanyak 15 tablet yang dihancurkan secara manual dengan mortir dan stamper menghasilkan serbuk berwarna putih yang memiliki aroma khas amoksisilin (**Gambar 1**). Serbuk selanjutnya dikemas sesuai dengan cara pengemasan yang umum digunakan oleh tenaga kesehatan, kemudian disimpan selama 10 hari. Lama penyimpanan disesuaikan dengan lamanya penggunaan amoksisilin untuk anak-anak. Selama waktu penyimpanan yang ditentukan, diharapkan tidak terjadi perubahan pada karakteristik serbuk yang dapat mengurangi efektivitas obat.



Gambar 1. Puyer hasil penggerusan tablet amoksisilin



Gambar 2. Kandungan kelembaban puyer selama penyimpanan 10 hari

Pada penelitian ini diketahui bahwa serbuk amoksisilin yang disimpan pada ruangan dengan suhu kurang lebih $\pm 25^{\circ}\text{C}$ dan kelembaban 62%-75% tetap dapat mempertahankan bentuknya yaitu serbuk berwarna putih dan aroma khas amoksisilin sejak hari pertama hingga hari kesepuluh. Suhu penyimpanan serbuk ini sesuai dengan persyaratan penyimpanan amoksisilin, yaitu tidak boleh melebihi 30°C . Suatu obat dikatakan stabil apabila memiliki kemampuan untuk mempertahankan sifat dan karakteristiknya seperti pada saat pertama kali dibuat. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa serbuk amoksisilin yang disimpan selama 10 hari pada tempat yang memenuhi persyaratan penyimpanan akan tetap stabil secara fisik (organoleptik).

Perubahan warna dan bau merupakan karakteristik yang paling mudah diamati karena tidak memerlukan peralatan khusus. Meskipun demikian, pengamatan sederhana ini tetap penting dilakukan karena pada praktiknya pengamatan tersebut dapat dilakukan sendiri oleh pasien atau keluarganya

dengan mudah tanpa menggunakan peralatan khusus. Hal ini dilakukan untuk mengidentifikasi perubahan terhadap puyer atau serbuk yang disimpan.

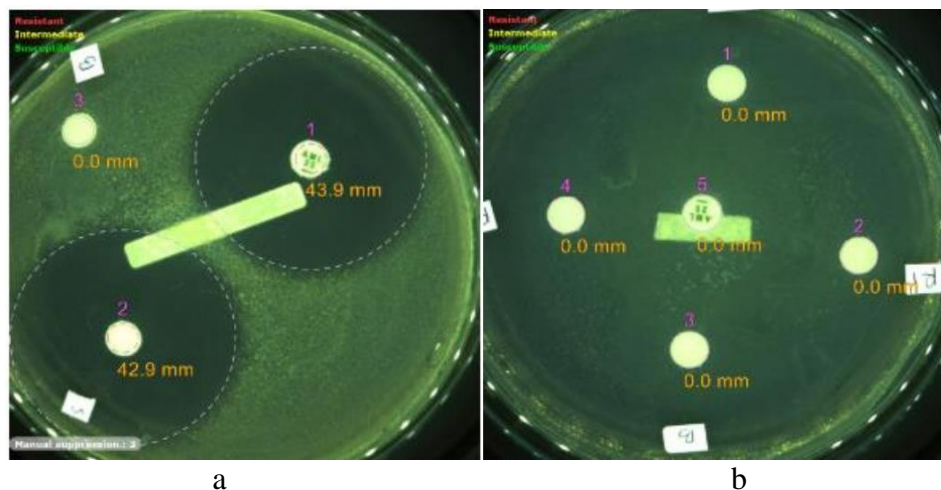
Pada pengujian kelembaban, kandungan lembab serbuk yang disimpan selama 10 hari tidak menunjukkan penurunan atau peningkatan yang konsisten, dan tidak terdapat perubahan kadar air yang bermakna setiap harinya (**Gambar 2**). Hal ini sesuai dengan sifat amoksisilin trihidrat yang bersifat non-higroskopis ((PQM), 2017), artinya tidak memiliki kemampuan untuk menyerap air dari lingkungannya yang dapat menyebabkan peningkatan kelembaban serbuk amoksisilin yang disimpan selama 10 hari. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pada kondisi pengujian yang dilakukan, lamanya waktu penyimpanan serbuk amoksisilin tidak mempengaruhi peningkatan atau penurunan kelembaban serbuk jika disimpan pada suhu 25°C dan kelembaban ruangan sekitar 62%-75%. Tablet yang mengandung zat aktif yang bersifat higroskopis tidak cocok untuk dihancurkan karena adanya uap air yang

berpotensi menimbulkan reaksi yang dapat mengakibatkan degradasi zat aktif (Ng *et al.*, 2022), berkurangnya kelarutan, terbentuknya gumpalan yang menyulitkan penggunaan oleh pasien, dan juga risiko kontaminasi bakteri.

Uji Efektivitas

Pengujian efektivitas antibiotik dilakukan untuk mengetahui kemampuan antibiotik dalam menghambat atau membunuh mikroba. Pada penelitian ini, pengujian efektivitas dilakukan dengan metode difusi cakram (metode Kirby-Bauer). Keunggulan

metode ini adalah dalam satu kali pengujian dapat menguji beberapa sampel sekaligus terhadap satu jenis bakteri, karena beberapa cakram yang berisi sampel dapat diletakkan pada satu cawan petri, diameter hambatan dapat diukur dan ditentukan dengan mudah, serta tidak memerlukan peralatan khusus (Byrne, 2014; Salam *et al.*, 2023). Berdasarkan hasil pengujian, serbuk amoksisilin menunjukkan efek penghambatan yang kuat terhadap *S. aureus* ATCC 6598, tetapi tidak ditemukan efek penghambatan terhadap *E. coli* ATCC 35218 (**Gambar 3**).



Gambar 3. Zona penghambatan amoksisilin yang dihancurkan terhadap *S. aureus* (a) dan *E. coli* (b)

Tabel 1. Diameter zona hambatan puyer amoksisilin terhadap *S.aureus*

Hari ke-	Pengujian	Zona hambatan (mm) \pm SD
1	Sampel	45,00 \pm 1,0
	Kontrol positif	45,33 \pm 0,9
	Kontrol negatif	0,00
3	Sampel	43,57 \pm 2,0
	Kontrol positif	45,03 \pm 2,9
	Kontrol negatif	0,00
6	Sampel	43,23 \pm 0,8
	Kontrol positif	44,83 \pm 1,5
	Kontrol negatif	0,00
8	Sampel	42,17 \pm 0,8
	Kontrol positif	43,47 \pm 0,3
	Kontrol negatif	0,00
10	Sampel	42,13 \pm 1,8
	Kontrol positif	44,03 \pm 0,1
	Kontrol negatif	0,00

Pada penelitian ini, diketahui bahwa puyer amoksisilin dengan konsentrasi 15 µg mempunyai efek penghambatan yang kuat terhadap bakteri *S. aureus*, yang ditunjukkan dengan besarnya zona hambat dibandingkan dengan kontrol positif. Kekuatan efek penghambatan antibakteri diukur dari diameter zona bening di sekitar cakram (**Gambar 3a**), dengan diameter yang lebih besar menunjukkan efek antibakteri yang lebih kuat dan sebaliknya. Penurunan diameter zona hambat puyer amoksisilin terjadi karena amoksisilin mempunyai cincin laktam yang rentan terhadap hidrolisis (Ecke *et al.*, 2023; Gozlan *et al.*, 2013). Reaksi hidrolisis ini dapat menyebabkan degradasi obat. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pada kondisi pengujian yang dilakukan, serbuk amoksisilin mempunyai efek penghambatan yang kuat, tetapi terdapat penurunan efektivitas serbuk yang tidak signifikan saat disimpan selama 10 hari (**Tabel 1**). Pada uji efektivitas antibakteri puyer amoksisilin terhadap *E. coli*, diketahui bahwa tidak terbentuk zona hambat pada media (**Gambar 3b**). Hasil yang sama diperoleh pada sampel yang telah disimpan selama 10 hari. Hal ini menunjukkan bahwa puyer amoksisilin yang diteliti tidak memiliki aktivitas penghambatan terhadap *E. coli*.

Studi ini menunjukkan bahwa dalam praktik klinis dimana tablet amoksisilin yang gerus dan disimpan selama 10 hari masih stabil secara fisik dan tetap efektif terhadap *S. aureus*. Penyimpanan puyer dilakukan sesuai

dengan anjuran penyimpanan obat tablet, yaitu disimpan pada suhu di bawah 30°C dan terhindar dari sinar matahari.

KESIMPULAN

Puyer yang diperoleh dari tablet amoksisilin yang digerus tetap dapat mempertahankan stabilitas fisiknya (organoleptik dan kelembaban) setelah penyimpanan selama 10. Puyer amoksisilin memiliki daya hambat yang kuat terhadap bakteri *S. aureus* ATCC 6598, namun terjadi sedikit perubahan diameter zona hambat yang dari hari pertama hingga hari kesepuluh penyimpanan. Sementara itu, pada kondisi pengujian ini, puyer amoksisilin tidak memiliki aktivitas penghambatan terhadap *E. coli* ATCC 35218.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia dan semua pihak yang telah membantu sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- (PQM), P. t. Q. o. M. (2017). *Product Information Report: Amoxicillin*.
Akhavan, B. J., Khanna, N. R., & Vijhani, P. (2024). Amoxicillin. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489203>

- Britzi, M., Berkovitch, M., Soback, S., Leibovitz, A., Segal, R., Smagarinsky, M., & Lubart, E. (2015). Roxithromycin Pharmacokinetics in Hospitalized Geriatric Patients: Oral Administration of Whole Versus Crushed Tablets. *Ther Drug Monit*, 37(4), 512-515. <https://doi.org/10.1097/FTD.00000000000000203>
- Brown, K., Thomas, D., McKenney, K., Reeder, M., Simonson, R. B., Bicer, C., Nettles, R. E., & Crauwels, H. (2019). Impact of Splitting or Crushing on the Relative Bioavailability of the Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 8(4), 541-548. <https://doi.org/10.1002/cpdd.632>
- Byrne, B. A. (2014). Laboratory Diagnosis of Bacterial Infections. In M. T. L. Debra C. Sellon (Ed.), *Equine Infectious Diseases* (2 ed., pp. 257-265.e251). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0891-8.00027-0>
- Casiraghi, A., Gentile, A., Marjanovic, I., & Chio, A. (2023). Crushing riluzole tablets: evaluation of loss of powder and active principle in a home-simulation experiment. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 1-7. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.245860>
- Ecke, A., Westphalen, T., Retzmann, A., & Schneider, R. J. (2023). Factors affecting the hydrolysis of the antibiotic amoxicillin in the aquatic environment. *Chemosphere*, 311(Pt 1), 136921. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136921>
- Gozlan, I., Rotstein, A., & Avisar, D. (2013). Amoxicillin-degradation products formed under controlled environmental conditions: identification and determination in the aquatic environment. *Chemosphere*, 91(7), 985-992. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.01.095>
- Hocqueloux, L., Lefevre, S., Bois, J., Brucato, S., Alix, A., Valentin, C., Peyro-Saint-Paul, L., Got, L., Fournel, F., Dargere, S., Prazuck, T., Fournier, A., Gregoire, N., McNicholl, I., & Parienti, J. J. (2022). Bioavailability of dissolved and crushed single tablets of bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide in healthy adults: the SOLUBIC randomized crossover study. *J Antimicrob Chemother*, 78(1), 161-168. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac369>
- Huttner, A., Bielicki, J., Clements, M. N., Fridodt-Moller, N., Muller, A. E., Paccaud, J. P., & Mouton, J. W. (2020). Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*, 26(7), 871-879. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.028>
- King, J., Walker, A., Aikin, D., Haag-Molkenteller, C., & Kankam, M. (2022). Pharmacokinetics and Safety of Vibegron

- 75 mg Administered as an Intact or Crushed Tablet in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 11(11), 1349-1355. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1169>
- Kir, F., Al-Sulaiti, F. K., & Sahin, S. (2024). Evaluation of in vitro dissolution profiles of modified-release metoprolol succinate tablets crushed using mortar and pestle technique. *Eur J Pharm Sci*, 194, 106694. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106694>
- Kumagai, S., Sambe, T., Shibata, K., Mizukami, T., Morohoshi, H., Ryu, K., Yamazaki, T., Takenoshita, S., Matsukawa, S., Goibuchi, S., Uchida, N., Kurata, N., & Hida, N. (2024). Comparative Analysis of Verapamil Pharmacokinetics: Evaluating the Impact of Simple Suspension and Crushing Administration Methods. *J Clin Med*, 13(19). <https://doi.org/10.3390/jcm13195969>
- Ng, L. H., Ling, J. K. U., & Hadinoto, K. (2022). Formulation Strategies to Improve the Stability and Handling of Oral Solid Dosage Forms of Highly Hygroscopic Pharmaceuticals and Nutraceuticals. *Pharmaceutics*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102015>
- Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Pawar, J. S., Akhter, N., & Lucy, I. B. (2023). Conventional methods and future trends in antimicrobial susceptibility testing. *Saudi J Biol Sci*, 30(3), 103582. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103582>
- Zhang, L., Hu, Y., Pan, P., Hong, C., & Fang, L. (2021). Estimated Manipulation of Tablets and Capsules to Meet Dose Requirements for Chinese Children: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr*, 9, 747499. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.747499>