

Kajian Pendegradan Asid Askorbik dalam Admikstur Pemakanan Parenteral

AHMAD FUAD SHAMSUDDIN, RISYDAN MOHAMAD &
BUKHORI ABUBAKAR

ABSTRAK

Kajian ini dijalankan untuk mengkaji pengaruh masa penyimpanan, suhu penyimpanan dan kehadiran oksigen terhadap kadar degradasi asid askorbik dalam admikstur pemakanan parenteral (APP). APP disediakan di dalam beg etil vinil asetat (EVA) berdasarkan regimen pemakanan parenteral asas. APP disediakan secara aseptik di dalam kabinet aliran udara laminar. Suhu penyimpanan sampel ditetapkan pada 25°C, 30°C, 35°C, dan 40°C. Sampel yang mengandungi udara (oksigen) dan tanpa udara diambil daripada beg EVA pada masa 0, 6, 12, 24 dan 30 jam. Sampel APP (yang mengandungi asid askorbik) dianalisis menggunakan kaedah Kromatografi Cecair Berprestasi Tinggi (KCBT). Lengku kalibrasi piawai dan masa penahanan bagi asid askorbik ditentukan sebelum analisis sampel dilakukan. Hasil kajian yang dijalankan menunjukkan penurunan kandungan asid askorbik yang signifikan bagi kedua-dua APP berudara dan tanpa udara sejajar dengan peningkatan masa dan suhu penyimpanan sampel ($p < 0.05$). Kandungan asid askorbik bagi sampel APP berudara mengalami penurunan yang lebih cepat berbanding APP tanpa udara. Kesimpulannya, degradasi asid askorbik dalam APP dipengaruhi oleh masa penyimpanan, suhu penyimpanan dan kehadiran udara.

Kata kunci: admikstur pemakanan parenteral, asid askorbik, oksigen, kestabilan fizikokimia, beg etil vinil asetat.

ABSTRACT

This study was carried out to investigate the influence of storage time, storage temperature and oxygen on degradation of ascorbic acid in parenteral nutrition admixture (PNA). The PNAs were prepared in ethyl vinyl acetate (EVA) bags based on basic parenteral nutrition regimen. The PNAs were prepared aseptically in a laminar flow hood. Storage temperature was set at 25, 30, 35 and 40°C. Samples containing air (oxygen) and air-free were taken from EVA bags at 0, 6, 12, 24 and 30 hrs.

PNA samples (containing ascorbic acid) were analysed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Standard calibration curve and retention time of ascorbic acid were determined prior to analysis of samples. The study showed a significant decrease of ascorbic acid content in both PNAS containing air and air-free in relation to the increase in storage time and temperature ($p < 0.05$). The decrease of ascorbic acid content in PNAS with air was higher compared to the ones air-free. In conclusion, the degradation of ascorbic acid in PNAS is influenced by storage time and temperature as well as the presence of air.

Key words: parenteral nutrition admixture, ascorbic acid, oxygen, physicochemical stability, ethyl vinyl acetate bag.

PENDAHULUAN

Sejak 35 tahun yang lepas, pemakanan parenteral (PP) menjadi satu bentuk terapi yang penting untuk menangani masalah pesakit yang tidak dapat mengambil nutrien secara normal sama ada disebabkan oleh kegagalan saluran gastrousus, atau kurang toleransi terhadap sediaan-sediaan oral mahupun enteral. Suatu regimen PP terdiri daripada nutrien seperti protein (asid amino), karbohidrat (contohnya glukos), lemak, elektrolit, unsur surih, dan vitamin (Shamsuddin 2003). Pencampuran kesemua nutrien dalam satu beg sebagai satu admikstur PP (APP) akan mewujudkan satu sistem yang terdedah kepada masalah kestabilan fizikokimia. Kajian kestabilan APP adalah salah satu bidang penyelidikan pemakanan berasaskan farmasi (Shamsuddin 1999).

Suatu regimen PP mengandungi vitamin yang terdiri daripada vitamin larut air dan vitamin larut lemak. Adalah diketahui umum bahawa kebanyakan vitamin dalam APP adalah tidak stabil, dan akan melalui pendegradan ketika penyimpanan dan pemberian (administrasi) kepada pesakit (Allwood 1984).

Amaun optimum asid askorbik yang harus ditambah dalam suatu APP adalah penting. Amaun asid askorbik yang terlalu rendah akan mengakibatkan gejala seperti skurvi pada pesakit yang memerlukan terapi PP untuk jangkamasa yang lama. Sebaliknya amaun asid askorbik yang melebihi keperluan akan mengakibatkan ketoksikan asid askorbik yang antaranya ialah hiperoksaluria (Atkins & Deans 1964), dan nefrokalsinosis yang berkait dengan peningkatan asid oksalik (hasil akhir pengoksidan asid askorbik) dalam bayi pramatang (Rochwell et al. 1998). Kematian disebabkan oksalosis sekunder pada seorang pesakit yang menerima APP yang mengandungi 500 mg asid askorbik sehari pernah dilaporkan (Friedman et al. 1983).

Kajian ini hanya tertumpu kepada aspek kestabilan fizikokimia APP yang berkaitan dengan asid askorbik. Faktor masa dan suhu dipilih dalam kajian ini memandangkan kestabilan asid askorbik dipengaruhi oleh faktor-

faktor tersebut (Proot et al. 1992; Shamsuddin 1999). Selain itu kajian ini juga bertujuan mengkaji pengaruh oksigen terlarut memandangkan kehadiran oksigen dalam APP mempengaruhi corak pendegradan asid askorbik (Kassem et al. 1969; Allwood 1996).

BAHAN DAN KAEDAH

Bahan-bahan kimia yang digunakan untuk menyediakan ramuan APP terdiri daripada Aminoplasmal® 10%E, Glucose Intravenous Infusion 50% B.P, Sodium Chloride 3% B.P dan Water For Injection B.P (B.Braun Melsungen AG, Malaysia) serta Soluvit™ N (Pharmacia & Upjohn AB, Stockholm, Sweden). Regimen PP yang diguna dalam kajian ini adalah satu regimen asas berisipadu 2.5 L yang memberikan 9.4 g nitrogen bersama dengan 1200 kkal tenaga bukan protein (Jadual 1). Regimen ini tidak mengandungi lemak, vitamin larut lemak mahupun unsur surih. Isipadu APP bagi tujuan kajian ialah 200 ml, dan telah disediakan dengan melakukan pencairan bersiri ke atas regimen PP yang ditunjukkan.

JADUAL 1. Regimen asas APP yang diguna dalam kajian

Kandungan	Amaun
Nitrogen*	9.4 g
Glukos	300 g
Natrium	70 mmol
Asid askorbik [#]	100 mg
Air untuk suntikan qs	2500 ml

*Daripada Aminoplasmal® 10%E; daripada [#]Soluvit™ N yang membekalkan vitamin-vitamin larut air

Nutrien yang diperlukan dipindahkan ke dalam beg PP EVA dengan menggunakan picagari bersaiz 1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml dan 20 ml (B.Braun. Melsungen AG, Malaysia). Penyediaan APP ini dilakukan secara aseptik dalam kabinet aliran udara laminar (KAL). Oksigenometer (WalkLab, Singapore Instrument) digunakan untuk mengukur kandungan oksigen. Dua regimen yang berbeza disediakan iaitu regimen berudara (oksigen) (admikstur A), dan regimen tanpa udara (admikstur B). Regimen tanpa udara diperolehi dengan menekan beg EVA yang mengandungi APP untuk mengeluarkan udara sebelum muncung beg tersebut ditutup rapat. Beg EVA yang telah diisi sampel asid askorbik disimpan di dalam inkubator (Protech Electronics SS 380) pada suhu-suhu 25°C, 30°C, 35°C dan 40°C untuk jangkamasa 30 jam. Sebanyak

10 ml sampel diambil daripada admikstur-admikstur A dan B pada masa 0, 6, 12, 24 dan 30 jam. Sebanyak 9.5 ml daripada sampel tersebut dimasukkan ke dalam botol universal dan ditutup rapat untuk pengukuran aras oksigen. Baki 0.5 ml setiap sampel tersebut dimasukkan ke dalam vial mini amber KCBT yang mengandungi 0.5 ml dithiotreitol 1.2 mg/ml (agen penurunan), dan disimpan di dalam peti sejuk.

Kaedah KCBT telah digunakan untuk menganalisis kandungan asid askorbik sampel dan piawai secara kuantitatif. Fasa pegun yang digunakan ialah turus fasa berbalik Supelcosil™ LC18 (Supelco Inc., U.S.A) yang dimampatkan dengan oktadesilsilan. Campuran pemampatan fosfat dan metanol (gred HPLC) yang mengandungi setrimid pada nisbah 3:3 telah digunakan sebagai fasa bergerak. Kadar aliran telah ditetapkan pada 1.0 ml per minut. Pengesanan panjang gelombang ultraungu ditetapkan pada panjang gelombang 278 nm. Sediaan piawai asid askorbik pada kepekatan 5, 10, 20 dan 40 mg/ml telah disediakan secara segar dan dianalisis untuk menentukan masa penahanan serta untuk mendapatkan lengkung linear piawai bagi asid askorbik.

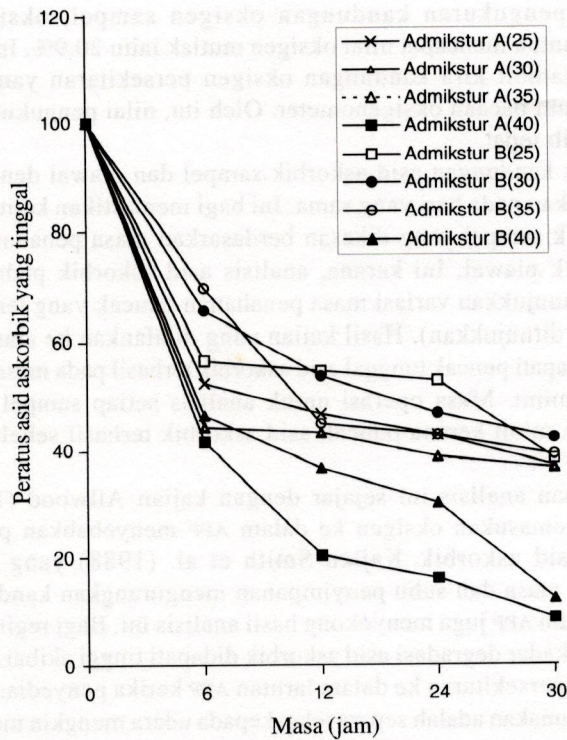
ANALISA STATISTIK

Semua data ujikaji yang diperoleh dianalisis menggunakan program SPSS versi 10.0. Ujian t-berpasangan dilakukan untuk data bagi admikstur-admikstur A dan B untuk semua masa dan suhu penyimpanan.

HASIL DAN PERBINCANGAN

Daripada Rajah 1, secara keseluruhannya dapat dilihat penurunan peratusan asid askorbik untuk admikstur A adalah lebih besar daripada admikstur B. Penurunan peratusan ini adalah paling cepat antara masa 0 dan 6 jam. Pada masa 0 jam, kandungan asid askorbik bagi kesemua sampel ialah 100% kerana asid askorbik belum terdegradasi. Admikstur A yang disimpan pada suhu 40°C didapati mengalami kadar degradasi asid askorbik yang tertinggi manakala admikstur B yang disimpan pada suhu 25 dan 30°C menunjukkan kadar degradasi asid askorbik yang paling rendah. Penurunan peratusan asid askorbik didapati paling rendah di antara masa 12 dan 24 jam bagi kesemua sampel admikstur A dan B. Pada masa 30 jam, peratusan asid askorbik adalah paling rendah untuk admikstur A dan B yang disimpan pada suhu 40°C. Kesemua admikstur lain yang disimpan pada suhu 25, 30 dan 35°C menunjukkan baki peratusan asid askorbik sekitar 40% pada masa 30 jam.

Di antara kesemua nutrien, asid askorbik memiliki tahap kestabilan yang paling rendah (Manning & Washington 1992). Asid askorbik mudah terdegradasi dalam kehadiran oksigen atau unsur surih seperti ion kuprum



RAJAH 1. Kelok peratus asid askorbik yang tinggal dalam admikstur A dan B melawan masa penyimpanan pada suhu yang berbeza

dalam larutan (Burge et al. 1994). Dalam kajian ini, APP yang disediakan tidak mengandungi sebarang unsur surih atau bahan berlemak. Oleh itu, hanya faktor kehadiran udara (oksigen) dipertimbangkan di samping pengaruh masa dan suhu penyimpanan ke atas corak degradasi asid askorbik. Beberapa langkah telah diambil bagi memastikan kesterilan APP yang disediakan, dan meningkatkan kestabilan asid askorbik dalam APP tersebut. Langkah utama yang diambil ialah menyediakan APP di dalam kabinet aliran udara laminar (KAL) secara teknik aseptik.

Pengambilan sampel APP pada masa 0 jam adalah suatu langkah yang kritikal kerana pengambilan perlu dilakukan sebaik saja pencampuran APP selesai dilakukan. Asid askorbik mungkin terdegradasi sebelum pengambilan sampel dilakukan. Oleh itu, sampel yang diambil dicampurkan dengan larutan dithiotreitol untuk menurunkan asid askorbik yang terdegradasi akibat teroksida. Di samping itu, sampel asid askorbik yang didinginkan bekukan dianggap tidak mengalami sebarang degradasi (Shamsuddin 1999).

Untuk pengukuran kandungan oksigen sampel, oksigenometer dikalibrasi untuk mencapai nilai oksigen mutlak iaitu 20.9%. Ini dilakukan untuk mengambil kira kandungan oksigen persekitaran yang mungkin mempengaruhi bacaan oksigenometer. Oleh itu, nilai pengukuran oksigen menjadi lebih tepat.

Analisis kandungan asid askorbik sampel dan piawai dengan kaedah KCBT dilakukan pada hari yang sama. Ini bagi memastikan kejitian puncak asid askorbik sampel yang dikesan berdasarkan masa penahanan puncak asid askorbik piawai. Ini kerana, analisis asid askorbik pada hari yang berbeza menunjukkan variasi masa penahanan puncak yang terhasil (hasil kajian tidak ditunjukkan). Hasil kajian yang dijalankan ke atas admikstur piawai mendapati puncak tunggal asid askorbik terhasil pada masa penahanan sekitar 3.9 minit. Masa operasi untuk analisis setiap sampel ditetapkan selama tujuh minit kerana puncak asid askorbik terhasil sebelum tempoh tersebut

Keputusan analisis ini sejajar dengan kajian Allwood (1996) yang mendapati kemasukan oksigen ke dalam APP menyebabkan peningkatan degradasi asid askorbik. Kajian Smith et al. (1988) yang mendapati peningkatan masa dan suhu penyimpanan mengurangkan kandungan asid askorbik dalam APP juga menyokong hasil analisis ini. Bagi regimen sampel tanpa udara, kadar degradasi asid askorbik didapati tinggi akibat kemasukan oksigen dari persekitaran ke dalam larutan APP ketika penyediaan. Ciri beg EVA yang digunakan adalah separa telap kepada udara mungkin menyumbang dalam peningkatan kadar degradasi asid askorbik. Untuk mengatasi masalah ini, beg EVA boleh dibalut dengan kerajang aluminium atau larutan APP disediakan di dalam beg multilapisan (Allwood et al. 1992).

Ujian statistik mendapati hubungan penurunan peratusan asid askorbik yang signifikan ($p < 0.05$) dengan parameter yang dikaji kecuali untuk sampel pada masa ke-6 jam. Ini mungkin disebabkan oleh keralatan dari segi masa pengambilan sampel, pendedahan sampel yang keterlaluan kepada cahaya dan pembentukan gelembung udara ketika sampel diambil daripada beg EVA menggunakan picagari.

KESIMPULAN

Keputusan analisis tersebut secara amnya mendapati bahawa penurunan kandungan asid askorbik dalam sediaan APP ditingkatkan oleh peningkatan masa dan suhu penyimpanan serta kehadiran oksigen terlarut dalam sediaan. Berdasarkan keputusan ini, maka wajarlah tindakan diambil untuk menangani masalah kehilangan asid askorbik daripada sediaan APP. Ini meliputi prosedur penyediaan, penyimpanan dan administrasi sediaan APP kepada pesakit. Oleh yang demikian, adalah diharapkan agar terapi pemakanan ini berupaya menghasilkan manfaat dengan sepenuhnya.

PENGHARGAAN

Setinggi-tinggi penghargaan kepada Kementerian Sains dan Teknologi yang telah membiaya kajian ini melalui peruntukan IRPA 09-02-02-0157

RUJUKAN

- Atkins, G.L. & Dean, B.M. 1964. Quantitative aspects of ascorbic acid metabolism in man. *J. Biol. & Chem.* 239: 1084-1092.
- Allwood, M.C. 1984. Factors influencing the stability of ascorbic acid in total parenteral nutrition infusions. *J. Clin. & Hosp. Pharm.* 9: 75-85.
- Allwood, M.C., Brown, P.W., Ghedini, C. & Hardy, G. 1992. The Stability of Ascorbic Acid in TPN Mixtures Stored in A Multilayered Bag. *Clin. Nutr.* 11: 284-288.
- Allwood, M.C., Sizer, T., Hardy, G. & Driscoll, D.F. 1996. Effects of air and oxygen on parenteral nutrition admixtures. *Nutr.* 12(3) : 222-223.
- Burge, J.C., Flancbaum, L. & Holcombe, B. 1994. Parenteral and enteral nutrition in adult patients. Dlm. E.T. Herfindal, D.R. Gourley (Pnyt), *Textbook of therapeutics – drug and disease management*, ed. 6. Baltimore : Williams & Wilkins.
- Friedman, A.L., Chesney, R.W., Gilbert, E.F., Gilcrest, K.W., Latorrace, R. & Segar, W.E. 1983. Secondary complication of parenteral hyperalimentation in acute renal failure. *Am. Nephrol.* 3: 248-252.
- Kassem, M.A., Kassem, A.A. & Ammar, H.O. 1969. Studies on the stability of injectable ascorbic acid solutions. II. Effect of metal ions and oxygen contents of solvent water. *Pharma Acta Helvetica* 44: 667-675.
- Manning, R.J. & Washington, C. 1992. Chemical stability of total parenteral nutrition. *International J. Pharmaceutics* 81: 1-20.
- Proot, P., De Pourco L. & Raymakers, A.A. 1994. Stability of ascorbic acid in a standard total parenteral nutrition mixture. *Clin. Nutr.* 13: 273-279.
- Rochwell, G.F., Compfield, T., Nelson, B.C. & Uden, P.C. 1998. Oxalogenesis in PN solution components. *Nutr.* 14: 836-839.
- Shamsuddin, A.F. 1999. Stability studies of all-in-one admixtures at elevated temperatures. Tesis Doktor Falsafah, University of Wales.
- Shamsuddin, A.F. 2003. Brief history and development of parenteral nutrition support. *Mal. J. Pharm.* 1(3): 69-75.
- Smith, J.L., Canham, J.E., Kirkland, W.D. & Wells, P.A. 1988. Effect of intralipid, amino acid, container, temperature and duration of storage on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures. *J. Parenteral and Enteral Nutr.* 12(5): 478-482

Ahmad Fuad Shamsuddin
Bukhori Abu Bakar
Jabatan Farmasi
Fakulti Sains Kesihatan Bersekutu
Universiti Kebangsaan Malaysia
Jalan Raja Muda Abdul Aziz
50300 Kuala Lumpur

Risydan Mohamad
Jabatan Farmasi
Hospital Labuan
Labuan
Wilayah Persekutuan