BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Masalah yang timbul terkait beredarnya obat ilegal, substandar, dan /atau palsu menjadi perhatian serius di seluruh belahan dunia. Persoalan ini dulunya dianggap hanya terbatas pada negara berkembang dan negara berpenghasilan rendah, kini telah menjadi persoalan seluruh negara (WHO, 2018). Di tahun 2017, WHO memberikan batasan ruang lingkup terhadap definisi obat ilegal, substandar, dan palsu. WHO menyatakan suatu obat dikatakan ilegal apabila belum dilakukan evaluasi dan/ atau belum mendapatkan persetujuan untuk pemasaran, pendistribusian dan penggunaan obat oleh badan otorisasi nasional. Suatu obat dikatakan substandar apabila sudah resmi terdaftar namun gagal memenuhi standar kualitas atau spesifikasinya, atau keduanya. WHO juga mendefinisikan obat palsu bila suatu obat yang dengan sengaja atau tidak tepat menggambarkan identitas, kandungan atau sumber asal obat (WHO, 2017b). Obat palsu dan substandar dapat ditemukan tidak mengandung bahan aktif, kadar bahan aktif yang tidak sesuai, atau terdapat zat yang tidak boleh dikonsumsi (Funestrand *et al*., 2019).

Pemalsuan obat paling sering terjadi di negara dengan sistem regulasi, penegakan hukum yang lemah (OECD/EUIPO, 2020; Siva, 2010; WHO, 2018). Faktor lain yang menyebabkan pemalsuan obat di negara bekembang adalah kelangkaan dan/ atau persediaan obat yang tidak menentu, rantai distribusi tidak terkendali, perbedaan harga yang cukup signifikan antara obat asli dan palsu, kurangnya perlindungan hak kekayaan intelektual, kurangnya jaminan kualitas dan korupsi sistem pelayanan kesehatan (Nuryunarsih, 2017). Rata-rata 10% dari penjualan obat global adalah palsu, bahkan beberapa pengamat mengatakan total penjualan tersebut bisa mencapai 25% (Cohen, 2010). Diperkirakan 1 dari 10 produk obat di negara berpenghasilan rendah dan menengah adalah palsu atau substandar (WHO, 2018).

Produk obat palsu dan substandar menyebabkan efek terapeutik yang dimaksudkan tidak tercapai, membahayakan kesehatan pasien yang dapat diamati

dari meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas, dan menghilangkan rasa kepercayaan publik pada obat-obatan dan tenaga kesehatan (Cockburn *et al*., 2005; WHO, 2018). Obat palsu dan substandar juga berkontribusi terhadap terjadinya resistensi antimikroba dan infeksi resisten obat. Penelitian menunjukkan 72.000-169.000 anak-anak meninggal karena antibiotik substandar dan palsu (WHO, 2017a).

Sama seperti negara berkembang lainnya, persoalan terkait obat palsu dan substandar di Indonesia bukanlah hal yang baru. Dari 673 kasus obat palsu di Asia Tenggara, 93 kasus berasal dari Indonesia (Integrity Asia, 2019). Pada tahun 2021, populasi di Indonesia mencapai 277,8 juta jiwa (Worldometer, 2021) yang diikuti dengan anggaran kesehatan sebesar 169,7 triliun rupiah (Direktorat Penyusunan APBN, 2021). Dapat ditarik kesimpulan bahwa Indonesia sangat mengutamakan isu kesehatan terutama dalam sektor pelayanan kesehatan. Hal ini mengundang para produsen dan distributor yang tidak bertanggung jawab untuk menjadikan Indonesia sebagai pasar obat palsu. Pada tahun 2015 disebutkan penjualan obat palsu di Indonesia mencapai 3 triliun rupiah per tahun atau 10% dari seluruh perdagangan obat yang ada (Hidayah, 2018). Penelitian lain memperkirakan peredaran obat palsu di Indonesia mencapai 25% dari pasar farmasi senilai 2 miliar US$ (Al-Worafi, 2020).

Terdapat perbedaan pola perilaku masyarakat di Indonesia dalam berbelanja secara *online* sebelum masa pandemi Covid-19 dan selama masa pandemi Covid-19. Pandemi Covid-19 berpengaruh secara signifikan dalam peningkatan pembelian secara *online* untuk pemenuhan kebutuhan. *E-commerce marketplace* utama yang paling sering dikunjungi oleh masyarakat adalah Shopee dan Tokopedia (Hernikawati, 2021; Permana *et al*., 2021). Maraknya penjualan obat secara *online* semakin meningkatkan potensi penyebaran obat ilegal dan palsu. Pada tahun 2022, jumlah obat di pasaran yang telah mendapatkan izin edar oleh BPOM diperkirakan sebanyak 21.238 produk (BPOM, 2022). Berdasarkan hasil survey yang dilakukan oleh McKinsey, terdapat peningkatan pembelian secara online untuk produk obat OTC sebesar 83% dengan peningkatan rata-rata pembelian untuk semua kategori adalah 60% (McKinsey & Company, 2020). Mengingat banyaknya jumlah produk obat yang beredar di pasaran, maka tidak semua mutu serta keamanan produk dapat terawasi dengan baik.

Pertimbangan terpenting dalam memilih instrumen analisis untuk mendeteksi obat palsu dan substandar adalah dengan memperhatikan lokasi dan tujuan pengujian.

Faktor terkait lokasi pengujian seperti ada tidaknya pasokan listrik yang konsisten dan keterampilan sumber daya manusia/ staf yang menjadi penunjang. Sedangkan faktor terkait tujuan penelitian adalah untuk melakukan identifikasi atau konfirmasi dosis (Kovacs *et al*., 2014). Dengan maraknya kasus obat palsu dan substandar di Indonesia, maka terjadi peningkatan jumlah sampel yang harus diuji untuk tetap menjaga jaminan kualitas obat. Analisis farmakope menjadi semakin mahal dan tidak semua negara memiliki pusat unggulan untuk melakukannya (GPHF, 2021). Metode analisis terhadap fungsi pengawasan *post-market* produk obat yang dilakukan oleh BPOM tidak dapat menjangkau seluruh produk yang beredar. Tidak semua BPOM yang tersebar di setiap provinsi memiliki instrumen analisis canggih.

Metode analisis yang cepat, cukup spesifik, dan ekonomis sangat dibutuhkan untuk melakukan skrining awal, pengawasan dan pemantauan produk obat di masing-masing daerah di Indonesia. Perlu dikembangkannya metode *rapid test* dalam membantu mengatasi permasalahan di atas. Istilah *rapid test* menunjukkan serangkaian metode analisis sederhana yang dapat diandalkan dan dapat dilakukan langsung di lapangan (Yee *et al*., 2003). Pengembangan metode *rapid test* terbanyak telah dikembangkan untuk sampel obat (Anfossi *et al*., 2018). Dalam keadaan apapun, metode *rapid test* tidak dimaksudkan untuk menggantikan persyaratan farmakope, tetapi digunakan sebagai cara yang cepat dan ekonomis untuk memverifikasi identitas dan kekuatan produk obat, dan untuk mendeteksi kualitas obat palsu dan substandar. Jika produk obat yang dicurigai terdeteksi, maka langkah selanjutnya adalah melakukan pengujian terhadap persyaratan di farmakope (Jeffrey and Poole, 2008).

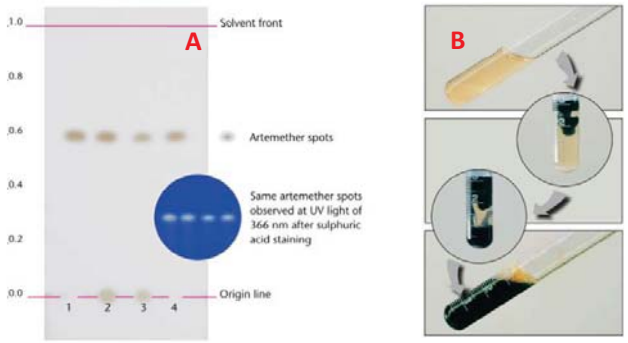
Diharapkan dengan adanya pengembangan metode *rapid test* dapat membantu Loka Pengawas Obat dan Makanan dalam melaksanakan tugasnya. Loka POM adalah salah satu unit pelaksana teknis di lingkungan BPOM yang bertugas untuk melakukan pengujian sederhana terhadap obat yang telah beredar pada daerah kerja masing-masing (BPOM, 2019b). Sehingga Loka POM dapat dengan cepat menentukan apakah benar sampel uji memiliki bahan aktif seperti yang tertera di etiket tanpa harus mengirimkan terlebih dahulu ke laboratorium besar seperti BPOM. Sampel uji dapat dikonfirmasi kebenaran dosisnya dengan melakukan penetapan semikuantitasi. Mengingat prosedur analisis kuantitatif melibatkan instrumen analisis yang tidak dapat dilakukan *on site*.

Prevalensi gastritis di Indonesia mencapai 274,396 kasus atau sebesar 40,8%. Keluhan gastritis menempati urutan ke-enam untuk pasien rawat inap di rumah sakit dan urutan ketujuh untuk pasien rawat jalan (Sumbara, 2020; Suwindiri *et al*., 2021). Faktor utama yang menyebabkan terjadinya gastritis adalah pola makan yang meliputi jenis makanan yang dikonsumsi. Makanan pedas, makanan asam, tinggi lemak jenuh dan makanan atau minuman yang bersoda merupakan jenis makanan yang meningkatkan resiko terjadinya gastritis (Suwindiri *et al*., 2021). Ranitidin merupakan obat *antiulcer* yang paling sering digunakan untuk terapi gastritis di Indonesia (Mahdayana *et al*., 2020; Prof *et al*., 2014). Ranitidin adalah antagonis reseptor histamin H_2 yang efektif digunakan untuk terapi ulkus peptikum dan refluks gastroesofagus (GERD) yang bekerja dengan mengurangi produksi asam lambung (Ritter *et al*., 2018; Yeomans *et al*., 2006). Penggunaan Ranitidin di Indonesia dapat diperoleh secara bebas (OTC) ataupun melalui resep dokter. Penjualan Ranitidin per tahun mencapai 31,4 juta US$ atau 20,3% dari penjualan obat *antiulcer* (Sarker *et al*., 2016). Ranitidin diproduksi dan disebarluaskan oleh 37 industri farmasi di Indonesia. Sedangkan total industri farmasi yang memproduksi tablet Ranitidin HCl adalah 26 industri (BPOM, 2019a).

Telah dikembangkan teknologi pengujian *rapid test* untuk mendeteksi obat palsu dan substandar. Teknologi tersebut bernama GPHF-MiniLab™ yang menjadi pilihan untuk mendeteksi obat palsu dan substandar oleh negara berpenghasilan rendah dan menengah (Kovacs *et al*., 2014). Verifikasi kualitas obat dengan Minilab meliputi empat tahapan uji, yaitu pemeriksaan fisik tablet secara visual, uji disintegrasi, uji reaksi warna dan kromatografi lapis tipis (KLT) (GPHF, 2021; Opuni *et al*., 2019; Zhang *et al*., 2020). GPHF mengeluarkan protokol pengujian yang dibedakan berdasarkan kelas terapeutik, yaitu penyakit menular dan tidak menular. Kelas terapeutik yang digunakan untuk penyakit menular adalah antibakteri, antimikroba, antimalaria, anti (retro) virus, antihelmintik, dan antijamur. Sedangkan kelas terapeutik untuk penyakit tidak menular adalah analgesik, antialergik, antiasmatik, kardiovaskular, endokrin, dan *gastrointestinal*. Contoh hasil pengujian oleh Minilab menggunakan reaksi warna dan KLT sederhana dapat dilihat pada gambar 1.1.

Pada penelitian ini dilakukan pengembangan metode analisis *rapid test* sederhana untuk identifikasi dan semikuantitasi tablet Ranitidin HCl yang beredar di

Indonesia. Pengembangan metode *rapid test* pada penelitian ini dipilih dengan alasan metode yang dikembangkan sederhana, cepat dan murah dibandingkan menggunakan instrumen analisis lainnya. *Rapid test kit* yang didesain mengakomodasi pengujian dimana saja tanpa harus mengirimkan sampel obat ke laboratorium yang berada di kota-kota besar. Pengujian yang dilakukan terdiri dari dua tahapan, yaitu uji reaksi warna *(spot test)* dan dengan KLT sederhana. Penelitian ini bertujuan untuk memverifikasi kesesuaian bahan aktif obat pada label (tahap identifikasi obat) dan memeriksa kandungan obat sehingga dapat memverifikasi klaim pada label terkait potensi obat (penetapan secara semikuantitatif).



Gambar 1. 1 Hasil identifikasi dengan (A) KLT sederhana dan (B) reaksi warna (GPHF, 2021)

Identifikasi tablet Ranitidin HCl menurut Farmakope Indonesia edisi VI (2020) dengan metode KLT adalah menggunakan fase gerak etilasetat P- isopropil alkohol P- amonium hidroksida P- air (25:15:15:1) dan penotolan sebesar 10 µL pada pelat silika gel P 0,25 mm. Identifikasi tablet ranitidin HCl juga dapat dilakukan dengan mereaksikan filtrat dengan perak nitrat LP yang akan membentuk endapan putih ataupun dengan mereaksikan senyawa klorida kering dengan mangan dioksida P, ditambah asam sulfat P, setelah pemanasan perlahan akan menghasilkan warna biru pada kertas kanji iodida P basah (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Optimasi metode dilakukan pada kedua pengujian, yaitu untuk reaksi warna adalah penentuan pereaksi warna dan untuk KLT sederhana meliputi penentuan komposisi fase gerak, penentuan konsentrasi penotolan sampel, dan penentuan pereaksi penampak noda.

Dilakukan validasi metode analisis untuk reaksi warna dengan parameter yang diujikan meliputi spesifisitas dan presisi. Sedangkan parameter validasi yang diujikan dalam KLT sederhana adalah selektivitas, akurasi dan presisi. Validasi metode KLT dianalisis menggunakan densitometri untuk memperoleh nilai area.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kondisi optimal *rapid test* yang dikembangkan untuk identifikasi dan analisis semi kuantitatif tablet Ranitidin HCl memenuhi persyaratan validasi metode meliputi spesifisitas, akurasi, dan presisi?
2. Apakah metode *rapid test* yang dikembangkan dapat diterapkan untuk identifikasi dan semikuantitasi tablet Ranitidin HCl?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh kondisi optimal *rapid test* yang dikembangkan untuk identifikasi dan analisis semi kuantitatif tablet Ranitidin HCl memenuhi persyaratan validasi metode meliputi spesifisitas, akurasi, dan presisi
2. Mendapatkan metode *rapid test* yang valid dan dapat diterapkan untuk identifikasi dan semikuantitasi tablet Ranitidin HCl

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian yang hendak dicapai, berikut merupakan manfaat penelitian yang terbagi menjadi manfaat secara teoritis dan secara praktis, yaitu:

1. Manfaat teoritis

   Secara teoritis, penelitian ini memberikan manfaat dalam hal sebagai berikut:

   a. Memberikan informasi kondisi optimal *rapid test* yang dikembangkan untuk identifikasi tablet Ranitidin HCl yang memenuhi persyaratan validasi metode meliputi spesifisitas, akurasi dan presisi untuk pengawasan dan penjaminan mutu obat yang beredar di Indonesia

   b. Menjadi sumber referensi bagi lembaga pendidikan ataupun peneliti selanjutnya yang berhubungan dengan pengembangan metode *rapid test* sebagai langkah skrining awal untuk identifikasi dan analisis semi kuantitatif tablet Ranitidin HCl

2. Manfaat praktis

   Secara praktis, penelitian ini memberikan manfaat dalam hal sebagai berikut:

   a. Bagi Penulis

Diharapkan penelitian ini dapat menambah pengetahuan, wawasan, dan pengalaman bagi penulis dalam melakukan suatu pengembangan metode *rapid test* yang dapat diterapkan untuk identifikasi dan analisis semi kuantitatif tablet Ranitidin HCl.

b. Bagi Masyarakat

Dengan dilakukannya penelitian ini, diharapkan *rapid test* yang dikembangkan dapat memberikan manfaat secara langsung bagi masyarakat untuk melakukan identifikasi dan analisis semi kuantitatif tablet Ranitidin HCl yang dapat digunakan di lab yang belum memiliki instrumen analisis yang sesuai dengan Farmakope Indonesia, sehingga masyarakat dapat membedakan obat palsu maupun substandar.