

DISERTASI

SEDIAAN TUNGGAL
OBAT ANTI TUBERKULOSIS PROGRAM DOTS
BERBASIS PILIHAN PENDERITA

PENELITIAN SOSIOKULTURAL, FARMASI, DAN KLINIK



ABIJOSO

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2004

**SEDIAAN TUNGGAL
OBAT ANTI TUBERKULOSIS PROGRAM DOTS
BERBASIS PILIHAN PENDERITA**

PENELITIAN SOSIOKULTURAL, FARMASI, DAN KLINIK

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga**

**Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka**

Pada hari : Rabu

Tanggal : 14 Juli 2004

Pukul 10.⁰⁰ WIB



Oleh :

**ABJOSO
NIM. 099813223 D**

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL

1 Juni 2004

Oleh

Promotor

Prof.Dr.M.Amin,dr,SpP(K)
NIP 130 517 186

Kopromotor

Prof.Dr.Mulyohadi Ali,dr
NIP 130 686 130

Kopromotor

Prof.Dr.Fasich,Apt.
NIP 130 517 155

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran
Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga

Prof.Dr. Mandoyo Rukmo, drg, MSc, SpKG
NIP. 130 675 839

Telah diuji pada

Tanggal 17 Maret 2004

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Dr. Ida Bagus Ngurah Rai, dr, SpP

Anggota : Prof. Dr. Muhammad Amin, dr, SpP(K)

Prof. Dr. Mulyohadi Ali, dr

Prof. Dr. Fasich, Apt

Prof. Dr. Benjamin P Margono, dr, SpP(K)

Widodo J Pudjiraharjo, dr, MS, MPH, Dr PH

Siti Pariani, dr, MS, PhD

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Rektor Universitas Airlangga

Nomor : 2460/J03/PP/2004

Tanggal 30 Maret 2004

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, utama sekali kita panjatkan puji syukur kehadirat **Allah SWT pencipta dan penguasa seluruh alam**, atas segala rahmat dan barakahnya yang membuat segalanya menjadi lancar dan mudah. Shalawat untuk **Nabi Muhammad SAW**.

Terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada:

Prof. H. Eddy Pranowo Soedibyo, dr, MPH. Almarhum adalah Guru Besar dibidang Ilmu Kesehatan Masyarakat, sebagai Promotor, sampai akhir hayatnya telah membimbing saya melewati jenjang pendidikan tertinggi. Beliau senantiasa meluangkan waktu membimbing dengan penuh kesabaran, perhatian, mendorong semangat serta meningkatkan rasa percaya diri, membuat disertasi menjadi mungkin dan mudah. Semoga Allah SWT mengampuni segala dosa dan kesalahannya, meningkatkan pahala segala amal nya, menjauhkan dari siksa kubur, menjauhkan dari siksa neraka, berada ditaman surga selamanya. Amien.

Prof. Dr.H.Muhammad Amin, dr,SpP(K). Guru Besar dibidang Ilmu Penyakit Paru. Selaku Ko-Promotor, yang kemudian menjadi Promotor, beliau selalu menyediakan waktu membimbing dengan penuh kesabaran dan mendorong memberi semangat serta memberi wawasan ilmu sampai selesainya studi ini.

Prof. Dr.H. Mulyohadi Ali, dr. Guru Besar dibidang Farmakologi. Selaku Ko-Promotor, disela kesibukannya sebagai PD I FK UNIBRAW, menyediakan waktu menuntun saya dengan penuh perhatian dan kesabaran menyempurnakan penelitian disertasi saya.

Prof. Dr.H.Fasich, Apt. Guru Besar Farmasi. Ko-Promotor, yang dengan tulus ihlas tanpa pamrih dan penuh kesabaran membimbing seluruh penelitian disertasi kami dibidang farmasi, meluangkan waktu yang sangat berharga disela kesibukannya sebagai Dekan Fakultas Farmasi UNAIR yang kemudian menjadi Pembantu Rektor I UNAIR. Tanpa bimbingan beliau, amat sulit rasanya disertasi ini diselesaikan.

Semoga Allah SWT yang maha pengasih dan maha penyayang membalas keihlasan dan semua amal kebaikan beliau semua dengan berlipat ganda. Semoga keselamatan, kesuksesan, rahmah dan barakah Allah SWT selalu menyertai beliau semua.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankan saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang tinggi kepada :

Rektor Universitas Airlangga, Prof.Dr.Med. Puruhito, dr,SpBTKV, serta mantan Rektor, Prof.Soedarto,dr,DTM&H,PhD yang telah memberi kesempatan saya mengikuti Program Doktor di Universitas Airlangga.

Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Prof.Dr.H. Muhammad Amin,dr,SpP(K) serta mantan direktur Prof.Dr.Soedijono,dr, SpTHT. Yang memberi kesempatan belajar pada Pendidikan Program Doktor.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia melalui Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan yang telah memberi sumbangan pikiran, semangat serta pendanaan untuk kelangsungan penelitian disertasi.

Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, Prof. Dr. Mandoyo Rukmo, drg, MSc, SpKG serta mantan Ketua Program Studi Prof Dr Hj Juliati H. Alsagaff,dr,SpPA,MS,FIAC atas segala nasehat, bimbingan dan kemudahannya selama saya menempuh Program Doktor.

Para Pengajar saya pada Program Doktor: Prof.Dr.Benjamin P Margono, dr, SpP(K), Widodo JP, dr, MS, MPH, DrPH, Siti Pariani, dr, MPH,PhD. Prof.Dr.A.Zainuddin,Apt. Prof.Dr.PG.Konthen, dr, SpPD(K). Prof.Dr.Suhartono Taat Putra,dr,MS. Prof.Purnomo Surjohudojo,dr, Prof Dr Sarmanu,drh, MS. Prof Dr J Glinka,SVD. Prof Soetandyo W,MPA. Prof Dr Koento Wibisono S. Dr. FM. Yudayana, dr, MS. Prof. Kuntoro, dr, MPH, DrPH. Fuad Amsyari, dr, MPH, PhD. Dr Irwan Setiabudi,dr, SpPK. Dr. L. Dison,Drs,MA.

Direktur RSU Dr Saiful Anwar di Malang, Aman Ardjito Endarso,dr, SKM dan Mantan Direktur, Tarbinu K, dr, SKM. Yang telah memberi dorongan dan ijin untuk mengikuti Program Doktor.

Rektor Universitas Brawijaya Prof Dr H Bambang Guritno,Ir dan mantan Rektor Prof Dr H Eka Afnan Troena,SE. Serta Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Haryanto, dr, MSPH dan 2 mantan Dekan

Achmad Rudianto, dr, SpPD(K) serta Prof. Dr M Hidayat, dr, SpB, SpBO, yang telah memberi dorongan, bantuan dan jalan untuk menempuh program Doktor.

Kepala SMF Paru RSUD Saiful Anwar Teguh R Sartono, dr, SpP beserta staf Nunuk Sri Muktiati, dr, SpP, Koentjahja, dr, SpP, Rustina Rahmad, dr SpP, MKes, Henny CK, dr, MKes, Suhartadi, dr, SpP serta seluruh Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis IP Paru dan staf administratif Ny A Rini Damayanti, SPd, Ny MC Rahayu. Kesemuanya telah memberi kesempatan memberi bantuan dan semangat untuk belajar dan menyelesaikan disertasi saya. Juga seluruh staf Poli Paru RSUD Saiful Anwar, tempat sebagian penelitian dilaksanakan.

Achmad Chusnul Chuluq AR, dr, MPH, Siswanto, dr, MS, Bambang Sidharta Apt, MS dengan seluruh staf Instalasi Farmasi yang telah bersama sama melaksanakan penelitian. Kepala Instalasi Patologi Klinik dan Tini EH, dr, SpPK beserta seluruh staf yang telah memungkinkan lancarnya penelitian.

Prof Dr H Fasich, Apt, Didik Hasmono Apt, MS. Anik Lestari Apt, Bertha Oktarina Apt, Hosiana Apt beserta seluruh staf Fakultas Farmasi UNAIR yang telah melaksanakan sebagian penelitian.

PT Armoxindo Farma, KALBE Farma, AVENTIS Farma, PT Pfizer, Bpk Djoko Pramono, semuanya telah membantu terlaksananya penelitian.

Kelompok 15 peserta Program Doktor dari FK UNIBRAW / RSUD Saiful Anwar (yang memaksa saya jadi ketua kelas): Dr HM Soemarmo, dr, SpB-KBD. Dr. Respati SD, dr, SpBO. Dr. Sanarto Santoso, dr, DTM&H. Dr. M Hidayat, dr, SpB-SpBO. Dr. Noorhamdani. AS, dr, DMM, SpMK. Dr. Djoni Djunaedi, dr, SpPD(K). Nannerl HS, dr, SpM. HMS Chandra, dr, SpA(K). Achdiat Agoes, dr, SpS. Hari Bagiarto, dr, SpAn-KIC.. Teguh Wahyu Sardjono, dr, DTM&H, MSc. Mardhani. Y, dr, SpA. M. Istiadjid, dr, SpS, SpBS. Bambang Pardjianto, dr, SpB, SpBP. Maju terus pantang mundur, tak lari gunung dikejar.

Tiadalah mungkin saya mencapai gelar doktor ini tanpa kasih sayang dari ayahanda tercinta HM Soeyoso almarhum. Semoga Allah SWT mencurahkan kasih-sayangNya pada beliau di Taman Surga. Yang bersama dengan ibunda tercinta Hj Soewarni membesarkan, mendidik, memberi

tauladan dan mendoakan dengan penuh bahagia dan kasih sayang. Ya Allah bahagiakanlah ibunda didunia dan di achirat, bimbinglah selalu di jalanMu. Ucapan terimakasih yang tak terhingga kami sampaikan kepada kedua mertua kami almarhum Bpk Kadarisman dan Ibu Kamsirin (Semoga Allah membahagiakan mereka di Surga), yang berperan besar membentuk keluarga sakinah menunjang keberhasilan studi saya ini. Keberhasilan studi ini adalah buah keberhasilan kami sekeluarga. Berkat pengertian, pengorbanan, kesetiaan, kesabaran, semangat, bantuan, doa dan segalanya dari istri terkasih Hj Widariyanti dan tiga permata hati kami Atina Rahmawati, Muhamad Adi serta Sakina Lestari.

Ucapan terima kasih dan penghargaan kepada semua pihak yang telah membantu, yang tidak mungkin kami sebutkan semua satu demi satu.



DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	I
DAFTAR TABEL	IV
DAFTAR GAMBAR	V
DAFTAR LAMPIRAN	VI
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.2.1 Pernyataan masalah	5
1.2.2 Pertanyaan penelitian	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan umum	7
1.3.2 Tujuan khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat akademik	7
1.4.2 Manfaat praktis	8
BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	9
2.1 Tuberkulosis	9
2.1.1 Diagnosis dan pengobatan	13
2.1.2 DOTS	16
2.1.3 Obat program DOTS	17
2.1.4 Resistensi	26
2.1.5 Efek samping paunan obat	27
2.2 Perilaku Berobat	29
2.2.1 Angka putus berobat	33
2.2.2 Sediaan obat tunggal (SOT)	33
2.3 Stabiliti	35
2.3.1 Uji Stabiliti	35
2.3.2 Metode penetapan kadar	38
2.4 Uji Klinik Obat	39
2.5 Bioavailabiliti	40
2.5.1 Pendahuluan	40
2.5.2 Availabiliti relatif dan absolut	41
2.5.3 Metode penilaian bioavailabiliti	42
2.5.4 Rancangan dan penelitian bioavailabiliti	44

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	104
7.1 Penelitian sosiokultural	104
7.2 Penelitian stabiliti	104
7.3 Penelitian bioavailabiliti	105
7.4 Saran	105
 DAFTAR PUSTAKA	 109



DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Kategori diagnosis dan pengobatan tuberkulosis	16
2.2 Zona iklim internasional	37
5.1.1 Distribusi penderita tb berdasar keluhan	71
5.1.2 Distribusi penderita tb berdasar diagnosis	71
5.1.3 Faktor potensial penyebab putus berobat	72
5.1.4 Faktor obat sebagai sebab potensial putus berobat	73
5.1.5 Cara minum obat yang disukai	74
5.1.6 Bentuk obat yang disukai	75
5.1.7 Rasa obat yang disukai	75
5.2.1 Data perolehan kembali INH dan campuran pada 30 C	77
5.2.2 Data perolehan kembali INH dan campuran pada 40 C	78
5.2.3 Data perolehan kembali INH dan campuran pada 70 C	79
5.2.4 Kadar campuran PZA-INH pada 30 C	80
5.2.5 Kadar campuran PZA-INH pada 40 C	81
5.2.6 Kadar campuran PZA-INH pada 70 C	82
5.2.7 Kadar campuran PZA-etambutol pada 30 C	83
5.2.8 Kadar campuran PZA-etambutol pada 40 C	84
5.2.9 Kadar campuran PZA-etambutol pada 70 C	85

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Lampiran Sifat-fisika-kultural	116
1a. Kuesioner penyebab tidak berobat	116
1b. Kuesioner evaluasi penderita putus berobat	117
1c. Kuesioner evaluasi farmasetik berobat	118
1d. Rekapitulasi kuesioner	119
2. Lampiran Uji Stabilitas	120
2a. Analisis kualitatif	120
2b. Menganalisis akurasi, presisi	121
2c. Presisi	122
3. Lampiran Formulasi dan Pembuatan Sediaan Sirup Kering (SOT) 123	
3a. Formulasi dan pembuatan SOT	123
3b. Pembuatan SOT	124
4. Lampiran Kelayakan FKM	125
4a. Keterangan kelayakan etik	125
4b. Surat persetujuan uji ketersediaan hayati	126
5. Lampiran Uji Bioavailabilitas	127
5a. Penelitian bioavailabilitas campuran	127
5b. Lanjutan penelitian bioavailabilitas campuran	128
5c. Lanjutan penelitian bioavailabilitas campuran	129
5d. Tabel bioavailabilitas campuran SOT dan Kombipak II	130
5e. Penelitian bioavailabilitas formulasi SOT	131
5f. Lanjutan penelitian bioavailabilitas formulasi SOT	132
5g. Perhitungan Stripe untuk means tablet Kombipak II	133
5h. Perhitungan Stripe untuk means formulasi SOT	134
6. Certificate of Analysis Pyrazinamide	135
7. Certificate of Analysis Isoniazid	136
8. Certificate of Analysis Ethambutol	137
9. Certificate of Analysis Rifampicin	138
10. Lampiran Sifat Fisiko- Kimia Obat Yang Diteliti	139

ABSTRACT

Patients' preference concerning fixed dose combination as anti tuberculosis drug in accordance with DOTS program

Abijoso

Tuberculosis always requires a multi-drug therapy. A good quality of fixed dose combination (FDC) will ensure dose delivery accurately, and may thereby facilitate to prevent anti tuberculosis drug resistance when is given in sequence with directly observed treatment short-course (DOTS) program guidelines. The fewer drugs to consume daily, the better acceptance of the society toward presentation form and taste will create a TB treatment easier. For this reason a three step studies has been conducted to prepare a good quality formulation of fixed dose combination in accordance with DOTS that is suitable for TB patients.

The first step of the study was to recognize the best form and taste that will be well accepted by TB patients. The questionnaire was utilized for 100 of TB patients, who discontinued the treatment before 6 months period (drop out), along with 50 patients who could continue the treatment standard for 6 months period. The objective of this study was to investigate the reasons of treatment discontinuation, and to discover the best form and taste of TB drugs.

The second step was to prepare FDC with a good formulation that fits the need of TB patients. The objective were to prepare a good stability and taste of FDC. The equipments used were UV-VIS spectrophotometer, FT/IR spectrophotometer and climatic chamber.

The third step was treatment by subject. As a preliminary study, 9 healthy volunteers took FDC and 8 single-drugs in accordance with DOTS (Kombipak II), as a cross over study design, with 3 days of washing out period. Consequently 3 of healthy volunteers took FDC formulation and Kombipak II in another cross over study design, with 7 days of washing out period. The objective was to compare bioavailability profile of FDC and Kombipak II. The equipment used in this study was UV-VIS spectrophotometer.

The result of the first study showed the patients' preference to a good flavor (not a bitter taste) were 69% discontinue treatment group and 72% continue treatment group and the patients' preference to dry syrup sachet were 82% discontinue treatment group and 62% continue treatment group.

The second study showed that FDC of isoniazid-ethambutol-pyrazinamide was stable in the condition of 30°C and 40°C, however was being unstable in the condition of 70°C for 14 days period. Since mass TB eradication program should be cheap, consequently rifampicin has to be separated in small sachet together with each sachet of FDC.

The third study showed that in comparison with Kombipak II, FDCs dry syrup was the same profile in term of maximal plasma concentration C_p max, maximal concentration time T_{max} , and area under curve (AUC).

The conclusion was a three step study had been conducted successfully for preparing fixed dose combination in accordance with DOTS, in a good quality sachet form that appropriate with the need of TB patients.

A further study is suggested to search for the best formulation and clinical trials.

Key words : Fixed-dose combinations, DOTS, stability, bioavailability, AUC



RINGKASAN

SEDIAAN TUNGGAL OBAT ANTI TUBERKULOSIS PROGRAM DOTS BERBASIS PILIHAN PENDERITA

Abijoso

Sampai saat ini tuberkulosis belum berhasil diberantas, bahkan semakin sulit dengan berkembangnya kuman kebal kombinasi obat dan banyaknya penderita HIV/AIDS yang tertular tuberkulosis, walaupun sudah ada obat yang efektif membunuh kuman tuberkulosis terdiri atas kombinasi 4 macam obat dan memerlukan waktu minimal 6 bulan. Salah satu sebab kegagalan program pemberantasan tuberkulosis adalah tingginya angka putus berobat. Kendalanya adalah harus minum banyak tablet yang sebagiannya pahit selama minimal 6 bulan walaupun gratis. Salah satu cara untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan menyediakan obat sederhana yang paling diterima penderita.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan sediaan obat anti tuberkulosis program *Directly Observe Treatment Shortcourse* (DOTS) dalam satu sediaan kombinasi tetap (*fixed-dose combination*) dalam bentuk dan rasa yang paling diterima oleh penderita tuberkulosis, dan bertanggung jawab secara farmasi.

Untuk mencapai tujuan tersebut dilakukan penelitian 3 tahap:

1. Mengetahui sebab putus berobat, menetapkan bentuk dan rasa obat yang paling diterima penderita. Dengan cara menyiapkan kuesioner untuk 100 penderita putus berobat dan 50 penderita yang taat berobat selama minimal 6 bulan. Hasil penelitian pertama menunjukkan bahwa masalah obat merupakan salah satu sebab dari putus berobat (62% responden taat berobat dan 74% penderita

putus berobat), sedang bentuk obat yang paling diterima adalah sirup kering dalam bungkus per dosis (62% responden taat berobat dan 82% penderita putus berobat) dengan rasa asal tidak pahit (72% responden taat berobat dan 69% penderita putus berobat).

2. Mempersiapkan Sediaan Tunggal Obat Anti Tuberkulosis (SOT). merupakan obat kombinasi dosis tetap, sesuai program DOTS. sesuai dengan bentuk dan rasa yang paling diterima penderita. Oleh karena World Health Organization (WHO) dan International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) menyatakan bahwa pencampuran rifampisin dengan obat anti tuberkulosis lain memerlukan kontrol bioekivalensi berkala dan mahal sehingga membuat sediaan jadi mahal, maka rifampisin dipisah tersendiri supaya SOT tidak mahal dan rumit untuk program pemberantasan tuberkulosis. Dilakukan penelitian stabiliti untuk campuran isoniazid, etambutol dan pirazinamid. Alat yang dipakai pada penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis HP-8452A, spektrofotometer Jasco FT/IR-5300 dan climatic chamber Climacell MMM 111. Stabiliti diteiti dengan metode *accelerated stability test* pada suhu 30°C, 40°C, dan 70°C. Dari penelitian kedua ini telah dibuktikan bahwa campuran isoniazid, etambutol dan pirazinamid stabil pada suhu 30°C dan 40°C, tetapi tidak stabil pada penyimpanan suhu 70 °C selama 14 hari. Namun pirazinamid tunggal juga tidak stabil pada penyimpanan suhu 70°C selama 14 hari.
3. Penelitian bertujuan membandingkan bioavailabiliti 8 tablet obat anti tuberkulosis program DOTS (Kombipak II) dan 1 saset SOT

(*crossover experimental study*). Dilakukan studi awal terhadap 9 orang sehat masing-masing menelan 8 tablet Kombipak II dan 1 bungkus campuran SOT dengan selang waktu. Dilanjutkan dengan 3 orang sehat masing masing menelan 8 tablet Kombipak II dan 1 formulasi SOT dengan selang waktu *wash-out* 7 hari. Diukur kadar bahan obat dalam darah berturut-turut mulai 0 sampai 8 jam. Dengan memakai spektrofotometer UV-Vis. Penelitian ketiga menunjukkan bahwa formulasi SOT mempunyai keunggulan tak berbeda dibanding Kombipak II dalam masalah: Konsentrasi maksimal dalam darah (C_p maks), kecepatan mencapai konsentrasi maksimal (T maks), dan area di bawah kurva (*area under curve*, *AUC*).

Kesimpulan dari penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa: Faktor obat merupakan salah satu sebab putus berobat. Sediaan yang paling diterima penderita adalah sediaan tunggal obat anti tuberkulosis (SOT), merupakan kombinasi dosis tetap berupa sirup kering dalam saset per dosis terdiri dari isoniazid, etambutol, pirazinamid dan rifampisin. Secara farmasi SOT setara dibanding 8 tablet Kombipak II.

Disarankan untuk segera melakukan penyempurnaan formulasi, uji stabiliti dan bioavailabiliti lebih lanjut, disusul dengan uji klinik, untuk kemudian didaftarkan sebagai hak paten. Dalam bentuk sirup kering dengan rasa tidak pahit, dengan penyesuaian dosis bisa diharapkan menjadi obat pilihan utama pada anak. Dengan pola yang serupa bisa diterapkan untuk pengobatan penyakit yang kronis dan memerlukan obat kombinasi.

SUMMARY

Patients' preference concerning fixed dose combination as anti tuberculosis drug in accordance with DOTS program

Abijoso

The idea of using Fixed-dose combination (FDC) for the treatment of tuberculosis arose from the fact that tuberculosis always requires multi-drug therapy. Fixed-dose combination of good quality ensure accurate dose delivery, and may thereby help to prevent anti TB drug-resistance when given as directly observed treatment as recommended in the DOTS strategy. When using single-drug formulations, patients are more prone to interrupt their treatment on some drugs while not on others, thereby creating a risk of mono-therapy and selection of drug-resistant mutants.

Many patients complain about size, quantity to be ingested or difficulty with swallowing and taste of drugs. Fewer drugs to swallow per day, social acceptance to drugs form and taste no doubt will make treatment easier. For this reason a three-step study has been conducted to prepare fixed-dose combination in DOTS strategy, in one good quality formulation that suitable for tuberculosis patients.

The first step of the study was to know the best form and taste that will accept by tuberculosis patients, using questionnaire, was taken from 100 tuberculosis patients that stop treatment before 6 months (drop-out), and 50 tuberculosis patients that continuous treatment for 6 months. Objective of this study was to know the cause to early stop treatment, the best form and taste of the TB drugs.

The second step of the study was to prepare fixed-dose combination in DOTS strategy, in good formulation that suitable for tuberculosis patients. Objectives of this study were to prepare isoniazid, ethambutol and pirazinamide in one sachet, with good stability and quality, and good taste. WHO and IUATLD stated that bioequivalence of rifampicin containing FDC must be established, this is an expensive process. Because mass tuberculosis eradication program must be cheap, so in this study rifampicin separated in small sachet including in the every FDC sachet. The equipments used in this study were Spectrophotometer UV-Vis HP-8452A, Spectrophotometer Jasco FT/IR-5300 and Climatic chamber Climacell MMM 111.

The third step of the study was treatment by subject, as pre-clinical experimental study. 3 healthy volunteer taken both kinds of drugs (FDC aluminium sachet and 8 single-drugs DOTS) as crossover design, at 7 days washing-out periode. The objective of this study was to compare bioavailability in vivo of FDC aluminium sachet with 8 single-drugs DOTS (Kombipak II). The equipment used in this study was spectrophotometer UV-Vis.

The results of the first study showed that a not bitter taste (69% drop out respondents and 72% compliance respondents), dry-syrup in one sachet per dose (82% drop out respondents and 62% compliance respondents) were the patients choice.

The result of the second study showed that FDC isoniazide-pirazinamide-ethambutol stable in 30 C and 40 C, but unstable in 70 C for 14 days.

The results of the third study showed that in comparison with Kombipa II tablets, FDC dry-syrup similar in: maximal plasma concentration $C_{p,max}$, maximal concentration time T_{max} , area under curve AUC.

The conclusion was a three-step study has been conducted successfully to prepared fixed-dose combination in DOTS strategy, in one aluminium sachet good quality formulation, that suitable for tuberculosis patients.

The next studies will be clinical trial (local, national multicentre, international multicentre) and studies for the best formulation to be patented.



DAFTAR PUSTAKA

- Abiyoso, Siswanto, 1999. Penyebab putus berobat penderita tuberkulosis rawat jalan di RSUD Dr Saiful Anwar. Paru. Suplemen Juli 1999: 231-35
- Acocella G, Nonis A, Gialdrone-Grassi G, Grassi C, 1988. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin and pyrazinamide administered in free combination and in fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. I. Single-dose study. Am Rev Respir Dis 138: 882-5
- Aditama TY, Priyanti ZS, 2000. Tuberkulosis diagnosis, terapi dan masalahnya. Ed 3. Jakarta: Lab Mikobakteriologi RSUP Persahabatan/ WHO Collaborating Center for Tuberculosis.
- Aditama TY, Dianati KS, Tobing NH, Amir A, Lulu M, Suryanto E, Sembiring H, Zailirin, 1998. Pola resistensi kuman tuberkulosis di Indonesia. Jakarta: PDPI.
- Agrawal S, Singh I, Kaur KJ, Bhade SR, Kaul CL, Panchagnula R, 2002. Bioequivalence assessment of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide in a fixed dose combination of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol vs. separate formulations. Int J Clin Pharmacol Ther 40(10): 474-81.
- Arini Setiawati, Armen Muchtar. 1995. Faktor-faktor yang mempengaruhi respons penderita terhadap obat. Dalam (Ganiswara SG, eds) Farmakologi dan terapi, edisi 4. Jakarta: Bag Farmakologi FKUI, hlm 820-829.

- Ashok Rattan, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular perspective. *Emerging Infectious Diseases* 4:195- 207, Centers for Disease Control.
- Askandar TJ, Widodo JP, Suhartono TP,1996. Pedoman penelitian kedokteran.Surabaya: Airlangga University Press.
- Brewer G.A, 1977. *Analitical Profiles of Drug Substances* Ed by. Florey K. New York: Academic Press. Vol 6, p. 184-258.
- Chang JC, Wysocky A, Tchou-Wong KM. Moskowitch N, Zhang Y, Rom WN, 1996. Effect of Mycobacterium tuberculosis and its components on macrophages and the release of matrix metalloproteinases. *Thorax* 51: 306-11.
- Converse PJ, Dannenberg AM Jr, Estep JE, Sugisaki K, Abe Y,Chofield BH. Pitt ML,1996. Cavitari tuberculosis produced in rabbit by aerosolized virulent tubercle bacilli. *Infect Immun* 64: 4776-87.
- Danckwerts MP, Ebrahim S, Pillay V, 2003. Pharmaceutical formulation of fix-dose anti-tuberculosis combination.*Int J Tuberc Lung Dis* 7:289-97.
- Departemen Kesehatan, 2000. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Cet ke 5. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Earnest M, Sbarbaro JA. 1996. Tuberculosis: Adherence to Regimens And Directly Observed Therapy. Tuberculosis. In (Rom WN, Garay SM,eds),*Tuberculosis*. Boston: Little. Brown&Co. pp 927-34.
- Ellard GA, 1999. The colorimetric analysis of anti-tuberculosis fixed-dose combination tablets and capsules *Int J Tuberc Lung Dis* 3 (11 Suppl 3): S 343-6; discussion S 351-2.

- Enarson DA, Chiang CY, Murray JF, 2004. Global epidemiology of tuberculosis. In (Rom WN, Garay SM, 2nd eds) Tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp 13 – 30.
- Fasich, Syamsiah S, 1988. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.
- Fox W, 1990. Drug combination and the bioavailability of rifampicin. *Tubercle*; 71: 241-5
- Gennaro, A.R., 2000, in Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed, Philadelphia: The University of Science p. 985-994.
- Gilman, A.G. and Limbird, L.E. (Eds), 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, New York: The McGraw-Hill Companies. p. 1159-1161.
- Gitawati R, Sukasediati N, 2002. Studi kasus hasil pengobatan tuberkulosis di 10 Puskesmas di DKI Jakarta 1996-1999. *Cermin Dunia Kedokteran* 137: 17-20.
- Harries A, Maher D, 1997. TB a clinical manual for South East Asia. Geneva: TB Research and Surveillance Unit. Global TB Programme WHO.
- Israili ZH, Rogers CM, El Attar H. 1987. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in patient. *J Clin Pharmacol* 27: 78-83.
- IUATLD, WHO, 1994. The promise and reality of fix dose Combinations with rifampicin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization. *Tuber Lung Dis* 75: 180-181.

- Jindal KC, Chaudhary RS, Singla AK, Gangwal SS, Khanna S, 1994. Dissolution test method for rifampicin - isoniazid fixed dose formulation. *J Pharm Biomed Anal* 12: 493 – 7.
- Katzung BG, 1995. *Basic and clinical pharmacology*. 3th ed. (alih bahasa Petrus Andrianto) Jakarta: EGC.
- King CH, Mundayoor S, Crawford JT, Shinnick TM, 1993. Expression of contact- dependent cytolytic activity by *Mycobacterium tuberculosis* and isolation of the genomic locus that encodes the activity. *Infect Immun* 61: 2708-12.
- Knipfer N, Seth A, Roudiak SG, Shrader TE. 1999. Species variation in ATP-dependent protein degradation: protease profiles differ between mycobacteria and protease functions differ between *M smegmatis* and *E. coli*. *Gene* 231 : 95-104.
- Lee CS, Beneth LZ, 1978. *Analytical Profiles of Drug Substances*. Ed by Florey. New York: Academic Press. Vol 7, p. 231-249.
- Lund W, 1994. *Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics*. 12th Ed. London: The Pharmaceutical Press, p. 863, 928-930.
- Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. 1997. *Treatment of tuberculosis guidelines for national programmes*. 2th ed. Geneva: Global TB Programme WHO.
- Mamelok RD, 1992. Drug discovery and development. In (Melmon KL, Morelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW, eds). *Clinical pharmacology. Basic principles in therapeutics*, 3th edition. New York: McGraw-hill, pp 911-921.

- Martin A, Swarbick J, Cammarata A. 1993. *Physical Pharmacy : Physical Chemical Principles in The Pharmaceutical Sciences*, 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 284.
- Mulya M, Suharman, 1995. *Analisis instrumental*, Surabaya: Airlangga University Press. p.26-48, 164-203.
- Masso F, Paez A, Varela E, de Leon FD, Zenteno E, Montano LF, 1999. Collagen degrading activity associated with Mycobacterium species. *Thorax* 54:439-41.
- Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, Cavalcante S, Chaisson RE, 1996. Cost-effectiveness of directly observed versus self administered therapy for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 1013 – 9.
- Moulding T, Dutt AK, Reichman LB, 1995. Fixed - dose combination of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 122 : 951- 4.
- Munger JS, Chapman HA Jr, 1996. Tissue destruction by proteases. In (Rom WN, Garay SM, eds), *Tuberculosis*. Boston: Little, Brown & Co, pp 353-362.
- Nierenberg DW, Melmon KL, 1992. Introduction to clinical pharmacology. In (Melmon KL, Morelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW, eds). *Clinical pharmacology. Basic principles in therapeutics*, 3th edition. New York: McGraw-Hill, pp 1-51.
- Owens B, Klautdt K, 1998. *TB advocacy. A practical guide*. Geneva : WHO Global TB Programme.

- Parfitt, K.(Ed), 1999, Martindale : The Complete Drug Reference, 32rd Ed. London: Pharmaceutical Press, p. 207-208, 218-220. Pilheu JA, 1998. Tuberculosis 2000 : problems and solutions. Int J Tuberc Lung Dis 2: 696 – 703.
- Ratna B, Zainul Bakri, Sri Suwasti S, 1986. Survei kesehatan rumah tangga 1986. Jakarta : BALITBANG DEPKES. hlm 16-33.
- Raviglione, M.C., O'Brien, R.J.. Tuberculosis, in : Fauci, A.S., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Wilson, J.D., Martin, J.B., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L.(Eds), 1998, Harrison's Principle of Internal Medicine, 14th Ed. New York: McGraw-Hill. p. 1004-1010.
- Raynaud C, Etienne G, Peyron P, Laneelle MA, Daffe M, 1998. Extracellular enzyme activities potentially involved in the pathogenicity of Mycobacterium tuberculosis. Microbiology 144 : 577-87.
- Rowland SS, Ruckert JL, Burall BN Jr, 1997. Identification of an elastolytic protease in stationary phase culture filtrates of M.tuberculosis. FEMS Microbiol Lett 151: 59-64.
- Rustina, Abiyoso, 2001. Efek samping dan putus berobat penderita tuberkulosis dengan regimen DOTS selama 6 bulan di poli paru RSUD Dr Saiful Anwar. Karya akhir untuk memperoleh ijazah keahlian. Malang. SMF Paru RSUD Dr Saiful Anwar / FK UNIBRAW.
- Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Cawston TE, 1996. Collagenase : a Key enzyme in collagen turnover. Biochem Cell Biol 74: 759-75.
- Singh H, Gark PK, Tandon RK, 1996. Hepatotoxicity due to Antituberculosis therapy. J Clin Gastroenterol 22: 211-4.

- Siswandono, Soekardjo B, 2000. Kimia Medisinal. Edisi ke-2, Surabaya: Airlangga University Press, hal. 37.
- Siswanto, Tatong H, Abijoso.1998. Upaya menurunkan angka putus berobat pada penderita tuberkulosis dengan menggunakan kartu berobat TBC. *Majalah Kedokteran UNIBRAW* 14: 106-16.
- Sokolova GB, Koriakin VA, Khalbaeva IV, Elistratova NA, Ziia AV, 1993. Combined Chemotherapy of patients -new regimens and dosage forms. *Probl Tuberk* 5:21-3
- Tan Hoan Tjay, Kirana Rahardja,1986. Obat obat penting. Khasiat, penggunaan dan efek efek sampingnya. Ed 4. Jakarta: Percetakan Jayakarta.
- United States Pharmacopoeia 23 NF 18, 1995, Section 1957-1968, Rockville, MD: United States Pharmacopoeia Convention Inc.
- United States Pharmacopoeia 24 NF 19, 2000, Section 2128, Rockville, MD.: United States Pharmacopoeia Convention Inc.
- Vernon AA, 2004. Rifamycin antibiotics, with a focus on newer agents. In (Rom WN, Garay SM,2nd eds) *Tuberculosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp 759 – 771.
- Weiss GL, Lonquist LE,1996. The Physician – patient Relationship: Background and Models. *The Sociology of Health, Healing, and Illness*.2nd Ed. New Jersey: Prentice Hall,pp. 243- 267.
- WHO, IUATLD, 1999. Assuring bioavailability of fixed dose combinations of antituberculosis medication. Scientific statement. *Int J Tuberc Lung Dis; Suppl*.

WHO, 1996. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Reports Series, No 863.

WHO, 1999. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva, 27 April 1999.

Zhang Y, 2004. Isoniazid. In (Rom WN, Garay SM, 2nd eds) Tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp 739 – 758.

Zwolska Z, Niemirowska-Mikulska h, Augustynowicz-Kopec E, Walkiewicz R, Stambrowska H, Safianowska A, Grubek-Jaworska H, 1998. Bioavailability of rifampicin, isoniazid and Pyrazinamide from fixed-dose combination capsules. Int J Tuberc Lung Dis 2: 824 – 30

Zunilda SB, Arini Setiawati, Suyatna FD. 1995. Pengantar farmakologi. Dalam (Ganiswara SG, eds) Farmakologi dan terapi, edisi 4. Jakarta: Bag Farmakologi FKUI, hlm 1-23.

BAB 5**HASIL PENELITIAN**

Untuk mendapatkan sediaan tunggal obat anti tuberkulosis sesuai program DOTS dengan bentuk dan rasa yang paling diterima penderita, terlebih dahulu dilakukan penelitian sosiokultural untuk mengetahui apakah faktor obat berpengaruh terhadap ketidaktaatan penderita menjalani program pengobatan tuberkulosis, sekaligus untuk mendapatkan bentuk dan rasa obat anti tuberkulosis yang paling diterima oleh penderita. Berdasarkan hasil penelitian sosiokultural, dilakukan penelitian stabiliti dan bioavailabiliti untuk membuat sediaan obat anti tuberkulosis setara sediaan program DOTS yang sesuai dengan bentuk dan rasa yang paling diterima penderita.

5.1 Sosiokultural**5.1.1 Identitas responden**

Hasil pengumpulan data dari 150 responden penderita tuberkulosis pengobatan dengan regimen DOTS terdiri dari 66 (44%) pria dan 84 (56%) wanita. Tingkat pendidikan responden menunjukkan bahwa 1 (0,7%) tidak sekolah, 40 orang (26,7 %) Sekolah Dasar, sedangkan 30 orang (20%) berstatus pendidikan Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama, 45 orang (30%) Sekolah Lanjutan Tingkat Atas dan 34 orang (22,7%) Mahasiswa. Sebagai pegawai negeri sipil 16 orang (10,7%), 7 orang (4,7%) pensiunan dan 75 orang (50%) bekerja di sektor swasta sedangkan 52 orang (34,7%) berstatus tidak bekerja.

Tabel 5.1.1: Distribusi penderita tuberkulosis berdasarkan keluhan pada penderita taat berobat (n=50) dan putus berobat (n=100)

Keluhan	Jumlah Penderita
Batuk	140
Sesak Nafas	50
Nyeri Dada	21
Batuk Darah	25
Dahak	58
Demam	21
Lainnya	5

Keterangan: Keluhan boleh lebih dari 1 macam

Keluhan keluhan ini merupakan keluhan penderita yang umum pada tuberkulosis. Batuk merupakan keluhan yang paling sering (140 penderita), yang sering disertai dahak (58 penderita), 50 penderita mengeluh sesak napas, ada 25 penderita mengalami batuk darah, nyeri dada dan demam masing-masing dikeluarkan oleh 21 penderita.

Tabel 5.1.2: Distribusi penderita berdasarkan Klasifikasi Diagnosis Tuberkulosis Kategori I WHO (n=150).

Klasifikasi Diagnosis	Jml Px	%
Kasus TB Baru dengan BTA (+)	10	6,7
Kasus TB Baru BTA (-) dng kerusakan parenkhim paru luas	131	87,3
Kasus Baru TB Ekstra paru dng kerusakan berat	9	6
	150	100

Keterangan : Jml Px = Jumlah penderita

Berdasarkan klasifikasi diagnosis, didapatkan gambaran sebagai berikut: 87,3% (131 orang) adalah kasus penderita tuberkulosis baru tanpa ditemukan mikobakterium tuberkulosa, 6,7% kasus (10 orang) penderita

tuberkulosis baru dengan BTA (+) dan hanya 9 orang (6%) kasus baru tuberkulosis diluar paru dengan kerusakan parenkhim yang berat.

5.1.2 Sebab putus berobat dan pilihan alternatifnya

Tabel 5.1.3: Faktor potensial penyebab putus berobat pada penderita taat dan penyebab putus berobat pada penderita putus berobat.

Faktor potensial penyebab putus berobat penderita taat dan penyebab putus berobat penderita putus berobat	Prosentase (%)	
	Taat n = 50	Putus berobat n = 100
Sudah merasa sembuh	12	4
Tidak ada perubahan	22	14
Kesulitan transport	0	2
Kesulitan waktu	0	1
Faktor obatnya	62	74
Tak tahu lama pengobatan	0	2
Malu bila sakit TB	2	2
Tak suka Rmh Sakit	2	1
Berobat ketempat lain	0	0
Lainnya	0	0

Berdasarkan pengakuan 50 responden penderita yang taat berobat sampai minimal 6 bulan, 62% menyatakan kemungkinan yang menyebabkan putus berobat adalah karena faktor obatnya, 22% menyatakan kemungkinan yang menyebabkan putus berobat karena tidak ada perubahan dan 12% responden menyatakan sudah merasa sembuh. Sebanyak 2% mungkin

merasa malu bila diketahui sakit tuberkulosis dan 2% tak suka pelayanan rumah sakit.

Berdasarkan pengakuan 100 responden penderita yang putus berobat, 74% menyatakan yang menyebabkan putus berobat adalah karena faktor obatnya, 14% menyatakan yang menyebabkan putus berobat karena tidak ada perubahan dan 4% responden menyatakan sudah merasa sembuh. Sebanyak 2% merasa malu bila diketahui sakit tuberkulosis, 2% tak tahu lama pengobatan, 2% kesulitan transport dan 1% tak suka pelayanan rumah sakit.

Tabel 5.1.4: Faktor obat sbg sebab potensial putus berobat pada penderita taat dan sebab putus berobat penderita putus berobat

Sebab potensial putus berobat penderita taat dan sebab putus berobat penderita putus berobat	Prosentase (%)	
	Taat n = 50	Putus berobat n = 100
Obat terlalu banyak	80	77
Bosan minum obat	10	19
Kena efek samping obat	4	2
Obat tidak enak	6	1
Lainnya	0	1

Dari 50 responden penderita taat berobat, 80% menyatakan kemungkinan yang dapat menyebabkan putus berobat karena obat terlalu banyak, 10% kemungkinan bosan minum obat, 6% menyatakan kemungkinan karena obat tidak enak dan 4% menyatakan kemungkinan penyebab putus berobat karena kena efek samping obat.

Tabel 5.1.6 Bentuk obat yang paling disukai penderita tuberkulosis taat berobat dan putus berobat

Bentuk obat yang paling disukai	Prosentase	
	Taat n = 50	Putus berobat n = 100
Banyak tablet sekaligus	6	12
Sirup	12	3
Puyer seperti jamu	62	82
Lainnya	20	3
	100%	100%

Dan bentuk sediaan obat tb yang diminati dari 3 contoh / simulasi bentuk yang ditawarkan 75,33 % menginginkan bentuk puyer seperti jamu dan hanya 6 % dan 10 % yang menginginkan bentuk seperti sirup dan tablet seperti yang ia minum saat ini.

Tabel 5.1.7: Rasa obat yang paling disukai penderita tuberkulosis taat berobat dan putus berobat

Rasa obat yang paling disukai	Prosentase	
	Taat	Putus berobat
Asal tidak pahit	72	69
Manis	24	20
Rasa Coklat	0	4
Lainnya	4	7
	100%	100%

Di antara rasa obat yang ditanyakan kepada 50 responden penderita taat berobat, menunjukkan bahwa 72% menyatakan asal rasanya tidak pahit, 24% memilih rasa manis. Sedangkan di antara 100 responden penderita

putus berobat, 69% menyatakan memilih asal obat tidak pahit, 20% memilih rasa manis, 4% memilih rasa coklat.

5.2 STABILITI

Identifikasi isoniazid, pirazinamid dan etambutol dilakukan dengan metode spektrofotometri FT-IR. Gugus-gugus yang terdapat pada spektrum telah sesuai teoritis. Uji ini menunjukkan bahwa bahan yang diteliti telah teridentifikasi dengan benar.

Persen perolehan kembali campuran isoniazid-etambutol adalah 100,65%, berarti termasuk akurat karena menurut Carr dan Wahlic perolehan kembali yang baik antara 95-105%. Menurut Edwardson (1990) metode analisis mempunyai ketelitian (presisi) yang baik jika koefisien variasi kurang dari 2%, disini koefisien variasi adalah 1,68%. Untuk bahan tunggal, akurasi baik karena perolehan kembali pirazinamid sebesar 98,86%, presisi juga baik karena metode analisis mempunyai ketelitian yang baik jika koefisien variasi kurang dari 2%, disini koefisien variasi 0,22%.

5.2.1 Hasil penelitian campuran Isoniazid – Etambutol.

Pemeriksaan stabiliti dilakukan terhadap isoniazid dan campuran. Dari data hasil pemeriksaan absorpsi, selanjutnya dapat ditentukan kadar isoniazid dan campuran yang tidak terurai dari persamaan kurva baku.

Tabel 5.2.1. Data perolehan kembali isoniazid dan campuran terhadap waktu pada suhu 30°C

Waktu (hari)	Isoniazid			Campuran INH-Etambutol		
	% prolehan kembali	Rata-rata	SD	% perolehan kembali	Rata-rata	SD
0	100,45	100,68	0,33	100,28	100,42	0,23
	101,05			100,30		
	100,53			100,69		
1	100,65	100,79	0,39	100,76	100,67	0,08
	101,23			100,64		
	100,50			100,60		
2	100,98	100,83	0,29	100,41	100,57	0,15
	101,01			100,70		
	100,50			100,61		
3	100,66	100,60	0,39	100,61	100,54	0,07
	100,96			100,47		
	100,18			100,54		
4	100,51	100,54	0,23	100,75	100,67	0,08
	100,79			100,66		
	100,33			100,59		
5	100,20	100,50	0,28	101,33	100,73	0,67
	100,75			100,00		
	100,54			100,86		
6	100,90	100,86	0,11	100,78	100,59	0,17
	100,74			100,54		
	100,94			100,45		
7	100,36	100,44	0,08	100,59	100,61	0,15
	100,52			100,76		
	100,45			100,57		

Dari data di atas dapat diketahui bahwa isoniazid yang disimpan pada suhu 30° C maupun campuran tidak menunjukkan adanya penurunan stabiliti.

Tabel 5.2.2 . Data perolehan kembali isoniazid dan campuran terhadap waktu pada suhu 40°C

Waktu (hari)	Isoniazid			Campuran INH-Etambutol		
	% perolehan kembali	Rata-rata	SD	% perolehan kembali	Rata-rata	SD
1	100,67 101,50 100,36	100,5 1	0,15	101,53 101,39 100,88	101,27	0,34
2	100,67 100,48 100,44	100,5 3	0,12	101,32 101,77 101,15	101,41	0,32
3	101,66 101,28 101,06	101,3 3	0,30	101,56 101,33 101,09	101,33	0,72
4	100,15 100,05 100,25	100,3 5	0,26	99,55 99,08 98,77	99,13	0,39
5	101,62 99,18 98,77	99,86	1,54	99,26 98,89 99,70	99,28	0,41
6	100,40 98,90 98,36	99,22	1,56	100,77 99,35 98,97	99,70	0,94
7	100,23 99,30 99,54	99,69	0,14	99,81 99,89 98,39	99,36	0,84

Dari data di atas dapat diketahui bahwa isoniazid yang disimpan pada suhu 40° C maupun campuran tidak menunjukkan adanya penurunan stabiliti.

Tabel 5.2.3 Data perolehan kembali isoniazid dan campuran terhadap waktu pada suhu 70°C

Waktu (hari)	Isoniazid			Campuran INH-Etambutol		
	% perolehan kembali	Rata-rata	SD	% perolehan kembali	Rata-rata	SD
1	101,31 101,55 100,68	101,18	0,45	100,10 98,55 100,74	99,80	1,13
2	100,79 100,34 100,20	100,44	0,31	99,55 98,82 97,99	98,79	0,78
3	101,15 99,62 100,54	100,44	0,52	99,55 99,77 98,88	99,40	0,46
4	101,14 100,71 100,47	100,77	0,34	100,03 99,41 98,78	99,40	0,62
5	100,16 100,08 100,98	100,41	0,50	98,09 98,58 98,70	98,46	0,32
6	100,92 100,62 100,68	100,74	0,16	99,12 98,34 98,27	98,58	0,47
7	100,79 100,60 100,38	100,59	0,16	98,59 97,85 97,78	98,07	0,45
8	100,31 100,27 100,46	100,35	0,10	98,17 98,36 98,56	98,36	0,19
9	100,27 100,12 101,32	100,57	0,65	97,75 98,69 98,27	98,24	0,47
10	100,48 100,02 100,44	100,31	0,25	97,50 98,65 98,15	98,10	0,58
11	100,09 100,41 100,43	100,31	0,19	99,55 98,22 97,81	98,53	0,91
12	100,24 100,61 99,98	100,29	0,31	98,43 97,68 97,16	97,76	0,64
13	100,03 100,18 100,60	100,27	0,29	96,86 96,66 96,26	96,60	0,31
14	100,63 99,89 100,04	100,19	0,39	97,41 97,43 95,90	96,91	0,88

Dari data di atas dapat diketahui bahwa campuran isoniazid-etambutol menunjukkan adanya penurunan stabilitas selama 14 hari pengamatan, namun perolehan kembali isoniazid maupun campuran masih di atas 95%.

5.2.2 Hasil penelitian campuran Pirazinamida - Isoniazid

Dari data hasil pemeriksaan absorpsi, selanjutnya dapat diketahui kadar dari pirazinamida dan campuran yang tidak terurai, kemudian ditentukan persen perolehan kembali pirazinamida dan campuran.

Tabel 5.2.4 Data perolehan kembali pirazinamid dan campuran terhadap waktu pada suhu 30°C

Waktu (Hari)	Pirazinamid		Campuran PZA-INH	
	% perolehan kembali	Rata-rata	% perolehan kembali	Rata-rata
1	103,44	103,32	101,48	101,71
	103,55		101,40	
	102,98		102,24	
2	102,89	103,31	101,43	101,56
	103,24		101,23	
	103,79		102,03	
3	104,03	103,67	101,76	101,97
	103,35		101,87	
	103,63		102,29	
4	103,54	103,45	101,04	101,50
	103,32		101,65	
	103,50		101,81	
5	103,43	103,44	101,12	101,55
	103,28		102,06	
	103,61		101,48	
6	104,30	103,23	100,67	101,41
	102,11		102,08	
	103,28		101,47	
7	103,02	102,88	98,93	101,80
	102,32		104,18	
	103,31		102,29	

Dari data di atas dapat diketahui bahwa pirazinamid yang disimpan pada suhu 30° C maupun campuran tidak menunjukkan adanya penurunan stabiliti

Tabel 5.2.5 Data perolehan kembali pirazinamid dan campuran terhadap waktu pada suhu 40°C

Waktu (Hari)	Pirazinamid		Campuran PZA-INH	
	% perolehan kembali	Rata-rata	% perolehan kembali	Rata-rata
1	103,71 103,70 103,39	103,60	102,00 101,77 102,68	102,15
2	102,85 103,66 103,27	103,26	102,23 102,33 102,33	102,30
3	102,69 103,85 104,10	103,55	102,01 101,73 102,80	102,18
4	103,75 103,60 103,49	103,61	101,39 101,69 101,89	101,66
5	103,96 103,96 103,58	103,83	102,28 101,53 102,92	102,24
6	103,12 103,44 103,87	103,48	101,98 102,60 102,16	102,25
7	103,17 103,39 103,84	103,47	101,70 102,23 102,60	102,18

Dari data di atas dapat diketahui bahwa pirazinamid yang disimpan pada suhu 40° C maupun campuran tidak menunjukkan adanya penurunan stabilitas.

Tabel 5.2.6 Data perolehan kembali pirazinamid dan campuran terhadap waktu pada suhu 70°C

Waktu (Hari)	Pirazinamid		Campuran PZA-INH	
	% perolehan kembali	Rata-rata	% perolehan kembali	Rata-rata
1	101,28	101,24	100,27	100,41
	101,34		100,62	
	101,10		100,34	
2	100,87	100,58	100,48	100,29
	100,16		100,01	
	100,72		100,39	
3	100,82	100,73	99,75	99,35
	100,36		99,31	
	101,01		98,98	
4	99,22	100,05	99,20	99,23
	100,47		99,47	
	100,47		99,01	
5	97,51	99,24	97,09	98,09
	100,35		98,55	
	99,85		98,62	
6	96,58	96,75	97,25	96,92
	96,68		96,60	
	97,00		96,92	
7	96,43	96,51	96,93	96,52
	96,17		96,51	
	96,93		96,12	
8	87,32	90,55	96,26	96,34
	92,51		96,35	
	91,81		96,40	
9	87,68	88,63	95,86	95,96
	88,66		95,56	
	89,52		96,47	
10	88,48	87,58	92,78	94,15
	86,25		94,99	
	88,02		94,68	
11	87,68	86,57	91,83	92,69
	86,78		93,75	
	85,24		92,49	
12	85,94	87,63	90,61	90,79
	87,30		90,84	
	89,64		90,92	
13	85,50	85,19	90,51	90,85
	84,82		91,04	
	85,26		90,99	
14	83,09	83,02	91,03	90,23
	82,90		89,81	
	83,06		89,85	

Dari tabel kadar yang tertinggal pada suhu 70° C didapatkan adanya perubahan kadar pirazinamida dalam sampel tunggal dan campuran, ditunjukkan dengan penurunan kadar perolehan kembali.

Tabel 5.2.8 Data perolehan kembali pirazinamid dan campuran terhadap waktu pada suhu 40°C

Waktu (Hari)	Pirazinamid		Campuran PZA-etambutol	
	% perolehan kembali	Rata-rata	% perolehan kembali	Rata-rata
1	99,65 99,67 99,41	99,58	99,91 99,47 100,10	99,83
2	99,91 99,96 99,84	99,90	99,35 99,09 99,94	99,46
3	99,31 99,96 99,62	99,29	99,04 99,51 99,28	99,28
4	100,51 100,18 100,02	100,24	100,09 99,52 100,14	99,91
5	100,35 100,45 99,89	100,23	100,03 99,75 100,46	100,08
6	100,30 99,88 99,91	100,03	99,73 99,95 99,85	99,84
7	99,71 99,82 99,38	99,64	99,63 98,44 99,38	99,15

Dari data di atas diketahui bahwa tidak terjadi peruraian pada suhu 40°C dan RH 70% baik sampel tunggal atau sampel campuran, ditunjukkan dengan tidak adanya perubahan kadar yang tertinggal selama tujuh hari penelitian.

Tabel 5.2.9 Data perolehan kembali pirazinamid dan campuran terhadap waktu pada suhu 70°C

Waktu (Hari)	Pirazinamid		Campuran PZA-etambutol	
	% perolehan kembali	Rata-rata	% perolehan kembali	Rata-rata
1	99,65	99,24	99,04	99,48
	99,89		99,75	
	99,18		99,65	
2	99,39	99,09	98,80	99,09
	99,21		98,47	
	98,67		99,98	
3	98,06	97,78	97,86	97,24
	97,69		96,75	
	97,59		97,11	
4	97,86	97,89	97,78	97,57
	97,92		97,28	
	97,87		97,65	
5	95,69	96,93	95,48	96,16
	97,78		96,39	
	97,31		96,59	
6	94,34	93,55	93,21	92,49
	93,19		89,73	
	93,11		94,51	
7	93,87	92,49	91,28	90,67
	92,94		90,27	
	93,05		90,45	
8	85,47	88,08	83,23	82,81
	89,59		81,34	
	89,18		83,87	
9	85,96	86,52	80,29	80,71
	86,05		78,33	
	87,57		83,53	
10	87,46	87,48	79,57	79,08
	87,21		83,19	
	87,77		74,49	
11	86,18	85,56	79,64	78,90
	85,19		79,65	
	85,29		77,42	
12	85,27	84,82	83,41	77,52
	82,14		72,23	
	87,41		76,92	
13	83,67	83,27	75,78	71,81
	82,51		69,89	
	83,31		69,77	
14	84,72	82,69	64,41	64,39
	81,76		58,89	
	81,59		69,88	

Dari tabel kadar yang tertinggal pada suhu 70° C didapatkan adanya perubahan kadar pirazinamida dalam sampel tunggal dan campuran, ditunjukkan dengan penurunan kadar perolehan kembali.

5.3 Bioavailabiliti

Tabel 5.3.1 Bioavailabiliti Kombipak II dan Campuran SOT

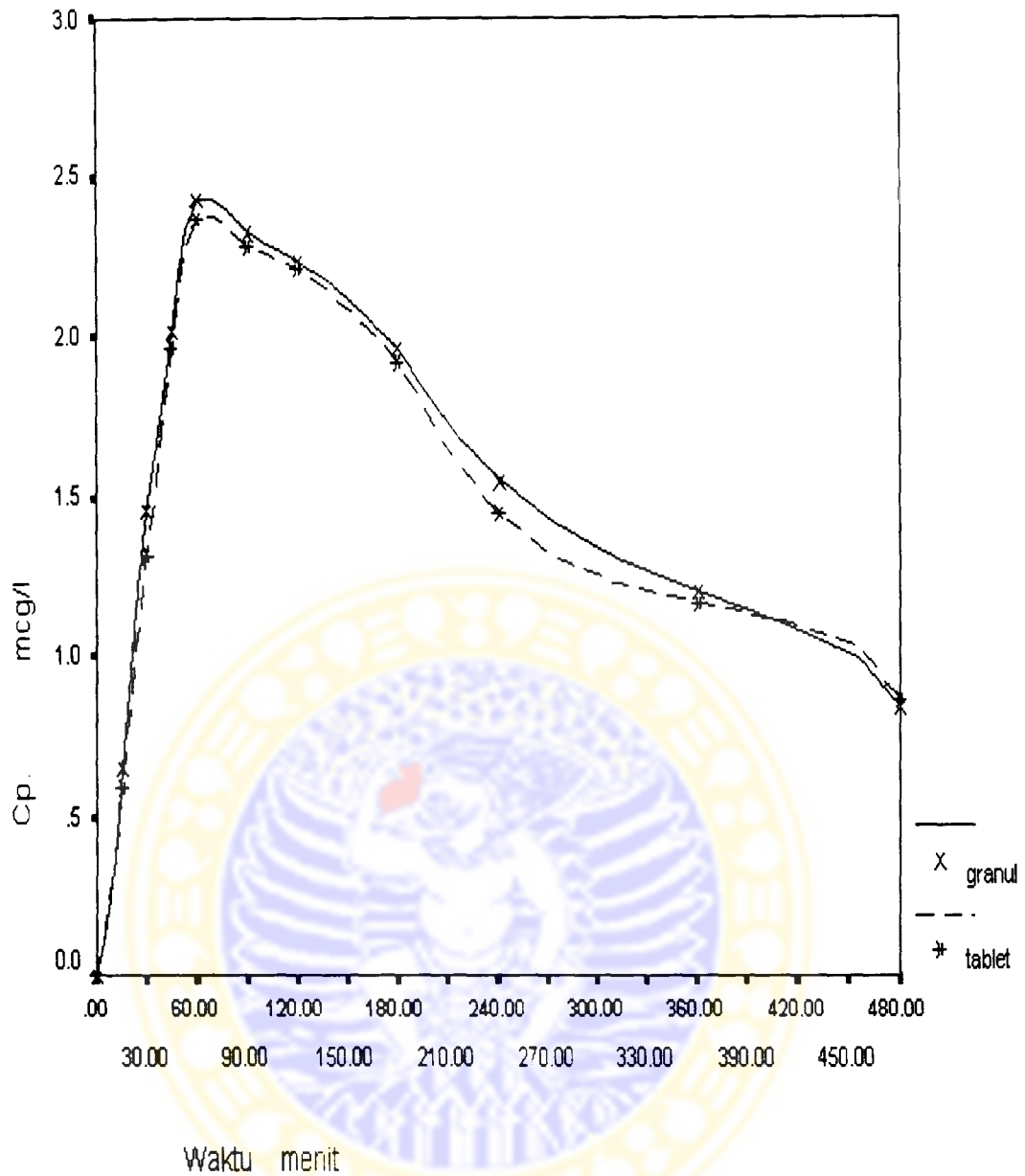
	URAIAN	N	MEAN	SD	P-VALUE
1	Cp maks Komb	9	1.53889	0.082529	0.123
	Cp maks Camp		1.62778	0.090108	
2	AUC Komb	9	10.0844	0.4424	0.035
	AUC Camp		10.8078	0.7333	
3	Ke Komb	9	0.04956	0.016516	0.153
	Ke Camp		0.04800	0.015207	
4	T maks Komb	9	1,000000	0.000000	
	T maks Camp		1,000000	0.000000	

Keterangan:

- Cp maks Komb : Konsentrasi maks Kombipak
 Cp maks Camp : Konsentrasi maks campuran SOT
 AUC Komb : AUC untuk Kombipak
 AUC Camp : AUC untuk campuran SOT
 Ke Komb : Tetapan Laju Eliminasi Kombipak
 Ke Camp : Tetapan Laju Eliminasi campuran SOT
 T maks Komb : Waktu maksimal Kombipak
 T maks Camp : Waktu maksimal campuran SOT ANOVA one way.
 Signifikan bila $p < 0,05$

Dari penelitian bioavailabiliti Kombipak II dibandingkan dengan campuran SOT nampaklah bahwa konsentrasi maksimal campuran SOT lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi maksimal Kombipak II, namun beda ini tidak bermakna. Demikian pula tetapan laju eliminasi campuran SOT lebih kecil dibandingkan dengan Kombipak II, namun beda ini tidak bermakna.

Yang berbeda bermakna adalah AUC campuran SOT lebih luas.



Gambar 5.3.1 Ketersediaan hayati Kombipak II & formulasi SOT

Keterangan:	Tab Kombipak II	Gran SOT
T $\frac{1}{2}$: 3,11	3,80
AUC	: 11,96	12,34
C maks	: 2,31	2,09
T maks	: 1,40	1,68

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan hasil penelitian untuk mengembangkan model sediaan obat anti tuberkulosis sesuai program DOTS yang paling diterima penderita dan dapat dipertanggung jawabkan secara farmasi adalah sebagai berikut:

7.1 Sosiokultural

- 7.1.1 Sesuai dengan teori yang berkembang, dari hasil penelitian terbukti faktor obat berpengaruh besar sebagai penyebab putus berobat penderita tuberkulosis. Semakin rumit sediaan, semakin besar kemungkinan putus berobat
- 7.1.2 Bentuk dan rasa obat anti tuberkulosis yang paling diterima responden adalah bentuk sirup kering dikemas dalam satu sediaan yang dapat diminum sekaligus dengan rasa asal tidak pahit.
- 7.1.3 Sediaan obat yang tidak rumit dan paling diterima oleh penderita, selanjutnya diteliti secara farmasi, diharapkan dapat dipakai secara luas untuk program pemberantasan tuberkulosis.

7.2 Penelitian Stabiliti

Studi kepustakaan, IUATLD, dan WHO menyatakan bahwa pencampuran isoniazid dengan pirazinamid dan etambutol bisa diwujudkan, namun pencampuran rifampisin akan memerlukan uji kualitas

berkala yang akan membuat sediaan menjadi mahal. Menjaga harga tetap murah untuk program maka rifampisin dipisahkan tersendiri.

7.2.1 Pengamatan pada suhu 30°C dan 40°C selama 7 hari (*accelerated stability test*).

Bentuk campuran (isoniazid dengan etambutol, isoniazid dengan pirazinamid, dan pirazinamid dengan etambutol) maupun bahan tunggal, tidak mengalami penurunan stabilitas yang ditunjukkan dengan tidak adanya perubahan yang berarti pada prosentase perolehan kembali.

7.2.2 Pengamatan pada suhu 70°C selama 14 hari (kepentingan transportasi)

Isoniazid bentuk tunggal tidak mengalami penurunan stabilitas yang ditunjukkan dengan tidak adanya perubahan yang berarti % perolehan kembali isoniazid selama 14 hari pengamatan. Sedangkan campuran isoniazid dengan etambutol mengalami penurunan stabilitas yang ditunjukkan dengan adanya perubahan prosentase perolehan kembali namun masih didalam batas normal.

Dari sampel pirazinamid maupun campuran (pirazinamid dengan isoniazid, juga pirazinamid dengan etambutol) setelah disimpan pada suhu 70°C dengan kelembaban relatif (RH) \pm 70 % pada penyimpanan selama 14 hari menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan penurunan kadar.

7.2.3 Dari penelitian stabiliti yang dipercepat dapat ditarik kesimpulan bahwa campuran isoniazid dengan pirazinamid dan etambutol tidak berpengaruh terhadap stabiliti masing masing unsurnya. Namun dihindari suhu 70°C selama lebih dari 14 hari pada tempat penyimpanan dan transport.

7.3 Bioavailabiliti

Sediaan Tunggal Obat Anti Tuberkulosis menunjukkan konsentrasi maksimal (C maks), waktu maksimal (T maks) serta area di bawah kurva (AUC) yang tidak berbeda bermakna dibandingkan Kombipak II. Sehingga bisa disimpulkan bahwa SOT tidak berpengaruh terhadap bioavailabiliti masing-masing unsurnya, bisa menjadi alternatif obat anti tuberkulosis program DOTS.

7.4 SARAN

Dengan telah selesainya penelitian-penelitian ini maka disarankan untuk melaksanakan tindak lanjut berupa:

1. Penyempurnaan formulasi.

Disadari adanya kekurangan dan keterbatasan dalam rancangan dan pelaksanaan penelitian untuk mendapatkan suatu formulasi yang sempurna, sehingga perlu dilaksanakan penyempurnaan formulasi berupa penelitian-penelitian farmasi untuk mendapatkan SOT yang lebih sempurna. Keberhasilan penyempurnaan

formulasi memungkinkan pengajuan untuk mendapatkan hak paten.

2. Pilihan utama untuk tuberkulosis pada anak.

Berhubung SOT merupakan sirup kering dengan rasa tidak pahit (tentu disukai anak diseluruh dunia) dan pemakaiannya mudah, dengan penelitian lebih lanjut bisa dikembangkan sebagai pilihan utama obat anti tuberkulosis pada anak.

3. Uji klinik.

Untuk membuktikan bahwa pemakaian SOT mampu menurunkan angka putus berobat penderita tuberkulosis paru, mampu meningkatkan efektifitas obat anti tuberkulosis. Keberhasilan ini akan disusul dengan penelitian multisenter secara nasional bekerjasama dengan Departemen Kesehatan, yang kemudian melalui kerjasama dengan WHO akan dilakukan penelitian multisenter internasional.

4. Pengembangan model pengobatan.

Dengan pola yang serupa, bisa dikembangkan untuk pengobatan penyakit-penyakit kronis lain yang memerlukan pengobatan kombinasi bermacam obat dan diminum jangka lama, seperti gagal jantung, diabetes mellitus, hipertensi, kusta, epilepsi dan lain lain.

Lampiran Ia

KUESIONER PENYEBAB PUTUS BEROBAT DAN PILIHAN CARA PEMECAHAN MASALAHNYA**PADA TERAPI TUBERKULOSIS REGIMEN DOTS FASE INTENSIF. POLIKLINIK PARU RSUD Dr SAIFUL ANWAR. MALANG.****A. Identitas penderita**

A1. Nomer responden :			
A2. Nomer registrasi :			
A3. Tanggal wawancara:	/		
A4. Nama :			
A5. Alamat : Jl. _____ RT _____ RW _____ Desa/Kel. _____ Kec. _____ Kocya/Kab _____			
A6. Jenis Kelamin :	a. Laki-laki	b. Perempuan	
A7. Usia :	Tahun _____		
A8. Pendidikan :	a. Tidak sekolah	d. SLTA	
	b. SD	e. PT	
	c. SLTP		
A9. Pekerjaan :			
A10. Agama :	a. Islam	d. Hindu	
	b. Kristen	e. Budha	
	c. Katolik	f. Lainnya: _____	
A11. Suku :	a. Jawa	c. Batak	
	b. Madura	d. Lainnya: _____	
A12. Keluhan utama :	a. Batuk	d. Batuk darah	
	b. Sesak	e. Dahak	
	c. Nyeri dada	f. Demam	
	g. Lainnya: _____		
A13. Peserta Asuransi :	a. PHB	b. Tidak.	
	c. Asuransi lain. Sebutkan _____		
A14. Klasifikasi diagnosis :			
	a. Kasus baru TB paru. BTA -		
	b. Kasus baru dengan kerusakan parenkim paru luas. BTA -		
	c. Kasus baru TB ekstra paru dengan kerusakan yang berat.		

Lampiran 1b

B. Evaluasi penderita putus berobat periode intensif. Tgl. / /
Putus Berobat mulai Tgl. / /

<p>B1. Faktor apa yang menyebabkan saudara tidak melanjutkan Pengobatan, bila obatnya gratis? (jawaban boleh lebih dari satu)</p> <ol style="list-style-type: none"> Sudah merasa sembuh Tak ada perubahan Kesulitan transport Kesulitan waktu Masalah obatnya Tidak tahu lama pengobatan Malu bila diketahui sakit TB Tak suka pada rumah sakit dan pelayanannya Berobat ke tempat lain Lainnya _____
<p>B2. Dari masalah obatnya, yang menyebabkan saudara tidak melanjutkan pengobatan adalah ? (jawaban boleh lebih dari satu)</p> <ol style="list-style-type: none"> Obat terlalu banyak Bosan minum obat Kena efek samping obat (mual, muntah, gatal, pusing, dll) Obat tidak enak Lainnya _____
<p>B3. Menurut saudara, untuk minum obat harian jangka lama, cara yang paling tepat adalah :</p> <ol style="list-style-type: none"> Obat jadi satu dan diminum sekaligus Beberapa obat dan diminum sekaligus Beberapa obat dan diminum dua kali sehari Beberapa obat dan diminum tiga kali sehari Cara minum obat tidak masalah
<p>B4. Menurut saudara, bentuk obat TB yang paling sesuai adalah:</p> <ol style="list-style-type: none"> Banyak tablet sekali minum seperti saat ini Sirup Puyer diseduh seperti jamu. Lainnya: _____
<p>B5. Menurut saudara, rasa obat TB yang paling sesuai adalah:</p> <ol style="list-style-type: none"> Asal tidak pahit Manis Rasa coklat Lainnya _____

B. Evaluasi tak putus berobat

B.1 Faktor apa yang dapat menyebabkan penderita tuberculosis tidak melanjutkan pengobatan? (jawaban boleh lebih dari satu)

- a. Sudah merasa sembuh
- b. Tak ada perubahan
- c. Kesulitan transport
- d. Kesulitan waktu
- e. Masalah obatnya.
- f. Tidak tahu lama pengobatan
- g. Malu bila diketahui sakit TB
- h. Tak suka pada rumah sakit dan pelayanannya
- i. Berobat ketempat lain.
- j. Lainnya _____

B.2 Menurut saudara faktor obat yang mana dapat menyebabkan penderita tuberculosis putus berobat (Jawaban dapat lebih dari satu)

- a. Bosan minum obat lama
- b. Tiap hari minum obat banyak
- c. Rasa obat tidak enak
- d. Kena efek samping obat (mual, gatal dll)
- e. Lupa
- f. Terlambat ambil obat
- g. Lainnya: _____

B.3. Menurut saudara, bentuk obat TB yang paling sesuai adalah:

- a. Banyak tablet sekali minum (seperti saat ini)
- b. Sirup
- c. Puyer diseduh seperti jamu
- d. Lainnya: _____

B.4. Menurut saudara, rasa obat TB yang paling sesuai adalah:

- a. Asal tidak pahit
- b. Manis
- c. Rasa coklat
- d. Lainnya _____

B1. Faktor apa yang dapat menyebabkan tidak melanjutkan pengobatan, bila obatnya gratis?			
	NDO (n=50)	DO (n=100)	TOT (n=150)
a. Sudah rasa sembuh	12%	4%	6,67%
b. Tak ada perubahan	22	14	16,67
c. Kesulitan transport	0	2	1,33
d. Kesulitan waktu	0	1	0,67
e. Faktor obatnya	62	74	70
f. Tak tahu lama Tx	0	2	1,33
g. Malu sakit TB	2	2	2
h. Tak suka rumkit	2	1	1,33
i. Berobat tempat lain	0	0	0
j. Lainnya _____	0	0	0
B2. Dari faktor obatnya, yang dapat menyebabkan tidak melanjutkan pengobatan adalah?			
	NDO	DO	TOT
a. Bosan minum obat lama	10%	19%	16%
b. Tiap hr minum obat banyak	80	77	78
c. Kena efek samping obat	4	2	2,67
d. Obat tidak enak	6	1	2,67
e. Lainnya _____	0	1	0,66
B3. Menurut saudara, untuk minum obat harian jangka lama, cara yang paling tepat adalah:			
	NDO	DO	TOT
a. Obat jadi 1 sekaligus	82%	76%	78%
b. Beberapa obat sekaligus	6	14	11,33
c. Beberapa obat 2 kali sehari	0	3	2
d. Beberapa obat 3 kali sehari	0	1	0,67
e. Cara minum tak masalah	12	6	8
B4. Menurut saudara, bentuk obat TB yang paling sesuai adalah:			
	NDO	DO	TOT
a. Banyak tablet sekali minum	6%	12%	10%
b. Sirup	12	3	6
c. Puyer diseduh seperti jamu	62	82	75,33
d. Lainnya _____	20	3	8,67
B5. Menurut saudara, rasa obat TB yang paling sesuai adalah:			
	NDO	DO	TOT
a. Asal tidak pahit	72%	69%	70%
b. Manis	24	20	21,33
c. Rasa coklat	0	4	2,67
d. Lainnya _____	4	7	6

Lampiran 2a

Uji stabilitas Analisis kualitatif

Tabel 1. Hasil uji kualitatif dari isoniazid

No.	Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Brewer, 1977)
1.	Larutan zat dlm air + AgNO ₃	Endapan putih	Endapan putih
2.	Zat + pereaksi Dragendorff	Warna merah	Warna merah

Tabel 2 Hasil uji kualitatif dari pirazinamida

No.	Pemeriksaan	Pngamatan	Pustaka (Felder & Pitre, 1983)
1.	Pirazinamida dilarutkan dlm NaOH	Bau amoniak	Bau amoniak
2.	PZA dilarutkan dlm air + FeSO ₄	Warna jingga	Warna jingga
3.	(2) + NaOH	Warna biru	Warna biru

Tabel 3 Perbandingan spektrum FT- IR literatur dan pengamatan serbuk etambutol.

Struktur kimia etambutol :		
Gugus fungsi	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)	
	Pengamatan	Pustaka
Ikatan H intermolekul	3668,94 (3) – 3331,37(4)	3450 – 3200
Kombinasi ikatan H intramolekuler, OH dalam bentuk khelat dan CH ₂ ,CH ₃	2976,43(5) – 2499,97(7)	3100 – 2550
Daerah sidik jari	1500 - 780	1500 - 780

Identifikasi isoniazid, pirazinamid dan etambutol dilakukan dengan metode spektrofotometri FT-IR. Gugus-gugus yang terdapat pada spektrum telah sesuai teoritis.

Lampiran 2b

Uji Stabilitas Validasi metode penetapan kadar dng spektrofotometer
 Penentuan akurasi dan presisi

Tabel. 1 Data hasil perolehan kembali campuran isoniazid - etambutol

Kadar yang dibuat ($\mu\text{g/ml}$)	Nilai serapan pada λ maksimum	Kadar yang diperoleh kembali ($\mu\text{g/ml}$)	% kadar yang diperoleh kembali
5,04	0,17024	5,07	100,60
10,08	0,35020	10,37	102,88
20,16	0,66951	20,31	100,77
40,32	1,3233	40,68	100,90
60,48	1,9223	59,34	98,12
Rata-rata % kadar yang diperoleh kembali			100,65
SD			1,69
KV (%)			1,68

Persen perolehan kembali adalah 100,65%, berarti termasuk akurat karena menurut Carr dan Wahlic perolehan kembali yang baik antara 95-105%. Menurut Edwardson (1990) metode analisis mempunyai ketelitian (presisi) yang baik jika koefisien variasi kurang dari 2%, disini koefisien variasi adalah 1,68%.

Tabel 2 Penentuan Akurasi dengan pirazinamid

Kadar (ppm)	Beda serapan ($\lambda = 263,1$)	% perolehan kembali
10,26	0,021984	97,76
15,39	0,031768	99,58
20,52	0,041400	100,08
25,65	0,050596	99,47
30,78	0,058856	97,41
		$x = 98,86$

Akurasi baik karena perolehan kembali sebesar 98,86%

Lampiran 2c

Tabel 3 Penentuan presisi dengan pirazinamid

No.	Kadar (ppm)	Beda serapan ($\lambda = 263,1$)	\bar{x} perubahan kembali (%)	(d - \bar{d})	(d - \bar{d}) ²
1.	20,52	0,041400	101,67	-0,31	0,093025
2.	20,52	0,041444	101,79	-0,20	0,034225
3.	20,52	0,041432	101,75	-0,23	0,050625
4.	20,52	0,041488	101,90	-0,08	0,005625
5.	20,52	0,041446	101,79	-0,19	0,034225
6.	20,52	0,041538	102,04	0,07	0,004225
7.	20,52	0,041600	102,20	0,23	0,050625
8.	20,52	0,041564	102,11	0,14	0,018225
9.	20,52	0,041590	102,18	0,21	0,042025
10.	20,52	0,041642	102,32	0,35	0,119025
			$\bar{d} = 101,98$		$\Sigma = 0,46$

$$SD = \sqrt{\frac{\Sigma(d - \bar{d})^2}{n - 1}}$$

$$= 0,22$$

$$KV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100 \%$$

$$= 0,22 \%$$

Presisi baik karena metode analisis mempunyai ketelitian yang baik jika koefisien variasi kurang dari 2%, disini koefisien variasi 0,22%.

Lampiran 3a

**Formulasi Dan Proses Pembuatan Sediaan Sirup Kering
Sediaan Obat Tungga Anti Tuberkulosis**

Formulasi SOT

Rifampicin	450 mg
Glucose	20 %
Polivynilpirolidon K25	2 %
Strawberry essence	qs
Etambutol	750 mg
INH	300 mg
PZA	1500 mg
Glucose	20 %
Polivynilpirolidon K25	2 %
Diasweet	½ tablet
Carmine	qs

**MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

Polivynilpirolidon : mengikat bahan aktif & pendispersi

Carmine : pewarna untuk melihat apakah campuran sudah homogen, bersifat netral, non toxic, biasa untuk pewarna makanan dan obat.

Cara pembuatan :

Rifampisin

1. Campur : rifampicin, glucose & PVP.
2. Mixer sampai homogen
3. Masukkan mortir digerus lagi dan ditambah alcohol 90% sebagai pembasah (mudah menguas dan tidak mempengaruhi kualitas) sehingga menjadi masa tablet.
4. Tambahkan essence strawberry dan digerus lagi sampai rata
5. Dilakukan pengayakan beberapa tahap sampai terbentuk granul
6. Dimasukkan dalam saset plastik

Lampiran 3b**INH-etambutol-PZA**

1. Campur : etambutol, INH, PZA, glucose, PVP, niasweet, carmine
2. Mixer sampai homogen
3. Dimasukkan ke mortir digerus dan ditambah alcohol 90 % sebagai pembasah, digerus sampai rata sebagai masa tablet.
4. Dilakukan pengayakan beberapa tahap sampai terbentuk granul
5. Dimasukkan dalam saset plastik.

Sebuah saset plastik rifampisin dan sebuah saset plastik INH-etambutol-PZA dikemas dalam sebuah saset aluminium foil kedap cahaya, kelembaban dan cahaya.





**PANITIA ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 02 / PEPK / X / 2002

PANITIA ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA – RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL:

Sediaan tunggal obat anti tuberkulosis program DOTS
berbasis pilihan penderita

PENELITI

Abijoso, dr, SpP

Achmad Chusnul Chuluq A, dr, MPH

Bambang Sidharta Apt, MS

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN:

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya /
RSUD Dr Saiful Anwar

DINYATAKAN LAIK ETIK.

MALANG, 5 Oktober 2002

KETUA

Prof. Dr. Mulyohadi Ali, dr
NIP. 130 686 130.

Lampiran 4b

SURAT PERSETUJUAN UJI KETERSEDIAAN HAYATI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

N a m a :
 U m u r :
 Jenis kelamin :
 Alamat :
 Pekerjaan :

Setelah mendapat keterangan secukupnya dan menyadari manfaat dan resiko penelitian tersebut dibawah ini yang berjudul:

**UPAYA MENURUNKAN ANGKA PUTUS BEROBAT PADA PENDERITA
 TUBERKULOSIS DENGAN SISTIM SEDIAAN OBAT TUNGGAL (SOT) DI
 RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

dengan sukarela menyetujui diikutsertakan dalam uji diatas dengan catatan, bila suatu waktu merasa dirugikan dalam bentuk apapun berhak membatalkan persetujuan ini.

Malang,

Peserta Uji

Penanggung jawab penelitian

.....
 Penanggung jawab medis

Dr.Abiyoso,SpP

Lampiran 5a

HASIL PENELITIAN CROSSOVER BIOAVAILABILITY 9 VOLUNTER SEHAT YANG MENELAN Kombipak II DAN MENELAN CAMPURAN SOT SETELAH PERIODE WASH OUT.

Persamaan garis : $Y = 0,054 X - 0,004$

Pengamatan Kadar Plasma Subyek

Subyek I

T (jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp (ug/ml)	Abs	Cp (ug/ml)
0	0,018	0	0,019	0
1	0,088	1,37	0,102	1,61
2	0,080	1,32	0,095	1,48
4	0,079	1,30	0,086	1,31
6	0,072	1,07	0,077	1,15
8	0,069	1,02	0,074	1,09
	AUC 8,76		AUC 9,84	

Subyek II

T (jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp (ug/ml)	Abs	Cp (ug/ml)
0	0,011	0	0,010	0
1	0,090	1,54	0,092	1,57
2	0,085	1,44	0,089	1,54
4	0,076	1,28	0,081	1,39
6	0,072	1,20	0,074	1,26
8	0,063	1,04	0,065	1,09
	AUC 9,70		AUC 11,86	

Subyek III

T (jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp (ug/ml)	Abs	Cp (ug/ml)
0	0,018	0	0,019	0
1	0,094	1,48	0,101	1,59
2	0,091	1,43	0,098	1,54
4	0,087	1,35	0,093	1,44
6	0,085	1,31	0,089	1,37
8	0,065	0,95	0,070	1,02
	AUC 9,90		AUC 10,54	

Lampiran 5b

Subyek IV

T (jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp (ug/ml)	Abs	Cp (ug/ml)
0	0,010	0	0,011	0
1	0,098	1,70	0,101	1,59
2	0,087	1,50	0,098	1,68
4	0,078	1,33	0,081	1,37
6	0,071	1,20	0,077	1,30
8	0,065	1,09	0,069	1,15
	AUC 10,10		AUC 10,75	

Subyek V

T (jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp (ug/ml)	Abs	Cp (ug/ml)
0	0,019	0	0,010	0
1	0,101	1,59	0,104	1,81
2	0,096	1,50	0,098	1,70
4	0,089	1,37	0,091	1,57
6	0,078	1,17	0,082	1,41
8	0,063	0,89	0,065	1,09
	AUC 9,84		AUC 11,41	

Subyek VI

T (jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp(ug/ml)	Abs	Cp(ug/ml)
0	0,013	0	0,014	0
1	0,089	1,48	0,091	1,50
2	0,081	1,31	0,086	1,41
4	0,078	1,28	0,081	1,31
6	0,072	1,17	0,077	1,24
8	0,069	1,11	0,073	1,17
	AUC 9,46		AUC 9,89	

Lampiran 5c

Subyek VII

T(jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp(ug/ml)	Abs	Cp(ug/ml)
0	0,011	0	0,013	0
1	0,091	1,56	0,094	1,57
2	0,087	1,48	0,091	1,52
4	0,081	1,37	0,084	1,39
6	0,073	1,22	0,078	1,31
8	0,070	1,17	0,074	1,20
	AUC 10,13		AUC 10,46	

Subyek VIII

T(jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp(ug/ml)	Abs	Cp(ug/ml)
0	0,018	0	0,020	0
1	0,101	1,61	0,104	1,63
2	0,098	1,56	0,101	1,57
4	0,091	1,43	0,095	1,46
6	0,083	1,28	0,089	1,35
8	0,079	1,20	0,083	1,24
	AUC 10,53		AUC 10,85	

Subyek IX

T(jam)	Kombipak II		Campuran SOT	
	Abs	Cp(ug/ml)	Abs	Cp(ug/ml)
0	0,016	0	0,017	0
1	0,100	1,63	0,103	1,67
2	0,098	1,59	0,099	1,59
4	0,091	1,46	0,094	1,50
6	0,088	1,41	0,090	1,43
8	0,081	1,28	0,086	1,35
	AUC 11,04		AUC 11,27	

Tabel Bioavailabiliti Campuran SOT dan Kombipak II

	URAIAN	N	MEAN	SD	P-VALUE
1	CPMT	9	1.53889	0.082529	0.123
	CPMG		1.62778	0.090108	
2	AUCT	9	10.0844	0.4424	0.035
	AUCG		10.8078	0.7333	
3	KELT	9	0.04956	0.016516	0.153
	KELG		0.04800	0.015207	
4	TMT	9	1,000000	0.000000	
	TMG		1,000000	0.000000	

CPMT : Konsentrasi maks Kombipak
 CPMG : Konsentrasi maks SOT
 AUCT : AUC untuk Kombipak
 AUCG : AUC untuk SOT
 KELT : Tetapan Laju Eliminasi Kombipak
 KELG : Tetapan Laju Eliminasi SOT
 TMT : T maksimal Kombipak
 TMG : T maksimal SOT
 ANOVA one way. Significant bila $p < 0,05$

Lampiran 5e

HASIL PENELITIAN BIOAVAILABILITAS 3 VOLUNTER SEHAT YANG MENELAN Kombipak II DAN KEMUDIAN MENELAN GRANUL FORMULASI SOT SETELAH PERIODE WASH OUT.

Persamaan garis $Y = 0,048 X - 1,30 \cdot 10^{-3}$

Sampel subyek 1.

Waktu (jam)	Granul SOT		Tablet Kombipak II	
	Abs Granul	Cp $\mu\text{g/ml}$	Abs Tabl	Cp $\mu\text{g/ml}$
0	0,005	0	0,006	0
¼	0,039	0,63	0,031	0,55
½	0,067	1,32	0,063	1,21
¾	0,099	1,99	0,098	1,94
1	0,119	2,40	0,117	2,34
1 ½	0,116	2,34	0,114	2,28
2	0,111	2,24	0,112	2,24
3	0,098	1,97	0,096	1,90
4	0,078	1,55	0,076	1,46
6	0,063	1,24	0,062	1,19
8	0,045	0,86	0,042	0,77

t maks = 1jam
C maks = 2,40 $\mu\text{g/ml}$
t ½ = 4,46 jam

t maks = 1 jam
C maks = 2,34 $\mu\text{g/ml}$
t ½ = 4,02 jam

Sampel subyek 2

Waktu (jam)	Granul SOT		Tablet Kombipak II	
	Abs Granul	Cp $\mu\text{g/ml}$	Abs Tabl	Cp $\mu\text{g/ml}$
0	0,005	0	0,005	0
¼	0,036	0,67	0,032	0,59
½	0,071	1,40	0,065	1,28
¾	0,101	2,03	0,099	1,99
1	0,121	2,44	0,119	2,40
1 ½	0,116	2,34	0,115	2,32
2	0,113	2,28	0,110	2,21
3	0,098	1,96	0,097	1,94
4	0,079	1,57	0,077	1,53
6	0,062	1,21	0,060	1,17
8	0,043	0,82	0,048	0,92

t maks = 1 jam
C maks = 2,44 $\mu\text{g/ml}$
t ½ = 4,12 jam

t maks = 1 jam
C maks = 2,40 $\mu\text{g/ml}$
t maks = 4,67 jam

Lampiran 5f

Sampel subyek 3

Waktu (jam)	Granul SOT		Tablet Kombipak II	
	Abs Granul	Cp $\mu\text{g/ml}$	Abs Tabl	Cp $\mu\text{g/ml}$
0	0,006	0	0,006	0
$\frac{1}{4}$	0,038	0,69	0,035	0,63
$\frac{1}{2}$	0,080	1,57	0,075	1,46
$\frac{3}{4}$	0,102	2,05	0,099	1,96
1	0,123	2,46	0,119	2,38
1 $\frac{1}{2}$	0,116	2,32	0,114	2,28
2	0,111	2,21	0,109	2,17
3	0,098	1,94	0,097	1,92
4	0,078	1,53	0,070	1,36
6	0,061	1,17	0,061	1,15
8	0,045	0,84	0,043	0,92

t maks = 1 jam
 C maks = 2,46 $\mu\text{g/ml}$
 t $\frac{1}{2}$ = 4,28 jam

t maks = 1 jam
 C maks = 2,38 $\mu\text{g/ml}$
 t $\frac{1}{2}$ = 4,83 jam

summary statistics for the variables in the model. The dependent variable is the log of the number of cases, and the independent variables are the log of the number of cases in the previous period, the log of the number of cases in the previous period squared, and the log of the number of cases in the previous period cubed.

Variable	Mean	Std. Dev.	Minimum	Maximum
ln(CASES)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_1)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_1^2)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_1^3)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_2)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_2^2)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_2^3)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_3)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_3^2)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000
ln(CASES_3^3)	1.0000	0.0000	0.0000	1.0000

summary statistics for the variables in the model. The dependent variable is the log of the number of cases, and the independent variables are the log of the number of cases in the previous period, the log of the number of cases in the previous period squared, and the log of the number of cases in the previous period cubed.

A(1) =	0.0000	F =	0.0000
A(2) =	0.0000	F =	0.0000
A(3) =	0.0000	F =	0.0000
N(1) =	0.0000	F =	0.0000
N(2) =	0.0000	F =	0.0000
N(3) =	0.0000	F =	0.0000
AIC =	1.0000	F =	1.0000

Parameter Estimates

Intercept	0.0000
ln(CASES_1)	0.0000
ln(CASES_1^2)	0.0000

ln(CASES_1)	0.0000
ln(CASES_1^2)	0.0000
ln(CASES_1^3)	0.0000
ln(CASES_2)	0.0000
ln(CASES_2^2)	0.0000
ln(CASES_2^3)	0.0000
ln(CASES_3)	0.0000
ln(CASES_3^2)	0.0000
ln(CASES_3^3)	0.0000

ln(CASES_1)	0.0000
ln(CASES_1^2)	0.0000

ln(CASES_1)	0.0000
ln(CASES_1^2)	0.0000
ln(CASES_1^3)	0.0000

summary statistics for the variables in the model. The dependent variable is the log of the number of cases, and the independent variables are the log of the number of cases in the previous period, the log of the number of cases in the previous period squared, and the log of the number of cases in the previous period cubed.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : PYRAZINAMIDE(BP/USP)

LOT NO. : 1125

To whom it may concern :

The undersigned hereby certified the following data to be a true specification of the obtained results of tests and assays.

TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
1. CHARACTERISTICS	A WHITE, CRYSTALLINE POWDER	CONFORMED
2. IDENTIFICATION	IR, UV THE ODOR OF AMMONIA	CONFORMED
3. SOLUBILITY	-	CONFORMED
4. ORGANIC VOLATILE IMPURITIES	-	CONFORMED
5. MELTING POINT	BETWEEN 188 ~ 191 °C	189.0 ~ 190.4 °C
6. RELATED SUBSTANCES	TLC	CONFORMED
7. WATER	NOT MORE THAN 0.5%	0.14%
8. SULPHATED ASH	NOT MORE THAN 0.1%	0.02%
9. HEAVY METALS	NOT MORE THAN 10PPM	CONFORMED
10. ASSAY	BETWEEN 99.0% AND 100.5%	100.1%

Date of Mfg. : Aug. 21, 2001

Date of Exp. : Aug. 20, 2004

Oh *Si* *IL*

S. I. OH





Biological E. Limited

Up. Bpk. Drs ANDRY W

Report No. 98220 / 2493

Date: 24.03.98

NAME OF THE PRODUCT :

ISONIAZID B.P.

Quantity Manufactured :

Date of manufacture :

Batch No:

200 kgs.

MARCH

1998

IN 350398

REPORT OF ANALYSIS :

1.	Description	:	White crystalline powder.
2.	Solubility	:	Complies.
3.	Identification	:	Complies
4.	Melting point	:	173 C
5.	Acidity or Alkalinity (pH of 5% Solution)	:	6.81
6.	Clarity & Colour of solution	:	Complies
7.	Heavy metals	:	Complies
8.	Hydrazine and related substances	:	Complies
9.	Sulphated ash	:	0.0187 %
10.	Loss on drying at 105 C	:	0.2962 %
11.	Assay (on dry basis)	:	99.40 %

Conclusion: The above tests complies with the prescribed standards of quality as per B.P.

Tests carried out by :

C.V.V. Rupini, B.Sc.

Countersigned by:

H. KR. SHNAMURTHY
GENERAL MANAGER
QUALITY CONTROL &
ASSURANCE DEPT.



Lampiran 8

Biological E. Limited

137.

Lip. Rp. Drs ANDRY W. TB. TRESS

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Name of the product : ETHAMBUTOL HYDROCHLORIDE BP		
Batch No: ETB 63062001	Mfg.Date: June 2001	Report No: 2001577/7917
Batch Size: 350 kgs	Exp.Date: May 2006	Report Date: 14-07-2001

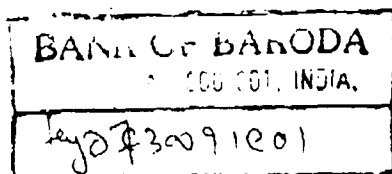
S.no:	TEST	RESULT	SPECIFICATIONS
1	Characteristics	A white crystalline powder It melts at 199.1 °C Freely soluble in water, soluble In Ethanol(96%), very slightly soluble in ether	A white crystalline powder It melts at about 202 °C Freely soluble in water, soluble in Ethanol(96%), very slightly soluble in ether
2	Identification	Tests B,C & D complies.	Tests B,C & D as per BP
3	PH (2% solution)	3.73	3.7 to 4.0 as per BP
4	Heavy metals	Complies	Not more than 10 ppm
5	2- Aminobutanol	Nil	Not more than 1.0 %
6	Loss on drying At 105°C for 3 hrs	0.1546 %	Not more than 0.5 %
7	Sulphated Ash	0.0258 %	Not more than 0.1 %
8	Assay (on dry basis)	97.23 %	97.0 % to 101 %

Conclusion: The Batch Complies with respect to the specifications as per BP.

Tests carried out by:

E.V.V. Rupini.

Approved by:

R. ANAND KUMAR
GENERAL MANAGER
QUALITY CONTROL &
ASSURANCE DEPT.



LUPIN

CHEMICALS (THAILAND) LTD.

Factory Address : 305 Soi 8 Bangpoo Ngumtho Estate, Sukhumvit Rd.,
Bangkok 10260 Tel : 324-0478 241 324-0215, 718-317 1-5
Fax : 324-0866
Head Office : 222/222/222, 71 Sap Road Sathya, Bangkok, Bangkok 10500, THAILAND.
Tel : 232-0925-3, 234-0019-7, 232-3166 (Direct)
Fax : (662) 237-2604 Tel : 22292 LUPINTH TH

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Enw

Product : Rifampicin SP
S.No. : RMP/C-032/01
Mfg.date : April 2001
Exp.date : March 2005

Q.C Report No. : 3150401
Quantity : 150 Kgs.
Date of release : 26/04/2001

SLNo.	Tests	Observations	Specifications
1	Characteristics	A reddish-brown, crystalline powder.	A reddish-brown or brownish-red, crystalline powder.
2	Solubility	Soluble in methanol	Slightly soluble in water, in acetone, in alcohol and in ether. Soluble in methanol
3	Identification	Complies	As per BP 93/ Add 97
4	pH	5.98	4.5 to 6.5
5	Related substances (by HPLC)		As per BP 93/ Add 97
	RMP-quinone	Not more than 1.5 %	1.5 % (Max)
	Other impurity	Not more than 1.0 %	1.0 % (Max)
	Total impurities other than RMP-quinone	Not more than 3.5 %	3.5 % (Max)
6	Loss on drying	0.59%	1.0 % (Max)
7	Sulphated ash	0.01%	0.1 % (Max)
8	Heavy metals	Not more than 20 ppm	20 ppm (Max)
9	Assay (on dry basis)	99.53%	97.0 - 102.0 %
10	Other test		
	Tapped density	0.79 g/cc	

Remarks : The product complies as per BP93/ Add 97.

[Signature]
Analysed by

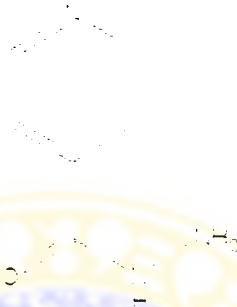
[Signature]
Checked by



Lampiran 10 a

SIFAT FISIKO-KIMIA OBAT-OBAT YANG DITELITI

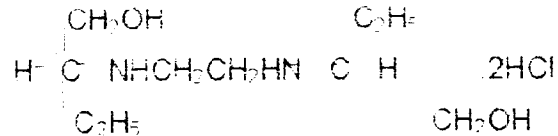
1. Isoniazid (Brewer, 1977 ; Lund, 1994 ; Parfitt, 1999)



- Nama kimia : asam isonikotinat hidrazid
- Berat molekul : 137,14
- Pemerian : hablur putih atau tidak berwarna atau serbuk hablur putih, tidak berbau perlahan-lahan dipengaruhi oleh udara dan cahaya.
- Kelarutan : mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol, sukar larut dalam kloroform dan dalam eter.
- Titik lebur : 170° – 174° C
- pH : 1% larutan isoniazid pH 5-5,5
5% larutan isoniazid dalam air pH 6-8
10% larutan isoniazid pH 6-7,5
- Konstanta disosiasi: pKa 1,8 (hidrazin nitrogen)
pKa 3,5 (piridin nitrogen)
pKa 10,8 (kelompok asam)

Lampiran 10 b

2 Etambutol (Lee and Beneth, 1978; Parfitt 1999; Lund, 1994)



Nama kimia : (+)-2,2'-(Etilendiamino)-di-1-butanoldihidroklorida

Berat molekul : 277,23

Pemerian : serbuk hablur putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopis bila berada dalam kelembaban relatif tinggi.

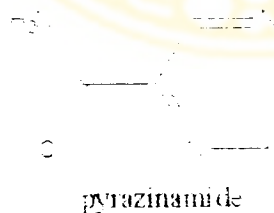
Kelarutan : mudah larut dalam air, larut dalam etanol dan dalam metanol, sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Titik lebur : 199° – 204° C

pH : larutan 2% etambutol HCl mempunyai pH 3,7-4,0

Tetapan disosiasi : pKa 6,3 (20° C)
pKa 9,5 (20° C)

3 Pirazinamid (Lund, 1994)



Nama kimia: pirazine-2-carboxamide, sinonimnya adalah pyrazinamidium dan pyrazinoicacidamide.

Berat molekul: 123,1

Pemerian: Merupakan serbuk kristal putih atau hampir putih, tidak berbau, rasa pahit

Lampiran 10 c

Kelarutan: larut dalam 5² bagian air, 175 bagian etanol, 135 bagian kloroform, 1000 bagian air eter dan 72 bagian metilalkohol.

Titik lebur: 188-191 °C.

pH: larutan 1-5% dalam air mempunyai pH netral.

Tetapan disosiasi: 0,5

4. Rifampisin (Lee and Beneth, 1978; Parfitt, 1999; Lund, 1994)

Formulasi: $C_{21}H_{26}N_4O_7$

Nama kimia: 3-[[[4-methyl-1-piperazinyl]imino(methyl)]rifamycin 5,6,9,17,19,21-hexahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-3-[N-(4-methyl-1-piperazinyl)formimidoyl]2,7-(epoxypentadecal[1,2,1,1,3]trienimino)-naphtho[2,3-b]furan-1,11(2H)-dione 21-acetate

(Merck Index, 1989)

Berat molekul: 822,96

Pemerian: Rifampisin derivat semisintetik dari rifamisin. Bubuk wama antara merah sampai oranye tak berbau. Penyimpanan: dihindangi dari pengaruh udara, cahaya panas dan kelembaban. Disimpan antara 15 sampai 30 °C, tak lebih dari 40 °C, dalam wadah kedap udara dalam lingkungan nitrogen. Sebagai bubuk kering pada 25 °C stabil selama 5 tahun.

Kelarutan: Kelarutan dalam air 1g dalam kurang lebih 100 ml air pada pH 6.

Titik lebur: 136 to 188 °C

pH: 1% suspension dalam air pH 4,7 sampai 0,5

efektif disosiasi Rifampisin

pKa 1,7 (4-hydroxy

pKa 7,9 (3-piperazine nitrogen)

(Merck Index, 1989)

Buku pedoman WHO 1993 menentukan beberapa batasan pada kasus tuberkulosis.

1. Disebut dengan dahak positif (BTA +) adalah penderita yang sekurang-kurangnya pemeriksaan dahaknya 2 kali positif secara mikroskopik, atau satu kali positif dengan gambaran radiologik yang sesuai dengan tuberkulosis paru, atau dahak satu kali positif secara mikroskopik dan biakannya juga positif.
2. Disebut dengan dahak negatif apabila pemeriksaan dahaknya sekurang-kurangnya 2 kali negatif secara mikroskopik disertai gambaran radiologis sesuai dengan tuberkulosis paru aktif dan diputuskan oleh dokter untuk mendapat pengobatan penuh. Atau penderita dengan dahak negatif secara mikroskopik tetapi positif pada biakan.
3. Kasus baru adalah penderita yang belum pernah mendapat pengobatan sebelumnya lebih dari 1 bulan.
4. Kambuh adalah penderita yang sudah dinyatakan sembuh sebelumnya sekarang sakit kembali.
5. Kasus gagal (mikroskopik positif) diartikan sebagai dahak yang tetap positif secara mikroskopik setelah berobat lebih dari 5 bulan.
6. Kasus kronik adalah penderita yang dahaknya tetap positif secara mikroskopik setelah menjalani pengobatan ulang yang disupervisi dengan baik.

Keterangan : R= Rifampisin. H=Isoniazid. Z= Pirazinamid.
E=Etambutol. S= Streptomisin. BTA= Bakteri Tahan Asam= Kuman TB

2.1.3 Paduan Terapi Kategori I Program DOTS (Kombipak II)

- a. Isoniazid (INH, isonicotinic acid hydrazide, 4-pyridinecarboxylic acid hydrazide).

Isoniazid adalah bentuk hidrazid asam isonikotinat, merupakan suatu molekul sederhana yang larut dalam air. Isoniazid merupakan obat primer untuk terapi tuberkulosis. Efek tuberkulosidnya hanya terlihat pada kuman yang sedang aktif membelah diri sedangkan pada kuman yang sedang "istirahat" isoniazid bersifat tuberkulostatik. Konsentrasi hambat minimalnya terhadap *M. tuberculosis* kurang dari 0,1 μ g/ml (Raviglione and O'Brien, 1998).

Stabiliti Isoniasid

Isoniasid perlahan-lahan terdegradasi oleh pemaparan udara dan cahaya. Selain itu stabilitinya juga dipengaruhi oleh suhu, kelembaban, dan pH. Dalam suasana alkali maupun asam, isoniazid mengalami degradasi melalui reaksi hidrolisis. Hasil hidrolisis isoniazid dalam suasana alkali meliputi asam isonikotinat, isonikotinamid, dan 1,2-diisonikotinoilhidrazin. Sedangkan hasil hidrolisis dalam suasana asam yaitu asam isonikotinat (Brewer, 1977).

Pengaruh pH terhadap isoniazid diketahui bahwa pada pH 6 larutan 1% isoniazid dalam suasana aerob 37 kali lebih stabil daripada pH 3. Sedangkan pengaruh suhu terhadap stabiliti dapat diketahui dari larutan isoniazid yang didapar pada pH 8,8

Pirazinamid dalam bentuk padatnya sangat stabil.

Farmakologi Pirazinamid.

Mekanisme kerja pirazinamid adalah dengan menghambat sintesis peptida dengan menghalangi penggabungan asam-asam amino yang mengandung sulfur, seperti sistein dan metionin sehingga bakteri kekurangan protein esensial di atas yang dapat menyebabkan kematian (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Pirazinamid di dalam tubuh dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat yang aktif sebagai tuberkulostatik hanya pada media yang bersifat asam. Efek samping yang paling umum dan serius adalah kelainan hati. Efek samping lain ialah artralgia, anoreksia, mual dan muntah, juga disuria, malaise, dan demam (Gilman & Limbird, 1996).

Keluarga nikotinamid ini stabil dan larut di dalam air. Pada pH netral, ia tak aktif, tetapi pada pH 5,0 sangat kuat menghambat pertumbuhan basil tuberkulosis di dalam sel pada konsentrasi 15ug/mL (antara 8ug/mL sampai 60 ug/mL) dan sangat bermanfaat pada tahap sterilisasi. Pirazinamid sangat aktif melawan kuman "semidormant" yang tidak bisa dicapai obat lain. Konsentrasi seperti itu tercapai dengan dosis oral harian 20-30 mg/Kg. Pirazinamid terabsorpsi baik dari saluran pencernaan dan terdistribusi luas di dalam jaringan tubuh. Tidak terdapat resistensi silang dengan isoniazid. Efek sampingnya terutama adalah gangguan fungsi hati.

2.2 Perilaku Berobat

Tahun 1974 dianggap sebagai pertanda dimulainya era kebangkitan kesehatan masyarakat baru karena sejak tahun 1974 terjadi diskusi intensif yang berskala nasional dan internasional tentang karakteristik, konsep dan metoda untuk meningkatkan pemerataan pelayanan kesehatan bagi masyarakat. Selama tiga dekade terakhir ini perhatian para ahli kesehatan dan pembuat kebijakan secara bertahap beralih dari orientasi sakit ke orientasi sehat. Does Sampurno (1998) menyatakan perubahan orientasi tersebut antara lain disebabkan oleh karena :

- (a) Transisi epidemiologi pergeseran angka kesakitan dan kematian yang semula disebabkan oleh penyakit infeksi ke penyakit kronis degeneratif dan kecelakaan
- (b) Perubahan konsep dari cartesian ke filosofi holistic.
- (c) Batasan tentang sehat dari keadaan atau kondisi ke alat /sarana
- (d) Makin jelasnya pemahaman kita tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kesehatan penduduk. Lalondo (1974) dan diperkuat Hendrik L. Bluum (1974) dalam tulisannya secara jelas menyatakan bahwa status kesehatan penduduk bukanlah merupakan hasil pelayanan medis semata-mata akan tetapi faktor-faktor lain seperti lingkungan, perilaku dan genetika justru lebih menentukan terhadap status kesehatan penduduk.

Telah kita ketahui bersama bahwa ketaatan berobat erat kaitannya dengan perilaku seseorang. Hendrik L Blum (1974) berdasarkan analisisnya menyimpulkan bahwa faktor perilaku mempunyai peranan yang besar terhadap tingkat keberhasilan program-program kesehatan yang ada di

2.3 Stabiliti

Stabiliti didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimiliki pada saat produk dibuat (USP,1995). Menurut Gennaro stabiliti dari produk farmasetika juga bisa didefinisikan sebagai waktu dari formulasi mulai dibuat dan dikemas sampai tidak terjadi penurunan aktifitas kimia dan biologi serta tidak terjadi perubahan karakteristik fisik yang cukup besar sampai dapat mengganggu stabiliti. Sebagai batasan, potensi minimum yang dapat diterima sebesar 90% dari kadar yang tertera dalam label (Gennaro, 2000).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi stabiliti suatu sediaan antara lain komponen dalam sediaan berupa komponen aktif dan komponen tambahan, faktor lingkungan seperti suhu, radiasi, cahaya, udara (terutama oksigen, karbondioksida, dan uap air), kelembaban, dan faktor lainnya meliputi ukuran partikel, pH, sifat air, pelarut yang digunakan dan sifat wadah (USP, 2000).

2.3.1 Macam-macam uji stabiliti

Beberapa hal khusus perlu diperhatikan dalam pemilihan metode untuk menentukan perubahan sifat kimia fisika untuk menentukan stabiliti menggunakan teknik yang akurat, persis dan sensitif. Uji stabiliti terdiri dari 3 tipe yaitu uji stabiliti jangka panjang atau *long-term (real time) stability testing*, uji stabiliti di lapangan atau *'field' testing*, dan uji stabiliti dipercepat atau *accelerated testing* (Lund, 1994).

a. Uji stabiliti jangka panjang

Uji stabiliti jangka panjang dilakukan terhadap obat yang peka terhadap suhu dan harus disimpan pada suhu rendah. Menurut USP 23, uji ini dilakukan pada kondisi dengan suhu $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ dan kelembaban relatif (Relative Humidity, RH) $60\pm 5\%$ selama periode waktu minimum 12 bulan. Pengambilan sampel dilakukan secara frekuen, biasanya setiap tiga bulan pada tahun pertama, setiap 6 bulan pada tahun kedua dan kemudian tiap tahun. Wadah yang digunakan untuk uji stabiliti jangka panjang ini seharusnya sama atau meniru kemasan yang digunakan untuk penyimpanan maupun distribusi (USP, 1995).

Dalam USP 24 untuk uji stabiliti dengan metode *long-term stability testing*, iklim dunia dibagi dalam empat zone iklim di mana tiap negara yang menguji produknya dengan metode ini menggunakan suhu berdasarkan pembagian zona iklim yang ada. Indonesia dalam pembagian ini berada pada zona iklim IV, di mana suhu yang digunakan untuk pengujian dengan metode ini ialah $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ dan kelembaban relatif 70%.

b. Uji stabiliti di lapangan

Dalam uji ini, akan didapatkan informasi suatu produk di pasaran. Setelah diproduksi tentunya produk obat harus melalui berbagai rute pengiriman untuk sampai di pasaran. Sampai di pasaran kemudian disimpan untuk beberapa waktu sebelum akhirnya digunakan. Untuk mengetahui stabilitinya selama proses transportasi

Pengamatan dengan spektrofotometer FT-IR dilakukan dengan cara mencampur serbuk isoniazid dengan KBr, digerus, kemudian dibentuk menjadi pelet dengan penekanan pada pompa hidrolis, lalu sampel dimasukkan pada holder dan direkam pada bilangan gelombang 3300-1500 cm^{-1} , dibandingkan dengan literatur (Brewer, 1977).

b. Pencampuran Serbuk Isoniazid dan Etambutol

Pada penelitian ini sampel berupa campuran isoniazid dan etambutol dengan perbandingan 2 : 5. Ditimbang isoniazid 50,0 mg dan 125,0 mg. Masing-masing isoniazid dan etambutol dalam KBr (0,5-1% b/b) dicampur, digerus dan dibentuk menjadi pelet dengan penekan hidrolis, dimasukkan pada sampel holder dan direkam pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Sampel inilah yang akan diamati kadarnya untuk 1 kali pengamatan. Pengamatan kadar dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing seri pengamatan.

c. Metode Penetapan Kadar

Penetapan kadar menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

4.2.5.2 Tahapan Percobaan

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum untuk penetapan kadar isoniazid campur etambutol ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis. Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang 200-300nm. Dari profil spektrogram diketahui panjang gelombang

ditambahkan 3,2 g ammonium sulfat dan 1,0 ml 0,5 N NaOH. Diekstraksi dengan 40 ml pelarut organik campuran isoamil alkohol dan dietil eter dengan perbandingan 2 : 8 kocok selama 4 menit. Kemudian 25,0 ml fase organik dipindahkan pada wadah yang telah mengandung 4,0 ml 0,1 N HCl, kocok selama 2 menit. 3,0 ml ekstrak asam diambil untuk dianalisa. Ditambahkan 0,5 ml 6 N HCl dan pereaksi p DAB 1,0 ml kocok sampai homogen. Diuapkan di water bath selama 45 menit. Didinginkan sampai suhu kamar dan ditambahkan 0,1 N HCl sampai volume 4,0 ml dan diamati pada panjang gelombang maksimum 457 nm. Peralatan yang digunakan untuk pengukuran kandungan obat adalah : Spektrofotometer UV-Vis untuk analisa tunggal komponen isoniazid.

4.3.5 Materi, cara dan alat penelitian

1. Pertimbangan etik:

- a. Mendapatkan rekomendasi dari Komisi Etik Penelitian dan penanganan keadaan darurat (Terlampir)
- b. Mendapatkan persetujuan (*Inform Consent*) dari orang uji relawan sehat (Terlampir)

2. Stera Disposable Syringe 10 cc 150 biji, Kapas Betadin dan 11 biji Venflon No. 18 Becton Dickinson No. 186A 1,771 N; 1,2 x 45 mm, kasa steril dan label.
3. Tabung centrifuge untuk menampung serum darah.
4. Termos berisi es
5. Waterbath.

Dari 100 responden penderita putus berobat, 77% menyatakan putus berobat karena obat terlalu banyak. 19% bosan minum obat, 1% menyatakan karena obat tidak enak dan 2% menyatakan penyebab putus berobat karena kena efek samping obat.

Tabel 5.1.5: Cara minum obat yang paling disukai penderita tuberkulosis taat berobat dan putus berobat

Cara meminum obat	Prosentase	
	Taat n = 50	Putus berobat n = 100
Obat jadi 1, sekaligus	82	76
Bberapa obat, sekaligus	6	14
Bberapa obat, 2 X sehari	0	3
Bberapa obat, 3X sehari	0	1
Cara minum tak masalah	12	6
	100%	100%

Di antara cara meminum obat anti tuberkulosis yang paling disukai oleh 50 responden penderita taat berobat, menunjukkan bahwa 82% memilih obat jadi satu dan diminum sekaligus, 12% menyatakan cara minum obat tidak masalah, 6% memilih beberapa obat diminum sekaligus seperti Kombipak II.

Di antara cara meminum obat anti tuberkulosis yang paling disukai oleh 100 responden penderita putus berobat, menunjukkan bahwa 76% memilih obat jadi satu dan diminum sekaligus, 6% menyatakan cara minum obat tidak masalah, 14% memilih beberapa obat diminum sekaligus seperti Kombipak II.

5.2.3 Hasil penelitian campuran Pirazinamida - Etambutol

Tabel 5.2.7 Data perolehan kembali pirazinamid dan campuran terhadap waktu pada suhu 30°C

Waktu (Hari)	Pirazinamid		Campuran PZA-etambutol	
	% perolehan kembali	Rata-rata	% perolehan kembali	Rata-rata
1	99,33 98,81 99,42	99,19	99,82 99,93 99,64	99,79
2	99,77 99,97 100,49	100,08	100,18 100,62 100,46	100,42
3	99,91 99,88 99,13	99,64	100,93 100,67 100,10	100,37
4	99,83 99,29 98,68	99,26	99,17 99,24 99,59	99,34
5	99,79 99,59 99,22	99,53	100,17 100,34 99,93	100,15
6	99,77 98,28 99,09	99,05	98,89 99,85 99,31	99,35
7	99,71 100,67 99,97	100,12	99,31 99,98 99,89	99,86

Dari data di atas diketahui bahwa tidak terjadi peruraian pada suhu 30°C dan RH 70% baik dalam sampel tunggal atau sampel campuran, ditunjukkan dengan tidak adanya perubahan kadar yang tertinggal selama tujuh hari penelitian.

Faktor-faktor yang berhubungan dengan ketaatan berobat, menurut Weiss dan Lonquist (1996) serta Earnest dan Sbarbaro (1996), adalah sebagai berikut:

- a. Kerumitan (*complexity*) regimen obat mempengaruhi ketaatan berobat penderita. Semakin rumit pengobatan (seperti banyak jenis obat, beberapa kali sehari, jangka pengobatan lama) lebih sulit ditaati dibandingkan dengan obat yang sederhana (seperti satu obat, sekali sehari, jangka pendek).
- b. Pengobatan yang di luar kebiasaan atau merubah perilaku dapat menyebabkan ketidaktaatan penderita. Seperti merubah diet, menambah olahraga, berhenti merokok, berhenti minum alkohol. Membuat obat dalam bentuk dan cara pakai yang familier tidak merubah kebiasaan dan perilaku penderita.
- c. Efek samping yang terjadi akibat pemakaian obat dapat mempengaruhi ketaatan penderita.
- d. Hubungan antara dokter dan penderita turut mempengaruhi ketaatan.
- e. Sosiodemografik seperti umur, gender, pendidikan dan status sosial bukanlah merupakan prediktor ketaatan berobat.
- f. Pengetahuan penderita mengenai penyakitnya juga bukan merupakan prediktor ketaatan berobat.
- g. Kegawatan dan keseriusan penyakit juga bukan merupakan faktor yang kuat menyebabkan penderita taat berobat.