

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Obat mempunyai peranan yang sangat penting dalam kehidupan manusia, sebab obat merupakan sarana untuk tercapainya kesehatan dan meningkatkan kualitas hidup masyarakat. Saat ini, obat telah menjadi kebutuhan pokok dalam kehidupan manusia, sehingga diperlukan untuk pengawasan kadar dalam proses pengendalian mutu. Pengawasan kadar obat diperlukan untuk menentukan kesesuaian obat terhadap spesifikasi yang ditentukan obat tersebut sehingga bisa terjamin mutu dari obat tersebut (Wulandari, 2007).

Tuberkulosis (TBC) menjadi penyebab utama kematian di dunia akibat infeksi tunggal setelah HIV. Pada Tahun 2013, 9 juta orang jatuh sakit akibat TBC dan 1,5 juta meninggal akibat penyakit ini. Penyebab penyakit TBC adalah adanya infeksi dari kuman atau bakteri yang bernama *Mycobacterium tuberculosis* dan biasanya menyerang paru-paru. Selain itu, bakteri penyebab TBC ini juga menyerang organ tubuh lain, seperti usus, ginjal, tulang, bahkan bisa menyerang otak. Tingkat kematian akibat TBC turun 45% antara tahun 1990 dan 2013. Penyakit ini ditemukan terutama di antara rakyat yang hidup dalam keadaan sosial-ekonomi yang kurang (WHO, 2014).

Dalam Laporan Global Tuberkulosis 2012, WHO menyatakan bahwa insidensi tertinggi kasus TBC di Indonesia adalah 222 per 100.000 penduduk, sedangkan angka insidensi

terendah adalah 155 per 100.000 penduduk. Selain itu, angka prevalensi tertinggi kasus TBC di Indonesia yaitu 489 per 100.000 penduduk, sedangkan angka prevalensi terendah adalah 130 per 100.000 penduduk. Adapun angka kematian tertinggi yaitu 48 per 100.000 penduduk, sedangkan angka kematian terendah yaitu 12 per 100.000 penduduk. Data tersebut menggambarkan bahwa tingginya kasus TBC di Indonesia (WHO, 2012).

Mikobakteria yang terutama dapat menimbulkan penyakit pada manusia salah satunya adalah *Mycobacterium tuberculosis*. Mikobakteria merupakan kuman tahan asam yang sifatnya berbeda dengan kuman lain karena tumbuhnya sangat lambat dan cepat sekali timbul resistensi bila terpapar dengan satu obat. Obat yang digunakan untuk TBC di golongkan atas dua kelompok, kelompok obat lini pertama seperti isoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid, memperlihatkan efektivitas yang tinggi dengan toksisitas yang dapat diterima. Tetapi kadang terpaksa digunakan obat lain yang kurang efektif karena pertimbangan resistensi atau kontraindikasi. Kelompok obat lini kedua seperti antibiotik golongan fluorokuinon (siprofloksasin, ofloksasin), sikloserin, etionamid, amikasin, kanamisin, kapreomisin dan paraaminosalisilat (Sulistia, 2011).

Dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat, salah satu kriteria yang harus dipenuhi oleh obat yang memiliki izin edar adalah memiliki mutu yang memenuhi syarat yang dinilai dari proses produksi sesuai Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB), spesifikasi dan metode pengujian terhadap semua bahan yang

digunakan serta produk jadi dengan bukti yang sah. Menurut peraturan Kepala BPOM RI Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012, Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) bertujuan untuk menjamin obat dibuat secara konsisten, memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. Dan sudah diatur bahwa, Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) terkait keseluruhan aspek produksi dan pengendalian mutu.

Saat ini pengobatan TBC biasanya menggunakan obat campuran (kombinasi) yaitu 2 atau 4 obat anti-tuberkulosis sekaligus. Jika digunakan hanya 1 obat maka bakteri TBC sering resisten (kebal) terhadap obat tersebut dan membuat penyakit TBC ini lebih sukar disembuhkan (Werner *et al.*, 2010). Dalam penelitian ini akan mencoba menentukan kadar campuran obat untuk terapi penyakit TBC dengan metode spektrofotometri UV. Salah satu kombinasi obat TBC yang beredar di pasaran, yaitu kombinasi antara isoniazid dan piridoksin (vitamin B6) dengan perbandingan 40 : 1 pada sediaan tablet, namun kendala yang dihadapi adalah adanya komponen yang saling mengganggu pada penetapan kadarnya.

Isoniazid atau isonikotinil hidrazid yang sering disingkat dengan INH, hanya satu derivatnya yang diketahui menghambat pembelahan kuman tuberkulosis yaitu iproniazid. Efek bakterisidnya hanya terlihat pada kuman yang sedang tumbuh aktif. Mikroorganisme yang sedang “istirahat” mulai lagi dengan pembelahan biasa bila kontaknya dengan obat dihentikan. Ada pendapat bahwa efek utama ialah menghambat biosintesis asam mikolat yang merupakan unsur penting dinding sel mikobakterium. Isoniazid kadar rendah mencegah perpanjangan rantai asam lemak

yang sangat panjang yang merupakan bentuk awal molekul asam nikolat. Isoniazid menghilangkan sifat tahan asam dan menurunkan jumlah lemak yang terekstraksi oleh metanol dari mikobakterium. Efek samping dari Isoniazid adalah reaksi hipersensitivitas mengakibatkan demam, berbagai kelainan kulit dan urtikaria. Gejala arthritis juga dapat terjadi seperti sakit pinggang, atralgia pada lutut, siku dan pergelangan tangan. Efek samping lain yang terjadi ialah mulut terasa kering, rasa tertekan pada ulu hati, tinitus, retensi urin. Bila pasien sebelumnya telah mempunyai predisposisi defisiensi piridoksin, pemberian isoniazid dapat menimbulkan anemia. Pengobatan dengan piridoksin akan menyebabkan gambaran darah normal kembali. Dosis isoniazid yang berlebih misalnya karena usaha bunuh diri menyebabkan koma, kejang-kejang, asidosis metabolik, dan hiperglikemia. Piridoksin digunakan sebagai antidotnya dengan dosis sesuai dengan besar besarnya dosis isoniazid yang ditelan (Sulistia, 2011).

Untuk memonitor kadar obat baik tunggal ataupun campuran, telah banyak upaya pengembangan metode analisis dan instrument. Perkembangan metode analisis ini disebabkan oleh adanya permasalahan analisis yang semakin kompleks, disamping adanya kebutuhan terhadap efisiensi analisis. Dari sekian banyak masalah yang timbul di dalam prosedur dan protokol analisis diantaranya adalah kenyataan bahwa kebanyakan sediaan obat yang beredar di pasaran bukan merupakan senyawa tunggal, melainkan dalam bentuk campuran dengan bahan obat lain, atau setidaknya tidaknya bersama bahan tambahan farmasetika. Hal ini tentu saja memerlukan prosedur yang berbeda dari yang dipakai jika senyawa

obat itu dalam keadaan tunggal, karena matrik memberikan pengaruh terhadap hasil analisis suatu senyawa. Dalam pengembangan metode instrumen, ada beberapa cara analisis yang sering digunakan. Pada metode spektrofotometri UV, seperti tiga panjang gelombang, derivatif, simultan. Pada metode kromatografi, metode yang sering digunakan, seperti kromatografi lapis tipis, kromatografi gas, dan kromatografi cair tekanan tinggi. Masing-masing metode instrumen tersebut, tentu memiliki beberapa keunggulan dan kekurangan (Watson, 2007).

Analisis isoniazid dan piridoksin sudah pernah dilakukan dengan KCKT (Khuhawar *et al.*, 2005) dan spektrofotometri. Keuntungan dari metode KCKT adalah kecepatan yang tinggi, resolusi tinggi, sensitivitas tinggi, reproduibilitas $\pm 1\%$, dan akurat, sedangkan kelemahannya adalah membutuhkan biaya yang mahal. Keuntungan metode spektrofotometri UV adalah prosedur dan protokolnya relatif sederhana, dan pada proses analisisnya tidak memerlukan pemisahan antara komponen-komponen bahan aktifnya (Mulja dan Syahrani, 1989), sedangkan kelemahannya adalah absorpsi dipengaruhi oleh pH larutan, suhu, adanya zat pengganggu, kebersihan dari kuvet dan kurang selektif (Watson, 2007). Dalam penelitian ini, dilakukan menggunakan metode spektrofotometri UV dengan cara tiga panjang gelombang.

Dalam analisis spektrofotometri, campuran isoniazid dan piridoksin tidak dapat di analisis secara langsung, karena kedua komponen tersebut saling mengganggu. Isoniazid memiliki panjang gelombang maksimum 263 nm dan piridoksin memiliki panjang gelombang maksimum 292 nm, dimana pada panjang gelombang

maksimum keduanya saling memberikan serapan, sehingga perlu dilakukan metode untuk menghilangkan gangguan tersebut. Pengembangan metode analisis campuran isoniazid dan piridoksin sudah pernah dilakukan dengan cara derivatif dan simultan (Pawar *et al.*, 2012), dan dalam penelitian ini akan mengembangkan metode spektrofotometri UV dengan cara tiga panjang gelombang, dipilih cara tersebut untuk mengatasi komponen yang saling mengganggu antara campuran isoniazid dan piridoksin. Absorbansi yang saling mengganggu dan adanya *overlap* spektra dapat menyebabkan terjadinya kesalahan dalam menginterpretasikan suatu data. Dipilih analisis dengan menggunakan cara pengamatan tiga panjang gelombang sehingga dapat mengurangi kesalahan dalam menganalisa dan memudahkan interpretasi data spektra (de Micalizzi *et al.*, 1998).

Dalam analisis ini, menentukan dahulu tiga panjang gelombang terpilih, panjang gelombang yang digunakan adalah panjang gelombang yang mempunyai absorbansi besar dan absorbansi pengganggu kecil. Untuk memilih panjang gelombang terpilih, dilakukan dengan membuat kurva hubungan antara absorbansi dengan panjang gelombang dari suatu larutan baku pada konsentrasi tertentu (Gandjar dan Rohman, 2007).

Suatu metode analisis perlu dilakukan validasi dengan tujuan untuk mengetahui sejauh mana penyimpangan suatu metode tidak dapat dihindari pada kondisi normal, dimana seluruh elemen terkait telah dilaksanakan dengan baik dan benar. Dengan memvalidasi metode, tingkat kepercayaan yang dihasilkan oleh suatu metode pengujian dan atau kalibrasi dapat diperkirakan dengan pasti

(Hadi, 2007). Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian ini mencoba mengembangkan metode untuk penetapan kadar campuran (isoniazid dan piridoksin), dengan harapan, mendapatkan metode penetapan kadar isoniazid dan piridoksin yang lebih valid.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka dapat diambil suatu rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana validitas metode spektrofotometri UV dalam penentuan kadar campuran Isoniazid dan Piridoksin dalam sediaan tablet dengan cara tiga panjang gelombang.
2. Berapakah kadar isoniazid dan piridoksin dalam sediaan tablet yang digunakan.
3. Apakah tablet memenuhi persyaratan kadar menurut Farmakope Indonesia edisi 4.

1.3 Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan validitas metode spektrofotometri UV cara tiga panjang gelombang dalam penentuan isoniazid dan piridoksin.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun dari hasil penelitian ini, diharapkan metode spektrofotometri UV cara tiga panjang gelombang dapat digunakan sebagai metode analisis kuantitatif untuk pelaksanaan kontrol kualitas produk campuran isoniazid dan piridoksin dalam sediaan tablet.