

Kualitas dan Potensi Beberapa Kaplet/Tablet/Kapsul Antibiotik Pemenang e-Katalog 2017, Obat Sejenis Pengganti dan Originatornya

(The Quality and Potency of Several Antibiotic Caplets/ Tablets/Capsules of e-Catalogue 2017, Their Substitutes and Originators)

PRIH SARNIANTO*, SYARMALINA, FERANNISA FIRDAUS, RIKE FARAHYAH, MUSTIKO AJI PUNTO BASKORO, ESA AULIA RIZKITA

Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta 12640, Indonesia

Diterima 15 Januari 2022 , Disetujui 25 April 2022

Abstrak: Harga obat pemenang e-Katalog dinilai oleh sebagian kalangan industri farmasi terlalu rendah, bahkan beberapa di bawah biaya produksi wajar. Di sisi lain, karena hanya obat dengan izin edar resmi BPOM yang mengikuti lelang, kualitas obat e-Katalog mestinya terjamin baik. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengevaluasi kualitas beberapa sediaan antibiotik, kategori obat penting yang dapat menimbulkan dampak serius jika kualitasnya bermasalah. Sebagai sampel adalah item sediaan dengan RKO tertinggi: Kaplet/tablet/kapsul amoksisilin 500 mg, tetrasiklin 500 mg, sefadroksil 500 mg, dan siprofloksasin 500 mg pemenang e-Katalog 2017 serta OGB non-pemenang e-Katalog, sediaan dengan nama dagang (OND), dan originator masing-masing. Parameter kualitas sediaan dievaluasi menurut Farmakope Indonesia Edisi 5 (FI-V). Dilakukan pula uji potensi antibiotik dengan Metode Lempeng-Silinder, menggunakan *S. aureus* ATCC 25922 dan *E. coli* ATCC 6538 sebagai bakteri uji. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua sampel memenuhi persyaratan FI-V terkait kadar antibiotik, keseragaman bobot, waktu hancur, dan disolusi. Namun demikian, potensi antibiotik sediaan pemenang e-Katalog cenderung lebih rendah dibanding OGB non-pemenang e-Katalog, OND maupun originatornya, dengan disparitas yang lebar: 10,3–18,2 *percentage points* atau disparitas relatif 12,0–26,4%, kecuali untuk kaplet amoksisilin 500mg, pada uji dengan *S. aureus*. Dapat disimpulkan bahwa kaplet/tablet/kapsul tetrasiklin 500mg, sefadroksil 500mg dan siprofloksasin 500mg pemenang e-Katalog 2017 menggunakan bahan obat aktif dengan kualitas yang lebih rendah dibanding sediaan alternatif masing-masing yang lebih mahal.

Kata kunci: kualitas obat, potensi antibiotik, e-Katalog, sefadroksil, siprofloksasin, tetrasiklin.

Abstract: The price of drugs that win the e-Catalogue tender has long been considered too low by some pharmaceutical companies, and some even below their production cost. On the other hand, the fact that only pharmaceutical products with BPOM distribution licenses are eligible for the price tender, the quality of such e-Catalogue winners should not be of concern. This study aimed to evaluate the quality of several items of antibiotic products, an important drug category that can cause serious impacts if its quality is compromised. Samples used in the study were product items with the highest demands: Amoxicillin 500 mg, tetracycline 500 mg, cefadroxil 500 mg, and ciprofloxacin 500mg listed in the e-Catalogue 2017 as well as their generic and branded generic (OND) alternatives, and its respective originators. The quality parameters of the samples were evaluated according to the Indonesian Pharmacopoeia 5th Edition (FI-V). Antibiotic potency assays were conducted by using the Plate-Cylinder Method with *S. aureus* ATCC 25922 and *E. coli* ATCC 6538 as the testing bacteria. The results showed that all samples met the FI-V requirements on antibiotic content, weight uniformity, disintegration time, and dissolution. However, antibiotic potency of the e-Catalogue 2017 winners tend to be lower than their generic and OND alternatives as well as their respective originators, with a wide disparity: 10.3–18.2 percentage points, or a relative disparity of 12.0–26.4%, except for amoxicillin 500 mg caplet, in the assays using *S. aureus*. In conclusion, tetracycline 500 mg, cefadroxil 500mg, and ciprofloxacin 500 mg caplets/tablets/capsules listed in the e-Catalogue 2017 contain active pharmaceutical ingredients of lower qualities than their more expensive alternatives.

Keywords: drug quality, antibiotic potency, e-Catalogue, cefadroxil, ciprofloxacin, tetracycline.

PENDAHULUAN

ANTIBIOTIK merupakan golongan obat yang terpenting dalam tatalaksana penyakit menular, terutama infeksi bakteri, dan sangat menentukan keberhasilan terapi bedah. Di negara dengan penyakit infeksi yang masih menduduki 10 Penyebab Kematian Utama, seperti Indonesia^(1,2), penggunaan antibiotik dapat dipastikan sangat tinggi.

Di era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) ini, salah satu indikasi tingginya penggunaan antibiotik di Indonesia adalah besarnya rencana kebutuhan obat (RKO) nasional yang disusun oleh Kementerian Kesehatan (Kemenkes) untuk lelang harga e-Katalog⁽³⁾. Sejak pemberlakuan sistem e-Katalog pada 2014, sediaan antibiotik selalu masuk dalam 10 Item Obat dengan RKO Terbesar dan, pada e-Katalog 2019, dalam jajaran 25 Item Obat dengan RKO Terbesar ditemukan setidaknya tiga sediaan kaplet/tablet/kapsul antibiotik: Amoksisilin 500 mg, kotrimoksazol 480mg, siprofloksasin 500 mg yang terus bertahan sampai setidaknya e-Katalog 2019⁽⁴⁾.

Obat e-Katalog yang umumnya adalah obat generik (OGB) menjadi pilihan utama untuk pengobatan pasien JKN karena dinilai paling *cost effective*. Sistem lelang yang diterapkan sejak penyusunan e-Katalog 2014 telah membuat harga 539 obat yang terdaftar di e-Katalog 2017 turun rata-rata 63,1% dibanding harga pada 2013⁽⁵⁾.

Dengan kepesertaan JKN yang sejak 2019 telah mencapai 83% penduduk, penggunaan berbagai item obat antibiotik pemenang lelang e-Katalog tersebut dapat dipastikan sangat tinggi. Dengan demikian, jika karena satu dan lain hal obat yang digunakan oleh sebagian besar penduduk itu tidak memenuhi persyaratan ketat seperti yang ditunjukkan ketika obat tersebut mendapat izin edar dari BPOM, tentu akan membahayakan kesehatan masyarakat.

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui kualitas empat *item* obat antibiotik pemenang e-Katalog dengan RKO tinggi dan beberapa item obat sejenis yang digunakan sebagai pengganti, termasuk obat originator yang biasanya lebih mahal, sebagai pembanding.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Sampel. Sampel digunakan dalam penelitian ini adalah kaplet/tablet/kapsul amoxicillin 500 mg, tetrasiklin 500 mg, sefadroksil 500 mg, dan siprofloksasin 500 mg pemenang e-Katalog 2017, serta sediaan sejenis non-pemenang e-Katalog yang banyak digunakan sebagai pengganti bagi pasien JKN, obat sejenis dengan nama dagang (OND) bagi pasien

mandiri, dan obat originator masing-masing, kecuali jika tidak tersedia di pasar. Sediaan antibiotik tersebut diperoleh dari beberapa rumah sakit publik yang bekerjasama dengan BPJS Kesehatan dan sebagian dalam bentuk hibah.

Baku pembanding (BPFI) antibiotik (amoksisilin trihidrat, tetrasiklin HCl, sefadroksil monohidrat, dan siprofloksasin HCl) serta bahan kimia dan pereaksi sesuai spesifikasi yang tertera pada prosedur dalam monografi masing-masing sediaan⁽⁶⁾.

Staphylococcus aureus ATCC 25922 dan *Escherichia coli* ATCC 6538 sebagai bakteri uji serta berbagai bahan untuk media pertumbuhan bakteri uji Gram-positif dan Gram-negatif tersebut. Sebagai standard digunakan baku pembanding (BPFI) masing-masing antibiotik.

ALAT. Seluruh uji dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Pancasila (FFUP), menggunakan peralatan utama berikut: Timbangan analitik (Mettler Toledo AB204, USA), timbangan mikro (Mettler MT5, USA); instrumen kromatografi cair kinerja tinggi (Shimadzu LC20, Japan), kolom C18 (Shimadzu VPODS, Japan), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1700 dan 1800, Japan), pH-meter (Hanna HI 2211, USA); *dissolution tester* (Erweka DT60, Germany), *hardness tester* (Flight YD-3, China), *disintegration tester* (Flight BJ-2, China); inkubator (Mettmert, Germany), cawan Petri steril (Anumbra, Czech Republic), otoklaf (Hirayama HL 3e, Japan), *membrane filter* ukuran 0,45µm dan 0,22µm (Millipore, USA); pipet mikro (Thermo Scientific, Germany), pipet volume, pipet skala dan labu tentukur (Pyrex, USA), gelas ukur (Iwaki, Germany), *syringes* (Hamilton, USA); ultrasonikator (GT Sonic, China), *vortex* (H-VM-300); *hot plate* (Nouva II).

METODE. Kualitas Kaplet/Tablet/Kapsul Antibiotik. Pada penetapan kualitas sampel dilakukan uji keseragaman sediaan dan uji disolusi⁽⁶⁾. Uji keseragaman sediaan meliputi uji keseragaman bobot menggunakan 20 kaplet/ tablet/kapsul⁽⁷⁾ dan uji keseragaman kandungan sesuai prosedur penetapan kadar dalam monografi masing-masing sediaan antibiotik⁽⁶⁾. Hasil uji keseragaman bobot digunakan untuk menghitung simpangan baku relatif (SBR) kadar sediaan. Uji disolusi dilakukan menurut prosedur dalam monografi masing-masing sediaan⁽⁶⁾.

Uji Potensi Antibiotik. Uji yang dimaksudkan untuk membandingkan aktivitas antibakteri ini dilakukan dengan Metode Lempeng-Silinder⁽⁶⁾. Pada pengujian, untuk setiap cawan Petri steril dituang +21 mL Nutrient Agar, diinokulasi dengan 4 mL suspensi bakteri uji (25%T, λ 580nm), dan digunakan 6 silinder yang masing-masing dibubuhi 0,1 mL larutan antibiotik standard dan sampel dengan konsentrasi

atau pengenceran tertentu. Inkubasi dilakukan pada suhu 35–37 °C, selama 18–24 jam.

Analisis Data. Analisis data dilakukan secara deskriptif, termasuk dibandingkan dengan persyaratan Farmakope Indonesia Edisi V (FI-V).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kualitas Sediaan. Secara umum, semua kaplet/tablet/kapsul antibiotik yang diteliti dari OGB pemenang lelang e-Katalog [yang termurah] sampai OND pilihan untuk pasien mandiri [termahal, bahkan tidak jarang lebih mahal dibanding originatornya] memenuhi persyaratan FI-V terkait kadar bahan obat aktif dan keseragaman bobot, waktu hancur, dan disolusi (Tabel 1). Untuk kadar bahan obat aktif, kapsul tetrasiklin 500mg dengan nama dagang yang merupakan sampel dengan kadar bahan obat aktif terendah, 93,5%, masih memenuhi syarat. Jika SBR sebesar 1,60% diperhitungkan, kadar tetrasiklin dalam sampel juga masih di atas batas minimal yang dipersyaratkan FI-V, 90,0%, yang berlaku untuk semua jenis sampel yang diteliti.

Dalam hal SBR yang dihitung menggunakan data keseragaman bobot, simpangan baku relatif yang tertinggi, 4,58% [pada kapsul sefadroksil 500mg pemenang e-Katalog], masih di bawah batas maksimal SBR yang diperbolehkan, yaitu 6,0%. Demikian pula hasil uji disolusi, nilai yang terendah, 90,1% [pada tablet siprofloksasin 500mg pemenang e-Katalog] masih memenuhi persyaratan FI-V, yaitu setidaknya 80% bahan obat aktif terlarut dalam waktu 30 menit.

Hasil uji kualitas sediaan oral antibiotik ini sesuai yang diharapkan, walau ada kecenderungan bahwa obat-obat yang lebih mahal, non-pemenang e-Katalog, memiliki kadar bahan obat aktif yang lebih tinggi, kecuali kapsul tertrasiklin 500 mg dengan nama dagang. Namun, perlu dicatat bahwa sampel OND ini adalah produk perusahaan farmasi kecil, harganya lebih rendah dibanding produk OGB perusahaan ternama, walau masih lebih tinggi dari OGB pemenang e-Katalog.

Penelitian di berbagai negara berpendapatan rendah dan menengah Asia dan Afrika menunjukkan bahwa obat palsu dan substandard umumnya ditemukan pada obat murah yang diperoleh dari gerai informal⁽⁸⁾. Termasuk dalam gerai informal adalah gerai berizin [seperti toko obat] tetapi secara legal tidak berhak menjual produk tersebut [misalnya obat etikal]. Pada penelitian ini, sediaan yang diteliti adalah obat resmi (memiliki izin edar) yang diperoleh dari tempat resmi (rumah sakit), walau harganya terbilang murah dan jauh di bawah harga regular, bahkan oleh kalangan industri farmasi mapan dinilai ditawarkan

di bawah biaya produksi ketika memenangkan lelang e-Katalog⁽⁹⁾.

Selain itu, parameter kualitas yang diteliti juga merupakan parameter kualitas produk jadi yang biasa diuji pada pemeriksaan *post-marketing* oleh BPOM, sehingga kalangan industri farmasi harus memenuhinya agar izin produksi mereka tidak dicabut.

Kualitas sediaan jadi pada umumnya hanya menunjukkan kualitas formulasi dan teknik produksi, tidak dengan sendirinya mengindikasikan kualitas bahan obat aktif yang digunakan. Salah satu faktor yang dapat berpengaruh terhadap kualitas bahan obat aktif yang digunakan adalah harga sediaan atau produk obat tersebut. Produk yang ditawarkan dengan harga sangat rendah, diakui oleh kalangan industri farmasi, diproduksi menggunakan komponen obat yang semurah mungkin guna menghemat biaya. Karena bahan obat aktif dan kemasan primer merupakan *input* produksi yang memiliki proporsi biaya paling besar, penghematan terutama diupayakan dari kedua komponen ini^(9,10).

Item obat yang ditawarkan dengan harga sangat rendah dalam lelang e-Katalog umumnya adalah sediaan dengan muatan teknologi yang rendah, yaitu produk dengan bahan obat aktif yang telah lama habis masa patennya, dalam bentuk kaplet/ tablet/kapsul atau sediaan sederhana lainnya⁽⁹⁾. Persaingan pasar produk yang demikian sangat ketat, karena semua perusahaan farmasi di Indonesia mampu memproduksinya, tidak terkecuali berbagai perusahaan kecil yang tak banyak dikenal. Apalagi, bahan baku obat tersebut mudah diperoleh dari banyak sumber, termasuk dari India dan China⁽⁹⁾.

Sementara itu, kalangan industri bahan baku obat di China mengakui bahwa persyaratan kualitas di negara tersebut, termasuk untuk produk yang diekspor, tidak terlalu ketat. Kualitas produk bahan baku obat yang diterima oleh pelanggan tergantung permintaan dan kekuatan tawar-menawar industri farmasi yang menjadi pelanggan tersebut⁽¹⁰⁾.

Kualitas bahan obat aktif yang digunakan dapat berpengaruh terhadap aktivitas farmakologis (*efficacy*) maupun toksisitas (*safety*) sediaan. Untuk sediaan antibiotik, kualitas yang terkait *efficacy* dapat dilihat dari aktivitas antibakterinya dan yang terkait *safety* dapat diperkirakan dari tingkat cemarannya (*impurities*)-nya.

Potensi Antibiotik Sediaan. Semua kaplet/tablet/kapsul antibiotik yang diteliti adalah sediaan antibiotik spektrum luas. Sebab itu, pada pengujian potensi antibiotik digunakan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif walau, karena koleksi bakteri uji yang terbatas, masing-masing hanya diwakili oleh *S. aureus* ATCC 25922 dan *E. coli* ATCC 6538.

Tabel 1. Kualitas dan potensi beberapa sediaan antibiotik dari beragam produsen

Sediaan antibiotik	Kadar [SBR]	Waktu hancur	Discuss	Potensi	
				<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
<i>Kaplet amoksisilin 500mg</i>					
OGB pemenang lelang e-Katalog	105,2% [1,53]	1,96 menit	NA	93,1%	85,1%
OGB non-pemenang lelang e-Katalog	102,0% [0,96]	0,81 menit	NA	95,8%	77,6%
Obat bermerek (OND) ternama	108,1% [1,21]	1,84 menit	NA	96,3%	83,1%
Obat originator	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Kapsul tetrasiklin 500mg</i>					
OGB pemenang lelang e-Katalog	107,5% [1,21]	3,28 menit	93,2%	79,7%	NA
OGB non-pemenang lelang e-Katalog	110,8% [1,50]	3,13 menit	95,8%	111,3%	NA
Obat bermerek (OND) ternama	93,5% [1,60]	4,08 menit	98,9%	102,7%	NA
Obat originator	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Kapsul sefadroksil 500mg</i>					
OGB pemenang lelang e-Katalog	100,5% [4,58]	6,09 menit	93,1%	69,0%	NA
OGB non-pemenang lelang e-Katalog	103,1% [1,68]	5,87 menit	95,1%	72,3%	NA
Obat bermerek (OND) ternama	104,7% [1,35]	5,04 menit	96,9%	87,2%	NA
Obat originator	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Tablet siprofloksasin 500mg</i>					
OGB pemenang lelang e-Katalog	103,6% [0,52]	2,50 menit	90,1%	76,9%	74,3%
OGB non-pemenang lelang e-Katalog	101,1% [0,70]	5,94 menit	93,4%	79,7%	90,9%
Obat bermerek (OND) ternama	104,9% [0,34]	2,99 menit	90,9%	80,8%	66,5%
Obat originator	105,7% [0,67]	2,54 menit	97,0%	89,1%	85,5%

Keterangan NA = *not available*, data tidak tersedia karena pengujian tidak dilakukan atau sampel tidak tersedia. Seluruh sampel memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi V, seperti yang tercantum padamasing-masing monografi:

- Kadar. *Kaplet amoksisilin 500mg* dan *kapsul sefadroksil 500mg* mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% bahan obat aktif seperti yang tertera pada etiket; *kapsul tetrasiklin 500mg* mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125% bahan obat aktif; *tablet siprofloksasin 500mg* mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110% bahan obat aktif.
- Disolusi. *Kaplet amoksisilin 500mg* dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% bahan obat aktif seperti yang tertera pada etiket; untuk *kapsul tetrasiklin 500mg* dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 50%, dalam 60 menit (70%), dan dalam 90 menit (85% bahan obat aktif); *kapsul sefadroksil 500mg* dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% bahan obat aktif; *tablet siprofloksasin 500mg* dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% bahan obat aktif.

Selain itu, uji potensi dengan *E. coli* hanya dilakukan terhadap sampel kaplet amoksisilin 500 mg dan tablet siprofloksasin 500 mg.

Namun demikian, hasil uji potensi antibiotik yang dilakukan telah dapat menunjukkan kecenderungan bahwa item obat yang lebih murah memiliki aktivitas antibakteri yang lebih lemah. Secara umum, sampel antibiotik pemenang e-Katalog memiliki potensi antibiotik paling rendah, terutama terhadap bakteri uji *S. aureus* (Tabel 1).

Pada uji dengan bakteri Gram positif ini, disparitas potensi antibiotik terbesar terlihat pada sediaan kapsul sefadroksil 500 mg. Pada antibiotik sefalosporin generasi pertama ini, sampel pemenang e-Katalog hanya memiliki potensi antibiotik 69,0% atau 18,2 *percentage points* lebih rendah dibanding sampel OND sejenis yang mencatatkan potensi antibiotik 87,2%. Secara relatif, perbedaan potensi antibiotik sampel pemenang e-Katalog (69,0%) dibanding sampel OND (87,2%) mencapai 26,4% (18,2/69,0 x 100%). Potensi antibiotik kapsul sefadroksil 500 mg pemenang e-Katalog tersebut bahkan lebih rendah

lagi terhadap kapsul sefadroksil 500 mg OND, karena rerata kadarnya yang juga lebih rendah.

Disparitas potensi antibiotik pada tablet siprofloksasin 500mg juga cukup tinggi. Pada antibiotik klorokuinolon generasi per tama ini, sampel pemenang e-Katalog memiliki potensi antibiotik 76,9% atau 12,2 *percentage points* lebih rendah dibanding sampel originator (89,1%). Dihitung secara relatif, perbedaan potensi antibiotik keduanya mencapai 15,9% (12,2/76,9 x 100%).

Pada kapsul tetrasiklin 500mg, potensi antibiotik sampel OND juga menjadi lebih tinggi karena, walau rerata kadarnya hanya 93,5%, potensi antibiotik sampel tersebut 102,7% sehingga rerata potensi antibiotik per kapsul mencapai 96,0%. Sementara itu, walau rerata kadar sampel kapsul tetrasiklin 500mg lebih tinggi, 107,5%, potensi antibiotiknya jauh lebih rendah, 79,7%, sehingga rerata potensi antibiotik per kapsul hanya 85,7%. Dengan demikian, rerata potensi antibiotik per kapsul dari sampel sediaan pemenang e-Katalog 10,3 *percentage points* lebih rendah dibanding sediaan OND, dengan disparitas

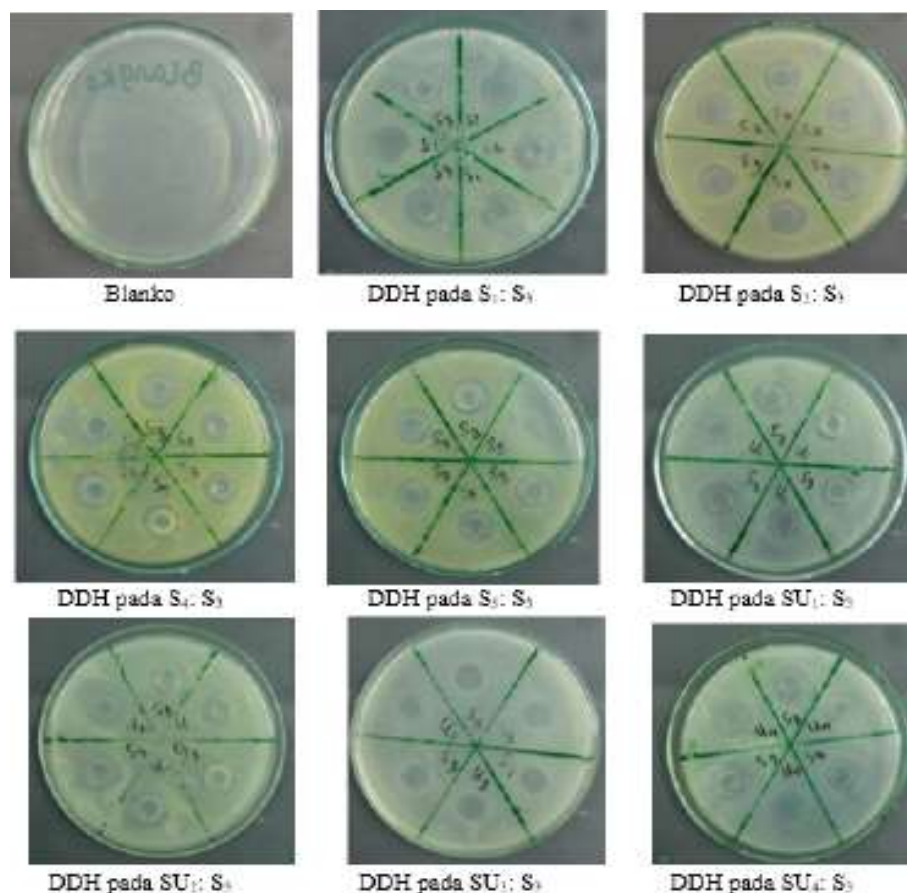
relatif mencapai 12,0% ($10,3/85,7 \times 100\%$).

Rerata disparitas potensi antibiotik per kaplet/tablet/kapsul yang cukup tinggi itu sampai dua digit mungkin dapat berakibat pada perbedaan *efficacy* yang nyata, ketika obat diberikan kepada pasien. Hasil penelitian terhadap pasien tifoid di sebuah rumah sakit swasta di Depok mengindikasikan hal ini. Kelompok pasien peserta JKN yang diobati dengan sediaan suntik seftriakson pemenang e-Katalog membutuhkan lama rawat-inap (*length of stay*, LoS) rata-rata 5,33 hari, lebih panjang dibanding rerata LoS kelompok pasien mandiri yang mendapat pengobatan seftriakson OND dari pabrik ternama (4,96 hari). Demikian pula kelompok pasien peserta JKN yang diobati dengan sefotaksim pemenang e-Katalog (5,32 hari), membutuhkan rerata LoS yang lebih panjang dibanding kelompok pasien mandiri yang mendapat pengobatan sefotaksim OND dari pabrik ternama (5,04 hari)⁽¹¹⁾.

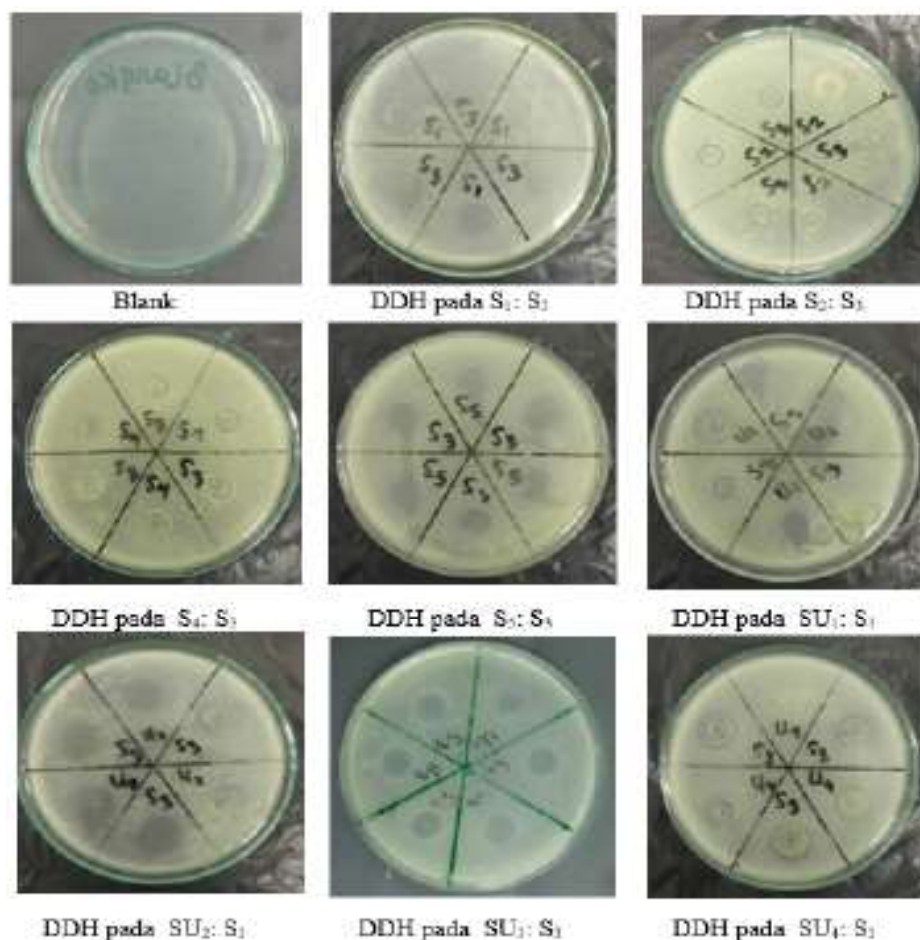
Beda rerata LoS itu mungkin terlihat kecil, 0,28–0,37 hari. Tetapi, untuk 100 pasien saja, perbedaan penggunaan tempat tidur yang terjadi tidak dapat

diabaikan: 28–37 orang-hari atau, dalam rupiah, 28–37 dikalikan tarif kamar per pasien. Jika pada penelitian tersebut ditemukan bahwa penggunaan item obat e-Katalog masih lebih efektif, hal itu karena harga produk antibiotik suntik OND yang diberikan untuk pasien mandiri terlalu mahal, yaitu 30 kali lipat lebih harga item obat sejenis pemenang e-Katalog yang digunakan oleh pasien JKN⁽¹¹⁾.

Mengingat perusahaan farmasi yang dapat memproduksi sediaan parenteral hanya sedikit, sekitar 20 dari 220-an pabrik farmasi di Indonesia, persaingan pasar sediaan dengan konten teknologi cukup tinggi ini diperkirakan tak seketat persaingan pasar sediaan kaplet/tablet/kapsul. Dengan demikian, harga e-Katalog obat suntik seftriakson maupun sefotaksim juga tidak akan terlalu rendah, masih memberikan margin laba yang wajar walau jauh di bawah harga regular item obat sejenis. Dengan demikian, jika sediaan obat murah yang masih memberikan margin cukup baik saja terdapat perbedaan *efficacy* [yang ditunjukkan oleh perbedaan LoS], sangatlah mungkin kaplet/tablet/kapsul antibiotik yang ditawarkan dengan



Gambar 1. Hambatan pertumbuhan bakteri pada penetapan potensi antibiotik Siprofloksasin dengan *Staphylococcus aureus* ATCC 6538



Gambar 2. Hambatan pertumbuhan bakteri pada penetapan potensi antibiotik Siprofloksasin dengan *Escherichia coli* ATCC 25922

harga terlalu rendah dibanding biaya produksinya memberikan *efficacy* yang juga lebih rendah dibanding sediaan sejenis yang ditawarkan dengan harga regular atau harga wajar. Apalagi, terbukti ada disparitas yang lebar antara rerata potensi antibiotik item sediaan pemenang e-Katalog [yang umumnya termurah] dan item sediaan sejenis dengan nama dagang [yang biasanya jauh lebih mahal].

Di antara empat sediaan yang diteliti, kaplet amoksisilin 500 mg menunjukkan disparitas potensi antibiotik yang rendah, 3,2 *percentage points*, termasuk jika disesuaikan dengan kadar masing-masing sediaan. Dengan potensi antibiotik yang mencapai 93,1–96,3%, diharapkan kaplet amoksisilin 500 mg, yang merupakan item obat antibiotik dengan RKO tertinggi itu, memiliki *efficacy* yang baik.

Uji potensi antibiotik dengan bakteri Gram negatif, *E. coli*, memberikan hasil serupa: Item obat yang lebih murah cenderung memiliki aktivitas antibakteri lebih lemah, yang ditunjukkan oleh potensi antibiotik yang lebih rendah. Pada uji potensi antibiotik, data yang diperoleh fluktuatif. Hal ini mungkin karena jumlah sampel yang diuji terbatas,

yaitu hanya dua dari empat item sediaan sampel yang diteliti.

Namun demikian, rerata disparitas potensi antibiotik per kaplet/tablet/kapsul yang lebar pada uji dengan *S. aureus* jelas mengindikasikan penggunaan bahan aktif obat yang berbeda di antara sediaan antibiotic oral yang diteliti tersebut. Kenyataan bahwa sediaan yang lebih murah cenderung memiliki potensi antibiotik yang lebih rendah mengindikasikan bahwa sediaan yang lebih murah mengandung bahan aktif obat dengan kualitas yang lebih rendah. Dengan demikian, tablet/kaplet/kapsul tetrasiklin 500mg, sefadroksil 500mg dan siprofloksasin 500mg pemenang e-Katalog 2017 yang harganya paling rendah itu kemungkinan menggunakan bahan obat aktif dengan kualitas yang lebih rendah dibanding sediaan alternatif masing-masing yang lebih mahal.

Kecenderungan item sediaan antibiotik yang [lebih] murah memiliki aktivitas antibakteri yang [lebih] rendah dan dengan disparitas yang lebar perlu diwaspadai. Dengan sistem pembayaran JKN yang bersifat prospektif, item sediaan yang lebih murah cenderung menjadi pilihan utama, baik di faskes

primer (puskesmas dan klinik yang dibayar dengan kapitasi) maupun faskes rujukan (rumah sakit, yang dibayar sesuai tarif Ina-CBGs) sehingga secara nasional lebih luas penggunaannya^(9,10).

Banyaknya penggunaan antimikroba (*antimicrobial usage*, AMU), menurut penelitian di berbagai negara, merupakan faktor risiko terjadinya resistensi mikroorganisme terhadap suatu antimikroba (*antimicrobial resistance*, AMR)⁽¹²⁾. Pada jenis antibiotik yang banyak digunakan cenderung banyak pula ditemukan masalah AMR. Faktor risiko AMR lain adalah kualitas [sediaan] obat, terutama karena kadar bahan obat aktif yang kurang memadai dan inadekuat⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Kadar bahan obat aktif yang rendah diketahui dapat membuat antibiotik yang digunakan tidak memberikan efek farmakologis memadai, meningkatkan peluang terjadinya AMR, kegagalan pengobatan, dan efek samping yang tidak diinginkan⁽¹³⁾. Dengan demikian, berbagai hal lain yang dapat membuat efek farmakologis tidak tercapai termasuk bioavailabilitas/bioekivalensi (BA/BE) yang tidak memadai dan aktivitas antimikroba yang rendah tentu juga berpotensi memicu terjadinya AMR, kegagalan pengobatan, dan efek samping yang tak diinginkan⁽¹⁵⁾. Berbagai kerugian terkait-kesehatan tersebut, pada gilirannya, akan menimbulkan kerugian sosioekonomi yang luar biasa besar, termasuk dalam bentuk penurunan produktivitas masyarakat⁽¹⁶⁾.

Keterbatasan Penelitian. Pada penelitian ini, sampel yang diperoleh dari rumah sakit adalah sediaan yang secara fisik sempurna. Dengan demikian, penelitian ini tidak mencakup kondisi substandard akibat penggunaan kemasan primer yang kurang memadai. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan uji *impurities*, parameter yang berpengaruh terhadap *safety*, sehingga kualitas bahan obat aktif belum terevaluasi secara tuntas.

SIMPULAN

Secara umum, semua sampel kaplet/tablet/kapsul antibiotik yang diteliti memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi 5 terkait kadar bahan obat aktif serta keseragaman bobot sediaan, waktu hancur, dan disolusi. Namun, pada penetapan aktivitas antibakteri, ditemukan beberapa hal yang perlu diwaspadai.

Pertama, sampel antibiotik yang lebih murah cenderung memiliki aktivitas antibakteri yang lebih lemah, yang ditunjukkan oleh potensi antibiotik yang lebih rendah, baik terhadap bakteri uji *S. aureus* ATCC 25922 yang merupakan bakteri Gram-positif maupun *E. coli* ATCC 6538 (Gram-negatif). Dalam hal ini, sampel antibiotik yang termurah, yaitu sediaan pemenang e-Katalog, memiliki potensi antibiotik yang

Sampel antibiotik yang lebih murah cenderung memiliki aktivitas antibakteri yang lebih lemah, mengindikasikan kualitas bahan aktif obat yang lebih rendah. Terbukti memiliki potensi antibiotik yang paling rendah di antara sampel yang diteliti, tablet/ kaplet/kapsul tetrasiklin 500mg, sefadroksil 500mg dan siprofloksasin 500mg pemenang e-Katalog 2017 terindikasi menggunakan bahan obat aktif dengan kualitas yang lebih rendah dibanding sediaan alternatif masing-masing yang lebih mahal. Disparitas yang lebar, terutama dengan OND dan originator, dikhawatirkan dapat berpengaruh terhadap aktivitas farmakologis (*efficacy*) sediaan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Ibu Dwi Oktiana Irawati (TNP2K) dan apt. Pieter Hazmen. M.Farm (alumnus Magif FFUP) atas bantuannya mendapatkan sampel sediaan antibiotik pemenang e-Katalog, pada 2017. Ucapan terima kasih tak lupa kami haturkan pula kepada almarhumah Ibu Syarmalina yang telah memastikan validitas hasil uji potensi antibiotik, di Lab Mikrobiologi FFUP semoga amal kebaikan ini mendapat balasan yang melimpah dari-Nya.

DAFTAR PUSTAKA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Indonesia Fact Sheet: CDC in Indonesia. Atlanta, August 2021. Diunduh dari <https://www.cdc.gov/globalhealth/countries/indonesia/default.htm> pada 27 Desember 2021.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Indonesia. Seattle. 2021. Diunduh dari <https://www.healthdata.org/indonesia> pada 27 Desember 2021.
- Tim Nasional Percepatan Penanggulangan Kemiskinan (TNP2K). Kajian kebijakan pengadaan obat untuk Program Jaminan Kesehatan Nasional 2014–2018. Laporan Kelompok Kerja Kesehatan pada Sekretariat TNP2K [P. Sarnianto, Peneliti Utama]. Jakarta. 2020. pp116.
- Tim Nasional Percepatan Penanggulangan Kemiskinan (TNP2K). Kajian kebijakan pengadaan [e-Procurement] obat nasional tahun 2019. Laporan Penelitian pada Sekretariat TNP2K [S.P. Sari, Peneliti Utama]. Jakarta. 2020. pp88.
- Anggriani Y, Ramadaniati HU, Sarnianto P, Pontoon J, Suryawati S. The impact of pharmaceutical policies on medicine procurement pricing in Indonesia under the implementation of Indonesia's social health insurance system. *Value in Health Reg Issues* [Internet].

7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia. Edisi III. Jakarta. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; 1979
8. Schärfermann S, Hauk C, Wemakor E, Neci R, Mutombo G, Ndze EN, *et al.* Substandard and falsified antibiotics and medicines against noncommunicable diseases in Western Cameroon and the Northeastern Democratic Republic of Congo. *Am. J. Trop. Med.* 2020. 103(2): 894–908.
9. Tim Nasional Percepatan Penanggulangan Kemiskinan (TNP2K). *Kajian kebijakan pengadaan obat untuk Program Jaminan Kesehatan Nasional 2014–2017. Laporan Kelompok Kerja Kesehatan pada Sekretariat TNP2K* [P. Sarnianto, Peneliti Utama]. Jakarta. 2018. pp86.
10. Pisani E, Nistor AL, Hasnida A, Parmaksiz K, Xu J, Kok MA. Identifying market risk for substandard and falsified medicines: An analytic framework based on qualitative research in China, Indonesia, Turkey, and Romania. *Wellcome Open Research.* 2019. 4(70): 1–25. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15236.1
11. Hazmen P, Kumala S, Sarnianto P. Analisa biaya pengobatan demam tifoid berdasarkan *clinical pathway* di Rumah Sakit Harapan Bunda. *Jurnal Profesi Medika.* 2019. 13(2): 74–81. DOI: 10.33533/jpm.v13i2.1314
12. World Health Organization (WHO). WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016–2018 early implementation. Geneva. WHO. 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Kelesidis T, Falagas ME. Substandard/ counterfeit antimicrobial drugs. *Clin Microbiol Rev* 28(2): 443–464. DOI: 10.1128/CMR.00072-14
14. H. Almuzaini T, Choonara I, Sammons Substandard and counterfeit medicines: A systematic review of the literature. *BMJ Open* 2013. 3:e002923. DOI: 10.1136/BMJ open-2013-002923
15. World Health Organization (WHO). WHO global surveillance and monitoring system for substandard and falsified medical products. Geneva. WHO. 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. Ozawa S, Evans DR, Bessias S, Haynie DG, Yemeke TT, Laing SK, Herrington JE. Prevalence and estimated economic burden of substandard and falsified medicines in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2018. 1(4): e181662. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1662