

## TINJAUAN HASIL PENGUJIAN MUTU OBAT HEWAN SEDIAAN HORMON REPRODUKSI DI BALAI BESAR PENGUJIAN MUTU DAN SERTIFIKASI OBAT HEWAN TAHUN 2015-2018

Ambarwati, Rosana Anita Sari, dan Maria Fatima Palupi

Unit Uji Farmasetik dan Premiks

Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gunungsindur – Bogor, 16340

### ABSTRAK

Hormon reproduksi memegang peranan penting dalam keberhasilan peningkatan populasi ternak, khususnya ternak hewan besar. Sediaan obat hewan hormon berperan penting dalam pengobatan gangguan reproduksi maupun sinkronisasi birahi pada ternak, Sediaan hormon harus memiliki kualitas mutu yang baik. Tujuan dari tinjauan ini adalah mengevaluasi hasil uji mutu obat hewan sediaan hormon yang telah dilakukan pengujian di Balai Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan (BBPMSOH) dalam kurun waktu empat tahun dari tahun 2015-2018. Kajian evaluasi dilakukan dengan menggunakan data primer pengujian sediaan hormon yang dilakukan di unit uji Farmasetik dan Premiks meliputi jumlah sampel, jenis zat aktif, dan hasil uji mutu. – Sepanjang tahun 2015-2018 jumlah sampel sediaan hormon yang masuk secara berturut-turut adalah: 25, 32, 11, dan 14. Berdasarkan jenis zat aktif hormon, terdapat 11 jenis zat aktif dan yang paling banyak adalah sampel yang mengandung zat aktif *dinoprost tromethamine*. Pada tahun 2018 terdapat dua jenis zat aktif baru yaitu *fertirelin asetat* dan *buserelin asetat*. Jumlah persentase sampel sediaan obat hewan hormon yang memenuhi persyaratan mutu pada tahun 2015-2018 berurut-turut adalah 96%, 94%, 91%, dan 93%. Terdapat lima sampel sediaan hormon yang tidak memenuhi mutu sepanjang tahun 2015-2018. Empat diantaranya disebabkan adanya partikel asing dan satu sampel karena jumlah zat aktif kurang dari yang dinyatakan pada komposisi. Hal ini menunjukkan bahwa diperlukan peningkatan pengawasan mutu obat sediaan hormon secara terus menerus guna memastikan bahwa sediaan obat hewan hormon yang beredar memiliki mutu yang baik.

**Kata kunci:** sediaan hormon, mutu, evaluasi

### ABSTRACT

*Reproductive hormones play an important role in the success of increasing livestock populations, especially large animals. Veterinary drugs that contains hormone play an important role in the treatment of reproductive disorders and estrous synchronization in livestock. Therefore, hormone preparations must have good quality. The purpose of this review is to evaluate the results of hormone preparations that tested at National Veterinary Drugs Assay Laboratory (NVDAL) from 2015-2018. Evaluation studies are carried out using primary data testing in the Pharmaceutical and Premix test unit - NVDAL from 2015-2018 including the number of samples, types of active ingredients, and the results of their quality tests. The number of hormone preparations samples throughout 2015-2018 successively were: 25, 32, 11, and 14 samples. Based on the types of active ingredients, there were 11 types of active substances and the most were samples containing *dinoprost tromethamine*. In 2018 there were two new types of active substances which were *fertirelin acetate* and *buserelin acetate*. The percentage of samples of animal hormone drug preparations that passed quality testing in 2015-2018 were 96%, 94%, 91% and 93%, respectively. There were five samples did not meet quality testing during 2015-2018, which was four due to the presence of foreign particles and one sample because the amount of active substance was less than that stated in the composition. This shows that it is necessary to continuously improve the quality control of hormone preparations to ensure that circulating animal hormone preparations have good quality.*

**Keywords:** *hormon preparations, quality, evaluation*

## PENDAHULUAN

Salah satu masalah yang dihadapi dalam peningkatan jumlah populasi ternak, khususnya ternak hewan besar adalah gangguan reproduksi. Gangguan reproduksi baik pada hewan jantan ataupun betina sangat mempengaruhi kemampuan mereka untuk berkembang biak. Penanganan gangguan reproduksi ini sering kali berkenaan dengan terapi hormon reproduksi. Penggunaan hormon reproduksi juga bisa digunakan sebagai salah satu cara intervensi siklus estrus pada hewan sehingga dapat dilakukan sinkronisasi estrus. Mengingat pentingnya sediaan obat hewan hormon dalam peningkatan jumlah populasi ternak maka diperlukan sediaan obat hewan hormon yang memiliki kualitas mutu yang baik.

Berdasarkan Peraturan Menteri Pertanian Nomor. 14/ Permentan / PK.350 / 5 / 2017 mengenai Klasifikasi Obat Hewan, hormon termasuk dalam farmasetik yang merupakan obat hewan yang dihasilkan melalui proses nonbiologik. Obat hewan sediaan hormon dapat digunakan sebagai terapi dan penanganan masalah reproduksi dengan pengawasan dari dokter hewan. Menurut data Indeks Obat Hewan Indonesia Edisi X Tahun 2016, terdapat 31 obat hewan yang mengandung hormon yang telah diregistrasikan. Adapun zat aktif hormon dari sediaan-sediaan tersebut antara lain: *cloprostenol* (3 nama dagang), *dinoprost tromethamine* (1 nama dagang), *ethyl estradiol* (1 nama dagang), gonadorelin (3 nama dagang), *human chorionic gonadotropin* (1 nama dagang), *pregnant mare serum gonadotropin* (2 nama dagang), oksitosin (9 nama dagang), progesteron (1 nama dagang), testoteron (1 nama dagang), etiproston (1 nama dagang), oestradiol (1 nama dagang), dan prostaglandin F<sub>2α</sub> (1 nama dagang). Melihat perkembangan analog hormon yang beredar di Indonesia, maka BBPSMOH dituntut untuk mampu menguji mutu kualitas hormone yang berbeda-beda sesuai dengan zat aktif atau analog hormon. Meningkatnya variasi dan teknologi pembuatan analog hormon merupakan

tantangan bagi BBPMSOH untuk melakukan berbagai pengujian guna memastikan mutu sediaan hormon yang beredar di Indonesia.

Menurut Ganiswara (1995), hormon ialah zat aktif yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin, yang masuk ke dalam peredaran darah untuk mempengaruhi jaringan atau organ target secara spesifik. Hormon reproduksi berdasarkan cara kerjanya terbagi menjadi dua yaitu hormon reproduksi primer dan sekunder. Hormon reproduksi primer meliputi *follicle stimulating hormone* (FSH), *leutinizing hormone* (LH), *interstitial-cell stimulating hormone* (ICSH), *luteotropic hormone* (LTH), oksitosin, testoteron, estradiol, progesteron, *relaxin*, *human chorionic gonadotropin* (HCG), *pregnant mare serum gonadotropin* (PMSG), estradiol dan prostaglandin. Sedangkan yang termasuk dalam golongan hormon reproduksi sekunder yaitu somatotropin (STH), *thyroid stimulating hormone* (TSH), *adenocorticotropic hormone* (ACTH), vasopressin, thyrocalcitonin, aldosteron, 17-OH corticoid, insulin, dan parathormone<sup>(6)</sup>.

Sebagaimana telah disebutkan sebelumnya, penggunaan sediaan hormon salah satunya adalah untuk penyerentakan birahi atau sinkronisasi estrus. Sinkronisasi estrus yaitu upaya menimbulkan estrus pada hewan betina dengan menggunakan sediaan hormon agar terjadi ovulasi yang fertil pada sekelompok ternak yang memenuhi persyaratan tertentu. Sediaan hormon juga digunakan pada induksi estrus. Induksi estrus merupakan sinkronisasi estrus yang dilakukan dalam rangka terapi gangguan reproduksi. Hormon reproduksi yang digunakan untuk kegiatan sinkronisasi estrus merupakan hormon sintetik atau analog hormon alami, antara lain ethynilestradiol, cloprostenol, dinoprost, dan senyawa lainnya.

Tujuan tinjauan ini adalah untuk mengevaluasi mutu sediaan obat hewan yang mengandung hormon yang masuk ke BBPMSOH dari tahun 2015 hingga 2018. Hal ini penting untuk melihat *trend* sediaan hormon dalam hal ini jumlah dan jenis zat aktif, serta kualitas mutu hormon

berkenaan dengan lulus tidaknya sediaan sesuai dengan persyaratan mutunya.

### MATERI DAN METODE

Materi yang digunakan adalah data primer berupa data sampel sediaan obat hewan dan hasil pengujian sampel obat hewan hormon reproduksi hewan besar dari tahun 2015 hingga tahun 2018 yang dilakukan di unit uji Farmasetik dan Premiks-BBPM SOH. Evaluasi dilakukan terhadap jumlah, jenis zat aktif, dan hasil pengujian mutu sampel hormon reproduksi dalam kurun waktu tersebut. Pengujian kandungan hormon cloprostenol, dinoprost tromethamine, dan gonadorelin dengan menggunakan metode sebagaimana di *British Pharmacopoeia* (BP) 2013 yang pada umumnya menggunakan alat HPLC. Pengujian hormon *ethynil estradiol*, oksitosin, progesteron, dan testoteron sesuai dengan referensi Farmakope Obat Hewan Indonesia (FOHI) Jilid 2 Edisi 4 Tahun 2009. Pengujian potensi hormon gonadotropin mengacu pada *United State Pharmacopoeia* (USP) 24 NF 19 Tahun 2000.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah sampel obat hewan golongan hormon reproduksi sepanjang tahun 2015-2018 berkisar 1,47 – 3,45% dari total sampel yang di uji di unit Farmasetik dan Premiks. Persentase tertinggi adalah pada tahun 2015 dimana jumlah sampel

obat hewan yang mengandung hormon adalah 3,45% dari total sampel. Pada tahun 2016 jumlah sampel sediaan hormon sebanyak 32 sampel (3,43%), tahun 2017 sebanyak 11 sampel (1,47%), dan tahun 2018 sebanyak 14 sampel (1,57%). Data jumlah sampel tersaji dalam Tabel 1.

Berdasarkan asal sampel sediaan hormon pada tahun 2015 dan 2016 paling banyak berasal dari kiriman dinas. Pada tahun 2015, 60% sampel sediaan hormon berasal dari kiriman dinas dan pada tahun 2016 sebanyak 47% sampel sediaan hormon berasal dari kiriman dinas. Sampel kiriman dinas merupakan salah satu bentuk pengawasan yang dilakukan oleh Pemerintah Daerah Provinsi/Kabupaten/Kota, khususnya dinas yang membidangi fungsi Peternakan dan Kesehatan Hewan, terhadap mutu obat hewan yang beredar di wilayahnya. Adapun pada tahun 2017 hanya terdapat dua sampel sediaan hormon, sedangkan pada tahun 2018 tidak ada dinas yang mengirimkan sampel sediaan hormon. Penurunan sampel kiriman dinas berbanding terbalik dengan jumlah sampel sediaan hormon dalam rangka registrasi. Sampel dalam rangka registrasi ini merupakan sampel kiriman produsen atau importir untuk daftar registrasi baru atau daftar ulang. Jumlah sampel hormon dalam rangka registrasi terbanyak di tahun 2018, semua sampel-berasal dari perusahaan.

**Tabel 1. Jumlah sampel obat hewan hormon di Unit Uji Farmasetik dan Premiks-BBPM SOH Tahun 2015 - 2018**

	2015	2016	2017	2018
Jumlah sampel sediaan hormon:				
Untuk registrasi	3	12	6	14
Kiriman Dinas	15	15	2	0
Pelayanan Teknis	7	1	3	0
Pemantauan program SPR dari pusat	0	4	0	0
Total jumlah sampel sediaan hormone	25	32	11	14
Jumlah total sampel obat hewan di unit uji Farmasetik dan Premiks (sertifikat, kiriman dinas, pelayanan teknis)	724	933	747	891
Persentase jumlah sediaan hormon/total sampel	3,45%	3,43%	1,47%	1,57%

Berdasarkan jenis zat aktifnya, sepanjang tahun 2015-2018 terdapat 11 jenis zat aktif. Dari total 82 sampel sediaan hormon dari tahun 2015-2018 zat aktif yang paling banyak diuji adalah hormon dinoprost tromethamine dan setiap tahun selalu ada. Jenis zat aktif lainnya berurut-turut adalah: cloprostenol, oksitosin, gonadorelin, gonadotropin, ethyl estradiol, progesteron, testosteron, fertirelin asetat, buserelin asetat, dan etiproston sebagaimana tersaji dalam Gambar 1.

Dinoprost tromethamine merupakan hormon sintetik yang merupakan analog dari prostaglandin F2 $\alpha$ . Hormon ini menstimulasi aktifitas myometrial, merilekskan servik uteri, menghambat steroidogenesis corpus luteal, dan menginduksi luteolisis dengan aksi langsung pada korpus luteum<sup>(2)</sup>. Hormon ini digunakan sebagai luteolisis pada hewan seperti sapi, babi, dan kuda betina. Sediaan hormon ini diberikan melalui injeksi tunggal dengan dosis 25 mg pada sapi, 10 mg pada babi, dan 5 mg pada kuda betina<sup>(2)</sup>.

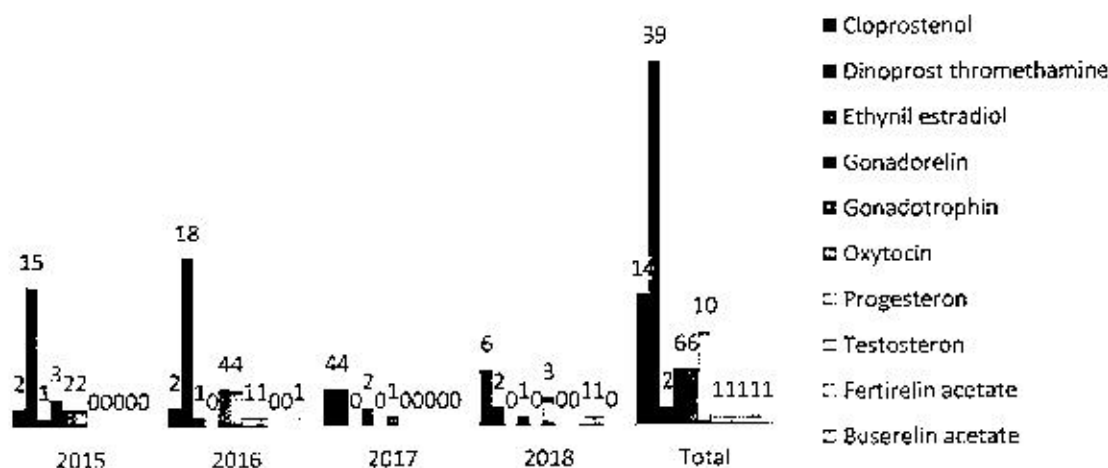
Cloprostenol merupakan racemic analog sintetik dari hormon prostaglandin F2 $\alpha$  yang umumnya terdiri dari campuran enantiomer R-cloprostenol dan S-cloprostenol yang diperoleh melalui sintesa kimia<sup>(3)</sup>. Cloprostenol bekerja sebagai agen aktif luteolisis yang menyebabkan regresi fungsi dan morfologi korpus luteum yang

kemudian diikuti oleh estrus dan ovulasi normal pada ternak.

Oksitosin merupakan hormon yang secara alami terdapat pada hewan jantan maupun betina. Oksitosin sintetik memiliki struktur kimia yang sama dengan oksitosin alami. Hormon ini digunakan untuk menstimulasi otot uterus saat partus, retention secundarium, kontrol hemoragi post partum, dan memacu let-down milk pada saat agalactia.

Gonadorelin dan gonadotropin merupakan nama lain dari gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Gonadorelin bertanggung jawab untuk pelepasan FSH dan LH dari pituitari anterior. GnRH, mengontrol proses kompleks dari pertumbuhan follicular, ovulasi, dan korpus luteum pada hewan betina, dan spermatogenesis hewan jantan.

Hal yang menarik dari sampel-hormon ini adalah adanya zat aktif baru pada sampel tahun 2018 yaitu fertirelin asetat dan buserelin asetat. Fertirelin asetat merupakan hormone sintetik (peptide sintetik) yang merupakan analog dari hormon GnRH. Adapun buserelin asetat merupakan hormon sintetik analog luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). Sebagaimana LHRH alami, buserelin menstimulasi pelepasan LH dan FSH dari pituitari anterior.



Gambar 1. Jumlah sampel sediaan hormon berdasarkan zat aktifnya dari tahun 2015-2018

BBPMSOH mampu melakukan pengujian kandungan hormon cloprostenol, dinoprost tromethamine, dan gonadorelin dengan menggunakan metode referensi BP 2013 yang pada umumnya menggunakan alat HPLC. Pengujian hormon *ethynil estradiol*, oksitosin, progesteron, dan testoteron sesuai dengan referensi FOHI Jilid 2 edisi 4 Tahun 2009. Pengujian secara kompleks adalah pengujian hormon gonadotropin yang mengacu pada USP 24 NF 19 Tahun 2000 dengan menggunakan hewan coba yaitu tikus putih. Variasi pengujian berdasarkan zat aktif yang berbeda-beda ini telah mampu dilakukan di BBPMSOH sehingga mutu sediaan hormon bisa diawasi untuk mencegah beredarnya sediaan hormon yang tidak memenuhi persyaratan.

Sebagaimana tersaji dalam Tabel 2, jumlah persentase sampel sediaan obat hewan hormon yang lulus pengujian mutu pada tahun 2015-2018 berurut-turut adalah 96%, 94%, 91%, dan 93%. Data dari Tabel 2 menunjukkan setiap tahun selalu ada sampel sediaan hormon yang tidak memenuhi syarat. Pada tahun 2015 terdapat sampel kiriman dinas yang tidak memenuhi syarat mutu. Sampel kiriman dinas tersebut merupakan sediaan hormon yang telah mendapatkan ijin edar atau nomor registrasi. Pada tahun 2016-2018 terdapat empat sediaan yang tidak memenuhi syarat berasal dari sampel kiriman perusahaan dalam rangka registrasi.

**Tabel 2. Hasil Uji Mutu Sampel Sediaan Hormon Tahun 2015-2018**

Sampel sediaan hormon:	2015		2016		2017		2018	
	MS	TMS	MS	TMS	MS	TMS	MS	TMS
Dalam rangka registrasi	3	0	10	2	5	1	13	1
Kiriman Dinas	14	1	15	0	2	0	0	0
Pelayanan Teknis	7	0	1	0	3	0	0	0
Pemantauan program SPR dari pusat	0	0	4	0	0	0	0	0
<b>Total jumlah</b>	<b>24</b> <b>(96%)</b>	<b>1</b> <b>(4%)</b>	<b>30</b> <b>(94%)</b>	<b>2</b> <b>(6%)</b>	<b>10</b> <b>(91%)</b>	<b>1</b> <b>(9%)</b>	<b>13</b> <b>(93%)</b>	<b>1</b> <b>(7%)</b>

Keterangan: MS = Memenuhi Syarat ; TMS = Tidak Memenuhi Syarat

Sampel kiriman dinas tahun 2015 dinyatakan tidak memenuhi syarat karena ditemukan adanya partikel asing. Salah satu persyaratan mutu sediaan steril adalah tidak boleh ada partikel asing. Adapun untuk sampel yang tidak lulus pada tahun 2016 terdapat dua sampel yang juga ditemukan adanya partikel asing. Pada tahun 2017 terdapat satu sampel yang tidak lulus karena juga adanya partikel asing. Adapun sampel pada tahun 2018 satu sampel dinyatakan tidak lulus dikarenakan kadar hormon yang kurang dari yang dinyatakan dalam komposisi.

Hasil uji mutu ini menunjukkan bahwa sangat diperlukan pengawasan mutu sediaan hormon baik pada saat registrasi untuk daftar baru ataupun daftar ulang serta saat obat sudah mendapatkan nomor registrasi dan beredar. Hal ini ditunjukkan adanya sampel yang tidak lulus, baik itu sampel yang belum beredar karena masih dalam proses registrasi maupun yang sudah beredar. BBPSMOH dalam hal ini memiliki peran penting dalam pemastian mutu tersebut karena adanya pengujian-pengujian yang harus dilakukan di laboratorium meliputi uji umum secara fisik, uji sterilitas produk dan uji kadar hormon dengan menggunakan alat HPLC, uji potensi hormon gonadotropin

yang memerlukan tikus, maupun uji toksisitas. Mengingat pentingnya obat sediaan hormon dalam meningkatkan kualitas reproduksi yang berkenaan dengan peningkatan populasi ternak, maka sangat penting dilakukan pengawasan mutu sediaan hormon yang sudah mendapat ijin edar. Pengawasan mutu sangat penting untuk memastikan konsistensi sediaan hormon setelah mendapat registrasi adalah sama dengan saat mengajukan nomor registrasi. Sediaan hormon yang beredar harus memiliki mutu yang baik yaitu memenuhi lulus penilaian dan pengujian sebagaimana diamanatkan dalam Undang-Undang No. 18 Tahun 2009 tentang Peternakan dan Kesehatan Pasal 50.

### KESIMPULAN

Sepanjang tahun 2015-2018 jumlah sampel sediaan hormon yang masuk adalah secara berturut adalah: 25, 32, 11, dan 14. Jenis zat aktif hormon yang diuji pada tahun 2015-2018 ada 11 jenis zat aktif dan yang paling banyak mengandung zat aktif dinoprost tromethamine. Pada tahun 2018 terdapat dua jenis zat aktif baru yaitu fertirelin asetat dan buserelin asetat. Jumlah persentase sampel sediaan obat hewan hormon yang lulus pengujian mutu pada tahun 2015-2018 berurut-turut adalah 96%, 94%, 91%, dan 93%. Setiap tahun selalu ada sampel yang tidak memenuhi persyaratan mutu berturut-turut selama tahun 2015-2018 sebanyak: 1 sampel, 2 sampel, 1 sampel, dan 1 sampel. Empat diantaranya disebabkan adanya partikel asing dan satu sampel karena jumlah kadar zat aktif kurang dari yang dinyatakan pada komposisi. Hal ini menunjukkan bahwa pengawasan mutu obat hewan, termasuk sediaan hormon, harus secara terus menerus dilaksanakan guna memastikan konsistensi mutu sediaan obat hewan hormon yang beredar masih sama dengan saat diregistrasi.

### DAFTAR PUSTAKA

1. **(DJKH) Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan.** 2016. Indeks Obat Hewan Indonesia Edisi X. Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan
2. **Drug Bank.** 2019. Dinoprost Tromethamine. (Diunduh pada 31 desember 2019). Terdapat dalam <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dinoprosttromethamine#section=Pharmacology-and-Biochemistry>.
3. **(EMA) European Medicine Agency.** 1997. Committee for Veterinary Medical Products: Cloprostenol dan R-Cloprostenol Summary Report. Diunduh pada 31 Desember 2019. Terdapat dalam [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mri-report/cloprostenol-r-cloprostenol-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mri-report/cloprostenol-r-cloprostenol-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)
4. **(EMA) European Medicine Agency.** 2019. Committee for Veterinary Medical Products: Dinoprost Tromethamine Summary Report. (diunduh 31 Desember 2019) Terdapat dalam [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mri-report/dinoprost-tromethamine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mri-report/dinoprost-tromethamine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)
5. **Ganiswara.** 1995, Farmakologi dan Terapi, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 410.
6. **Toelihere M. R.** 1979, Fisiologi Reproduksi Pada Ternak, Angkasa, Bandung.