

## PENGAJIAN MUTU ANTIBIOTIK GOLONGAN KUINOLON TAHUN 2023

\*Siti Khomariyah, Maria Fatima Palupi, Rosana Anita Sari, Emi Rusmiati, Nafisah Indrishanty, Fika Asti Fanani, Ambarwati, Novida Ariyani, Nurhidayah, Indriyana, Anna Miftahul Jannah

*Unit Uji Farmasetik dan Premiks  
Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gunungsindur – Bogor 16340*

\*email: drhsitikhomariyah@gmail.com

### ABSTRAK

Antibiotik golongan kuinolon merupakan antibiotik spektrum luas untuk menangani berbagai kasus infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram positif dan negatif, termasuk *Mycobacteria* dan bakteri anaerob. Pengkajian mutu antibiotik golongan kuinolon bertujuan untuk mendapatkan data mutu antibiotik kuinolon baik dari produsen dalam negeri maupun produk impor yang beredar di Indonesia. Pengambilan sampel dilakukan di *poultry shop*, depo obat hewan, distributor obat hewan di sembilan provinsi dan 40 sampel di tujuh perusahaan importir obat hewan di Indonesia. Sembilan provinsi tersebut diantaranya Jawa Timur, Jawa Tengah, Jawa Barat, Sumatera Utara, Lampung, Banten, Sumatera Selatan, Kalimantan Selatan, dan Riau. Perusahaan importir obat hewan yang diambil berada di provinsi Daerah Khusus Ibukota (DKI) Jakarta, Banten, dan Jawa Barat. Jumlah jenis zat aktif yang diperoleh dari 236 sampel adalah tujuh zat aktif dari golongan kuinolon diantaranya enrofloksasin, siprofloksasin, flumequin, marbofloksasin, norfloksasin, dan ofloksasin. Sampel – sampel tersebut terdiri dari bentuk serbuk, kapsul, tablet, cair untuk oral dan cair untuk injeksi. Dari 236 sampel, didapatkan 228 sampel mengandung zat aktif tunggal dan 8 sampel mengandung zat aktif kombinasi siprofloksasin dan tilosin. Pengujian mutu obat hewan meliputi uji fisik dan uji khusus. Uji fisik dilakukan dengan melihat keseragaman warna dan ada tidaknya partikel asing. Uji khusus terdiri dari uji identitas dan uji kadar kuinolon dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Adapun untuk sediaan injeksi dilakukan uji tambahan meliputi uji sterilitas dan uji toksisitas abnormal. Uji mutu untuk identifikasi zat aktif tilosin dilakukan dengan menggunakan kromatografi kinerja cair tinggi (KCKT) dan uji potensi dilakukan menggunakan metode hayati. Berdasarkan hasil pengujian mutu dari total sampel sebanyak 236 diperoleh hasil sebanyak 228 sampel memenuhi persyaratan mutu obat hewan dan delapan sampel tidak memenuhi syarat pada uji kadar. Kegiatan pengawasan obat hewan harus terus ditingkatkan guna mencegah terjadinya penyalahgunaan dalam hal pembuatan, penyediaan, penyimpanan, peredaran maupun dalam pemakaian obat hewan yang berdampak pada bahaya resistensi antibiotik. Sehingga perlu adanya penatagunaan antimikroba yang bijak dan bertanggung jawab serta meningkatkan pemahaman, kepedulian dan kesadaran terkait resistensi antimikroba.

**Kata Kunci : Antibiotik, Kuinolon, Mutu, Obat**

### ABSTRACT

*Quinolone antibiotics is a broad-spectrum antibiotic to treat various cases of infections caused by Gram positive and negative bacteria, including Mycobacteria and anaerobic bacteria. This study aims is to obtain data related to the quality of quinolone antibiotics from both domestic producers and imported products that circulating in Indonesia. Sampling was carried out at poultry shops, veterinary drugs depots, veterinary drug distributors in nine provinces and 40 samples at seven veterinary drug importing companies in Indonesia. The nine provinces include East Java, Central Java, West Java, North Sumatra, Lampung, Banten, South Sumatra, South Kalimantan and Riau. The importing companies for the veterinary drugs taken were in Special Capital City Region (DKI) of Jakarta, Banten and West Java. A total of 236 antibiotic samples obtained consisted of seven active substances from the quinolone group including enrofloxacin, ciprofloxacin, flumequine, marbofloxacin, norfloxacin and ofloxacin. These samples consist of powder, capsule, tablet, liquid for oral and liquid for injection. Of the 236 samples, 228 samples contained a single active substance and 8 samples contained a combination of ciprofloxacin and tylosin. Testing the quality of veterinary drugs includes physical tests and special tests. The Physical test is carried out by looking at the color uniformity and the presence or absence of foreign particles. Specific tests consist of an identity test and content test using UV-Vis spectrophotometer. For injection preparations, additional tests are carried out including sterility tests and abnormal toxicity tests. The quality test for identification of the active substance tylosin was carried out using high performance liquid chromatography and the potency test was carried out using the bioassay method. Based on the results of quality testing, out of a total of 236 samples, 228 samples met the quality requirements for veterinary drugs and eight samples did not meet the assay requirements. Veterinary drug control activities must be continuously improved in order to prevent misuse in terms of manufacture, supply, storage, distribution and use of veterinary drugs which have an impact on the dangers of antibiotic resistance. So, there is a need for wise and responsible stewardship of antimicrobials as well as increasing understanding, concern and awareness regarding antimicrobial resistance.*

**Keywords: Antibiotics, quinolones, Quality, Drugs**

## PENDAHULUAN

Penggunaan antibiotik tidak dapat lepas dari dunia kesehatan hewan khususnya di peternakan unggas. Antibiotik digunakan untuk beberapa tujuan dalam peternakan broiler, diantaranya *flushing* antibiotik di masa awal kehidupan ayam usia sehari (*Day Old Chick/DOC*), pengobatan akibat infeksi bakterial, dan pencegahan akan adanya infeksi bakteri serta sebagai pemicu pertumbuhan (*growth promoters*). Adapun penggunaan antibiotik sebagai pemacu pertumbuhan di Indonesia sudah dilarang efektif sejak 01 Januari 2018. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Efendi dkk (2022), antibiotik yang sering digunakan dalam peternakan broiler adalah golongan penisilin (33,3%) dan golongan kuinolon (33,3%). Kuinolon merupakan golongan antibiotik spektrum luas untuk menangani berbagai kasus infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram positif dan negatif, termasuk *Mycobacteria* dan bakteri anaerob. Pemberian kuinolon dapat menghambat sintesa asam nukleat bakteri dengan cara mengganggu enzim topoisomerase IV dan girase *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), serta memecah kromosom bakteri (Pham dkk., 2019).

Kuinolon dibagi menjadi empat generasi. Generasi pertama merupakan generasi yang tidak memiliki atom fluorin dalam gugus kimianya, diantaranya asam nalidiksik, asam oksolinik dan flumekuin. Generasi kedua memiliki atom fluorin dalam gugus kimianya yang dapat meningkatkan aktifitas antimikroba melawan bakteri Gram negatif dan beberapa Gram positif. Generasi kedua diantaranya siprofloksasin, norfloksasin, enrofloksasin, danofloksasin, difloksasin, marbofloksasin, ofloksasin, orbifloksasin dan sarafloksasin (OIE, 2021). Generasi kuinolon ketiga memiliki aktifitas antimikroba yang lebih luas untuk melawan bakteri Gram positif dan negatif, diantaranya

levofloksasin, sparfloksasin, greprafloksasin, klinafloksasin, dan gatifloksasin. Generasi keempat memiliki aktifitas antimikroba untuk melawan bakteri Gram positif dan negatif serta menghambat bakteri anaerob (Kergaravat dkk., 2021). Generasi ke empat diantaranya moxifloksasin, gemifloksasin, trovafloksasin, dan garenoxasin (Pham dkk., 2019). Kuinolon yang sering digunakan di lingkungan kedokteran hewan diantaranya flumekuin, amifloksasin, benofloksasin, siprofloksasin, danofloksasin, difloksasin, enrofloksasin, marbofloksasin, norfloksasin/ norfloksasin nikotinat, ofloksasin, orbifloksasin, dan sarafloksasin. Enrofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang pertama kali dikenalkan di dunia kedokteran hewan (Sarkozy, 2001).

Obat-obat yang dipakai di lingkungan Kedokteran Hewan juga sebagian dipakai untuk pengobatan di manusia. Beberapa obat dari golongan kuinolon tersebut diantaranya *siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin dan levofloksasin* (BPOM, 2023). Penggunaan kuinolon secara luas, baik di bidang kesehatan manusia maupun di bidang kedokteran hewan, telah menyebabkan peningkatan resistensi terhadap kuinolon sehingga kuinolon tidak efektif lagi dalam mengobati infeksi. Sebagai contoh, siprofloksasin merupakan obat yang banyak digunakan untuk mengobati berbagai penyakit akibat bakteri Gram negatif dan Gram positif pada infeksi saluran respirasi, infeksi saluran urinasi, dan beberapa penyakit intestinal. Penggunaan rutin di klinik manusia dan terkadang penggunaan yang tidak bijak atau berlebihan di peternakan, telah menyebabkan munculnya resistensi terhadap kuinolon pada bakteri (Millanao, dkk., 2021).

Pada tahun 2021, Indeks Obat Hewan Indonesia (IOHI) Edisi XIII mencatat delapan jenis golongan kuinolon dengan 159 nama produk dalam zat aktif tunggal ataupun

campuran telah mendapat nomor registrasi untuk beredar di Indonesia. Dalam rangka menjamin keamanan dan mutu obat hewan yang beredar di Indonesia, pemerintah melalui Undang-Undang Nomor 18 Tahun 2009 jo Undang-Undang Nomor 41 Tahun 2014 tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan menyatakan bahwa setiap obat hewan yang beredar di Indonesia harus memiliki nomor registrasi. Nomor registrasi tersebut digunakan untuk memudahkan pengawasan semua obat hewan yang beredar di wilayah Republik Indonesia. Pengawasan terhadap pembuatan, penyediaan, peredaran serta pemakaian obat hewan merupakan kewenangan Pemerintah Pusat dan kewenangan Provinsi sebagai Daerah Otonom yang tercantum dalam Peraturan Pemerintah Nomor 25 Tahun 2000. Salah satu aspek penting dalam penyediaan dan penggunaan obat hewan adalah mutu obat hewan. Dalam ketentuan umum pasal 1 Keputusan Menteri Pertanian Nomor: 695/Kpts/TN.260/8/96, pengujian mutu adalah proses kegiatan untuk menilai khasiat dan keamanan sediaan obat hewan.

Pengkajian mutu antibiotik golongan kuinolon bertujuan untuk mendapatkan data mutu antibiotik kuinolon baik dari produsen dalam negeri maupun produk impor yang beredar di Indonesia. Data tersebut diharapkan dapat bermanfaat dalam rangka penjaminan obat hewan yang berkualitas di dunia Kesehatan Hewan.

## **MATERI DAN METODE**

### **Materi**

Pengambilan sampel di lapangan dan pengujian dilakukan di Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan (BBPMSOH) pada bulan Februari - April 2023. Total sebanyak 236 sampel antibiotik golongan kuinolon telah diambil di dua kategori penyedia obat hewan yaitu 196 sampel di *poultry shop*, depo,

distributor obat hewan di sembilan provinsi dan 40 sampel di tujuh perusahaan importir obat hewan di Indonesia. Sembilan provinsi tersebut diantaranya Jawa Timur, Jawa Tengah, Jawa Barat, Sumatera Utara, Lampung, Banten, Sumatera Selatan, Kalimantan Selatan dan Riau. Perusahaan importir obat hewan yang diambil berada di DKI Jakarta, Banten dan Jawa Barat. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara membeli sampel antibiotik tersebut dengan ketentuan dalam satu merek dagang diambil empat sampel yang memiliki nomor bets yang sama sehingga dalam satu merek dagang memiliki empat kode sampel.

Sebanyak 228 sampel yang didapatkan merupakan sampel sediaan tunggal yang mengandung zat aktif enrofloksasin, siprofloksasin, flumekuin, marbofloksasin, norfloksasin, dan ofloksasin. Sedangkan delapan sampel lain merupakan antibiotik sediaan campuran yang mengandung zat aktif siprofloksasin dan tilosin. Uji yang dilakukan adalah uji fisik, identitas, kadar/potensi, sedangkan untuk sediaan injeksi ditambahkan uji sterilitas dan toksisitas abnormal. Pengujian sebagian besar dilakukan di unit uji Farmasetik dan Premiks. Adapun uji sterilitas dilakukan di Unit Uji Bakteriologi dan uji toksisitas abnormal dilakukan di Unit Uji Hewan Percobaan.

Bahan yang dibutuhkan untuk uji identitas dan kadar kuinolon diantaranya *distilled water* (DW), Natrium Hidroksida (Emsure®, Supelco by Merck, Jerman), standar enrofloksasin (Sigma-Aldrich, Israel), standar siprofloksasin (Sigma-Aldrich, Jerman), standar flumekuin (Sigma-Aldrich, Jerman), standar marbofloksasin (Sigma-Aldrich, Jerman), standar norfloksasin (Sigma-Aldrich, Jerman), dan standar ofloksasin (*raw material*). Bahan untuk uji identitas tilosin diantaranya standar tilosin tartrat (Sigma-Aldrich, China), asetonitril *gradient grade for liquid chromatography* (LiChrosolv®, Merck,

Jerman), DW. Pengujian potensi tilosin membutuhkan beberapa bahan diantaranya standar tilosin (Sigma-Aldrich, China), Buffer No.4 (13,3 g monopotassium fosfat (Emsure®, Supelco by Merck, Jerman), 6,2 g potassium hidroksida (Emsure®, Merck, Jerman) dalam 1 L aquadest, pH 8,0), Media No. 8 (6,0 g pepton (Difco, Perancis), 1,5 g *beef extract* (Difco, Perancis), 3 g *yeast extract* (Gibco, USA), 1 g D(+) glukosa (Merck, Perancis), 15 g agar (Difco, Perancis) dalam 1 L aquadest, pH 8,0) dan biakan kuman *M. luteus* 9341 8%.

Peralatan yang dibutuhkan untuk pengujian mutu antibiotik kuinolon antara lain timbangan analitik (Shimadzu AP 225 WD, Jepang), timbangan elektrik (Shimadzu EB – 340 HW, Jepang), labu takar 100 mL, labu takar 1000 ml, botol duran 1000 mL, botol timbang, sendok timbang, *magnetic stirrer*, tabung reaksi, pipet ukur, *cuvet* dan spektrofotometer UV-Vis 1800 (Shimadzu, Jepang). Peralatan yang dibutuhkan dalam uji identitas tilosin diantaranya timbangan analitik (Shimadzu AP 225 WD, Jepang), timbangan elektrik (Shimadzu EB – 340 HW, Jepang), labu takar 100 mL, labu takar 1000 ml, botol duran 1000 mL, botol timbang, sendok timbang, *magnetic stirrer*, tabung reaksi, pipet ukur, *filter syringe* untuk injeksi sampel dan alat kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) (Waters 2487, Amerika). Uji potensi tilosin membutuhkan peralatan diantaranya timbangan analitik (Shimadzu AP 225 WD, Jepang), timbangan elektrik (Shimadzu EB – 340 HW, Jepang), labu takar 100 mL, labu takar 1000 ml, botol duran 1000 mL, botol timbang, sendok timbang, *magnetic stirrer*, tabung reaksi, pipet ukur, mikropipet ukuran 1000 µL, cawan petri, *silinder cup*, jangka sorong dan inkubator 37°C (Hirasawa, Jepang).

Khusus sampel antibiotik golongan kuinolon injeksi yang larut air dilakukan uji toksisitas

abnormal. Peralatan yang dibutuhkan diantaranya tabung reaksi, gelas beaker, pipet volumetrik 1-10 ml, vortex, bunsen, pematik api, *bulb*, *needle*, *syringe* kaca 1 ml, kapas dan *alcohol* 70%. Bahan yang dibutuhkan diantaranya sampel antibiotik golongan kuinolon injeksi yang larut air, NaCl fisiologis steril dan mencit dengan berat 18-22 gram sebanyak 10 ekor. Adapun untuk uji sterilitas mengacu pada uji sterilitas pada Suplemen Farmakope Obat Hewan Indonesia (FOHI) Edisi 4 Sediaan Farmasetik dan Premiks Tahun 2022.

### Metode

Pengujian mutu sampel antibiotik golongan kuinolon yang dilakukan terdiri dari uji fisik (uji warna dan uji ada tidaknya partikel asing) dan uji khusus (uji identitas dan kadar). Berdasarkan Suplemen FOHI Edisi IV tahun 2022, uji fisik dilakukan secara visual membandingkan isi sediaan dari betas yang sama dan diamati warna, homogenitas sediaan dan keberadaan partikel asing.. Uji keberadaan partikel asing dilakukan untuk sampel sediaan cair saja dengan melihat ada tidaknya kontaminasi dalam sampel tersebut. Beberapa metode pengujian yang digunakan dalam pengujian identitas dan kadar sampel antibiotik golongan kuinolon diantaranya enrofloksasin dan siprofloksasin menggunakan Suplemen FOHI Edisi IV tahun 2022, norfloksasin menggunakan FOHI Edisi IV tahun 2009, sedangkan flumequin, marbofloksasin dan ofloksasin menggunakan instruksi kerja pengujian (IKP) Farmasetik dan Premiks No. 767.

Pengujian mutu sampel antibiotik golongan kuinolon diawali dengan menyiapkan pelarut NaOH 0,1 N, penimbangan standar antibiotik berbagai kuinolon yang diperlukan dan penimbangan sampel. Pembuatan pelarut NaOH 0,1 N dilakukan dengan cara menimbang empat gram pellet NaOH untuk dimasukkan

ke dalam labu takar 1000 ml dan dilarutkan menggunakan 100 ml DW . Setelah larut, ditambahkan DW sampai tanda batas kemudian dihomogenkan. NaOH 0,1 N yang telah dibuat selanjutnya di simpan dalam wadah yang tertutup rapat dan terhindar dari sinar matahari langsung.

Standar antibiotik berbagai kuinolon yang diperlukan ditimbang secara seksama masing-masing sebanyak 10 mg dan dilarutkan dalam 10 mL NaOH 0,1 N. Selanjutnya dilakukan pengenceran menggunakan DW sampai didapatkan konsentrasi akhir 5 µg/mL. Sampel ditimbang setara dengan 100 mg dan dilarutkan dalam 100 mL NaOH 0,1 N. Selanjutnya dilakukan pengenceran menggunakan DW sampai didapatkan konsentrasi akhir 5 µg/ml. Pengukuran absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis dilakukan pada rentang panjang gelombang ultraviolet antara 200-340nm. Uji identitas dinyatakan positif apabila panjang gelombang maksimum yang terbentuk dari larutan sampel sama dengan larutan standar. Uji kadar diperoleh dengan membandingkan nilai absorbansi larutan standar dan larutan sampel pada panjang gelombang maksimum yang dihasilkan. Uji kadar dinyatakan memenuhi syarat, apabila kadar kuinolon berada dalam rentang 90-110% dari zat aktif yang dinyatakan di komposisi pada kemasan.

Uji identitas tilosin dilakukan menggunakan IKP Farmasetik dan Premiks No. 825. Uji identitas tilosin diawali dengan membuat fase gerak, penimbangan standar tilosin dan penimbangan sampel. Pembuatan fase gerak dilakukan dengan cara mencampurkan 90 bagian asetonitril dicampurkan dengan 10 bagian DW. Standar tilosin ditimbang secara seksama sebanyak 10,0 mg dan dilarutkan menggunakan fase gerak. Selanjutnya dilakukan pengenceran menggunakan fase

gerak sampai didapatkan konsentrasi akhir 10 µg/ml. Sebelum diinjeksikan ke KCKT, standar tilosin disaring menggunakan filter 0,45 µm. Sampel ditimbang setara dengan minimal 50 mg tilosin dan dilarutkan dengan 50 ml fase gerak. . Selanjutnya dilakukan pengenceran menggunakan fase gerak sampai didapatkan konsentrasi akhir 10 µg/ml. Sebelum diinjeksikan ke KCKT, standar tilosin disaring menggunakan filter 0,45 µm. Kondisi kromatografi yang harus disiapkan dalam pengujian identitas tilosin diantaranya kolom yang digunakan C18 dengan panjang 250 mm dan diameter dalam 4 mm, detektor UV 292 nm, dan laju alir 1,5 ml/menit. Uji identitas dinyatakan positif apabila waktu tambat sampel sama dengan waktu tambat standar.

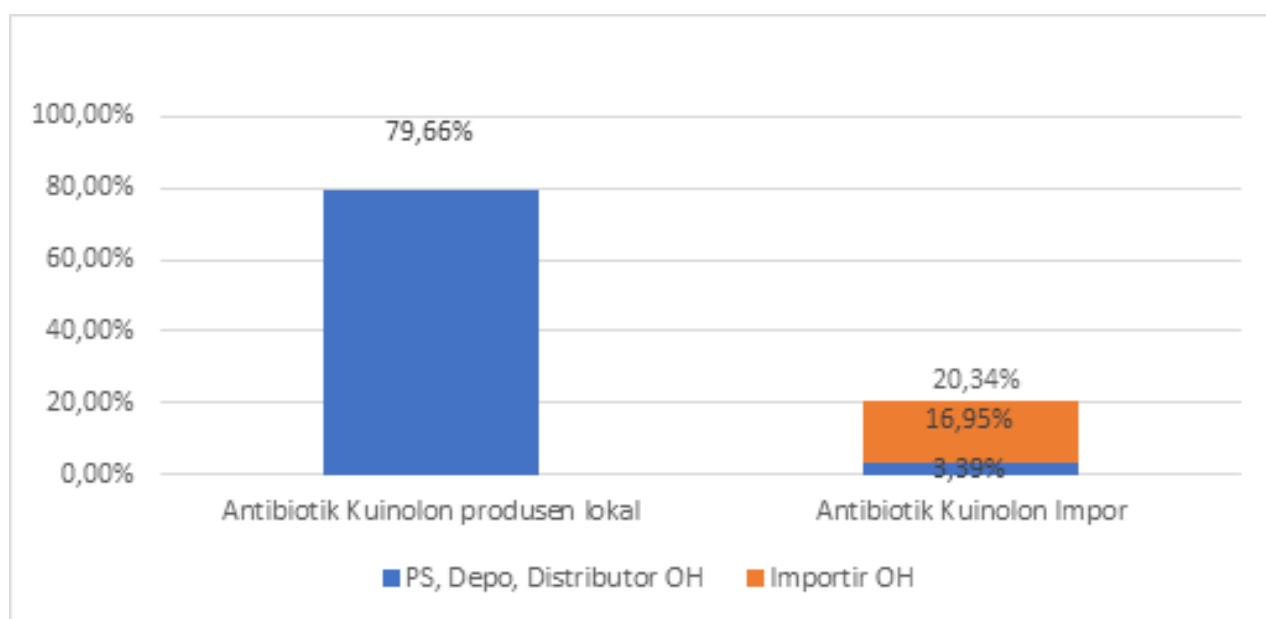
Uji potensi tilosin dilakukan menggunakan metode hayati yang mengacu ke FOHI Edisi IV tahun 2009. Pengujian diawali dengan membuat buffer 4 sebagai pelarut dan media no 8. Sebelum digunakan media no 8 tersebut harus disterilisasi dalam autoclave 121°C selama 15 menit. Timbang dengan seksama standar dan sampel tilosin kemudian dilarutkan dengan Buffer No.4 dihomogenkan dengan bantuan magnetik stirer. Lakukan pengenceran dengan Buffer No.4 hingga diperoleh konsentrasi tinggi 10 µg/ml dan konsentrasi rendah 2,5 µg/ml. Masukkan standar dan sampel menggunakan mikropipet sebanyak 280 µL ke dalam silinder cup pada cawan petri dan inkubasi pada suhu 37 ± 0,5°C selama 10-18 jam. Ukur diameter daerah hambat dan hitung potensi tilosin dengan rumus Log P. Uji potensi dinyatakan memenuhi syarat, jika potensi tilosin berada dalam rentang 95-105% dari zat aktif yang dinyatakan di komposisi pada kemasan.

Metode pengujian toksisitas abnormal mengacu pada IKP Farmasetik dan Premiks T3. NaCl fisiologis steril dibuat dengan cara menimbang 9 gram NaCl yang dilarutkan

dalam DW hingga 1000 ml, kemudian dilakukan autoclave 121°C selama 15 menit. Sampel dilarutkan dan diencerkan menggunakan NaCl fisiologis hingga diperoleh dosis injeksi yang sesuai dengan dosis per gram berat badan mencit sesuai dengan dosis tunggal pemberian yang direkomendasikan dalam label kemasan. Volume ineksi per mencit tidak boleh melebihi 0,5 ml/ ekor. Injeksi sampel yang telah diencerkan ke vena caudal mencit dalam waktu 8-12 detik per ekor atau secara subkutan. Penyuntikan dilakukan pada 5 ekor mencit perlakuan, 5 ekor mencit yang lain sebagai kontrol. Pengamatan kondisi mencit dilakukan tiap 1 jam, 3 jam, 24 jam dan 48 jam pasca penyuntikan. Selain diamati, semua mencit juga ditimbang dan dicatat berat badannya. Penetapan toksisitas abnormal obat injeksi larut air dinyatakan tidak toksik apabila tidak ada seekor mecit yang mati dalam waktu 48 jam pada kelompok perlakuan dan kontrol.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 196 sampel antibiotik golongan kuinolon telah diambil di *poultry shop*, depo, distributor obat hewan di sembilan provinsi di Indonesia. Selain itu, dilakukan juga pengambilan sampel antibiotik golongan kuinolon sebanyak 40 sampel di importir obat hewan. Jumlah sampel yang diperoleh dalam pengkajian antibiotik kuinolon tahun 2023 mengalami peningkatan apabila dibandingkan dengan pengkajian pada tahun 2022. Hasil pengkajian yang dilaporkan oleh Sari dkk (2022) menyebutkan bahwa sampel yang diperoleh sebanyak 188 sampel. Peningkatan terjadi dari tahun 2022 ke 2023 sebesar 25,53%. Hal tersebut dapat terjadi karena pengambilan sampel pada tahun 2022 hanya dilakukan di *poultry shop*, depo, distributor obat hewan di delapan provinsi, sedangkan pada tahun 2023 pengambilan sampel dilakukan di *poultry shop*, depo, distributor obat hewan di sembilan provinsi dan di beberapa importir obat hewan di DKI Jakarta, Banten dan Jawa Barat.



**Gambar 1. Presentase antibiotik golongan kuinolon yang diperoleh berdasarkan asal produksi dan lokasi pengambilan sampel**

Gambar 1 menunjukkan presentase antibiotik golongan kuinolon yang diperoleh berdasarkan asal produksi dan lokasi pengambilan sampel. Dari total keseluruhan 236 sampel terdiri dari 79,66% (188 sampel) antibiotik golongan kuinolon yang diproduksi oleh perusahaan obat hewan dalam negeri (produsen lokal) dan 20,34% (48 sampel) antibiotik golongan kuinolon impor. Dari 20,34% sampel impor tersebut, sebesar 3,39% diperoleh dari distributor obat hewan dan 16,95% diambil langsung ke importir obat hewan.

Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa penggunaan antibiotik golongan kuinolon dari produsen lokal masih mendominasi pasar obat hewan di sembilan provinsi di Indonesia. Adanya ketersediaan antibiotik golongan kuinolon dari produsen lokal di *poultry shop*, depo dan distributor obat hewan menunjukkan adanya permintaan pasar terhadap antibiotik dari produsen lokal tersebut. Harga yang lebih murah menjadi alasan dalam pemilihan produk lokal dibanding produk impor dalam rangka menekan biaya produksi dalam pemeliharaan unggas di peternakan di Indonesia. Menurut Amam (2022), biaya produksi meliputi suplai DOC sebesar 22,92%, suplai pakan sebesar 74,54% dan biaya OVK (obat, vaksin, kimia) yang digunakan sebesar 2,54 % dalam satu kali periode beternak ayam broiler. Selain pertimbangan harga, produk lokal yang telah memiliki nomor registrasi untuk ijin beredar di Indonesia merupakan salah satu bukti bahwa kualitas obat yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan mutu obat hewan.

Sektor perunggasan merupakan sasaran pasar terbesar untuk perusahaan obat hewan di Indonesia. Pemakaian obat hewan dalam industri perunggasan dilakukan guna mendukung pemeliharaan unggas untuk mendapatkan hasil produksi yang optimal. Jumlah perusahaan obat hewan di Indonesia

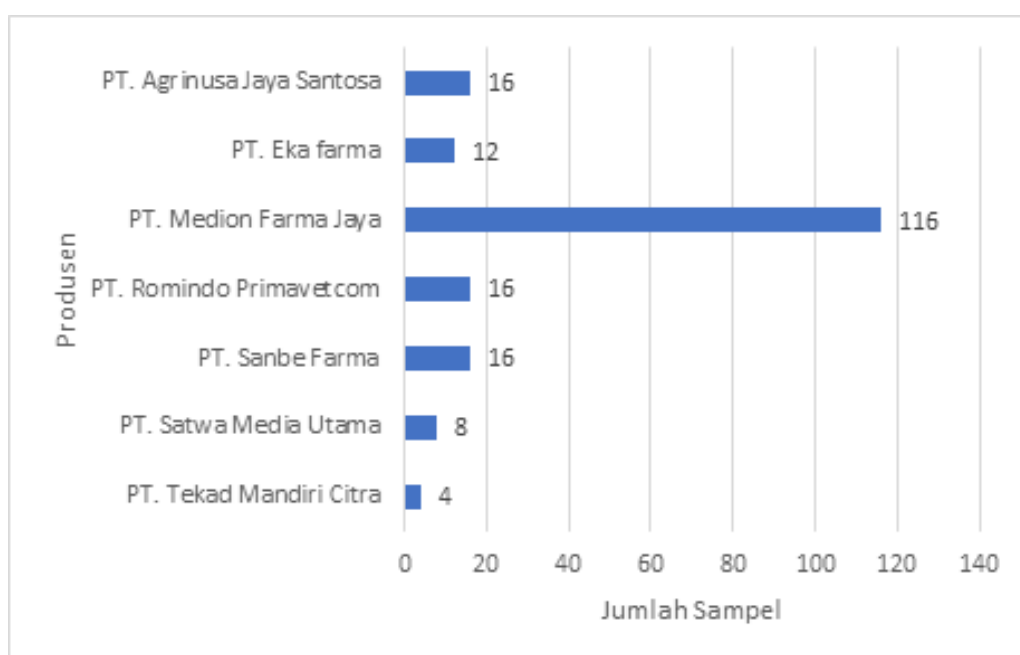
semakin berkembang seiring dengan perkembangan industri peternakan, khususnya pada industri perunggasan. Data Asosiasi Obat Hewan Indonesia (ASOHI) dalam Kusuma (2023) menyebutkan jumlah perusahaan obat hewan yang terdaftar di Kementerian Pertanian mengalami peningkatan dari tahun sebelumnya yaitu produsen obat hewan sebanyak 114 perusahaan, importir sebanyak 280 perusahaan, dan eksportir sebanyak 48 perusahaan.

Gambar 2 menunjukkan jumlah sampel antibiotik golongan kuinolon dari produsen obat hewan lokal yang diperoleh di sembilan provinsi di Indonesia tahun 2023. Sebanyak 116 sampel antibiotik golongan kuinolon yang diperoleh di *poultry shop*, depo, distributor obat hewan di dominasi dengan produk dari PT Medion Farma Jaya. Hal serupa terjadi pada pengkajian tahun 2022 yakni PT Medion Farma Jaya juga mendominasi sebesar 53,19 % perolehan sampel antibiotik kuinolon di delapan provinsi (Sari dkk., 2022). Sari dkk (2022) menyebutkan ada delapan produsen obat hewan lokal yang produknya dijadikan sampel antibiotik kuinolon tahun 2022. Beberapa produsen obat hewan lokal yang produknya diambil sebagai sampel pengkajian tahun 2022 dan 2023 diantaranya PT. Medion Farma Jaya, PT. Agrinusa Jaya Santosa, PT. Sanbe Farma dan PT. Romindo Primavetcom.

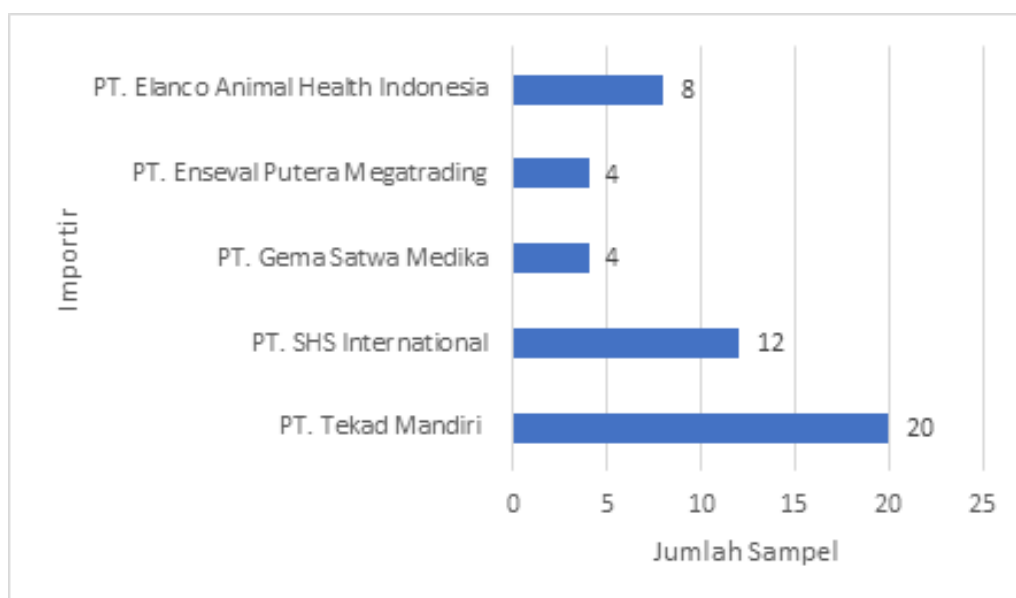
Gambar 4 menunjukkan presentase sampel antibiotik golongan kuinolon yang diperoleh berdasarkan zat aktifnya. Dari 236 sampel antibiotik yang diperoleh didapatkan tujuh zat aktif jenis dari golongan kuinolon diantaranya enrofloksasin, siprofloksasin, flumequin, marbofloksasin, norfloksasin dan ofloksasin. Selain siprofloksasin dalam bentuk antibiotik tunggal, didapatkan juga dalam bentuk kombinasi dengan tilosin. Enrofloksasin merupakan antibiotik yang paling banyak

didapatkan dalam pengkajian tahun 2023 sebesar 67,80%. Hal tersebut disebabkan karena sediaan enrofloksasin yang beredar dan memiliki nomor registrasi di pasaran paling banyak jumlahnya bila dibandingkan antibiotik kuinolon yang lain. Dalam IOHI (2021) menyatakan jumlah sediaan enrofloksasin sebanyak 74 merek dagang dari 159 merek

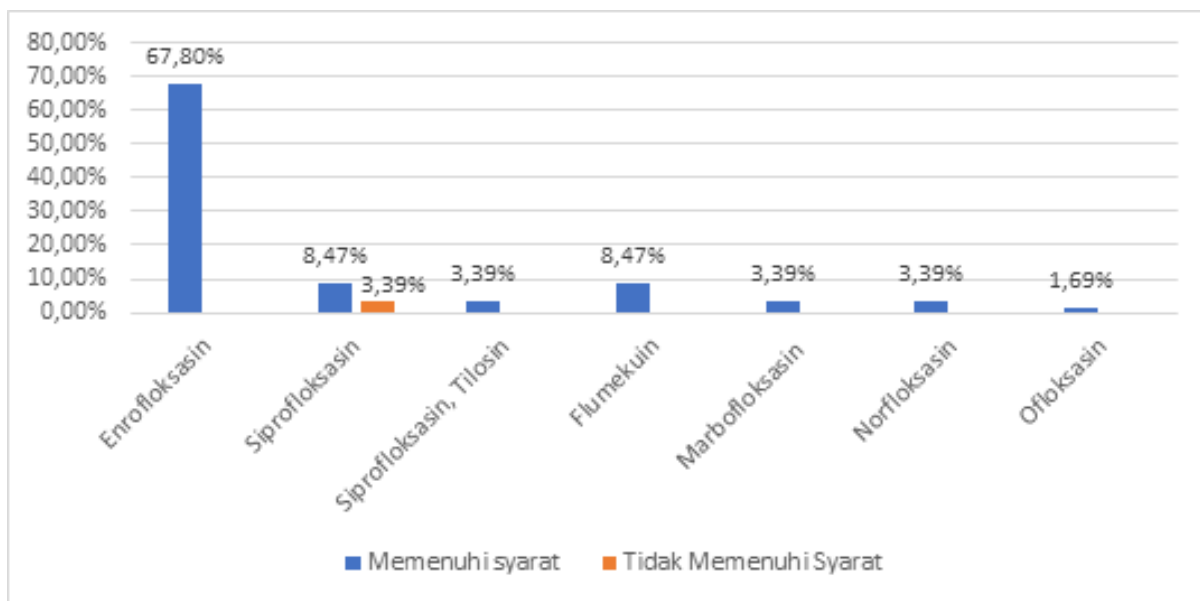
dagang antibiotik kuinolon yang telah memiliki nomor registrasi. Apabila dibandingkan dengan pengkajian tahun 2022, zat aktif dari golongan kuinolon yang diperoleh tahun 2023 lebih bervariasi. Pada tahun 2022, zat aktif yang diperoleh hanya enrofloksasin, siprofloksasin dan flumequin, serta adanya kombinasi antara tilosin dan siprofloksasin (Sari dkk., 2022).



**Gambar 2. Jumlah sampel antibiotik golongan kuinolon dari produsen lokal yang diperoleh di sembilan provinsi di Indonesia tahun 2023**



**Gambar 3. Jumlah sampel antibiotik golongan kuinolon yang diperoleh dari importir di Indonesia tahun 2023**



**Gambar 4. Presentase sampel antibiotik golongan kuinolon yang diperoleh berdasarkan zat aktifnya tahun 2023**

Selanjutnya, 236 sampel antibiotik golongan kuinolon yang diperoleh dilakukan pengujian mutu. Yuda dan Suen (2016) menyatakan bahwa mutu obat adalah semua unsur yang berpengaruh secara langsung atau tidak langsung terhadap keamanan, keefektifan dan derajat diterimanya suatu produk obat yang akan menentukan efek terapeutik yang dihasilkan. Salah satu aspek yang dapat ditinjau dalam rangka penentuan mutu obat yaitu stabilitas fisik dan kimia.

Stabilitas fisik yang dilakukan di BBPMSOH yaitu melalui uji fisik yang dilakukan secara visual dengan membandingkan isi sediaan dari betas yang sama dan diamati warna, homogenitas sediaan dan keberadaan partikel asing. Adanya perubahan warna menunjukkan adanya ketidakstabilan selama penyimpanan obat yang dapat terjadi karena zat aktif yang terkandung dalam obat merupakan bahan kimia yang dapat bereaksi karena faktor lingkungan seperti panas, lembab, cahaya, mikroba dan debu (Peace dkk., 2012). Khusus untuk sampel antibiotik golongan kuinolon

sediaan cair dilakukan uji partikel asing yaitu dengan melihat ada tidaknya benda asing / kontaminasi. Hasil uji warna dan partikel asing dari 236 sampel antibiotik golongan kuinolon dinyatakan memenuhi syarat. Uji warna dinyatakan memenuhi syarat apabila semua sediaan dalam betas yang sama menunjukkan warna yang seragam, harus homogen dan tidak mengandung partikel asing.

Stabilitas kimia yang dilakukan di BBPMSOH meliputi uji identitas dan kadar. Uji identitas antibiotik golongan kuinolon dilakukan dengan cara membandingkan panjang gelombang maksimum yang dihasilkan oleh larutan standar dan larutan sampel menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum merupakan suatu kondisi dimana pada panjang gelombang tersebut menghasilkan nilai absorbansi tinggi dan stabil pada rentang serapan 0,2 sampai 0,8. Gandjar dan Rohman (2012) menyebutkan bahwa panjang gelombang yang tidak maksimum akan menyebabkan absorbansi sampel menjadi tidak akurat sehingga sensitivitas

pengukuran juga akan ikut berkurang. Dari hasil pengujian, panjang gelombang maksimum yang diperoleh untuk enrofloksasin  $270\pm 1$  nm, siprofloksasin  $272\pm 1$  nm, flumekuin  $248\pm 1$  nm, marbofloksasin  $290\pm 1$  nm, norfloksasin  $272\pm 1$  nm dan ofloksasin  $288\pm 1$  nm. Hasil uji identitas menunjukkan semua sampel antibiotik golongan kuinolon yang diambil di sembilan provinsi tersebut mengandung zat aktif yang sesuai dengan larutan standar yang digunakan.

Uji identitas juga dilakukan untuk sediaan campuran pada delapan sampel yaitu campuran antara siprofloksasin dan tilosin. Uji identitas untuk tilosin dilakukan menggunakan KCKT dengan membandingkan waktu tambat larutan standar dan sampel. Waktu tambat merupakan waktu yang diperlukan oleh zat aktif tertentu mulai dari waktu injeksi sampel ke KCKT sampai menghasilkan puncak kromatogram dari zat aktif tersebut. Waktu tambat yang dihasilkan oleh tilosin sekitar menit ke 2,6. Hasil uji identitas menunjukkan delapan sampel sediaan campuran dengan tilosin yang diambil mengandung zat aktif yang sesuai dengan larutan standar yang digunakan.

Uji kadar dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan mengukur nilai absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang maksimum dari sampel antibiotik golongan kuinolon dengan blanko menggunakan air. Persyaratan kadar untuk antibiotik golongan kuinolon yaitu mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% (DJPKH 2022). Hasil uji kadar dari 236 sampel antibiotik golongan kuinolon, didapatkan delapan sampel (3,39%) yang mengandung siprofloksasin sediaan tunggal tidak memenuhi persyaratan karena kadar yang didapat kurang dari 90,0 %. Rahadjo (2005) dalam Rahayu dkk (2009) menyebutkan kadar suatu obat dalam bentuk sediaan akan menunjukkan banyaknya obat yang akan terabsorpsi dalam tubuh dan

menimbulkan efek terapi.

Delapan sampel sediaan campuran siprofloksasin dan tilosin juga dilakukan pengujian. Pengujian tilosin dilakukan dengan menggunakan uji potensi. Prinsip penetapan potensi antibiotik dalam sediaan obat adalah membandingkan dosis larutan sediaan uji terhadap dosis larutan baku pembanding yang menghasilkan derajat hambatan yang sama pada mikroorganisme uji (Radji, 2010). Uji potensi dilakukan tilosin dilakukan menggunakan metode hayati yang mengacu ke FOHI Edisi IV tahun 2009. Adapun untuk uji yang dilakukan dengan metode hayati, dalam hal ini sampel yang mengandung tilosin, syarat kelulusan potensi adalah 95-105% (DJPKH, 2022). Hasil uji potensi dari delapan sampel campuran yang mengandung tilosin dinyatakan memenuhi persyaratan.

Selain uji yang telah disebutkan, uji toksisitas abnormal dilakukan pada sampel antibiotik golongan kuinolon sediaan injeksi yang larut air. Empat sampel dari 16 sampel antibiotik golongan kuinolon sediaan injeksi dilakukan uji toksisitas abnormal sebagai perwakilan sampel injeksi. Pengujian toksisitas dilakukan untuk menganalisis dan mengetahui efek toksik yang ditimbulkan suatu bahan dan juga untuk mengamati gejala keracunan yang dapat menyebabkan kematian pada hewan uji. Pengujian toksisitas dengan menggunakan hewan percobaan diperlukan dan dipersyaratkan dalam berbagai aturan yang berkaitan dengan penilaian keamanan untuk penggunaan obat, bahan kimia, bahan pangan, dan perangkat medis baru (Ayun dkk., 2021). Uji toksisitas abnormal pada sampel kuinolon sediaan injeksi menggunakan hewan coba berupa mencit. Salah satu contoh sampel antibiotik kuinolon sediaan injeksi adalah Dufafloxacin 10% Inj® yang merupakan antibiotik untuk mengatasi kasus infeksi pada

saluran respirasi dan gastrointestinal. Aplikasi pemberian obat tersebut melalui injeksi secara subkutan atau intramuscular.

Hasil uji toksisitas abnormal sampel kuinolon sediaan injeksi membuktikan bahwa injeksi intravena menggunakan sampel kuinolon dengan dosis sesuai label yang tertera dikemasan sampel tidak menimbulkan gejala klinis sakit maupun kematian pada mencit. Pertambahan bobot terjadi pada semua kelompok perlakuan mengikuti pertambahan umur mencit. Hasil ini mengindikasikan bahwa pemberian antibiotik kuinolon dengan dosis sesuai label yang tertera pada mencit tidak menyebabkan gangguan bobot badan, tidak memiliki efek samping secara klinis, dan tidak menyebabkan kematian. Dengan demikian, sampel kuinolon tersebut dinyatakan tidak toksik.

Kesalahan selama penyimpanan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi mutu obat diantaranya ketidaksesuaian suhu, kelembaban dan intensitas cahaya pada tempat penyimpanan obat (Ardiningtyas dkk., 2019). Suhu penyimpanan yang tinggi mempercepat reaksi oksidasi, reduksi dan hidrolisis yang menyebabkan degradasi obat. Kadar pH asam dan basa mempengaruhi laju dekomposisi sebagian besar obat. Kelembaban berpengaruh terhadap air dalam mengkatalisis reaksi kimia seperti oksidasi, hidrolisis dan reduksi serta mendorong pertumbuhan mikroba. Cahaya mempengaruhi stabilitas obat melalui efek termal yang menyebabkan oksidasi (Mansour dkk., 2018).

Apabila dikaitkan dengan penyimpanan, sampel kuinolon yang diperoleh dalam kegiatan pengkajian tahun 2023 yang tidak memenuhi persyaratan kadar tersebut berasal dari distributor obat hewan. Penyimpanan yang dilakukan di distributor obat hewan tersebut telah mengikuti aturan penyimpanan

obat yang tertera dalam label, terdapat termohigrometer dalam ruangan penyimpanan guna memantau suhu dan kelembaban ruangan. Kemungkinan yang lain dapat terjadi adalah adanya ketidaksesuaian kadar bahan baku yang digunakan dalam periode produksi obat. Tidak adanya pengecekan kesesuaian antara *certificate of analysis* (COA) dan kadar sebenarnya bahan baku yang akan digunakan per kedatangan oleh *quality control* dalam suatu produsen obat bisa menjadikan hasil produksi tidak sesuai dengan kandungan obat yang dibuat dengan yang dinyatakan dalam label produk obat jadi tersebut.

Berdasarkan hasil pengkajian tahun 2023 didapatkan bahwa 228 sampel (96,61%) dinyatakan memenuhi syarat mutu dan 8 sampel (3,39%) tidak memenuhi syarat mutu yang telah ditetapkan. Menindaklanjuti hasil tersebut, kegiatan pengawasan obat hewan oleh pengawas obat hewan pusat, provinsi dan kabupaten/ kota harus terus ditingkatkan guna mencegah terjadinya penyalahgunaan dalam hal pembuatan, penyediaan, penyimpanan, peredaran maupun dalam pemakaian obat hewan. Hal tersebut menjadi penting dilakukan mengingat bahaya penyalahgunaan obat hewan tersebut dapat menimbulkan bahaya resistensi antimikroba ke masyarakat luas. Menurut Palupi dkk (2020), penggunaan antimikroba yang sama di manusia dan hewan produksi diduga sebagai salah satu penyebab timbul dan menyebarnya bakteri resisten antimikroba pada manusia. Sehingga perlu adanya penatagunaan antimikroba yang bijak dan bertanggung jawab serta meningkatkan pemahaman, kepedulian dan kesadaran terkait resistensi antimikroba.

## KESIMPULAN

Total sebanyak 236 sampel antibiotik golongan kuinolon yang diambil di Sembilan provinsi dan tujuh perusahaan importir obat

hewan telah dilakukan pengujian dan diperoleh hasil sebanyak 228 sampel memenuhi persyaratan mutu obat hewan. Delapan sampel lainnya tidak memenuhi syarat pada uji kadar. Kegiatan pengawasan obat hewan oleh pengawas obat hewan pusat, provinsi dan kabupaten/ kota harus terus ditingkatkan guna mencegah terjadinya penyalahgunaan dalam hal pembuatan, penyediaan, penyimpanan, peredaran maupun dalam pemakaian obat hewan yang berdampak pada bahaya resistensi antibiotik. Sehingga perlu adanya penatagunaan antimikroba yang bijak dan bertanggung jawab serta meningkatkan pemahaman, kepedulian dan kesadaran terkait resistensi antimikroba.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Amam. 2022. Sebuah Evaluasi Keberhasilan Usaha Ternak Ayam Broiler Sistem Kemitraan Inti Plasma. *Jurnal Pangan Vol 31 No 3 tahun 2022*.
- Ardiningtyas, Bondan, Syahreni dan Dwi. 2019. Gambaran Penyebab dan Kerugian karena Obat Rusak dan Kedaluarsa di Apotek Wilayah Kota Yogyakarta. *Research Gate*.
- Ayun, A.Q., Faridah, D.N., Yuliana, N.D. dan Andriyanto. 2021. Pengujian Toksisitas Akut LD<sub>50</sub> Infusa Benalu Teh (*Scurrula* sp.) dengan Menggunakan Mencit (*Mus musculus*). *Acta Veterinaria Indonesiana* Vol. 9, No. 1: 53-63, Maret 2021.
- [BPOM] Badan Pengawas Mutu Obat dan Makanan. 2023. 5.1.6. *Kuinolon*. <https://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/51-antibakteri/516-kuinolon>. Akses 21 Agustus 2023.
- [DJPKH] Direktorat jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. 2009. *Farmakope Obat Hewan Indonesia (Farmasetik dan Premiks) Jilid II Edisi 4*. Direktorat jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. Kementerian Pertanian.
- [DJPKH] Direktorat jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. 2021. *Indeks Obat Hewan Indonesia, Edisi XIII*. Asosiasi Obat Hewan Indonesia. Jakarta.
- [DJPKH] Direktorat jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. 2022. *Suplemen Farmakope Obat Hewan Indonesia Sediaan Farmasetik dan Premiks Edisi IV*. Direktorat jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. Kementerian Pertanian.
- Efendi, R., Sudarnika, E., Wibawan, I.W.T., dan Purnawarman, T. 2022. An assessment of knowledge and attitude toward antibiotic misuse by small-scale broiler farmers in Bogor, West Java, Indonesia. *Vet World* 15(3): 707–713.
- Gandjar, I.G dan Rohman, A. 2012. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Kergaravat, S.V., Hernandez, S.R., dan Gagneten, A.M. 2021. Second-, Third- and Fourth-Generation Quinolones : Ecotoxicity Effects on *Daphnia* and *Ceriodaphnia* Species. *Chemosphere* 262 (2021) 127823.
- Kusuma, Y. 2023. Kondisi Industri Obat Hewan. *Majalah Poultry Indonesia Edisi Februari 2023 Volume XVIII*.
- Mansour, O., Isbera, M., Ismail, G. dan Mayya, G. 2018. The Effect of Temperature and Moisture on The Physical and Chemical Stability of Furosamide Tablets (40 MG) Marketed in Syria. *World Journal of Pharmaceutical Research*, Vol.7, Issue 13.
- Millanao, A.R., Mora, A.Y., Villagra, N.A., Bucarey, S.A. dan Hidalgo, A.A. 2021. Biological Effects of Quinolones: A Family of Broad Spectrum Antimicrobial Agents. *Molecules* 26(23):7153.
- [OIE] World Organisation for Animal Health. 2021, *Oie List of Antimicrobial Agents Of Veterinary Importance (June 2021)*. <https://www.woah.org/app/uploads/2021/06/a-oie-list-antimicrobials-june2021.pdf>. Akses 21 Agustus 2023.
- Palupi, M.F., Andesfha, E., Hayati, M., Kartini, D., Nugraha, E., Dan Atikah, N. 2020. Deteksi Gen Resistan Siprofloksasin Qnra, Qnrb, dan Qnrs pada *Escherichia Coli* Multiresistan Kolistin Dan Siprofloksasin. *Penyidikan Penyakit Hewan Rapat Teknis Dan Pertemuan Ilmiah (RATEKPIL) Dan Surveilans Kesehatan Hewan Tahun 2020*. Hal 403-411.
- Peace, N., Olubukola, O dan Moshood, A. 2012. Stability of Reconstituted Amoxicillin Clavulanate Potassium Under Stimulated in Home Storage Conditions. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol.02, Hal: 28-31.

- Pham, T.D.M., Ziora, Z.M., dan Blaskovich, M.A.T. 2019. *Quinolone Antibiotics*. MedChemComm Accepted Manuscript, DOI : 10.10039/C9MD00120D.
- Radji, M. 2010. *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Sari, R.A., Palupi, M.F., Ambarwati, Khomariyah, S., Rusmiati, E., Indrishanty, I., Fanani, F.A., Ariyani, N., Nurhidayah, Indriyana dan Jannah, A.M. 2022. Pengkajian Mutu Antibiotik Golongan (Fluoro)Kuinolon Di Delapan Provinsi Di Indonesia Tahun 2022. *Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan No 31 tahun 2022*.
- Sarkozy, G. 2001. Quinolones : A Class of Antimicrobial Agents. *Vet. Med. – Czech*, 46, (9-10): 257-274.
- Trouchon, T. dan Lefebvre, S. 2016. A Review of Enrofloxacin for Veterinary Medicine. *Open Journal of veterinary Medicine*, 6, 40-58.
- Yuda, P.E.S.K. dan Suena, N.M.D.S. 2016. Pengaruh Suhu Penyimpanan terhadap Kadar Tablet Vitamin C yang Diukur Menggunakan Metode Spektrofotometer UV-VIS. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, Vol. 2 No. 1.