

I. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan data tahun 2014, diperkirakan ada 9,6 juta kasus TB diantaranya 5,4 juta penderita pria; 3,2 juta penderita wanita dan 1,0 juta penderita anak-anak. Pada tahun 2014 ini, daerah Asia Tenggara dan Pasifik Barat tercatat terjadi sekitar 58 % kasus TB dimana di antaranya Indonesia, India dan China merupakan daerah dengan jumlah kasus TB terbanyak dengan persentase masing-masing 10 %, 23 % dan 10 % dari total kasus yang terjadi. Saat ini sekitar 1 juta kasus TB baru terjadi tiap tahunnya di Indonesia, dua kali lebih besar dibandingkan perkiraan sebelumnya (*World Health Organization*, 2015).

Tuberkulosis memerlukan pengobatan tiga sampai lima jenis obat secara simultan tergantung kepada kondisi pasien. Pengobatan yang direkomendasikan saat ini untuk kasus TB baru yang telah resisten terhadap obat adalah pemberian selama enam bulan empat jenis obat anti TB lini pertama yaitu rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan etambutol. Obat anti TB ini dapat diberikan secara tunggal atau dalam bentuk kombinasi dosis tetap (*Fixed Dose Combination* (FDC)). *World Health Organization* (WHO) dan Persatuan Internasional Perlawanan terhadap Penyakit Paru dan Tuberkulosis merekomendasikan penggantian pemberian obat tunggal dengan tablet FDC sebagai pengobatan utama terhadap TB (*World Health Organization*, 1999; 2015).

Dalam sebuah percobaan klinis yang membandingkan penggunaan tablet FDC dengan regimen dari obat yang sama diberikan secara terpisah, memperlihatkan tidak adanya perbedaan dalam hasil pengobatan atau efek

samping. Namun karena FDC mengurangi jumlah pilyang diminum setiap hari pada tahap pengobatan intensif, kenyamanan pasien menjadi meningkat dan potensi kesalahan pengobatan menurun (*TB Care I Organizations*, 2014). Penggunaan tablet anti TB sebagai pengganti pemberian obat tunggal secara bersamaan menimbulkan masalah baru dalam hal penetapan kadar masing-masing konstituen di dalam campuran dalam rangka menjamin kualitas dan keamanan obat.

Beberapa metode penetapan kadar konstituen yang terdapat di dalam tablet FDC campuran empat senyawa (4-FDC) dilakukan menggunakan berbagai cara. Menurut *United States Pharmacopeia* (USP) edisi 36, penetapan kadar konstituen yang terdapat di dalam 4-FDC dilakukan secara dua sistem. Sistem pertama menetapkan kadar secara simultan senyawa rifampisin, isoniazid dan pirazinamid. Sistem kedua menetapkan kadar etambutol dengan cara yang berbeda. Hal ini disebabkan karena etambutol tidak dapat menyerap sinar uv (Sweetman, 2009). Penetapan kadar tersebut menggunakan berbagai alat diantaranya *HPTLC* (Shewiyo, *et al.*, 2012; Rageh, *et al.*, 2015), *LC-MS* (Song, *et al.*, 2007) dan *KCKT/UV* (Jongrungruangchok & Songsak, 2014). Saat ini telah dikembangkan sebuah metode yang cepat dan sederhana untuk penetapan kadar secara simultan ke-empat konstituen di dalam 4-FDC menggunakan Feniletil Isosianat (*Phenylethyl Isocyanate* (PEIC)) sebagai derivator pra-kolom secara *KCKT/UV* fase terbalik (Wang, *et al.*, 2012; Khoiri, *et al.*, 2015).

PEIC merupakan turunan isosianat yang dapat bereaksi dengan gugus amin primer dan sekunder serta gugus hidroksil. Sehingga senyawa ini dapat menderivatisasi etambutol menjadi senyawa turunan yang dapat menyerap sinar

uv (Wang, *et al.*, 2012; Khoiri, *et al.*, 2015). Turunan sianat lain yang juga dapat bereaksi dengan gugus amin primer dan sekunder serta gugus hidroksil dengan harga yang lebih murah adalah Fenil Isotiosianat (*Phenyl Isothiocyanate* (PITC)) (Toyo'oka, 1999).

PITC digunakan pertama kali pada tahun 1949 sebagai *sequencing* peptida oleh Edman (Toyo'oka, 1999). PITC saat ini banyak digunakan sebagai derivator senyawa asam amino dan peptida. Beberapa jurnal yang menggunakan PITC sebagai derivator pra-kolom pada penetapan kadar senyawa obat secara KCKT adalah pada penetapan kadar asam traneksamat di dalam serum (Matsubayashi,*et al.*, 1988) dan penetapan kadar glukosamin di dalam bahan baku, sediaan jadi dan serum (Liang,*et al.*, 1999).

Berdasarkan beberapa hal tersebut, maka dilakukan penelitian untuk mendapatkan metode penetapan kadar ke-empat konstituen dalam tablet 4-FDC anti-TB secara simultan yaitu senyawa rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan etambutol hidroklorida secara KCKT menggunakan PITC sebagai derivator pra-kolom.

