

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Pemakaian obat generik di praktek pribadi masih sangat kurang. Hal ini disebabkan kepercayaan masyarakat dan dokter pada obat generik masih rendah, karena jaminan keamanan dan kualitas yang masih kurang. Walaupun pemerintah telah melakukan berbagai upaya dan sosialisasi untuk meningkatkan kepercayaan tersebut, tapi kenyataan di lapangan tidak terbantahkan bahwa kepercayaan adalah inti dari masalah obat generik dan obat paten ini.

Jenis obat yang beredar saat ini sangat beragam, yaitu obat paten, obat generik bermerek dagang dan generik berlogo, sehingga menjadi pilihan bagi dokter dalam menulis resep. Kepala Badan POM RI melalui peraturan No. HK .00.05.3.1818 tahun 2005 memberikan istilah obat “copy” atau obat kopian pada produk generik bermerek maupun generik berlogo. Penelitian tentang obat paten dan generik selalu menarik untuk dilakukan. Pernyataan sepihak produsen obat-obat generik yang mengaku efek obatnya sama dengan obat original/paten menimbulkan pro dan kontra di tengah masyarakat termasuk pada tenaga kesehatan. Bagi orang awam, diberi obat yang murah barangkali tidak masalah dan bisa menerima, namun kalangan intelektual dan praktisi medik tentu memerlukan bukti yang lebih lengkap.

Penggunaan obat generik masih sangat beragam, di Amerika Serikat sekitar 50% atau lebih dari seluruh peresepan yang ada (Larasanty et al., 2016), pada tahun 1999, 47% peresepan adalah obat generik, 61% pada tahun 2006 dan 69% pada tahun 2008, namun terbanyak adalah di Inggris yang mencapai 83% . (Al-Ameri et al., 2012), dan berbeda sekali dengan di Italia yang hanya sekitar 15% (Colombo et al., 2013), pdahal di Inggris memiliki industri farmasi yang

merupakan salah satu industri terbesar di negara itu, bahkan tahun 2009 dinyatakan no 8 terbesar di dunia.

Data persepsan obat dari Departemen Kesehatan RI pada tahun 2010, menunjukkan persepsan obat generik oleh dokter di rumah sakit pemerintah baru mencapai 66% sedangkan di rumah sakit swasta dan apotek hanya 49%. Selama tahun 2005-2010 pasar obat generik justru turun dari sekitar Rp. 2,52 Trilyun atau 10,2% dari pasar nasional menjadi Rp. 2,37 Trilyun atau menjadi 7,2% dari pasar nasional (Yusuf, 2016).

Penggunaan obat generik sebagai substitusi obat paten juga sudah dikenal luas di negara maju yang ditujukan untuk menekan biaya kesehatan (Takizawa et al., 2015). *World Health Organization* (WHO) dan pembuat regulasi tentang obat lainnya sebenarnya sangat mendukung penggunaan obat generik sejak diketahui bahwa persepsannya menurunkan biaya obat secara signifikan, dengan perkiraan penghematan sekitar 1.07 Trilyun US dollar pada pelayanan kesehatan di Amerika Serikat dari tahun 2002 sampai 2011 (Sun et al., 2016). Persepsan obat generik di Indonesia sudah digalakkan sejak dikeluarkannya Peraturan Menteri Kesehatan No. 085/MENKES/PER/ 1989. Dalam surat keputusan ini, pemerintah mewajibkan rumah sakit dan fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah menyediakan, menuliskan resep dan menggunakan obat generik. (Sukanti dan Dwiyantri, 2011).

Obat oral dalam bentuk tablet, jika diminum akan mengalami fase biofarmasetik sehingga pecah menjadi granul yang mudah diserap. Selanjutnya obat ini akan mengalami fase farmakokinetik yang dikenal dengan Absorpsi Distribusi Metabolisme Eksresi (ADME), namun karena kerja obat terjadi saat dia berikatan dengan reseptornya, maka fase berikutnya yang dikenal dengan fase farmakodinamik adalah fase yang menentukan sama atau berbedanya suatu

obat, baik obat dengan kandungan sama namun nama dagang berbeda maupun obat original produk dengan generiknya. (Dipiro et al., 2014 ; Katzung et al., 2012)

Penelitian tentang obat paten dan generik yang telah dilakukan menunjukkan hasil yang berbeda beda pada proses yang dilalui obat, namun hampir semua penelitian yang telah dilakukan adalah masih pada tingkat biofarmasetik maupun farmakokinetik, dan belum ada yang sampai melihat masalah ini sampai pada tingkat parameter biomedisnya. Penelitian yang telah dilakukan diantaranya oleh Brown yang meneliti tentang alendronate pada terapi osteoporosis untuk obat paten maupun generik tahun 2013, mendapatkan hasil bahwa efektivitas versi generiknya lebih rendah dari patennya. (Brown et al., 2013).

Penelitian lainnya dilakukan oleh Rodriquez et al., (2010) tentang produk generik oxacillin dengan produk patennya ternyata tidak sama pada efek antistafilokokusnya, begitu juga dengan Tacca et al., (2009) yang mendapatkan hal yang sama bahwa produk generik amoksisilin ternyata tidak bioekuivalen dengan produk patennya, bahkan Garg et al., (2016) yang meneliti terjadinya efek samping akut dari asam zolendronate (golongan bisphosphonate) paten dan generiknya menemukan bahwa produk paten obat ini efek samping yang timbul cukup rendah, dengan persentase 35.06% sementara produk generiknya cukup tinggi yaitu 55.88% (Tacca et al, 2009; Rodriquest et al, 2010 ; Garg et al., 2016).

Hasil berbeda didapatkan oleh Diaz et al., (2011) yang melakukan studi perbandingan secara in vitro aktifitas antimikroba vancomycin dengan berbagai merek berbeda yang ada di pasaran, dan hasilnya ternyata tidak terdapat perbedaan yang berarti antara obat paten nya maupun generiknya. Hasil yang sama juga didapatkan oleh Cooper-Dehoff et al., (2013)yang melakukan penelitian pada obat obat generik yang digunakan untuk hipertensi, diantaranya pada golongan beta bloker, diuretik dan antagonis kalsium, begitu juga dengan Zaid et al., (2015) yang

meneliti tentang clopidogrel dan Tjandrawinata et al., (2013) yang meneliti tentang candesartan tablet mereka mendapatkan bahwa obat generik dengan paten yang mereka uji ternyata bioekuivalen.

Kortikosteroid adalah hormon steroid yang dihasilkan dari kortek adrenal. Golongan ini merupakan antiinflamasi potensial dan sering disebut sebagai obat “dewa” karena digunakan sangat luas pada hampir semua kasus inflamasi dan penyakit gangguan imunitas. Berdasarkan aktivitasnya, kortikosteroid digolongkan menjadi golongan glukokortikoid dan mineralkortikoid. Glukokortikoid adalah salah satu obat yang terbanyak diresepkan di seluruh dunia dengan omset sekitar USD 10 Miliar setiap tahunnya. Glukokortikoid telah digunakan luas pada berbagai kasus antiinflamasi dan sebagai immunosupresan. Glukokortikoid memiliki peranan pada metabolisme glukosa, sedangkan mineralkortikoid memiliki aktivitas regulasi elektrolit. (Ikawati, 2015; Ramamoorthy et al., 2016)

Glukokortikoid memiliki peran sangat penting pada sistem homeostatis tubuh yang diperlukan dalam mempertahankan kehidupan (Sawmynaden dan Perretti, 2006). Aksi senyawa glukokortikoid sangat luas karena mempengaruhi dan mengontrol sebagian besar sel dalam tubuh, antara lain : menstimulasi glukoneogenesis, efek katabolisme, dan memiliki efek antiinflamasi. Semua efek tersebut diperantarai oleh ikatan senyawa steroid dengan reseptornya, yaitu reseptor steroid atau reseptor glukokortikoid. Steroid berdifusi ke dalam sel dan berikatan dengan reseptor intraseluler. Komplek hormon – reseptor berikatan dengan *Hormon Response Element* (HRE) spesifik pada DNA, hasilnya adalah perubahan RNA dan sintesis protein (Greenstein et al., 2010; Fang et al., 2011 ; Sukumaran et al., 2012; Ikawati, 2015; Ramamoorthy et al., 2016)

Glukokortikoid yang masuk ke dalam tubuh akan berdifusi ke dalam sel dan ditangkap oleh reseptor glukokortikoid yang terdapat di dalam inti sel. Ikatan ini akan mengakibatkan transkripsi yang terdapat di dalam inti sel. Salah satu protein antiinflamasi yang ditingkatkan sintesisnya oleh kortikosteroid adalah annexin A1, suatu protein yang sudah dikenal luas sebagai molekul target dari glukokortikoid. Penelitian–penelitian terdahulu membuktikan annexin A1 diinduksi oleh glukokortikoid. (Yazid, 2012). Annexin A1 juga dikenal sebagai *Glucocorticoid (GC) induced factor*, bersifat inhibitor fosfolipase A2 (Sena et al., 2015; McArthur et al, 2016), bekerja menghambat pembentukan asam arakidonat, suatu prekursor prostaglandin yang dikenal juga sebagai mediator inflamasi. (Kalinec et al., 2009; Cheuk et al., 2011; Lullmann et al., 2005) sehingga sintesis nya menurun, begitu juga dengan tromboksan dan leukotrin (Sitompul et al., 2011). Kortikosteroid menginduksi ekspresi protein ini yang merupakan salah satu mediator antiinflamasi endogen. (Fowkes et al., 2013; Cardin et al., 2017).

Peningkatan sintesis annexin A1 oleh kortikosteroid ini akan berakibat hambatan sistesis asam arakidonat yang selanjutnya akan menghambat pembentukan mediator, baik yang melalui jalur suklooksigenase maupun lipoksigenase. Mekanisme inilah yang menjelaskan mengapa kortikosteroid memiliki aksi yang lebih luas dan lebih poten dibandingkan dengan obat NSAID yang hanya menghambat jalur siklooksigenase. (Ikawati, 2015)

Metilprednisolon merupakan obat golongan glukokortikoid yang sering digunakan sebagai antiinflamasi saat ini. Seperti golongan kortikosteroid lainnya obat ini juga bisa digunakan untuk alergi, gangguan sistim imun, penyakit lupus dan gangguan karena inflamasi lainnya. (Widaningrum et al., 2014). Metilprednisolon saat ini dianggap sebagai obat dengan indikasi yang sangat luas bahkan WHO dalam release terbarunya pada April 2015 menempatkan metilprednisolon termasuk obat yang paling efektif dan paling aman yang dibutuhkan pada

sarana kesehatan (WHO, 2015). Metilprednisolon merupakan kortikosteroid oral yang paling banyak di resepkan saat ini, obat ini juga tertera dalam Daftar Obat Essensial Nasional (DOEN) yang merupakan obat yang diajarkan untuk diresepkan di seluruh sarana kesehatan di Indonesia sesuai Kepmenkes No. HK.02.02/Menkes/320/2015 (Kemenkes, 2015).

Penelitian tentang farmakokinetik metilprednisolon telah dilakukan oleh beberapa peneliti, misalnya Siddiraju et al., (2016) yang melakukan penelitian pada 6 orang sukarelawan sehat laki-laki di India bagian selatan mendapatkan bahwa $t_{1/2}$ metilprednisolon adalah $(3,68 \pm 0,49 \text{ jam})$, konsentrasi maksimum plasma (C_{max}) adalah $(411 \pm 44.2 \text{ ng/ml})$ dengan t_{max} pada $2,39 \pm 0.74 \text{ jam}$ dan *Area Under Curve* (AUC) adalah $2644 \pm 464 \text{ ng h/ml}$. Penelitian tentang farmakokinetik metilprednisolon juga dilakukan oleh Al-habet et al., (1989) pada 5 sukarelawan sehat yang mendapatkan bahwa bioavailabilitas tablet metilprednisolon adalah 0.82 ± 0.11 , sedangkan Varis et al., (2000) yang melakukan penelitian pada 10 sukarelawan sehat mendapatkan hasil bahwa jus anggur dapat meningkatkan AUC dan $t_{1/2}$ metilprednisolon.

Penelitian tentang bioekivalensi metilprednisolon pernah dilakukan oleh *Centre for drugs evaluation and research* yang dipublikasikan pada laman *acesdatafda*. Mereka meneliti tentang perbedaan farmakokinetik metilprednisolon paten dan generik mendapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan signifikan antara metilprednisolon paten dibandingkan dengan generiknya terutama pada AUC dan C_{max} . (Bioequivalency Review, 1996)

Medrol adalah produk paten atau innovator dari metilprednisolon produksi Pfizer yang dipasarkan di Indonesia untuk tablet dengan dosis 4 mg dijual dengan harga rata-rata Rp.4.000, berbeda jauh dengan produk generiknya yang hanya dijual rata-rata sekitar Rp. 400, dengan harga produk generik bermerek nya seperti M 4 mg produksi PT. B dijual di apotek rata-rata Rp. 2.000 saja.

Perbedaan harga yang jauh sekali untuk sediaan obat paten dengan generik metilprednisolon di atas yang sampai 10x lipat, tentu saja membuat kekhawatiran sebagian pemakai maupun penulis resep tentang efek obat ini, walaupun penelitian-penelitian yang membandingkan bioavailabilitas/ fase farmakokinetik obat generik dan obat paten sangat banyak dilakukan dan sebagian besar hasilnya adalah sama, namun penelitian pada tingkat kerja obat/ farmakodinamik hampir tidak pernah dilakukan. Berdasarkan hal tersebut di atas, maka penelitian ini akan meneliti efek pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo terhadap kadar annexin A1 dalam serum.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan C_{max} dari kadar serum annexin A1 antara pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo pada kelinci percobaan?
2. Apakah ada perbedaan T_{max} dari kadar serum annexin A1 antara pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo pada kelinci percobaan?
3. Apakah ada perbedaan AUC dari kadar serum annexin A1 antara pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo pada kelinci percobaan?
4. Apakah ada pengaruh pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo terhadap kadar annexin A1 dalam serum?

5. Diantara ketiga jenis obat tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo manakah yang memiliki efek paling baik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Mengkaji efek pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo terhadap kadar annexin A1 dalam serum.

1.3.2 Khusus

1. Mengkaji perbedaan C_{max} dari kadar serum annexin A1 antara pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo pada kelinci percobaan.
2. Mengkaji perbedaan T_{max} dari kadar serum annexin A1 antara pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo pada kelinci percobaan.
3. Mengkaji perbedaan AUC dari kadar serum annexin A1 antara pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo pada kelinci percobaan.
4. Mengkaji pengaruh pemberian tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo terhadap kadar annexin A1 dalam serum.
5. Mengkaji diantara ketiga jenis obat tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo manakah yang memiliki efek paling baik.

1.4. Manfaat Penelitian

Bila penelitian ini berhasil dapat memberikan kontribusi terhadap :

1. Ilmu Pengetahuan

Memberikan informasi mengenai efek pemberian ketiga macam merek tablet metilprednisolon yang ada sehingga dapat memecahkan kontroversi yang ada

2. Tenaga Kesehatan

Memberikan informasi kepada pelayan kesehatan, mengenai efek ketiga merek tablet metilprednisolon, sehingga pelayan kesehatan akan mempunyai pilihan dalam memberikan obat metilprednisolon.

3. Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang sama atau berbedanya efek tablet metilprednisolon paten, generik bermerek dagang dan generik berlogo.

