



KEMENTERIAN PERTANIAN

ISSN : 0852-9612

# BULETIN PENGUJIAN MUTU OBAT HEWAN

No : 28 Tahun 2019



**BALAI BESAR PENGUJIAN MUTU DAN SERTIFIKASI OBAT HEWAN  
DIREKTORAT JENDERAL PETERNAKAN DAN KESEHATAN HEWAN  
KEMENTERIAN PERTANIAN  
2019**

ISSN : 0852-9612

# **BULETIN PENGUJIAN MUTU OBAT HEWAN**

**Nomor : 28, Tahun 2019**

**Diterbitkan oleh :**

Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan  
Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan  
Kementerian Pertanian

**Alamat :**

Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan  
Jl. Pembangunan, Gunungsindur, Bogor - 16340  
Telepon : 021.7560489, 75871676  
Fax : 021.7560466  
E-mail : [bbpmsoh@pertanian.go.id](mailto:bbpmsoh@pertanian.go.id)  
Website : [bbpmsoh.ditjenpkh.pertanian.go.id](http://bbpmsoh.ditjenpkh.pertanian.go.id)

**Dewan Redaksi**

<b>Penanggung Jawab</b>	: drh. Sri Mukartini, M.App.Sc
<b>Pimpinan Redaksi</b>	: drh. Emilia, M.Si
<b>Wakil Pimpinan Redaksi</b>	: Muhammad Zahid, S.Si.,Apt.,M.Sc.
<b>Editor</b>	: drh. Lilis Sri Astuti
<b>Editor</b>	: Dr. drh. Ketut Karuni N. Natih, M.Si.
<b>Editor</b>	: drh. Istiyarningsih
<b>Desain Grafis</b>	: Wahyudin, S.Kom

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT, atas terbitnya Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan No. 28 Tahun 2019. Dunia kesehatan hewan, khususnya obat hewan berkembang sangat cepat dan dinamis. Oleh karena itu BBPMSOH dituntut untuk sigap dalam mengantisipasi perkembangan teknologi, tanggap dalam perkembangan kondisi peternakan dan kesehatan hewan nasional, berperan aktif dalam pemberdayaan sumber daya nasional khususnya dalam bidang obat hewan agar mampu mewujudkan sasaran pembangunan peternakan dan kesehatan hewan.

Buletin edisi kali ini kami hadirkan artikel ilmiah antara lain tinjauan hasil pengujian mutu hormon reproduksi, resistansi *Escherichia Coli* akibat pemberian kolistin sulfat, pengaruh pemberian kolistin sulfat terhadap penambahan berat badan broiler, homogenitas dan stabilitas sampel uji profisiensi enrofloksasin serbuk. Semua terkait dengan tugas dan fungsi BBPMSOH dalam melakukan pengujian, pengkajian mutu obat hewan dan pengembangan metode analisis. Kami berharap dengan terbitnya buletin ini dapat memberikan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya yang terkait dengan pengujian mutu obat hewan.

Semoga Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan ini dapat terus berkreasi untuk menerbitkan artikel - artikel ilmiah yang lebih informatif dan dapat memajukan dunia kesehatan hewan pada umumnya dan bidang obat hewan khususnya. Kami mengharapkan kritik dan saran yang membangun bagi penyempurnaan Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan edisi berikutnya.

Bogor, Desember 2019

Pimpinan Redaksi

## KATA SAMBUTAN

BBPMSOH merupakan satu-satunya Unit Pelaksana Teknis di bawah Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan yang mempunyai tupoksi melakukan pengujian terhadap mutu dan sertifikasi obat hewan di Indonesia. Oleh sebab itu, BBPMSOH mempunyai peranan yang sangat penting dalam era globalisasi untuk menjamin mutu produk obat hewan baik produksi dalam maupun luar negeri. Hal ini agar obat hewan yang beredar terjamin mutunya sehingga tidak merugikan konsumen atau masyarakat umum.

Seiring berjalannya waktu, BBPMSOH semakin berkembang dan mendapatkan kepercayaan sebagai pelaksana SNI ISO/IEC 17025:2017 dari Komite Akreditasi Nasional sebagai laboratorium pengujian terakreditasi (LP-589-IDN) pada tahun 2012, dan hingga tahun 2015 BBPMSOH telah diakreditasi sebanyak 53 produk dengan 122 ruang lingkup pengujian. Sejak tahun 2002, hingga saat ini BBPMSOH juga telah mendapatkan akreditasi ASEAN sebanyak empat kali sebagai laboratorium pengujian vaksin sesuai dengan *Manual of ASEAN Accreditation Criteria for Animal Vaccine Testing Laboratories*. Selain di bidang teknis, BBPMSOH juga telah mendapatkan sertifikasi ISO 9001:2015 sejak tahun 2012.

Karya nyata BBPMSOH dalam bidang peternakan dan kesehatan hewan antara lain diwujudkan melalui pengkajian dan pemantauan berbagai obat hewan yang beredar di lapangan maupun pengembangan metoda analisis. Oleh karena itu Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan hadir sebagai sarana penyebarluasan informasi yang sangat berguna bagi dunia kesehatan hewan. Tentunya karya ilmiah ini memberikan arti penting dalam perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan hewan, khususnya di bidang obat hewan agar mendukung target nasional Kementerian Pertanian.

Bogor, Desember 2019

Kepala Balai Besar,

**drh. Sri Mukartini, M.App.Sc**  
**NIP. 19590513 198603 1 013**

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
KATA SAMBUTAN .....	ii
DAFTAR ISI .....	iii
1. Resistansi <i>Escherichia Coli</i> Akibat Pemberian Kolistin Sulfat Secara <i>In Vitro</i> .....	1
<i>Maria Fatima Palupi, I Wayan T. Wibawan, Hera Maheshwari, Huda S. Darusman, Etih Sudarnika</i>	
2. Tinjauan Hasil Pengujian Mutu Hormon Reproduksi di Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan Tahun 2015 - 2018.....	6
<i>Ambarwati ,Rosana Anita Sari, dan Maria Fatima Palupi</i>	
3. Pengaruh Pemberian Kolistin Sulfat Terhadap Penambahan Berat Badan Broiler .....	12
<i>Maria Fatima Palupi, Hera Maheshwari, Huda S. Darusman, Etih Sudarnika, I Wayan T. Wibawan, Neneng Atikah</i>	
4. Homogenitas Dan Stabilitas Sampel Uji Profisiensi Obat Hewan Enrofloksasin Serbuk.....	18
<i>Rosana Anita Sari , Ambarwati dan Maria Fatima Palupi</i>	

## RESISTANSI *ESCHERICHIA COLI* AKIBAT PEMBERIAN KOLISTIN SULFAT SECARA *IN VITRO*

**Maria Fatima Palupi<sup>1</sup>, I Wayan T. Wibawan<sup>3</sup>, Hera Maheshwari<sup>2</sup>, Huda S. Darusman<sup>2,4</sup>, Etih Sudarnika<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Kementerian Pertanian Republik Indonesia, Jl. Raya Pembangunan Gunungsindur, Bogor, Jawa Barat 16340

<sup>2</sup>Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan, IPB University

<sup>3</sup>Departemen Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan IPB University, Jalan Agatis, Kampus IPB Dramaga, Bogor, Jawa Barat, Indonesia 16680

<sup>4</sup>Pusat Studi Satwa Primata, IPB University, Jalan Lodaya II, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

### ABSTRAK

Pemberian antimikrob dengan dosis dibawah konsentrasi hambat minimum ditengarai sebagai pemacu terjadinya resistansi pada mikrob. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme resistansi pada *Escherichia coli* yang dipapar dengan kolistin sulfat secara *in vitro*. Isolat yang digunakan adalah *Escherichia coli* NIHJ dalam waktu dan *E. coli* ATCC 25922 dipapar dengan kolistin sulfat dibawah konsentrasi hambat minimalnya. Dalam waktu 4 hari, konsentrasi hambat minimum *E. coli* meningkat dari 1,3 ug/mL menjadi > 2 ug/mL atau menjadi resistan. *Escherichia coli* ATCC 25922 dalam dua hari setelah terpapar kolistin sulfat dibawah nilai mICnya menjadi resistan. Hal ini menunjukkan adanya mekanisme resistansi akibat mutasi yang dipacu oleh pemberian kolistin sulfat dibawah nilai MIC.

**Kata kunci:** resistansi, mutasi, colistin, *Escherichia coli*

### ABSTRACT

The administration of antimicrobials at doses below the minimum inhibitory concentration (MIC) is suspected to be a trigger for the occurrence of resistance to microbes. This study aims to determine the mechanism of resistance in *Escherichia coli* exposed to colistin sulfate *in vitro*. The isolates used were *Escherichia coli* NIHJ in time and *E. coli* ATCC 25922 exposed to colistin sulfate under its MIC value. Within 4 days, the minimum inhibitory concentration of *E. coli* increased from 1,3 ug/mL to > 2 ug/mL or became resistant. *Escherichia coli* ATCC 25922 within two days after exposure to colistin sulfate below the MIC value becomes resistant. This shows the existence of resistance mechanisms due to mutations that are triggered by the administration of colistin sulfate under MIC values.

**Keywords:** resistance, mutation, colistin, *Escherichia coli*

## PENDAHULUAN

Resistensi antimikrob merupakan kemampuan mikrob untuk hidup meskipun terdapat agen atau suatu bahan yang secara spesifik digunakan untuk membunuh mikrob tersebut. Resistansi antimikrob merupakan suatu hasil dari mekanisme mikrob untuk mengurangi atau menghilangkan efektifitas suatu obat, bahan kimia, atau bahan yang lain yang berfungsi untuk menyembuhkan atau mencegah infeksi yang disebabkan oleh mikroba tersebut<sup>(12)</sup>.

Mekanisme resistansi antimikrob secara garis besar dibagi dua yaitu mekanisme *intrinsic/ innate* dan perolehan<sup>(1)</sup>. Mekanisme *intrinsic/ innate* antara lain (1) bakteri mampu memproduksi enzim-enzim yang mampu menghancurkan agen antimikrob sebelum mencapai target atau memodifikasi obat sehingga tidak lagi dikenali oleh target, (2) dinding bakteri menjadi *impermeable* terhadap agen antimikrob, (3) posisi target diubah melalui mutasi sehingga tidak lagi bisa berikatan dengan agen antimikrob, (4) bakteri melakukan *efflux pump* sehingga mengeluarkan agen antimikrob dari dalam sel sebelum agen tersebut mencapai target, dan (5) jalur metabolisme spesifik pada bakteri secara genetik diubah sehingga agen antibiotika tidak dapat menimbulkan efek yang diharapkan.

Mekanisme resistansi melalui perolehan/*acquire* antara lain dengan cara mutasi, konjugasi, transformasi, transduksi, dan transposisi<sup>(1)</sup>. Mutasi dapat terjadi adanya kromosom resistan terjadi akibat mutasi spontan pada lokus yang mengatur kepekaan pada antimikrob yang diberikan. Mutasi spontan terjadi saat diberikan antimikrob dengan frekuensi rendah, hingga saat bakteri terpapar dengan antimikrob tersebut, maka bakteri yang mutan akan bertahan. bakteri yang bertahan akan berkembang biak. Mutasi spontan juga dapat terjadi di plasmid.

Bakteri sering kali mengandung elemen *genetic extra chromosomal* atau plasmid yang membawa gen resistan. Saat dua sel bakteri

sangat berdekatan, mereka akan membentuk struktur seperti jembatan/pilus antar keduanya. Pilus ini menghubungkan mereka dan terjadi *copy plasmid*, yang berpindah dari satu sel ke lainnya. Mekanisme ini disebut sebagai konjugasi. Adapun mekanisme transformasi terjadi dengan cara bakteri memasukkan *naked fragment DNA* yang membawa gen resistan. Fragmen-fragmen DNA dibawa masuk ke sel melalui proses yang disebut transformasi. Fragmen DNA menyesuaikan ke kromosom sel bakteri hospes melalui rekombinan dan menyebabkan sel menjadi resistan.

Mekanisme transduksi melalui saat *bacteriophage* bermultiplikasi dalam sitoplasma bakteri, fragmen DNA dari plasmid atau kromosom dapat masuk ke *coat* virus dan masuk ke sel hospes lainnya. Jika fragmen tersebut mengandung gen resistan, maka hospes selanjutnya dapat menjadi resistan. Adapun mekanisme transposisi melalui transposon atau *sequence* bergerak/ *mobile* yang memiliki kemampuan berpindah dari area kromosom dan plasmid satu ke area yang lain.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui mekanisme resistansi *Escherichia coli* akibat pemaparan kolistin sulfat. Kolistin sulfat merupakan obat yang sangat penting bagi manusia karena polimiksin bisa menjadi satu-satunya terapi yang tersedia untuk beberapa infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram negatif, misalnya infeksi yang berkenaan dengan *multidrug-resistant Acinetobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* *multidrug-resistant* carbapenemase<sup>(3, 4, 6, 11)</sup>.

## MATERI DAN METODE

*Escherichia coli* NIHJ dan *E. coli* ATCC 25922 digunakan untuk mengetahui pengaruh pemberian kolistin sulfat secara *in vitro*. Nilai konsentrasi hambat minimal (KHM) awal *E. coli* NIHJ dan *E. coli* ATCC 25922 ditentukan dengan menggunakan uji kepekaan dengan metode *agar dilution*. Media yang digunakan adalah *Mueller-Hinton agar* (MHA, DB/Difco-

FRA) yang mengandung konsentrasi kolistin sulfat dari 0.1 µg/mL hingga 2 µg/mL. Setelah diketahui nilai KHM, *E. coli* ATCC 25922 dan *E. coli* NIHJ ditanam pada media MHA yang mengandung kolistin sulfat dengan konsentrasi terakhir di mana *E. coli* tersebut dapat tumbuh dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 18-24 jam. *Escherichia coli* NIHJ dan *E. coli* ATCC 25922 yang tumbuh kemudian diuji kepekaannya terhadap kolistin sulfat dengan menggunakan metode *agar dilution*<sup>(2)</sup>. Prosedur ini diulang terus hingga didapatkan nilai KHM > 2 µg/mL. Penelitian ini dilaksanakan di unit Farmasetik dan Premiks, Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan (BBPMSOH).

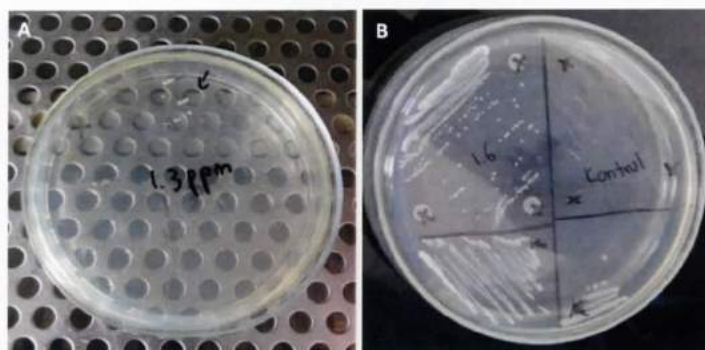
### HASIL DAN PEMBAHASAN

*Escherichia coli* NIHJ merupakan *E. coli* standar yang digunakan untuk uji potensi kolistin di BBPMSOH. Adapun *E. coli* ATCC 25922 merupakan *E. coli* standar atau kontrol negatif pada uji kepekaan *Enterobacteriaceae* terhadap antimikrob<sup>(2)</sup>.

Berdasarkan hasil uji, didapatkan nilai KHM kolistin sulfat *E. coli* NIHJ awal adalah 1.3 µg/mL. Isolat *E. coli* NIHJ yang tumbuh pada MHA dengan konsentrasi kolistin sulfat 1.2 µg/mL kemudian ditanam pada MHA dengan konsentrasi kolistin sulfat 1.3 µg/mL dengan menggunakan metode *agar dilution*, dan setelah diinkubasi semalam ternyata terdapat pertumbuhan sebagaimana Gambar 1A.

Isolat yang mampu tumbuh tersebut kemudian ditanam pada media MHA dengan konsentrasi kolistin sulfat 1,4 µg/mL, 1,5 µg/mL, dan 1,6 µg/mL. Setelah diinkubasi didapatkan isolat yang mampu tumbuh pada konsentrasi kolistin sulfat 1,4 µg/mL dan 1,5 µg/mL. Akan tetapi, tidak ada pertumbuhan pada MHA dengan konsentrasi kolistin sulfat 1,6 µg/mL atau terjadi peningkatan kemampuan KHM menjadi 1,6 µg/mL. Selanjutnya, koloni yang tumbuh di MHA yang mengandung kolistin sulfat 1,5 µg/mL ditanam dalam MHA dengan konsentrasi kolistin sulfat 1,6 µg/mL, 1,7 µg/mL, 1,8 µg/mL, 1,9 µg/mL, dan 2 µg/mL. Setelah diinkubasi selama 24 jam, didapatkan bahwa terdapat pertumbuhan *E. coli* NIHJ pada media MHA dengan konsentrasi 2 µg/mL (Gambar 1B).

Pada saat dilakukan uji kepekaan, didapatkan bahwa *E. coli* NIHJ yang ditanam terakhir pada MHA yang mengandung 1,5 µg/mL memiliki KHM > 2 µg/mL. Hal ini menunjukkan bahwa paparan terus-menerus *E. coli* dengan kolistin sulfat dengan dosis di bawah nilai KHM dapat memunculkan *E. coli* yang resistan terhadap kolistin sulfat. Pada penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan kemampuan KHM dari *E. coli* NIHJ dari awalnya 1,3 µg/mL, kemudian meningkat menjadi 1,6 µg/mL, dan setelah dipapar dengan terus menerus secara bertingkat dengan konsentrasi dibawah KHM maka dalam waktu empat hari untuk mendapatkan koloni *E. coli* NIHJ yang menjadi resistan terhadap kolistin sulfat.



Gambar 1 Pemaparan kolistin sulfat pada *Escherichia coli* NIHJ. (A) *Escherichia coli* NIHJ yang tumbuh di MHA dengan konsentrasi kolistin sulfat 1,3 µg/mL. (B) *Escherichia coli* NIHJ yang sudah mampu tumbuh di MHA dengan konsentrasi kolistin sulfat 2 µg/mL.



Pada uji resistansi kolistin sulfat dengan menggunakan *E. coli* ATCC 25922, didapatkan nilai KHM awal adalah 0,6 µg/mL. Isolat yang tumbuh di media MHA dengan kandungan kolistin 0,5 µg/mL atau memiliki KHM 0,6 µg/mL kemudian ditanam pada MHA yang mengandung kolistin sulfat 0,5 µg/mL, 0,6 µg/mL, 0,7 µg/mL, 0,8 µg/mL, 9 µg/mL dan 1 µg/mL. Ternyata isolat berhasil tumbuh pada MHA yang mengandung kolistin sulfat 1 µg/mL. Isolat yang terpapar kolistin sulfat 0,5 µg/mL dan 1 µg/mL kemudian diuji kepekaannya dengan menggunakan kontrol *E. coli* ATCC 25922 awal. Pada saat diuji tiga kali, *E. coli* ATCC 25922 yang terpapar kolistin sulfat 0,5 µg/mL menunjukkan dua isolat resistan dengan nilai KHM 4 µg/mL. Adapun *E. coli* ATCC 25922 yang terpapar dengan kolistin sulfat 1 µg/mL menunjukkan semuanya resistan, dua isolat memiliki nilai KHM 4 µg/mL dan satu isolat memiliki KHM 8 µg/mL.

Sebagaimana *E. coli* NIHJ, pada penelitian dengan menggunakan *E. coli* ATCC 25922 juga menunjukkan bahwa paparan kolistin sulfat konsentrasi di bawah nilai KHM akan menyebabkan bakteri bermutasi dengan meningkatkan kemampuannya bertahan terhadap kolistin sulfat. Pada saat nilai KHM selanjutnya berada di atas nilai KHM awal dan di bawah nilai konsentrasi *mutant prevention concentration*, maka bisa muncul isolat yang resistan yang disebut mutasi *single step* (7,9). Penelitian *in vitro* dengan menggunakan *E. coli* NIHJ dan *E. coli* ATCC 25922 menunjukkan hal tersebut.

Salah satu mekanisme resistansi bakteri terhadap kolistin adalah disebabkan oleh perubahan di membran karena mutasi bakteri yang secara teori tidak bisa melalui *mobile genetic element* (6,8). Resistansi polimiksin dimediasi oleh mutasi pada *regions* yang spesifik, yaitu *pmrA/B* dan *phoP/Q* (10). Resistansi juga berhubungan dengan perubahan struktur lipopolisakarida (*system ParR-ParS*) pada sitosol dan periplasmik membran sel yang merupakan hasil adaptasi dari resistansi akibat pemberian konsentrasi kolistin di bawah nilai KHM (5).

Hasil penelitian ini membuktikan adanya mutasi atas kemampuan *E. coli* NIHJ dan *E. coli* ATCC 25922 yang tadinya tidak resistan terhadap kolistin bisa menjadi resistan terhadap kolistin akibat paparan terus menerus kolistin sulfat dibawah nilai KHM. Sifat kolistin yang tidak mudah diserap disaluran pencernaan, sangat memungkinkan terjadi kontak langsung antara kolistin dan *E. coli* komensal di saluran pencernaan. Oleh sebab itu, penggunaan kolistin sulfat yang lama dengan konsentrasi rendah dapat memacu mutasi dari bakteri untuk meningkatkan nilai KHMnya. Peningkatan nilai KHM disertai paparan kolistin dibawah nilai KHM dapat meningkatkan nilai KHM hingga menjadi resistan. Mengingat posisi kolistin yang sejak tahun 2017 dimasukkan dalam daftar *Critically High Important Antimicrobials for Human*, maka penggunaan kolistin yang bijak dan tepat untuk hewan produksi sangat diperlukan.

## KESIMPULAN

Paparan kolistin sulfat di bawah nilai KHM secara terus-menerus dan bertingkat dapat memacu mutasi *E. coli* menjadi resistan terhadap kolistin sulfat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cavalieri SJ, Harbeck R, McCarter YS, Ortez JH, Rankin ID, Sautter RL, Sharp SE, Spiegel CA. 2005. Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. American Society for Microbiology
2. Clinical Laboratory Standards Institute [CLSI]. 2016. M100S: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 26<sup>th</sup> Ed. CLSI. USA
3. Collinon P, Powers JH, Chiller TM, Aidara-Kane A, and Aarestrup FM. 2009. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: a critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Food Safety CID* 2009:49 (1 July): 132-141
4. Falagas ME, Kasiakou SK. 2005. Colistin the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram negative bacterial infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1333-41. [Internet] [Diunduh pada 2 September 2016) Terdapat dalam <http://dx.doi.org/10.1086/429323>
5. Fernández L, Gooderham WJ, Bains M, McPhee JB, Wiegand I, Hancock RE. 2010. Adaptive resistance to the "last hope" antibiotics polymyxin B and colistin in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by the novel two-component regulatory system ParR-ParS. *Antimicrob Agents Chemother*. 54(8):3372-82. doi: 10.1128/AAC.00242-10.
6. European Medicine Agency [EMA]. 2013. Use of colistin products in animals within the european union: development of resistance and possible impact on human and animal health. 7 Westferry Circus Canary Wharf London E14 4HB United Kingdom. [Internet] [Diunduh tanggal 24 Februari 2016]. Terdapat dalam [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf)
7. Gebru E, Choi MJ, Lee SJ, Damte D, Park SC. 2011. Mutant prevention concentration and mechanism of resistance in clinical isolat and enrofloxacin/ marbofloxacin-selected mutants of *Escherichia coli* of canine origin. *J Med Microbiol*. 60(Pt10):1512-1522. doi:10.1099/JMM.0.028654-0
8. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. 2006. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. (6):589-601
9. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. 2005. Standardization of pharmacokinetic/ pharmacodinamis (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother*. 55:601-607. doi. org/10.1093/jac/dki079
10. Moskowitz, S.M., M.K. Brannon, N. Dasgupta, M. Pier, N. Sgambati, A.K. Miller, S.E. Selgrade, S.I. Miller, M. Denton, S.P. Conway, H.K. Johansen, d N. Hoiby. 2012. PmrB mutations promote polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from colistin-treated cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 56:1019-1030.
11. Nordmann P, Naas T, Poirel L. 2011. Global Spread of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg. Infect. Dis*. 2011; 17:1791-8. [Internet] [Diunduh pada 2 September 2016) Terdapat dalam <http://www.cdc.gov/eid>
12. World Bank Group (WBG). 2016. Discussion draft: drug resistant infections a threat to our economic future. International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank. 1818 H Street NW, Washington, DC 20433

## 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-BBPMSOH. 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 testosteron 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-BBPMSOH 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 F<sub>2α</sub>. 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>(4)</sup>.

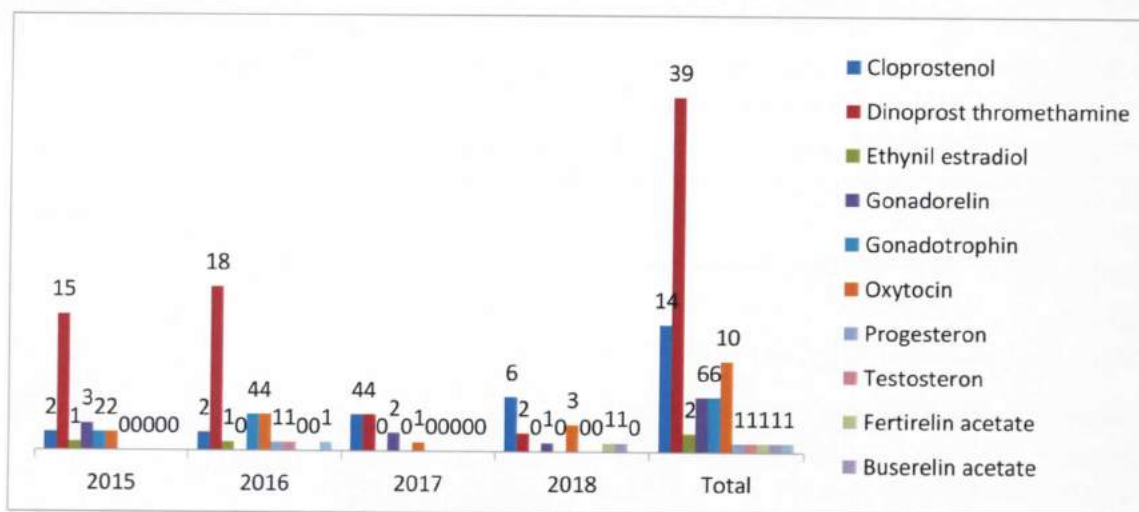
Cloprostenol merupakan *racemic* analog sintetik dari hormon prostaglandin F<sub>2α</sub> yang umumnya terdiri dari campuran *enantiomer R-cloprostenol* dan *S-cloprostenol* yang diperoleh melalui sintesa kimia<sup>(3)</sup>. Cloprostenol bekerja sebagai agen aktif luteolisis yang menyebabkan regresi 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 izin 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>1</b>	<b>30</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>1</b>
	<b>(96%)</b>	<b>(4%)</b>	<b>(94%)</b>	<b>(6%)</b>	<b>(91%)</b>	<b>(9%)</b>	<b>(93%)</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/mrl-report/cloprostenol-r-cloprostenol-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-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/mrl-report/dinoprost-tromethamine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-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.



## PENGARUH PEMBERIAN KOLISTIN SULFAT TERHADAP PENAMBAHAN BERAT BADAN BROILER

**Maria Fatima Palupi<sup>1</sup>, Hera Maheshwari<sup>2</sup>, Huda S. Darusman<sup>2,4</sup>, Etih Sudarnika<sup>3</sup>, I Wayan T. Wibawan<sup>3</sup>, Neneng Atikah<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Kementerian Pertanian Republik Indonesia, Jl. Raya Pembangunan Gunungsindur, Bogor, Jawa Barat 16340

<sup>2</sup>Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan, IPB University

<sup>3</sup>Departemen Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan IPB University, Jalan Agatis, Kampus IPB Dramaga, Bogor, Jawa Barat, Indonesia 16680

<sup>4</sup>Pusat Studi Satwa Primata, IPB University, Jalan Lodaya II, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

### ABSTRAK

Kolistin merupakan antimikrob pilihan terakhir yang ada yang digunakan sebagai pengobatan infeksi akibat bakteri gram negatif multiresistan di manusia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penambahan berat badan akibat penggunaan kolistin sulfat dengan dosis pemacu pertumbuhan dan terapi. Lima puluh empat ekor ayam broiler strain Cobb umur satu hari dibagi menjadi 3 kelompok yang masing-masing terdiri dari 18 ekor dan dipelihara selama 40 hari. Kelompok pertama adalah kontrol, kelompok perlakuan pertama diberi kolistin sulfat dosis 5 µg/g pakan selama 40 hari, dan perlakuan kedua diberikan kolistin sulfat 80.000 IU/kg BB selama 3 hari pertama. Tiap ayam ditimbang pada saat umur satu hari dan tiap 10 hari hingga umur 40 hari. Analisa statistik pengaruh dosis terhadap berat badan dilakukan dengan menggunakan uji *one-way* ANOVA ( $\alpha = 0.05$ ). Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan hingga umur 40 hari tidak ada perbedaan signifikan penambahan berat badan dari semua kelompok. Hasil ini menunjukkan perlunya penurunan penggunaan kolistin sulfat di hewan produksi dan dengan manajemen biosekuriti kandang yang baik penggunaan dosis penambahan pertumbuhan tidak memberikan pengaruh terhadap penambahan berat badan.

**Kata kunci:** Colistin, penambahan berat badan, pemacu pertumbuhan

### ABSTRACT

*Colistin is known as a last-resort antimicrobial for dealing infections by multidrug resistance gram negative bacteria in human. The purposes of this study are to measure the weight gain due to the usage of colistin sulfate as a growth promoter and therapeutic dosage. In this study, 54 one day old broilers strain Cobb divided into three groups that consist of 18 chicks per group and raised up to 40 days old. The first group was used as a control. The first treatment group was given colistin sulfate 5 µg/g feed for 40 days and broilers in the second treatment group were given 80000 IU/kg body weight for first three days. Each chicken is weighted at age one day old and every 10 days until age 40 days old. Using one-way test ANOVA ( $\alpha = 0.05$ ), at age 40 days old there are no significant differences in body weight gain from all groups. These results showed the necessity of limited usage of colistin sulfate in food animal and with good biosecurity the using of growth promoter dosage did not gain weight.*

**Keywords:** Colistin, gain weight, growth promoter

## PENDAHULUAN

Antimikrob memegang peranan penting dalam pemeliharaan hewan produksi. Penggunaan antimikrob pada hewan produksi antara lain untuk terapi, pencegahan penyakit, dan sebagai pemacu pertumbuhan<sup>(15)</sup>. Pada tahun 2030, lima negara yang diperkirakan mengalami peningkatan persentase penggunaan antimikrob terbesar adalah Myanmar (205%), Indonesia (202%), Nigeria (163%), Peru (160%), dan Vietnam (157%)<sup>(14)</sup>.

Penggunaan antimikrob untuk hewan produksi di Indonesia tiap tahunnya meningkat. Hal ini sejalan dengan peningkatan jumlah populasi hewan produksi di Indonesia. Sebagai contoh, jumlah broiler pada tahun 2016 adalah 1 632 567 839 ekor atau meningkat 6,82% dari tahun 2015. Jumlah populasi broiler pada tahun 2017 mencapai 1 698 368 741<sup>(5)</sup>. Peningkatan antimikrob juga ditandai dengan peningkatan jumlah sediaan obat hewan yang mengandung antimikrob, khususnya antibakteri, yang didaftarkan di Kementerian Pertanian Republik Indonesia. Pada tahun 2014, terdapat 572 nama dagang sediaan antibakteri yang terdaftar dan pada tahun 2016 meningkat menjadi 606 nama dagang<sup>(4)</sup>.

Penggunaan antimikrob, khususnya antibiotik, sebagai pemacu pertumbuhan telah dilarang oleh berbagai negara. Hal ini berkenaan dengan meningkatnya kasus resistansi pada bakteri. Penggunaan antimikrob sebagai pemacu pertumbuhan sempat menimbulkan perdebatan yang cukup rumit. Sekitar 51% negara-negara di dunia telah melarang penggunaan antimikrob sebagai pemacu pertumbuhan, sedangkan 19% melarang secara parsial, dan 30% tidak melarang<sup>(8)</sup>. Pada saat antimikrob dilarang digunakan sebagai pemacu pertumbuhan di Uni Eropa pada tahun 2006, awalnya menunjukkan peningkatan penggunaan antimikrob untuk pengobatan ternak, akan tetapi sejalan dengan waktu dan peningkatan sistem peternakan pada sebagian besar anggota Uni Eropa menunjukkan bahwa penurunan penggunaan antimikrob tidak memberikan pengaruh yang

signifikan terhadap produktifitas ternak<sup>(11)</sup>. Akan tetapi pada peternakan di negara-negara berkembang, diperkirakan pembatasan penggunaan antibiotik pada hewan akan memberikan dampak yang lebih parah jika dibandingkan dengan negara Uni Eropa. Hal ini disebabkan sistem kandang, manajemen pemeliharaan yang buruk di negara-negara berkembang, dan lingkungan yang lebih nyaman untuk patogen bertahan dan bertransmisi.

Pada saat penelitian dimulai pada November 2016, pemerintah Indonesia belum melakukan pelarangan yang tegas terhadap penggunaan antibiotik pemacu pertumbuhan. Salah satu antimikrob yang boleh digunakan sebagai pemacu pertumbuhan adalah kolistin sulfat *feed grade*. Pada hewan produksi kolistin sulfat digunakan sebagai pemacu pertumbuhan pada broiler dan babi, serta digunakan sebagai terapi dan pencegahan infeksi bakteri gram negatif. Menurut Indeks Obat Hewan Edisi IX, terdapat 11 nama daging imbuhan pakan yang mengandung kolistin sulfat pada ternak disetujui sebagai imbuhan pakan, dan 8 diantaranya penggunaannya dicampur pada pakan dengan indikasi sebagai pemacu pertumbuhan. Adapun untuk terapi telah terdaftar 61 nama dagang sediaan obat jadi yang mengandung kolistin sulfat, baik tunggal maupun kombinasi dengan antimikrob lainnya. Jumlah sebagai terapi ini meningkat sebanyak 8 produk jika dibandingkan dengan tahun 2014<sup>(4)</sup>.

Pemerintah Indonesia melarang penggunaan antibiotik pemacu pertumbuhan melalui Peraturan Menteri Pertanian No. 14/Permentan/PK.350/5/2017 tentang Klasifikasi Obat Hewan yang merupakan perpanjangan dari Undang-Undang Nomor 18 Tahun 2009 Tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan sebagaimana telah diubah menjadi Undang-Undang Nomor 41 Tahun 2014, yaitu Pasal 22 ayat 4c. Peraturan ini meskipun sudah ditetapkan pada bulan Mei 2017, akan tetapi baru efektif dijalankan pada Januari 2018.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kolistin sulfat dengan

dosis pemacu pertumbuhan terhadap broiler. Diharapkan hasil penelitian ini dapat mendukung kebijakan yang diambil oleh pemerintah dalam melarang penggunaan antimikrob sebagai pemacu pertumbuhan yang memiliki efek samping berkenaan dengan timbulnya resistansi bakteri terhadap antimikrob yang digunakan.

## MATERI DAN METODE

Penelitian dilakukan dari bulan Oktober 2016 – November 2017. Pemeliharaan ayam broiler dilakukan di fasilitas kandang hewan percobaan Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan (BBPMSOH). Penggunaan dan perlakuan terhadap hewan coba telah disetujui Komisi Etik Hewan Percobaan BBPMSOH dengan nomor surat 02/LB040/10/2016.

Hewan coba yang digunakan adalah 54 ekor broiler umur satu hari *strain* Cobb yang dibagi menjadi tiga kelompok masing-masing 18 ekor dan dipelihara selama 40 hari. Kelompok pertama merupakan kelompok kontrol dan selama pemeliharaan tidak diberi kolistin sulfat dalam pakan maupun air minum. Kelompok perlakuan ada dua kelompok yaitu (1) kelompok yang diberi kolistin sulfat *feed grade* komersial dalam pakan dengan konsentrasi 5 µg/g pakan dan (2) kelompok yang diberi kolistin sulfat 80000 IU/kg bobot badan (BB) selama tiga hari pada umur 1-3 hari dan pakan bebas antimikrob.

Semua broiler ditimbang pada umur 1, 10, 20, 30, dan 40 hari. Guna mengetahui pengaruh pemberian kolistin pada bobot badan maka penambahan bobot badan dari tiap kelompok selama 40 hari pemeliharaan dievaluasi. Analisis pengaruh pemberian kolistin sulfat pada bobot badan dari tiap kelompok dilakukan dengan menggunakan *oneway* ANOVA test ( $\alpha = 0.05$ ).

Pengaruh resistansi *E. coli* dan deteksi gen *mcr-1* akibat pemberian kolistin sulfat dengan dosis sebagaimana disebutkan diatas juga dilakukan dan telah dipublikasikan<sup>(12)</sup>. Isolat-isolat *E. coli* resistan kolistin kemudian diuji

patogenesitasnya dengan menggunakan uji Congo Red<sup>(2)</sup>. Isolat *E. coli* resistan-patogen kemudian diuji serotipe terhadap serotipe O157:H7 dengan mengirimkan isolat-isolat tersebut ke Balai Besar Penelitian Veteriner-Bogor.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $\alpha = 0.05$ ) didapatkan bahwa peningkatan bobot badan hingga umur 40 hari dari kelompok kontrol, kelompok yang diberi kolistin sulfat 5 µg/g pakan, dan kelompok diberi kolistin sulfat 80.000 IU/kg BB selama tiga hari ternyata tidak berbeda nyata.

Pada Tabel 1 membuktikan bahwa pemberian kolistin sulfat sebagai pemacu pertumbuhan tidak memberikan hasil yang berbeda signifikan dengan kelompok lainnya. Pemeliharaan dilakukan di fasilitas hewan percobaan BBPMSOH yang memiliki sistem kandang yang terkendali dan biosekuriti yang baik. Kandang yang digunakan menggunakan sistem kandang tertutup, memiliki biosekuriti yang baik, serta sirkulasi udara yang baik, lingkungan yang bersih, dan pengunjung kandang sangat dibatasi. Pertumbuhan broiler sangat dipengaruhi oleh kualitas bibit broiler, pakan, lingkungan, dan manajemen pemeliharaan. Penggunaan kolistin sulfat sebagai pemacu pertumbuhan pada broiler baru efektif apabila diberikan pada kandang yang terinfeksi. Hal ini ditunjukkan oleh Fard (2004) pada flock broiler yang terkontaminasi *S. Enteridis* yang diberi kolistin sulfat 100 µg/g pakan terjadi peningkatan bobot badan hingga 14% dan laju konversi pakan meningkat 8%.

Salah satu pertimbangan penting mengapa banyak negara melakukan pelarangan terhadap penggunaan antibiotik sebagai pemacu pertumbuhan adalah dosis dan lamanya penggunaannya. Antimikrob pemacu pertumbuhan digunakan dalam konsentrasi yang kecil pada pakan yaitu 1-50 µg/g pakan dalam waktu yang lama<sup>(1)</sup>. Dosis subterapi sebagai pemacu pertumbuhan yang diberikan dalam waktu yang lama akan memacu seleksi

alami bakteri resistan terhadap antimikrob <sup>(9)</sup>. Dosis antibiotik untuk pemacu pertumbuhan yang digunakan merupakan dosis subterapi yang diharapkan bisa meningkatkan pertumbuhan dan efisiensi pakan <sup>(3)</sup>.

Adapun pemberian antibiotik pada broiler umur 1-3 hari atau pada saat umur-umur yang

dianggap rentan merupakan praktik yang umum dilakukan oleh peternak. Tujuan pemberian dosis terapi pada ayam sehat pada umur-umur tertentu adalah untuk mencegah terjadinya infeksi bakteri patogen, atau dikenal dengan istilah *flushing* <sup>(16)</sup>.

**Tabel 1 Data rata-rata bobot badan ayam kelompok broiler**

Kelompok Broiler	Rata-rata bobot badan (g) pada umur (hari)					Rata-rata penambahan bobot badan 40 hari (g)
	1	10	20	30	40	
Kontrol	35,3	97,8	205,0	392,2	758,3	723,0*
Diberi kolistin sulfat 5 µg/g pakan selama 40 hari	35,2	101,7	235,0	390,6	756,7	721,5*
Diberi kolistin sulfat 80000 IU/kg BB saat umur 1-3 hari	35,8	102,2	212,2	415,0	801,1	765,3*

\*Tidak ada perbedaan nyata dari ketiga kelompok ini (*one-way ANOVA test*,  $\alpha = 0.05$ )

Pelarangan penggunaan antimikrob sebagai pemacu pertumbuhan menimbulkan perdebatan yang cukup rumit dan panjang. Hal ini disebabkan karena penggunaan antimikrob sebagai pemacu pertumbuhan telah berlangsung lama dan dipercaya sangat membantu dalam mencapai pertumbuhan maksimal broiler. Meskipun sangat disarankan antimikrob sebagai pemacu pertumbuhan sebaiknya berbeda jenis dengan antimikrob untuk pengobatan pada manusia, akan tetapi pada kenyataannya kolistin sulfat banyak digunakan sebagai pemacu pertumbuhan di berbagai negara.

Kolistin sulfat pada manusia merupakan *last drug choice* untuk menangani infeksi gram negatif patogen multiresistan sehingga masuk dalam *Highest Critically Important Antimicrobials for Human* <sup>(17)</sup>. Perhatian dunia terhadap penggunaan kolistin sulfat di hewan produksi meningkat sejak adanya penemuan gen resistan kolistin sulfat *mobilized colistin resistance-1 (mcr-1)*, yang dapat disebarkan melalui elemen genetik bergerak atau *plasmid mediated* pada tahun 2015 oleh Liu *et al* (2015). Gen *mcr-1* merupakan gen resistan

kolistin sulfat yang pertama kali diketahui dapat ditransfer secara horizontal melalui konjugasi antarspesies bakteri. Liu *et al.* (2015) menemukan gen ini pada *E. coli* yang diisolasi dari babi dan manusia di Cina. Sejalan dengan perkembangan waktu, gen ini juga ditemukan pada berbagai hewan produksi beserta produknya, lingkungan, dan manusia di berbagai negara <sup>(13)</sup>.

Kami juga meneliti mengenai efek resistansi *E. coli* (apus kloaka) terhadap kolistin sulfat akibat pemberian dosis 5 µg/kg pakan selama 40 hari, dosis 80.000 IU/kg selama 3 hari, dan tanpa pemberian kolistin sulfat. Penelitian ini telah dipublikasikan dan kami dapatkan bahwa kelompok perlakuan dengan pemberian kolistin sulfat 5 µg/g pakan selama 40 hari adalah lebih tinggi dari kelompok perlakuan yang diberi kolistin sulfat 80.000 IU/kg BB selama 3 hari, yaitu 27,78% dan 11,11%. Adapun kelompok kontrol tidak ditemukan adanya *E. coli* resistan kolistin selama 40 hari pemeliharaan <sup>(12)</sup>. Deteksi gen *mcr-1* dapatkan 80% dari isolat *E. coli* resistan kolistin dari kelompok yang mendapat dosis 5 µg/g pakan terdeteksi membawa gen tersebut. Adapun dari kelompok

yang mendapatkan kolistin sulfat 80.000 IU/kg BB 50% dari isolat *E. coli* resistan kolistin<sup>(12)</sup>.

Berdasarkan hasil uji Congo Red, empat dari lima isolat *E. coli* resistan kolistin (80%) dari kelompok yang diberi dosis 5 µg/g pakan merupakan *E. coli* patogen. Adapun dua isolat *E. coli* resistan kolistin dari kelompok yang diberi kolistin sulfat 80.000 IU/kg BB selama 3 hari tidak ada yang patogen. Hasil uji *serotyping* menunjukkan keempat isolat atau 80% dari *E. coli* resistan kolistin dari kelompok yang mendapat kolistin sulfat 5 µg/g pakan adalah *E. coli* serotipe O157:H7. Hasil ini memperkuat dugaan bahwa pemberian antimikrob dosis subterapi yang diberikan dalam waktu yang lama akan memacu seleksi alami bakteri resistan terhadap antimikrob. Dalam hal ini, dosis tersebut bisa membunuh bakteri komensal yang peka terhadap kolistin dan pada saat yang sama *E. coli* O157:H7 resistan kolistin berkembang. Hal tersebut dibuktikan dengan angka presentase *E. coli* O157:H7 resistan kolistin dari kelompok ini merupakan yang tertinggi dari kelompok lain.

Adanya *E. coli* serotipe O157:H7 yang resistan kolistin merupakan hal serius bagi kesehatan manusia. *Escherichia coli* serotipe O157:H7 merupakan bakteri yang bersifat zoonosis. Bakteri ini merupakan penyebab sebagian besar kasus *enterohemorrhagic E. coli* pada manusia<sup>(7)</sup>. Kemungkinan manusia terkontaminasi *E. coli* serotipe O157:H7 yang resistan kolistin bisa saja terjadi.

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian kolistin sulfat dengan dosis *sub terapi* dalam waktu lama terbukti tidak memberikan efek penambahan berat badan yang signifikan akan tetapi, malah bisa menimbulkan tingkat resistansi kolistin sulfat pada *E. coli* patogen zoonosis dalam hal ini *E. coli* serotipe O157:H7. Oleh sebab itu, langkah pemerintah untuk melarang penggunaan kolistin sulfat sebagai pemacu pertumbuhan adalah hal yang tepat mengingat posisi kritis kolistin sulfat di manusia. Penggunaan kolistin sulfat sebagai terapi pada hewan produksi sebaiknya baru digunakan apabila memang sudah tidak ada pilihan lain. Hal ini untuk mengurangi penggunaan kolistin sulfat di hewan produksi.

## KESIMPULAN

Pemberian dosis subterapi terbukti tidak memiliki pengaruh signifikan pada penambahan bobot badan pada kandang yang memiliki biosekuriti baik. *Escherichia coli* O157:H7 resistan kolistin juga lebih banyak ditemukan pada kelompok yang diberi dosis subterapi. Keputusan pemerintah Indonesia yang melarang penggunaan kolistin sulfat sebagai pemacu pertumbuhan sangat tepat. Kami menyarankan untuk mengurangi penggunaan kolistin sulfat di hewan produksi atau hanya digunakan pada terapi yang memang sangat membutuhkan kolistin sulfat.

DAFTAR PUSTAKA

1. [ASOHI] Asosiasi Obat Hewan Indonesia. 2014. Kompendium Pelengkap dan Imbuhan Pakan. Jakarta (ID): Asosiasi Obat Hewan Indonesia
2. Berkhoff HA, Vinal CA. 1986. Congo red medium to distinguish between invasive and non-invasive *Escherichia coli* pathogenic for poultry. *Avian Dis.* 30(1):117-131. <https://10.2307/1590621>
3. Dhama K, Tiwari R, Khan RU, Chakraborty S, Gopi M, Karthik K, Saminathan M, Desingu PA, Sunkara LT. 2014. Growth Promoters and Novel Feed Additives Improving Poultry Production and Health, Bioactive Principles and Beneficial Applications: The Trends and Advances-A Review. *Int J of Pharm* 10 (3): 129-159.
4. [DJPKH] Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. 2016. Indeks Obat Hewan Indonesia Ed. IX. Jakarta (ID): Kementerian Pertanian Republik Indonesia. pp. 58-599.
5. [DJPKH] Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. 2017. Buku Statistik dan Kesehatan Hewan. Jakarta (ID): Kementerian Pertanian Republik Indonesia
6. Fard B. 2004. The effect of colistin sulfate in feed on the controlling of *Salmonella* Enteritidis contamination in a broiler farm. *Archives of Razi Institute.* 58:105-110
7. Ferens WA, Hovde CJ. 2011. *Escherichia coli* O157:H7: animal reservoir and sources of human infections. *Foodborne Pathogens Dis.* 8(4):465-487
8. Grace D. 2015. Review of evidence on antimicrobial resistance and animal agriculture in developing countries. International Livestock Research Institute (ILRI). [http://dx.doi.org/10.12774/eod\\_crjune2015.graced](http://dx.doi.org/10.12774/eod_crjune2015.graced). pp: 8-18
9. Lessing A. 2010. Killing Us Softly: How sub-therapeutic dosing of livestock causes drug-resistant bacteria in humans. *Boston Coll Environ Aff Law Rev.* 37:463-49110.
10. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R., Spencer J, Doi Y, Tian G, Domg B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lu L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. 2015. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human being in china: a microbiological and molecular biology study. *Lancet Infect Dis.* 201. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
11. Marshall BM, Levy SB. 2011. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev.* 24(4):718-735
12. Palupi MF, Maheshwari H, Darusman HS, Sudarnika E, Wibawan ITW. 2018. Resistansi *Escherichia coli* Terhadap Kolistin dan Deteksi Gen *mcr-1* Pada Broiler Akibat Pemberian Kolistin Sulfat. *J Vet Ed.* Juni Vol. 19 No. 2: 167-207
13. Schwarz S, Johnson AP. 2016. Transferable resistance to colistin: A new but old threat. *J Antimicrob Chemother.* 71:2066-2070. doi:10.1093/jac/dkw274
14. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, Laxminarayan R. 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *PNAS.* (18): 5649-5654.
15. Ventola CL. 2016. The antibiotic resistance crisis part 1: Causes and threats. *Pharm Ther.* 40(4):277-283.
16. Wibawan IWT. 2014. Antibiotik: pedang bermata dua (Opini). [Internet] [Diunduh 7 Januari 2016]. Terdapat dalam [www.trobos.com/detail-berita/2014/12/01/68/5368/antibiotik--pedang-bermata-dua](http://www.trobos.com/detail-berita/2014/12/01/68/5368/antibiotik--pedang-bermata-dua)
17. [WHO] World Health Organization. 2017. Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. WHO. Switzerland. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Pp:12-37

## HOMOGENITAS DAN STABILITAS SAMPEL UJI PROFISIENSI OBAT HEWAN ENROFLOKSASIN SERBUK

Rosana Anita Sari, Ambarwati, dan Maria Fatima Palupi

Unit Uji Farmasetik dan Premiks

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

### ABSTRAK

Salah satu cara penjaminan mutu laboratorium pengujian sesuai ISO 17025:2017 adalah partisipasi dalam uji profisiensi. Oleh sebab itu, Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi (BBPMSOH) sebagai laboratorium terakreditasi ISO 17025:2017 untuk pengujian enrofloksasin berupaya untuk menjamin hasil uji yang dihasilkan dengan menyelenggarakan uji profisiensi enrofloksasin serbuk. Tujuan dari studi ini adalah untuk memastikan sampel uji profisiensi enrofloksasin serbuk terjamin homogenitas dan stabilitasnya. Hal ini sangat penting agar sampel yang digunakan untuk uji profisiensi memberikan hasil yang valid dan tidak bias bagi peserta. Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan mempersiapkan dua sampel untuk uji profisiensi ini yang mengandung enrofloksasin yaitu sampel A dan sampel B. Tiap sampel diuji homogenitas dengan menguji sebanyak sepuluh kemasan secara duplo dan uji stabilitas dilakukan dengan menguji tiga kemasan secara duplo dengan menggunakan spektrofotometer UV. Sampel dinyatakan homogen apabila standar deviasi antar sampel ( $S_s$ )  $\leq 3,77$  dan dinyatakan stabil jika selisih rata-rata hasil uji sampel untuk homogenitas dengan rata-rata uji sampel untuk stabilitas  $\leq 3,77$ . Hasil pengujian menunjukkan sampel A dan B adalah homogen ( $S_s = 0,23$  dan  $0,86$ ). Kedua sampel juga stabil dengan nilai selisih rata-rata hasil uji sampel untuk homogenitas dengan rata-rata uji sampel untuk stabilitas adalah  $0,11$  dan  $3,61$ . Oleh sebab itu sampel A dan sampel B dapat digunakan sebagai sampel uji profisiensi enrofloksasin serbuk karena memiliki homogenitas dan stabilitas yang baik.

**Kata kunci:** uji profisiensi, enrofloksasin serbuk, homogenitas dan stabilitas

### ABSTRACT

*One of the quality assurance controls of testing laboratories in accordance with ISO 17025: 2017 is participation in proficiency testing. Therefore, the National Veterinary Drugs Assay Laboratory (NVDAL) which is an ISO 17025: 2017 accredited laboratory for testing enrofloxacin seeks to guarantee the results by carrying out the enrofloxacin proficiency test. The aim of this study is to ensure that the enrofloxacin powder proficiency test sample has guaranteed homogeneity and stability. This is very important to provide valid and unbiased results for the samples being used for proficiency test. The National Veterinary Drugs Assay Laboratory prepared two samples that contain enrofloxacin for this proficiency test which were sample A and sample B. Each sample was tested for homogeneity by testing ten packages by duplex and stability testing was carried out by testing three packages by duplex using a UV spectrophotometer. Samples are confirmed homogeneous if the standard deviation between samples ( $S_s$ )  $< 3,77$  and is confirmed stable if the difference between the average sample test results for homogeneity with the average sample test for stability  $< 3,77$ . The test results showed samples A and B are homogeneous ( $S_s = 0,23$  and  $0,86$ ). The two samples are also stable with an average difference in the results of the sample test for homogeneity with the average sample test for stability is  $0,11$  and  $3,61$ . Therefore sample A and sample B can be used as an enrofloxacin powder proficiency test sample because they have good homogeneity and stability.*

**Keywords:** proficiency test, enrofloxacin powder, homogeneity and stability

## PENDAHULUAN

Sebagaimana ditetapkan dalam ISO 17025 : 2017, laboratorium pengujian harus mempunyai prosedur penjaminan mutu untuk memantau keabsahan pengujian yang dilakukan. Salah satu cara pengendalian jaminan mutu suatu laboratorium pengujian adalah partisipasi dalam uji banding antar laboratorium atau program uji profisiensi<sup>(1)</sup>. Uji profisiensi merupakan salah satu ukuran kompetensi suatu laboratorium pengujian dimana dalam pelaksanaannya laboratorium yang berpartisipasi menggunakan metode yang sama atau hampir sama, reagen kontrol, dan dinyatakan secara kualitatif<sup>(2,3)</sup>. Uji profisiensi juga mempunyai beberapa tujuan yaitu: (1) sebagai evaluasi laboratorium untuk suatu metode uji tertentu; (2) identifikasi dan penyelesaian masalah dalam laboratorium; (3) penilaian reproduibilitas dari metode uji; (4) memberikan kepercayaan konsumen terhadap laboratorium; (5) mendeskripsikan performa operator atau pengujian; (6) sebagai kalibrasi peralatan; (7) harmonisasi metode pengujian yang ada dengan laboratorium lainnya; (8) memastikan nilai dan kisaran bahan-bahan acuan/standar; (9) memecahkan perbedaan interlaboratorium<sup>(2)</sup>.

Penyelenggara uji profisiensi harus memiliki kompetensi untuk merencanakan desain skema penyelenggaraan uji profisiensi, memiliki kompetensi untuk menyediakan sampel atau contoh bagi peserta uji profisiensi, memiliki kompetensi untuk melakukan uji homogenitas dan stabilitas sampel atau contoh uji profisiensi, memiliki kompetensi membuat desain statistik analisa hasil uji profisiensi serta memiliki nilai acuan dari sampel atau contoh uji profisiensi<sup>(5)</sup>. Sampel atau contoh tersebut dapat disubkontrakkan atau disediakan oleh penyelenggara uji profisiensi itu sendiri. Sampel atau contoh untuk uji profisiensi harus memenuhi persyaratan homogen dan stabil<sup>(5,6)</sup>.

Sampel uji profisien harus homogen dan stabil agar bisa memberikan hasil evaluasi yang valid dan tidak menyebabkan bias bagi

peserta uji profisiensi. Sehingga, apabila ada ketidaksesuaian hasil dari peserta bukan disebabkan karena sampel yang diuji. Homogen adalah suatu kondisi dimana tiap bagian terkecil suatu sampel memiliki komposisi yang sama. Uji homogenitas dilakukan untuk menentukan sampel atau contoh uji profisiensi sudah homogen atau tidak sehingga nilai atau besaran ukur merata. Stabil adalah suatu kondisi dimana keadaan sampel baik secara fisik maupun kadar adalah tetap sama atau tidak berubah dalam kurun waktu tertentu. Uji stabilitas dilakukan untuk mengetahui stabil tidaknya kondisi sampel baik fisik atau kadar pada saat berlangsungnya uji profisiensi<sup>(5)</sup>.

Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan (BBPMSOH) secara aktif dan pasif berkontribusi dalam program uji profisiensi sebagai upaya penjaminan mutu hasil pengujian BBPMSOH. Secara pasif, BBPMSOH mengikuti berbagai uji profisiensi yang diselenggarakan antara lain oleh GD-Deventer, Komite Akreditasi Nasional, Balai Besar Penelitian Veteriner, dan lain-lain. Secara aktif BBPMSOH juga pernah menyelenggarakan uji profisiensi siprofloksasin pada tahun 2015 dan 2016. Sejak tahun 2016 hingga sekarang BBPMSOH mampu menyediakan sampel atau contoh untuk uji profisiensi obat hewan enrofloksasin serbuk. Uji profisiensi enrofloksasin serbuk ini menjadi sangat penting karena BBPMSOH telah terakreditasi untuk pengujian identitas dan kadar enrofloksasin sejak tahun 2013 hingga sekarang. Dalam makalah ini akan dibahas mengenai uji homogenitas dan uji stabilitas sampel uji profisiensi sebagai persyaratan sampel atau contoh uji profisiensi yang harus dipenuhi.

## MATERI DAN METODE

### Materi dan Alat

Materi yang digunakan adalah dua buah sampel @ 500 g yang mengandung enrofloksasin, yaitu sampel A dan sampel B. Larutan NaOH 0,1 N, air suling, dan standar enrofloksasin (98%, Sigma-



Aldrich, German). Alat yang digunakan adalah labu ukur 100 mL, tabung reaksi, pipet volume (1 mL, 5 mL, 9 mL, dan 10 mL), timbangan, kuvet, spektrofotometer UV-Vis (Hitachi UV 1800, Japan).

**Metode**

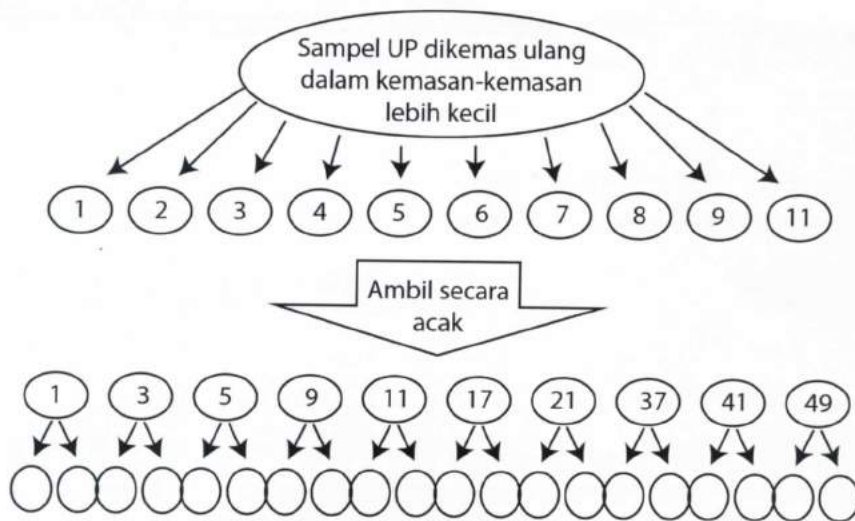
**Persiapan Sampel Uji Profisiensi**

1. Sampel enrofloksasin masing-masing ditimbang 5 gram kemudian dikemas dalam plastik klip/zipper, sehingga diperoleh total masing-masing sampel sebanyak 100 kemasan.
2. Selanjutnya sampel enrofloksasin yang telah dikemas @ 5 g diuji homogenitas dan stabilitasnya.

**Uji Homogenitas**

1. Uji homogenitas harus dilakukan sebelum sampel dikirimkan ke peserta uji profisiensi

2. Uji homogenitas dilakukan sesuai dengan SNI ISO/IEC 17043:2010 dan ISO 13528 : 2005 yaitu mengenai jumlah sampel yang diperlukan untuk uji homogenitas dan cara perhitungan persyaratan sampel dinyatakan homogen yang akan diuraikan selanjutnya.
3. Secara random sampel diambil minimal 10 kemasan
4. Tiap kemasan diuji secara ripitabilitas duplo, baik uji identitas maupun uji kadar. Sepuluh kemasan sampel tersebut dianalisis di unit uji Farmasetik dan Premiks-BBPMSOH, oleh penguji yang sama, pada hari yang sama serta menggunakan peralatan yang sama. Desain atau skematik uji homogenitas terdapat dalam Gambar 1. Disain Uji Homogenitas



**Gambar 1. Disain Uji Homogenitas**

5. Metode uji kadar sesuai dengan yang tertuang dalam Farmakope Obat Hewan Indonesia Jilid II Edisi 4 Tahun 2009. Sampel ditimbang 1 g kemudian dilarutkan dengan NaOH 0,1 N dalam labu ukur 100 mL. Lakukan pengenceran sampel enrofloksasin selanjutnya dengan air suling hingga diperoleh konsentrasi akhir enrofloksasin 5 ppm. Begitu pula dengan standar enrofloksasin, timbang standar 10 mg dan larutkan dengan NaOH 0,1 N

10 mL kemudian lakukan pengenceran dengan air suling hingga konsentrasi akhir standar 5 ppm. Sampel dan standar enrofloksasin dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer UV. Kadar sampel dihitung dengan menggunakan perhitungan satu titik dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Kadar sampel} = \frac{\text{Abs sampel}}{\text{Abs standar}} \times \frac{\text{C standar}}{\text{C sampel}} \times 100\%$$

Keterangan:

Abs sampel = serapan sampel

Abs standar = serapan standar

C sampel = konsentrasi sampel (5 ppm)

C standar = konsentrasi standar (5 ppm)

6. Data hasil uji homogenitas dihitung secara statistik sebagaimana berikut:

a. Hitung rata-rata hasil uji simplo dan duplo ( $X_t$ ) dengan rumus  $X_t = (X_{t,1} + X_{t,2})/2$ , dimana hasil uji ke-1 ( $X_{t,1}$ ) dan ke-2 ( $X_{t,2}$ )

b. Hitung selisih absolut ( $W_t$ ) dari hasil simplo dan duplo dengan rumus:  $W_t = |X_{t,1} - X_{t,2}|$

c. Hitung rata-rata umum atau rata-rata dari rata-rata ( $X_{r..}$ ) dengan rumus  $X_{r..} = \sum X_{rt} / g$ , dimana g adalah jumlah sampel atau contoh yang digunakan

d. Hitung standar deviasi dari rata-rata sampel atau contoh ( $S_x$ ) dengan rumus:

$$S_x = \sqrt{\sum (X_{t..} - X_{r..})^2 / (g - 1)}$$

e. Hitung standar deviasi within samples ( $S_w$ ) dengan rumus:

$$S_w = \sqrt{\sum W_t^2 / (2g)}$$

f. Untuk menentukan homogenitas harus diketahui standar deviasi between samples ( $S_s$ ) dengan rumus: =

$$S_s = \sqrt{S_x^2 - \left(\frac{S_w^2}{2}\right)}$$

7. Persyaratan homogenitas adalah:  $S_s \leq 0,3 \sigma$

Keterangan:

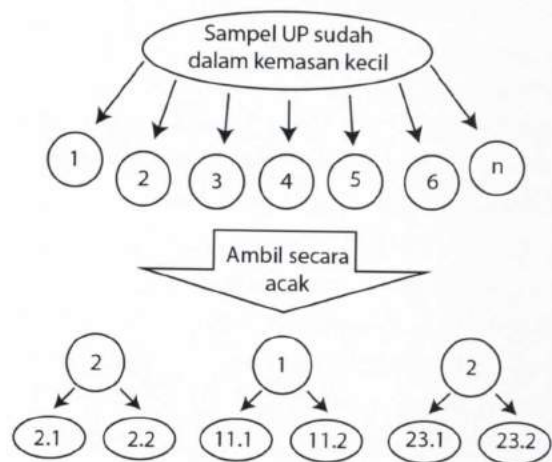
$S_s$  = standar deviasi *between-sample*

$\sigma$  = standar deviasi untuk profisiensi (SDPA), banyak cara menetapkan SDPA salah satu caranya melalui CV<sub>Horwitz</sub>

### Uji Stabilitas

1. Uji stabilitas dilakukan sesuai dengan prinsip dalam SNI ISO/IEC 17043:2010 dan ISO 13528:2005 yaitu mengenai jumlah sampel yang diperlukan untuk uji stabilitas dan cara perhitungan persyaratan sampel dinyatakan homogen yang akan diuraikan selanjutnya.

- Uji stabilitas harus dilakukan di laboratorium yang sama dengan uji homogenitas yaitu unit uji Farmasetik dan Premiks - BBPMSOH
- Uji stabilitas dilakukan pada saat sebelum sampel atau contoh dikirimkan ke peserta dan setelah hasil uji peserta dikirimkan ke penyelenggara uji profisiensi
- Metode uji stabilitas kadar enrofloxasin dilakukan dengan metode yang sama dalam uji homogenitas
- Pilih sejumlah g kemasan sampel atau contoh secara random, dimana  $g \geq 3$ , g adalah jumlah sampel atau contoh
- Dari g kemasan sampel atau contoh terpilih, bagi 2 setiap kemasan contoh untuk keperluan analisis duplo
- Contoh sebanyak 2g dianalisis dalam urutan random dibawah kondisi repetabilitas. Disain pengambilan sampel dan pengujian sampel terdapat dalam Gambar 2.



Gambar 2. Disain Uji Stabilitas

- Hitung rata-rata pengujian pertama ( $Y_{r1}$ ) dan pengujian kedua ( $Y_{r2}$ ) dari uji stabilitas
- Hitung selisih rata-rata hasil pengujian yang diperoleh pada uji homogenitas ( $X_r$ ) dengan rata-rata hasil yang diperoleh pada uji stabilitas ( $Y_r$ )
- Sampel atau contoh dikatakan stabil apabila:  $|X_r - Y_r| \leq 0,3\sigma$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### HOMOGENITAS

Penyelenggara uji profisiensi harus memiliki kemampuan untuk menyediakan data uji homogenitas dan uji stabilitas dari sampel atau contoh yang akan dikirimkan ke peserta uji profisiensi. Sampel A dibagi menjadi 100 kemasan kecil contoh @ 5 g dan secara random diambil 10 kemasan contoh yaitu nomor 2, 5, 10, 19, 24, 26, 28, 29, 31 dan 40.

Kesepuluh kemasan tersebut kemudian dibagi dua dan masing-masing diuji kadarnya (duplo). Uji homogenitas dilakukan setelah sampel atau contoh dikemas dalam kemasan kecil. Uji homogenitas dilakukan di laboratorium yang sama, oleh penguji yang sama, pada hari yang sama serta menggunakan peralatan yang sama sehingga diperoleh data bahwa tiap bagian-bagian terkecil dari suatu sampel memiliki komposisi yang sama. Hasil uji homogenitas sediaan obat hewan enrofloksasin serbuk untuk sampel A terdapat dalam Tabel 1.

**Tabel 1. Perhitungan Kadar Enrofloksasin Untuk Uji Homogenitas Sampel A (rumus sesuai ISO 13528:2008)**

Kode sampel	Hasil kadar (%)		Xt	Xt-Xr	(Xt-Xr) <sup>2</sup>	Wt	Wt <sup>2</sup>
	1	2					
1. A19	10,27	10,33	10,30	0,29	0,08	0,06	0,0036
2. A26	10,03	10,06	10,05	0,03	0,00	-0,03	0,0009
3. A5	10,35	10,29	10,32	0,31	0,10	0,06	0,0036
4. A28	9,74	9,74	9,74	-0,27	0,07	0,00	0,0000
5. A24	10,12	10,06	10,09	0,08	0,01	0,06	0,0036
6. A10	9,83	9,86	9,85	-0,17	0,03	-0,03	0,0009
7. A31	9,63	9,65	9,64	-0,37	0,14	-0,02	0,0004
8. A40	10,03	10,01	10,02	0,01	0,00	0,02	0,0004
9. A29	9,95	9,89	9,92	-0,09	0,01	0,06	0,0036
10. A2	10,18	10,21	10,20	0,18	0,03	-0,03	0,0009
		<b>Xr:</b>	<b>10,01</b>	$\Sigma$ :	0,47	$\Sigma$ :	0,0179
				Sx:	0,23	Sw:	0,0299
				Sx <sup>2</sup> :	0,05	Sw <sup>2</sup> :	0,0009
						Sw <sup>2</sup> /2:	0,0004
						Sx <sup>2</sup> -(Sw <sup>2</sup> /2):	0,0515
						<b>Ss:</b>	<b>0,2269</b>
						CV Horwitz:	12,56
						<b>0,3xCV Horwitz</b>	<b>3,77</b>

Sampel dinyatakan homogen apabila  $S_s \leq 0,3\sigma$ . Nilai  $\sigma$  dapat diperoleh dari  $CV_{Horwitz}$ . Untuk sampel enrofloksasin dengan konsentrasi akhir 5 ppm memiliki nilai  $CV_{Horwitz}$  sebesar 12,56%. Dari data ini maka diperoleh nilai  $0,3\sigma$  adalah 3,77. Oleh sebab itu sampel dinyatakan homogen jika nilainya lebih kecil atau sama dengan 3,77. Sebagaimana hasil perhitungan dalam Tabel A nilai  $S_s$  untuk sampel A adalah 0,23 sehingga sampel A dinyatakan homogen

karena nilai  $S_s$  dari sampel A lebih kecil dari  $0,3\sigma$  ( $0,23 < 3,77$ ).

Sampel B dibagi 100 kemasan kecil contoh @ 5 g dan secara random diambil 10 kemasan contoh yaitu nomor 5, 11, 12, 14, 17, 19, 21, 24, 26 dan 28. Sepuluh sampel tersebut masing-masing diuji kadarnya secara duplo. Hasil uji homogenitas sediaan obat hewan enrofloksasin serbuk untuk sampel B terdapat dalam Tabel 2.

**Tabel 2. Perhitungan Kadar Enrofloksasin Untuk Uji Homogenitas Sampel B (rumus sesuai ISO 13528:2008)**

Kode Sampel	Hasil kadar (%)		Xt	Xt-Xr	(Xt-Xr) <sup>2</sup>	Wt	Wt <sup>2</sup>
	1	2					
1. 5	86,54	86,83	86,69	0,18	0,03	0,29	0,08
2. 12	87,98	86,25	87,12	0,61	0,37	1,73	2,99
3. 11	87,40	87,40	87,40	0,89	0,80	0,00	0
4. 14	89,42	88,85	89,14	2,63	6,90	2,47	6,1
5. 17	89,42	85,67	87,55	1,04	1,08	3,75	14,06
6. 19	85,96	84,52	85,24	-1,27	1,61	1,44	2,07
7. 21	85,38	85,67	85,53	-0,98	0,97	-0,29	0,08
8. 24	85,38	83,94	84,66	-1,85	3,42	1,44	2,07
9. 26	85,96	85,67	85,82	-0,69	0,48	0,29	0,08
10. 28	85,96	85,96	85,96	-0,55	0,30	8,54	72,93
<b>Xr: 86,51</b>			$\Sigma$ :	15,94	$\Sigma$ :		100,49
			Sx:	1,33	Sw:		2,24
			Sx <sup>2</sup> :	1,77	Sw <sup>2</sup> :		5,02
					Sw <sup>2</sup> /2:		2,51
					Sx <sup>2</sup> -(Sw <sup>2</sup> /2):		-0,74
					<b>Ss:</b>		<b>0,86</b>
					CV Horwitz:		12,55
					<b>0,3xCV Horwitz:</b>		<b>3,77</b>

Dari hasil perhitungan uji homogenitas pada Tabel 2 menunjukkan sampel B memiliki homogenitas yang baik dimana nilai Ss sampel B lebih kecil dari  $0,3\sigma$ , Dimana nilai Ss sampel B adalah 0,86 sedangkan nilai  $0,3\sigma$  adalah 3,77. Berdasarkan hasil pengujian dan perhitungan yang tersaji dalam Tabel 1 dan Tabel 2 maka kedua sampel yang akan digunakan untuk uji profisiensi terbukti homogen sehingga memenuhi persyaratan keberterimaan uji homogenitas untuk uji profisiensi.

### STABILITAS

Ujistabilitas merupakan uji yang menggambarkan kondisi sampel atau contoh tidak akan berubah secara signifikan dalam kurun waktu tertentu. Uji stabilitas harus dilakukan di laboratorium yang sama dengan uji homogenitas. Uji stabilitas minimal dilakukan sebelum sampel atau contoh uji profisiensi dikirimkan ke peserta dan setelah peserta mengirimkan hasil uji profisiensi ke penyelenggara atau dapat dikatakan minimal

2 kali selama berlangsungnya uji profisiensi. Metode pengukuran kadar sampel atau contoh dalam uji stabilitas sama dengan metode dalam uji homogenitas. Sampel A dan sampel B masing-masing diambil tiga kemasan secara random kemudian dilakukan pengujian secara duplo dari masing-masing kemasan yang telah terambil tersebut. Sampel A dan B dilakukan pengujian pertama kadarnya pada saat sampel belum dikirimkan ke peserta ( $Y_1$ ) dan pengujian kedua dilakukan pada saat setelah para peserta uji profisiensi mengirimkan hasil uji. Sampel disimpan pada suhu ruang sesuai yang direkomendasikan oleh produsen. Hasil uji stabilitas sampel A terdapat dalam Tabel 3 dan uji stabilitas sampel B terdapat dalam Tabel 4.

Dari hasil perhitungan uji stabilitas untuk sampel A menunjukkan bahwa nilai  $X_r - Y_r \leq S_s$  yaitu  $0,11 \leq 3,77$ . Nilai tersebut menggambarkan bahwa sampel A memiliki stabilitas yang bagus selama uji profisiensi berlangsung.

**Tabel 3. Perhitungan Kadar Enrofloksasin Untuk Uji Stabilitas Sampel A (rumus sesuai ISO 13528:2008)**

No	Kode Sampel	Y1	Y2	Rata-rata Y1 dan Y2
	Tanggal Uji	9/6/2018	12/18/2018	
1	A7	10,24	10,10	10,16
2	A14	10,24	10,05	9,90
3	A3	9,77	9,53	9,65
<b>Yr</b>				<b>9,90</b>

Stabilitas

$$/X_r - Y_r/ = 10,01 - 9,90 = 0,11$$

Stabilitas baik karena nilai  $X_r - y_r \leq$  dari  $S_s$  ( $0,11 \leq 3,77$ )

Dari hasil perhitungan uji stabilitas untuk sampel A menunjukkan bahwa nilai  $X_r - Y_r \leq S_s$  yaitu  $0,11 \leq 3,77$ . Nilai tersebut menggambarkan bahwa sampel A memiliki stabilitas yang bagus selama uji profisiensi berlangsung.

**Tabel 4. Perhitungan Kadar Enrofloksasin Untuk Uji Stabilitas Sampel B (rumus sesuai ISO 13528:2008)**

No	Kode Sampel	Y1	Y2	Rata-rata Y1 dan Y2
	Tanggal Uji	9/6/2018	12/18/2018	
1	D1	95,27	92,05	93,66
2	D8	93,67	90,64	92,16
3	D15	93,09	89,65	91,37
<b>Yr</b>				<b>92,40</b>

Stabilitas

$$/X_r - Y_r/ = 86,51 - 92,40 = 3,61$$

Stabilitas baik karena nilai  $X_r - y_r <$  dari  $S_s$  ( $3,61 < 3,77$ )

Dari hasil perhitungan uji stabilitas untuk sampel B menunjukkan bahwa nilai  $X_r - Y_r \leq S_s$  yaitu  $3,61 \leq 3,768$ . Nilai tersebut menggambarkan bahwa sampel B dapat dikatakan dalam kondisi stabil selama uji profisiensi berlangsung. Baik sampel A dan sampel B menunjukkan stabilitas yang baik sebagaimana yang dipersyaratkan SNI ISO/IEC 17043:2010 bahwa sampel dikatakan stabil apabila  $(X_{r,\dots} - Y_{r,\dots}) \leq 0,3\sigma$ .

Hasil uji homogenitas dan stabilitas sampel yang digunakan untuk uji profisiensi yang diselenggarakan oleh BBPMSOH menunjukkan hasil yang sangat baik. Oleh sebab itu, sampel A dan sampel B dapat digunakan sebagai sampel uji profisiensi karena memberikan hasil yang valid dan tidak ada bias yang disebabkan oleh sampel. Selain sebagai penjamin mutu hasil pengujian di BBPMSOH, sebenarnya uji profisiensi ini memberikan manfaat yang

bagi peserta di luar BBPMSOH. Dengan melaksanakan uji profisiensi yang diikuti oleh produsen obat hewan yang memiliki produk enrofloksasin, BBPMSOH secara langsung menjalankan salah satu tupoksinya untuk melakukan pembinaan dan penjaminan mutu obat hewan yang beredar di Indonesia. Keuntungan dalam mengikuti uji profisiensi adalah peserta bisa melakukan evaluasi terhadap cara pengujian di laboratorium masing-masing karena sampel yang digunakan dalam uji profisiensi telah teruji homogenitas dan stabilitasnya. Apabila ternyata hasil uji profisiensi adalah *inlier*, maka hasil ini menunjukkan metode, alat dan bahan uji mampu menunjukkan hasil yang valid sehingga bisa menjamin hasil pengujian untuk memastikan mutu obat hewan yang diproduksinya. Akan tetapi jika ternyata hasilnya adalah *outlier*, maka peserta harus melakukan evaluasi internal terhadap berbagai faktor yang bisa mempengaruhi hasil pengujian. Oleh sebab itu, maka tiap sampel uji profisiensi yang diselenggarakan BBPMSOH harus terjamin homogenitas dan stabilitasnya.

## KESIMPULAN

Sampel A dan sampel B yang digunakan dalam uji profisiensi enrofloksasin serbuk menunjukkan homogenitas yang baik dengan nilai  $S_s$  0,23 dan 0,86. Nilai  $S_s$  tersebut memenuhi persyaratan uji stabilitas sampel untuk pengujian ini yaitu standar deviasi antar sampel ( $S_s$ )  $\leq 3,77$ . Kedua sampel juga dinyatakan stabil karena nilai selisih rata-rata hasil uji sampel untuk homogenitas dengan rata-rata uji sampel untuk stabilitas  $\leq 3,77$ . Adapun nilai selisih rata-rata hasil uji sampel untuk homogenitas dengan rata-rata uji sampel untuk stabilitas adalah 0,11 untuk sampel A dan 3,61 untuk sampel B. Oleh sebab itu berdasarkan hasil uji homogenitas dan stabilitas maka sampel A dan sampel B dapat digunakan sebagai sampel uji profisiensi enrofloksasin serbuk karena memiliki homogenitas dan stabilitas yang baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. **Anonim.** ISO 17025:2008. Persyaratan Umum Kompetensi Laboratorium Pengujian dan Laboratorium Kalibrasi. Badan Standardisasi Nasional
2. **Anonim.** 2009. Farmakope Obat Hewan Indonesia Jilid II Edisi 4. Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan Kementerian Pertanian Republik Indonesia.
3. **Anonim.** ISO 17043:2010 (SNI ISO/IEC 17043:2010). Penilaian Kesesuaian Umum Uji Profisiensi. ICS.03.120.20 Badan Standardisasi Nasional
4. **Anonim.** ISO 13528: 2005. Statistical Methods for Use in Proficiency Testing By Interlaboratory Comparisons.
5. **Kantasubrata, J.** 2013. Uji Homogenitas dan Stabilitas dari Contoh Uji Profisiensi (Annex B dari ISO 13528). Dalam Workshop Internal "Penyelenggaraan Uji Profisiensi Sesuai SNI ISO/IEC 17043:2010, 28 November 2013 disampaikan oleh Drs. Nana Suryana, M.Sc
6. **Kantasubrata, J.** 2015. Modul Pelatihan Pembuatan Contoh Uji Profisiensi di LIPI, 27-28 Juli 2015.

bagi peserta di luar BBPMSOH. Dengan melaksanakan uji profisiensi yang diikuti oleh produsen obat hewan yang memiliki produk enrofloksasin, BBPMSOH secara langsung menjalankan salah satu tupoksinya untuk melakukan pembinaan dan penjaminan mutu obat hewan yang beredar di Indonesia. Keuntungan dalam mengikuti uji profisiensi adalah peserta bisa melakukan evaluasi terhadap cara pengujian di laboratorium masing-masing karena sampel yang digunakan dalam uji profisiensi telah teruji homogenitas dan stabilitasnya. Apabila ternyata hasil uji profisiensi adalah *inlier*, maka hasil ini menunjukkan metode, alat dan bahan uji mampu menunjukkan hasil yang valid sehingga bisa menjamin hasil pengujian untuk memastikan mutu obat hewan yang diproduksi. Akan tetapi jika ternyata hasilnya adalah *outlier*, maka peserta harus melakukan evaluasi internal terhadap berbagai faktor yang bisa mempengaruhi hasil pengujian. Oleh sebab itu, maka tiap sampel uji profisiensi yang diselenggarakan BBPMSOH harus terjamin homogenitas dan stabilitasnya.

## KESIMPULAN

Sampel A dan sampel B yang digunakan dalam uji profisiensi enrofloksasin serbuk menunjukkan homogenitas yang baik dengan nilai  $S_s$  0,23 dan 0,86. Nilai  $S_s$  tersebut memenuhi persyaratan uji stabilitas sampel untuk pengujian ini yaitu standar deviasi antar sampel ( $S_s$ )  $\leq 3,77$ . Kedua sampel juga dinyatakan stabil karena nilai selisih rata-rata hasil uji sampel untuk homogenitas dengan rata-rata uji sampel untuk stabilitas  $\leq 3,77$ . Adapun nilai selisih rata-rata hasil uji sampel untuk homogenitas dengan rata-rata uji sampel untuk stabilitas adalah 0,11 untuk sampel A dan 3,61 untuk sampel B. Oleh sebab itu berdasarkan hasil uji homogenitas dan stabilitas maka sampel A dan sampel B dapat digunakan sebagai sampel uji profisiensi enrofloksasin serbuk karena memiliki homogenitas dan stabilitas yang baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. **Anonim.** ISO 17025:2008. Persyaratan Umum Kompetensi Laboratorium Pengujian dan Laboratorium Kalibrasi. Badan Standardisasi Nasional
2. **Anonim.** 2009. Farmakope Obat Hewan Indonesia Jilid II Edisi 4. Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan Kementerian Pertanian Republik Indonesia.
3. **Anonim.** ISO 17043:2010 (SNI ISO/IEC 17043:2010). Penilaian Kesesuaian Umum Uji Profisiensi. ICS.03.120.20 Badan Standardisasi Nasional
4. **Anonim.** ISO 13528: 2005. Statistical Methods for Use in Proficiency Testing By Interlaboratory Comparisons.
5. **Kantasubrata, J.** 2013. Uji Homogenitas dan Stabilitas dari Contoh Uji Profisiensi (Annex B dari ISO 13528). Dalam Workshop Internal "Penyelenggaraan Uji Profisiensi Sesuai SNI ISO/IEC 17043:2010, 28 November 2013 disampaikan oleh Drs. Nana Suryana, M.Sc
6. **Kantasubrata, J.** 2015. Modul Pelatihan Pembuatan Contoh Uji Profisiensi di LIPI, 27-28 Juli 2015.