

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketahanan kesehatan nasional merupakan suatu kemampuan atau daya tahan yang dimiliki oleh suatu negara dalam melindungi maupun meningkatkan kesehatan masyarakatnya dari ancaman kesehatan baik yang datangnya dari dalam maupun luar (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Salah satu bentuk ancaman kesehatan adalah Diabetes Melitus (DM) yang tergolong ke dalam penyakit tidak menular. DM adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolik dengan karakteristik utama berupa tingginya konsentrasi glukosa dalam darah (hiperglikemia) (Lestari *et al.*, 2021). Menurut WHO, terdapat ±422 juta penderita diabetes di seluruh dunia, dimana mayoritas kasusnya ditemukan di negara-negara dengan ekonomi menengah ke bawah. Setiap tahun, penyakit ini secara langsung mengakibatkan 1,5 juta kasus kematian dan menjadi penyakit urutan ke-8 yang menyebabkan kematian di dunia pada tahun 2021 (WHO, 2024). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan bahwa angka prevalensi diabetes di Indonesia mengalami peningkatan dari 10,9% di tahun 2018 menjadi 11,7% pada tahun 2023 (Kementerian Kesehatan RI, 2023).

Glikuidon merupakan obat antihiperglikemik golongan sulfonilurea generasi kedua yang bekerja dengan cara menginduksi sel beta pankreas sehingga dapat memproduksi dan melepaskan insulin yang berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa (NCBI, 2024). Di Indonesia, obat golongan sulfonilurea menempati urutan kedua sebagai kelompok obat yang paling sering dipakai dan menjadi pilihan monoterapi selain metformin (Wikannanda *et al.*, 2023). Sekitar 20-30% penderita DM tipe 1 maupun tipe 2 mengalami

tanda-tanda terjadinya nefropati (*American Diabetes Association*, 2002).

Glikuidon termasuk ke dalam daftar obat wajib uji bioekivalensi menurut Keputusan Kepala BPOM RI Nomor 65 Tahun 2022 (BPOM, 2022). Berdasarkan Kepmenkes Nomor HK.01.07/MENKES/6477/2021 glikuidon termasuk dalam Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) sehingga obat ini dianggap sangat penting dan wajib tersedia di fasilitas kesehatan (Kementerian Kesehatan RI, 2021). Pada pasien dengan varian genetik CYP2C9 mengalami peningkatan terhadap risiko hipoglikemik dibandingkan dengan pasien pada umumnya (Manolopoulos *et al.*, 2011) sehingga penggunaan glikuidon perlu dilakukan pemantauan kadar obat dalam darah (PKOD).

PKOD merupakan pendekatan klinis yang menggunakan sampel darah untuk memantau konsentrasi obat dalam tubuh atas permintaan dokter atau usulan dari apoteker kepada dokter (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016, 2016). Kegiatan ini memerlukan metode bioanalisis yang valid dan andal untuk menghasilkan data yang akurat dan dapat dipercaya sehingga mendukung pengambilan keputusan yang tepat (Kang & Lee, 2009). Oleh karena itu, diperlukan metode bioanalisis yang valid, sensitif, dan selektif untuk melakukan evaluasi secara kuantitatif terhadap obat dan metabolit utamanya yang diperlukan untuk menunjang pelaksanaan PKOD dan uji bioekivalensi.

Bioanalisis merupakan suatu pengukuran yang dilakukan terhadap senyawa obat atau metabolitnya dalam cairan biologis (Pandey *et al.*, 2010). Penggunaan matriks biologi berupa plasma atau serum lebih banyak dipilih karena memberikan kemudahan dalam preparasi sampel (Olsen *et al.*, 2004). Namun, kedua matriks ini memiliki kelemahan karena membutuhkan pengambilan darah

dalam jumlah yang cukup besar dari pasien yang dapat menyebabkan ketidaknyamanan (Freeman *et al.*, 2018).

Dried Blood Spot (DBS) merupakan metode *biosampling* yang sudah cukup lama berkembang dan dapat menjadi alternatif dalam mengatasi keterbatasan dari penggunaan matriks plasma ataupun serum (Freeman *et al.*, 2018). Metode ini memiliki beberapa kelebihan, seperti mudah dilakukan dan minim invasif karena proses pengambilan darah hanya membutuhkan tusukan kecil di jari, volume sampel yang kecil sekitar 10-100 μL , efisiensi biaya dalam pengiriman dan penyimpanan, stabilitas analisis yang lebih baik karena dapat disimpan pada suhu ruang, menurunkan risiko infeksi saat pengiriman dan penanganan sampel serta memberikan kenyamanan bagi pasien (Déglon *et al.*, 2012). Metode *biosampling* dengan invasif minim sangat dibutuhkan karena pasien diabetes melitus memiliki kadar glukosa tinggi yang dapat memengaruhi kemampuan dari pembuluh darah dalam mengalirkan darah dan menjadi sumber nutrisi bagi bakteri sehingga dapat memengaruhi kemampuan tubuh untuk menyembuhkan diri ataupun melawan infeksi (Ridwan *et al.*, 2017). Oleh karena itu, metode ini dapat memberikan kemudahan dalam pelaksanaan PKOD glikuidon dan obat lainnya karena hanya membutuhkan sedikit sampel darah dan tidak menimbulkan trauma akibat penggunaan jarum atau kateter (Brem & Tomic-Canic, 2007).

Sampel darah yang sedikit dan pengambilannya dari perifer menyebabkan pengujian glikuidon pada sampel DBS membutuhkan instrumen dengan tingkat selektivitas dan sensitivitas yang tinggi. Salah satu metode yang telah terbukti efektif untuk analisis sampel plasma adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi detektor Ultraviolet (KCKT-UV). KCKT-UV menjadi pilihan karena merupakan instrumen yang lazim tersedia di laboratorium sehingga dapat dimanfaatkan untuk uji bioekivalensi dan uji klinik lainnya. KCKT-UV memiliki

beberapa keunggulan apabila dibandingkan dengan instrumen lainnya yang lebih canggih seperti KCKUT-SM/SM, diantaranya adalah biaya yang lebih terjangkau, kesederhanaan sistem, dan kemudahan dalam pengoperasian (Kaewpradit *et al.*, 2024).

Beberapa penelitian mengenai pengembangan dan validasi metode glikuidon telah dilakukan, yaitu penelitian yang dikembangkan di dalam plasma Tikus Wistar oleh Sridevi dan Diwan (2000), di dalam serum manusia oleh Arayne dkk (2010), dan di dalam plasma manusia oleh Yanli (2014). Namun demikian, penelitian analisis pada senyawa glikuidon dengan metode *microsampling* DBS belum dilakukan.

Berdasarkan penjabaran di atas maka akan dilakukan penelitian tentang pengembangan dan validasi metode analisis glikuidon dalam DBS dengan baku dalam glimepirida menggunakan KCKT-UV. Berbagai variasi diuji untuk memperoleh kondisi analisis glikuidon dalam DBS yang optimal. Setelah kondisi optimal ditetapkan, maka tahap selanjutnya adalah melakukan uji kesesuaian sistem. Kemudian dilakukan validasi metode berdasarkan Panduan *European Medicine Agency* (EMA) tahun 2022. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat diterapkan dalam uji farmakokinetika, uji bioekivalensi, dan PKOD pada pasien diabetes yang mengonsumsi glikuidon sehingga dapat memperkuat ketahanan kesehatan nasional.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kondisi optimum untuk analisis dan preparasi glikuidon dalam *Dried Blood Spot* (DBS) dengan baku dalam glimepirida menggunakan KCKT-UV?
2. Bagaimana validasi metode analisis glikuidon dalam *Dried Blood Spot* (DBS) dengan baku dalam glimepirida menggunakan KCKT-UV berdasarkan panduan EMA 2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh kondisi yang optimum untuk analisis dan preparasi glikuidon dalam *Dried Blood Spot* (DBS) dengan baku dalam glimepirida menggunakan KCKT-UV.
2. Memperoleh data validasi metode analisis glikuidon dalam *Dried Blood Spot* (DBS) dengan baku dalam glimepirida menggunakan KCKT-UV berdasarkan panduan EMA 2022.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memperoleh metode analisis yang optimum untuk analisis dan preparasi glikuidon dalam *Dried Blood Spot* (DBS) dengan baku dalam glimepirida menggunakan KCKT-UV.
2. Penambahan wawasan mengenai analisis glikuidon dalam *Dried Blood Spot* (DBS) untuk obat antidiabetes.
3. Mendorong penggunaan metode analisis glikuidon dalam DBS menggunakan KCKT-UV.

