

# **PERAN PROSEDUR UJI PRAKLINIK DAN UJI KLINIK DALAM PEMANFAATAN OBAT HERBAL**

**I Made Jawi**

**Bagian Farmakologi FK UNUD**

## **Pendahuluan**

Pemanfaatan obat herbal sebagai obat alternative atau obat komplementer sangat meningkat saat ini. Promosi obat herbal dalam berbagai media yang menawarkan berbagai keunggulan juga meningkat. Peningkatan pemanfaatan obat herbal yang tidak disertai peningkatan kemampuan untuk memilih obat yang berkualitas tentu akan merugikan masyarakat. Untuk itu maka pemerintah khususnya departemen kesehatan melalui Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia telah mengatur tentang pemanfaatan obat herbal dengan peraturan no 13 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Klinik Obat Herbal. Obat herbal yang baik dan boleh dipilih untuk digunakan dalam pengobatan tentu harus memenuhi persyaratan yang sesuai dalam peraturan tersebut (Anonim, 2014).

Secara umum dasar penemuan obat-obatan termasuk obat herbal adalah melalui beberapa prosedur yang diyakini memiliki nilai kebenaran. Cara yang paling pertama dikenal adalah berdasarkan pengalaman empiris secara turun-temurun. Cara ini menghasilkan beberapa obat yang dikelompokkan sebagai obat tradisional dan jamu. Penemuan obat kedua adalah melalui prosedur yang lebih ilmiah yaitu dengan memahami tempat kerja obat sehingga dipahami interaksi obat dengan reseptor. Penemuan dengan cara ini biasanya dapat menjelaskan bagaimana mekanisme efek terapi dan efek samping dari obat tersebut. Cara yang ketiga proses penemuan obat adalah cara kebetulan dalam meneliti atau perjalanan pemanfaatan obat tertentu. Cara ini juga cukup sering terjadi dalam penemuan obat baru. Cara penemuan obat baru yang ke 4 adalah melalui skrining.

Sesungguhnya ke 4 cara penemuan obat tersebut memerlukan metode pembuktian yang dapat dipercaya dan memiliki nilai secara ilmiah. Metode yang disepakati saat ini dan telah ditetapkan dengan peraturan dari Badan POM adalah metode uji praklinik dan uji klinik. Uji praklinik dan uji klinik adalah suatu pengujian khasiat serta keamanan obat sebelum digunakan secara luas (Anonim, 2014; Mahan, 2014). Uji praklinik dilakukan pada hewan sedangkan uji klinik dilakukan pada manusia. Pada dasarnya uji praklinik dan uji klinik adalah suatu usaha untuk memastikan efektivitas, keamanan dan gambaran efek samping yang sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu obat. Bila uji klinik tidak dilakukan maka dapat terjadi malapetaka pada banyak orang bila langsung dipakai secara umum seperti pernah terjadi dengan talidomid.

Untuk meningkatkan pemahaman masyarakat khususnya para tenaga medis maka dalam tulisan yang singkat ini akan dijelaskan pokok-pokok pikiran yang harus dipahami khususnya prosedur uji praklinik uji klinik, agar dapat menentukan pilihan atau memutuskan dalam pemilihan obat herbal yang berkualitas sehingga dapat memperingan beban masyarakat.

## **Langkah-langkah atau prosedur uji praklinik serta perannya dalam pengembangan obat herbal**

Uji praklinik, atau disebut juga studi pengembangan atau uji non-klinik, atau uji efek farmakologik, adalah tahap penelitian yang terjadi sebelum uji klinik atau pengujian pada manusia. Uji praklinik memiliki satu tujuan utama yaitu mengevaluasi keamanan suatu produk yang baru.

Produk yang umum menjalani uji praklinik adalah obat-obatan, peralatan medis, kosmetik, dan solusi terapi gen. Informasi yang diperoleh dengan menafsirkan data dalam uji praklinik sangat bermanfaat untuk mendeteksi serta mencegah produk berbahaya dan beracun agar tidak merugikan lingkungan dan masyarakat. Melalui penelitian ini, peneliti dapat mempercepat penemuan obat dan meringkas proses pengembangan obat. Pengujian pada manusia hanya disetujui jika produk obat tidak memiliki efek berbahaya pada hewan coba pada uji praklinik (Mahan, 2014).

Uji praklinik merupakan persyaratan uji untuk calon obat, dari uji ini diperoleh informasi tentang efek farmakologis, profil farmakokinetik dan toksisitas calon obat. Pada mulanya yang dilakukan pada uji praklinik adalah pengujian ikatan obat pada reseptor dengan kultur sel terisolasi atau organ terisolasi, selanjutnya bila dianggap perlu maka dilakukan uji pada hewan. Hewan yang baku digunakan adalah galur tertentu seperti mencit, tikus, kelinci, marmot, hamster, anjing atau beberapa uji menggunakan primata.

Penelitian dengan hewan dapat diketahui apakah obat aman atau menimbulkan efek toksik pada dosis pengobatan. Penelitian toksisitas merupakan cara potensial untuk mengevaluasi: Toksisitas akut atau kronis, kerusakan genetik (genotoksitas, mutagenisitas), pertumbuhan tumor (onkogenesis atau karsinogenesis) atau teratogenesis.

Penelitian pada hewan juga dapat mempelajari sifat farmakokinetik obat meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat. Semua hasil pengamatan pada hewan menentukan apakah obat dapat diteruskan dengan uji pada manusia. Ahli farmakologi bekerja sama dengan ahli teknologi farmasi dalam pembuatan formula obat, menghasilkan bentuk-bentuk sediaan obat yang akan diuji pada manusia.

Uji praklinik selain memakai hewan, telah dikembangkan pula berbagai uji *in vitro* untuk menentukan khasiat obat contohnya uji aktivitas enzim, uji antikanker menggunakan *cell line*, uji anti mikroba pada perbenihan mikroba, uji antioksidan, uji antiinflamasi dan lain-lain untuk menggantikan uji khasiat pada hewan (Thorat *et al.*, 2010) tetapi belum semua uji dapat dilakukan secara *in vitro*. Uji toksisitas sampai saat ini masih tetap dilakukan pada hewan percobaan, belum ada metode lain yang menjamin hasil yang menggambarkan toksisitas pada manusia, untuk masa yang akan datang perlu dikembangkan uji toksisitas secara *in vitro*.

Setelah calon obat dinyatakan mempunyai kemanfaatan dan aman pada hewan percobaan maka selanjutnya diuji pada manusia (uji klinik).

### **Uji klinik**

Ujiklinik adalah pengujian khasiat dan keamanan obat pada manusia yang dapat “menjamin” apakah hasil *in vitro* atau hasil pada hewan coba sama dengan pada manusia. Uji klinik terdiri dari 4 fase (Rahmatini, 2010) – 5 fase, yaitu Uji klinik fase 0, (Thorat *et al.*, 2010; Mahan, 2014) uji klinik fase I. Uji klinik fase II, uji klinik fase III dan uji klinik fase IV (Mahan, 2014).

**Uji Klinik Fase I.** Pada uji fase 1, calon obat diuji pada sukarelawan sehat (25-50) untuk mengetahui apakah sifat yang diamati pada hewan percobaan juga terlihat pada manusia. Pada fase ini ditentukan hubungan dosis dengan efek yang ditimbulkannya dan profil

farmakokinetik obat pada manusia. Meskipun tujuan dari fase I ini adalah untuk mendapatkan dosis maksimum yang dapat ditoleransi, namun studi fase I ini diatur untuk mencegah keracunan berat. Dosis oral yang dianjurkan adalah 1/50 dosis minimal pada hewan yang dapat menimbulkan efek. Dosis tersebut dinaikkan 2 kali lipat secara pelan-pelan sampai terjadi efek farmakologis atau terjadi efek yang tidak diinginkan (Rahmatini, 2010). Jika obat yang hendak diuji memiliki toksisitas yang signifikan, seperti pada kasus terapi kanker dan AIDS, pasien sukarelawan dengan penyakit yang berkaitanlah yang digunakan pada fase I. Percobaan fase I dilakukan untuk menentukan apakah manusia dan hewan memperlihatkan respon yang berbeda secara signifikan terhadap obat dan untuk menentukan batas rentang dosis klinis aman yang memungkinkan. Percobaan ini “terbuka”; dimana penguji dan subyek mengetahui apa yang diberikan selama percobaan. Banyak dugaan keracunan terdeteksi pada fase ini. Pengukuran farmakokinetik (penyerapan, waktu paruh, dan metabolisme) biasanya dilakukan pada fase I. Hasil studi fase I (khususnya farmakokinetik) dapat dibandingkan dengan studi pada hewan mana yang paling mirip untuk melakukan uji toksisitas kronis pada hewan tersebut (Rahmatini, 2010).

**Uji Klinik Fase II.** Pada uji klinik fase 2 maka calon obat diuji pada pasien tertentu (100-200), diamati efikasi pada penyakit yang diobati. Yang diharapkan dari obat adalah mempunyai efek yang potensial dengan efek samping rendah atau tidak toksik. Pada fase ini mulai dilakukan pengembangan dan uji stabilitas bentuk sediaan obat. Rentang toksisitas yang lebih luas mungkin saja terdeteksi pada fase ini, dimana uji fase II biasanya dilakukan pada pusat-pusat klinis khusus misal rumah sakit pendidikan. Fase II dapat dipisahkan menjadi fase IIA dan IIB. Fase IIA khusus untuk menentukan dosis dan IIB untuk menentukan efikasi dari obat (Thorat *et al.*, 2010).

**Uji Klinik Fase III.** Uji klinik fase 3, melibatkan kelompok besar pasien (mencapai ribuan, 300-3000 orang pasien), biasanya multicenter. Pada fase ini obat baru dibandingkan efek dan keamanannya dengan obat pembanding yang sudah diketahui. Untuk dapat dinilai oleh badan tersebut, industri pengusul harus menyerahkan data dokumen uji praklinik dan klinik yang sesuai dengan indikasi yang diajukan, efikasi dan keamanannya harus sudah ditentukan dari bentuk produknya (tablet, kapsul dll.) yang telah memenuhi persyaratan produk melalui kontrol kualitas.

Setelah calon obat dapat dibuktikan berkhasiat sekurang-kurangnya sama dengan obat yang sudah ada dan menunjukkan keamanan bagi si pemakai maka obat baru diizinkan untuk diproduksi oleh industri sebagai *legal drug* dan dipasarkan dengan nama dagang tertentu serta dapat diresepkan oleh dokter.

Keputusan untuk mengakui obat baru dilakukan oleh badan pengatur nasional, di Indonesia oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan, di Amerika Serikat oleh FDA (Food and Drug Administration), di Kanada oleh Health Canada, di Inggris oleh MHRA (Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency), di negara Eropa lain oleh EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Product) dan di Australia oleh TGA (Therapeutics Good Administration).

**Uji Klinik Fase IV.** Uji klinik ini dilakukan setelah obat dipasarkan, sehingga disebut juga studi pasca pemasaran (*post marketing surveillance*) yang diamati pada pasien dengan berbagai kondisi, berbagai usia dan ras, studi ini dilakukan dalam jangka waktu lama untuk melihat nilai terapeutik dan pengalaman jangka panjang dalam menggunakan obat. Setelah hasil studi fase IV dievaluasi masih memungkinkan obat ditarik dari perdagangan jika membahayakan, sebagai contoh Cerivastatin suatu obat antihiperkolesterolemia yang dapat merusak ginjal, Entero-vioform (klorokuinol) suatu obat antidisentri amuba yang pada orang

Jepang menyebabkan kelumpuhan pada otot mata (SMON disease), fenilpropanolamin yang sering terdapat pada obat flu harus diturunkan dosisnya dari 25 mg menjadi tidak lebih dari 15 mg karena dapat meningkatkan tekanan darah dan kontraksi jantung yang membahayakan pada pasien yang sebelumnya sudah mengidap penyakit jantung atau tekanan darah tinggi, talidomid dinyatakan tidak aman untuk wanita hamil karena dapat menyebabkan kecacatan pada janin, troglitazon suatu obat antidiabetes di Amerika Serikat ditarik karena merusak hati.

### **Kepustakaan**

Thorat S B, Banarjee S K, Gaikwad D D, Jadhav S L, Thorat R M. 2010. Clinical Trial: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Volume 1, Issue 2, p 101-106.

Mahan V L. 2014. Clinical Trial Phases. *International Journal of Clinical Medicine*, 5, 1374-1383

Anonim 2014. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No 13 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Klinik Obat Herbal. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Rahmatini.2010. Evaluasi Khasiat dan Keamanan Obat (Uji Klinik), *Majalah Kedokteran Andalas* No.1. Vol.34 hal 31-38