

Studi Literatur Gambaran Kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) Pada Obat Substandar dan Obat Palsu

Afriyani¹, Dwi Auliya Ramdini¹, Ervina Damayanti¹, Anastasya Dian Nurrarti², Arini Puspita Sari², Eka Ananda Laksana Putri², Era Yesica Damanik², Siti Khalimatus Sa'diah², Mesa Sukmadani Rusdi³

1Program studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

2 Mahasiswa Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

3 Program Studi D III Farmasi, Poltekkes Kemenkes Jambi

Abstrak

Tanpa disadari produk obat substandar dan palsu telah banyak beredar dan digunakan oleh sebagian besar orang. Obat substandar dan palsu dapat memberi dampak buruk terhadap individu, keluarga sistem kesehatan nasional dan ekonomi. Banyak liputan media mengenai obat-obatan palsu terutama produk yang berfokus sebagai obat gaya hidup, seperti tablet pelangsing. Namun, selama empat tahun terakhir database *Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Product* menerima pemberitahuan mulai dari antibiotik hingga vaksin. Ketika obat-obatan tidak bekerja sebagaimana mestinya, mereka dapat memperpanjang penyakit, memberi ketidaknyamanan dan efek buruk lainnya. Dalam kasus terburuk, beberapa orang meninggal karena penyakit yang tidak diobati atau karena produk obat itu sendiri yang membunuh mereka. Obat substandar dan palsu memiliki potensi akan efek samping/ *adverse drug reaction*. Penulisan studi pustaka ini bertujuan untuk mengetahui kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) yang berkaitan dengan obat substandar dan palsu. Penelusuran pustaka dilakukan dengan menggunakan basis data elektronik Google Scholar, Pubmed, dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan "*Adverse Drug Reaction*", "*Obat substandar*", "*pharmacovigilance*". Kriteria inklusi tinjauan pustaka kami adalah jurnal penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris dalam rentang penerbitan jurnal 10 tahun terakhir (2013- 2022). Adapun kriteria eksklusi dalam tinjauan pustaka kami adalah jurnal penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris yang tidak dapat diakses dan berbayar. Berdasarkan hasil studi pustaka yang termasuk obat substandar dan palsu serta menimbulkan efek samping diantaranya yaitu betalaktam, turunan kloroquin dan artemisin, heroin yang terkontaminasi fentanyl, methylprednisolone, kokain yang terkontaminasi levamisole, amoxicillin, antihipertensi (hidroklorotiazid diuretik), antimalaria, etinil estradiol/norgestrel kombinasi dan dengan salbutamol, clopidogrel dan obat berbasis artemisinin. *Adverse Drug Reaction* (ADR) dari obat-obat substandar dan palsu dimulai dari infeksi, manifestasi kulit dan meningkatkan mortalitas.

Kata Kunci : *adverse drug reaction*, obat substandar, obat palsu, *pharmacovigilance*.

Literature Study of *Adverse Drug Reaction* (ADR) Incidence in Substandard and Falsified Drugs

Abstract

Unknowingly, substandard and counterfeit drug products have been widely circulated and used by the majority of people. Substandard and counterfeit medicines can have a devastating impact on individuals, families, national health systems and economies. There is a lot of media coverage about counterfeit drugs, especially products that focus on lifestyle drugs, such as slimming tablets. However, over the last four years the Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and False Medical Products database has received notices ranging from antibiotics to vaccines. When drugs don't work as they should, they can prolong the disease, cause discomfort and other adverse effects. In the most improbable cases, some people die from untreated diseases or because the drug product itself kills them. Substandard and counterfeit drugs have potential side effects/adverse drug reactions. Writing this literature study aims to determine the incidence of *Adverse Drug Reaction* (ADR) related to substandard and counterfeit drugs. Literature searches were conducted using the Google Scholar, Pubmed, and Science Direct electronic databases. The keywords used are "*Adverse Drug Reaction*", "*substandard drugs*", "*pharmacovigilance*". Our literature review inclusion criteria were research journals in Indonesian and English within the journal publishing range of the last 10 years (2013-2022). The exclusion features in our literature review are research journals in Indonesian and English which are inaccessible and paid for. Based on the results of a literature study which included substandard and counterfeit drugs and had side effects including betalactam, chloroquine and artemisin derivatives, heroin contaminated with fentanyl, methylprednisolone, cocaine contaminated with levamisole, amoxicillin, antihypertensive (hydrochlorothiazide diuretic), antimalarial, ethinyl estradiol/norgestrel combination and with salbutamol, clopidogrel and artemisinin-based drugs. *Adverse Drug Reaction* (ADR) from substandard and counterfeit drugs starting from infection, skin manifestations and increased mortality.

Keywords: drug side effects, substandard drugs, counterfeit medicine, *pharmacovigilance*

Korespondensi: Afriyani, M. Farm | Fakultas Kedokteran Universitas Lampung | afriyani@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Obat-obatan substandar dan palsu menjadi sebuah ancaman yang serius. Pelaporan obat antimikroba terutama antibiotik dan anti malaria paling sering dilaporkan berkaitan dengan obat substandar dan palsu di negara-negara berkembang. *World Health Organization* (WHO) dan Farmakope Internasional telah menetapkan standar dan tes kualitas akan obat-obatan. Obat substandar merupakan obat asli yang tidak lulus standar dan protokol pengujian kualitas. Misalnya, obat tersebut mengandung bahan aktif yang lebih sedikit atau lebih dari yang tertulis pada kemasan. Penurunan kualitas pada obat substandar dapat berupa peningkatan maupun penurunan konsentrasi atau tidak adanya bahan aktif, penurunan stabilitas dari kemasan (terdegradasi cahaya, panas dan kelembaban), cemaran, bahan yang salah dan kemasan yang tidak sesuai.¹ Obat Palsu didefinisikan sebagai obat-obatan yang sengaja dan curang diberi label yang salah terkait identitas maupun sumbernya. Obat substandar dan palsu memiliki tantangan karena bukti yang tersedia terbatas. Pada tahun 2011, WHO mengusulkan penggunaan istilah "*substandard/ spurious/ falsely/ labeled/ falsified/ counterfeit drugs*" (SSFFC), ini tidak dapat membedakan berbagai penyebab kualitas obat yang buruk (palsu atau substandar) yang perlu ditangani dengan pendekatan yang berbeda.²

Istilah obat substandar/ palsu digunakan ketika penyebab obat berkualitas buruk belum ditentukan. Menurut data WHO, hingga 10% obat di seluruh dunia mungkin palsu yang mana 50% obat antimikroba dan 78% kejadian pada negara berkembang. Studi kualitas produk obat di Afrika menemukan bahwa 7,6% formulasi antibiotik tidak ada bahan aktif, sedangkan 17,8% antibiotik dan 13% antiparasit dibawah standar namun belum tentu palsu.^{3,4}

Menurut Penelitian Kniazkov *et al.*, 2020 peningkatan kematian di Afrika sub-Sahara akibat obat antimalaria substandar dan palsu sekitar 2,1% hingga 4,9% dari total kematian akibat malaria. Hal ini disebabkan beberapa faktor seperti kehabisan stok, sistem regulasi yang lemah akan perdagangan obat substandar dan palsu. Afrika menjadi wilayah yang

memimpin dalam pelaporan obat substandar dan palsu sebanyak 42% dari total pelaporan ke WHO dalam rentang tahun 2013-2017.⁵ Obat-obatan berkualitas buruk dapat disebabkan oleh obat substandar dan palsu. Faktor-faktor yang menyebabkan obat substandar yaitu berkurangnya stabilitas obat di negara berkembang karena lingkungan, penyimpanan yang buruk, tidak ada proses manufaktur yang baik, kontrol kualitas yang buruk selama pembuatan, pengawasan serta penggunaan farmakope yang tidak terstandarisasi oleh banyak negara berkembang. Sedangkan, faktor-faktor yang menyebabkan pemalsuan obat yaitu kepentingan keuangan (kejahatan, korupsi politisi dan industri), sumber daya yang tidak memadai, permintaan yang tinggi melebihi pasokan, harga obat yang mahal, tingkat buta huruf yang tinggi dan pendapatan yang rendah di negara berkembang serta kurangnya pengetahuan akan bahaya obat palsu.^{3,6}

Dampak obat-obatan yang berkualitas buruk berpengaruh pada pasien, masyarakat dan pemerintah yaitu adanya peningkatan beban penyakit, kerugian ekonomi dan resistensi obat. Terjadi hingga 155.000 kasus kematian pada anak karena obat anti-malaria yang dipalsukan dan jumlah yang sama dari anak-anak yang meninggal karena pneumonia akut dengan riwayat penggunaan antimikroba substandar dan dipalsukan. Perkiraan dampak obat substandar dan palsu menunjukkan beban setinggi 10% dari semua obat-obatan di negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan biaya ekonomi US\$10 miliar hingga US\$200 miliar. Bahaya obat substandar dan palsu juga pada resistensi antimikroba. Pemberian berulang dosis subterapeutik antimalaria akan meningkatkan seleksi dan penyebaran resistensi parasit. Malaria yang resisten telah dilaporkan di Kamboja dan Thailand. Obat substandar dan palsu memiliki potensi akan Efek samping/ *adverse drug reaction*. Efek samping dapat terjadi karena adanya interaksi obat-obat dengan kontaminan, bahan aktif yang berlebih, kontaminasi dengan zat beracun, reaksi alergi terhadap kontaminan atau eksipien pengganti. Dalam sebuah kasus, heparin ditemukan terkontaminasi dengan kondroitin sulfat yang menyebabkan alergi atau hipersensitivitas pada beberapa pasien.^{4,6}

Berdasarkan uraian tersebut sehingga diperlukan adanya studi literatur mengenai kejadian *adverse drug reaction* yang berkaitan dengan obat substandar dan palsu dengan tujuan dapat menambah wawasan dan kesadaran akan bahaya potensial kesehatan yang ditimbulkan.

Metode

Dalam studi pustaka ini, untuk mengetahui kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) yang berkaitan dengan obat substandar. Penelusuran pustaka dilakukan dengan menggunakan basis data elektronik Google Scholar, Pubmed, dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan "*Adverse Drug Reaction (ADR)*", "*Obat Substandar*", "*Pharmacovigilance*". Kriteria inklusi tinjauan pustaka ini adalah jurnal penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris dalam rentang penerbitan jurnal 10 tahun terakhir (2013- 2022). Adapun kriteria eksklusi dalam tinjauan pustaka kami adalah jurnal penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris yang tidak dapat diakses dan berbayar.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Farmakoepidemiologi obat-obat substandar dan *Adverse Drug Reaction* (ADR)

No.	Obat-obat substandard / palsu	Metode penelitian	Hasil
1.	Betalaktam, turunan kloroquin dan artemisin	Metode inspeksi, metode kolorimetri, kromatografi, dan spektrometri	Obat antimikroba palsu dapat menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas serta menimbulkan bahaya bagi pasien. ³
2.	Heroin yang terkontaminasi fentanyl	kuesioner dengan sampel 149 orang yang menggunakan opioid ilegal atau penyalahgunaan resep opioid di Rhode Island antara Januari dan November 2016.	Heroin adalah obat yang paling sering dilaporkan (72%). Paparan yang dilaporkan terhadap fentanyl ilegal dalam satu tahun terakhir yaitu sebesar (50,4%, n = 61). ⁷

3.	Methylprednisolone	analisis kohort dengan kasus pasien dengan meningitis jamur, stroke sirkulasi posterior, osteomielitis tulang belakang, atau abses epidural yang berkembang setelah suntikan glukokortikoid epidural atau paraspinal.	Sebanyak 22 pasien konfirmasi laboratorium infeksi <i>Exserohilum rostratum</i> (21 pasien) atau infeksi <i>Aspergillus fumigatus</i> (1 pasien). Vorikonazol digunakan untuk mengobati 61 pasien (92%); 35 pasien (53%) juga diobati dengan liposomal amfoterisin B. Delapan pasien (12%) meninggal, tujuh di antaranya mengalami stroke. ⁸
4.	Kokain yang terkontaminasi Levamisole	Dilakukan pencarian pustaka untuk kata kunci levamisole, kokain, vaskulitis, pseudovaskulitis, agranulositosis, dan purpura retiform lalu ditinjau semua literatur yang diterbitkan antara tahun 1940 hingga 2011.	Pasien dengan toksisitas levamisole biasanya datang dengan manifestasi kulit yang terdiri dari bula hemoragik yang besar dan/atau nekrosis, sebagian besar pasien mengeluh arthralgia, paling sering melibatkan sendi besar. Keluhan telinga, hidung, dan tenggorokan juga sering terjadi, begitu pula perasaan tidak enak badan dan kelelahan. ⁹
5.	Amoxicillin	Analisis dilakukan dengan menggunakan metode yang diadaptasi dari masing-masing monografi farmakope AS untuk tablet amoksisilin, kapsul, dan suspensi oral.	Kualitas bervariasi dengan bentuk sediaan ($P = 0,002$), dengan kapsul menunjukkan insiden konten di bawah standar terendah (4% pada 2019) dan tablet yang dikumpulkan pada 2018 mengalami tingkat kegagalan tertinggi (50%). Kualitas suspensi (40%) dikompromikan oleh kegagalan untuk mencapai homogenitas pada rekonstitusi. ¹⁰
6.	Antihipertensi (hidroklorotiazid (diuretik)	Analisis <i>post-hoc</i> dari studi SEVEN, studi besar pertama kualitas obat kardiovaskular dari subSahara Afrika, menggunakan data dari lima obat antihipertensi.	Hanya sejumlah kecil sampel ($n = 20$) hidroklorotiazid dalam bentuk generik yang tersedia; dengan demikian, hasil tentang kualitas dan harga obat ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati. Namun, ini mencerminkan ketersediaan obat ini yang buruk dalam versi generiknya di pasar Afrika mungkin karena harga hidroklorotiazid yang sangat rendah. ¹¹
7.	Antimalaria	Model berbasis agen, <i>Substandard and Falsified Antimalarial Research Impact</i> (SAFARI)	19,1% obat antimalaria di negara berpenghasilan rendah dan menengah (LMICs) adalah di bawah standar atau dipalsukan. ¹²

8.	Etilin estradiol/norgestrel kombinasi dan dengan salbutamol	Tinjauan retrospektif ini didasarkan pada data dari database <i>World Health Organization</i> (WHO) <i>Global Individual Case Safety Report</i> (ICSR) <i>VigiBase</i> yang dikumpulkan dari Januari 2001 hingga Desember 2014. Dilakukan tiga analisis stratifikasi yang berbeda menggunakan <i>Multi-item Gamma Poisson Shrinker</i> (MGPS) melalui perangkat lunak penambangan data <i>Oracle Empirica</i> .	Diidentifikasi pelaporan berlebih dari masalah kualitas produk dengan etilin estradiol/norgestrel kombinasi dan dengan salbutamol. Ini dikategorikan sebagai kelompok yang dikonfirmasi dari kurang lancar/palsu/palsu produk medis berlabel/dipalsukan/palsu (SSFFC) oleh UMC pada tahun 2014. ¹³
9.	Clopidogrel	Studi analisis deskriptif bibliometrik menggunakan database Scopus. Pencarian menggunakan dokumen yang diterbitkan pada tahun 1900 hingga 31 desember 2020.	Penggunaan obat kardiovaskular palsu atau di bawah standar seperti clopidogrel dapat meningkatkan risiko morbiditas dan kematian pada pasien berisiko tinggi. ¹⁴
10.	Obat berbasis artemisinin	Pengulasan berbagai aspek formulasi obat di bawah standar yang dapat terjadi (misalnya, variabilitas farmakologis antara batch obat atau antara obat generik dan obat asal, jumlah obat yang salah, dan adanya pengotor).	Tiga belas dari 14 (93%) mengandung dosis obat yang ditentukan terlalu rendah atau terlalu tinggi. ⁶

Betalaktam, turunan kloroquin dan artemisin. Antimikroba substandar/palsu yang paling umum termasuk beta-laktam (di antara antibiotik) dan turunan kloroquin dan artemisin (di antara antimalaria). Obat antimikroba palsu dapat menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas serta menimbulkan bahaya bagi pasien. Dalam pustaka ini ditinjau literatur sehubungan dengan masalah antimikroba substandar/palsu dan menjelaskan prevalensi masalah, berbagai jenis obat antimikroba di bawah standar/palsu, dan konsekuensinya bagi individu dan kesehatan masyarakat global.³

Heroin yang terkontaminasi fentanyl. Heroin adalah obat yang paling sering dilaporkan (72%). Paparan yang dilaporkan terhadap fentanyl ilegal dalam satu tahun terakhir yaitu sebesar (50,4%, n = 61). Dalam model multivariat, penggunaan heroin secara teratur dikaitkan secara independen dengan paparan fentanyl yang diketahui atau dicurigai

dalam satu tahun terakhir. Dalam wawancara, pengguna menggambarkan fentanyl sebagai sesuatu yang tidak menyenangkan, berpotensi mematikan, dan harus dihindari. Peserta melaporkan paparan fentanyl secara rutin mengalami atau mengalami overdosis non-fatal. Pengguna heroin melaporkan kemampuan terbatas untuk mengidentifikasi fentanyl dalam obat mereka. Strategi pengurangan dampak buruk digunakan untuk melindungi diri dari paparan fentanyl dan overdosis, termasuk uji coba, mencari resep opioid sebagai pengganti heroin, dan mencari pengobatan dengan kombinasi buprenorfin/nalokson. Peserta sering tidak berhasil dalam mengakses program pengobatan terstruktur.⁷

Methylprednisolone menimbulkan gejala dan tanda termasuk sakit kepala (pada 73% pasien), nyeri punggung yang baru atau memburuk (pada 50%), gejala neurologis (pada 48%), mual (pada 39%), dan leher kaku (pada 29%). Jumlah median sel darah putih cairan serebrospinal pada pungsi lumbal pertama di

antara pasien yang mengalami meningitis, dengan atau tanpa stroke atau infeksi fokal, adalah 648 per milimeter kubik (kisaran, 6 hingga 10,140), dengan 78% granulosit (kisaran, 0 hingga 97); tingkat protein adalah 114 mg per desiliter (kisaran, 29 hingga 440); dan konsentrasi glukosa adalah 44 mg per desiliter (kisaran, 12 hingga 121) (2,5 mmol per liter [kisaran, 0,7 hingga 6,7]). Sebanyak 22 pasien konfirmasi laboratorium infeksi *Exserohilum rostratum* (21 pasien) atau infeksi *Aspergillus fumigatus* (1 pasien). Vorikonazol digunakan untuk mengobati 61 pasien (92%); 35 pasien (53%) juga diobati dengan liposomal amfoterisin B. Delapan pasien (12%) meninggal, tujuh diantaranya mengalami stroke.⁸

Kokain yang terkontaminasi Levamisole Levamisole adalah turunan imidazothiazole sintetik yang digunakan untuk sifat imunomodulatornya. Pasien dengan toksisitas levamisole biasanya datang dengan manifestasi kulit yang terdiri dari bula hemoragik yang besar dan/atau nekrosis. Selain manifestasi kulit yang khas, sebagian besar pasien mengeluh arthralgia, paling sering melibatkan sendi besar. Keluhan telinga, hidung, dan tenggorokan juga sering terjadi, begitu pula perasaan tidak enak badan dan kelelahan. Temuan laboratorium meliputi leukopenia, neutropenia, agranulositosis, titer antibodi antinuklear positif, titer anti-proteinase 3 positif, dan pola pewarnaan perinuklear atau sitoplasma positif untuk antibodi sitoplasma antineutrofil. Jumlah neutrofil absolut mulai dari 0 hingga 3000 telah dilaporkan, dan pasien ini berisiko tinggi terhadap infeksi. Studi pelengkap biasanya memberikan hasil yang normal, meskipun tingkat C4 dan/atau C3 yang sedikit menurun telah dilaporkan. Studi toksikologi urin biasanya positif untuk kokain dan kadang-kadang untuk levamisole.^{24,37,38} Levamisole juga dapat ditemukan pada perlengkapan obat seperti pipa, mata uang kertas, atau alat lain yang digunakan untuk merokok atau mendengus kokain.⁹

Sebanyak 15% dari 190 produk yang dianalisis mengandung amoksisilin dalam jumlah di bawah standar. Kualitas bervariasi dengan bentuk sediaan ($P = 0,002$), dengan kapsul menunjukkan insiden konten di bawah standar terendah (4% pada 2019) dan tablet

yang dikumpulkan pada 2018 mengalami tingkat kegagalan tertinggi (50%). Kualitas suspensi (40%) dikompromikan oleh kegagalan untuk mencapai homogenitas pada rekonstitusi. Insiden konten di bawah standar yang lebih tinggi ($P = 0,002$) dikaitkan dengan satu grup ritel besar.¹⁰

Antihipertensi sebanyak 1185 sampel dinilai, dimana 70,0% adalah generik ($n = 830$). Di antara obat generik, persentase obat berkualitas rendah adalah 24,3% ($n = 202/830$). Rasio persentase dosis yang diukur terhadap dosis yang diharapkan dari bahan aktif berkisar antara 49,2 hingga 111,3%; mayoritas (81,7%) dari sampel berkualitas buruk memiliki jumlah bahan aktif yang tidak mencukupi. Selain itu, kualitas yang buruk tidak terkait dengan harga beli obat. : Dalam penelitian ini dari 10 negara Afrika subSahara, hampir seperempat dari obat antihipertensi generik yang tersedia ditemukan berkualitas buruk.¹¹

Antimalaria sebesar 19,1% di negara berpenghasilan rendah dan menengah (LMICs) adalah di bawah standar atau dipalsukan. Dari 10.000 model yang dijalankan, beban malaria yang disebabkan oleh antimalaria substandar dan palsu diperkirakan mencapai 213 (95% CI 212–213) kematian dan 937 (95% CI 937–938) rawat inap anak setiap tahun, dengan prevalensi 10,3% dari obat antimalaria di bawah standar dan palsu. Jika antimalaria di bawah standar dan palsu diganti dengan yang berkualitas tinggi, Zambia dapat mengalami penurunan 8,2% kematian balita (213 kematian lebih sedikit), amati penurunan 8,5% dalam jumlah rawat inap (937 rawat inap lebih sedikit), dan merealisasikan \$8,5 (95% CI \$8,5 – \$8,6) juta dalam total penghematan ekonomi termasuk menghindari biaya langsung untuk pasien dan pemerintah, serta mencegah hilangnya produktivitas karena kematian atau kehidupan yang dijalani dengan disabilitas.¹²

Etinil estradiol/norgestrel kombinasi dan dengan salbutamol. Analisis ICSR berdasarkan kriteria pemilihan yang ditentukan dan ambang batas menghasilkan 2506 hits termasuk produk obat dengan kelebihan laporan cacat kualitas produk relatif terhadap obat lain dalam database. Investigasi lebih lanjut dan studi percontohan di lima produk obat resmi (eksklusif dan generik) yang dilisensikan oleh pemegang izin edar tunggal, yang mengandung

valsartan, methylphenidate, rivastigmine, clozapine, atau carbamazepine, telah dilakukan. Ini menghasilkan output dari 23 SSM potensial. Selanjutnya, diidentifikasi pelaporan berlebih dari masalah kualitas produk dengan etinil estradiol/norgestrel kombinasi dan dengan salbutamol. Ini dikategorikan sebagai kelompok yang dikonfirmasi dari kurang lancar/palsu/palsu produk medis berlabel/dipalsukan/palsu (SSFFC) oleh UMC pada tahun 2014.¹³

Clopidogrel merupakan obat kardiovaskular yang apabila palsu atau di bawah standar dapat meningkatkan risiko morbiditas dan kematian pada pasien berisiko tinggi. Permasalahan lain dengan penyebaran vaksin virus corona palsu tertentu. Laporan oleh Kantor Perwakilan Dagang Amerika Serikat (USTR) pada tahun 2019 mengklaim bahwa India dan China adalah sumber utama obat-obatan palsu secara global.¹⁴

Obat berbasis Artemisinin. Obat-obatan berkualitas buruk menghadirkan masalah kesehatan masyarakat yang serius, terutama di negara berkembang dan negara berkembang, dan mungkin berdampak signifikan pada beban klinis dan ekonomi nasional. Perhatian sebagian besar difokuskan pada peningkatan ketersediaan obat yang dipalsukan dengan sengaja, tetapi obat-obatan di bawah standar juga menjangkau pasien karena buruknya manufaktur dan praktik pengendalian mutu dalam produksi obat asli (baik bermerek maupun generik). Obat-obatan di bawah standar tersebar luas dan merupakan ancaman bagi kesehatan karena secara tidak sengaja dapat menyebabkan kegagalan perawatan kesehatan, seperti resistensi antibiotik dan penyebaran penyakit dalam suatu komunitas, serta kematian atau penyakit tambahan pada individu. Artikel ini mengulas berbagai aspek formulasi obat di bawah standar yang dapat terjadi (misalnya, variabilitas farmakologis antara batch obat atau antara obat generik dan obat asal, jumlah obat yang salah, dan adanya pengotor). Cara yang mungkin untuk mengatasi praktik manufaktur di bawah standar juga dibahas. Upaya bersama diperlukan dari pihak pemerintah, produsen obat, badan amal, dan penyedia layanan kesehatan untuk memastikan bahwa hanya obat dengan kualitas yang dapat diterima yang sampai ke pasien.⁶

Simpulan

Obat substandar dan palsu telah banyak beredar dan digunakan dan tanpa disadari penggunaannya dapat menimbulkan banyak efek samping yang tidak diinginkan. Adapun obat substandard dan palsu diantaranya yaitu betalaktam, turunan kloroquin dan artemisin, heroin yang terkontaminasi fentanyl, methylprednisolone, kokain yang terkontaminasi levamisole, amoxicillin, antihipertensi (hidroklorotiazid diuretik), antimalaria, etinil estradiol/norgestrel kombinasi dan dengan salbutamol, clopidogrel dan obat berbasis artemisinin. *Adverse Drug Reaction* (ADR) dari obat-obat substandar dan palsu dimulai dari infeksi, manifestasi kulit dan meningkatkan mortalitas. Perlu dilakukan studi lanjut terkait *Adverse Drug Reaction* (ADR) dari obat-obat substandar dan palsu, pencegahan serta penanganannya.

Daftar Pustaka

1. Antignac M, Diop IB, de Terline DM, Bernard M, Do B, Ikama MS, dkk. Falsified and substandard cardiovascular drugs in Africa: A need for continued monitoring strategies. *Journal of Global Health*.2019; 9(2), 1–5.
2. Almuzaini T, Choonara I & Sammons H. Substandard and counterfeit medicines : a systematic review of the literature. 2013; 1–8.
3. Kelesidis T, & Falagas ME. Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015; 28(2), 443–464.
4. Nayyar GML, Berman JG, Mackey TK, Clark JP, Hajjou M, Littrell M, dkk. Falsified and substandard drugs: Stopping the pandemic. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019; 100(5), 1058–1065.
5. Kniazkov S, Dube-Mwedzi S & Nikiema JB. Prevention, Detection and Response to incidences of substandard and falsified medical products in the Member States of the Southern African Development Community. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2020; 13(1), 1–7.

6. Johnston A & Holt DW. Substandard drugs: A potential crisis for public health. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 78(2), 218–243.
7. Carroll JJ, Marshall BDL, Rich JD & Green TC. Exposure to fentanyl-contaminated heroin and overdose risk among illicit opioid users in Rhode Island: A mixed methods study. *International Journal of Drug Policy*. 2017. 46, 136–145.
8. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, Wiese AD, Wise ME, Ward J, dkk. Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone in Tennessee. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(23), 2194–2203.
9. Lee KC, Ladizinski B & Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: An emerging public health challenge. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012; 87(6), 581–586.
10. Robertson SG. 'Prevalence of substandard amoxicillin oral dosage forms in the National Capital District of Papua New Guinea', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;105(1). 238–244.
11. Macquart De Terline D. 'Substandard drugs among five common antihypertensive generic medications: An analysis from 10 African countries', *Journal of Hypertension*. 2018; 36(2). 395–401.
12. Jackson KD. 'Impact of substandard and falsified antimalarials in Zambia: Application of the SAFARI model', *BMC Public Health*, 2020; 20(1), 1–11.
13. Trippe ZA. 'Identification of Substandard Medicines via Disproportionality Analysis of Individual Case Safety Reports', *Drug Safety*. 2017; 40(4), 293–303.
14. Sweileh WM. Substandard and falsified medical products: bibliometric analysis and mapping of scientific research. *Globalization and Health*. 2021; 17(1), 1–13.