

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Medikamen Penyakit Infeksi Rongga Mulut**

###### **a. Jenis Medikamen Penyakit Infeksi Rongga Mulut**

Penyakit infeksi saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan di negara-negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia (Indrayani *dkk*, 2016). Prosedur perawatan yang baik terhadap infeksi sangatlah penting dalam proses perawatan gigi (Falinda, 2010). Obat yang digunakan untuk mencegah dan mengobati terjadinya infeksi fokal maupun infeksi lokal yaitu antibiotik (Suardi, 2014). Antibiotik disebut sebagai obat yang digunakan untuk mengobati infeksi akibat bakteri, dan juga membantu sistem pertahanan alami tubuh untuk mengeliminasi bakteri tersebut (Septiyana, 2015). Penggunaan antibiotika menjadi semakin luas dan juga penggunaan antibiotika secara rasional sangat penting (Indrayani *dkk*, 2016). Antibiotik merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan didunia terkait dengan banyaknya kejadian infeksi bakteri (Rahayuningsih *dkk*, 2017).

Antibiotik (anti : lawan, bios : hidup) adalah zat-zat yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman (Nofita, 2016). Antibiotik merupakan antibakteri yang dihasilkan dari mikroorganisme atau yang diperoleh dari sintesis yang berasal dari senyawa non organik (Khasanah, 2017). Turunan zat-zat ini yang

dibuat secara semi-sintetis, begitu pula semua senyawa sintetis dengan khasiat antibakteri. Spesifikasi antibakteri harus sesuai dengan jenis penyakit dan penyebabnya (Nofita, 2016).

Pengobatan menggunakan antibiotik dimulai sejak ditemukannya zat kimia golongan sulfa, penisilin, tetrasiklin, dan eritromisin pada pertengahan abad ke-20. Banyak penelitian klinis dan farmakologis untuk menjawab berbagai tantangan atau masalah yang timbul berkenaan dengan antibiotik, diantaranya pertumbuhan infeksi bakteri yang meluas, penemuan patogen - patogen baru, munculnya resistensi antibiotik, konsolidasi penyakit - penyakit baru (Suardi, 2014).

#### **b. Penggolongan Antibiotik**

Antibiotik dapat dikelompokkan menjadi 8 golongan yaitu golongan Penisilin, golongan Sefalosporin, golongan Aminoglikosida, golongan Quinolon, golongan Tetrasiklin, golongan Makrolida dan Linkomisin, golongan Polipeptida dan golongan antibiotik lainnya (Murwanda, 2018) . Hasil penelitian membuktikan bahwa 3 jenis antibiotika yang sensitif terhadap bakteri periodontal adalah metronidazol, penisilin dan ampisilin dengan hasil pengujian melebihi kontrol zona sensitiviti antibiotika (Busman, 2019).

Antibiotika yang paling sensitif adalah penisilin, dengan kontrol zona sensitiviti paling kecil dari metronidazol dan ampisilin yaitu  $\geq 15$  mm tapi mampu membunuh bakteri dengan rata-rata 25 mm. Penisilin digunakan

dalam penyembuhan penyakit infeksi bakteri yang bekerja dengan cara menghambat pembentukan dinding sel bakteri sehingga melemahkan dinding sel bakteri ketika membelah dan dapat memecahkan sel ketika bakteri mencoba membelah diri, sehingga penggunaan antibiotika penisilin lebih dianjurkan dalam pengobatan penyakit periodontitis. Bakteri yang terkultur adalah *Bacteroides sp* dan *Fusobacterium sp*. *Bacteroides sp* merupakan bakteri penting yang ada pada infeksi. Bakteri anaerob yang menyebabkan infeksi pada gingiva. Kelompok besar yang tidak membentuk spora, gram negatif basil yang kecil, atau dapat dilihat sebagai *coccobacilli* (Busman *dkk*, 2019).

Sifat serta aktivitas dari antibiotik bergantung pada jenis bakteri yang menginfeksi. Berdasarkan perbedaan sifat spektrum kerjanya, antibiotik diklasifikasikan menjadi: (1) spektrum sempit, dan (2) spektrum luas. Batas antara kedua spektrum ini sebenarnya tidak terlalu jelas. Secara garis besar perbedaan kedua kelompok ini dapat dibedakan dengan contoh sebagai berikut: penisilin G, yaitu salah satu antibiotik golongan penisilin sangat aktif terhadap bakteri-bakteri Gram positif, tetapi tidak peka terhadap bakteri Gram negatif. Hal ini berkebalikan dengan streptomisin, suatu antibiotik golongan *aminoglikosida* yang sangat aktif terhadap bakteri Gram negatif, tetapi tidak peka terhadap bakteri Gram positif. Cefotaksim, merupakan suatu antibiotik golongan sefalosporin, aktif terhadap beberapa bakteri Gram positif dan beberapa bakteri Gram negatif (Suardi, 2014).

Antibiotik tetrasiklin aktif terhadap beberapa bakteri Gram positif maupun bakteri Gram negatif. Pada penisilin G dan streptomisin dikelompokkan kedalam golongan antibiotik spektrum sempit, sedangkan cefotaksim dan tetrasiklin termasuk kelompok antibiotik spektrum luas. Antibiotik berspektrum luas, efektivitas kliniknya belum tentu seluas spektrumnya sebab efektivitas maksimal diperoleh dengan menggunakan obat terpilih untuk infeksi yang sedang dihadapi terlepas dari efeknya terhadap mikroba lain (Suardi, 2014).

Secara garis besar perbedaan antibiotik spektrum sempit hanya efektif terhadap kisaran atau organisme yang terbatas, seperti bakteri gram negatif atau gram positif. Antibiotik spektrum luas mempengaruhi kisaran yang lebih luas yaitu bakteri gram positif dan gram negatif. Disarankan untuk memilih antibiotik spektrum sempit jika mengobati infeksi gigi yang tidak mengancam kehidupan. Indikasi utama penggunaan antibiotik spektrum luas adalah pada infeksi gigi yang mengancam kehidupan, dan jika identifikasi agen penyebab tidak diketahui. Setiap kali bakteri terpapar antibiotik, ada peluang untuk berkembangnya galur yang resistan, apabila yang digunakan adalah antibiotik spektrum sempit, jumlah bakteri yang berpeluang menjadi menjadi resistan lebih sedikit. Antibiotik spektrum sempit yang spesifik juga biasanya lebih efektif terhadap bakteri spesifik yang rentan dibanding antibiotik spektrum luas. Antibiotik dengan spektrum yang diperluas mempunyai aktivitas bakterial di tengah – tengah antara agens spektrum sempit dan spektrum luas (Stuart *dkk*, 2016)

Antibiotik sering digunakan di bidang kedokteran gigi dengan berbagai indikasi, diperkirakan lebih kurang 10% dari semua peresepan berhubungan dengan infeksi gigi. Kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat merupakan antibiotik yang paling sering diresepkan oleh dokter gigi (Suardi, 2014).

## 2. Jenis – Jenis Sediaan Obat

Obat adalah zat aktif berasal dari tumbuhan, hewan, maupun sintetis yang dalam dosis tertentu dapat digunakan untuk rehabilitasi, terapi, dan diagnosa terhadap suatu keadaan penyakit pada manusia maupun hewan. Zat aktif tersebut tidak dapat dipergunakan begitu saja sebagai obat, terlebih dahulu harus dibuat dalam bentuk sediaan seperti pil, tablet, kapsul, salep, supositoria, suspensi, dan sirup (Ade dkk, 2017).

Bentuk sediaan obat adalah wujud obat yang diberikan kepada pasien. Bentuk sediaan obat yang diberikan akan berpengaruh terhadap kecepatan dan takaran jumlah obat yang diserap oleh tubuh, sehingga bentuk sediaan obat akan berpengaruh pada kegunaan terapi obat. Bentuk sediaan obat dapat dibagi menjadi tiga bentuk yaitu padat, cair, dan gas (Nurhayati, 2017).

Sifat dari penyakit atau keadaan penyakit yang ingin diberi obat, penting untuk dipertimbangkan dalam memutuskan bentuk sediaan obat, serta racikan yang akan dibuat untuk diberika kepada pasien (Howard, 2011). Peracikan menjadi perhatian oleh karena banyak munculnya kejadian yang tidak dikehendaki meliputi kesalahan pengobatan, kualitas racikan, serta masalah

kontaminasi bakteri. Obat racikan adalah obat yang dibentuk dengan mengubah atau mencampur sediaan obat atau bahan aktif. Bentuk obat racikan bisa berupa bentuk padat, semi padat maupun cair (Widyaswari *dkk*, 2012).

Jenis – jenis bentuk sediaan obat dapat terbagi menjadi bentuk padat yaitu serbuk, tablet, pil, kapsul, supositoria. Bentuk setengah padat yaitu salep, krim, pasta, gel, dan oculenta. Bentuk cair/larutan yaitu sirup, eliksir, obat tetes, gargarisma, clysm, injeksi, infus intravena, *douche* dan *mixture*. Bentuk gas yaitu inhalasi/*spray*/aerosol (Ade *dkk*, 2017).

Sediaan farmasi dalam bentuk tablet, kapsul, sirup kering, dan injeksi ini beredar dengan generik dan nama dagang. Sediaan dengan nama dagang antara lain Sanpicillin (Sanbe Farma), Kalpicillin (Kalbe Farma), Broadapen (Sampharindo). Nama generik dikeluarkan oleh Kimia Farma, Phapros, dan Indofarma (Nofita, 2016).

Penggunaan yang selektif dari zat obat - obatan sebagai bahan farmasi akan dihasilkan sediaan farmasi atau bentuk sediaan dengan tipe yang bermacam – macam. Bahan farmasi ini melarutkan, mensuspensi, mawarnai, pewangi, dan menciptakan banyak bermacam – macam zat obat menjadi berbagai bentuk sediaan farmasi yang manjur dan menarik. Masing – masing tipe bentuk sediaan mempunyai sifat – sifat fisika, dan sifat – sifat farmasi yang khusus. Sediaan yang bermacam – macam ini merupakan tantangan bagi ahli – ahli farmasi di pabrik dalam membuat formula dan bagi dokter dalam

memilih obat serta cara pemberiannya untuk ditulis dalam resep (Howard, 2011).

### 3. Bentuk Sediaan *Dry Syrup*

Dalam pelayanan kefarmasian seperti di apotek dengan sediaan suspensi merupakan salah satu bentuk sediaan yang paling banyak diresepkan oleh dokter. Salah satu sediaan suspensi adalah *dry syrup* (Helni, 2015). *Dry syrup* merupakan suatu campuran padat yang ditambahkan air pada saat akan digunakan, sediaan tersebut dibuat pada umumnya untuk bahan obat yang tidak stabil dan tidak larut dalam pembawa air, seperti ampisilin, amoksilin, dan lainnya (Anwar, 2016).

Sediaan ini diserahkan kepada pasien dengan melakukan rekonstitusi yaitu dengan menambahkan cairan pembawa (air murni) hingga menghasilkan bentuk sediaan cair yang cocok untuk diberikan terutama untuk anak-anak dan orang tua (lanjut usia). Penambahan air murni dengan jumlah volume tertentu, kemudian dikocok sampai semua serbuk kering tersuspensi. Air yang ditambahkan harus tepat sehingga dihasilkan konsentrasi yang tepat per unit dosis (Helni, 2015). Sediaan yang menghasilkan campuran apabila setelah ditambah air akan membentuk dispersi yang homogen, maka dalam formulanya digunakan bahan pensuspensi (Anwar, 2016).

Penambahan pelarut (air murni) dalam proses rekonstitusi sediaan suspensi (*dry syrup*) memerlukan ketelitian dan keterampilan. Penambahan jumlah pelarut yang tidak tepat, menghasilkan volume sediaan yang tidak

sesuai dengan yang tertera pada etiket, sehingga dosis sediaan untuk sekali pakai tidak sesuai dengan ketentuan. Seiring dengan upaya penggunaan antibiotika secara rasional khususnya dalam hal ketepatan dosis, keterampilan dan pengetahuan tenaga farmasi dalam melakukan rekonstitusi sangat besar kontribusinya. Pemberian dosis yang tepat untuk setiap kali pemakaian merupakan salah satu upaya untuk menghambat resistensi (Helni, 2015).

Kebanyakan bahan-bahan antibiotika tidak stabil bila berada dalam larutan untuk waktu yang lama, sehingga untuk mempertahankan stabilitas dibuat dalam serbuk kering (*dry syrup*). Pelayanan kefarmasian yang dilakukan oleh tenaga farmasi terkait terapi antibiotik, dalam mewujudkan terapi antibiotik yang bijak dan pencegahan resistensi, hendaknya dilakukan secara bertanggung jawab sehingga kualitas hidup pasien meningkat. Pelayanan kefarmasian dalam meningkatkan kualitas obat, perlu adanya tenaga farmasi dalam meningkatkan keterampilan, sikap dan pengetahuan secara berkesinambungan sejalan dengan perkembangan terkini. Tenaga farmasi dalam ketelitian dan keterampilannya dapat dilihat pada saat merekonstitusi sediaan suspensi, untuk menjamin jumlah sediaan yang direkonstitusi sesuai dengan volume yang tertera pada etiket obat (Helni, 2015).

Suspensi merupakan sistem yang heterogen yang terdiri dari dua fase kontinu (fase luar) dan fase terdispersi (fase dalam). Fase kontinu umumnya merupakan cairan atau semi padat, sedangkan fase terdispersi terdiri dari partikel - partikel kecil yang pada dasarnya tidak larut tetapi terdispersi



seluruhnya dalam fase kontinu. Fase terdispersi bisa terdiri dari partikel atau bisa merupakan suatu jaringan yang dihasilkan dari interaksi partikel (Howard, 2011).

Faktor yang sangat penting dalam formulasi suspensi adalah pembahasan fase padat oleh medium suspensi. Pembahasan bahan - bahan tersuspensi dengan baik akan menentukan tercapainya sediaan akhir yang baik. *Dry Syrup* merupakan campuran serbuk yang dimaksud untuk disuspensikan dalam air atau pembawa lainnya sebelum pemberian. *Dry Syrup* yang dibuat untuk suspensi oral selain mengandung bahan obat juga mengandung bahan seperti : pewarna, pemanis, penambah rasa, penstabil, pensuspensi dan pengawet. Bahan tambahan tersebut berguna untuk meningkatkan stabilitas, baik serbuk kering, granul atau suspensi cairnya (Lidia, 2017).

**a. Komponen yang Terdapat Dalam Suspensi Rekonsitusi Terdiri Dari :**  
(Herbert *dkk*, 1998)

**1) Zat aktif**

Zat aktif dengan kelarutan yang relatif kecil di dalam fase pendispersi. Sifat partikel yang harus diperhatikan adalah ukuran partikel dan sifat permukaan padat - cair (hidrofob/hidrofil).

**2) Bahan Pensuspensi**

Bahan ini digunakan untuk memodifikasi viskositas dan menstabilkan zat yang tidak larut dalam medium pendispersi. Bahan pensuspensi yang digunakan harus mudah terdispersi dan mengembang dengan pengocokan secara manual selama rekonstitusi. Zat pensuspensi yang membutuhkan

hidrasi, suhu tinggi atau pengadukan dengan kecepatan tinggi untuk pengembangannya tidak dapat digunakan, misalnya agar, karbomer, meilselulosa. Bahan pensuspensi yang sering digunakan dalam suspensi rekonstitusi antara lain: Akasia CMC Na, Iota karagen, Mikrokrystalin selulosa dengan CMC Na, Povidon, Propilenglikol alginat, Silikon dioksida, Koloidal, Na starch glycolate, Tragakan, dan Xanthan gum.

Tragakan akan menghasilkan campuran yang kental dan digunakan untuk mensuspensikan partikel yang tebal. Alginat akan menghasilkan campuran yang kental. Iota karagenan akan menghasilkan dispersi tiksotropik. Kelemahan penggunaan ketiga zat tersebut yang merupakan gum alam adalah terjadinya variasi atau perbedaan dalam warna, kekentalan, kekuatan gel, dan kecepatan hidrasi.

### 3) Pemanis

Obat umumnya pahit dan rasanya tidak enak, untuk mengatasi hal ini sukrosa selain digunakan sebagai pemanis, berperan pula sebagai peningkat viskositas dan pengencer padat. Sukrosa dapat dihaluskan untuk meningkatkan luas permukaan dan dapat pula digunakan sebagai pembawa untuk komponen yang berbentuk cair misalnya minyak atsiri. Pemanis lain yang dapat digunakan: manitol, aspartam, dekstroza, dan Na sakarin. Aspartam cukup stabil tetapi tidak tahan panas.

### 4) *Wetting agent*

*Wetting agent* ini dipakai jika zat aktif bersifat hidrofob. Zat yang hidrofob menolak air, untuk mempermudah pembasahan ditambahkan

wetting agent. *Wetting agent* ini harus efektif pada konsentrasi kecil. *Wetting agent* yang berlebihan akan mengakibatkan pembentukan busa dan rasa yang tidak menyenangkan. Kandungan yang lazim digunakan adalah Tween 80, non ionik, kebanyakan kompatibel dengan eksipien kationik dan anionik dari obat. Konsentrasi yang biasa digunakan adalah <0,1%. Zat lain yang lazim digunakan adalah Na lauril sulfat, anionik, inkompatibel dengan obat kationik.

#### 5) **Dapar**

Dapar digunakan untuk mencapai pH yang optimum dari semua bahan yang ditambahkan, untuk mengatur stabilitas dan menjaga agar obat tetap berada dalam keadaan tidak larut. Dapar yang lazim digunakan adalah dapar sitrat

#### 6) **Pengawet**

Pengawet untuk suspensi rekonstitusi terbatas karena kelarutannya rendah pada suhu kamar. Sukrosa pada konsentrasi 60% w/w dapat mencegah pertumbuhan mikroba. Pengawet yang umum digunakan adalah sukrosa, kalium sorbat, natrium benzoat, natrium metil hidroksibenzoat. Natrium benzoat cukup efektif dalam pH asam dimana molekul tidak mengalami ionisasi, sehingga diperlukan untuk mencegah pertumbuhan mikroba.

#### 7) **Flavor**

Flavor digunakan secukupnya untuk meningkatkan rasa serta meningkatkan penerimaan pasien terhadap obat, hal ini penting sekali untuk anak - anak.

#### **8) Pewarna**

Pewarna digunakan untuk meningkatkan estetika. Penggunaan pewarna ini harus diperhatikan, karena dapat terjadi inkompatibilitas dengan zat lain karena faktor ionik, misalnya FD&C Red No.3 yang merupakan garam dinatrium, merupakan senyawa anionik dan inkompatibel dengan wetting agent kationik.

#### **9) Anti caking**

Masalah umum yang terjadi dalam pencampuran serbuk adalah aliran yang jelek, karena terjadi aglomerasi akibat lembab. Bahan ini dapat menarik kelembaban dari campuran serbuk kering untuk mempermudah aliran serbuk dan mencegah terbentuknya gumpalan, sehingga akan memisahkan partikel tetap kering untuk mencegah penyatuan, juga berfungsi sebagai isolator termal, menghalangi dan mengisolasi kondisi muatan dan secara kimia bersifat tahan terhadap reaksi.

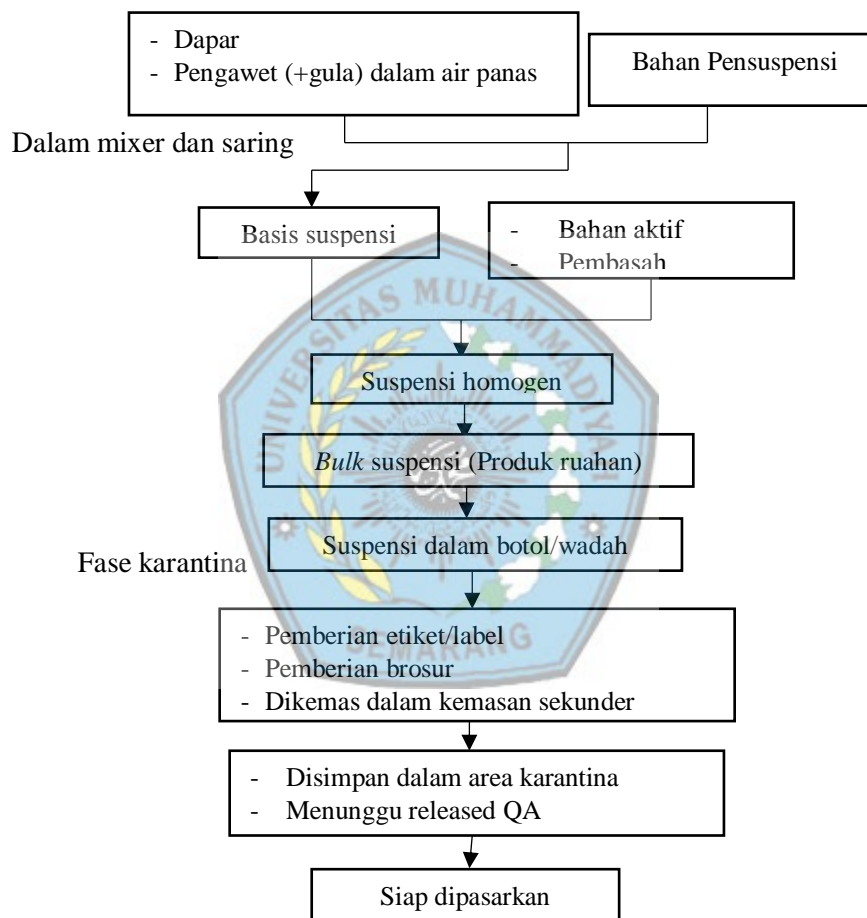
#### **b. Cara formulasi suspensi**

Formulasi suspensi yang mempunyai stabilitas fisik optimal tergantung pada partikel dalam suspensi apakah menjadi flokulasi. Salah satu yang bisa digunakan adalah pembawa berstruktur untuk menjaga deflokulasi partikel dalam suspensi, yang kedua tergantung pada flokulasi

terkontrol yang berarti mencegah terjadinya pembentukan gumpalan, yang ketiga kombinasi dari dua metode sebelumnya, hasilnya adalah produk dengan stabilitas yang optimum (Fatmawaty *dkk*, 2015)

### c. Prinsip Teknik Pembuatan Sediaan Suspensi (*Dry Syrup*)

(Fatmawaty *dkk*, 2015)



Gambar 2.1 Prinsip Teknik Pembuatan Sediaan Suspensi *Dry Syrup*

## 4. Analisis Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB)

Obat adalah salah satu produk yang peredarannya sangat diatur ketat di Indonesia. Mutu, keamanan, dan efikasi menjadi aspek penting yang harus diperhatikan dalam memproduksi obat. Menjaga ketat ketiga aspek tersebut,

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) di Indonesia mengeluarkan suatu pedoman lengkap mengenai Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) pada tahun 2012. Pedoman tersebut menjadi acuan yang wajib dipenuhi oleh seluruh industri farmasi di Indonesia dalam melakukan kegiatan bisnisnya, sehingga industri farmasi dapat menjamin obat yang dibuatnya memiliki mutu yang konsisten dan memenuhi persyaratan sesuai peruntukan obat tersebut (Ratnadevi *dkk*, 2016).

CPOB adalah bagian dari pemastian mutu yang memastikan bahwa obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan dipersyaratkan dalam izin edar dan spesifikasi produk (BPOM, 2010). Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) bertujuan untuk menjamin obat dibuat secara konsisten, memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu (BPOM, 2010).

a) CPOB mencakup Produksi dan Pengawasan Mutu Obat, menurut BPOM tahun 2010 persyaratan dasar dari CPOB adalah :

- 1) Proses pembuatan obat dijabarkan dengan jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu secara konsisten menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang telah ditetapkan;
- 2) Tahap proses yang kritis dalam pembuatan, pengawasan proses dan sarana penunjang serta perubahannya yang signifikan divalidasi;
- 3) Tersedia semua sarana yang diperlukan dalam CPOB termasuk:

- i.  $\frac{3}{4}$  personil yang terqualifikasi dan terlatih;
  - ii.  $\frac{3}{4}$  bangunan dan sarana dengan luas yang memadai;
  - iii.  $\frac{3}{4}$  peralatan dan sarana penunjang yang sesuai;
  - iv.  $\frac{3}{4}$  bahan, wadah dan label yang benar;
  - v.  $\frac{3}{4}$  prosedur dan instruksi yang disetujui;
  - vi.  $\frac{3}{4}$  tempat penyimpanan dan transportasi yang memadai.
- 4) Prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa yang jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada sarana yang tersedia;
  - 5) Operator memperoleh pelatihan untuk menjalankan prosedur secara benar;
  - 6) Pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan jumlah serta mutu produk yang dihasilkan sesuai dengan yang diharapkan. Setiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi;
  - 7) Catatan pembuatan termasuk distribusi yang memungkinkan penelusuran riwayat bets secara lengkap, disimpan secara komprehensif dan dalam bentuk yang mudah diakses;
  - 8) Penyimpanan dan distribusi obat yang dapat memperkecil risiko terhadap mutu obat;
  - 9) Tersedia sistem penarikan kembali bets obat manapun dari peredaran;

10) Keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta dilakukan tindakan perbaikan yang tepat dan pencegahan pengulangan kembali keluhan.

b) Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 Tentang Industri Farmasi pada Pasal 8 ayat:

- 1) Industri farmasi wajib memenuhi persyaratan CPOB
- 2) Pemenuhan persyaratan CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibuktikan dengan sertifikat CPOB.
- 3) Sertifikat CPOB berlaku selama 5 (lima) tahun sepanjang memenuhi persyaratan.
- 4) Ketentuan lebih lanjut mengenai persyaratan dan tata cara sertifikasi CPOB diatur oleh Kepala Badan.