

ACTA HOLISTICA PHARMACIANA

VOL.2, ISSUES. 2, 2020



Published by :
Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha



e-ISSN : 2656-8233

ACTA HOLISTICA PHARMACIANA

Published by :

Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha

Jl. Tukad Barito Timur, No. 57, Denpasar, Telp. (0361 4749310)

ahpjournal@farmasimahaganesha.ac.id

Acta Holistica Pharmacia is an official scientific journal published by School of Pharmacy Mahaganesha (Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha-STF Mahaganesha) located in Denpasar, Bali, Indonesia. This Journal is an open access, peer-reviewed, and continuously published two times a year.

EDITOR IN CHIEF

Kadek Duwi Cahyadi, M.Si., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

MANAGING EDITOR

Mahadri Dhrik, M.Farm.,Klin., Apt

(School of Pharmacy Mahaganesha)

BOARD OF EDITOR :

Made Dwi Pradipta Wahyudi S., M.Sc., Apt

(School of Pharmacy Mahaganesha)

LAY-OUT EDITOR

Putu Dian Marani K., M. Sc. In. Pharm., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

PEER-REVIEWER

Dewa Ayu Arimurni, M. Sc., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Agustina Nila Yuliawati, M. Pharm.Sci., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

A. A. N. Putra Riana Prasetya, M. Farm. Klin., Apt

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Heny Dwi Arini, M. Farm., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Pande Made Desy R., M. Clin. Pharm., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Repining Tyas Sawiji, M. Si., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Ni Ketut Esati, M. Si.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

Elisabeth Oriana Jawa La, M. Si., Apt.

(School of Pharmacy Mahaganesha)

EDITORIAL OFFICE

Jalan. Tukad Barito Timur, No. 57. Renon, Denpasar.Bali, 80226

Phone : (0361) 4749310 ; 082237088860

Homepage : <https://ojs.farmasimahaganesha.ac.id>



e-ISSN : 2656-8233

ACTA HOLISTICA PHARMACIANA

Published by :

Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha

Jl. Tukad Barito Timur, No. 57, Denpasar, Telp. (03614749310)

ahpjournal@farmasimahaganesha.ac.id

Vol. 2 No. 2. November 2020

DAFTAR ISI

Dewan Redaksi	i
Daftar Isi	ii
TINJAUAN PENYIMPANAN SEDIAAN FARMASI PADA INSTALASI FARMASI RUMAH SAKIT <i>Gusti Ayu Oviani, Putu Ika Indah Indraswari</i>	1-6
TINJAUAN PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP FUNGSI PARU PASIEN PPOK <i>Putu Ika Indah Indraswari, Gusti Ayu Oviani</i>	7-12
KAJIAN PERENCANAAN DENGAN METODE PARETO ABC INDEKS KRITIS PADA SEDIAAN TERAPI INFEKSI SALURAN PERNAFASAN AKUT DI APOTEK "D" BADUNG <i>Agustina Nila Yuliawati, Heny Dwi Arini, Kadek Rani Widayanti</i>	13-20
POTENSI INTERAKSI FARMAKOKINETIKA <i>Andrographis paniculata</i> (Ness) DENGAN OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID <i>I Gede Bagus Indra Marangyana, Putu Yudha Ugrasena</i>	21-27
PENDEKATAN <i>SIMPLEX LATTICE DESIGN</i> PADA FORMULASI <i>WOUND DRESSING GEL</i> PENTOXIFYLLINE DENGAN KOMBINASI <i>GELLING AGENT</i> HPMC DAN CHITOSAN <i>Gede Ngurah Ary Zega Widyarthi, Luh Gede Tina Sujayanti, Gracia Isabel Baptista Soares, Dewa Ayu Arimurni, Made Dwi Pradipta Wahyudi</i>	28-36

REVIEW ARTICLE

TINJAUAN PENYIMPANAN SEDIAAN FARMASI PADA INSTALASI FARMASI RUMAH SAKIT

Gusti Ayu Oviani*, Putu Ika Indah Indraswari

Program Studi D3 Farmasi Akademi Kesehatan Bintang Persada, Denpasar

ABSTRACT

Guna menjamin mutu dan keamanan sediaan farmasi yang sampai ke tangan pasien, standar pelayanan kefarmasian wajib dilaksanakan, yaitu salah satunya pada tahap penyimpanan. Penyimpanan bertujuan untuk menjaga kualitas sediaan farmasi, mencegah penggunaan yang tidak bertanggung jawab, mencegah kehilangan dan pencurian, serta memudahkan pencarian dan pengawasan. Penyimpanan yang tidak baik dapat merugikan rumah sakit karena penggunaan anggaran rumah sakit yang cukup besar untuk pengelolaan sediaan farmasi, sehingga pelaksanaannya perlu diukur untuk evaluasi, pencegahan dan perbaikan yang harus dilakukan oleh Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS). Indikator penyimpanan yang diukur adalah kesesuaian jumlah nyata sediaan dengan kartu stok, nilai obat kedaluwarsa/ rusak, dan obat mengalami stok mati. Kemudian, hasilnya dibandingkan dengan nilai standar. Apabila hasil memenuhi nilai standar, maka penyimpanan telah terlaksana dengan baik. Tinjauan penyimpanan di rumah sakit diperlukan sebagai bahan pertimbangan dalam pengambilan keputusan, melakukan pengawasan serta pengendalian. Selain itu, dapat dipakai sebagai perbaikan guna meminimalisir kerugian bagi IFRS, serta menjaga mutu dan keamanan sediaan farmasi yang akan digunakan oleh pasien. Kegiatan penyimpanan yang dilakukan oleh IFRS di rumah sakit dari indikator kesesuaian obat dengan kartu stok, nilai obat kedaluwarsa/ rusak dan obat yang mengalami stok mati belum terlaksana secara optimal. Indikator kesesuaian obat dengan kartu stok merupakan indikator yang paling banyak dicapai oleh IFRS dan belum ada IFRS yang memenuhi indikator obat yang mengalami stok mati.

Kata kunci: rumah sakit, penyimpanan, sediaan farmasi

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 19 Agustus 2020

Direvisi: 6 Oktober 2020

Diterima: 8 Oktober 2020

*Penulis korespondensi
Gusti Ayu Oviani

Alamat/ kontak penulis:
Program Studi D3 Farmasi
Akademi Kesehatan Bintang
Persada
Jl. Gatot Subroto Barat Nomor
466A Denpasar

E-mail korespondensi:
ayuoviani@gmail.com

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Oviani, GA, Indraswari, PII.
Tinjauan Penyimpanan Sediaan
Farmasi pada Instalasi Farmasi
Rumah Sakit. *Acta Holis Pharm.*
2020. 2 (2): 1-6.

PENDAHULUAN

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat dan menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna. Bagian rumah sakit yang melaksanakan pelayanan kefarmasian adalah Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS). Pelayanan kefarmasian di rumah sakit harus mengikuti Standar

Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit menurut Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 72 tahun 2016 (Menkes RI, 2016). Guna menjamin mutu dan keamanan sediaan farmasi yang sampai ke tangan pasien, standar pelayanan kefarmasian wajib dilaksanakan. Salah satu tahap pengelolaan sediaan farmasi dalam standar pelayanan kefarmasian adalah penyimpanan.

Penyimpanan merupakan kegiatan

menyimpan dan memelihara dengan cara menempatkan sediaan farmasi yang diterima pada tempat yang dinilai aman. Tujuan kegiatan penyimpanan adalah untuk menjaga kualitas sediaan farmasi, mencegah penggunaan yang tidak bertanggung jawab, mencegah kehilangan dan pencurian, serta memudahkan pencarian dan pengawasan (Kementerian Kesehatan RI, 2019).

Penyimpanan yang terlaksana dengan baik akan mencegah kekosongan obat, kerugian akibat obat hilang maupun rusak/ kedaluwarsa, diperoleh dengan mudah dan cepat saat akan digunakan, mencegah penumpukan stok dan terganggunya sistem distribusi obat (Dyahariesti and Yuswantina, 2017; Febreani and Chalidyanto, 2016; Sasongko *et al.*, 2014). Penyimpanan yang tidak baik dapat merugikan rumah sakit karena penggunaan anggaran rumah sakit yang cukup besar untuk pengelolaan sediaan farmasi (Dyahariesti and Yuswantina, 2017). Penyimpanan sediaan farmasi diukur pelaksanaannya sebagai bahan evaluasi penyimpanan yang telah dilakukan serta perbaikan yang harus dilakukan oleh IFRS.

Penelitian yang mengkaji tentang sistem penyimpanan di IFRS telah banyak dilakukan di rumah sakit di Indonesia. Indikator penilaian dalam sistem penyimpanan dapat berupa tingkat ketersediaan obat, *Inventory Turn Over Ratio* (ITOR), kesesuaian jumlah nyata dengan kartu stok, persentase nilai obat kedaluwarsa/ rusak dan persentase obat mengalami stok mati (Dyahariesti and Yuswantina, 2017; Ihsan *et al.*, 2015; Sasongko *et al.*, 2014). Tinjauan ini akan membahas tentang indikator kesesuaian jumlah nyata dengan kartu stok, nilai obat kedaluwarsa/ rusak dan obat mengalami stok mati. Kesesuaian jumlah stok nyata dengan kartu stok bertujuan untuk mengetahui ketelitian petugas dan mencegah kehilangan barang; persentase nilai obat kedaluwarsa/ rusak untuk mengetahui jumlah kerugian yang dialami rumah sakit; dan persentase stok mati untuk mengetahui

item obat yang tidak terdapat transaksi selama 3 (tiga) bulan dan mencegah terjadinya penumpukan hingga rusak/ kedaluwarsa (Oktaviani *et al.*, 2018). Penyusunan tinjauan ini diharapkan menjadi pedoman bagi pihak terkait untuk mengambil keputusan; melakukan pengawasan serta pengendalian; dan perbaikan guna meminimalisir kerugian bagi suatu instansi dan menjaga mutu dan keamanan sediaan farmasi hingga digunakan oleh pasien.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan pada *review* ini adalah studi pustaka dengan dengan mencari artikel sumber data primer berupa jurnal nasional dengan topik terkait standar pelayanan kefarmasian dalam aspek pengelolaan obat atau sediaan farmasi, khususnya penyimpanan di rumah sakit di Indonesia. Penelusuran artikel dilakukan secara *online* untuk mencari jurnal yang dipublikasikan melalui *Google Scholar* dan situs jurnal (Pubmed). Kata kunci yang digunakan adalah “pengelolaan obat rumah sakit”, “pengelolaan sediaan farmasi rumah sakit”, “penyimpanan obat rumah sakit”, “obat kedaluwarsa rumah sakit” dan “obat stok mati rumah sakit”. Jurnal yang dimasukkan dalam *review* ini adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi *review* ini adalah artikel tentang aspek penyimpanan sediaan farmasi di rumah sakit; artikel yang diterbitkan dalam 10 (sepuluh) tahun terakhir, yaitu 2010 hingga 2020; dan artikel yang mengkaji dengan indikator kesesuaian obat dengan kartu stok, persentase nilai obat kedaluwarsa/ rusak, dan persentase obat stok mati. Kriteria eksklusi *review* ini adalah artikel yang meneliti kurang dari 3 (tiga) indikator pada kriteria inklusi; artikel yang tidak menjabarkan detail tentang cara penghitungan indikator; dan artikel yang mengkaji pada sarana bukan rumah sakit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian dan telaah berbagai

literatur ilmiah tentang penyimpanan obat di rumah sakit dalam 3 (tiga) indikator disajikan dalam tabel 1. Hasil pencarian menemukan 5 (lima) artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

pertanggungjawaban petugas penyimpanan dan pendistribusian; serta sebagai alat bantu untuk melakukan kontrol bagi Kepala IFRS (Kementerian Kesehatan RI, 2019).

Persentase kesesuaian obat dengan kartu stok dihitung dari perbandingan

Tabel 1. Nilai indikator penyimpanan di rumah sakit

No.	Rumah Sakit dan Tahun*	Kesesuaian Obat dengan Kartu Stok (%)		Nilai Obat Kedaluwarsa/ rusak (%)		Obat Stok Mati (%)		Referensi
		Standar	Hasil	Standar	Hasil	Standar	Hasil	
1	RSUD Karel Sadsuitubun Tahun 2012	100	100	0	2,21	0	4,85	(Wirdah <i>et al.</i> , 2013)
2	RSUD Muna Tahun 2014	100	93,22	0	0,33	0	7,96	(Ihsan <i>et al.</i> , 2015)
3	RSUD dr. R. Soedjono Tahun 2015	100	100	≤0,2	0,19	0	1,62	(Qiyaam <i>et al.</i> , 2016)
4	RSUD Poso Tahun 2015	100	95,89	≤0,2	11,4 2	0	4,24	(Mompewa <i>et al.</i> , 2019)
5	RSUD Nusa Tenggara Barat Tahun 2017	100	73	0-0,25	2,8	0	4	(Oktaviani <i>et al.</i> , 2018)

*: tahun saat penelitian dilaksanakan

Keterangan:

Kesesuaian obat dengan kartu stok : perbandingan jumlah obat yang sesuai dengan kartu stok dengan jumlah jenis obat yang diteliti dan dikali dengan 100%

Nilai obat kedaluwarsa/ rusak : nilai obat kedaluwarsa dibandingkan dengan nilai stok opname kemudian dikalikan dengan 100%

Obat stok mati : perbandingan antara jumlah obat yang tidak mengalami transaksi selama 3 bulan berturut-turut dengan jumlah total obat yang ada stoknya dikalikan dengan 100%

Kesesuaian Obat dengan Kartu Stok

Kartu stok berfungsi sebagai pencatat transaksi suatu obat. Kartu stok digunakan untuk mencatat jumlah stok masuk dan keluar disertai data kondisi fisik, nomor *batch* dan tanggal kedaluwarsa obat dan digunakan untuk mencatat mutasi satu jenis obat dari satu sumber anggaran. Informasi yang disediakan oleh kartu stok digunakan untuk mengetahui dalam waktu singkat jumlah stok sediaan farmasi; penyusunan laporan, merencanakan pengadaan dan distribusi; sebagai pengendali persediaan; sebagai

jumlah obat yang sesuai dengan kartu stok dengan jumlah jenis obat yang diteliti dan dikali dengan 100%. Data persentase kesesuaian obat dengan kartu stok dari penelitian yang telah dilakukan, terdapat 2 (dua) rumah sakit yang memenuhi nilai standar yang ditetapkan, yaitu 100%. Nilai standar diperoleh dari Pudjaningsih (1996) dan ketentuan WHO (1993) (Pudjaningsih, 1996; World Health Organization, 1993). RSUD Karel Sadsuitubun dan RSUD dr. R. Soedjono memenuhi nilai 100% pada kesesuaian obat dengan kartu stok dan menandakan administrasi dan pencatatan

kartu stok sudah dikerjakan dengan baik dan optimal. Terdapat mekanisme bagi pegawai IFRS untuk melakukan kontrol pada kartu stok setiap hari atau saat barang masuk maupun keluar serta ketelitian petugas dalam pencatatan kartu stok (Qiyaam *et al.*, 2016; Wirdah *et al.*, 2013).

Terdapat 3 (tiga) rumah sakit yang belum mencapai standar, yaitu RSUD Muna, RSUD Poso dan RSUD Nusa Tenggara Barat. Pencatatan kartu stok saat barang masuk maupun keluar perlu dilakukan peningkatan, dibuatkan mekanisme dan penentuan petugas yang bertanggung jawab. Tidak tercapainya nilai standar disebabkan oleh kurangnya tenaga administrasi dan pemanfaatan sistem informasi manajemen yang belum optimal sehingga memerlukan waktu yang lebih lama saat akan mencocokkan stok nyata obat dengan kartu stok dan terkadang petugas memilih untuk melakukan secara manual (Ihsan *et al.*, 2015; Oktaviani *et al.*, 2018). Penerapan sistem informasi manajemen secara optimal dapat dilakukan untuk membantu pelaksanaan pencatatan kartu stok (Ihsan *et al.*, 2015). Penggunaan sistem informasi manajemen untuk memudahkan pekerjaan petugas dalam pemrosesan data dan mengurangi kesalahan manusia (Sheina *et al.*, 2010).

Nilai Obat Kedaluwarsa/Rusak

Obat kedaluwarsa yang ada di rumah sakit harus dipisahkan dan dimusnahkan agar tidak dipergunakan dalam pelayanan kesehatan sehingga sediaan farmasi tetap terjamin. Obat kedaluwarsa menjadi kerugian bagi instansi. Semakin besar nilai obat yang kedaluwarsa, maka semakin besar kerugian yang akan ditanggung oleh instansi, maka dari itu sebisa mungkin meminimalisir nilai obat kedaluwarsa bahkan sebaiknya tidak ada.

Persentase nilai obat kedaluwarsa diperoleh dari nilai obat kedaluwarsa dibandingkan dengan nilai stok opname kemudian dikalikan dengan 100%. Nilai standar yang digunakan adalah 0% dan diperoleh dari Pudjaningsih (1996) dan

Depkes (2008) (Depkes RI, 2008; Pudjaningsih, 1996). Sebaiknya tidak ada obat yang kedaluwarsa/ rusak, sehingga menandakan tidak ada kerugian yang dialami oleh rumah sakit (Wirdah *et al.*, 2013).

Belum ada IFRS yang mencapai nilai 0% pada nilai obat kedaluwarsa/ rusak berdasarkan data pada Tabel 1. Obat kedaluwarsa/ rusak terjadi karena penggunaan yang tidak maksimal pada item obat yang disebabkan karena penerapan sistem penyimpanan *First In First Out* (FIFO) dan *First Expired First Out* (FEFO) belum diterapkan secara optimal sehingga obat yang memiliki masa kedaluwarsa lebih lama dapat terpakai lebih dulu (Ihsan *et al.*, 2015). Obat kedaluwarsa/rusak dapat disebabkan oleh jumlah stok yang besar diruang perawatan sehingga saat pemeriksaan fisik baru ditemukan (Mompewa *et al.*, 2019). Kurangnya ketelitian petugas dalam pencatatan obat kedaluwarsa saat stok opname dan pengadaan obat pada tahun berjalan kurang memperhatikan Rencana Kebutuhan Obat (RKO) tahun sebelumnya (Oktaviani *et al.*, 2018).

Obat yang Mengalami Stok Mati

Data stok mati diperoleh dari perbandingan antara jumlah obat yang tidak mengalami transaksi selama 3 bulan berturut-turut dengan jumlah total obat yang ada stoknya dikalikan dengan 100%. Data stok mati dapat digunakan sebagai pengingat untuk mencegah stok tidak ada transaksi yang menyebabkan tidak terjadi perputaran uang dan terjadinya kedaluwarsa atau rusak karena penyimpanan terlalu lama. Indikator ini ditujukan untuk membantu mengetahui seberapa lama suatu *item* obat tidak mengalami pergerakan atau transaksi (Sasongko *et al.*, 2014). Nilai standar yang digunakan adalah 0% dari Pudjaningsih (1996) dan Depkes (2008) di mana arti nilai standar tersebut adalah tidak obat yang mengalami stok mati (Depkes RI, 2008; Pudjaningsih, 1996).

Data pada Tabel 1 menunjukkan belum

ada rumah sakit yang mencapai nilai standar 0%. Terjadinya stok mati karena perubahan pola persepsian akibat dari belum adanya Panitia Farmasi dan Terapan (PFT), sehingga formularium rumah sakit belum terbentuk. Formularium menjadi pedoman bagi seluruh staf medik dalam melakukan pelayanan kesehatan (Wirdah *et al.*, 2013). Obat mengalami stok mati juga terkait dengan perencanaan obat yang kurang tepat (Ihsan *et al.*, 2015). Kurang tepatnya perencanaan, pengadaan obat yang tidak sesuai, sistem distribusi yang tidak baik, perubahan pola penyakit dan perubahan pola persepsian dokter menjadi penyebab stok mati obat (Qiyaam *et al.*, 2016). Selain itu, stok mati dapat terjadi karena kurangnya ketelitian petugas dalam stok opname untuk medeteksi obat yang tidak ada transaksi dan kesesuaian antara perencanaan obat dengan kenyataan pemakaian obat (Oktaviani *et al.*, 2018).

KESIMPULAN

Kegiatan penyimpanan yang dilakukan oleh IFRS di rumah sakit dari indikator kesesuaian obat dengan kartu stok, nilai obat kedaluwarsa/rusak dan obat yang mengalami stok mati belum terlaksana secara optimal. Hampir seluruh IFRS dalam kajian ini memenuhi indikator kesesuaian obat dengan kartu stok dan belum ada IFRS yang memenuhi indikator obat yang mengalami stok mati.

SARAN

Penelitian dalam bentuk analisis, evaluasi, atau kajian tentang pengelolaan sediaan farmasi secara menyeluruh perlu dilakukan. Penelitian terkait pengelolaan sediaan farmasi diharapkan dapat memberi gambaran yang lebih jelas tentang apa saja perbaikan yang perlu dilakukan agar senantiasa menjaga mutu dan keamanan bagi pasien.

Penelitian terkait solusi masalah penyimpanan perlu banyak dilakukan seperti optimalisasi penggunaan sistem informasi manajemen di rumah sakit dan sejenisnya sebagai upaya mengatasi kendala

saat pelaksanaan pelayanan kefarmasian yang bermutu.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah melakukan penelitian dalam pelaksanaan pengelolaan sediaan farmasi, khususnya pada tahap penyimpanan di rumah sakit di Indonesia, sehingga tinjauan ini dapat ditulis dan diinformasikan kepada pengambil keputusan dan tenaga kefarmasian di Indonesia.

REFERENSI

- Depkes RI, 2008. Pedoman Pengelolaan Perbekalan Farmasi di Rumah Sakit. *Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.*
- Dyahariesti, N., Yuswantina, R., 2017. Evaluasi Keefektifan Pengelolaan Obat di Rumah Sakit. *Media Farm. Indones.* 14.
- Febreani, S.H., Chalidyanto, D., 2016. Pengelolaan Sediaan Obat pada Logistik Farmasi Rumah Sakit Umum Tipe B di Jawa Timur. *J. Adm. Kesehat. Indones.* 4, 136.
- Ihsan, S., Amir, S.A., Sahid, M., 2015. Evaluasi Pengelolaan Obat di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Muna tahun 2014. *Pharmauho* 1, 23–28.
- Kementerian Kesehatan RI, 2019. Petunjuk Teknis Standar Kefarmasian di Rumah Sakit. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.*
- Menkes RI, 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.*
- Mompewa, R.S.M., Wiedyaningsih, C., Widodo, G.P., 2019. Evaluasi Pengelolaan Obat dan Strategi Perbaikan dengan Metode Hanlon di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Poso Provinsi Sulawesi Tengah. *CHMK Pharm. Sci. J.* 2, 10–18.

- Oktaviani, N., Pamudji, G., Kristanto, Y., 2018. Evaluasi Pengelolaan Obat di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB Tahun 2017. *J. Farm. Indones.* 15, 135–147.
- Pudjaningsih, P., 1996. Pengembangan Indikator Efisiensi Pengelolaan Obat di Instalasi Farmasi Rumah Sakit. Universitas Gadjah Mada.
- Qiyaam, N., Furqoni, N., Hariati, 2016. Evaluasi Manajemen Penyimpanan Obat di Rumah Sakit Umum Daerah dr. R. Soedjono Selong Lombok Timur. *J. Ibnu Sina* 1, 61–70.
- Sasongko, H., Satibi, Fudholi, A., 2014. Evaluasi Distribusi dan Penggunaan Obat Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit Ortopedi. *J. Manaj. dan Pelayanan Farm.* 4, 99–104.
- Sheina, B., Umam, M.R., Solikhah, S., 2010. Penyimpanan Obat di Gudang Instalasi Farmasi RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit I. *KES MAS* 4, 29–42.
- Wirdah, W.R., Fudholi, A., Widodo, G.P., 2013. Evaluasi Pengelolaan Obat dan Strategi Perbaikan dengan Metode Hanlon di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Tahun 2012. *J. Manaj. dan Pelayanan Farm.* 3, 283–290.
- World Health Organization, 1993. How to Investigate Drug Use in Health Facilities, Selected Drug Use Indikator, *Action Program on Essential Drug. WHO, Geneva.*

REVIEW ARTICLE

TINJAUAN PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP FUNGSI PARU PASIEN PPOK

Putu Ika Indah Indraswari*, Gusti Ayu Oviani

Program Studi D3 Farmasi Akademi Kesehatan Bintang Persada, Denpasar

ABSTRAK

PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis) merupakan penyakit yang ditandai dengan hambatan aliran udara di saluran nafas. PPOK disebabkan oleh campuran penyakit saluran udara kecil (misalnya, bronkiolitis obstruktif) dan kerusakan parenkim (emfisema). Pada pasien PPOK, stres oksidatif yang disebabkan oleh gas berbahaya pada tingkat epitel pohon bronkial sehingga terapi anti oksidan atau diet anti oksidan intensif dapat mempengaruhi proses inflamasi dan perkembangan PPOK. Sehingga suplementasi vitamin dibutuhkan untuk menurunkan resiko PPOK yang lebih rendah, mortalitas yang lebih rendah, dan peningkatan nilai spirometri. Vitamin D berperan dalam mempengaruhi fungsi otot rangka dan defisiensi vitamin D mengakibatkan kelemahan fungsi otot pernafasan. Kajian pustaka studi *Randomized Controlled Trial* mengenai pengaruh suplementasi vitamin D terhadap peningkatan fungsi paru pasien PPOK dilakukan sebagai dasar pemilihan suplementasi dalam terapi perbaikan kondisi pasien. Hasil kajian yang dilakukan menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat meningkatkan nilai FEV1, FVC, dan %FEV1/FVC namun pada beberapa penelitian peningkatan nilai dikatakan tidak signifikan secara statistik. Selain meningkatkan fungsi paru, vitamin D juga memiliki efek dalam menurunkan eksaserbasi pada pasien PPOK.

Kata kunci: vitamin D, suplementasi, fungsi paru, PPOK.

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 26 Agustus 2020

Direvisi: 7 Oktober 2020

Diterima: 8 Oktober 2020

*Penulis korespondensi
Putu Ika Indah Indraswari

Alamat/ kontak penulis:
Program Studi D3 Farmasi
Akademi Kesehatan Bintang
Persada
Jl. Gatot Subroto Barat Nomor
466A Denpasar

E-mail korespondensi:
ikaiindraswari@gmail.com

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Indraswari, PII, Oviani, GA.
Tinjauan Pengaruh Suplementasi
Vitamin D Terhadap Fungsi Paru
Pasien PPOK. *Acta Holis Pharm.*
2020. 2 (2): 7-12.

PENDAHULUAN

Paru-paru adalah organ kompleks yang terdiri dari banyak sel yang apabila secara terus-menerus terpapar agen infeksi, asap rokok, dan polutan akan menimbulkan gangguan homeostasis sebagai respons. Sekitar 11.000 liter udara bergerak melalui sistem pernapasan setiap hari, mengandung debu, asap, mikroba, racun aerosol, dan polutan. Frekuensi dan tingkat inhalan yang konstan menyebabkan perubahan morfologis dan fungsional yang tidak dapat diubah di paru-paru sehingga akan menyebabkan peningkatan resiko penyakit

pernafasan (Gao *et al.*, 2018). Penyakit pernapasan umum terjadi di seluruh dunia dan prevalensi kejadian tiap tahun meningkat, serta memiliki dampak kesehatan masyarakat yang signifikan termasuk asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (Garantziotis and Schwartz, 2017).

PPOK merupakan penyakit yang ditandai dengan hambatan aliran udara di saluran nafas yang tidak sepenuhnya reversibel. Hambatan aliran udara ini bersifat progresif dan berhubungan dengan respon inflamasi paru terhadap partikel atau

gas yang beracun atau berbahaya (Kemenkes RI, 2008). Keterbatasan aliran udara kronis yang menjadi ciri khas PPOK disebabkan oleh campuran penyakit saluran udara kecil (misalnya, bronkiolitis obstruktif) dan kerusakan parenkim (emfisema). Peradangan kronis menyebabkan perubahan struktural, penyempitan saluran udara kecil dan kerusakan parenkim paru. Hilangnya saluran udara kecil dapat menyebabkan keterbatasan aliran udara dan disfungsi mukosiliar yang menjadi ciri khas penyakit PPOK (Garantziotis and Schwartz, 2017)

Antioksidan seperti superoksida dismutase, katalase, dan glutathione peroksidase pada paru-paru yang sehat memberikan pertahanan biologis endogen terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh polutan. Ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang terlibat dalam peradangan, peningkatan sekresi lendir saluran napas, dan inaktivasi anti-protease (Hikichi *et al.*, 2019). Pada pasien PPOK, stres oksidatif yang disebabkan oleh gas berbahaya pada tingkat epitel pohon bronkial sehingga terapi anti oksidan atau diet anti oksidan intensif dapat mempengaruhi proses inflamasi dan perkembangan PPOK. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa risiko PPOK dikaitkan dengan vitamin yang semuanya memiliki sifat antioksidan (Fischer, Voynow and Ghio, 2015). Asupan vitamin yang rendah dari makanan telah dilaporkan mengurangi pertahanan alami dan meningkatkan kemungkinan peradangan saluran napas sehingga suplementasi vitamin dibutuhkan untuk menurunkan peradangan (Tsiligianni and van der Molen, 2010).

Salah satu suplementasi vitamin yang dapat digunakan dalam perbaikan fungsi saluran pernafasan adalah vitamin D. Kekurangan vitamin D berkorelasi kuat dengan hasil tes fungsi paru yang lebih rendah, termasuk volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (FEV1) (Moosavi and Shoushtari, 2015). Studi prospektif yang menyelidiki hubungan antara vitamin D dan

saluran pernafasan menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi serum 25 (OH) D dan fungsi paru-paru, respon jalan napas, dan respons terhadap inhalasi glukokortikoid pada 54 orang dewasa dengan asma sehingga disimpulkan bahwa konsentrasi vitamin D berkorelasi kuat dengan fungsi paru (Haines and Park, 2012)

Kondisi khusus pada pasien PPOK adalah kelemahan otot pernafasan dan berhubungan dengan resiko peningkatan mortalitas. Vitamin D berperan dalam mempengaruhi fungsi otot rangka dan defisiensi vitamin D mengakibatkan kelemahan fungsi otot pernafasan. Kajian studi yang dilakukan diharapkan mampu menjadi dasar pertimbangan suplementasi terapi pada pasien PPOK.

METODE PENELITIAN

Kajian pustaka yang dilakukan adalah dengan mengkomparasi seluruh studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) untuk mengetahui potensi vitamin D sebagai suplementasi terapi pasien PPOK sehingga dapat meningkatkan fungsi paru pasien yaitu FEV1, FVC, atau %FEV1/FVC. Kriteria inklusi sampel yang diikutsertakan dalam seluruh studi yang dikaji merupakan pasien PPOK dengan kondisi stabil. Kriteria eksklusi sampel dalam studi yang dikaji adalah pasien PPOK dengan kondisi kritis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Dilakukan *review* terhadap 5 artikel penelitian RCT pada pasien PPOK dimana inklusi dari tiap penelitian adalah pasien PPOK dengan kondisi stabil dan tiap pasien mengalami defisiensi vitamin D. Keseluruhan partisipan penelitian diberikan intervensi vitamin D secara oral dengan dosis dan lama pemberian yang berbeda di tiap penelitian. Hasil dari pengkajian keseluruhan penelitian dapat dilihat pada tabel 1 yang menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat meningkatkan fungsi paru pasien (FEV1, FVC, %FEV/FVC).

Tabel 1. Hasil karakteristik dan outcome penggunaan vitamin D

Studi	Desain	Sampel	Intervensi	Outcome
Foumani <i>et al</i> , 2019	RCT <i>double blind, placebo-controlled trial</i>	Pasien PPOK usia ± 67.9 tahun (n: 66)	Vitamin D dosis 50,000 IU sekali seminggu selama 2 bulan dan dilanjutkan sekali sebulan selama 4 bulan.	Fungsi paru: %FEV1: 57.98 $\pm$ 17.67 (<i>baseline</i>) 58.93 $\pm$ 17.73 (bulan ke 6) % FEV1/FVC: 56.75 $\pm$ 12 (<i>baseline</i>) 57.74 $\pm$ 11.86 (bulan ke 6)
Rafiq <i>et al</i> , 2017	RCT <i>double blind, placebo-controlled trial</i>	Pasien PPOK usia 40 – 70 tahun (n: 50)	Vitamin D dosis 1.200 IU selama 6 bulan	Fungsi paru: %FEV1: +0.21 $\pm$ 4.25 %FVC: +0.81 $\pm$ 5.52
Khan <i>et al</i> , 2017	RCT <i>double blind</i>	Pasien PPOK 18 – 60 tahun (n: 120)	Vitamin D dosis 2.000 IU selama 6 bulan	Fungsi paru: FEV1 (%): 67.54 $\pm$ 5.50 (<i>baseline</i>) 78.97 $\pm$ 6.94 (bulan ke 6) FVC (%): 77.83 $\pm$ 5.49 (<i>baseline</i>) 91.34 $\pm$ 5.52 (bulan ke 6)
Sluyter <i>et al</i> , 2017	RCT <i>double blind, placebo-controlled trial</i>	Pasien PPOK 50 – 80 tahun (n:43)	Vitamin D dosis 3.300 IU selama 6 bulan	Fungsi paru: FEV1/FVC(%): 65.9 (<i>baseline</i>) 66.1 (bulan ke 6)
Sanjari <i>et al</i> , 2016	RCT <i>double blind</i>	Pasien PPOK 40 – 60 tahun (n:135)	Vitamin D dosis 50.000 IU selama 7 hari	Fungsi paru: FEV1 (%): 45.3 $\pm$ 18.9 (<i>baseline</i>) 64.5 $\pm$ 22.8 (hari ke 7) FEV1/FVC (%): 68.2 $\pm$ 16.9 (<i>baseline</i>) 73.1 $\pm$ 14.2 (hari ke 7)

Pembahasan

Diet dan nutrisi merupakan faktor risiko penting yang dapat dimodifikasi untuk mencegah perburukan kondisi penyakit paru obstruktif seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (Berthon and Wood, 2015). Studi epidemiologi menunjukkan hubungan positif antara vitamin D dan kesehatan paru-paru namun dengan mekanisme yang masih kurang dipahami. Hal ini dikarenakan data yang terbatas mengenai peran vitamin D dalam onset PPOK, meskipun beberapa penelitian cross-sectional telah menyatakan hubungan antara kadar vitamin D yang rendah, atau

defisiensi, dengan kejadian PPOK (Janssens *et al*, 2010; Berthon and Wood, 2015).

PPOK ditandai dengan berkembangnya inflamasi yang disebabkan oleh neutrofil dan makrofag. Karena eksaserbasi akut pada PPOK sering dipicu oleh infeksi virus atau bakteri, kemampuan vitamin D untuk meningkatkan produksi *cathelicidin*, dapat mengurangi beban patogen dan frekuensi eksaserbasi pasien PPOK. Pada tinjauan yang dilakukan pada 5 studi RCT mengenai hubungan perbaikan fungsi paru pada pasien PPOK menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D meningkatkan nilai FEV1, FVC, maupun %FEV1 / FVC.

Penelitian yang dilakukan oleh Kahn (2017), menyatakan bahwa terdapat perbaikan nilai fungsi paru yaitu FEV1 pada *baseline* $67,54 \pm 5,50$ dan pada bulan ke-6 adalah $78,97 \pm 6,94$. FVC rata-rata pada awal adalah $77,83 \pm 5,49$ dan pada bulan ke-6 adalah $91,34 \pm 5,52$. namun tidak berbeda secara signifikan. Walaupun tidak menunjukkan bukti statistik secara statistik, pasien yang menerima suplementasi vitamin D menunjukkan pengaruh yang signifikan dalam mengurangi jumlah eksaserbasi akut pada pasien PPOK bila diberikan dalam waktu yang lama (Khan, Ullah and Randhawa, 2017). Hal ini dinyatakan dalam penelitian lainnya bahwa peningkatan kadar vitamin D dalam darah juga telah berkorelasi dengan fungsi paru pada pasien PPOK dan penurunan eksaserbasi (Persson *et al.*, 2012; Berthon and Wood, 2015). Pada pasien PPOK, kekurangan vitamin D dapat meningkatkan kejadian rusaknya saluran napas kronis dan peradangan sistemik, dan meningkatkan risiko eksaserbasi dan infeksi pada saat yang bersamaan (Khan, Ullah and Randhawa, 2017).

Sluyter (2017) menunjukkan perbedaan signifikan (0,08) pada pasien PPOK yang menerima suplementasi vitamin D. Sanjari (2016) dalam penelitiannya menyatakan bahwa terdapat peningkatan fungsi paru yaitu FVC dan % FEV1 / FVC walaupun tidak signifikan dengan nilai awal. Pernyataan yang sama ditunjukkan dalam studi longitudinal 6 tahun yang dilakukan untuk mengeksplorasi hubungan tingkat vitamin D darah dengan tingkat perkembangan PPOK yang menunjukkan peningkatan fungsi paru dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam antara kadar vitamin D dalam darah dengan peningkatan fungsi paru pasien PPOK (Itoh *et al.*, 2013; Sanjari *et al.*, 2016; Sluyter *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin D dapat digunakan sebagai suplementasi terapi pasien PPOK karena efeknya pada pertumbuhan dan perkembangan paru-paru normal. Penelitian

yang dilakukan oleh Foumani (2019) menunjukkan adanya peningkatan fungsi paru pada sampel namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara FEV1, FEV1 / FVC ($P > 0,05$). Hasil dari penelitian ini juga mendukung penggunaan vitamin D karena status eksaserbasi tidak memburuk selama enam bulan pada kelompok intervensi (Foumani *et al.*, 2019). Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Rafiq (2017) yang menunjukkan tidak adanya pengaruh suplementasi vitamin D terhadap fungsi paru pasien PPOK. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan antara kadar vitamin D serum dasar pasien dalam studi ini (Rafiq *et al.*, 2017).

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah gangguan inflamasi kronis pada paru-paru dan seluruh tubuh yang disebabkan terutama oleh merokok tembakau. Pasien dengan PPOK stadium lanjut biasanya mengalami kondisi malnutrisi, sehingga dapat menurunkan kualitas hidup dari pasien, perburukan prognosis, menimbulkan beban ekonomi medis, dan menurunkan toleransi olahraga pada pasien PPOK (Itoh *et al.*, 2013). Sejumlah penelitian menyatakan bahwa adanya hubungan antara patofisiologi PPOK dengan vitamin D sehingga menyarankan suplementasi vitamin D pada pasien PPOK karena fungsinya yang memiliki efek pada reaksi imunitas, inflamasi, perubahan bentuk saluran napas dan kekuatan otot.

KESIMPULAN

Pengobatan utama PPOK adalah farmakoterapi, terutama dengan bronkodilator, dan pendekatan non-farmakoterapi seperti rehabilitasi pernapasan dan intake nutrisi. Defisiensi vitamin D telah terbukti meningkatkan resiko penurunan fungsi paru, sehingga dalam terapi pasien PPOK disarankan untuk menambahkan suplementasi vitamin D karena dapat meningkatkan nilai FEV1, FVC, dan %FEV/FVC.

SARAN

1. Perlunya dilakukan penelitian RCT mengenai hubungan antara suplementasi vitamin D dengan perbaikan serta perbaikan prognosis pasien PPOK terutama dalam fungsi paru (FEV1, FVC, dan %FEV/FVC) sehingga dapat menjadi dasar pertimbangan pemilihan suplementasi yang tepat dalam terapi tambahan pasien PPOK.
2. Perlunya dilakukan penelitian mengenai fungsi suplementasi vitamin D dengan kondisi pasien PPOK stadium lanjut dan dengan penyakit penyerta dan fungsi vitamin D dalam meningkatkan fungsi paru serta menurunkan kejadian eksaserbasi pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih saya ucapkan kepada seluruh penulis penelitian yang telah mencurahkan waktu dan tenaga dalam melakukan penelitian RCT suplementasi Vitamin D sehingga kajian penelitian ini bisa tercipta.

REFERENSI

- Berthon, B. S. and Wood, L. G., 2015. Nutrition and Respiratory Health—Feature Review, *Nutrients*, 7(3), pp. 1618–1643. doi: 10.3390/nu7031618.
- Fischer, B. M., Voynow, J. A. and Ghio, A. J., 2015. COPD: Balancing Oxidants and Antioxidants, *International Journal of COPD*, 10, pp. 261–276. doi: 10.2147/COPD.S42414.
- Foumani, A. A. *et al.*, 2019. Impact of Vitamin D on Spirometry Findings and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *International Journal of COPD*, 14, pp. 1495–1501. doi: 10.2147/COPD.S207400.
- Gao, C. *et al.*, 2018. Reference Values for Lung Function Screening in 10- To 81-Year-Old, Healthy, Never-Smoking Residents of Southeast China. *Medicine (United States)*, 97(34), pp. 1–10. doi: 10.1097/MD.00000000000011904.
- Garantziotis, S. and Schwartz, D. A., 2017. Ecogenomics of Respiratory Diseases of Public Health Significance. *Annu Rev Public Health*, 2017(31), pp. 1–19. doi: 10.1038/jid.2014.371.
- Haines, S. T. and Park, S. K., 2012. Vitamin D Supplementation: What's Known, What to Do, and What's Needed. *Pharmacotherapy*, 32(4), pp. 354–382. doi: 10.1002/phar.1037.
- Hikichi, M. *et al.*, 2019. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *Journal of Thoracic Disease*, 11(Suppl 17), pp. S2129–S2140. doi: 10.21037/jtd.2019.10.43.
- Itoh, M. *et al.*, 2013. Undernutrition in Patients with COPD and Its Treatment. *Nutrients*, 5(4), pp. 1316–1335. doi: 10.3390/nu5041316.
- Janssens, W. *et al.*, 2010. Vitamin D Deficiency is Highly Prevalent in COPD and Correlates with Variants in The Vitamin D-Binding Gene. *Thorax*, 65(3), pp. 215–220. doi: 10.1136/thx.2009.120659.
- Kemenkes RI, 2008. Pedoman Pengendalian Penyakit Paru Obstruktif Kronik. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*, pp. 1–39. doi: 661.238 IND K.
- Khan, D. M., Ullah, A. and Randhawa, F. A., 2017. Role of Vitamin D in Reducing Number of Acute Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Pak J Med Sci*, 33(3), pp. 610–614.
- Moosavi, S. and Shoushtari, M., (2015). The Effects of Vitamin D Supplementation on Pulmonary Function of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients, before and after Clinical Trial. *Diseases*, 3(4), pp. 253–259. doi: 10.3390/diseases3040253.
- Persson, L. J. P. *et al.*, 2012. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is

- Associated with Low Levels of Vitamin D. *PLoS ONE*, 7(6), pp. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0038934.
- Rafiq, R. *et al.*, 2017. Effects of Daily Vitamin D Supplementation on Respiratory Muscle Strength and Physical Performance in Vitamin D-Deficient COPD Patients: A Pilot Trial. *International Journal of COPD*, 12, pp. 2583–2592. doi: 10.2147/COPD.S132117.
- Sanjari, M. *et al.*, 2016. The Effect of Vitamin D on COPD Exacerbation: A Double Blind Randomized Placebo-Controlled Parallel Clinical Trial. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 15(33), pp. 1–7. doi: 10.1186/s40200-016-0257-3.
- Sluyter, J. D. *et al.*, 2017. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D on Lung Function: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 9(12), pp. 1–14. doi: 10.3390/nu9121353.
- Tsiligianni, I. G. and van der Molen, T., 2010. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respiratory Research*. BioMed Central Ltd, 11(171), pp. 1–8. doi: 10.1186/1465-9921-11-171.

RESEARCH ARTICLE

KAJIAN PERENCANAAN DENGAN METODE PARETO ABC INDEKS KRITIS PADA SEDIAAN TERAPI INFEKSI SALURAN PERNAFASAN AKUT DI APOTEK “D” BADUNG

Agustina Nila Yulawati^{1*}, Heny Dwi Arini², Kadek Rani Widayanti²

¹Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar

²Program Studi D3 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar

ABSTRAK

Tingginya jumlah kasus penyakit infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) terlihat dari tingginya angka penemuan dan pengobatan penderita ISPA. Khususnya di Apotek “D”, penanganan penyakit ISPA sering muncul dibandingkan penyakit lainnya. Hal tersebut ditunjukkan dengan banyaknya pasien yang melakukan swamedikasi untuk meredakan gejala ISPA. Dengan demikian, ketersediaan obat untuk menangani ISPA perlu dijamin dan dikendalikan agar tidak terjadi kekosongan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji perencanaan sediaan terapi ISPA dengan metode Pareto ABC Indeks Kritis di Apotek “D” Badung. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional* (deskriptif). Data penelitian merupakan data sekunder yang terdiri dari data pemakaian, investasi, harga jual, dan nilai kritis sediaan ISPA di Apotek 1001 “D” Badung selama periode Oktober hingga Desember 2019. Data diolah secara sederhana dengan *software Microsoft Excel* 2013, kemudian hasil analisis data disajikan dalam bentuk tabel. Hasil penelitian menunjukkan jumlah *item* sediaan terapi ISPA sebanyak 119 *item*. Nilai Pareto ABC indeks kritis sediaan terapi ISPA pada kelompok Aik sebesar 39,49%, kelompok Bik sebesar 49,57%, dan kelompok Cik sebesar 10,92%. Sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis penggunaan yang menjadi prioritas dalam perencanaan dan pengadaannya di Apotek “D” Badung pada penyakit ISPA, yaitu pada kelompok Aik.

Kata kunci: perencanaan, ABC indeks kritis, sediaan, ISPA, apotek

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 3 September 2020

Direvisi: -

Diterima: 5 Oktober 2020

*Penulis korespondensi
Agustina Nila Yulawati

Alamat/ kontak penulis:
Sekolah Tinggi Farmasi
Mahaganesha
Jalan Tukad Barito Timur No.57
Denpasar 80225

E-mail korespondensi:
nila290789@gmail.com

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Yulawati, AN, dkk. Kajian
Perencanaan dengan Metode
Pareto ABC Indeks Kritis pada
Sediaan Terapi Infeksi Saluran
Pernafasan Akut di Apotek “D”
Badung. *Acta Holis Pharm.* 2020.
2 (2): 13-20.

PENDAHULUAN

Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) merupakan penyakit yang menyerang salah satu bagian atau lebih dari saluran nafas mulai dari hidung sampai aveoli termasuk adneksanya, yaitu sinus, rongga, telinga tengah, pleura (Dongky and Kadrianti, 2016). Kasus ISPA terbanyak terjadi di beberapa negara seperti India, Cina, Pakistan, Bangladesh, Nigeria, dan Indonesia. Penyakit ISPA, yaitu penyakit

paru obstruktif kronis (PPOK) dan asma menjadi penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian terbesar di seluruh dunia setelah kanker, terutama pada negara berpenghasilan menengah. Khususnya di Indonesia, pneumonia menjadi salah satu penyebab utama kematian pada balita (Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2015; World Health Organization, 2014).

Penyakit ISPA merupakan penyakit yang dikeluhkan sebagian besar pasien yang berkunjung ke salah satu tempat pelayanan kesehatan seperti rumah sakit, apotek, dan/atau puskesmas. Khususnya di Apotek "D" Badung, penanganan penyakit ISPA sering muncul dibandingkan penyakit lainnya di setiap waktu. Hal tersebut ditunjukkan dengan banyaknya pasien berkunjung dan melakukan swamedikasi untuk meredakan gejala ISPA yang dideritanya. Oleh karena itu, ketersediaan terapi ISPA perlu dikendalikan agar tidak terjadi kekosongan dan mengingat dalam pengadaannya juga memerlukan biaya yang cukup tinggi (Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2015; Yuniasih *et al.*, 2017). Salah satu cara untuk mengendalikan persediaan, yaitu menerapkan prinsip manajemen persediaan dengan analisis Pareto ABC indeks kritis. Metode ini melihat nilai penggunaan, nilai investasi, dan nilai kritis yang dihasilkan dari setiap *item* persediaan. Dengan demikian, pengadaan sesuai dengan perencanaan yang berdasarkan kebutuhan, yaitu jenis, jumlah, dan harga (Satibi, 2017). Berdasarkan paparan di atas, penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan kajian perencanaan dengan metode Pareto ABC Indeks Kritis pada sediaan terapi ISPA di Apotek "D" Badung.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional* (deskriptif). Data penelitian merupakan data seluruh persediaan yang terdiri dari data penggunaan, investasi, harga, dan nilai kritis sediaan. Adapun kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah seluruh sediaan (sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis penggunaan (BMHP)) periode Oktober hingga Desember 2019 yang ada di Apotek "D" Badung yang memiliki data penggunaan, investasi, dan harga. Sedangkan, kriteria eksklusinya adalah seluruh sediaan yang berupa hibah atau bantuan dari lembaga lain

yang tidak memiliki harga.

Data-data tersebut kemudian diolah untuk mendapatkan nilai Pareto ABC indeks kritis/ nilai indeks kritis (NIK), dengan tahapan sebagai berikut:

1. Penentuan nilai Pareto ABC nilai penggunaan
 - a. Mengalikan data penggunaan seluruh sediaan dengan harga untuk mendapatkan data pemakaian sediaan.
 - b. Data pemakaian sediaan diubah ke dalam bentuk persentase, kemudian diurutkan dari pemakaian terbesar sampai terkecil, dan dikumulatifkan.
 - c. Hasil kumulatif sediaan tersebut kemudian digolongkan berdasarkan kelompok Pareto ABC-nya dan diberi bobot, antara lain:
 - Kelompok A dengan pemakaian 70 dari keseluruhan pemakaian obat dan diberi bobot 3.
 - Kelompok B dengan pemakaian 20 dari keseluruhan pemakaian obat dan diberi bobot 2.
 - Kelompok C dengan pemakaian 10 dari keseluruhan pemakaian obat dan diberi bobot 1.
2. Penentuan nilai Pareto ABC nilai investasi
 - a. Mengalikan data investasi seluruh sediaan dengan harga untuk mendapatkan data
 - b. Data pemakaian sediaan diubah ke dalam bentuk persentase, kemudian diurutkan dari pemakaian terbesar sampai terkecil, dan dikumulatifkan.
 - c. Hasil kumulatif sediaan tersebut kemudian digolongkan berdasarkan kelompok Pareto ABC-nya dan diberi bobot, antara lain:
 - Kelompok A dengan pemakaian 70 dari keseluruhan pemakaian obat dan diberi bobot 3.
 - Kelompok B dengan pemakaian 20 dari keseluruhan pemakaian obat dan diberi bobot 2.
 - Kelompok C dengan pemakaian 10 dari keseluruhan pemakaian obat dan diberi bobot 1.

3. Dari penggolongan Pareto ABC nilai penggunaan dan investasi seluruh sediaan, kemudian dipilih item sediaan yang termasuk dalam terapi ISPA sesuai dengan penatalaksanaan terapi ISPA (Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI, 2005).
4. Penentuan nilai kritis
Nilai kritis yang digolongkan menjadi kategori Vital (V), Esensial (E), dan Non-esensial (N) dari sejumlah *item* sediaan terapi ISPA ditentukan dengan bantuan dokter praktek di Apotek "D" Badung. Sediaan yang termasuk dalam kategori V diberi bobot 3, kategori E diberi bobot 2, sedangkan kategori N diberi bobot 1.
5. Penentuan NIK
Penentuan bobot sediaan terapi ISPA berdasarkan Pareto ABC nilai penggunaan dan investasi, serta nilai kritis, kemudian dikalkulasi dengan rumus:

$$\text{NIK} = \text{Nilai Penggunaan} + \text{Nilai Investasi} + (2 \times \text{Nilai Kritis})$$

Gambar 1. Rumus Perhitungan NIK

Hasil perhitungan NIK kemudian digunakan untuk menentukan kategori prioritas sediaan terapi ISPA dengan rentang nilai sebagai berikut:

- Kategori Aik = 9,5-12,0
- Kategori Bik = 6,5-9,4
- Kategori Cik = 4,0-6,4 (Satibi, 2017).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sediaan yang ada di Apotek "D" Badung pada periode Oktober hingga Desember 2019 berjumlah 859 *item*. Sebanyak 13,85 % (119 *item*) diantaranya merupakan sediaan terapi ISPA. Penyakit ISPA tercatat menjadi penyakit yang sering dijumpai diantara penyakit lainnya (Yuniasih *et al.*, 2017). Hal tersebut berdampak pada dana yang akan dikeluarkan dalam pengadaannya. Pada tabel 1 ditunjukkan persebaran 119 *item* sediaan ISPA berdasarkan golongannya, di mana

golongan tunggal mukolitik/ ekspektoran adalah obat paling banyak digunakan pasien untuk meredakan gejala ISPA seperti batuk berdahak. Gejala ISPA lainnya seperti demam, batuk kering, hidung tersumbat, dan bersin juga dalam terapinya banyak diberikan dari petugas farmasi kepada pasien pada saat swamedikasi.

Tabel 1. Golongan sediaan terapi ISPA

No	Nama golongan sediaan	Persentase (%)
Tunggal		
1	Ekspektoran/ mukolitik	10,08
2	Dekongestan	5,88
3	Antiasma	5,04
4	Antibiotik	4,20
Kombinasi 2 golongan		
1	Ekspektoran/ mukolitik + anti-histamin	9,24
2	Dekongestan + antihistamin	6,72
3	Antitusif + antihistamin	2,52
4	Dekongestan + antiasma	2,52
5	Antitusif + ekspektoran/ mukolitik	1,68
6	Ekspektoran + mukolitik	1,68
7	Ekspektoran/ mukolitik + dekongestan	1,68
8	Antitusif + dekongestan	0,84
9	Ekspektoran/ mukolitik + anti-asma	0,84
10	Dekongestan + antipiretik	0,84
Kombinasi 3 golongan		
1	Antihistamin + antipiretik + dekongestan	6,72
2	Ekspektoran/ mukolitik + antihistamin + antitusif	5,04
3	Antitusif + antihistamin + dekongestan	3,36
4	Ekspektoran/ mukolitik + dekongestan + antipiretik	2,52

Tabel 1. Golongan sediaan.... (lanjutan)

Kombinasi 4 golongan		
1	Ekspektoran/ mukolitik + dekonjestan + antipiretik + antihistamin	6,72
2	Antipiretik + ekspektoran/ mukolitik + dekonjestan + antihistamin	2,52
3	Antitusif + dekonjestan + antipiretik + antihistamin	2,52
4	Antitusif + ekspektoran/ mukolitik + dekonjestan + antipiretik	0,84
Kombinasi 5 golongan		
1	Antitusif + ekspektoran/ mukolitik + dekonjestan + antipiretik + antihistamin	3,36
Lain-lain		7,56

Metode ABC indeks kritis/ NIK merupakan metode yang cukup sederhana untuk menggambarkan pengelolaan perbekalan kefarmasian. Keuntungan dari penggunaan metode ini adalah dapat meningkatkan efisiensi penggunaan dana dari sejumlah sediaan, baik sediaan farmasi (obat, bahan obat, obat tradisional dan kosmetika), alat kesehatan dan BMHP yang

tersedia pada unit farmasi, khususnya pada sediaan yang berdampak terhadap kesehatan. Selain itu, metode ini sangat berguna dalam menyusun prioritas persediaan yang sesuai dengan kebutuhan dan anggaran yang tersedia (Dampung *et al.*, 2018; Yuniasih *et al.*, 2017).

NIK sediaan diperoleh dengan menentukan Pareto ABC nilai penggunaan, nilai investasi dan nilai kritis dari setiap sediaan terapi ISPA yang dijabarkan sebagai berikut:

1. Pareto ABC Nilai Penggunaan dan Investasi Sediaan

Nilai penggunaan dan investasi seluruh sediaan di Apotek "D" Badung telah (895 *item*) sesuai dengan hukum Pareto (tabel 2 dan 3). Hukum Pareto memiliki prinsip, yaitu kelompok A yang memiliki 10-20% *item*, menggunakan 75-80% biaya pemakaian. Sedangkan, kelompok B yang memiliki 10-20% *item*, menggunakan 15-20% biaya pemakaian dan kelompok C yang memiliki 60-80% *item*, menggunakan 5-10% biaya pemakaian (Satibi, 2017).

Tabel 2. Pengelompokkan seluruh sediaan berdasarkan Pareto ABC nilai penggunaan dan investasi

NILAI PENGGUNAAN				
Kelompok	Jumlah Item Persediaan	Persentase jumlah item (%)	Jumlah pemakaian (Rp)	Persentase jumlah pemakaian (%)
	(a)	(a/b)	(c)	(c/d)
A	208	24,21	166.742.450	70,00
B	237	27,59	47.650.760	20,00
C	414	48,20	23.823.032	10,00
Total	(b)859	100,00	(d)238.216.242	100,00
NILAI INVESTASI				
Kelompok	Jumlah Item Persediaan	Persentase jumlah item (%)	Jumlah pemakaian (Rp)	Persentase jumlah pemakaian (%)
	(a)	(a/b)	(c)	(c/d)
A	245	28,53	329.851.800	70,04
B	246	28,63	94.005.000	19,96
C	368	42,84	47.064.430	10,00
Total	(b)859	100,00	(d)238.216.242	100,00

Jumlah pemakaian pada Pareto ABC nilai penggunaan menjelaskan keuntungan yang didapat dari sejumlah item sediaan tersebut, sedangkan pada nilai investasi menjelaskan dana yang dikeluarkan untuk berinvestasi dari sejumlah *item* sediaan tersebut. Oleh karena itu, sediaan pada kelompok Pareto A mengeluarkan mendapatkan keuntungan dan mengeluarkan dana terbesar dibandingkan sediaan pada kelompok Pareto lainnya (B dan C) dengan urutan nilai penggunaan dan investasi kelompok Pareto $A > B > C$. Selain itu, dibutuhkan perhatian khusus pada kelompok Pareto A agar tidak terjadi kekosongan sediaan, karena sediaan pada kelompok ini merupakan sediaan dengan *turn over tinggi* berdasarkan pola peresepan dokter, epidemiologi, dan/ atau konsumsinya. Sedangkan, persediaan pada kelompok C harus selalu dilakukan pengecekan dan pengawasan kembali, sehingga persediaan tidak terlalu banyak. Hal tersebut untuk menghindari sediaan kadaluarsa dan mengalami kerugian akibat tingginya biaya (Satibi, 2017).

dipengaruhi oleh adanya perbedaan jumlah penggunaan dan investasi setiap *item* sediaannya dan membuat besaran jumlah pemakaiannya juga berbeda. Sebagai contoh sediaan Sanadryl Ekpektoran sirup dan Amoksisilin 500mg tablet berada pada kelompok Pareto B berdasarkan nilai penggunaan, sedangkan berdasarkan nilai investasinya ada pada kelompok Pareto A (jumlah penggunaannya lebih kecil dibandingkan jumlah investasi).

2. Nilai Kritis Sediaan

Nilai kritis sediaan atau biasa disebut analisis Vital, Esensial, dan Non-esensial (VEN) atau Vital, Esensial, dan *Desirable* (VED) merupakan analisa yang digunakan untuk mengklasifikasikan perbekalan farmasi dalam kategori vital, esensial, atau non-esensial dan membantu dalam menetapkan prioritasnya. Klasifikasi sediaan menjadi golongan VEN ditentukan oleh faktor makro (seperti peraturan pemerintah atau data epidemiologi wilayah) dan faktor mikro (seperti jenis pelayanan kesehatan yang tersedia di pelayanan kefarmasian). Kelompok V adalah kelompok sediaan yang

Tabel 3. Sebaran Pengelompokkan terapi ISPA berdasarkan Pareto ABC nilai penggunaan dan investasi

Kelompok	Nilai Penggunaan		Nilai Investasi	
	Jumlah Item	Persentase berdasarkan penyakit utama (%)	Jumlah Item	Persentase berdasarkan penyakit utama (%)
	(e)	(e/f)	(g)	(g/i)
A	33	27,30	41	34,45
B	37	31,09	33	27,73
C	49	41,17	45	12,22
Total	(f)119	100,00	(i)119	100,00

Berdasarkan pengelompokan Pareto ABC nilai penggunaan seluruh sediaan, pada tabel 3 ditunjukkan sebaran pengelompokkan nilai penggunaan khusus sediaan terapi ISPA.

Ada perbedaan jumlah *item* sediaan pada setiap kelompok Pareto ABC nilai penggunaan dan investasi. Hal ini

masuk dalam potensial *life-saving drugs* dan sangat penting dalam penyediaan pelayanan kesehatan dasar. Kelompok E adalah obat-obat yang efektif untuk mengurangi kesakitan, sangat signifikan untuk bermacam-macam obat, tetapi tidak vital untuk penyediaan sistem kesehatan dasar. Kelompok N atau D adalah obat-obat yang

digunakan untuk penyakit minor atau penyakit tertentu yang efikasinya masih diragukan, termasuk terhitung mempunyai biaya tertinggi untuk memperoleh keuntungan terapeutik (Manik, 2019; Satibi, 2017). Jika sediaan vital dan esensial tidak tersedia dalam periode singkat, maka akan berpengaruh kepada pelayanan kesehatan pasien. Sebaliknya, pelayanan kesehatan pasien dapat tetap berjalan jika terjadi kekosongan pada sediaan non esensial/*desirable* (Mathew *et al.*, 2016).

Klasifikasi sediaan menjadi golongan VEN pada sediaan terapi ISPA ditunjukkan pada tabel 4 di bawah ini.

Tabel 4. Nilai kritis sediaan terapi

Kelompok	Jumlah Item	Persentase (%)
V	30	25,21
E	64	53,78
N	25	21,00
Jumlah	119	100,00

Kelompok E sediaan terapi ISPA memiliki persentase tertinggi (53,78%) dibandingkan kelompok lainnya. Sebagai contohnya adalah Combivent UDV (Ipratropium bromida 0,52 mg dan Salbutamol 3,01 mg). Penelitian sebelumnya (Citraningtyas and Mumek, 2017) mendapatkan hasil yang sama dengan penelitian ini. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan tersebut memiliki pertimbangan kekritisannya yang sama terhadap kegunaannya dalam menanggulangi penyakit tertentu di suatu tempat dan jenis pelayanan kesehatan yang tersedia. Oleh karena itu, sesuai dengan pengertian kelompok obat E, di mana sediaan tersebut efektif untuk mengurangi kesakitan pada penyakit ISPA.

2. NIK

Analisis perencanaan menggunakan NIK mampu melihat prioritas pengadaan sediaan, sehingga dapat menggambarkan perencanaan pengadaan yang efektif dan efisien. Penyediaan perbekalan farmasi perlu

dikelola secara efektif dan efisien untuk mencegah terjadinya segala jenis pemborosan termasuk penimbunan berlebihan, pencurian, dan kadaluwarsa (Mathew *et al.*, 2016; Satibi, 2017). Pengelompokan NIK sediaan terapi ISPA ditunjukkan pada tabel 5 di bawah ini.

Tabel 5. Pengelompokan NIK sediaan terapi ISPA

Kelompok	Jumlah Item	Persentase (%)
Aik	47	39,49
Bik	59	49,57
Cik	13	10,92
Jumlah	119	100,00

Persentase kelompok Bik lebih besar dibandingkan persentase kelompok Aik dan Cik. Hal tersebut dikarenakan jumlah *item* sediaan kelompok Bik lebih banyak dengan jumlah penggunaan dan investasinya yang lebih rendah dari sejumlah item kelompok Aik dan lebih tinggi dari sejumlah item kelompok Cik, namun dengan tingkat kekritisannya yang beragam dari setiap jenis *item* sediaan di dalamnya.

NIK yang merupakan gabungan analisis Pareto ABC nilai penggunaan, nilai investasi, dan nilai kritis suatu sediaan sangat membantu beberapa *item* sediaan yang memiliki nilai moneter dan konsumsi yang rendah tetapi sangat dibutuhkan, penting atau dapat menyelewatkan nyawa, agar ketersediaannya terjamin dan ada pada saat dibutuhkan. Jika hanya menggunakan analisis Pareto ABC saja, maka perencanaan dan pengadaan sediaan hanya dapat didasarkan pada nilai moneter dan biaya konsumsi barang. Pentingnya keberadaan beberapa *item* sediaan tidak dapat diabaikan hanya karena *item* tersebut tidak termasuk dalam kategori Pareto A nilai penggunaan dan/ atau nilai investasi. Oleh karena itu, diperlukan parameter tambahan dari penilaian suatu sediaan, yaitu dengan tingkat kekritisannya menggunakan analisis VEN/VED. Analisis gabungan dengan keduanya

memberikan hasil berdasarkan nilai ekonomis dan kekritisannya secara bersamaan (Fitriana *et al.*, 2017).

Sediaan terapi ISPA yang masuk dalam kelompok Aik, sebagai contohnya adalah Paratusin tablet, Anadex tablet, dan Demacolin tablet. Contoh sediaan terapi ISPA pada kelompok Bik adalah Crofed tablet, Mixagrip flu tablet, dan Ultraflu tablet. Sedangkan contoh pada kelompok Cik adalah Brochitin sirup, Paratusin sirup, dan Komix herbal sirup. Sediaan yang menjadi prioritas dalam pengadaannya adalah sediaan yang masuk dalam kelompok Aik. Hal tersebut dikarenakan sediaan pada kelompok Aik memiliki persentase keuntungan yang sangat besar di samping investasinya yang juga besar, dan sediaan dalam kelompok ini tidak boleh kekosongan mengingat efek terapinya terhadap pasien. Selain itu, memerlukan pengawasan secara ketat, pencatatan yang akurat dan lengkap, dan pemantauan tetap oleh pengambil keputusan yang berpengaruh di suatu tempat pelayanan kesehatan (Henni, 2013).

KESIMPULAN

Jumlah *item* sediaan terapi ISPA di Apotek "D" Badung adalah sebanyak 119 *item*. Nilai Pareto ABC indeks kritis sediaan terapi ISPA pada kelompok Aik sebesar 39,49%, kelompok Bik sebesar 49,57%, dan kelompok Cik sebesar 10,92%. Sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis penggunaan yang menjadi prioritas dalam perencanaan dan pengadaannya di Apotek "D" Badung pada penyakit ISPA, yaitu pada kelompok Aik. Kajian perencanaan ini diharapkan mampu memenuhi permintaan persediaan di masa mendatang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Apoteker Pemegang SIA Apotek "D" Badung yang telah memberikan izin dan dukungannya, sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik dan lancar.

REFERENSI

- Citraningtyas, G., Mumek, V.M., 2017. Evaluasi Perencanaan dan Pengadaan Obat Saluran Cerna dan Saluran Nafas Berdasarkan Analisis ABC-VEN Selama Periode Januari-April 2016 6, 9.
- Dampung, V., Maidin, A., Mardiana, R., 2018. Penerapan Metode Konsumsi dengan Peramalan, EOQ, MMSL dan Analisis ABC-VEN dalam manajemen Perbekalan Farmasi di Rumah Sakit Pelamonia Makassar. *Media Farmasi* 14, 124.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI. 2005. Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Saluran Pernapasan.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2015. Profil Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Tahun 2014. Kementerian Kesehatan
- Dongky, P., Kadrianti, K., 2016. Faktor Risiko Lingkungan Fisik Rumah dengan Kejadian ISPA Balita di Kelurahan Takatidung Polewali Mandar. *Unnes Journal of Public Health* 5, 324.
- Fitriana, I., Gagak Donn, R., Cahyo Budi, D., 2017. Medicine Inventory Management by ABC-VED Analysis in the Pharmacy Store of Veterinary Hospital, Yogyakarta, Indonesia. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances* 13, 85–90.
- Henni, F. 2013. Manajemen Logistik Farmasi Rumah Sakit. *Gosyen Publishing. Yogyakarta*.
- Manik, I.L., 2019. Pengendalian Persediaan Obat dengan Analisis ABC dan VEN di Rumah Sakit Umum Daerah Porsea 7.
- Mathew, B., Panavila, L., Sindhu, K., Rajaneesh, P., Bharath, V., Doddappa, H., 2016. A study on inventory management by ABC, VED and ABC-VED matrix analysis in pharmacy department of a tertiary care teaching hospital 6, 6.

- Satibi, 2017. Manajemen Obat di Rumah Sakit. *Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.*
- World Health Organization, 2014. Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2014.
- Yuniasih, S., Sunan, K.I., Kautsar, A.P., 2017. Managing Drug Inventory by ABC Critical Index Method in Primary Healthcare Center in Bandung, Indonesia. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 10, 3727.

REVIEW ARTICLE

POTENSI INTERAKSI FARMAKOKINETIKA *Andrographis paniculata* (Nees) DENGAN OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID

I Gede Bagus Indra Marangyana^{1*} dan Putu Yudha Ugrasena²

¹Program Studi Diploma 3 Farmasi, Akademi Kesehatan Bintang Persada, Denpasar

²Program Pascasarjana Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar

ABSTRAK

Obat herbal diyakini memiliki efek samping yang sedikit, biaya yang relatif murah dan aksesibilitas tinggi. Di negara-negara Asia saat ini, sekitar 25% dari pengobatan mengandung herbal, dan proporsi ini meningkat menjadi 30% dan hingga 50% khususnya di Cina *Andrographis paniculata* (Nees) atau sambiloto termasuk keluarga Acanthaceae yang sebagian besar tersebar di daerah tropis Negara-negara Asia seperti India, Indonesia, Sri Lanka, Pakistan, dan Malaysia. Sambiloto mengandung senyawa mayor diterpenoid lakton yaitu andrografolid. Senyawa andrografolid dilaporkan memiliki peran pada aktivitas anti inflamasi. Seiring berjalannya waktu, obat-obatan herbal digunakan sebagai pengobatan alternatif (CAM) dengan atau tanpa sepengetahuan praktisi medis. konsumsi bersamaan dapat menyebabkan potensi interaksi (*herb-drug interaction*) yang menyebabkan efek sinergis atau antagonis. Penggunaannya pun sering bersamaan atau berjarak waktu yang dekat dengan obat-obatan anti inflamasi sintetik. Sehingga Penting untuk diketahui potensi interaksi herbal-obat antara andrografolid sebagai agen anti inflamasi dengan obat-obatan anti inflamasi sintetik non steroid terhadap profil farmakokinetika. Interaksi farmakokinetik melibatkan penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi, semuanya terkait dengan kegagalan pengobatan atau terjadinya toksisitas. Beberapa penelitian telah dilaporkan terkait interaksi sambiloto (senyawa andrografolid) dengan beberapa obat anti inflamasi non steroid seperti ibuprofen, naproxen, dan meloksikam. Parameter farmakokinetika yang umum dipengaruhi terhadap pemberian herbal dan obat antiinflamasi non steroid yaitu bioavailabilitas, distribusi jaringan, waktu paruh ($t_{1/2}$), konsentrasi plasma maksimum (C_{maks}), dan waktu untuk mencapai C_{maks} (T_{maks}), AUC, *clearance* (CL). Perubahan parameter farmakokinetika menyebabkan variasi pada efek terapeutiknya.

Kata Kunci: Interaksi Farmakokinetika, Andrografolid, NSAID

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 6 September 2020

Direvisi: -

Diterima: 5 Oktober 2020

*Penulis korespondensi

I Gede Bagus Indra Marangyana

Alamat/ kontak penulis:
Program Studi Diploma 3
Farmasi, Akademi Kesehatan
Bintang Persada
Jalan Gatot Subroto Barat
No. 466 A Denpasar

E-mail korespondensi:
bagusindramrgyn@gmail.com

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Marangyana, IGBI, Ugrasena, PY. Potensi Interaksi Farmakokinetika *Andrographis paniculata* (Nees) Dengan Obat Anti Inflamasi Non Steroid. *Acta Holis Pharm.* 2019. 2 (2): 21-27.

PENDAHULUAN

Obat herbal diyakini memiliki efek samping yang sedikit, biaya yang relatif murah dan aksesibilitas tinggi. Di negara-negara Asia saat ini, sekitar 25% dari pengobatan mengandung herbal, dan proporsi ini meningkat menjadi 30% dan hingga 50% khususnya di Cina dengan TCM nya. Tidak hanya di Negara timur, Obat-

obatan herbal memiliki kontribusi terbesar terhadap konsumsi obat komplementer dan alternatif di Amerika Serikat dan sekitar 20% menggunakan suplemen berbasis herbal (Liperoti *et al.*, 2017)

Andrographis paniculata (Nees) atau sambiloto termasuk keluarga Acanthaceae yang sebagian besar tersebar di daerah tropis Negara-negara Asia seperti India,

Indonesia, Sri Lanka, Pakistan, dan Malaysia (Chandrasekaran *et al.*, 2010). Sambiloto mengandung senyawa mayor diterpenoid lakton yaitu andrografolid. Senyawa aktif lainnya yang terdapat pada sambiloto yaitu neo-andrografolid, 14, deoksi 11, 12 di dehidro andrografolid, Bisandrografolid A, B, C and D (diterpene dimer) dan flavonoid 5,7,2',3'-tetramethoxyflavanon and 5-hydroxy-7,2',3'-trimethoxy flavone (Srinivasan *et al.*, 2019). Sambiloto telah lama digunakan untuk mengobati peradangan dan penyakit yang berhubungan dengan peradangan seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), reumatoid arthritis, penyakit radang usus, dan kanker. Senyawa andrografolid dilaporkan memiliki peran pada aktivitas anti inflamasi. Mekanisme aktivitas anti-inflamasi yang mungkin terjadi melalui penghambatan COX-2, penekanan sintase oksida nitrat dan TNF α dan regresi IL-12, IL-8 serta sitokin pro inflamasi lainnya (Shen *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2019).

Seiring berjalannya waktu, obat-obatan herbal digunakan sebagai pengobatan alternatif (CAM) dengan atau tanpa sepengetahuan praktisi medis. Konsumsi bersamaan dapat menyebabkan potensi interaksi (*herb-drug interaction*) yang menyebabkan efek sinergis atau antagonis. Beberapa formulasi polih herbal yang mengandung sambiloto sebagai bahan utama anti inflamasi tersedia di pasaran. Penggunaannya pun sering bersamaan atau berjarak waktu yang dekat dengan obat-obatan anti inflamasi sintetik salah satunya golongan non steroid (NSAID) (Balap *et al.*, 2016). Ketersediaan hayati (bioavailabilitas) dapat terganggu dengan obat lain bila kedua obat tersebut digunakan pada waktu yang sama salah satu akibat dari interaksi farmakokinetik (Mutakin *et al.*, 2020; Srinivasan *et al.*, 2019). Penting untuk diketahui potensi interaksi herbal-obat antara andrografolid sebagai agen anti inflamasi dengan obat-obatan anti inflamasi sintetik terhadap profil farmakokinetika.

INTERAKSI FARMAKOKINETIK HERBAL-OBAT (HDIs)

Interaksi herbal-obat (HDIs) adalah salah satu penyebab *adverse drugs reaction* (ADR) yang paling umum dan hal ini terjadi karena salah satunya adalah penggunaan obat sintetik dengan obat herbal. Faktanya, poli terapi meningkatkan kompleksitas terapi, manajemen terapi dan dengan demikian terjadi risiko interaksi obat yang secara klinis, dapat menginduksi pengembangan ADR, dan akibatnya dapat mengurangi atau meningkatkan efikasi (Sun *et al.*, 2019). Interaksi farmakokinetik melibatkan penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi, semuanya terkait dengan kegagalan pengobatan atau terjadinya toksisitas. Parameter farmakokinetik yang umum dipengaruhi terhadap pemberian herbal dan obat sintesis yaitu bioavailabilitas, distribusi jaringan, waktu paruh ($t_{1/2}$), konsentrasi plasma maksimum (C_{maks}), dan waktu untuk mencapai C_{maks} (T_{maks}), AUC, *clearance* (CL). Perubahan parameter farmakokinetik menyebabkan variasi dalam efek terapeutiknya (Palleria *et al.*, 2013).

Pada fase absorpsi, kompleksitas saluran pencernaan, dan efek beberapa obat dengan aktivitas fungsional pada sistem pencernaan, merupakan kondisi munculnya interaksi yang dapat mengubah bioavailabilitas obat. Modulasi terhadap p-glikoprotein (P-gp) dapat memengaruhi bioavailabilitas herbal ataupun obat sintetik melalui oral (Palleria *et al.*, 2013). *P-glycoprotein* (p-gp) merupakan anggota dari superfamili transporter ATP *binding cassette* (ABC) yang berfungsi untuk memompa masuk dan keluar obat dari transmembran. P-gp mengatur absorpsi obat di usus (Latif *et al.*, 2018). P-gp dapat dihambat dan diinduksi baik oleh obat-obatan ataupun herbal (Dülger, 2012). Fase distribusi biasanya obat-obatan ataupun herbal ditransportasikan melalui ikatan dengan protein plasma dan jaringan. Beberapa protein plasma yang penting yaitu albumin, α 1-asam glikoprotein, dan lipoprotein. Obat

yang memiliki afinitas pada protein plasma berpotensi untuk digantikan oleh obat apapun herbal dengan afinitas yang lebih besar pada tempat pengikatan yang sama (Palleria *et al.*, 2013). Pada metabolisme enzim CYP memainkan peran dominan dalam biotransformasi sejumlah besar obat. Pada manusia, ada sekitar 30 isoform CYP, yang bertanggung jawab untuk metabolisme obat. Banyak interaksi herbal-obat terjadi karena adanya penghambatan atau induksi enzim CYP. Enzim CYP yang bertanggung jawab pada metabolisme andrografolid adalah CYP3A4 dan CYP2C9 (Prasad *et al.*, 2016; Srinivasan *et al.*, 2019). Substrat seperti obat-obat anti-inflamasi NSAID banyak di metabolisme oleh enzim CYP2C9, sehingga adanya potensi interaksi pada fase metabolisme penggunaan NSAID atau obat anti inflamasi lainnya dengan andrografolid dari sambiloto (Anderson and Nawarskas, 2001). Obat-obatan pada fase ekskresi melalui ekskresi tubular ginjal (filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubular, dan sekresi tubular aktif) dan ekskresi bilier. Eliminasi obat dari tubuh dapat mengalami banyak interaksi saat diekskresikan. Ginjal sebagai organ yang bertanggung jawab untuk mengekskresikan obat-obatan dan metabolitnya. Interaksi dapat terjadi dengan mekanisme persaingan pada tingkat sekresi tubular aktif, di mana

dua atau lebih obat menggunakan sistem transportasi yang sama (Palleria *et al.*, 2013).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan kajian beberapa literatur bahwa penggunaan sambiloto dan obat-obatan sintesis pada indikasi inflamasi memberikan variasi profil farmakokinetika. Pada tabel 1 dijelaskan bagaimana potensi interaksi penggunaan ibuprofen (NSAID) dan sambiloto yang ditunjukkan dengan perbedaan parameter farmakokinetikanya.

Pada Tabel 1 menunjukkan parameter farmakokinetika yang diukur pada kelinci *Oryctolagus cuniculus*. Pengambilan plasma diambil pada waktu 0, 30, 60, 90, and 120 menit. Bahwa konsentrasi plasma maksimum dari ibuprofen tunggal yaitu 4,02962 mcg/mL. Sambiloto terdeteksi di plasma pada menit 90, sedangkan ibuprofen diserap lebih cepat dan mencapai maksimumnya pada 30 menit. Daya absorpsi *Andrographis paniculata* diperkuat oleh ibuprofen yang dibuktikan dengan keberadaannya di darah kelinci pada menit 60. Data ini menegaskan bahwa ada interaksi farmakokinetik antara sambiloto (diukur sebagai andrografolid) dan ibuprofen saat senyawa ini diambil bersama pada waktu yang sama (Mutakin *et al.*, 2020).

Tabel 1. Hasil Paramater Farmakokinetik Ibuprofen Tunggal, Sambiloto Tunggal dan Kombinasi (Mutakin *et al.*, 2020)

Parameter	Unit	Ibuprofen Tunggal (28 mg/Kg BB)	Sambiloto tunggal (7,04 mL/kg BW)	Ibuprofen + Sambiloto (28 mg/Kg BB + 7.04 mL/kg BW)
T _{maks}	Menit	30	120	120
C _{maks}	mcg/mL	4,02962	0,3721	1,196
C ₀	mcg/mL	0,2948	0	0
C ₃₀	mcg/mL	4,02962	0	0
C ₆₀	mcg/mL	2,05178	0	0,2573
C ₉₀	mcg/mL	1,8971	0,1483	0,8207
C ₁₂₀	mcg/mL	1,2952	1,196	0,3721

Penelitian lainnya menyebutkan adanya interaksi antara andrografolid dengan obat anti inflamasi lainnya yaitu meloksikam. Meloksikam merupakan golongan NSAID sebagai terapi anti inflamasi. Tabel 2 menunjukkan parameter farmakokinetik pemberian andrografolid dengan meloksikam.

pada $t_{1/2}$, 14,83% perbedaan T_{maks} , perbedaan 7,3% di C_{maks} , 6,9% perbedaan di V_d dan 0,3% perbedaan CL. Berdasarkan data tersebut maka terlihat adanya perbedaan parameter farmakokinetika ketika andrografolid dan meloksikam dikombinasikan. Perbedaan pada $t_{1/2}$ andrografolid dan meloksikam dengan

Tabel 2. Hasil Paramater Farmakokinetik Meloksikam Tunggal, Andrografolid Tunggal dan Kombinasi (Srinivasan *et al.*, 2019)

Parameter	Unit	Meloksi- kam Tunggal	Andrografolid Tunggal	Meloksikam Co admin	Andrografolid Co admin
T_{maks}	Jam	4,45 ± 0,026	2,3 ± 0,01	6 ± 0,03	4 ± 0,016
C_{maks}	mg/ml	0,32 ± 0,033	0,162 ± 0,04	0,37 ± 0,00	0,19 ± 0,00
$T_{1/2}$	Jam	23,96 ± 0,092	4,47 ± 0,43	27,25 ± 0,041	18,54 ± 0,06
AUC_{0-t}	mg/ ml*jam	7,38 ± 0,029	1,15 ± 0,04	5,72 ± 0,05	2,4 ± 0,069
$AUC_{0-inf,obs}$	mg/ ml*jam	9,80 ± 0,035	1,16 ± 0,08	9,71 ± 0,032	2,95 ± 0,059
$MRT_{0-inf,obs}$	Jam	33,89 ± 0,07	5,65 ± 0,02	39,26 ± 0,02	24,12 ± 0,017
V_z/F_{obs}	(mg/kg)/ (mg/ml)	5,46 ± 0,073	334,12 ± 0,084	6,27 ± 0,043	543,09 ± 0,07
CL/F_{obs}	(mg/kg)/ (mg/ml)/h	0,1581 ± 0,00	51,69 ± 0,09	0,159 ± 0,00	20,29 ± 0,043

Profil farmakokinetika di atas diperoleh pada percobaan menggunakan tikus galur wistar yang terbagi menjadi 3 kelompok yaitu penggunaan meloksikam tunggal (1.55 mg/kg BB), andrografolid tunggal (60 mg/kg BB), dan kombinasi meloksikam-andrografolid (meloksikam. Co admin; andrografolid Co admin) secara oral. Perbandingan parameter farmakokinetika andrografolid tunggal dengan andrografolid-meloksikam (andrografolid Co admin.) hampir 61,1% perbedaan di $t_{1/2}$ ($P < 0,01$), 62% waktu tinggal rata-rata obat (MRT) ($P < 0,01$) dan perbedaan 23,8% di V_d . Parameter lainnya meningkat ketika membandingkan andrografolid tunggal dan andrografolid Co-admin.

Parameter farmakokinetika meloksikam tunggal dan meloksikam-andrografolid (meloksikam Co admin), terdapat perbedaan hampir 6,54% ($P < 0,05$)

kombinasinya menunjukkan angka signifikan. Sitokrom adalah kelompok isoenzim yang bertanggung jawab atas biotransformasi 90% dari obat sintetis. Diantaranya, CYP3A4 yang dominan mencakup 75% obat. Pada andrografolid, sitokrom yang bertanggung jawab untuk metabolismenya adalah CYP3A4 dan CYP2C9, enzim CYP yang sama terlibat dalam biotransformasi dari kelompok obat Oksikam. Interaksi yang mungkin adalah melalui penghambatan enzim non-kompetitif (Brown *et al.*, 2008; Oga *et al.*, 2016; Prasad *et al.*, 2016). Andrografolid meningkatkan C_{maks} dari meloksikam begitupun sebaliknya namun tanpa signifikansi statistik. Selain itu, andrografolid meningkatkan MRT dan $t_{1/2}$ dari meloksikam dengan signifikansi ($P < 0,05$) dan menurunkan CL yang menunjukkan meloksikam lebih lama berada di sirkulasi sistemik.

Sumber lainnya menyebutkan adanya interaksi sambiloto (senyawa yang diukur andrografolid) dengan obat antiinflamasi yaitu *naproxen*. *Naproxen* juga merupakan obat antiinflamasi NSAID. Tabel 3 menunjukkan data parameter farmakokinetika *naproxen* yang dikombinasikan dengan ekstrak sambiloto.

0.05) menurunkan C_{maks} , T_{maks} , AUC_{0-t} , $T_{1/2}$, MRT_{0-t} , CL dan meningkatkan $AUC_{0-\infty}$, $MRT_{0-\infty}$ dan Vd dari *naproxen*. Pemberian bersama ekstrak sambiloto secara signifikan ($P < 0,001$) menurunkan C_{maks} , T_{maks} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, dan meningkatkan MRT_{0-t} , $MRT_{0-\infty}$, CL dan Vd dari *naproxen*.

Tabel 3. Hasil Paramater Farmakokinetik *Naproxen* Tunggal dan Kombinasi (Balap *et al.*, 2016)

Parameter	Unit	Naproxen Tunggal	Naproxen-Andrografolid	Naproxen-Ekstrak Sambiloto
T_{maks}	Jam	$2,01 \pm 0,04$	$1,51 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,05$
C_{maks}	$\mu\text{g/ml}$	$15,88 \pm 0,08$	$9,73 \pm 0,05$	$12,27 \pm 0,02$
$T_{1/2}$	Jam	$10,95 \pm 0,42$	$7,30 \pm 0,03$	$10,92 \pm 0,03$
AUC_{0-t}	$\text{Jam}/\mu\text{g/ml}$	$89,79 \pm 0,045$	$67,19 \pm 0,02$	$72,19 \pm 0,02$
$AUC_{0-\infty}$	$\text{Jam}/\mu\text{g/ml}$	$131,50 \pm 0,13$	$241,00 \pm 0,02$	$100,6 \pm 0,02$
$MRT_{0-\infty}$	Jam	$7,64 \pm 0,02$	$8,65 \pm 0,03$	$8,71 \pm 0,04$
MRT_{0-t}	Jam	$15,47 \pm 0,03$	$9,56 \pm 0,03$	$17,47 \pm 0,03$
Vd	l/Kg	$0,90 \pm 0,00$	$32,77 \pm 0,01$	$11,74 \pm 0,00$
CL	l/Jam/Kg	$0,05 \pm 0,00$	$0,03 \pm 0,00^{***}$	$0,07 \pm 0,00$

Hasil pada tabel 3 diperoleh menggunakan percobaan pada hewan uji tikus galur wistar. Kelompok perlakuan dibagi menjadi tiga yaitu kelompok yang diberikan *naproxen* tunggal (7.5 mg/kg, p.o.), *naproxen* kombinasi dengan andrografolid (60 mg/kg+7.5 mg/kg, p.o.) dan *naproxen* kombinasi dengan ekstrak sambiloto (200 mg/kg+7.5 mg/kg, p.o.) selama 7 hari. *Naproxen* diserap ke dalam sistem peredaran darah dan mencapai konsentrasi puncaknya kira-kira 2 jam. T_{maks} kelompok *naproxen*-andrografolid dan *naproxen*-ekstrak sambiloto yang diberikan bersama berubah masing-masing 1,5 jam dan 1 jam. C_{maks} *naproxen* menurun secara signifikan dengan kelompok yang diberikan *naproxen*-andrografolid dan *naproxen*-ekstrak sambiloto dibandingkan dengan kelompok yang diberikan *naproxen* tunggal. Pemberian bersama andrografolid secara signifikan ($P <$

CYP2C9 dan CYP1A2 bertindak sebagai enzim dalam metabolisme *naproxen*. Terdapat hipotesis bahwa ada zat yang mempengaruhi enzim CYP1A2 yang cenderung mempengaruhi metabolisme *naproxen*, dengan demikian andrografolid dan ekstrak sambiloto juga dapat berinteraksi dengan metabolisme *naproxen* (Patino *et al.*, 2013; Subramanian *et al.*, 2010). Eliminasi *naproxen* yang cepat diamati dengan penurunan $T_{1/2}$. Tetapi penurunan CL dan MRT_{0-t} dan kenaikan Vd dan $MRT_{0-\infty}$ menunjukkan perubahan pola eliminasi *naproxen* pada pemberian bersama andrografolid. Sedangkan $T_{1/2}$ dari *naproxen* tetap sama ketika dikombinasi ekstrak sambiloto dan terjadi peningkatan CL, Vd, MRT_{0-t} dan $MRT_{0-\infty}$. Pemberian bersama *naproxen* dengan andrografolid dan ekstrak sambiloto menurunkan C_{maks} dan AUC_{0-t} . Hal ini menunjukkan bahwa andrografolid atau

zat aktif lainnya pada ekstrak sambiloto menyebabkan terjadinya penurunan bioavailabilitas *naproxen* pada tikus (Balap *et al.*, 2016).

KESIMPULAN

Hasil yang didapat pada dari ulasan interaksi farmakokinetika antara sambiloto (senyawa andrografolid) dengan beberapa obat antiinflamasi non steroid (NSAID) menunjukkan adanya kemungkinan interaksi. Pada kasus interaksi herbal-obat berdasarkan parameter farmakokinetika andrografolid dengan ibuprofen terjadi perbedaan pada T_{maks} , dan C_{maks} , antara ibuprofen tunggal dan kombinasi ibuprofen-andrografolid. Bahkan daya absorpsi sambiloto diperkuat oleh ibuprofen. Pada penggunaan andrografolid dengan meloksikam terjadi peningkatan T_{maks} , C_{maks} , $T_{1/2}$ dan MRT dari meloksikam maupun andrografolid ketika diberikan bersamaan dibandingkan dengan kelompok tunggal. Penurunan yang signifikan juga terjadi pada C_{maks} , T_{maks} , AUC_{0-t} dari *naproxen* diamati setelah pemberian bersama dengan andrografolid dan ekstrak *Andrographis paniculata*. Pemberian bersama *naproxen* dengan ekstrak sambiloto dan andrografolid menurunkan paparan sistemik dari *naproxen* secara in vivo. Selanjutnya, Diperlukan studi yang mendalam pada manusia untuk membuktikan dan mengkorelasikan kemungkinan adanya interaksi herbal-obat (HDIs) di tahap farmakokinetika penggunaan *Andrographis paniculata* dengan beberapa obat antiinflamasi non steroid.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, penulisan, dan atau publikasi artikel ini.

REFERENSI

- Anderson, J.R., Nawarskas, J.J., 2001. Cardiovascular Drug-Drug Interactions. in: Drug Therapy in Cardiovascular Disease.
- Balap, A., Lohidasan, S., Sinnathambi, A., Mahadik, K., 2016. Herb-drug interaction of *Andrographis paniculata* (Nees) extract and andrographolide on pharmacokinetic and pharmacodynamic of *naproxen* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 195, 214–221.
- Brown, C.M., Reisfeld, B., Mayeno, A.N., 2008. Cytochromes P450: a structure-based summary of biotransformations using representative substrates. *Drug Metab. Rev.* 40, 1–100.
- Chandrasekaran, C., Gupta, A., Agarwal, A., 2010. Effect of an extract of *andrographis paniculata* leaves on inflammatory and allergic mediators in vitro. *J. Ethnopharmacol.* 129, 203–207.
- Dülger, G., 2012. Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharm. J.* 16, 9–22.
- Latif, M.S., Rusdiana, T., Gozali, D., 2018. Artikel Tinjauan: Pengaruh P-Glycoprotein (P-Gp) terhadap Bioavailabilitas Atorvastatin. *Farmaka* 15, 1–6.
- Liperoti, R., Vetrano, D.L., Bernabei, R., Onder, G., 2017. Herbal Medications in Cardiovascular Medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 1188–1199.
- Mutakin, M., Megantara, S., Larasati, B.A., Yogyanto, Y., Levita, J., Ibrahim, S., 2020. The Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions of *Andrographis paniculata* and Ibuprofen in the Plasma of Healthy *Oryctolagus cuniculus* Rabbits. *Pharmacol. Clin. Pharm. Res.* 5, 40–47.
- Oga, E.F., Sekine, S., Shitara, Y., Horie, T., 2016. Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 41, 93–108.
- Palleria, C., Di Paolo, A., Giofrè, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A., De Sarro, G., Gallelli, L., 2013. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* 18, 601–610.
- Patino, S., Moreno, M., Flores-Murrieta, F.,

- Deciga-Campos, M., 2013. The Pharmacokinetic Profile of the Combination of Naproxen and Tizanidine in Rat. *Drug Dev. Res.* 74.
- Prasad, G.S., Srisailam, K., Sashidhar, R.B., 2016. Metabolic inhibition of meloksikam by specific CYP2C9 inhibitors in *Cunninghamella blakesleeana* NCIM 687: in silico and in vitro studies. *Springerplus* 5, 166.
- Shen, T., Yang, W.S., Yi, Y.S., Sung, G.H., Rhee, M.H., Poo, H., Kim, M.Y., Kim, K.W., Kim, J.H., Cho, J.Y., 2013. AP-1/IRF-3 targeted anti-inflammatory activity of andrographolide isolated from *andrographis paniculata*. *Evidence-based Complement. Altern. Med.* 1–16.
- Srinivasan, M., Lohidasan, S., Sinnathambi, A., Mahadik, K., 2019. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Andrographolide with Meloksikam in Wistar Rats. *Mod. Chem. Appl.* 7, 1–11.
- Subramanian, M., Tam, H., Zheng, H., Tracy, T.S., 2010. CYP2C9-CYP3A4 protein-protein interactions: role of the hydrophobic N terminus. *Drug Metab. Dispos.* 38, 1003–1009.
- Sun, S., Wang, Y., Wu, A., Ding, Z., Liu, X., 2019. Influence Factors of the Pharmacokinetics of Herbal Resourced Compounds in Clinical Practice. *Evidence-based Complement. Altern. Med.* 2019.

RESEARCH ARTICLE

PENDEKATAN *SIMPLEX LATTICE DESIGN* PADA FORMULASI *WOUND DRESSING GEL PENTOXIFYLLINE* DENGAN KOMBINASI *GELLING AGENT* HPMC DAN CHITOSAN

Gede Ngurah Ary Zega Widyartha¹, Luh Gede Tina Sujayanti¹, Gracia Isabel¹
Baptista Soares, Dewa Ayu Arimurni^{1*}, Made Dwi Pradipta Wahyudi S²

¹Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar

²Program Studi D3 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar

ABSTRAK

Pentoxifylline terbukti memiliki khasiat sebagai penyembuh luka seperti ulkus diabetik. *Pentoxifylline* pada penelitian ini diformulasikan dalam bentuk sediaan gel dengan kombinasi basis HPMC dan *chitosan*. Penggunaan kombinasi ini diketahui akan menghasilkan gel dengan sifat fisik yang lebih baik daripada penggunaan tunggal. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti pengaruh variasi HPMC dan *chitosan* terhadap sifat fisik gel dan stabilitas fisik gel *pentoxifylline* selama penyimpanan, serta mencari konsentrasi HPMC dan *chitosan* yang optimum. Sediaan gel dibuat dengan konsentrasi *pentoxifylline* sebesar 1% dengan basis HPMC dan *chitosan*. Komposisi HPMC dan *chitosan* ditentukan melalui proses skrining dan dioptimasi menggunakan metode *Simplex Lattice Design* dengan perangkat lunak *Design Expert trial version 10.0.3*. Masing-masing formula diuji sifat fisiknya yang meliputi pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat. Formula optimum gel *pentoxifylline* terdiri dari 3,5% HPMC dan 1,5% *chitosan*. Hasil uji sifat fisik gel *pentoxifylline* optimum menunjukkan bahwa sediaan yang diperoleh homogen dengan nilai pH 5, viskositas 266,67 dPa.S, daya sebar 43,33 cm.g/menit, dan daya lekat 2,16 detik. Gel *pentoxifylline* stabil selama 7 siklus pengujian meliputi daya lekat, viskositas, daya sebar dan daya lekat, gel stabil ditandai dengan P value tidak berbeda signifikan.

Kata Kunci: Gel, HPMC, *Chitosan*, *Pentoxifylline*

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 8 September 2020

Direvisi: -

Diterima: 5 Oktober 2020

*Penulis korespondensi
Dewa Ayu Arimurni

Alamat/ kontak penulis:
Program Studi S1 Farmasi,
Sekolah Tinggi Farmasi
Mahaganesha
Jl. Tukad Barito Timur No.57,
Denpasar

E-mail korespondensi:
dewaayuarimurni@gmail.com

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Widyartha, GNAZ, dkk.
Pendekatan *Simplex Lattice Design* pada Formulasi *Wound Dressing Gel Pentoxifylline* dengan Kombinasi *Gelling Agent* HPMC dan *Chitosan*. *Acta Holist. Pharm.* 2020. 2 (2): 28-36.

PENDAHULUAN

Peningkatan lama penyembuhan luka berdampak langsung terhadap peningkatan biaya perawatan pasien, khususnya bagi pasien yang mengalami infeksi pada area lukanya yang menyebabkan munculnya bekas luka. Bekas luka akibat penyembuhan yang tidak sempurna ini, dapat mengurangi kepercayaan diri dari pasien yang berdampak pada penurunan kualitas hidupnya (Lindholm and Searle, 2016). Oleh karena itu, diperlukan penanganan luka dan

pemilihan *wound dressing* yang tepat untuk memastikan penyembuhan luka berlangsung secara singkat, mencegah adanya infeksi sekunder, mengurangi rasa sakit tidak nyaman dan meminimalisasi adanya bekas luka sehingga masalah tingginya biaya perawatan luka dan depresi akibat luka yang tak sembuh dapat teratasi (Fife *et al.*, 2012)

Pentoxifylline diperkenalkan pada tahun 1984 sebagai obat untuk pencegahan dan pengobatan simptomatik pasien dengan klaudikasio intermiten pada penyakit arteri

oklusif kronis. *Pentoxifylline* ditemukan untuk mempercepat proses penyembuhan luka pada model hewan dan pasien dengan ulkus diabetikum dan ulkus vena. Namun, dilaporkan bahwa rute oral pemberian *pentoxifylline* memiliki efek tidak signifikan pada tingkat penyembuhan luka kronis karena bioavailabilitas yang rendah karena menjadi sasaran metabolisme hepatic first-pass yang luas. Pemberian obat topikal adalah rute pemberian obat yang bermanfaat karena obat ini menawarkan cara yang mudah bagi pasien untuk digunakan, berfungsi sebagai rute yang tidak menimbulkan rasa sakit untuk aplikasi obat dan mencegah metabolisme hepatic first pass metabolisme obat. Oleh karena itu, sistem pengiriman topikal yang sesuai dapat dikembangkan untuk memberikan *pentoxifylline* langsung di lokasi luka untuk mengatasi keterbatasan obat melalui pemberian rute oral. Dalam kelompok utama dari sistem pengiriman obat topikal, penggunaan formulasi gel topikal telah berkembang di bidang farmasi karena sifat-sifatnya yang menguntungkan seperti tidak berminyak, mudah menyebar, mudah dihilangkan, thixotropic, emolien dan sifat larut dalam air bagi pengguna (Dalle *et al.*, 1999).

Dalam pembuatan gel, pemilihan *gelling agent* sangat menentukan hasil akhir sediaan. HPMC (hidroksipropil metil selulose) dan *chitosan* digunakan sebagai pilihan *Gelling Agent*. Keunggulan HPMC yaitu membentuk gel yang bening, mudah larut dalam air, bersifat netral, viskositas stabil dan resisten terhadap pertumbuhan mikroba (Rowe *et al.*, 2009). Kitosan merupakan produk turunan dari polimer *chitin* yaitu produk limbah dari kulit udang atau rajungan yang diperoleh dari pengolahan industri perikanan (Putu, 2007). Kitosan telah diteliti mampu memacu proliferasi sel, meningkatkan kolagenisasi, dan mengakselerasi regenerasi sel (reepitelisasi) pada kulit yang terluka, serta dapat memacu migrasi sel PMN. Desain penelitian dirancang dengan

mengaplikasikan SLD (*Simplex Lattice Design*) untuk mendapatkan formula optimum dari gel tersebut. Metode SLD praktis dan cepat saat digunakan karena bukan merupakan penentuan formula dengan trial and error (Armstrong and James, 1996).

METODE PENELITIAN

Bahan

Pentoxifylline (PT. Kalbe Farma), *chitosan* (Crab Sbell, Warna: putih, viskositas: 64.21 mPas, BM:100 KDa-200 KDa, Tingkat deasetilasi: 95.38%), HPMC (Bratachem), Propylene Glikol (Bratachem), Nipagin (Bratachem), Nipasol (Bratachem), Aquadest.

Prosedur penelitian

Pembuatan gel

Chitosan ditambahkan 20 mL air kemudian ditambahkan 0,3 mL asam asetat dihomogenakan dengan *Magnetic Stirrer* dengan kecepatan 300 rpm $\pm$ 30 menit. (Campuran 1). HPMC ditambahkan 50 mL air, kemudian dihomogenkan dengan *Magnetic Stirrer* dengan Kecepatan 300 rpm $\pm$ 30-45 menit. (Campuran 2). Dicampurkan campuran 2 ke campuran 1. Dihomogenkan kembali diatas *Magnetic Stirrer* dengan kecepatan 300 rpm $\pm$ 15 menit. Ditambahkan Propylene glikol, *Pentoxifylline* yang sudah dilarutkan dalam 5 mL air, dan larutan nipagin dan nipasol (5 mL air hangat). Kemudian ditimbang setelah itu ditambahkan sisa air hingga bobot 100 g. Diaduk kembali hingga homogen $\pm$ 30 menit dengan magnetic stirrer kecepatan 300 rpm. Dicatat pH.

Uji sifat fisik gel

Uji pH

Pemeriksaan pH dilakukan menggunakan *stick* pH, warna yang muncul dibandingkan dengan standar warna pada kisaran pH yang sesuai.

Uji viskositas

Penentuan viskositas dilakukan

menggunakan viskometer Rion. Gel dimasukkan ke dalam tabung pada viskometer, kemudian dipasang rotor nomor 2 hingga spindle terendam seluruhnya dalam gel. Alat dinyalakan dan diamati jarum penunjuk rotor nomor 2 pada skala viskositas hingga berhenti stabil. Angka yang ditunjukkan jarum penunjuk dalam satuan dPa.S (1. dPa.S=1 poise).

Uji daya sebar

Gel sebanyak 0,5 gram diletakkan di tengah kaca, ditutup dengan kaca lain yang telah ditimbang dan dibiarkan selama 1 menit, lalu diukur diameter sebar gel. Selanjutnya diberi penambahan beban setiap 1 menit sebesar 50 gram, 100 gram, dan 150 gram, lalu diukur diameter sebar gel.

Uji daya lekat

Gel sebanyak 0,5 gram dioleskan di atas kaca objek yang ditandai dengan luas atas kaca Objek yang ditandai dengan luas 2x2 cm. Kemudian kaca objek dipasang pada alat uji daya lekat yang telah diberi beban 50 gram. Waktu dicatat setelah kedua objek tersebut memisah/ terlepas.

Penentuan formula optimum

Optimasi untuk pemilihan formula optimum dilakukan dengan menggunakan *software Design Expert 10.0.3* dengan parameter viskositas, daya sebar, daya lekat dan stabilitas. Semua formula gel yang diperoleh diformulasi berdasarkan urutan run 1-8 lalu diuji sifat fisik gelnya. Rentang kadar yang digunakan untuk HPMC adalah 3,5-4,5% dan untuk *chitosan* sebesar 0,5-1,5% seperti tampak pada Tabel 1.

Tabel 1. Rentang kadar HPMC dan *chitosan*

No	Variabel	Low	High
A	HPMC	3.5	4.5
B	Citosan	0.5	1.5

Uji stabilitas formula optimum

Uji Stabilitas gel formula optimum dilakukan selama 7 siklus. Tiap siklus disimpan 12 jam di kulkas dengan suhu 4°C kemudian dipindahkan ke suhu ruangan dengan suhu 27°C selama 12 jam. Setelah 7 siklus dilakukan uji fisik yang meliputi viskositas, daya sebar dan daya lekat.

Tabel 2. Formulasi gel *pentoxifylline* dari metode SLD dan hasil uji viskositas, daya sebar, daya lekat, dan pH

RUN	Komposisi						Respon				
	Variabel		PTX (g)	PG (g)	NPG (g)	NPS (g)	Air (mL)	Viskositas (dPa.s)	Daya Sebar (cm.g/ menit)	Daya Lekat (detik)	pH
	HPMC (%)	Chitosan (%)									
1	4,25	0,75	1	5	0,2	0,02	Ad 100	310	40	2,00	5
2	3,75	1,25	1	5	0,2	0,02	Ad 100	220	70	1,84	5
3	4,50	0,50	1	5	0,2	0,02	Ad 100	250	10	2,25	5
4	3,50	1,50	1	5	0,2	0,02	Ad 100	280	45	2,30	5
5	3,50	1,50	1	5	0,2	0,02	Ad 100	300	50	2,20	5
6	4,00	1,00	1	5	0,2	0,02	Ad 100	310	40	2,17	5
7	4,50	0,50	1	5	0,2	0,02	Ad 100	410	15	2,26	5
8	4,00	1,00	1	5	0,2	0,02	Ad 100	310	45	2,17	5

Keterangan: PTX= *Pentoxifylline*; PG= Propilenglikol; NPG= Nipagin; dan NPS= Nipasol.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Formulasi dan Evaluasi Gel *Pentoxifylline* PH

Uji pH dilakukan untuk mengetahui kesesuaian gel dengan pH kulit. Pengujian dilakukan menggunakan *stick* pH. Berdasarkan Tabel 2 pada setiap masing-masing konsentrasi gel memiliki hasil pH yang sama. Pada sediaan gel kitosan dengan adanya variasi konsentrasi *gelling agent* tidak mempengaruhi perubahan pH. Semua formula memiliki pH yang sama yaitu 5 kondisi ini terjadi karena dalam pembuatan gel ada penambahan asam asetat 0.3 ml untuk melarutkan *chitosan* yang menyebabkan terjadi penurunan pH ke asam. Menurut Purwatiningsih *et al.* (2009), kitosan larut pada kebanyakan larutan asam organik pada pH sekitar 4,0, tetapi tidak larut pada pH lebih besar dari 6.5. Selain itu, keberadaan perbedaan derajat deasetilasi kitosan dapat menyebabkan hasil penelitian yang berbeda (Shahidi *et al.*, 1999). PH gel *pentoxifylline* ini masih dalam *range* pH normal kulit (4,5-7,5) sehingga bila digunakan akan meningkatkan kenyamanan pada kulit dengan luka. Ini dikarenakan sifat dari HPMC yang netral, tahan terhadap pengaruh asam dan basa sehingga dapat menjaga kestabilan pH gel (Roger, 2009).

Viskositas

Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui konsistensi sediaan, yang berpengaruh pada penggunaan obat secara topikal. Makin tinggi nilai viskositasnya maka makin susah obat dioleskan pada kulit, makin rendah nilai viskositas makin mudah obat digunakan. Viskositas merupakan tahanan dari suatu cairan yang mengalir, nilai viskositas berbanding lurus dengan tahanannya (Sinko, 2011). Tabel 2 menjelaskan bahwa kedelapan run diperoleh viskositas yang berbeda-beda, hal ini berarti variasi kadar HPMC dan *chitosan* berpengaruh terhadap viskositas gel.

Model linear yang diperoleh dari data ANOVA *Design Expert* tidaklah signifikan, Hal ini menggambarkan bahwa model tidak

dapat menjelaskan pengaruh HPMC dan *chitosan* terhadap viskositas. Model ini tetap digunakan karna memiliki nilai lack of fit yang tidak signifikan (Tabel 3). Persamaan model *linear* viskositas pada Tabel 3 menunjukkan bahwa *chitosan* dan HPMC meningkatkan viskositas dilihat dari nilai koefisien yang positif. Berdasarkan persamaan tersebut yang paling dominan dalam meningkatkan viskositas gel *pentoxifylline* adalah HPMC dikarenakan koefisien dalam persamaan paling tinggi. Gambar 1b menjelaskan grafik model linear antara kombinasi HPMC dan *chitosan* dengan nilai viskositas. Kenaikan nilai viskositas berbanding lurus dengan kenaikan kadar HPMC hal ini sesuai dengan persamaan model linear pada gambar 1. HPMC dan *chitosan* berfungsi sebagai *gelling agent* yang merupakan bahan pembentuk gel. HPMC dan *chitosan* membentuk basis gel dengan cara mengabsorpsi pelarut sehingga cairan tersebut tertahan dan meningkatkan tahanan cairan dengan membentuk massa cairan yang kompak. Semakin banyak *gelling agent* yang terlarut maka semakin banyak juga cairan yang tertahan dan diikat oleh agen pembentuk gel (Martin *et al.*, 1993). Semakin tinggi konsentrasi *gelling agent* yang digunakan maka semakin tinggi pula viskositasnya. Sedangkan semakin tinggi viskositas maka zat aktif yang keluar dari senyawa obat akan semakin sulit (Madan and Singh, 2010).

Daya sebar

Pengujian daya sebar sediaan bertujuan untuk mengetahui seberapa baik sediaan gel menyebar di permukaan kulit, karena dapat mempengaruhi absorpsi obat dan kecepatan pelepasan zat aktif di tempat pemakaiannya. Suatu sediaan yang baik dan lebih disukai bila dapat menyebar dengan mudah di kulit dan nyaman digunakan (Wyatt *et al.*, 2008). Tabel 2 menjelaskan bahwa kedelapan run diperoleh daya sebar yang berbeda-beda, hal ini berarti variasi kadar HPMC dan *chitosan* berpengaruh terhadap daya sebar gel.

Tabel 3. Data hasil ANOVA *Design Expert*

Respon (y)	Model	Equation of Actu-	Lack of Fit	Adeq Prec
Viskositas	Linier (Tidak Signifikan)	$Y = +70.86111(A) + 15.30556(B)$	Tidak Signifikan Nilai-p= 0.7635	2.071
Daya Sebar	Quartic (signifikan) Nilai-p= 0.0044	$Y = -108.5(A) - 69003.5(B) + 26650.0000(AB) - 4066.67AB(A-B) + 333.33AB(A-B)^2$	N/A	20.572
Daya Lekat	Quartic (signifikan) Nilai-p=0.0116	$Y = +3.71100(A) + 1185.33400(B) - 457.74200(AB) + 70.05067AB(A-B) - 5.76800AB(A-B)^2$	N/A	13.322

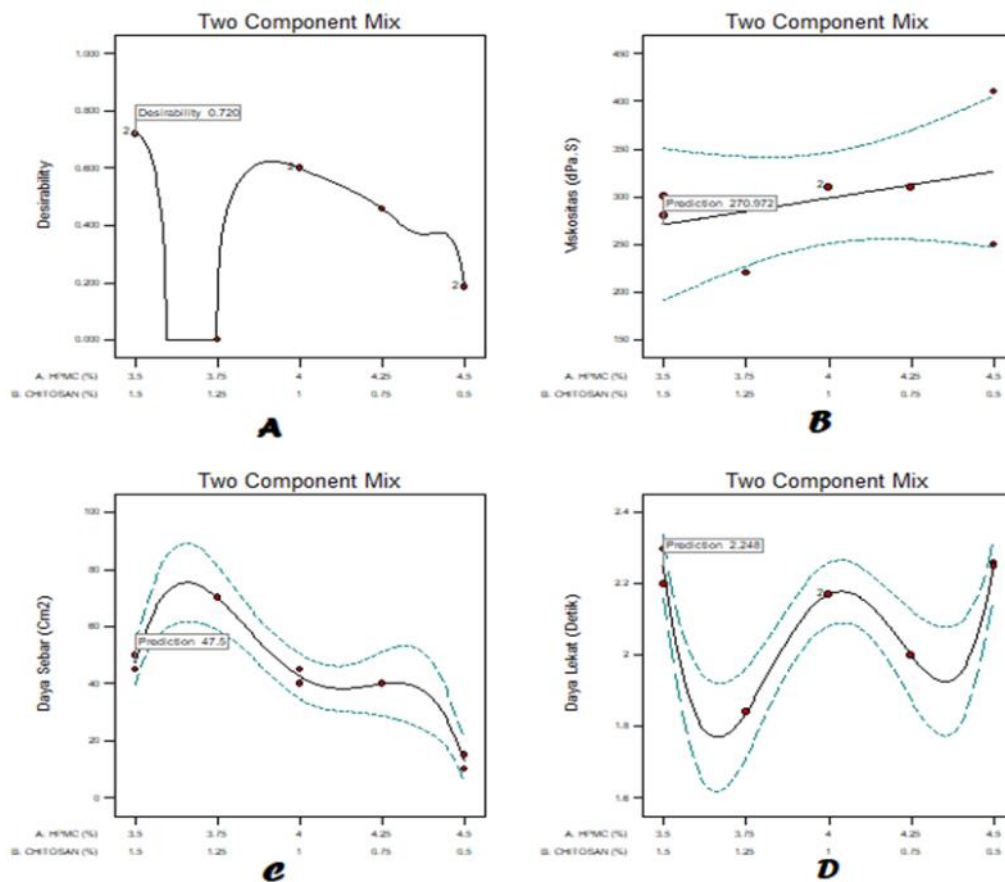
Persamaan model kuartik pada Tabel 3 menunjukkan bahwa HPMC dan *chitosan* memiliki koefisien negatif yang artinya berpengaruh dalam menurunkan daya sebar gel. Berdasarkan persamaan tersebut diketahui *chitosan* yang paling dominan dalam menurunkan daya sebar hal ini dikarenakan *chitosan* yang digunakan memiliki berat molekul sebesar 100 KDa-200 KDa yang lebih besar dibanding bobot molekul HPMC (85KDa), semakin banyak jumlah HPMC dan *chitosan* maka daya sebar akan semakin menurun karena viskositas akan semakin tinggi. Hubungan antara HPMC dan *chitosan* terhadap respon daya sebar ditampilkan melalui grafik (Gambar 1c) yang menunjukkan adanya interaksi antara HPMC dan *chitosan*. Tingkat interaksi yang terjadi tergantung proporsi masing-masing komponen. Daya sebar tertinggi ditunjukkan pada komposisi HPMC= 3,75 dan *chitosan*= 1,25.

Daya lekat

Daya lekat merupakan kemampuan gel dalam melapisi permukaan kulit secara kedap, tidak menyumbat pori-pori, dan tidak menyumbat fungsi fisiologis kulit. Semakin

lama gel melekat pada kulit maka makin banyak zat aktif yang diabsorpsi dan berdifusi ke dalam kulit, sehingga semakin efektif dan optimal kerja obat (Voigt, 1984). Hasil uji daya lekat kedelapan run formula terpapar pada Tabel 2.

Persamaan model kuartik pada Tabel 3 menunjukkan bahwa HPMC dan *chitosan* memiliki koefisien positif yang artinya berpengaruh dalam meningkatkan daya lekat. Terlihat jelas bahwa *chitosan* mendominasi dalam peningkatan daya lekat dalam gel dengan nilai koefisien yang tinggi. Sediaan yang memiliki viskositas lebih tinggi (lebih kental) menghasilkan diameter penyebaran yang lebih kecil karena lebih sulit mengalir sehingga menyebabkan daya lekat semakin meningkat (Fennema, Karen and Lund, 1996). Hubungan antara HPMC dan *chitosan* terhadap respon daya lekat digambarkan pada grafik (Gambar 1d) yang menunjukkan adanya interaksi antara HPMC dan *chitosan* dalam daya lekat. Tingkat interaksi yang terjadi tergantung proporsi masing-masing komponen. Daya lekat tertinggi ditunjukkan pada komposisi HPMC= 3.5 dan *chitosan*= 1.5.



Gambar 1. Plot pengaruh konsentrasi HPMC dan karbopol terhadap (a) *desirability*; (b) viskositas; (c) daya sebar; dan (d) daya lekat

Penentuan Formula Optimum

Dalam pemilihan formula optimum, HPMC dan *chitosan* sebagai komponen yang diteliti dipilih *in range* karena memang faktor yang diinginkan untuk dicari pengaruhnya terhadap sifat gel. Penetapan *goal* (target), *limit lower*, *limit upper*, dan *importance* dari respon gel *pentoxifylline* tampak pada Tabel 4.

Target dari viskositas dipilih *minimize* karena jika nilai viskositas yang semakin tinggi akan menyebabkan daya sebar menurun dan diharapkan sediaan nyaman untuk dioleskan. Untuk daya sebar dipilih *goal maximize* karena rata-rata daya sebar yang diperoleh dari kedelapan formula hanya berkisar 10-70 cm², semakin besar daya sebar sediaan semipadat (gel) maka akan semakin baik. *Goal* daya lekat dipilih

Tabel 4. Kriteria penetapan target tujuan gel *pentoxifylline*

Respon	Goal	Limit lower	Limit upper	Importance
Viskositas	Minimal	220	410	+++
Daya sebar	Maksimal	10	70	+++++
Daya Lekat	Maksimal	1,84	2,296	+++

maximize karena diharapkan gel mampu melekat dengan baik sehingga obat lebih efektif dalam menyembuhkan luka, data yang diperoleh dari kedelapan formula sudah memenuhi (lebih dari 1 detik), tidak ada persyaratan khusus mengenai daya lekat sediaan semipadat, tetapi sebaiknya memiliki daya lekat lebih dari 1 detik (Zats dan Gregory, 1996).

Hasil solusi dengan *Design Expert* memberikan sebanyak 2 formula optimum sesuai dengan kriteria yang diinginkan. Solusi pertama memiliki *desirability* sebesar 0.72 dan solusi kedua memiliki nilai *desirability* sebesar 0.623. Solusi yang dipilih adalah pilihan pertama yaitu pada kombinasi HPMC 3.5% dan karbopol 1,5% dengan *desirability* sebesar 0,72. Nilai *desirability* berkisar 0-1, dimana semakin tinggi nilai *desirability* (mendekati 1) berarti formula optimum yang dihasilkan semakin mencapai respon yang dikehendaki.

Verifikasi formula optimum

Formula optimum gel *pentoxifylline* yang dihasilkan dari prediksi software, diformulasi dan dievaluasi (Tabel 5). Prediksi respon yang diperoleh dari SLD kemudian dibandingkan dengan respon hasil percobaan. Analisis statistik yang digunakan adalah uji-t untuk menguji signifikansi beda rata rata antara tiap nilai hasil percobaan yang dilakukan dengan nilai teoritis hasil prediksi dari SLD pada *software Design Expert*.

Tabel 6 menunjukkan bahwa respon viskositas, daya sebar, dan daya lekat tidak berbeda signifikan antara prediksi *Design Expert* dengan hasil percobaan. Hal tersebut terlihat dari nilai P-value masing-masing respon yang >0.05 , sehingga dapat disimpulkan bahwa model tersebut valid digunakan untuk mengoptimasi sediaan gel *pentoxifylline* dengan kombinasi *gelling agent* HPMC dan citosan.

Tabel 5. Evaluasi formula optimum

Replikasi	Komposisi		Respon		
	Variable		Viskositas (dPa.S)	Daya Sebar (cm.g/ menit)	Daya Lekat (detik)
	HPMC (%)	Chitosan (%)			
1.	3,5	1,5	270,00	50,00	2,11
2.	3,5	1,5	260,00	40,00	2,15
3.	3,5	1,5	270,00	40,00	2,21
X±SD			266,67 ± 5,77	43,33 ± 5,774	2,16±0,05

Tabel 6. Hasil uji t antara data hasil prediksi dan observasi formula optimum

Responses/ parameter	Mean observed	Mean predicted	P value	Keterangan
Viskositas	266,670	271,089	0,316	Tidak berbeda signifikan
Daya sebar	43,330	48,360	0,978	Tidak berbeda signifikan
Daya lekat	2,150	2,230	0,147	Tidak berbeda signifikan

Hasil Uji Stabilitas

Uji Stabilitas gel formula optimum dilakukan selama 7 siklus. Tiap siklus disimpan 12 jam di kulkas dengan suhu 4°C kemudian dipindahkan ke suhu ruangan dengan suhu 28°C selama 12 jam. Penyimpanan ini mampu menginduksi terjadinya ketidakstabilan lebih cepat dari pada penyimpanan pada suhu ruangan (Thanasukarn, 2004). Setelah 7 siklus dilakukan uji fisik yang meliputi viskositas, daya sebar, dan daya lekat.

Tabel 7. Uji stabilitas formula optimum

Parameter	Hari 1	Hari 7	P value	Ket
Viskositas	266,6 7	2,533	0,057	Tidak berbeda signifikan
Daya sebar	43,33	48,33	0,423	Tidak berbeda signifikan
Daya lekat	2,160	2,160	0,592	Tidak berbeda signifikan

Tabel 7 menjelaskan hasil pengukuran viskositas, daya sebar, daya lekat gel citosan setelah uji dengan menggunakan analisis statistic uji-t dengan tingkat kepercayaan 95% menghasilkan *p-value* viskositas (0.057), *p-value* daya sebar (0.423), dan *p-value* daya lekat (0.592) yaitu lebih dari 0,05 yang menandakan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara semua respon sebelum uji stabilitas dengan setelah uji stabilitas.

KESIMPULAN

Variasi kadar HPMC dan *chitosan* berpengaruh pada sifat fisik gel yang meliputi pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat gel *pentoxifylline*. HPMC lebih berpengaruh meningkatkan viskositas, sedangkan *chitosan* lebih berpengaruh meningkatkan daya sebar, daya lekat. Formula optimum yang diperoleh dengan metode SLD dari *Design Expert* 10.0.3 terdiri dari HPMC 3.5% dan karbopol 1,5%. Hasil uji sifat fisik gel diperoleh: viskositas $266.67 \pm$

5.77 dPa.S, daya sebar 43.33 ± 5.774 cm.g/menit, dan daya lekat 2.16 ± 0.05 detik. Formula optimum gel pada uji stabilitas selama 7 siklus tetap stabil secara viskositas, daya sebar dan daya lekat.

REFERENSI

- Armstrong, N. A., and James, K. C., 1996, *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*, Taylor and Fancis, London, 205-222.
- Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *British Med J* 1999;319:875-78.
- Erawati, T., Rosita, N., Hendropasetyo, W., & Juwita, D. R., 2005, Pengaruh Jenis Basis Gel dan Penambahan NaCl (0.5% -b/b) Terhadap Intensitas Echo Gelombang Ultrasonik Sediaan Gel untuk Pemeriksaan USG (*Acoustic Coupling Agent*), *Airlangga Journal of PHarmacy*, 5 (2).
- Fennema, O.R., M.Karen, and D.B.Lund., 1996, *Principle of Food Science*, The. AVI Publishing, Connecticut
- Lindholm, C., & Searle, R. 2016. Wound management for the 21 st century: combining effectiveness and efficiency. *Int.Wound.J.* 13(suppl.S2):5-15.
- Madan, J., & Singh, R., 2010, Formulation and Evaluation of Aloe Vera Topical Gels, *International Journal of PHarmaceutical Sciences*, Vol 2, 551-515.
- Purwatiningsih. 2009. *Isolasi Kitin dan Karakterisasi Komposisi Senyawa Kimia dari Limbah Kulit Udang Windu (Panaeus Monodon)*. Bandung: Jurusan Kimia Program Pasca Sarjana ITB.
- Putu, Agung Wijaya. 2007. *Pembuatan Kitosan dari Kulit Udang Windu*. Lampung: Universitas Lampung.
- Rowe, Raymond C., sheskey, Paul J., dan Quinn, Marian E., 2009. *Handbook of PHarmaceutical Excipients*, 6th ed., American PHarmacist Assiation and

- PHarmaceutical Press, Washington DC and London.
- Sinko, P. J., 2011, Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika edisi 5, diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, 706, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Voigt. R., 1984, Buku Pelajaran Teknologi Sediaan Farmasi, diterjemahkan oleh Soendani, N. S dan Mahtilda, B. N., 202-207, 220-225, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wyatt, E. L., Sutter, S. H., & Drake, L. A., 2008, Dermatology PHarmacology; In: Hardman, J. G., Limbird, L. E., & Gilman, A. G. (eds.), Goodman & Gilman's the PHarmacological Basis of Therapeutics, 10 th edition, 1763, McGraw-Hill, New York.