



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1163/2022
TENTANG
FORMULARIUM FITOFARMAKA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penggunaan produk dengan bahan baku yang berasal dari kekayaan alam Indonesia harus telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah melalui uji pra-klinik dan uji klinik di fasilitas pelayanan kesehatan;
- b. bahwa dalam rangka meningkatkan pemanfaatan fitofarmaka di fasilitas pelayanan kesehatan serta mendorong pengembangan fitofarmaka, perlu disusun daftar dan informasi produk fitofarmaka;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Formularium Fitofarmaka;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
2. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);

3. Peraturan Presiden Nomor 18 Tahun 2021 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 83);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 5 Tahun 2022 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 156);
5. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 381/Menkes/SK/III/2007 tentang Kebijakan Obat Tradisional Nasional;
6. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/4820/2021 tentang Komite Nasional Penyusunan Formularium Fitofarmaka;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG FORMULARIUM FITOFARMAKA.

KESATU : Menetapkan Formularium Fitofarmaka sebagaimana tercantum dalam Lampiran I, Lampiran II, dan Lampiran III, yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KEDUA : Formularium Fitofarmaka sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU terdiri dari Pedoman Penyusunan dan Penerapan Formularium Fitofarmaka, Daftar Fitofarmaka, dan Informasi Produk Fitofarmaka.

KETIGA : Formularium Fitofarmaka sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU digunakan sebagai acuan bagi:

- a. Pemerintah Pusat, Pemerintah Daerah, fasilitas pelayanan kesehatan, dan pihak lain yang terkait dalam penyusunan dan penerapan Formularium Fitofarmaka; dan
- b. Fasilitas pelayanan kesehatan untuk penyediaan fitofarmaka terpilih dan penggunaan fitofarmaka pada pelaksanaan pelayanan kesehatan.

- KEEMPAT : Dalam melakukan perubahan Formularium Fitofarmaka sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU Menteri dapat meminta rekomendasi dari komite nasional yang bertugas menyeleksi fitofarmaka.
- KELIMA : Pembinaan dan pengawasan atas pelaksanaan Keputusan Menteri ini dilaksanakan oleh Kementerian Kesehatan, Dinas Kesehatan Provinsi, dan Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota sesuai dengan tugas dan fungsi masing-masing.
- KEENAM : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 19 Mei 2022

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Pebrianti, S.H., M.H.

NIP 197802122003122003

LAMPIRAN I
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1163/2022
TENTANG
FORMULARIUM FITOFARMAKA

PEDOMAN PENYUSUNAN DAN PENERAPAN FORMULARIUM FITOFARMAKA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Keadaan masyarakat Indonesia di masa depan atau visi yang ingin dicapai melalui pembangunan kesehatan dirumuskan sebagai: “Indonesia Sehat 2025”. Dalam Indonesia Sehat 2025, lingkungan strategis pembangunan kesehatan yang diharapkan adalah lingkungan yang kondusif bagi terwujudnya keadaan sehat jasmani, rohani maupun sosial, yaitu lingkungan yang bebas dari kerawanan sosial budaya dan polusi, tersedianya air minum dan sarana sanitasi lingkungan yang memadai, perumahan dan pemukiman yang sehat, perencanaan kawasan yang berwawasan kesehatan, serta terwujudnya kehidupan masyarakat yang memiliki solidaritas sosial dengan memelihara nilai-nilai budaya bangsa.

Perilaku masyarakat yang diharapkan dalam Indonesia Sehat 2025 adalah perilaku yang bersifat proaktif untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan; mencegah risiko terjadinya penyakit; melindungi diri dari ancaman penyakit dan masalah kesehatan lainnya; sadar hukum; serta berpartisipasi aktif dalam gerakan kesehatan masyarakat, termasuk menyelenggarakan masyarakat sehat dan aman (*safe community*).

Sebagai landasan, arah dan pedoman penyelenggaraan pembangunan kesehatan bagi seluruh penyelenggara kesehatan baik di pusat, daerah, masyarakat maupun dunia usaha serta pihak terkait lainnya, telah ditetapkan Sistem Kesehatan Nasional (SKN) melalui Perpres No.72 tahun 2012. Di dalam salah satu subsistem SKN disebutkan bahwa pengembangan dan pemanfaatan sumber daya alam

Indonesia perlu didorong secara berkelanjutan untuk digunakan sebagai obat tradisional demi peningkatan pelayanan kesehatan dan ekonomi melalui pengembangan pemanfaatan obat tradisional yang aman, memiliki khasiat nyata yang teruji secara ilmiah, bermutu tinggi, dan dimanfaatkan secara luas baik untuk pengobatan sendiri oleh masyarakat maupun digunakan dalam pelayanan kesehatan formal.

Berdasarkan Undang-undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan dalam pasal 100, pemerintah menjamin pengembangan dan pemeliharaan bahan baku obat tradisional. Sumber obat tradisional yang sudah terbukti berkhasiat dan aman digunakan dalam pencegahan, pengobatan, perawatan, dan/atau pemeliharaan kesehatan tetap dijaga kelestariannya.

Dalam Instruksi Presiden Nomor 6 Tahun 2016 tentang Percepatan Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan, Presiden menginstruksikan kepada Menteri Kesehatan untuk memfasilitasi pengembangan industri farmasi dan alat kesehatan ke arah natural.

Sebagai tindak lanjut dari Instruksi Presiden Nomor 6 Tahun 2016, Kementerian Kesehatan menetapkan Permenkes Nomor 17 Tahun 2017 tentang Rencana Aksi Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan. Skenario pengembangan Industri Farmasi akan dilakukan secara bertahap dalam 4 pilar fokus utama pengembangan bahan baku sediaan farmasi, salah satunya melalui pengembangan industri farmasi produk natural.

Pandemi Covid-19 menyadarkan kita akan pentingnya resiliensi sektor kesehatan. Transformasi sistem kesehatan dilakukan untuk memperbaiki permasalahan kesehatan sehingga meningkatkan kapasitas dan resiliensi sistem kesehatan. Transformasi ini didukung oleh 6 pilar, yaitu transformasi layanan primer, transformasi layanan rujukan, transformasi sistem ketahanan kesehatan, transformasi sistem pembiayaan kesehatan, transformasi SDM kesehatan, dan transformasi teknologi kesehatan. Pilar transformasi sistem ketahanan kesehatan terdiri dari meningkatkan ketahanan sektor farmasi dan alat kesehatan serta memperkuat ketahanan tanggap darurat. Salah satu program prioritas untuk meningkatkan ketahanan sektor farmasi dan alat kesehatan adalah riset dan uji klinik bahan baku obat, obat, dan obat tradisional produksi dalam negeri dan produksi fitofarmaka dalam negeri.

Pengembangan dan peningkatan produksi fitofarmaka perlu didukung dengan peningkatan penggunaan fitofarmaka. Penggunaan fitofarmaka dan obat herbal terstandar di fasilitas pelayanan kesehatan telah diatur dalam Permenkes No. 21 tahun 2016 tentang Penggunaan Dana Kapitasi JKN untuk Jasa Pelayanan Kesehatan dan Dukungan Biaya Operasional pada FKTP Milik Pemda. Selain itu, penggunaan fitofarmaka dan obat herbal terstandar di fasilitas pelayanan kesehatan dapat melalui pemanfaatan dana alokasi khusus, terakhir melalui Permenkes No. 3 tahun 2022 tentang Petunjuk Operasional Penggunaan Dana Alokasi Khusus Fisik Bidang Kesehatan Tahun Anggaran 2022. Pemilihan jenis obat dan vaksin mengacu pada Daftar Obat Essensial Nasional (DOEN) dan Formularium Nasional (Fornas). Dalam hal obat yang dibutuhkan tidak tercantum dalam acuan tersebut di atas, dapat digunakan obat lain termasuk obat tradisional (fitofarmaka dan obat herbal terstandar) secara terbatas sesuai indikasi medis dan pelayanan kesehatan dengan persetujuan Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota.

Selain itu sesuai dengan Instruksi Presiden Nomor 2 Tahun 2022 tentang Percepatan Peningkatan Penggunaan Produk Dalam Negeri dan Produk Usaha Mikro, Usaha Kecil, dan Koperasi dalam Rangka Menyukseskan Gerakan Nasional Bangga Buatan Indonesia Pada Pelaksanaan Pengadaan Barang/Jasa Pemerintah, penyediaan fitofarmaka sebagai hasil produksi dalam negeri perlu ditingkatkan oleh pemerintah pusat maupun daerah.

B. Tujuan

1. Tersedianya informasi Fitofarmaka sebagai pilihan alternatif dalam membantu pencegahan, pengobatan, perawatan, dan/atau pemeliharaan kesehatan.
2. Mendapatkan Fitofarmaka terpilih yang tepat, aman, bermutu, berkhasiat, dan terjangkau.
3. Meningkatkan utilisasi atau tingkat pemanfaatan Fitofarmaka sebagai upaya meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

C. Manfaat

1. Menetapkan penggunaan Fitofarmaka yang aman, bermutu, berkhasiat, dan terjangkau.
2. Mengoptimalkan pemanfaatan Fitofarmaka.
3. Menjadi acuan untuk perencanaan kebutuhan obat tradisional pada Dana Alokasi Khusus (DAK).

BAB II

PENYUSUNAN FORMULARIUM FITOFARMAKA

A. Mekanisme Penyusunan Formularium Fitofarmaka

1. Penetapan Komite Nasional

Formularium Fitofarmaka disusun oleh Komite Nasional (Komnas) yang ditetapkan oleh Menteri Kesehatan.

2. Kriteria Komite Nasional

- a. Tidak memiliki konflik kepentingan dan bersedia menandatangani pernyataan bebas konflik kepentingan;
- b. Memiliki integritas dan standar profesional tinggi; dan
- c. Menandatangani surat pernyataan kesediaan secara tertulis.

3. Tahapan Kegiatan Penyusunan Formularium Fitofarmaka

a. Kompilasi Fitofarmaka

Komnas melakukan kompilasi terhadap Fitofarmaka yang telah mendapatkan izin edar dari BPOM.

b. Penetapan Kriteria dan Sistematika Penulisan Formularium

- 1) Komnas menetapkan kriteria Fitofarmaka yang dapat masuk ke dalam Formularium Fitofarmaka.
- 2) Komnas menetapkan sistematika penulisan Formularium Fitofarmaka.

c. Pembahasan Teknis

- 1) Pembahasan teknis dilakukan oleh Komnas untuk menyeleksi Fitofarmaka yang dapat masuk ke dalam Formularium Fitofarmaka sesuai kriteria yang telah ditetapkan.
- 2) Pembahasan teknis dapat melibatkan ahli *ad hoc*.
- 3) Komnas melakukan pembahasan teknis terhadap redaksional Formularium Fitofarmaka.

d. Finalisasi

Proses finalisasi mencakup beberapa kegiatan sebagai berikut:

- 1) Penyempurnaan redaksional Formularium Fitofarmaka hasil pembahasan teknis;
- 2) Memberikan rekomendasi daftar Fitofarmaka yang tercantum dalam Formularium kepada Menteri melalui Direktur Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan.

e. Penetapan

Menteri menetapkan Formularium Fitofarmaka.

Skema 1. Alur Proses Penyusunan Formularium Fitofarmaka



B. Kriteria Pemilihan Fitofarmaka

Pemilihan Fitofarmaka dalam Formularium Fitofarmaka didasarkan atas kriteria sebagai berikut:

1. Memiliki izin edar dan klaim khasiat yang disetujui BPOM sebagai Fitofarmaka.
2. Memiliki khasiat dan keamanan berdasarkan bukti ilmiah sahih dan sesuai perkembangan ilmu pengetahuan.
3. Digunakan untuk promotif, preventif, rehabilitatif, kuratif, dan paliatif
4. Jaminan keberlanjutan ketersediaan bahan baku di Indonesia.
5. Memiliki tingkat pembuktian (*level of evidence*)

Tingkat pembuktian dan rekomendasi didasarkan pada hal-hal yang tercantum dalam Tabel 1.

Tabel 1 Tingkat Pembuktian (*Level of Evidence*)

Tingkat Pembuktian	Bentuk bukti ilmiah
Ia	Bukti ilmiah diperoleh dari <i>meta-analysis</i> atau <i>systematic review</i> terhadap uji klinik acak terkendali, tersamar ganda dengan pembanding.

Ib	Bukti ilmiah diperoleh dari sekurang-kurangnya satu uji klinik acak terkendali, tersamar ganda dengan pembanding.
Ila	Bukti ilmiah diperoleh sekurang-kurangnya dari satu uji klinik tanpa pengacakan.
Iib	Bukti ilmiah diperoleh dari sekurang-kurangnya satu studi kuasi-eksperimental yang dirancang dengan baik.
III	Bukti ilmiah diperoleh dari studi observasional yang dirancang dengan baik, seperti studi komparatif, studi korelasi, kasus-kontrol, kohort, dan/atau studi kasus.
IV	Pendapat yang diperoleh dari laporan atau opini Komite Ahli dan/atau pengalaman klinik dari pakar.

C. Sistematika Penulisan Formularium Fitofarmaka

1. Ketentuan Penulisan

Ketentuan penulisan Formularium Fitofarmaka adalah sebagai berikut:

- a. Sistematika penulisan penggolongan Fitofarmaka didasarkan pada kelas terapi, terdiri dari komposisi, bentuk sediaan, dan posologi.
- b. Komposisi Fitofarmaka ditulis berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia (FHI) edisi terakhir. Jika tidak ada dalam FHI, maka dapat mengacu pada *Materia Medica Indonesia*, *WHO Monograph on Selected Medicinal Plants*, dan Farmakope negara lain.
- c. Fitofarmaka yang berisi kombinasi ekstrak dituliskan masing-masing ekstrak berkhasiatnya disertai bobot masing-masing ekstrak.

2. Pengertian Umum dan Singkatan

a. Pengertian Umum

- 1) Fitofarmaka adalah produk yang mengandung bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik serta bahan baku dan produk jadinya telah distandardisasi.

- 2) Formularium Fitofarmaka adalah daftar sediaan Fitofarmaka yang dapat digunakan di fasilitas pelayanan kesehatan.
 - 3) Penggunaan Fitofarmaka yang sesuai dengan Formularium Fitofarmaka adalah penggunaan Fitofarmaka yang mengacu pada Formularium Fitofarmaka dan sesuai dengan indikasi.
- b. Singkatan
- Singkatan yang ada dalam Formularium Fitofarmaka dapat berupa bahasa Indonesia maupun singkatan khusus seperti yang lazim digunakan.

BAB III

PENERAPAN FORMULARIUM FITOFARMAKA

A. Pengelolaan Fitofarmaka di Sarana Pelayanan Kefarmasian dan Sarana Pelayanan Kesehatan

Salah satu manfaat penerapan Formularium Fitofarmaka adalah sebagai acuan untuk perencanaan dan pengadaan fitofarmaka agar tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan, sesuai dengan kebutuhan di masing-masing fasilitas pelayanan kesehatan dengan menggunakan Dana Alokasi Khusus (DAK), dana kapitasi, APBD dan sumber dana lainnya sesuai kewenangan.

Selain untuk penyediaan fitofarmaka melalui pemanfaatan DAK dan kapitasi tersebut di atas, formularium fitofarmaka digunakan sebagai acuan penggunaan fitofarmaka pada pelaksanaan pelayanan kesehatan. Dengan demikian diharapkan pasien mendapatkan fitofarmaka yang tepat, aman, bermutu, berkhasiat, dan terjangkau.

1. Penyediaan Fitofarmaka Berdasarkan Formularium Fitofarmaka

Penyediaan fitofarmaka di fasilitas pelayanan kesehatan mengoptimalkan penggunaan dana DAK, dana kapitasi, APBD dan sumber dana lainnya.

Pemilihan jenis fitofarmaka mengacu pada Formularium Fitofarmaka yang ditetapkan oleh Menteri Kesehatan.

a. Penyediaan fitofarmaka di fasilitas pelayanan kesehatan

Penyediaan menggunakan dana pemerintah pusat/daerah di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) dan Fasilitas Kesehatan Rujukan Tingkat Lanjut (FKRTL) sesuai dengan fitofarmaka yang tercantum dalam Formularium Fitofarmaka. FKTP terdiri dari Pukesmas atau yang setara, dokter, dokter gigi, dokter spesialis dan dokter gigi spesialis, Klinik Pratama atau yang setara, Rumah Sakit Kelas D Pratama atau yang setara. FKRTL terdiri dari klinik utama atau yang setara, Rumah Sakit Umum dan Rumah Sakit Khusus.

- b. Penyediaan bentuk sediaan atau kekuatan fitofarmaka mengacu pada Formularium Fitofarmaka, dengan ketentuan sebagai berikut:
 - 1) Apabila tidak dinyatakan lain maka yang termasuk dalam sediaan tablet/kaplet adalah sediaan obat tradisional padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih, silindris, atau bentuk lain, kedua permukaannya rata atau cembung.
 - 2) Apabila tidak dinyatakan lain maka yang termasuk dalam sediaan kapsul adalah sediaan obat tradisional yang terbungkus cangkang keras.
 - 3) Apabila tidak dinyatakan lain maka yang termasuk dalam sediaan sirup atau cairan obat dalam, adalah sediaan obat tradisional berupa minyak, larutan, suspensi atau emulsi, terbuat dari serbuk simplisia dan/atau ekstrak dan digunakan sebagai obat dalam.
 - 4) Apabila tidak dinyatakan lain maka yang termasuk dalam sediaan serbuk adalah sediaan obat tradisional berupa butiran homogen dengan derajat halus yang sesuai, terbuat dari simplisia atau campuran dengan ekstrak yang cara penggunaannya diseduh dengan air panas.
 - 5) Apabila tidak dinyatakan lain maka yang termasuk dalam kekuatan sediaan adalah sesuai komposisi sediaan dalam Formularium Fitofarmaka.

2. Penggunaan Fitofarmaka di Sarana Pelayanan Kefarmasian dan Sarana Pelayanan Kesehatan

Fitofarmaka yang digunakan di sarana pelayanan kefarmasian dan sarana pelayanan kesehatan mengacu pada Formularium Fitofarmaka yang ditetapkan oleh Menteri, dengan ketentuan sebagai berikut:

- a. Sesuai dengan indikasi penggunaan dan aturan pakai yang tercantum dalam Formularium Fitofarmaka.
- b. Memperhatikan kontraindikasi, peringatan perhatian, efek samping dan kombinasi dengan obat lain.
- c. Perlunya monitoring pertimbangan medis.

3. Pelayanan fitofarmaka

Pelayanan fitofarmaka di fasilitas pelayanan kesehatan dilakukan oleh Apoteker atau tenaga teknis kefarmasian (TTK) di sarana pelayanan kefarmasian menggunakan daftar fitofarmaka dalam Formularium Fitofarmaka. Fitofarmaka tersebut dicantumkan dalam katalog elektronik yang ditetapkan oleh Pemerintah.

B. Pemantauan dan Evaluasi

Penerapan Formularium Fitofarmaka perlu dipantau dan dievaluasi secara terus menerus. Pemantauan dan evaluasi dilakukan untuk menilai pemanfaatan Formularium Fitofarmaka di fasilitas pelayanan kesehatan. Pemantauan dan Evaluasi penerapan Formularium Fitofarmaka menggunakan Instrumen Pemantauan dan Evaluasi Penerapan Formularium Fitofarmaka di Fasilitas Pelayanan Kesehatan yang telah disiapkan. Melalui instrumen tersebut diharapkan dapat diidentifikasi berbagai potensi permasalahan sehingga dapat disiapkan strategi antisipasi yang efektif dalam hal peningkatan penerapan Formularium.

Pemantauan dan evaluasi penerapan Formularium Fitofarmaka dapat dilakukan dengan menyampaikan Data kuesioner pemantauan dan evaluasi penerapan Formularium Fitofarmaka di Fasilitas Pelayanan Kesehatan diisi oleh FKTP/FKRTL (Formulir 1) untuk disampaikan dan dilaporkan ke dinas kesehatan daerah kabupaten/kota setiap tahun yang dilaporkan ke dinas kesehatan daerah provinsi (Formulir 2) dan ditembuskan ke Kementerian Kesehatan c.q Direktorat Produksi dan Distribusi Kefarmasian, Ditjen Kefarmasian dan Alat Kesehatan dan

Direktorat Tata Kelola Kesehatan Masyarakat, Ditjen Kesehatan Masyarakat setiap bulan Januari.

Formulir yang dapat digunakan untuk pencatatan dan pelaporan dalam rangka pemantauan dan evaluasi penerapan Formularium Fitofarmaka yaitu sebagai berikut:

1. Formulir Kuesioner Pemantauan dan Evaluasi Penerapan Formularium Fitofarmaka di Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Formulir 1)

KUESIONER PEMANTAUAN DAN EVALUASI PENERAPAN
FORMULARIUM FITOFARMAKA DI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN

Cara mengisi pertanyaan:

- a. Jawaban terbuka (isian), diisi dengan uraian jelas.
- b. Jawaban pilihan, centang (✓) pada kolom jawaban yang sesuai.

BAGIAN I. DATA UMUM

IDENTITAS RESPONDEN

1. Nama Responden :
2. Jabatan :
3. Nomor HP :
4. *e-mail* :

DATA FASILITAS

1. Nama Fasyankes :
2. Alamat Fasyankes :
3. Telepon & Faks :
4. *e-mail* :
5. Jenis Fasyankes : FKTP :
 FKRTL :
6. Kepemilikan :
Fasyankes
7. Terakreditasi : Ya :
 Belum
8. Jumlah rata-rata :lembar
total resep per hari

9. Jumlah rata-rata :lembar
resep fitofarmaka per
hari
10. Sumber daya
manusia
- a. Jumlah Dokter
- Dokter :Orang
Spesialis
 - Dokter Umum :Orang
- b. Jumlah Tenaga
Kefarmasian
- Apoteker :Orang
 - S1 Farmasi :Orang
 - D3 Farmasi :Orang
 - SMF :Orang
 - Lain-lain :Orang
(sebutkan)

BAGIAN II. EVALUASI PENERAPAN FORMULARIUM FITOFARMAKA

1. Berapa jumlah item : item fitofarmaka dalam
fitofarmaka yang tersedia? bentuk sediaan/kekuatan
2. Berapa jumlah item : item fitofarmaka dalam
fitofarmaka yang sesuai bentuk sediaan/kekuatan
dengan Formularium
Fitofarmaka?
3. Apakah tersedia item : Ya Tidak
fitofarmaka di luar
Formularium
Fitofarmaka? Jika ada,
mohon sebutkan di kolom
sebelah kanan.
- | No. | Nama Fitofarmaka | Alasan |
|-----|------------------|--------|
| 1. | | |
| 2. | | |
4. Beri urutan nomor pada daftar kelas terapi
disebelah ini dimulai dari
yang paling banyak
menggunakan fitofarmaka
- Sistem kardiovaskuler
 - Sistem metabolik
 - Sistem pencernaan
 - Sistem imun
 - Nutrisi

Lainnya : (sebutkan)

5. Kendala apa saja dalam :
penerapan penggunaan
fitofarmaka sesuai
Formularium
Fitofarmaka?

6. Adakah usulan untuk :
perbaikan penerapan
Formularium
Fitofarmaka?

BAGIAN III. HARAPAN DAN SARAN

Tuliskan harapan dan saran Anda mengenai upaya peningkatan penerapan Formularium Fitofarmaka di Fasyankes:

.....

....., 20..

Kepala Fasyankes.....

(ttt)

Nama :

2. Formulir Kesesuaian Fitofarmaka di Fasyankes Dengan Formularium Fitofarmaka Tingkat Kabupaten/Kota (Formulir 2)

LAPORAN KESESUAIAN FITOFARMAKA DI FASYANKES DENGAN FORMULARIUM FITOFARMAKA TINGKAT KABUPATEN/KOTA

Nama Kabupaten/Kota :

Tahun :

No.	Nama Fasyankes	% Kesesuaian dengan Formularium Fitofarmaka

	Rata-rata % kesesuaian	

Menyetujui,

....., 20..

(Pejabat yang berwenang)

(ttd)

(Nama).....

(NIP).....

Keterangan:

Data kesesuaian fitofarmaka di Fasyankes dengan Formularium Fitofarmaka didapatkan dengan rumus sebagai berikut:

% Kesesuaian =

$$\frac{\text{Jumlah item fitofarmaka yang sesuai dengan Formularium Fitofarmaka di Fasyankes}}{\text{Jumlah item fitofarmaka yang tersedia di Fasyankes}} \times 100\%$$

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN II
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1163/2022
TENTANG
FORMULARIUM FITOFARMAKA

DAFTAR FITOFARMAKA

No	Kelas Terapi/Komposisi/Bentuk Sediaan	Indikasi	Kontra Indikasi	Aturan Pakai
I	Sistem Kardiovaskular			
1	Kombinasi ekstrak Herba seledri (Apii graveolentis herba) dan ekstrak Daun kumis kucing (Orthosiphonis staminei folium) Tiap kapsul mengandung: - 92 mg ekstrak Apii graveolentis herba	Menurunkan tekanan darah sistolik maupun diastolik pada penderita hipertensi ringan hingga sedang tanpa mempengaruhi kadar elektrolit plasma, kadar lipid	- Wanita hamil karena berpotensi embriotoksik dan teratogenik. - Wanita menyusui.	Dosis pengobatan: 3 x 1 kapsul sehari Dosis pemeliharaan: 2 x 1 kapsul sehari Atau sesuai anjuran dokter.

No	Kelas Terapi/Komposisi/Bentuk Sediaan	Indikasi	Kontra Indikasi	Aturan Pakai
	- 28 mg ekstrak Orthosiphonis staminei folium	plasma maupun kadar gula darah.		Setelah penggunaan selama 12 minggu, dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan kadar elektrolit, kadar lipid, dan kadar gula darah. Pada penderita hipertensi sedang, harus di bawah pengawasan dokter.
II Sistem Metabolik				
2	Fraksi dari ekstrak campuran Daun bungur (<i>Lagerstroemiae speciosae folium</i>) dan Kulit kayu manis (<i>Cinnamomi burmannii cortex</i>)	Sebagai terapi kombinasi dengan obat antidiabetes oral lainnya pada pasien diabetes melitus tipe 2.	Belum diketahui	1x1 kapsul sehari

No	Kelas Terapi/Komposisi/Bentuk Sediaan	Indikasi	Kontra Indikasi	Aturan Pakai
	Tiap kapsul mengandung 100 mg fraksi dari ekstrak campuran Lagerstroemiae speciosae folium dan Cinnamomi burmannii cortex (1:3)			
III Sistem Pencernaan				
3	Fraksi dari ekstrak Kulit kayu manis (Cinnamomi burmannii cortex) Tiap kaplet mengandung 250 mg fraksi dari ekstrak Cinnamomi burmannii cortex	Meringankan gangguan pada lambung.	Belum diketahui	1-2 kaplet sehari
IV Sistem Imun				
4	Ekstrak Herba meniran (Phyllanthi niruri herba) 1. Tiap kapsul mengandung 50 mg ekstrak Phyllanthi niruri herba	Memperbaiki sistem imun.	- Wanita hamil dan menyusui. - Pasien hipersensitif	Dewasa (diatas 12 tahun): 3 x 1 kapsul sehari

No	Kelas Terapi/Komposisi/Bentuk Sediaan	Indikasi	Kontra Indikasi	Aturan Pakai
	2. Tiap 5 ml sirup mengandung 25 mg ekstrak <i>Phyllanthi niruri</i> herba		terhadap <i>Phyllanthus niruri</i> . - Pasien yang menderita penyakit autoimun.	Anak-anak (diatas 1 tahun): 3 x 5 ml sehari Dewasa: 3 x 10 ml sehari
V Nutrisi				
5	<p>Kombinasi ekstrak Ikan gabus (<i>Ophiocephali striati</i>), ekstrak Buah jeruk (<i>Citri sinensidis fructus</i>), dan ekstrak Rimpang kunyit (<i>Curcumae longae rhizoma</i>)</p> <p>Bentuk sediaan serbuk dalam kemasan saset. Tiap saset mengandung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 g ekstrak <i>Ophiocephali striati</i> - 4,5 g ekstrak <i>Citri sinensidis fructus</i> 	Membantu meningkatkan kadar albumin pada kondisi hipoalbuminemia.	Belum diketahui	2 x 1 saset sehari

No	Kelas Terapi/Komposisi/Bentuk Sediaan	Indikasi	Kontra Indikasi	Aturan Pakai
	- 0,05 g ekstrak Curcumae longae rhizoma			

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN III
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1163/2022
TENTANG
FORMULARIUM FITOFARMAKA

INFORMASI PRODUK FITOFARMAKA

I. SISTEM KARDIOVASKULER

Kombinasi Ekstrak Herba Seledri (Apii Graveolentis Herba) dan Ekstrak Daun Kumis Kucing (Orthosiphonis Staminei Folium)	
a. Komposisi Fitofarmaka	Tiap kapsul 250 mg mengandung: <ul style="list-style-type: none">- 92 mg ekstrak Apii graveolentis herba- 28 mg ekstrak Orthosiphonis staminei folium.
b. Indikasi	Menurunkan tekanan darah sistolik maupun diastolik pada penderita hipertensi ringan hingga sedang tanpa mempengaruhi kadar elektrolit plasma, kadar lipid plasma maupun kadar gula darah.
c. Aturan pakai	Dosis pengobatan: 3 x 1 kapsul sehari. Dosis pemeliharaan: 2 x 1 kapsul sehari. Atau sesuai petunjuk dokter. Setelah penggunaan selama 12 minggu, dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan kadar elektrolit, kadar lipid, dan kadar gula darah. Pada penderita hipertensi sedang, harus di bawah pengawasan dokter.
d. Peringatan perhatian	Penggunaan dalam waktu lama (di atas 12 minggu) dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan kadar elektrolit, kadar lipid, dan kadar gula darah.
e. Interaksi	Belum diketahui.

f.	<p>Efek samping</p> <p>Dapat menyebabkan sakit kepala dan mual.</p>
g.	<p>Kejadian yang tidak diinginkan</p> <p>Belum diketahui.</p>
h.	<p>Kontra indikasi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wanita hamil karena berpotensi embriotoksik dan teratogenik. - Wanita menyusui.
i.	<p>Data toksisitas akut, sub kronis, kronis</p> <p>Uji toksisitas akut</p> <p>Pada uji toksisitas akut sebanyak 30 ekor hewan uji (mencit dan tikus) dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok I (kontrol) diberi suspensi CMC Na 0,5% secara oral. Kelompok II-VI mencit diberi suspensi ekstrak dengan dosis 136,5; 460; 1550,20; 5224,23; dan 17605,66 mg/kgBB. Sedangkan kelompok II-VI tikus berturut-turut diberi suspensi ekstrak dengan dosis 95; 330,6; 1150,49; 4003,70; 13932,87 mg/kgBB.</p> <p>Hasil penelitian: dosis letal (LD₅₀) pada hewan uji tikus lebih besar dari 13,933 g/kgBB (kategori praktis tidak toksik) sedangkan LD₅₀ pada hewan uji mencit lebih besar dari 17,605 g/kgBB (ketegori relatif kurang berbahaya).</p>
j.	<p>Data Uji Praklinik</p> <p>a) Uji Efek Farmakologi dan Kisaran Dosis sebagai Obat Antihipertensi</p> <p>Dosis: Peringkat dosis ekstrak</p> <p>Hewan uji: Kucing</p> <p>Desain penelitian:</p> <p>Uji ini bertujuan untuk mengetahui nilai ED₅₀ ekstrak pada kucing normotensi maupun hipertensi terinduksi adrenalin yang dianestesi, serta perkiraan dosis efektif pada manusia. Pada uji efek hipotensif pada kucing normotensi dan uji efek hipotensif pada kucing hipertensi, masing-masing sebanyak 35 ekor kucing dibagi menjadi 7 kelompok sama banyak: 1 kelompok kontrol dan 6 kelompok perlakuan (6 peringkat dosis).</p> <p>Hasil:</p> <p>Hasil penelitian menunjukkan efek hipotensif baik pada kucing normotensi maupun hipertensi. Nilai ED₅₀ efek hipotensif kucing</p>

hipertensi adalah $16,37 \pm 1,08$ mg/kgBB dan perkiraan dosis pada manusia dengan berat badan 50 kg kurang lebih 249,05 mg.

b) Uji Farmakodinamika sebagai Obat Antihipertensi

Hewan uji: Kucing

Desain Penelitian:

Pengujian farmakodinamika efek hipotensif meliputi pengaruh ekstrak terhadap volume urin yang menggunakan kucing teranestesi (*in vivo*), sedangkan untuk melihat pengaruh ekstrak terhadap organ tubuh lainnya digunakan uji *in vitro* dengan teknik organ terisolasi. Organ yang dipilih yaitu atrium, aorta, trakea dan ileum.

Hasil:

- Ekstrak memiliki aktivitas diuretik secara bermakna dibandingkan kontrol.
- Ekstrak memiliki efek antispasmodik pada organ bersangkutan.

Kesimpulan:

Efek hipotensif obat kemungkinan besar disebabkan oleh efek diuretik dan efek konotropik negatif (NCE).

c) Uji Teratogenik

Dosis: Pada kelompok perlakuan diberikan ekstrak 47,25; 94,5; dan 189 mg/kgBB.

Hewan uji: Tikus

Desain Penelitian:

Empat puluh ekor tikus bunting dibagi menjadi 4 kelompok sama banyak. Kelompok I (kontrol) diberi suspensi CMC Na 0,5% secara oral dosis 189 mg/kgBB sekali sehari selama masa organogenesis (hari ke-7 sampai ke-17 masa bunting). Kelompok II, III, IV (perlakuan) diperlakukan sama seperti kelompok I dan diberi ekstrak dosis 47,25 mg/kgBB (kelompok II), dosis 94,5 mg/kgBB (kelompok III), dan dosis 189 mg/kgBB (kelompok IV).

Hasil:

- Pemberian dosis 47,25 mg/kgBB berpotensi embriotoksik.

	<ul style="list-style-type: none">- Pemberian ekstrak dapat menimbulkan cacat makroskopis berupa kongesti di daerah punggung, kepala, kaki, mulut, ekor, tangan, dan paha- Pemeriksaan histopatologi terhadap sel hati, ginjal, jantung, paru janin pada kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan morfologi sel yang cukup berarti dibandingkan dengan kelompok kontrol- Jumlah perkembangan tulang pada sistem skeletal kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dibanding dengan kelompok kontrol namun menunjukkan cacat skeletal (kelainan rangka sumbu janin berupa <i>dumbbell shaped</i> dan <i>partially ossified</i>). <p>Kesimpulan:</p> <p>Pemberian ekstrak berpotensi embriotoksik dan teratogenik. Efek yang timbul berupa cacat makroskopis, yaitu kongesti pembuluh darah dan cacat perkembangan tulang.</p>
<p>k. Data Uji Klinik</p>	<p>a) <i>Lowering blood pressure effect of Apium graveolens (seledri) and Orthosiphon stamineus benth (kumis kucing) in mild and moderate hypertension</i></p> <p>Dosis pemberian: Fitofarmaka diberikan 3 x 1 kapsul 250 mg sehari, selama 12 minggu</p> <p>Pembanding: Amlodipin 1 x 5 mg sehari, selama 12 minggu</p> <p>Cara pemberian: Oral</p> <p>Subjek: Pasien dengan hipertensi ringan atau sedang: tekanan darah sistolik 160-199 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik 95-114 mmHg.</p> <p>Jumlah:</p> <p>Jumlah subjek yang mengikuti studi secara lengkap sebanyak 142 subjek dan ada 18 orang yang tidak dapat melanjutkan keikutsertaan studi yang dilaksanakan pada 3 Juli-29 Oktober 2001.</p> <p>Metode: <i>Randomized double blind controlled trial</i></p> <p>Parameter: Tekanan darah sistolik dan diastolik, kadar lipid plasma, kadar gula darah sebelum dan sesudah perlakuan, serta kadar elektrolit tiap dua minggu perlakuan.</p>

Hasil:

- Pemberian fitofarmaka selama 12 minggu menurunkan tekanan darah sistolik (TDS) maupun diastolik (TDD) setara dengan amlodipin. (TDS $24,72 \pm 1,63$ mmHg vs $26,27 \pm 2,18$ mmHg, $p > 0,05$ dan TDD $10,00 \pm 0,96$ mmHg vs $9,49 \pm 1,37$ mmHg $p > 0,05$).
- Pemberian fitofarmaka selama 12 minggu tidak mempengaruhi kadar elektrolit plasma, kadar lipid plasma maupun kadar gula darah.

Profil keamanan:

Terjadi efek samping berupa pusing, lemas, mual, takikardi yang tidak berbeda bermakna dengan kelompok amlodipin.

Kesimpulan:

Fitofarmaka 3 x 250 mg sehari dapat menurunkan tekanan darah sistolik maupun diastolik setara dengan amlodipin 1 x 5 mg sehari, serta tidak ditemukan efek samping yang berarti bagi penderita hipertensi ringan dan sedang selama waktu penelitian.

b) Uji Klinik Fase III

Dosis pemberian: Fitofarmaka diberikan 3 x 1 kapsul 250 mg sehari, selama 12 minggu

Pembandingan: Amlodipin diberikan 1 x 5 mg sehari, selama 12 minggu

Cara pemberian: Oral

Subjek: Pasien dengan hipertensi: tekanan darah sistolik 160-199 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik 95-114 mmHg.

Jumlah: 282 pasien yang tersebar di 12 *center* uji

Metode: *Randomized triple blind control study*

Parameter: Tekanan darah sistolik dan diastolik, kadar elektrolit plasma, dan EKG.

Hasil:

- Penurunan tekanan darah sistolik kelompok amlodipin sedikit lebih baik dibandingkan dengan kelompok fitofarmaka ($128,71 \pm 11,43$ mmHg vs $131,72 \pm 13,63$ mmHg, $p = 0,046$).

	<ul style="list-style-type: none"> - Tekanan darah diastolik kelompok fitofarmaka 82,49±8,09 mmHg sedangkan kelompok amlodipin 80,78±7,24 mmHg, p=0,062. - Kadar elektrolit pada kelompok fitofarmaka tidak ada perbedaan signifikan dengan kelompok amlodipin.
l.	<p>Data Standardisasi Produk</p> <p>Yang tersedia adalah data standardisasi bahan baku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herba seledri mengandung apigenin 0,043-0,099%. - Daun kumis kucing mengandung sinensetin 0,136-0,204%.
m.	<p>Asal Bahan Baku</p> <p>Bahan baku herba seledri dan daun kumis kucing berasal dari dalam negeri.</p>

II. SISTEM METABOLIK

Fraksi dari Ekstrak Campuran Daun Bungur (<i>Lagerstroemiae Speciosae Folium</i>) dan Kulit Kayu Manis (<i>Cinnamomi Burmannii Cortex</i>)	
a.	<p>Komposisi Fitofarmaka</p> <p>Tiap kapsul mengandung 100 mg fraksi dari ekstrak campuran Daun bungur (<i>Lagerstroemiae speciosae folium</i>) dan Kulit kayu manis (<i>Cinnamomi burmannii cortex</i>) (1:3).</p>
b.	<p>Indikasi</p> <p>Sebagai terapi kombinasi dengan obat antidiabetes oral lainnya pada pasien diabetes melitus tipe 2.</p>
c.	<p>Aturan pakai</p> <p>1 x 1 kapsul sehari sebagai terapi kombinasi dengan obat antidiabetes oral lainnya pada pasien diabetes melitus tipe 2.</p>
d.	<p>Peringatan perhatian</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hanya untuk penggunaan yang dianjurkan. - Selama penggunaan produk ini harus dibawah pengawasan dokter secara berkala. - Penggunaan dalam waktu lama (di atas 12 minggu) harus disertai pengamatan fungsi ginjal.
e.	<p>Interaksi</p>

	Belum diketahui.
f. Efek samping	Tidak ada laporan terjadinya efek samping yang terkait dengan penggunaan obat ini. Aman jika digunakan pada dosis yang telah disarankan.
g. Kejadian yang tidak diinginkan	Tidak ditemukan isu keamanan mayor terkait produk yang mempengaruhi profil keamanan produk.
h. Kontra indikasi	Belum diketahui.
i. Data toksisitas akut, sub kronis, kronis	<p>a) Uji toksisitas akut</p> <p>LD₅₀ ekstrak Lagerstroemiae speciosae folium dan Cinnamomi burmannii cortex 100 mg lebih dari 15 g/kgBB dan masuk dalam kategori praktis tidak toksik.</p> <p>b) Uji toksisitas sub kronis</p> <ul style="list-style-type: none">- Pada dosis 50 mg/kgBB yang setara dengan dosis pada pemakaian untuk manusia, tidak menunjukkan perubahan perilaku, berat badan, profil darah, profil urin, profil lipid, serta kadar kreatinin dan SGPT hewan uji.- Secara histologi, terlihat adanya peningkatan jumlah sel Kuppfer di hati dan limfosit di getah bening. <p>c) Uji toksisitas kronis</p> <ul style="list-style-type: none">- Pemberian zat uji pada dosis 35 mg/kgBB selama 180 hari yang setara dengan dosis pemakaian pada manusia menunjukkan aman dan dosis 140 mg/kgBB serta 1000 mg/kgBB secara umum dapat ditoleransi.- Peningkatan SGPT dan SGOT serta kolesterol pada tikus jantan dosis 1000 mg/kgBB bersifat reversibel yang menurun setelah obat dihentikan (kelompok satelit) sejalan dengan peningkatan indeks hati yang reversibel. Indeks organ lain tidak dipengaruhi oleh sediaan uji.- Pemberian zat uji pada dosis 35 mg/kgBB dan 140 mg/kgBB selama 180 hari tidak mempengaruhi parameter darah pada

	<p>tikus jantan dan betina, kecuali untuk parameter leukosit hewan jantan yang sejalan dengan peningkatan indeks limpa. Perubahan parameter darah masih dalam batas nilai normal dan bersifat reversibel.</p> <ul style="list-style-type: none">- Pemberian zat uji pada dosis 35 mg/kgBB, 140 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB selama 180 hari tidak mempengaruhi perilaku, bobot jenis urin serta pH urin pada hewan jantan maupun betina.- Secara histologi sediaan uji dosis tinggi 1000 mg/kgBB menunjukkan peningkatan SGPT dan SGOT pada tikus jantan tetapi reversibel setelah sediaan dihentikan.
<p>j.</p>	<p>Data Uji Praktikum</p> <p>a) <i>DLBS3233 increases glucose uptake by mediating upregulating of PPARγ and PPARδ expression</i></p> <p>Dosis: DLBS3233 1-5 μg/ml.</p> <p>Pembanding: Pioglitazon dan glimepirid 0,02 μM.</p> <p>Hewan uji:</p> <ul style="list-style-type: none">- 3T3 Swiss albino preadiposit dan adiposit.- Tikus galur wistar resisten insulin (<i>Rattus norvegicus strain Wistar</i>). <p>Metode uji: <i>Reverse transcription</i> PCR untuk ekspresi gen DLBS3233.</p> <p>Hasil:</p> <p>Pada 3T3 Swiss albino preadiposit dan adiposit yang diberikan DLBS3233 menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none">- peningkatan ekspresi gen terkait sinyal dan sensitivitas insulin (PPARγ dan PPARδ) lebih besar dibandingkan pioglitazon dan glimepirid.- peningkatan ekspresi gen PI3 kinase, Akt, serta GLUT4 lebih besar dibandingkan pioglitazon dan glimepirid.- peningkatan uptake glukosa (sama besar dengan pioglitazon), peningkatan sekresi adiponektin (lebih besar dibandingkan pioglitazon), dan penurunan sekresi resistin (lebih besar dibandingkan pioglitazon) secara bermakna. <p>Pada tikus galur wistar resisten insulin yang diberikan DLBS3233 dosis 9 mg/kgBB menunjukkan penurunan parameter kadar</p>

glukosa darah, insulin, trigliserida, kolesterol total, dan LDL secara bermakna.

Kesimpulan:

DLBS3233 memiliki potensi mengendalikan kadar glukosa darah, kadar insulin dan profil lemak darah.

b) *Effect of DLBS3233, an Insulin Sensitizer, on fructose-Induced Insulin Resistance Rat*

Dosis: DLBS3233 9 mg/kgBB.

Hewan uji: Tikus galur wistar.

Design penelitian: Hewan uji dibagi 3 kelompok. Kelompok uji 1 diberikan diet standar. Kelompok uji 2 dan 3 diberikan diet tinggi glukosa (fruktosa 15% dan glukosa 10%) selama 2 minggu (supaya menjadi resisten insulin). Selanjutnya pada kelompok uji 1 diberikan pengobatan dengan saline, kelompok uji 2 tanpa pengobatan, dan kelompok uji 3 diberikan pengobatan DLBS3233 9 mg/kgBB selama 2 minggu berikutnya.

Hasil:

- Pada kelompok yang diberikan DLBS3233 menunjukkan penurunan kadar glukosa darah, insulin, kolesterol total, LDL dan trigliserida maupun peningkatan HDL.
- Evaluasi dengan metode *homeostatic model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR), DLBS3233 menunjukkan potensi meningkatkan sensitivitas terhadap insulin.

Kesimpulan:

DLBS3233 menunjukkan potensi untuk pengobatan diabetes tipe 2.

c) *Teratogenic effect of DLBS3233*

Dosis: Setara dengan dosis pemberian pada manusia yaitu 50, 200, dan 1000 mg/kgBB.

Hewan uji: Tikus.

Pemberian: Sehari sekali selama 6-15 hari kehamilan.

Hasil: Tidak terdapat kelainan pada tulang belakang, ruas jari, dan jaringan lunak yang diamati.

	<p>Kesimpulan: DLBS3233 diklasifikasikan sebagai zat non-teratogenik.</p>
<p>k.</p>	<p>Data Uji Klinik</p> <p>a) <i>DLBS3233 extract, a novel insulin sensitizer with negligible risk of hypoglycemia: a phase-I study</i></p> <p>Dosis pemberian: Pada setiap kelompok subjek sehat diberikan 50, 100, 200, 300, 400 mg ekstrak DLBS3233 sekali sehari selama 3 hari sebelum dilakukan pembebanan dengan pemberian 75 g glukosa.</p> <p>Pembanding: Pioglitazon 30 mg (kontrol positif) dan plasebo (kontrol negatif).</p> <p>Cara pemberian: Oral.</p> <p>Subjek: 6 subjek sehat dengan umur $27,8 \pm 6,1$ tahun.</p> <p>Metode: <i>Randomized, open-labeled, controlled and Latin-square-designed.</i></p> <p>Waktu pelaksanaan: Agustus-November 2009.</p> <p>Tujuan studi: Mengetahui keamanan ekstrak DLBS3233 pada subjek sehat dan pengaruhnya pada profil kadar glukosa darah setelah pembebanan 75 g glukosa. Evaluasi keamanan DLBS3233 juga dilakukan dengan mengamati frekuensi hipoglikemik, fungsi hati dan ginjal, dan kejadian tidak diinginkan lainnya.</p> <p>Hasil:</p> <ul style="list-style-type: none">- Profil kadar glukosa darah sebanding diantara semua kelompok uji termasuk pioglitazon yaitu tidak memberikan efek hipoglikemik pada subjek sehat non obesitas dan dengan normoglikemia.- Tidak menunjukkan pengaruh pada fungsi hati dan ginjal, berat badan, indeks massa tubuh, dan tanda-tanda vital.- Tidak ada subjek yang ditarik dari penelitian karena efek samping. Semua efek samping yang dilaporkan ringan (pusing, berdebar-debar, kedinginan, urtikaria) dan telah teratasi pada akhir penelitian. <p>Profil keamanan:</p> <p>Tidak dilaporkan adanya kejadian tidak diinginkan serius.</p> <p>Keterbatasan studi:</p>

- Durasi pemberian dosis singkat.
- Jumlah subjek sedikit.

Kesimpulan:

- Tidak memberikan efek hipoglikemik pada subjek sehat non-obesitas dengan normoglikemia.
- Tidak mempengaruhi fungsi hati dan ginjal.
- Tidak menimbulkan efek samping serius, efek samping yang dilaporkan berupa pusing, berdebar-debar, kedinginan, urtikaria.

b) DLBS3233, a combined bioactive fraction of *Cinnamomum burmanii* and *Lagerstroemia speciosa*, in type-2 diabetes mellitus patients inadequately controlled by metformin and other oral antidiabetic agents

Dosis pemberian: DLBS3233 diberikan 1 x 100 mg sehari selama 12 minggu sebagai *adjuvant* obat antidiabetes oral (OAD).

Pembanding: *Baseline*.

Cara pemberian: Oral.

Subjek: Pasien diabetes melitus tipe-2 yang telah diobati dengan 2 OAD atau lebih (metformin dan sekurangnya 1 OAD lain) dan tidak terkontrol sekurang-kurangnya 3 bulan dan kadar HbA1c >7,0% sebelum penapisan subjek.

Jumlah subjek yang mengikuti studi secara lengkap sebanyak 49 subjek dan ada 5 orang yang tidak dapat melanjutkan keikutsertaan studi yang dilaksanakan pada September 2011-April 2013.

Metode: *Open and prospective*.

Primary endpoint: Penurunan kadar HbA1c selama periode studi.

Secondary endpoint: Perubahan terhadap *baseline* kadar glukosa darah (puasa dan 1 jam *post prandial*), HOMA-IR, kadar adiponektin, kadar lemak darah (LDL, kolesterol, kolesterol total trigliserida). Profil keamanan diamati berdasarkan parameter laboratorium dan pencatatan kejadian yang tidak diinginkan.

Hasil:

- Penurunan kadar HbA1c sedikit yaitu hanya $0,65 \pm 1,58\%$ dari *baseline* $9,67 \pm 2,11\%$. Namun, terdapat 12% subjek uji yang kadar HbA1c $< 7\%$ pada minggu ke-12.
- Penurunan kadar glukosa darah (puasa dan 1 jam pasca makan), HOMA-IR dan profil lemak darah dari *baseline*.
- Peningkatan kadar adiponektin dari *baseline* sejalan dengan perbaikan indeks glikemik dan resistensi insulin.

Profil keamanan:

- Pemberian DLBS3233 sebagai *adjuvant* tidak mempengaruhi profil hematologi, hati dan fungsi ginjal.
- Ditemukan kejadian yang tidak diinginkan terkait dengan obat uji atau penggunaan bersamaan dengan OAD lain, yaitu pusing, lemas, diaforesis, sakit perut, namun dikategorikan ringan.

Keterbatasan studi:

- Tidak menggunakan kelompok pembanding sehingga hasil terapi tidak dibandingkan dengan kontrol.
- Durasi pengobatan pendek.
- Jumlah subjek sangat sedikit.
- Gaya hidup subjek tidak dikontrol secara ketat.

Kesimpulan:

- Terapi OAD dengan *adjuvant* DLBS3233 dengan dosis 1 x 100 mg sehari membantu pasien diabetes melitus tipe-2 dalam pengendalian glikemik, meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, profil lemak darah, dan kadar adiponektin.
- Pemberian DLBS3233 bersamaan dengan OAD terbukti aman dan dapat ditoleransi oleh subjek uji.

c) *Insulin sensitizer in prediabetes: a clinical study with DLBS3233, a combined bioactive fraction of Cinnamomum burmanii and Lagerstroemia speciosa*

Dosis pemberian: DLBS3233 diberikan 1 x 50-100 mg sehari selama 12 minggu.

Pembanding: Plasebo.

Cara pemberian: Oral.

	<p>Subjek: Sejumlah 80 pasien dengan gangguan toleransi glukosa/<i>Impaired Glucose Tolerance</i> (IGT) atau kadar glukosa darah 2 jam <i>post prandial</i>. 140-199 mg/dl.</p> <p>Metode: <i>two-arm, prospective, double-blind, randomized, controlled.</i></p> <p>Primary endpoint: Perubahan HOMA-IR, kadar insulin pada menit ke 15 dan 2 jam <i>post prandial</i> dan indeks disposisi oral.</p> <p>Hasil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penurunan HOMA-IR pada pemberian DLBS3233 (-27,04%±29,41%) lebih besar dibanding plasebo (-4,90±41,27%) - Penurunan sekresi insulin pada menit ke 15 dan 2 jam <i>post prandial</i> pada pemberian DLBS3233 (-144,78±194,06; -455,03±487,56) lebih besar dibanding plasebo (-71,21±157,19; -269,49±467,77). - Indeks disposisi oral pada pemberian DLBS3233 (+0,06±0,35), lebih baik dibanding kontrol (-0,08±0,62), namun tidak signifikan. <p>Profil keamanan:</p> <p>Ditemukan kejadian yang tidak diinginkan pada kedua kelompok subjek berupa hipoglikemia tidak serius, edema, gejala kardiovaskular.</p> <p>Kesimpulan:</p> <p>Pemberian DLBS3233 dengan dosis 1 x 50-100 mg sehari dapat ditoleransi dengan baik oleh subjek dengan IGT dan menunjukkan efikasi dapat meningkatkan sensitivitas terhadap insulin serta mempertahankan kinerja sel-β.</p>
<p>l.</p>	<p>Data Standardisasi Produk</p> <p>Mengandung fenol total ≥ 8%.</p>
<p>m.</p>	<p>Asal Bahan Baku</p> <p>Bahan baku daun bungur dan kulit kayu manis berasal dari dalam negeri.</p>

III. SISTEM PENCERNAAN

Fraksi dari Ekstrak Kulit Kayu Manis (Cinnamomi Burmannii Cortex)	
a. Komposisi Fitofarmaka	Tiap kaplet mengandung 250 mg fraksi dari ekstrak Cinnamomi burmannii cortex.
b. Indikasi	Meringankan gangguan pada lambung.
c. Aturan pakai	1-2 kaplet sehari
d. Peringatan perhatian	<ul style="list-style-type: none">- Selama penggunaan produk ini konsultasikan pada dokter secara berkala.- Mengandung pemanis buatan aspartam.- Produk ini mengandung fenilalanin, tidak boleh digunakan pada penderita fenilketonuria dan wanita hamil dengan kadar fenilalanin tinggi.
e. Interaksi	Belum diketahui.
f. Efek samping	Belum diketahui.
g. Kejadian yang tidak diinginkan	Tidak ditemukan isu keamanan mayor terkait produk yang mempengaruhi profil risiko keamanan produk.
h. Kontra indikasi	Belum diketahui.
i. Data toksisitas akut, sub kronis, kronis	<ul style="list-style-type: none">a) Uji toksisitas akut LD₅₀ DLBS2411 pada mencit lebih besar dari 15 g/kgBB.b) Uji toksisitas sub kronis Pemberian DLBS2411 dosis 40; 200 dan 1000 mg/kgBB pada tikus selama 90 hari tidak menunjukkan efek toksik terhadap organ, biokimia darah, fungsi hati dan ginjal, profil darah serta tidak berpengaruh terhadap perkembangan bobot badan.

	<p>j. Data Uji Praklinik</p> <p>a) <i>The Evaluation of Proton Pump Inhibitor Bioactive Fraction of DLBS2411 from Cinnamomum burmannii (Nees & T.Ness) in Animal Model of Gastric Ulcer Healing</i></p> <p>Hewan uji: Tikus jantan galur Wistar.</p> <p>Metode uji: Induksi ulserasi dengan asam asetat, pemberian obat uji selama 7 hari.</p> <p>Dosis: DLBS2411 25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB.</p> <p>Pembanding: Omeprazol 2 mg/kgBB; sukralfat 100 mg/kgBB.</p> <p>Hasil:</p> <ul style="list-style-type: none">- Pemberian DLBS2411 dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan sukralfat dosis 100 mg/kgBB mengurangi area ulkus lambung sebanyak 54,8%; 36,5%; 14,85%, dibandingkan dengan kontrol negatif.- Pemberian omeprazol 2 mg/kgBB tidak menunjukkan perbaikan ukuran area ulkus dibandingkan dengan kontrol negatif.- Pemberian DLBS2411 dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, omeprazol dosis 2 mg/kgBB dan sukralfat dosis 100 mg/kgBB mengurangi derajat keparahan ulkus sebesar 45%; 56,67%, 36,67%; 20%, dibandingkan dengan kontrol negatif.- Tidak terdapat perbedaan signifikan antar grup pada nilai hematologi. <p>Kesimpulan:</p> <ul style="list-style-type: none">- DLBS2411 dosis 25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB dapat digunakan pada pengobatan ulkus lambung berdasarkan penurunan ukuran ulkus dan mengurangi derajat keparahan ulkus. <p>b) Studi Efek Teratogenik Serbuk DLBS2411</p> <p>Dosis: Pada kelompok perlakuan diberikan DLBS2411 40; 200; dan 1000 mg/kgBB, satu kali sehari pada hari ke-6 sampai 15 kehamilan.</p> <p>Hewan uji: Tikus galur Wistar.</p>
--	--

	<p>Desain Penelitian:</p> <p>Tikus dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol diberikan aquadest dan 3 kelompok diberikan serbuk DLBS2411 pada dosis 40; 200 dan 1000 mg/kgBB. Perlakuan diberikan secara oral satu kali sehari pada hari ke 6-15 kehamilan. Periode pemberian ini berada pada pertengahan fase organogenesis kehamilan tikus.</p> <p>Hasil:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tidak terdapat hubungan antara peningkatan dosis DLBS2411 dengan bobot janin.- Pada dosis setara pemakaian pada manusia (40 mg/kgBB) dan dosis 5x lipat (200 mg/kgBB) tidak terlihat pengaruh pada janin.- Terlihat penurunan jumlah janin per induk tikus pada dosis yang lebih tinggi, yaitu pada dosis 1000 mg/kgBB terdapat 9,71 janin yang tidak berkembang.- Serbuk DLBS2411 tidak menyebabkan kelainan jumlah tulang rusuk, tulang belakang, tulang anggota tubuh, tidak menyebabkan kelainan jaringan lunak, dan tidak menyebabkan kelainan organ fetus pada semua dosis. <p>Kesimpulan:</p> <p>Pada dosis yang setara dengan dosis pemakaian pada manusia (40 mg/kgBB) dan dosis 5 kali dosis pemakaian (200 mg/kgBB) aman untuk janin tikus.</p>
<p>k.</p>	<p>Data Uji Klinik</p> <p>a) <i>Clinical Study of DLBS2411, a Mucoprotector and Proton Pump Inhibitor Bioactive Fraction Derived From Cinnamomum burmanii, on the Intra-gastric Acidity</i></p> <p>Dosis pemberian: DLBS2411 diberikan 250 mg dan 500 mg satu kali sehari, selama 24 jam.</p> <p>Pembandingan: Plasebo.</p> <p>Cara pemberian: Oral.</p> <p>Subjek: 54 subjek sehat (18 subjek/kelompok).</p> <p>Metode: 3-arm, parallel, double blind, randomized, placebo-controlled.</p> <p>Endpoint:</p>

- Monitoring pH gastrik selama 24 jam: rerata, onset (waktu yang dibutuhkan untuk mencapai pH > 4 setelah pemberian, durasi tercapainya pH > 4, *area under curve* pH vs waktu selama 24 jam.
- Profil keamanan dinilai dengan tanda vital, EKG, fungsi hati (ALT, AST, γ -GT, total bilirubin), fungsi ginjal (serum kreatinin), hematologi rutin, urinalisis.

Hasil:

- Efek fraksi bioaktif *Cinnamomum burmannii* 250 mg dalam memperbaiki pH intragastrik tidak berbeda dengan dosis 500 mg. Rerata pH gastrik adalah 2,29±0,42 (250 mg), 2,13±0,50 (500 mg), dan 1,93±0,70 (plasebo).
- Onset untuk mencapai pH gastrik > 4 lebih cepat pada pemberian fraksi bioaktif *Cinnamomum burmannii* dibandingkan dengan plasebo (196,9±99,7 menit) dalam 12 jam pertama setelah pemberian, dan dosis 500 mg (92,9±106,8 menit) memberikan nilai lebih cepat dibandingkan dosis 250 mg (129,9±128,2 menit).
- Profil keamanan fraksi bioaktif *Cinnamomum burmannii* 250 mg dan 500 mg baik.

Keterbatasan studi:

- Jumlah subjek sedikit.

b) Gastroesophageal Reflux Disease-Questionnaire (GERD-Q) Score in GERD Patiens Treated with DLBS2411 Compared to Omeprazole

Dosis pemberian:

- Kelompok uji diberikan fraksi bioaktif *Cinnamomum burmannii* (DLBS2411) 2 x 250 mg sehari, selama 2 minggu.
- Kelompok kontrol diberikan omeprazol 2 x 20 mg sehari, selama 2 minggu.

Pembanding: Omeprazol.

Cara pemberian: Oral.

Subjek: 20 subjek dibagi menjadi 2 kelompok.

Metode: *Prospective, postmarket study.*

Endpoint: GERD-Q score.

	<p>Hasil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>GERD-Q score</i> masing-masing kelompok mengalami perbaikan dibandingkan <i>baseline</i>. Kelompok kontrol: 11,4±1,9 menjadi 9,2±1,6; Kelompok uji: 13,0±1,4 menjadi 10,0±1,6. - Penurunan <i>GERD-Q score</i> pada kelompok uji (3,0±0,9) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (2,2±0,6), dengan nilai p=0,039. <p>Keterbatasan studi:</p> <p>Jumlah sampel kecil, sehingga hasil belum dapat diekstrapolasikan pada populasi umum. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji klinik acak untuk mengonfirmasi manfaat klinis fraksi bioaktif <i>Cinnamomum burmannii</i> dalam manajemen GERD</p> <p>Kesimpulan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perbaikan <i>GERD-Q score</i> pada kelompok uji lebih baik dari omeprazol. - Tidak ditemukan kejadian tidak diinginkan selama studi berlangsung.
l.	<p>Data Standardisasi Produk</p> <p>Mengandung fenol total ≥ 15%.</p>
m.	<p>Asal Bahan Baku</p> <p>Bahan baku kulit kayu manis berasal dari dalam negeri.</p>

IV. SISTEM IMUN

Ekstrak Herba Meniran (Phyllanthi Niruri Herba)	
Kapsul 50 mg	
a.	<p>Komposisi Fitofarmaka</p> <p>Tiap kapsul mengandung 50 mg ekstrak kering Phyllanti niruri herba.</p>
b.	<p>Indikasi</p> <p>Memperbaiki sistem imun.</p>
c.	<p>Aturan pakai</p> <p>Dewasa (diatas 12 tahun): 3 x 1 kapsul sehari.</p>
d.	<p>Peringatan perhatian</p>

	Tidak ada.
e.	Interaksi Sinergis dengan obat antimikroba, antagonis dengan kortikosteroid (agen immunosupresan).
f.	Efek samping Belum diketahui.
g.	Kejadian yang tidak diinginkan Tidak ditemukan isu keamanan mayor terkait produk yang mempengaruhi profil risiko keamanan produk.
h.	Kontra indikasi - Wanita hamil dan menyusui. - Pasien hipersensitif terhadap <i>Phyllanthus niruri</i> . - Pasien yang menderita penyakit autoimun.
i.	Data toksisitas akut, sub kronis, kronis a) Uji Toksisitas akut dan subakut produk ekstrak meniran terstandar dengan parameter SGOT, SGPT, Bun Kreatinin dan Histopatologi Hati dan Ginjal - LD ₅₀ sediaan kapsul meniran terstandar lebih dari 21 g/kgBB mencit. - Pada uji toksisitas sub akut, berat badan tikus tiap kelompok perlakuan mengalami peningkatan, hal ini menunjukkan bahwa sediaan tidak bersifat toksik. - Tidak ada perbedaan bermakna dari aktivitas enzim SGOT dan SGPT antar kelompok uji dan kelompok kontrol. - Pemberian ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar menyebabkan terjadinya degenerasi pada sel hati dan tidak menyebabkan nekrosis pada sel hati. Degenerasi sel adalah kerusakan sel yang bersifat reversibel, sehingga dapat disimpulkan pemberian ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar terkategori aman. - Tidak ada perbedaan bermakna BUN dan kreatinin antara kelompok uji dan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar tidak mempengaruhi fungsi ginjal.

b) Uji Toksisitas akut dan subkronis produk ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) Terstandar pada Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hasil pengamatan pada toksisitas akut menunjukkan dengan dosis 0,42 g/20 gBB mencit (3,41 mg flavonoid total/20 gBB mencit) tidak ada yang mati dari 8 ekor mencit dan uji toksisitas subkronis menunjukkan kadar BUN dan kreatinin kelompok uji dan kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, sedangkan pemeriksaan histopatologi ginjal tikus menunjukkan perubahan degenerasi tubulus yang bersifat reversible pada kelompok II dan III sedang kelompok IV dan V tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kontrol. Dapat disimpulkan bahwa sediaan kapsul meniran terstandar tergolong relatif tidak toksik terhadap ginjal tikus putih, hal ini juga didukung oleh data histopatologi ginjal tikus yang pada dosis terbesar tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol berupa degenerasi tubulus.

c) Uji Toksisitas akut dan subakut produk ekstrak meniran terstandar dengan parameter SGOT/SGPT dan Histopatologi Hati Pada Mencit dan Tikus Putih

- LD₅₀ produk ekstrak *Phyllanthus niruri* terstandar lebih dari 21 g/kgBB pada mencit.
- Dosis yang digunakan pada uji toksisitas subakut adalah dosis lazim penggunaan pada manusia yang dikonversikan ke tikus yaitu 0,125 mg/200 gBB tikus. Dapat disimpulkan ekstrak *Phyllanthus niruri* terstandar tidak bersifat hepatotoksik karena tidak mempengaruhi aktivitas enzim SGOT dan SGPT. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan hati tidak mengalami nekrosis dan kerusakan hanya secara degenerasi yang berpeluang pulih kembali. Sehingga dapat disimpulkan sediaan produk ekstrak *Phyllanthus niruri* terstandar aman.

	<p>d) Uji Toksisitas Kronis Sampel Uji DLBS 102421</p> <p>Pemberian DLBS102421 pada tikus selama 6 bulan tidak mempengaruhi perilaku, aktivitas motorik, fungsi hati, ginjal, biokimia darah, parameter darah, bobot badan, indeks organ, profil urin, makroskopik organ dan histologi organ.</p>
<p>j.</p>	<p>Data Uji Praklinik</p> <p>a) <i>Phyllanthus niruri L. as an Immunostimulator to Mice (Laboratoric Experimental Study)</i></p> <p>Efek pemberian ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terhadap respon imun adalah:</p> <ul style="list-style-type: none">- Meningkatkan aktivitas respon imun alami/non spesifik melalui: peningkatan fagositosis non spesifik makrofag/monosit; peningkatan reaksi inflamasi melalui peningkatan aktivitas kemotaktik neutrofilik dan makrofag, dan peningkatan stimulasi aktivitas fagositosis makrofag; peningkatan sitotoksisitas <i>Natural Killer cells</i>.- Meningkatkan aktivitas respon imun yang didapat/spesifik melalui: peningkatan proliferasi limfosit-T; peningkatan sekresi IL-4; peningkatan produksi IgG dan IgM; stimulasi proliferasi limfosit-B; peningkatan sekresi TNF-α, penurunan sekresi IL-2; penurunan sekresi IL-10 <p>Dapat disimpulkan bahwa ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> memiliki aktivitas imunostimulan pada tikus.</p> <p>b) <i>Effects of Standardized P. niruri Extract on Changes in Immunologic Parameters: Correlation Between Pre-clinical and Clinical Studies</i></p> <p>Hasil dari beberapa uji pra klinis menunjukkan ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> dapat memodulasi sistem imun melalui proliferasi dan aktivasi limfosit T dan B, sekresi beberapa sitokin spesifik seperti interferon-gamma, <i>tumor necrosis factor-alpha</i> dan beberapa interleukin, aktivasi sistem komplemen, aktivasi sel fagositik seperti makrofag dan monosit. Selain itu juga terjadi peningkatan sel sitotoksik seperti sel pemusnah alami “<i>natural killer cell</i>”. Kemudian dilakukan uji klinis untuk melihat efek imunomodulasi pada beberapa pasien dengan kondisi tertentu.</p>

	<p>Dari uji pra klinis dan klinis ditemukan hasil yang serupa terhadap parameter imunologis, yang memperlihatkan bahwa ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> bekerja sebagai imunomodulator, yang dapat digunakan sebagai terapi adjuvant untuk beberapa penyakit infeksi.</p> <p>c) Uji teratogenik serbuk DLBS102421</p> <p>Pada dosis 1071,2 mg/kgBB (bila dikonversi ke manusia 16 kali dosis pemakaian) yang diberikan pada hewan hamil diamati adanya pembentukan jaringan abnormal pada wajah (daerah dahi), hidrosefalus dan tidak terbentuknya lapisan jaringan penutup abdomen, masing-masing pada 1 fetus yang berbeda dari induk yang berbeda. Pada dosis yang lebih rendah kelainan tersebut tidak ditemukan.</p> <p>Walaupun pada dosis pemakaian pada manusia (pada tikus 66,95 mg/kgBB) relatif aman, produk ini sebaiknya tidak digunakan untuk ibu hamil mengingat dosis tinggi berisiko pada fetus. Berdasarkan <i>Food and drug administration categories for drug use in pregnancy</i> obat ini dapat digolongkan kategori C yaitu: <i>Either animal studies indicate a fetal risk and there are no controlled studies in woman or there are no available studies in woman or animals.</i></p>
<p>k.</p>	<p>Data Uji Klinik</p> <p>a) <i>The Role of Phyllanthi Extract in The Management of Pulmonary Tuberculosis</i></p> <p>Dosis pemberian:</p> <ul style="list-style-type: none">- Kelompok uji mendapat OAT dan ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> 3 x 50 mg sehari, selama 6 bulan.- Kelompok kontrol mendapat OAT dan plasebo selama 6 bulan. <p>Pembandingan: plasebo</p> <p>Cara pemberian: oral</p> <p>Subjek: 67 pasien TB paru kasus baru dengan lesi minimal dan sedang yang berobat jalan.</p> <p>Metode: <i>parallel, double blind, randomized, placebo-controlled</i></p> <p>Endpoint:</p> <p>BTA, IL-10, IFN-γ</p>

Hasil:

- Setelah 1 minggu, jumlah pasien dengan BTA (-) pada kelompok uji lebih banyak (52,9%) daripada kelompok kontrol (39,4%), $p=0,172$, namun tidak bermakna.
- Pada kelompok uji, terjadi penurunan kadar IL-10 pada fase intensif. Pada kelompok kontrol tidak terjadi penurunan kadar IL-10 baik setelah 2 bulan maupun 6 bulan perlakuan.
- Pada kelompok kontrol tidak terdapat perubahan kadar IFN- γ yang signifikan sebelum dan setelah perlakuan. Sedangkan pada kelompok uji terjadi peningkatan kadar IFN- γ yang signifikan. Rerata perubahan IFN- γ sebelum dan sesudah perlakuan juga berbeda bermakna antara kelompok uji dan kontrol.

Kesimpulan

Pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* 3 x 50 mg bersama dengan OAT meningkatkan status imunologi pasien.

b) *Supplementation of Herbal Extract and/or Multivitamin for ailment prevention in Indonesian Haji Pilgrims*

Dosis pemberian:

- Kelompok I diberikan ekstrak *Phyllanthus niruri* 3 x 1 kapsul sehari, selama 40 hari.
- Kelompok II diberikan multivitamin 1 x 1 tablet sehari, selama 40 hari.
- Kelompok III diberikan ekstrak *Phyllanthus niruri* 3 x 1 kapsul sehari dan multivitamin 1 x 1 tablet sehari, selama 40 hari.

Cara pemberian: Oral.

Subjek: Jamaah haji berusia 18-65 tahun. Dari 410 subjek yang terdaftar, 310 subjek yang menyelesaikan penelitian dan memiliki data yang tersedia untuk evaluasi efikasi.

Metode: *3-arm randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical study.*

Endpoint:

Insidensi *influenza-like illnesses* (ILI) selama menunaikan ibadah haji.

	<p>Hasil:</p> <p>Penurunan kejadian ILI pada kelompok yang mengonsumsi ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> dibandingkan dengan kelompok yang mengonsumsi multivitamin saja. Penurunan kejadian ILI ini lebih besar 17,3% pada kelompok Phyllanthus saja dan 36,2% pada kelompok Phyllanthus plus multivitamin jika dibandingkan dengan kelompok multivitamin saja.</p> <p>Kesimpulan:</p> <p>Suplementasi ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> tunggal maupun kombinasi dengan multivitamin memberikan manfaat bagi jamaah haji dalam mengurangi kejadian ILI selama menunaikan ibadah haji.</p>
l.	<p>Data Standardisasi Produk</p> <p>Mengandung flavonoid total $\geq 0,1\%$.</p>
m.	<p>Asal Bahan Baku</p> <p>Bahan baku herba meniran berasal dari dalam negeri.</p>
Sirup 25 mg/5 ml	
a.	<p>Komposisi Fitofarmaka</p> <p>Tiap 5 ml sirup mengandung 25 mg ekstrak Phyllanthi niruri herba.</p>
b.	<p>Indikasi</p> <p>Memperbaiki sistem imun.</p>
c.	<p>Aturan pakai</p> <p>Anak-anak (diatas 1 tahun): 3 x 5 ml sehari. Dewasa: 3 x 10 ml sehari.</p>
d.	<p>Peringatan perhatian</p> <p>Tidak ada.</p>
e.	<p>Interaksi</p> <p>Sinergis dengan obat antimikroba, antagonis dengan kortikosteroid (agen immunosupresan).</p>
f.	<p>Efek samping</p> <p>Belum diketahui.</p>
g.	<p>Kejadian yang tidak diinginkan</p> <p>Tidak ditemukan isu keamanan mayor terkait produk yang mempengaruhi profil risiko keamanan produk.</p>

h.	Kontra indikasi <ul style="list-style-type: none">- Wanita hamil dan menyusui.- Pasien hipersensitif terhadap <i>Phyllanthus niruri</i>.- Pasien yang menderita penyakit autoimun.
i.	Data toksisitas akut, sub kronis, kronis <p>a) Uji Toksisitas akut & subakut produk ekstrak meniran terstandar dengan parameter SGOT, SGPT, Bun Kreatinin dan Histopatologi Hati dan Ginjal</p> <ul style="list-style-type: none">- LD₅₀ sediaan kapsul meniran terstandar lebih dari 21 g/kgBB mencit.- Pada uji toksisitas sub akut, berat badan tikus tiap kelompok perlakuan mengalami peningkatan, hal ini menunjukkan bahwa sediaan tidak bersifat toksik.- Tidak ada perbedaan bermakna dari aktivitas enzim SGOT dan SGPT antar kelompok uji dan kelompok kontrol.- Pemberian ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar menyebabkan terjadinya degenerasi pada sel hati dan tidak menyebabkan nekrosis pada sel hati. Degenerasi sel adalah kerusakan sel yang bersifat reversibel, sehingga dapat disimpulkan pemberian ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar terkategori aman.- Tidak ada perbedaan bermakna BUN dan kreatinin antara kelompok uji dan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar tidak mempengaruhi fungsi ginjal. <p>b) Uji Toksisitas akut & subkronis produk ekstrak meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> Linn) Terstandar pada Ginjal Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)</p> <p>Hasil pengamatan pada toksisitas akut menunjukkan dengan dosis 0,42 g/20 gBB mencit (3,41 mg flavonoid total/20 gBB mencit) tidak ada yang mati dari 8 ekor mencit dan uji toksisitas subkronis menunjukkan kadar BUN dan kreatinin kelompok uji dan kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, sedangkan pemeriksaan histopatologi ginjal tikus menunjukkan perubahan degenerasi tubulus yang bersifat</p>

	<p>reversibel pada kelompok II dan III sedang kelompok IV dan V tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kontrol. Dapat disimpulkan bahwa sediaan kapsul meniran terstandar tergolong relative tidak toksik terhadap ginjal tikus putih, hal ini juga didukung oleh data histopatologi ginjal tikus yang pada dosis terbesar tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol berupa degenerasi tubulus.</p> <p>c) Uji Toksisitas akut & subakut produk ekstrak meniran terstandar dengan parameter SGOT/SGPT dan Histopatologi Hati Pada Mencit dan Tikus Putih</p> <ul style="list-style-type: none">- LD₅₀ produk ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar lebih dari 21 g/kgBB pada mencit.- Dosis yang digunakan pada uji toksisitas subakut adalah dosis lazim penggunaan pada manusia yang dikonversikan ke tikus yaitu 0,125 mg/200 gBB tikus. Dapat disimpulkan ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar tidak bersifat hepatotoksik karena tidak mempengaruhi aktivitas enzim SGOT dan SGPT. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan hati tidak mengalami nekrosis dan kerusakan hanya secara degenerasi yang berpeluang pulih kembali. Sehingga dapat disimpulkan sediaan produk ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terstandar aman. <p>d) Uji Toksisitas Kronis Sampel Uji DLBS102421</p> <p>Pemberian DLBS102421 pada tikus selama 6 bulan tidak mempengaruhi perilaku, aktivitas motorik, fungsi hati, ginjal, biokimia darah, parameter darah, bobot badan, indeks organ, profil urin, makroskopik organ dan histologi organ.</p>
<p>j.</p>	<p>Data Uji Praklinik</p> <p>a) <i>Phyllanthus niruri</i> L as an Immunostimulator to Mice (Laboratoric Experimental Study)</p> <p>Efek pemberian ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> terhadap respon imun adalah:</p>

- Meningkatkan aktivitas respon imun alami/non spesifik melalui: peningkatan fagositosis non spesifik makrofag/monosit; peningkatan reaksi inflamasi melalui peningkatan aktivitas kemotaktik neutrofilik dan makrofag, dan peningkatan stimulasi aktivitas fagositosis makrofag; peningkatan sitotoksitas Natural Killer cells.
- Meningkatkan aktivitas respon imun yang didapat/spesifik melalui: peningkatan proliferasi limfosit-T; peningkatan sekresi IL-4; peningkatan produksi IgG dan IgM; stimulasi proliferasi limfosit-B; peningkatan sekresi TNF- α , penurunan sekresi IL-2; penurunan sekresi IL-10.

Dapat disimpulkan bahwa ekstrak *Phyllanthus niruri* memiliki aktivitas imunostimulan pada tikus.

b) *Effects of Standardized P. niruri* Extract on Changes in Immunologic Parameters: Correlation Between Pre-clinical and Clinical Studies

Hasil dari beberapa uji pra klinis menunjukkan ekstrak *Phyllanthus niruri* dapat memodulasi sistem imun melalui proliferasi dan aktivasi limfosit T dan B, sekresi beberapa sitokin spesifik seperti interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha dan beberapa interleukin, aktivasi sistem komplemen, aktivasi sel fagositik seperti makrofag dan monosit. Selain itu juga terjadi peningkatan sel sitotoksik seperti sel pemusnah alami "*natural killer cell*". Kemudian dilakukan uji klinis untuk melihat efek imunomodulasi pada beberapa pasien dengan kondisi tertentu. Dari uji pra klinis dan klinis ditemukan hasil yang serupa terhadap parameter imunologis, yang memperlihatkan bahwa ekstrak *Phyllanthus niruri* bekerja sebagai imunomodulator, yang dapat digunakan sebagai terapi adjuvant untuk beberapa penyakit infeksi.

c) Uji teratogenik serbuk DLBS102421

Pada dosis 1071,2 mg/kgBB (bila dikonversi ke manusia 16 kali dosis pemakaian) yang diberikan pada hewan hamil diamati adanya pembentukan jaringan abnormal pada wajah (daerah

	<p>dahi), hidrosefalus dan tidak terbentuknya lapisan jaringan penutup abdomen, masing-masing pada 1 fetus yang berbeda dari induk yang berbeda. Pada dosis yang lebih rendah kelainan tersebut tidak ditemukan.</p> <p>Walaupun pada dosis pemakaian pada manusia (pada tikus 66,95 mg/kgBB) relatif aman, produk ini sebaiknya tidak digunakan untuk ibu hamil mengingat dosis tinggi berisiko pada fetus. Berdasarkan <i>Food and drug administration categories for drug use in pregnancy</i> obat ini dapat digolongkan kategori C yaitu: <i>Either animal studies indicate a fetal risk and there are no controlled studies in woman or there are no available studies in woman or animals.</i></p>
k.	Data Uji Klinik c) <i>Randomized controlled trial of Phyllanthus niruri Linn extract</i> Subjek: 101 anak usia 2-14 tahun dengan <i>varicella</i> tanpa komplikasi. Cara pemberian: Oral. Dosis pemberian: <ul style="list-style-type: none">- Kelompok uji mendapat ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> sirup 25 mg/5 ml 3 x 5 ml sehari, selama 5 hari.- Kelompok kontrol mendapat plasebo sirup. Pembanding: Plasebo. Metode: <i>Double-blind randomized controlled trial.</i> Endpoint: Efikasi diukur dengan menghitung jumlah papula dan krusta setelah perlakuan. Hasil: <ul style="list-style-type: none">- Selama lima hari pengamatan, tidak ditemukan papula baru pada 46 subjek (51,1%) kelompok uji ($p=0,723$), namun tidak bermakna.- Efikasi berdasarkan waktu menghilangnya krusta pada kelompok uji dan kelompok kontrol masing-masing 22 subjek (43,1%) dan 15 subjek (30,0%) ($P=0,053$). Hasil ini terbukti memiliki manfaat klinis ($NNT=7,6$).

	<p>- Tidak ditemukan efek samping pada hati dan ginjal.</p> <p>Kesimpulan:</p> <p>Secara klinis, ekstrak <i>Phyllanthus niruri</i> mempercepat menghilangnya krusta secara signifikan, walaupun tidak ada perbedaan signifikan dalam hal mencegah munculnya papula baru.</p>
l.	<p>Data Standardisasi Produk</p> <p>Mengandung flavonoid total $\geq 0,003\%$.</p>
m.	<p>Asal Bahan Baku</p> <p>Bahan baku herba meniran berasal dari dalam negeri.</p>

V. NUTRISI

Kombinasi Ekstrak Ikan Gabus (Ophiocephali Striati), Buah Jeruk (Citri Sinensidis Fructus), dan Rimpang Kunyit (Curcumae Longae Rhizoma)	
a.	<p>Komposisi Fitofarmaka</p> <p>Tiap saset mengandung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 g ekstrak Ophiocephali striati - 4,5 g ekstrak Citri sinensidis fructus - 0,05 g ekstrak Curcumae longae rhizoma.
b.	<p>Indikasi</p> <p>Membantu meningkatkan kadar albumin pada kondisi hipoalbuminemia.</p>
c.	<p>Aturan pakai</p> <p>2 x 1 saset sehari.</p>
d.	<p>Peringatan perhatian</p> <p>Digunakan pada pasien dengan kondisi sudah tidak akut, tidak ada sirosis, tidak ada kelainan ginjal terminal.</p>
e.	<p>Interaksi</p> <p>Belum diketahui.</p>
f.	<p>Efek samping</p> <p>Belum diketahui.</p>
g.	<p>Kejadian yang tidak diinginkan</p>

	Belum diketahui.
h.	Kontra indikasi Belum diketahui.
i.	<p>Data toksisitas akut, sub kronis, kronis</p> <p>a) Uji Toksisitas Akut LD₅₀ pada tikus lebih besar dari 5000 mg/kgBB.</p> <p>b) Uji Toksisitas Subkronis Pemberian sediaan pada dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB pada tikus Wistar jantan dan betina tidak menyebabkan toksisitas berarti, terlihat dengan tidak adanya perbedaan bermakna secara statistik pada kelompok hewan yang diberi sediaan uji dibanding kelompok kontrol pada perilaku, perkembangan bobot badan, parameter darah, bobot organ, makroskopik dan mikroskopik organ.</p>
j.	<p>Data Uji Klinik</p> <p>a) Comparison of freeze-dried snakehead fish albumin extract and intravenous albumin in treating patients with hypoalbuminemia</p> <p>Dosis pemberian: Fitofarmaka diberikan 2 x 1 saset (20 g), 3 x 1 saset (30 g), atau 4 x 1 saset (40 g) sehari, selama 3 hari.</p> <p>Pembandingan: Human albumin intravena 20 g/vial, selama 3 hari.</p> <p>Cara pemberian: Fitofarmaka diberikan secara oral, sedangkan obat pembandingan diberikan secara intravena.</p> <p>Subjek: 58 pasien dibagi menjadi 4 kelompok uji.</p> <p>Metode: <i>Single-blind randomized controlled trial.</i></p> <p>Endpoint: Perbaikan kadar albumin.</p> <p>Hasil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kadar albumin meningkat pada hari pertama, kedua, dan ketiga pada semua kelompok. - Tidak terdapat perbedaan efektifitas antara pemberian fitofarmaka dengan dosis 2 x 1 saset, dosis 3 x 1 saset, dosis 4 x 1 saset, dan human albumin 20% intravena dalam peningkatan kadar albumin (p>0,05).

- Penggunaan fitofarmaka meningkatkan kadar albumin secara bertahap, sedangkan dengan human albumin 20% intravena peningkatan terlihat sangat tinggi pada hari pertama dan menetap sampai hari ketiga.

Kesimpulan:

Pemberian fitofarmaka pada dosis 2 x 1 saset, dosis 3 x 1 saset, dan dosis 4 x 1 saset selama 3 hari sama efektifnya dengan albumin intravena dalam meningkatkan kadar albumin plasma dan keseimbangan asam basa pada penderita hipoalbuminemia.

b) *The effect of *Ophiocephalus striatus* extract on the levels of IGF-1 and albumin in elderly patients with hypoalbuminemia*

Dosis pemberian:

- Kelompok uji diberikan ekstrak *Ophiocephalus striatus* 10 g sehari, selama 14 hari.
- Kelompok kontrol mendapat plasebo selama 14 hari.

Pembanding: Plasebo.

Cara pemberian: Oral.

Subjek: Pasien rawat inap yang telah melewati kondisi akut dan dibolehkan pulang, berusia ≥ 60 tahun dengan malnutrisi dan hipoalbuminemia. Jumlah subjek yang mengikuti studi secara lengkap sebanyak 90 subjek dan ada 19 orang yang tidak dapat melanjutkan keikutsertaan studi.

Metode: *Double blind, randomized, controlled trial.*

Endpoint:

Kadar IGF-1 dan albumin.

Hasil:

- Perubahan kadar IGF-1 sesudah perlakuan selama 14 hari pada kelompok uji dan plasebo 14,7 mg/ml vs 1,0 mg/ml ($p=0,002$).
- Perubahan kadar albumin sesudah perlakuan selama 14 hari pada kelompok uji dan plasebo 0,5 g/dl vs 0,10 g/dl ($p=0,003$).

Kesimpulan:

	Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> dapat meningkatkan kadar IGF-1 dan albumin pasien usia lanjut dengan hypoalbuminemia setelah pemberian 14 hari.
k.	Data Standardisasi Produk Mengandung protein total > 40%.
1.	Asal Bahan Baku Bahan baku ikan gabus, buah jeruk, dan rimpang kunyit berasal dari dalam negeri.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003