

Studi Awal Paparan Personal *Active Pharmaceutical Ingredients* (API) *Prednisolone* pada Pekerja PT. XY

Preliminary Study on Personal Exposure to Active Pharmaceutical Ingredient (API) of Prednisolone in Workers, PT. XY

Mirza Defriandi*¹, Doni Hikmat Ramdhan²

¹Magister Keselamatan dan Kesehatan Kerja, ²Departemen Keselamatan dan Kesehatan Kerja
Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok
e-mail: *¹mirza.defriandi@gmail.com, ²doni@ui.ac.id

Abstrak

Sektor industri farmasi merupakan bidang industri penting yang menghasilkan obat-obatan untuk memenuhi kebutuhan pasien serta selalu memastikan keselamatan pasien dalam mengkonsumsi produknya. Akan tetapi, masih sangat sedikit penelitian yang telah dilakukan tentang paparan terhadap API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) pada pekerja. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui apakah pekerja yang terlibat dalam proses pembuatan tablet obat *Prednisolone* yang termasuk OHC (*Occupational Hazard Category*) 4 berpotensi terpapar bahan aktif farmasi dan melakukan mengumpulkan data paparan pekerjaan di fasilitas produksi obat sediaan padat. Penelitian ini dilakukan dengan mengukur paparan debu pada pekerja dibagian MPF (*Multi Product Facility*), yang dimulai dari proses penimbangan, pengayakan, granulasi, cetak tablet dan pengemasan primer. Banyaknya sampel yang diambil berdasarkan jumlah pekerja pada masing-masing proses masing-masing 3 sampel. Total 15 sampel diuji oleh laboratorium eksternal yang selanjutnya hasil uji dibandingkan dengan OEL (*Occupational Exposure Limit*) dari *Prednisolone* yaitu sebesar 9 µg/m³. Hasil Penelitian menunjukkan paparan API di lokasi produksi ini bervariasi mulai 0.89 µg/m³ sampai 182.81 µg/m³. Pekerja di bagian proses penimbangan beresiko sangat tinggi terpapar serta pekerja di bagian pengayakan, granulasi dan cetak tablet. Disimpulkan bahwa pekerja di bagian pembuatan obat tablet pada bagian MPF beresiko terpapar bahan aktif farmasi yang disebabkan karena beberapa tahapan proses dilakukan secara manual dan sistem terbuka, sehingga perlu dilakukan tindakan pengendalian dan perbaikan secara komprehensif untuk melindungi pekerja.

Kata kunci: *Active Pharmaceutical Ingredients* (API), *Occupational Hazard Category* (OHC), *Occupational Exposure Limit* (OEL), *Prednisolone*.

Abstract

The pharmaceutical industry is an important sector that produces medicines to fulfill patient needs and ensure patient safety in consuming their products. However, very little research has been done on exposure to API (Active Pharmaceutical Ingredients) in workers and can have a health impact on workers. The study aims to determine whether to workers involved in the process of making Prednisolone drug tablets which are included as OHC (Occupational Hazard Category) 4 have the potential to be exposed to Active Pharmaceutical Ingredients and to collect occupational exposure data in the tablets production solid dosage form. This study is conducted by measuring dust exposure of workers in the MPF (Multi Product Facility) include the process of weighing, sieving, granulation, tablet compressing and primary packaging. The number of samples taken based on the total number of workers who involve in each process are 3 samples. Total 15 samples were collected and sent to external laboratory and the results are compared to the OEL (Occupational Exposure Limit) of Prednisolone 9 µg/m³. The results showed that exposure from Active Pharmaceutical Ingredient at production levels varied from 0.89 µg/m³ to 182.81 µg/m³. Workers in weighing process are exposed to high risk as well as workers in sieving, granulation and tablet compressing. The conclusion was workers in tablet manufacturing in MPF are at risk of being exposed to Active Pharmaceutical Ingredient due to several production stages being done manually and in open system. It is necessary to take comprehensive control and corrective actions to protect workers.

Keywords: *Active Pharmaceutical Ingredient* (API), *Occupational Hazard Category* (OHC), *Occupational Exposure Limit* (OEL), *Prednisolone*.

Pendahuluan

Di Indonesia, setidaknya terdapat sekitar 223 sektor industri farmasi yang terdaftar di Badan Pengawasan Obat dan Makanan pada 2021), dan 90 persen industri ini berfokus pada sektor hilir melalui produksi obat-obatan. Industri farmasi tidak lepas dari pemakaian API (*Active Pharmaceutical Ingredients*), yaitu zat atau molekul yang digunakan dalam obat jadi dimaksudkan untuk memberikan aktivitas farmakologis atau memiliki efek langsung dalam pengobatan, penyembuhan atau pencegahan penyakit, atau memiliki efek langsung dalam pemulihan maupun memodifikasi fungsi fisiologis dalam tubuh manusia¹. Pekerja pada sektor produksi farmasi berpotensi terpajan API melalui jalur pajanan yang beragam seperti melalui pernafasan maupun kontak kulit. Potensi pajanan melalui udara pernafasan menjadi jalur yang paling signifikan mungkin terjadi pada pekerja karena hampir sebagian besar API yang digunakan dalam produksi obat berada dalam bentuk bahan baku serbuk².

Prednisolone adalah API yang digunakan untuk pembuatan produk tablet obat *Dhasolone 5 mg* yang merupakan obat golongan kortikosteroid. Obat golongan ini digunakan secara luas sebagai anti-inflamasi dan merupakan obat esensial, yang digunakan untuk mengobati berbagai penyakit akut dan kronis termasuk asma, hepatitis, artritis, dan dermatitis alergi³. Efek merugikan dari pajanan jangka panjang konsumsi kortikosteroid yang pernah dilaporkan mencakup fraktur atau osteoporosis dengan prevalensi 21-30%, hipertensi >30%, gangguan jantung 4%, menyebabkan katarak 1-3%, mual dan muntah 1-5%.⁴ Penelitian lainnya menjelaskan seorang pekerja farmasi yang terlibat pada pembuatan steroid ditemukan memiliki gejala dan gangguan supresi adrenal yang merupakan gangguan hormonal. Pengukuran debu total di lokasi kerja menunjukkan nilai 3.1 mg/m³ dan 12.8 mg/m³ dengan proporsi kortikosteroid dalam debu mencapai 80% b/b.⁵ Upaya pengendalian melalui pengukuran dilakukan oleh industri farmasi untuk mengendalikan pajanan pada pekerja produksi terhadap bahan API yang termasuk kuat (*potent*). API kuat merupakan bahan aktif dengan dosis terapi (*therapeutic dose*) ≤10 mg dengan OEL (*Occupational Exposure Limit*) ≤10 µg/m³ sebagai rata-rata tertimbang waktu selama delapan jam (*TWA/Time Weighted Average 8 jam*) serta dosis karsinogen, mutagen, teratogen atau potensi racun terhadap sistem reproduksi yang rendah.⁶ Pajanan terhadap API di proses produksi akan sangat berbeda dari pemberian obat yang terkendali di bawah pengawasan dokter. Hal ini karena pekerja dalam kondisi sehat sehingga dapat menimbulkan efek farmakologi yang merugikan daripada efek pengobatan.⁷

Industri farmasi telah lama menganut konsep *control banding* dalam penentuan senyawa API ke dalam kelompok bahaya yang sesuai. Umumnya terbagi atas empat atau lima kelompok berdasarkan penilaian toksisitas dan sifat farmakologi untuk menilai potensi bahaya kesehatan kerja.⁸ *Control Banding* juga memungkinkan beberapa API dikelompokkan bersama, dan disesuaikan dengan pengendalian teknik, penanganan, prosedur dan APD (*Alat Pelindung Diri*) yang diperlukan.⁶ Perusahaan PT. XY juga menerapkan *control banding* dalam menentukan senyawa API kuat (*potent*) ke dalam kategori bahaya kesehatan (*Occupational Hazard Category/OHC*), yang merupakan metode untuk pengelolaan risiko selama kegiatan pembuatan obat serta digunakan untuk menetapkan strategi pengendalian potensi pajanan. Pembagian kategori OHC yang diterapkan PT. XY dibagi menjadi lima rentang kategori dari *low potent* (OHC 2) sampai *very high potent* (OHC 6) mengacu pada internal standar perusahaan. Kategori OHC yang berhubungan dengan rentang OEL dibagi menjadi OHC 2 dengan OEL (dalam µg/m³) di atas 100 ($X \geq 100$), OHC 3 ($100 > X \geq 10$), OHC 4 ($10 > X \geq 1$), OHC 5 ($1 > X \geq 0.1$), dan OHC 6 ($0.1 > X$).

Mengacu pada nilai OEL *Prednisolone* berdasarkan basis data (*data base*) toksikologi internal PT. XY sebesar 9 µg/m³, sehingga termasuk kedalam kategori OHC 4. Senyawa dengan kategori ini termasuk senyawa kuat (*potent*) dengan toksisitas tinggi dan berdasarkan penilaian risiko bahan kimia

dapat menyebabkan kerusakan organ jika terpajan secara berulang serta dapat menyebabkan reaksi alergi kulit.⁹ Terdapat penelitian menunjukkan adanya risiko pajanan debu farmasi. Sementara itu masih sangat sedikit penelitian yang dilakukan terhadap risiko pada pekerja di sektor industri farmasi di Indonesia yang dilaporkan. Efek berbahaya yang dihasilkan dari pajanan API memberikan hasil yang secara farmakologis akut, meskipun laporan literatur relatif jarang atau mungkin banyak kasus ringan yang hanya dilaporkan secara internal dan tidak dipublikasikan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui tingkat pajanan pada pekerja di bagian produksi MPF (*Multi Product Facility*) pembuatan tablet obat *Dhasolone 5 mg* di PT. XY serta pengumpulan data pajanan pekerja sebagai karakterisasi dasar untuk program perbaikan. Untuk mengetahui hal ini, dilakukan dengan mengambil sampel personal pada pekerja sebagai kelompok pajanan serupa yang berpotensi terpajan selama proses produksi tablet obat.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen kuantitatif dan merupakan bagian dari perencanaan program perbaikan higiene industri perusahaan PT. XY yang berkelanjutan dimulai 2019 sampai dengan perkiraan 2023. Populasi dalam penelitian ini adalah pekerja produksi MPF pada proses pembuatan tablet obat *Dhasolone 5mg*. Proses produksi sebanyak satu *batch* produk dengan total bahan baku 85,5 kg yang menggunakan *Prednisolone* sebagai API sebanyak 4,75 Kg. Terdapat lima tahapan proses produksi yang dilakukan pengambilan sampel:

1. Penimbangan (*weighing*) – pekerja melakukan proses penimbangan semua bahan baku pembuatan obat baik API maupun bahan tambahan, dan masing-masing bahan baku di masukkan ke dalam kantong plastik terpisah. Proses penimbangan dilakukan di bawah sistem *Laminar Air Flow* (LAF) termasuk melakukan proses pembersihan lokasi kerja setelah dilakukan penimbangan.
2. Pengayakan (*Sieving*) – pekerja menuangkan kantong plastik hasil penimbangan bahan baku secara manual ke mesin pengayak untuk mendapatkan ukuran partikel yang homogen. Hasil ayakan ditampung dan dimasukkan kembali ke dalam kantong plastik.
3. Granulasi (*Granulation*) – pekerja menuangkan semua bahan baku ke dalam wadah penampungan dan secara otomatis di sedot menggunakan pompa ke dalam mesin untuk memperbesar ukuran partikel dan selanjutnya dilakukan proses pencampuran akhir menjadi produk sediaan farmasi.
4. Pencetakan tablet (*Tablet Compression*) – pekerja memasukkan semua bahan baku secara manual melalui corong untuk di cetak menjadi tablet dengan mesin kempa.
5. Pengemasan primer (*Primary packaging*) – sediaan obat yang sudah di cetak dimasukkan melalui corong secara manual ke dalam mesin. Proses pengemasan berjalan otomatis mengemas obat dalam kemasan *blister*.

Pengumpulan data pajanan dilakukan pada kurun waktu Juli – Agustus 2019 dengan melakukan pengukuran konsentrasi debu personal *Prednisolone*. Pengambilan sampel dilakukan oleh laboratorium eksternal. Alat sampling personal memakai IOM5ATM sampler SKC menggunakan PTFE (*Polytetrafluoroethylene*) filter dengan diameter 37 mm, pori 0.8 μm yang terhubung dengan pompa melalui selang dan laju alir diatur 2 L/min. Alat sampling diposisikan berada dalam zona pernafasan pekerja. Lama pengambilan sampel personal disesuaikan dengan lama proses kerja yang dilakukan pada masing-masing tahapan produksi. Hasil sampling dilakukan analisis menggunakan metode yang dikembangkan oleh laboratorium BV-USA (*Bureau Veritas*) sesuai BV LZ SOP-00450 menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dengan detektor Ultra Violet dan batas deteksi alat 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Hasil sampling dikonversi menjadi 8 jam kerja (TWA 8 jam).

Hasil Analisis dilakukan pengolahan data menggunakan perangkat lunak *IHDataAnalyst*® dari EASi (*Exposure Assessment Solutions, Inc*) yang menggunakan pendekatan BDA (*Bayesian*

Decision Analysis) berdasarkan referensi AIHA (*American Industrial Hygiene Association*). BDA menggunakan metode statistik Bayesian untuk mengintegrasikan berbagai informasi pajanan melalui pendekatan induktif dimana keputusan awal (*prior*) dilakukan berdasarkan dugaan penilaian professional dan digabungkan dengan data hasil monitoring yang mengarah kepada kemungkinan pajanan (*likelihood*) untuk menghasilkan keputusan akhir (*posterior*) atau penilaian pajanan terintegrasi. Proses ini berguna sebagai pengambilan keputusan akhir secara professional dari tingkat pajana pada pekerja yang diperkenalkan oleh AIHA.^{10,11} Data hasil analisis laboratorium dibandingkan dengan kategori tingkat pajanan (*exposure rating*) yang mengacu ke AIHA seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Skema Kategori Pajanan berdasarkan AIHA

Kategori Pajanan	Deskripsi	Rekomendasi Penafsiran statistik
0	Pajanan dapat diabaikan hingga tidak ada – pajanan pada pekerja sangat kecil atau tidak ada kontak pajanan inhalasi	95 persentil \leq 1%OEL ($X_{0.95} \leq 0.01 \times \text{OEL}$)
1	Pajanan terkendali dengan sangat baik sekali – pajanan pada pekerja kecil atau tidak ada kontak pajanan inhalasi	1%OEL < 95 persentil \leq 10%OEL ($0.01 \times \text{OEL} < X_{0.95} \leq 0.1 \times \text{OEL}$)
2	Pajanan terkendali dengan baik – pajanan pada pekerja terjadi pada konsentrasi rendah dan sering, serta sangat jarang terjadi pajanan pada konsentrasi tinggi	10 %OEL < 95 persentil \leq 50%OEL ($0.1 \times \text{OEL} < X_{0.95} \leq 0.5 \times \text{OEL}$)
3	Pajanan cukup terkendali – pajanan pada pekerja terjadi pada konsentrasi rendah dan jarang terjadi pajanan pada konsentrasi tinggi	50%OEL < 95 persentil \leq 100%OEL ($0.5 \times \text{OEL} < X_{0.95} \leq \text{OEL}$)
4	Pajanan tidak terkendali dengan baik – pajanan pada pekerja sering terjadi pada konsentrasi yang sangat tinggi	95 persentil > 100%OEL ($X_{0.95} > \text{OEL}$)

Sumber: (Hewet et al., 2006)

Hasil

Tabel 3. Hasil Analisis Laboratorium, n=15

Karyawan	Proses	Lama Kegiatan (menit)	TWA 8 jam ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	APD yang digunakan
A ^(*)	Penimbangan	15	182,81	Masker debu (N95), baju coverall, sarung tangan nitril
B	Penimbangan	5	72,92	
C	Penimbangan	5	75,42	
D ^(*)	Pengayakan	270	38,53	Masker medis, baju coverall, sarung tangan karet
E	Pengayakan	270	4,75	
F	Pengayakan	270	2,77	
G ^(*)	Granulasi	180	22,50	
H1	Granulasi	180	3,19	
H2	Granulasi	180	2,52	
I ^(*)	Cetak Tablet	370	48,02	
J	Cetak Tablet	350	8,17	
K	Cetak Tablet	370	2,10	
L	Pengemasan Primer	420	3,17	
M1	Pengemasan Primer	420	5,05	
M2	Pengemasan Primer	390	7,17	

(*) Pekerja utama yang melakukan proses kegiatan awal

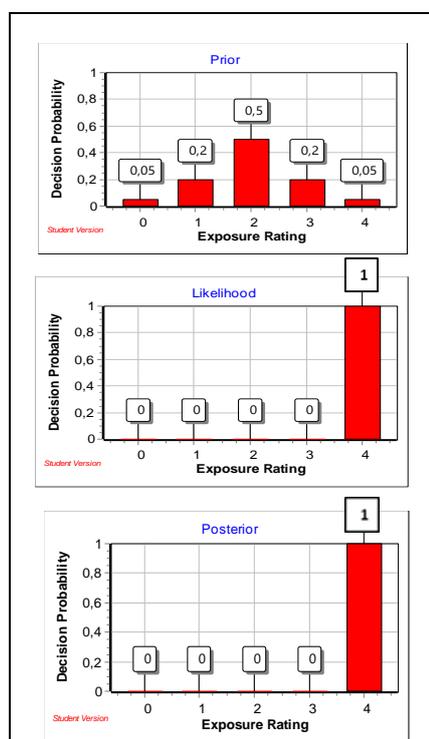
Hasil analisis laboratorium terhadap semua pekerja seperti pada tabel 3 menunjukkan pekerja utama yang melakukan proses kegiatan memiliki pajanan paling tinggi dibandingkan pekerja lainnya yang membantu proses. Besarnya pajanan yang di terima oleh pekerja utama bervariasi mulai yang terendah $22,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pada proses granulasi sampai tertinggi $182,81 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pada pekerja bagian penimbangan. Pekerja pada bagian pengemasan primer, hasil pajanan secara personal memiliki TWA di bawah OEL yang terendah sebesar $3,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan tertinggi $7,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Tabel 4. Distribusi Karakteristik Pekerja yang Terpajan Berdasarkan Proses

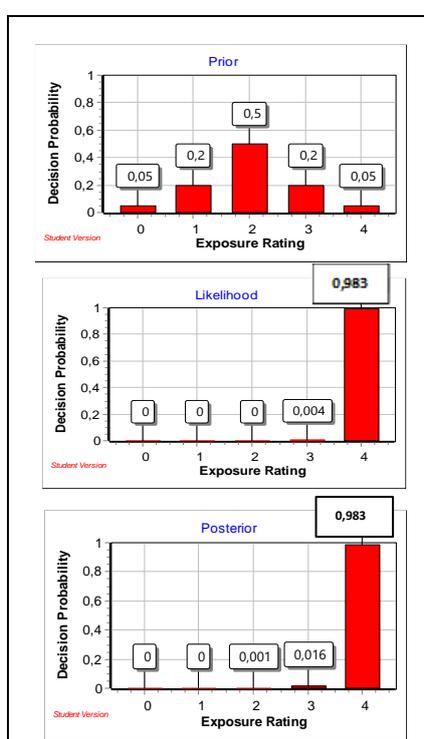
Proses	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	GM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	GSD	Min-Maks ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95 Persentil ($X_{0,95}$)
Penimbangan	75,4	100,00	1,68	72,9 – 183	236
Pengayakan	4,75	7,97	4,02	2,77 – 38,5	78,6
Granulasi	3,19	5,66	3,33	2,52 – 22,5	40,8
Cetak Tablet	8,17	9,37	4,80	2,1 – 48	124
Pengemasan Primer	5,05	4,86	1,51	3,17 – 7,17	9,53

Data pajanan personal pada tabel 3 selanjutnya dilakukan analisis menggunakan perangkat lunak *IHDataAnalyst*®, diperoleh hasil seperti tabel 4 yang merupakan karakteristik pekerja yang terpajan berdasarkan proses. Berdasarkan tabel 4 rata-rata geometric (*Geometric Mean/GM*) dan median pajanan di masing-masing proses yang paling tinggi adalah proses penimbangan sebesar $100 \pm 1,68 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $75,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Proses pengayakan memiliki GM dan median $7,97 \pm 4,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $4,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Proses granulasi memiliki GM dan median sebesar $5,66 \pm 3,33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $3,19 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Proses cetak tablet memiliki nilai GM dan median $9,37 \pm 4,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $8,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Sementara proses pengemasan primer nilai GM dan median $4,86 \pm 1,51 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $5,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

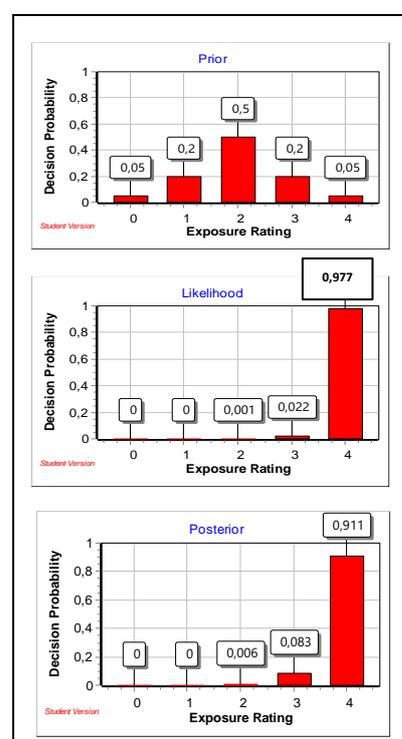
Proses pengambilan keputusan akhir merupakan hasil penilaian pajanan yang terintegrasi sebagai suatu bagan *Posterior* berdasarkan kategori tingkat pajanan AIHA (tabel 2) seperti pada gambar 1 sampai dengan 5 untuk masing-masing lokasi.



Gambar 1. Bagan pengambilan keputusan BDA pada proses penimbangan



Gambar 2. Bagan pengambilan keputusan BDA pada proses pengayakan

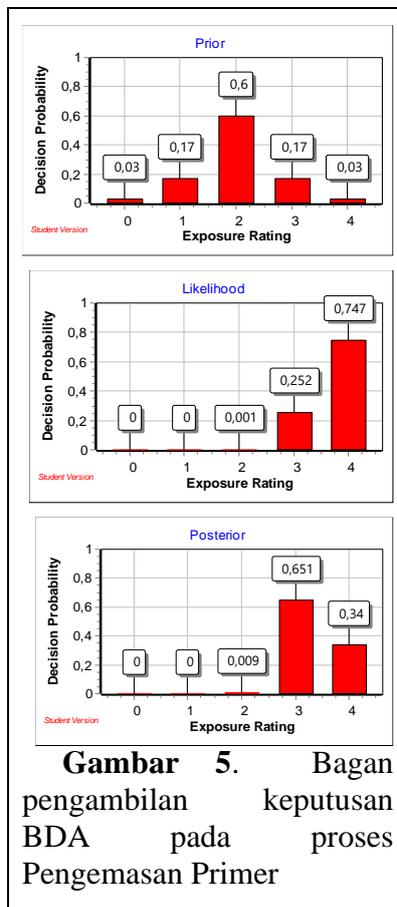
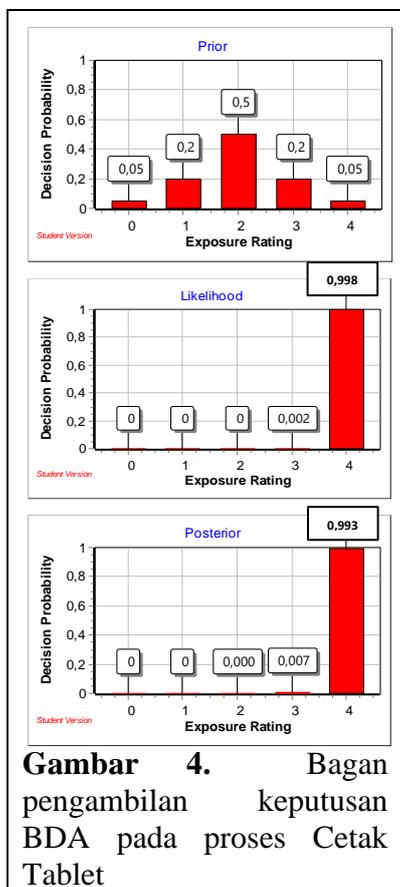


Gambar 3. Bagan pengambilan keputusan BDA pada proses Granulasi

Berdasarkan gambar 1, bagan posterior profil tingkat pajanan pada pekerja di lokasi proses penimbangan berada di kategori pajanan tingkat 4 dengan nilai probabilitas 1 (100%) dimana pengendalian yang ada yaitu sistem LAF tidak efektif mencegah pajanan ke pekerja. Untuk gambar 2 bagan posterior profil tingkat pajanan pada pekerja di lokasi proses pengayakan mayoritas berada pada tingkat pajanan 4 dengan nilai probabilitas 0,983 (98,3%). Tingkat pajanan untuk lokasi granulasi seperti pada gambar 3 bagan posterior juga mayoritas berada pada kategori pajanan 4 dengan nilai 0,911 (91,1%).

Berdasarkan gambar 4 untuk lokasi cetak tablet, profil pajanan pada pekerja yang berada di ruangan tersebut berada pada kategori pajanan tingkat 4 bagan posterior dengan probabilitas sebesar

0,993 (99,3%). Proses di lokasi pengemasan primer produk jadi pada gambar 5 memiliki tingkat pajanan 3 bagan posterior sebesar 0,651 (65,1 %).



Pembahasan

1. Analisis Tingkat Pajanan Personal *Prednisolone* pada Pekerja

Hasil pajanan *Prednisolone* yang diterima pekerja kurang dari 8 jam, sehingga hasil analisis laboratorium dilakukan konversi 8 jam untuk mendapatkan nilai TWA pada masing-masing pekerja seperti tabel 3. Berdasarkan hasil analisis laboratorium, pajanan debu personal *Prednisolone* yang diterima pekerja selama 8 jam bervariasi menurut ruangan masing-masing tahapan proses. Pada bagian produksi pembuatan tablet MPF paling tinggi di terima oleh pekerja di bagian proses penimbangan yaitu pada pekerja utama (A*) sebesar $182,81 \mu\text{g}/\text{m}^3$, sementara pekerja yang membantu proses penimbangan (B dan C) masing-masing sebesar $72,92 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $75,42 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Lama penimbangan maksimal 15 menit dimana proses ini termasuk kegiatan pembersihan akhir lokasi setelah proses penimbangan untuk menghindari kontaminasi. Proses penimbangan bahan baku pembuatan obat dilakukan di ruang penimbangan yang dilengkapi sistem aliran udara laminar (*Laminar Air Flow/LAF*) sebagai bagian pengendalian teknis yang sudah tersedia, dan proses penimbangan dilakukan dengan mengambil bahan baku dalam bentuk serbuk menggunakan sendok sekop lalu dimasukkan ke dalam wadah plastik sesuai formulasi. Pekerja menggunakan alat pelindung diri (APD) standar yang dipersyaratkan dalam proses pembuatan obat yaitu memakai masker medis, baju *coverall*, dan sarung tangan karet pada semua tahapan proses.

Pekerja utama di bagian pengayakan (D*) juga beresiko terpajan API saat melakukan proses pengayakan sebesar $38,53 \mu\text{g}/\text{m}^3$, sementara pekerja E dan F yang membantu pekerja utama dalam proses pengayakan dan pengambilan sampel untuk uji kualitas memiliki tingkat pajanan yang lebih rendah sebesar masing-masing $4,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $2,77 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Besarnya pajanan yang diterima pekerja utama (D*) disebabkan karena proses pengayakan dilakukan secara manual dengan menuangkan bahan baku API menggunakan sendok sekop ke dalam corong mesin. Pekerja lainnya yang membantu dan melakukan proses pengambilan sampel uji kualitas tidak secara signifikan terpajan. Proses pengayakan dilakukan tidak di ruangan yang dilengkapi dengan sistem penghisap debu local, sehingga saat menuangkan bahan baku ke dalam corong mesin pengayak sangat berpotensi menimbulkan debu. Ruang dilengkapi dengan AHU (*Air Handling Unit*). Hasil proses pengayakan selanjutnya ditampung dalam wadah kantong plastik dan di masukkan ke dalam drum plastic.

Tahapan selanjutnya bahan baku dilakukan proses granulasi dan pencampuran akhir secara paralel untuk mendapatkan sediaan farmasi yang homogen. Proses granulasi dilakukan dengan sistem tertutup dimana bahan baku di hisap menggunakan mesin penghisap ke dalam mesin granulasi. Selanjutnya dilakukan proses pencampuran akhir. Pekerja utama (G*) yang terlibat dalam proses granulasi dan pencampuran akhir memiliki pajanan personal yang lebih tinggi sebesar $22,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dibandingkan rekan kerja lainnya yang membantu proses granulasi dan pencampuran serta melakukan pengambilan sampel uji kualitas sebesar $3,19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $2,52 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Besarnya pajanan yang diterima pekerja utama disebabkan karena bahan produk sediaan farmasi dilakukan proses penuangan secara manual dari dalam wadah drum plastik ke dalam tangki pencampuran. Mesin pencampuran sudah dilengkapi sistem penghisap debu. Setelah proses pencampuran, produk sediaan farmasi dimasukkan kedalam wadah plastik di dalam drum untuk di cetak menjadi tablet obat.

Proses pencetakan tablet obat dilakukan oleh satu orang pekerja utama (I*) yang melakukan pengambilan bahan sediaan farmasi yang sudah homogen dari dalam wadah drum ke wadah plastik untuk di tuangkan ke dalam corong mesin cetak tablet sebagai proses persiapan. Pekerja yang melakukan proses persiapan pencetakan (pekerja I*) memiliki pajanan personal yang lebih tinggi sebesar $48,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ karena melakukan proses awal secara manual pada tahap persiapan. Sementara pekerja cetak tablet lainnya (J dan K) hanya melanjutkan proses pencetakan termasuk pengambilan sampel uji kualitas, memiliki tingkat pajanan yang lebih rendah sebesar $8,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $2,10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Produk jadi berupa tablet hasil cetakan di tampung dalam wadah untuk proses pengemasan ke dalam wadah *blister*.

Proses pengemasan tablet obat ke dalam kemasan *blister* termasuk dalam proses pengemasan primer. Pada tahapan ini tablet obat dalam bentuk curah dilakukan proses penuangan menggunakan sendok sekop ke dalam corong mesin pengemas dengan sistem kempa. Mesin kempa tablet akan secara otomatis mengemas tablet Prednisolone ke dalam wadah blister. Operator yang bertugas memastikan pengisian tablet selalu diisi ke dalam mesin. Pada tahapan ini pajanan personal yang diterima pekerja (L, M1, M2) sebesar $3,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $5,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$, dan $7,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Secara hasil nilai pajanan ketiganya berada di bawah nilai OEL. Hal ini dikarenakan potensi risiko pajanan debu pada produk tablet sudah minimal, karena API *Prednisolone* sudah berada dalam bentuk sediaan produk jadi berupa tablet obat *Dhasolone 5 mg*.

2. Profil Tingkat Pajananan Berdasarkan Lokasi Proses

Hasil pajanan personal yang diterima masing-masing pekerja di setiap tahapan proses kegiatan, selanjutnya dilakukan pengolahan data menggunakan perangkat lunak *IHDataAnalyst*®, seperti pada tabel 4. Nilai GM dan median di lokasi proses penimbangan sangat tinggi sebesar $100 \pm 1,68 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dibandingkan proses lainnya. Tingginya pajanan personal yang diterima pekerja

pada lokasi penimbangan disebabkan karena aktivitas penimbangan dilakukan secara manual menggunakan sendok sekop untuk mengambil API sesuai dengan formulasi. Nilai ini berkorelasi dengan pengamatan yang dilakukan, dimana terlihat emisi debu saat penimbangan serta adanya debu yang jatuh di sekitar alat timbangan. Hal ini yang menyebabkan tingkat pajanan pekerja di lokasi penimbangan menjadi tinggi. Walaupun aktivitas tersebut dilakukan di ruangan khusus penimbangan yang tersedia sistem LAF, dimana aliran udara laminar yang bersih dihembuskan dari langit-langit secara vertikal dan dihisap pada bagian bawah LAF secara horizontal. ACGIH 2020 menjelaskan bahwa sistem aliran laminar secara vertikal dan horizontal tidak memberikan perlindungan apapun pada operator, karena berpotensi serbuk bahan baku API tertiuap oleh operator. Proses pengayakan memiliki nilai GM dan median $7,97 \pm 4,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $4,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Proses ini juga dilakukan secara manual oleh operator dengan menuangkan API yang sudah ditimbang dan bahan tambahan lainnya ke dalam corong mesin berbentuk kerucut dilengkapi dengan saringan. Proses pengayakan dilakukan menggunakan mesin yang bekerja secara mekanik (vibrasi dan guncangan), sehingga berpotensi menimbulkan debu yang terbang dan terhirup pekerja. Proses pengayakan tidak dilengkapi dengan sistem ventilasi pembuangan local, dan hanya mengandalkan sistem AHU ruangan. Hasil ayakan ditampung pada bagian bawah menggunakan kantong plastik yang dimasukkan ke dalam drum plastik untuk di lakukan proses granulasi dan pencampuran akhir.

Proses granulasi dilakukan dengan alat penghisap ke dalam tangki, dan di transfer ke tangki pencampuran akhir. Produk hasil pencampuran akhir pertama ditampung dalam kantong plastik dan dilakukan proses penimbangan untuk menghitung produk yang hilang karena proses. Proses pencampuran berikutnya dilakukan secara manual dengan menuangkan produk ke dalam tangki pencampuran. Rangkaian proses ini di ukur pajanan personalnya, dan diperoleh nilai GM dan median $5,66 \pm 3,33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $3,19 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Pencetakan tablet dilakukan menggunakan mesin kempa. Aktivitas manual masih dilakukan oleh operator dengan menuangkan produk sediaan farmasi hasil pencampuran akhir ke dalam kantong plastik 15-20 kg, dan di masukkan ke dalam corong mesin. Aktivitas manual ini menyebabkan pajanan pekerja tinggi dengan nilai GM dan median $9,37 \pm 4,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Tablet obat hasil cetak masuk ke tahapan pengemasan primer menggunakan blister. Proses ini dilakukan dengan menuangkan tablet obat ke dalam corong mesin menggunakan sendok sekop. Secara umum pajanan pekerja pada proses ini relative rendah dengan nilai GM dan median $4,86 \pm 1,51 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dan $5,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Walaupun pajanan pada proses pengemasan rendah, tetapi potensi risiko tetap ada yang berasal dari tablet curah, dimana kemungkinan debu obat yang mudah terhirup terlepas ke udara yang secara aerodinamis lebih besar dari $30 \mu\text{m}$.¹²

3. Penerapan Prediksi Pemodelan Pajanan dalam Pengambilan Keputusan Profesional

Prediksi pemodelan pajanan dilakukan menggunakan perangkat lunak *IHDataAnalyst*® memakai pendekatan BDA (*Bayesian Decision Analysis*) untuk menentukan apakah profil pajanan untuk kelompok pajanan serupa dapat dikelompokkan sebagai kategori 0, 1, 2, 3, atau 4 seperti pada tabel 2. Pendekatan metode pengambilan keputusan BDA berdasarkan tiga bagan keputusan, yaitu bagan keputusan *Prior* yang merupakan penilaian kualitatif atau keputusan awal berdasarkan pengamatan maupun penilaian risiko, bagan keputusan *Likelihood* yang merupakan data hasil pengukuran aktual, dan bagan keputusan *Posterior* yang merupakan penilaian pajanan yang terintegrasi berdasarkan probabilitas gabungan.¹³ Berdasarkan tabel 4, nilai 95 persentil ($X_{0,95}$) pada proses penimbangan, pengayakan, granulasi dan pencampuran akhir, serta pencetakan tablet semuanya berada diatas nilai OEL ($X_{0,95} > 100\% \text{OEL}$). Sehingga bisa dikatakan bahwa pajanan di lokasi ini belum sepenuhnya terkendali dengan baik, dan berdasarkan kategori pajanan AIHA masuk kategori 4. Proses pengambilan keputusan ini diperkuat dengan gambar 1 sampai gambar 4 dimana

berdasarkan bagan keputusan *Prior* melalui pengamatan dan pertimbangan peneliti di masing-masing lokasi serta mempertimbangkan standar yang diatur berdasarkan ketentuan untuk industri farmasi sesuai CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik). Peneliti berasumsi diawal bahwa kemungkinan tingkat pajanan terkendali dengan baik (kategori 2) dengan tingkat kepastian sedang sebesar 0,5 (50 %). Akan tetapi berdasarkan hasil pengukuran pajanan personal pekerja yang di gambarkan pada bagan *Likelihood*, dimana tingkat pajanannya berada di kategori 4. Sehingga berdasarkan keputusan akhir pada bagan *Posterior* yang merupakan hasil perhitungan yang menggabungkan fungsi antara *Prior* dan *Likelihood* sebagai bagian keputusan probabilitas akhir, proses penimbangan, pengayakan, granulasi, dan cetak tablet secara mayoritas memiliki tingkat pajanan 4. Nilai probabilitas proses penimbangan sebesar 1 (100%), proses pengayakan 0,983 (98,3%), proses granulasi 0,911 (91,1%), dan proses cetak tablet 0,993 (99,3%). Sehingga pada keempat tahapan proses ini terjadi pajanan yang sangat tinggi pada pekerja.

Sementara untuk proses pengemasan primer hasil pajanan personal dibawah OEL, akan tetapi nilai $X_{0,95}$ berada sedikit diatas OEL sebesar 9,53. Hal ini menyebabkan ketidakpastian apakah profil pajanan berada pada kategori 4 (pajanan tidak terkendali dengan baik) atau kategori 3 (pajanan cukup terkendali). Berdasarkan gambar 5 pada bagan keputusan *Prior* ini peneliti mempertimbangkan berada pada tingkat pajanan 2 (pajanan masih terkendali dengan baik) dengan tingkat kepastian tinggi sebesar 0,6 (60%). Keputusan *Prior* berdasarkan pertimbangan peneliti bahwa debu API yang dihasilkan cukup rendah karena sudah berbentuk produk tablet dan proses dilakukan dalam mesin yang dilengkapi penutup dengan sistem penghisap debu lokal. Walaupun demikian proses manual masih dilakukan saat menuangkan tablet ke dalam corong mesin kemas. Sehingga berdasarkan bagan *Posterior*, penilaian tingkat pajanan di lokasi proses pengemasan primer sebesar 0,651 (65,1%) berada pada tingkat 3 (pajanan masih cukup terkendali) serta 0,34 (34%) terdapat kemungkinan potensi pajanan yang diterima pekerja berada pada tingkat 4 (pajanan tidak terkendali dengan baik) dan hanya 0,009 (0,9%) kemungkinannya pajanan tingkat 2 (pajanan terkendali dengan baik). Keputusan ini memberikan keyakinan bahwa kemungkinan diawal jika pajanan pada proses pengemasan primer berada pada tingkat yang terkendali dengan baik hanya memiliki kemungkinan 0,9%, dan keputusan akhir pada proses pengemasan primer berada di tingkat pajanan yang cukup terkendali sebesar 65,1 %.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat risiko pajanan yang cukup tinggi pada pekerja di proses pembuatan tablet obat yang menggunakan senyawa API *Prednisolone* dan merupakan senyawa kuat (*Potent*) karena termasuk OHC 4. Hal menjelaskan bahwa di industri farmasi dengan beberapa proses yang masih dilakukan secara manual dalam sistem terbuka, menjadi penyebab terjadinya pajanan debu pada operator.² Oleh karena itu perlu dilakukan perbaikan melalui hirarki pengendalian, seperti rekayasa pengendalian teknis, peninjauan ulang terhadap pemakaian APD, komunikasi bahaya, dan metode kerja yang digunakan terutama saat menangani API yang termasuk senyawa kuat.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa pekerja di proses pembuatan tablet obat yang menggunakan API *Prednisolone* yang termasuk kategori OHC 4 beresiko terpajan debu obat selama melakukan proses produksi. Penyebabnya karena masih adanya tahapan proses yang dilakukan secara manual dalam sistem terbuka dan efektifitas pengendalian teknis yang belum memadai. Termasuk pada proses penimbangan, pengayakan, granulasi dan pencampuran akhir serta pencetakan tablet. Data pengambilan keputusan menunjukkan kemungkinan tingkat pajanan berada pada kategori pajanan 4 dengan nilai kemungkinan berada pada 91,1 % sampai 100 %. Pemakaian APD juga harus

menjadi bahan evaluasi karena penggunaannya tidak dibedakan berdasarkan risiko proses dan bahan baku API yang digunakan. Kesimpulan ini mengacu untuk kondisi di masing-masing proses berikut:

1. Proses penimbangan memiliki tingkat pajanan yang paling tinggi dengan probabilitas pajanan 100% berada pada kategori 4. Sehingga perlu dipertimbangkan perbaikan dengan segera.
2. Perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut terhadap penggunaan sistem LAF untuk penimbangan API yang termasuk kuat (*potent*).
3. Proses pengayakan, granulasi, dan cetak tablet memiliki tingkat pajanan kategori 4 dengan probabilitas 98,3%, 91,1% dan 99,3%. Sehingga perlu dilakukan perbaikan secara teknis maupun metode kerja.
4. Kontrol pengendalian sementara (*interim control*) harus segera dilakukan untuk mencegah pajanan personal dengan melakukan evaluasi perbaikan terhadap APD.
5. Metode pengambilan keputusan secara professional menggunakan pendekatan *Bayesian Decision Analysis* (BDA) memberikan kemudahan dalam menentukan probabilitas pajanan personal serta memberikan informasi pemodelan secara lebih objektif. Proses pengambilan keputusan dapat dilakukan dengan kepastian yang lebih besar serta meningkatkan efisiensi, akurasi dan validasi terhadap penilaian professional yang diambil.¹⁴

Saran

Perlu segera melakukan perbaikan terhadap kondisi pajanan sesuai dengan hirarki pengendalian, seperti pengendalian teknis penggunaan sistem ventilasi pembuangan lokal (*local exhaust ventilation/LEV*), pengendalian administrasi melalui komunikasi bahaya, evaluasi praktik kerja maupun pengendalian dengan APD melalui RPP (*Respiratory Protection Program*).

Daftar Pustaka

1. World Health Organization, "Definition of Active Pharmaceutical Ingredient," *World Heal. Organ.*, no. July, pp. 1–4, 2011, [Online]. Available: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/DefinitionAPI-QAS11-426Rev1-08082011.pdf.
2. C. Champmartin and F. Clerc, "Inhalable dust measurements as a first approach to assessing occupational exposure in the pharmaceutical industry," *J. Occup. Environ. Hyg.*, vol. 11, no. 2, pp. 85–92, 2014, doi: 10.1080/15459624.2013.843781.
3. T. Bashar, M. N. H. Apu, M. S. Mostaid, M. S. Islam, and A. Hasnat, "Pharmacokinetics and bioavailability study of a prednisolone tablet as a single oral dose in bangladeshi healthy volunteers," *Dose-Response*, vol. 16, no. 3, pp. 1–6, 2018, doi: 10.1177/1559325818783932.
4. J. B. Rice, A. G. White, L. M. Scarpati, G. Wan, and W. W. Nelson, "Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review," *Clin. Ther.*, vol. 39, no. 11, pp. 2216–2229, 2017, doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011.
5. R. J. L. Heron and F. C. Pickering, "Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs)," *Occup. Med. (Chic. Ill.)*, vol. 53, no. 6, pp. 357–362, 2003, doi: 10.1093/occmed/kqg115.
6. M. J. Faber, G. Galati, and J. S. Dinyer, "Handling of highly potent pharmaceutical compounds: Effective strategies for contract manufacturing organizations," *Chim. Oggi/Chemistry Today*, vol. 32, no. 3, pp. 34–38, 2014.
7. E. V. Sargent and G. D. Kirk, "Establishing Airborne Exposure Control Limits in the Pharmaceutical Industry," *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, vol. 49, no. 6, pp. 309–313, 1988, doi: 10.1080/15298668891379792.

8. B. D. Naumann and D. Ph, "Control Banding In The Pharmaceutical Industry Bruce D. Naumann., DABT Merck & Co., Inc.," pp. 190–200, 2006, [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Control-Banding-in-the-Pharmaceutical-Industry-Naumann/275418b096ae14c701d7a451c82495473383df8d>.
9. B. D. Naumann, E. V. Sargent, B. S. Starkman, W. J. Fraser, G. T. Becker, and G. D. Kirk, "Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients," *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, vol. 57, no. 1, pp. 33–42, 1996, doi: 10.1080/15428119691015197.
10. P. Logan, G. Ramachandran, J. Mulhausen, and P. Hewett, "Occupational exposure decisions: Can limited data interpretation training help improve accuracy?," *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 53, no. 4, pp. 311–324, 2009, doi: 10.1093/annhyg/mep011.
11. C. Torres, R. Jones, F. Boelter, J. Poole, L. Dell, and P. Harper, "A model to systematically employ professional judgment in the Bayesian decision analysis for a semiconductor industry exposure assessment," *J. Occup. Environ. Hyg.*, vol. 11, no. 6, pp. 343–353, 2014, doi: 10.1080/15459624.2013.866713.
12. K. W. Fent and S. Durgam, "Exposures to pharmaceutical dust at a mail order pharmacy," *J. Occup. Environ. Hyg.*, vol. 9, no. 9, 2012, doi: 10.1080/15459624.2012.700203.
13. M. Vadali, G. Ramachandran, and J. Mulhausen, "Exposure modeling in occupational hygiene decision making," *J. Occup. Environ. Hyg.*, vol. 6, no. 6, pp. 353–362, 2009, doi: 10.1080/15459620902855161.
14. P. Hewett, P. Logan, J. Mulhausen, G. Ramachandran, and S. Banerjee, "Rating exposure control using Bayesian decision analysis," *J. Occup. Environ. Hyg.*, vol. 3, no. 9, pp. 568–581, 2006, doi: 10.1080/15459620600914641.