

FARMAKOLOGI: OBAT PADA SALURAN CERNA



Penulis:

Yulianita Pratiwi Indah Lestari, Suci Rahmawati,
Christin Rony Nayoan, Nur Mahdi, Mevy Trisna,
Budi Setiawan, Nur Saadah Daud, Musdalipah,
Muh. Azdar Setiawan, Camelia Dwi Putri Masrijal,
Rose Intan Perma Sari, Mia Arifka

FARMAKOLOGI: OBAT PADA SALURAN CERNA

Yulianita Pratiwi Indah Lestari

Suci Rahmawati

Christin Rony Nayoan

Nur Mahdi

Mevy Trisna

Budi Setiawan

Nur Saadah Daud

Musdalipah

Muh. Azdar Setiawan

Camelia Dwi Putri Masrijal

Rose Intan Perma Sari

Mia Arifka



PT. GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

FARMAKOLOGI:

OBAT PADA SALURAN CERNA

Penulis :

Yulianita Pratiwi Indah Lestari
Suci Rahmawati
Christin Rony Nayoan
Nur Mahdi
Mevy Trisna
Budi Setiawan
Nur Saadah Daud
Musdalipah
Muh. Azdar Setiawan
Camelia Dwi Putri Masrijal
Rose Intan Perma Sari
Mia Arifka

ISBN : 978-623-198-123-3

Editor : Apt. Wafi Nisrin Ramadhani, S.Farm
Salsabila Syafni Aulia, Amd.Kes
Penyunting : Salsabila Syafna Aulia, S.Ked
Desain Sampul dan Tata Letak : Handri Maika Saputra, S.ST

Penerbit : PT. GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Pasir Sebelah No. 30 RT 002 RW 001
Kelurahan Pasie Nan Tigo Kecamatan Koto Tengah
Padang Sumatera Barat
Website : www.globaleksekutifteknologi.co.id
Email : globaleksekutifteknologi@gmail.com

Cetakan pertama, Maret 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat ALLAH SWT, berkat rahmat dan petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan buku yang berjudul Farmakologi: Obat Pada Saluran Cerna.

Buku ini membahas tentang pengertian obat pada saluran cerna, anti ulserasi, anti refluks, antasida, anti emetika, anti spasmodik, obat diare, obat pencahar, pengikat asam empedu, pengikat asam empedu, anti hemoroid, anti hemoroid, dan obat yang mempengaruhi komposisi dan aliran empedu.

Buku ini diharapkan dapat membantu pembaca memahami Farmakologi: Obat Pada Saluran Cerna sehingga mereka dapat mengaplikasikan ilmunya baik dibidang pendidikan maupun dalam penerapan. Semoga buku ini dapat memberikan sumbangsih bagi kepastakaan di Indonesia dan bermanfaat bagi kita semua.

Penulis, Maret 2023

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
BAB I PENGERTIAN OBAT PADA SALURAN CERNA	
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Sistem Pencernaan	3
1.3 Fungsi Sistem Pencernaan	6
1.4 Obat pada Saluran Cerna.....	8
Daftar Pustaka.....	9
BAB II ANTI ULSERASI	
2.1 Pendahuluan.....	11
2.2 Patologi Ulkus.....	12
2.3. Penetral Asam (acid neutralization).....	14
2.4. Penekan Asam Lambung (Acid Suppression)	14
2.5. Pelindung Mukosa.....	18
2.6 Anti Helicobacter pylori.....	20
Daftar Pustaka.....	22
BAB III ANTI REFLUKS	
3.1 Pendahuluan.....	25
3.2 H2 Reseptor Antagonis.....	26
3.3 Proton Pump Inhibitor.....	29
3.4 Prokinetik.....	33
Daftar Pustaka.....	35
BAB IV ANTASIDA	
4.1 Pendahuluan.....	37
4.2 Pengertian	37
4.3 Penggolongan Antasida.....	38
4.4 Farmakokinetika	38
4.5 Farmakodinamik.....	39
4.6 Efek Samping.....	43
4.7 Aluminium Dan Magnesium.....	44
4.8 Natrium Bikarbonat.....	49
4.9 Bismuth Dan Kalsium	50
Daftar Pustaka.....	54
BAB V ANTI EMETIKA	
5.1. Epidemiologi Mual dan Muntah.....	55
5.2. Patofisiologi.....	56

5.3. Obat antiemetik.....	57
5.4. Pengobatan komplementer dan alternatif.....	62
5.5 Pemilihan Obat untuk Perawatan.....	63
Daftar Pustaka.....	65
BAB VI ANTI SPASMODIK	
6.1. Pengertian Anti Spasmodik.....	67
6.2. Patofisiologi.....	68
6.3. Bukti Klinis Untuk Anti Spasmodik.....	69
6.4. Obat Anti Spasmodik.....	71
6.5. Kesimpulan.....	79
Daftar Pustaka.....	80
BAB VII OBAT DIARE	
7.1 Pendahuluan.....	83
7.2 Pengertian Diare.....	84
7.3 Etiologi Diare.....	85
7.4 Manifestasi Klinis.....	87
7.5 Pendekatan Umum Terapi Diare.....	88
7.6 Obat Anti Diare.....	91
Daftar Pustaka.....	108
BAB VIII OBAT PENCAHAR	
8.1 Pendahuluan.....	111
8.2 Jenis Obat Pencahar.....	112
8.3 Terapi Farmakologi obat Pencahar.....	116
8.4 Terapi Pencahar bagi Wanita Hamil.....	117
8.5 Efek Samping obat pencahar.....	118
8.6 Contoh Sediaan Obat Pencahar.....	118
Daftar Pustaka.....	122
BAB IX PENGIKAT ASAM EMPEDU	
9.1 Pendahuluan.....	123
9.2 Bagian-bagian Kantong Empedu.....	124
9.3 Proses Pembentukan Cairan Empedu.....	125
9.4 Fungsi Cairan Empedu.....	126
9.5 Bile acid sequestrant.....	129
9.6 Efek Samping dan Bahaya Bile Acid Sequestrant.....	130
9.7 Jenis-jenis obat yang termasuk dalam golongan bile acid sequestrant.....	131

Daftar Pustaka.....	133
BAB X PENGGANTI ENZIM PANKREAS	
10.1 Anatomi Pankreas.....	135
10.2 Fisiologi Pankreas	138
10.3 Enzim Pankreas	141
10.4 Enzim Pankreas Pada Pankreatitis Akut.....	146
10.5 Pengganti Enzim Pankreas.....	149
Daftar Pustaka.....	152
BAB XI ANTI HEMOROID	
11.1 Pendahuluan	153
11.2 Anatomi Rektum	154
11.3 Hemoroid.....	154
11.4 Faktor Penyebab	156
11.5 Diagnosis.....	157
11.6 Antihemoroid	158
Daftar Pustaka.....	166
BAB XII OBAT YANG MEMPENGARUHI KOMPOSISI DAN ALIRAN EMPEDU	
12.1. Pendahuluan	169
12.2. Etiologi.....	169
12.3. Epidemiologi	170
12.4. Patofisiologi	171
12.5. Gejala	172
12.6. Penatalaksanaan Terapi	173
Daftar Pustaka.....	176
BIODATA PENULIS	

BAB I

PENGERTIAN OBAT PADA SALURAN CERNA

Oleh Yulianita Pratiwi Indah Lestari

1.1 Pendahuluan

Sistem pencernaan harus terlebih dahulu mencerna makanan yang kita konsumsi sebelum dapat diserap dan digunakan oleh tubuh kita (Purnomo, *et al.*, 2009). Makanan diubah selama pencernaan dari ukuran besar ke ukuran lebih kecil dan lebih halus serta dari komponen makanan yang rumit ke sederhana oleh aktivitas enzim dan organ pencernaan (Mastiyah, 2021).

Pencernaan kimiawi dan mekanis adalah dua bentuk proses pencernaan makanan. Berbeda dengan pencernaan kimia yang menggunakan kelenjar pencernaan, pencernaan mekanik menggunakan organ pencernaan. Makanan dicerna melalui sistem pencernaan, yang dimulai di mulut dan berjalan melalui kerongkongan, lambung, usus kecil, dan usus besar (Purnomo, *et al.*, 2009).

Air, mineral, nutrisi, dan vitamin semuanya diserap oleh tubuh melalui saluran pencernaan, yang kemudian dipecah menjadi partikel yang lebih kecil yang kemudian diteruskan ke dalam darah untuk digunakan atau disimpan oleh sel (Apriyanti, *et al.*, 2021). Mulut, faring, esophagus, ventrikulus, tekak, kerongkongan, lambung, usus halus dan usus besar membentuk saluran pencernaan (Pearce, 2002). Manusia memiliki dua

Yulianita Pratiwi Indah Lestari 1

saluran pencernaan yaitu sistem pencernaan bagian atas dan saluran pencernaan bagian bawah (Hadi, 2013).

Empat lapisan dapat dilihat pada dinding saluran cerna di bawah mikroskop atau melalui histologi, penjelasannya adalah sebagai berikut:

1. Lamina propria, tunika muskularis mukosa, dan lapisan epitel yang membatasi lumen saluran pencernaan, yang memisahkan mukosa dari submukosa, membentuk **tunika mukosa**. Menurut fungsinya yang khusus, morfologi epitel dari berbagai segmen saluran pencernaan berbeda-beda. Secara umum, sel epitel memiliki banyak fungsi, termasuk memproduksi enzim, menyerap (bertukar air, elektrolit, dan nutrisi), dan bertindak sebagai penghalang sel imun yang padat. Ujung saraf aferen dan eferen, saluran limfatik, dan pembuluh darah ditemukan di lamina propria, lapisan yang terletak di bawah lapisan epitel.
2. Pembuluh darah dan getah bening, serta jaringan ikat elastis, membentuk **lapisan submukosa**. Selain itu, pleksus saraf Meissner, yang berfungsi untuk menginervasi lapisan epitel dan mukularis mukosa, terletak di lapisan ini..
3. Otot polos sirkular dan longitudinal membentuk **tunika muskularis**. Kumpulan sel ganglion yang dikenal sebagai pleksus Auerbach terletak di usus kecil antara lapisan otot sirkular dan longitudinal.
4. Jaringan ikat terluar yang menghasilkan cairan serosa disebut **tunika serosa**. Tergantung pada bagaimana fuungsinya dalam proses pencernaan, seperti motilitas, sekresi, digesti, atau absorpsi, masing-masing segmen dalam saluran pencernaan memiliki karakteristik histologisnya sendiri (Juffrie, *et al.*, 2018).

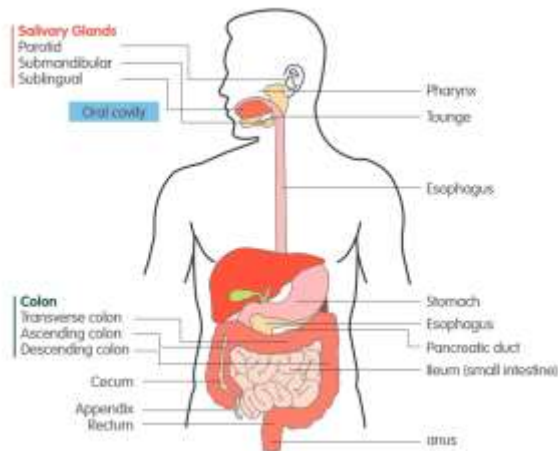
1.2 Sistem Pencernaan

Sistem pencernaan manusia adalah mekanisme tubuh yang menerima makanan dari luar dan memecahnya di dalam organ pencernaan. Penerimaan makanan dari luar memulai proses ini, yang kemudian diikuti dengan pencernaan, penyerapan zat yang bisa diserap, dan pembuangan sisa pencernaan. Manusia memiliki sistem pencernaan yang dimulai dari mulut dan berakhir di usus untuk memecah makanan. Setelah pencernaan, penemuan diserap, dan sisa makanan dihilangkan dengan menggunakan sistem ekskresi khusus (Agustini, 2019).

Sistem pencernaan adalah sekelompok organ fungsional dalam tubuh yang mengubah makanan dari mulut hingga anus menjadi energi yang dibutuhkan tubuh. Mulut, kerongkongan, lambung, usus kecil, usus besar, dan anus membentuk sistem pencernaan. Pekerjaan utama sistem pencernaan tubuh adalah mencerna nutrisi. Meski demikian, fakta bahwa sistem pencernaan manusia mengandung banyak nutrisi tidak berarti selalu aman. Sebuah pintu atau pintu masuk yang memungkinkan masuknya zat asing tanpa batas dapat mengakibatkan berbagai penyakit pencernaan atau penyakit yang mengganggu atau membahayakan pasien, mengganggu kerja sistem lain (Anjarwati, *et al.*, 2022).

Sistem pencernaan, juga dikenal sebagai sistem gastrointestinal, adalah sistem organ pada manusia yang menerima makanan, memecahnya menjadi nutrisi dan energi, menyerap nutrisi tersebut ke dalam aliran darah, dan mengeluarkan komponen makanan yang tidak dapat dipecah dari tubuh, yang merupakan limbah atau produk samping dari proses ini (Ernawati, *et al.*, 2022). Secara umum, sistem pencernaan terdiri dari saluran-saluran yang berkesinambungan dan berhubungan satu sama lain, seperti lambung, usus besar dan kecil, dan anus, serta

organ-organ pendukung seperti pankreas, hati, dan kelenjar empedu (Juffrie, *et al.*, 2018).



Gambar 1. Sistem Pencernaan pada Manusia
(Juffrie, *et al.*, 2018)

Struktur anatomi sistem pencernaan umumnya sebagai berikut (Tresnaasih, 2020):

a. Mulut

Saat makanan masuk ke mulut, proses pencernaan dimulai. Gigi, lidah, dan kelenjar ludah (air liur) adalah komponen mulut yang membantu pencernaan. Makanan dicerna secara mekanis dan kimiawi di dalam mulut.

b. Kerongkongan (Esofagus)

Kerongkongan adalah saluran yang menghubungkan rongga mulut ke lambung. Setelah dikunyah di mulut, makanan berjalan melalui kerongkongan ke lambung.

Makanan hanya berada di kerongkongan sekitar enam detik. Otot lurik di kerongkongan secara sukarela

berkontraksi saat kita ingin menelan sesuai dengan keinginan kita. Dengan kata lain, jika kita sudah mengunyah makanan sesuai keinginan kita, kita akan menelannya. Namun, otot-otot yang mengontrol rangkaian organ pencernaan berikut ini tidak berfungsi sesuai dengan keinginan kita setelah menelan hingga setelah feses dikeluarkan (secara tidak sadar).

c. Lambung (Ventrikulus)

Sejumlah proses pencernaan yang berlangsung di dalam perut, yaitu kantong yang cukup besar di sebelah kiri rongga perut. Lambung dibagi menjadi tiga bagian: bagian atas (kardiak), tengah (fundus), dan bagian bawah (pilorus).

Di perut, makanan biasanya bertahan selama tiga sampai empat jam. Makanan dengan serat dapat bertahan lebih lama. Melalui sfingter pilorus, makanan secara bertahap meninggalkan lambung dan masuk ke duodenum.

d. Usus halus (Intestinum)

Proses pencernaan berlangsung paling lama di usus halus, tempat makanan diserap. Proses pencernaan kimia yang melibatkan banyak enzim pencernaan terjadi di usus kecil. Usus halus terdiri dari usus dua belas jari (duodenum), usus kosong (jejenum), dan usus penyerap (ileum).

e. Usus besar

Makanan seperti selulosa yang tidak tercerna di usus kecil berjalan ke usus besar untuk membuat feses bercampur lendir. Ada bakteri *Escherichia coli* di usus besar. Mikroorganisme ini membantu dalam pemecahan limbah makanan menjadi kotoran. Vitamin K juga diproduksi oleh bakteri *E. coli* selain pembusukan sisa makanan. Dalam proses pembekuan darah, vitamin K sangat menentukan. Air terkandung dalam sebagian besar makanan yang masih berada di usus besar. Usus besar menyerap sebagian besar

air karena tubuh membutuhkannya, sehingga peran usus besar dalam penyerapan air menjadi sangat penting. Usus buntu, bagian horizontal, bagian turun, dan anus adalah empat segmen yang membentuk usus besar.

Makanan dapat melakukan perjalanan dari mulut ke usus besar selama 4-5 jam. Namun makanan dapat disimpan di usus besar hingga 24 jam. Feses secara rutin dan perlahan didorong ke arah rektum oleh gerak peristaltik (diatur oleh otot polos / otot tak sadar) di usus besar.

f. Anus

Anus adalah lubang tempat keluarnya kotoran tubuh. Sebelum dikeluarkan melalui anus, feses terlebih dahulu terkumpul di rektum. Saat buang air besar tiba, otot sfingter rektum mengontrol pembukaan dan penutupan anus. Rektum terdiri dari otot sfingter dengan serat otot polos dan otot lurik. Oleh karena itu, buang air besar (BAB) dilakukan dengan sengaja. Untuk mencapai hal ini, otot-otot dinding perut harus berkontraksi terlebih dahulu, kemudian otot-otot sfingter harus mengendur dan otot-otot usus besar dan rektum harus berkontraksi. Akibatnya, feses bisa keluar.

1.3 Fungsi Sistem Pencernaan

Tubuh membutuhkan makanan, air, dan elektrolit dari nutrisi yang telah dicerna oleh sistem pencernaan untuk dapat diserap. (Chalik, 2016). Proses berikut merupakan bagian dari pencernaan mekanik dan kimia (Sloane, E. 2004; Juffrie, *et al.*, 2018; Ernawati, *et al.*, 2022):

- a. **Ingesti**, adalah proses pemasukan makanan ke dalam tubuh (Harahap & Ristiono, 2019).
- b. Makanan diiris dan digiling secara mekanis dengan menggunakan gigi (**menggigit dan mengunyah**). Setelah

itu, kita akan **menelan** makanan yang bercampur dengan air liur tersebut.

- c. Gelombang kontraksi otot polos tak terkendali yang disebut **peristaltik** mengangkut makanan yang dicerna melalui sistem pencernaan.
- d. Molekul besar secara kimia dihidrolisis (diuraikan) menjadi molekul yang lebih kecil selama pencernaan sehingga penyerapan dapat terjadi, hal ini disebut dengan istilah **digesti**. Mengunyah dan mencampur adalah bagian dari digesti secara fisik, sedangkan pemecahan makanan melalui aksi enzim dikenal sebagai digesti secara kimia.
Pencernaan kimiawi terjadi ketika polisakarida dipecah menjadi monosakarida oleh enzim amilase dan disakarida, protein dipecah menjadi asam amino oleh berbagai protease (pepsin, tripsin, kemotripsin), dan lipid dipecah menjadi asam lemak dan gliserol oleh lipase.
- e. **Absorpsi** (penyerapan), proses ini melibatkan pemindahan produk limbah pencernaan dari lumen saluran pencernaan ke dalam aliran darah dan sistem limfatik untuk digunakan oleh sel-sel tubuh..
- f. **Egesti** (defekasi), adalah prosedur menghilangkan mikroorganisme dan limbah yang tidak tercerna dari saluran pencernaan melalui produksi feses (Pratiwi, *et al.*, 2018).

Fungsi utama sistem pencernaan adalah mencerna atau memecah komponen makanan penting sehingga tubuh dapat menggunakannya. Dari sudut pandang proses, sistem pencernaan terdiri dari organ yang bertanggung jawab untuk menelan makanan, mekanisme dan distribusi nutrisi, dan pembuangan limbah pencernaan dari tubuh. Makanan dipecah oleh saluran yang sangat berotot yang mengalir dari rongga mulut ke perut (anus) (Anjarwati, *et al.*, 2022).

1.4 Obat pada Saluran Cerna

Menjaga kesehatan sistem pencernaan sangatlah penting. Makanan dikonsumsi melalui mulut, dicerna di lambung, dan akhirnya dikeluarkan melalui anus setelah selesai dicerna. Kerusakan pada saluran pencernaan dapat mengakibatkan berbagai kondisi, seperti sariawan, diare, sembelit, disentri, wasir, dan lainnya. (Ardiansyah, *et al.*, 2018). Gangguan pencernaan adalah kondisi yang mempengaruhi satu atau lebih organ sistem pencernaan secara bersamaan atau kombinasi (Maulana & Fiskasari, 2021). Obat sistem pencernaan adalah obat yang bekerja pada sistem gastrointestinal, dimana obat-obat pada saluran cerna yang akan dibahas pada bagian selanjutnya dari buku ini, antara lain: anti ulserasi, anti refluks, antasida, anti emetik, anti spasmodik, obat diare, pencahar, anti hemoroid, dan obat yang mempengaruhi komposisi dan aliran empedu.

Penyakit saluran cerna sering dikeluhkan oleh masyarakat karena banyak orang kurang memperhatikan makanan yang berbahaya bagi kebersihan dan kesehatan, gizi seimbang, pola makan yang buruk, infeksi, dan gangguan pada organ pencernaan. Di zaman sekarang ini, gaya hidup seseorang dipengaruhi oleh tingkat mobilitasnya. Kepedulian seseorang untuk menjalani gaya hidup sehat dipengaruhi oleh rutinitas yang sibuk dan keterbatasan waktu. Seharusnya, tingkat rutinitas seseorang berhubungan erat dengan seberapa sehat gaya hidupnya. Namun pada kenyataannya, masih banyak individu yang tidak peduli dengan kebersihan. Misalnya, orang jarang mencuci tangan sebelum makan. Selain itu, mengonsumsi makanan yang tidak dibersihkan dengan baik dapat menyebabkan perut terserang berbagai penyakit pencernaan, antara lain radang usus buntu, maag, sembelit, wasir, dan maag (Anjarwati, *et al.*, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Agustini, R. 2012. *Pengantar Biopsikologi: Sistem Pencernaan*. Depok: Universitas Gunadarma.
- Apriyanti, E., Agustina, D.K., Kuntoadi, G.B., Pora, Y.D., Wida, A.S.W.D., Nua, E.N., Adesta, R.O., Guru, Y.Y., Pitang, Y., & Azis, P.A. 2021. *Teori Anatomi Tubuh Manusia*. Aceh: Yayasan Penerbit Muhammad Zaini.
- Chalik, R. 2016. *Anatomi Fisiologi Manusia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Ernawati, Cahyanti, D.T., Nurfantri, Dini, A.Y.R., Pramestiyani, M., Bakoil, M.B., Ningrum, N.P., Fadhillah, S., Fatmawati, E., & Rohemah. 2022. *Kupas Tuntas Seputar Biologi Dasar dan Biologi Perkembangan*. Malang: Rena Cipta Mandiri. 74.
- Hadi, S. 2013. *Gastroenterologi*. Bandung: PT Alumni.
- Harahap, F. & Ristiono. 2019. Identifikasi Miskonsepsi Peserta Didik SMP Negeri 15 Padang tentang Materi Sistem Pencernaan Makanan pada Manusia Menggunakan Tes Diagnostik Two Tier Multiple Choice. *Atrium Pendidikan Biologi*. 84-94.
- Juffrie, M., Basrowi, R.W., Chairunita. 2018. *Kesehatan Pencernaan Awal Tumbuh Kembang yang Sehat*. Jakarta: UI Press.
- Mastiyah, S. 2021. Model Pembelajaran Integratif Tentang Sistem Pencernaan Manusia Di MI. *Idaarotul Ulum (Jurnal Prodi MPI)*. 3(2). 154–182.
- Maulana, E. & Fiskasari, E. 2021. Evaluasi Penggunaan Obat Gangguan Saluran Cerna pada Pasien Rawat Inap Berdasarkan Formularium Nasional di Faskes Tingkat Pertama. *SOSAINS Jurnal Sosial dan Sains*, 1(10): 1262-1270.

- Pearce, C.E. 2002. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedic*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Pratiwi, S.S., Tursina, & Pratiwi, H.S. 2018. Case Based Reasoning Diagnosis Gangguan Pencernaan pada Anak Menggunakan Metode Similarity Cosine Coefficient. *Jurnal Sistem dan Teknologi Informasi*. 6(4). 178-183.
- Purnomo, Sudjino, Trijoko, & Hadisusanto, S. 2009. *BIOLOGI kelas XI untuk SMA dan MA*. Jakarta: Intan Pariwara.
- Sloane, E. 2004. *Anatomi Dan Fisiologi Untuk Pemula*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 281.
- Tresnaasih, I. 2020. *Modul Biologi SMA Kelas XI*. Jakarta: Direktorat SMA, Direktorat Jenderal PAUD, DIKDAS dan DIKMEN.

BAB II

ANTI ULSERASI

Oleh Suci Rahmawati

2.1 Pendahuluan

Ulser atau ulkus pada saluran cerna juga dikenal dengan istilah *Peptic Ulcer Disease* (PUD). Gangguan pada saluran pencernaan ini umum terjadi pada masyarakat. Etiologi ulkus bervariasi antara usia, jenis kelamin, lokasi geografis dan berhubungan dengan komplikasi parah termasuk perdarahan, perforasi, obstruksi gastrointestinal, dan keganasan. Kondisi klinis ini merupakan masalah kesehatan yang terjadi diseluruh dunia yang dapat menyebabkan morbiditas, mortalitas, dan kerugian ekonomi yang tinggi (J. Chai, 2011).

Ulkus pada saluran cerna ditandai dengan adanya lesi atau perlukaan pada mukosa di saluran cerna. Ulkus dapat terjadi pada bagian esophagus, lambung atau duodenum. Lesi yang terjadi minimal 3-5 mm dan keadaan ini dapat dipastikan dengan endoskopi (Manu, Rogozea and Dumitraşcu, 2022).

Penyebab ulkus umumnya diketahui karena adanya ketidakseimbangan antara faktor protektif dan agresif pada saluran cerna. Faktor agresif utama adalah asam lambung, motilitas abnormal, pepsin, garam empedu, penggunaan alkohol dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), serta infeksi mikroorganisme (*Helicobacter pylori* dan lain-lain). Faktor protektif antara lain sekresi mukus, produksi bikarbonat, sintesis prostaglandin gastroprotektif, dan mikrosirkulasi jaringan normal yang umumnya melindungi saluran pencernaan dari pembentukan ulkus. Dalam banyak kasus etiologi ulkus belum diketahui secara pasti, secara umum dapat dinyatakan bahwa ulkus terjadi secara multifaktorial dan berkembang ketika faktor agresif dan protektif tidak seimbang dalam melindungi mukosa pada saluran pencernaan (J. Chai, 2011).

2.2 Patologi Ulkus

Saluran pencernaan merupakan bagian yang paling penting dalam proses fisiologis tubuh. Normalnya saluran pencernaan dapat bertahan dari berbagai macam faktor berbahaya (agresif) yang dapat merusak mukosanya. Akan tetapi resistensi yang tinggi terhadap cedera mukosa tergantung pada sejumlah respon fisiologis yang ditimbulkan oleh lapisan mukosa, serta kemampuan untuk memperbaiki kerusakan mukosa dengan cepat ketika terjadi. Namun demikian, ketika mekanisme perlindungan ini dibanjiri oleh faktor-faktor yang merugikan (agresif), lesi mukosa lambung dapat berkembang dan menyebabkan ulkus (Ryan, 1978; J. Chai, 2011).

Faktor pengatur yang merangsang dan menghambat sekresi lambung adalah saraf dan humoral. Ketika kekuatan stimulasi memudar dan agen inhibisi muncul, sekresi lambung akan mereda. Pada kondisi abnormal tidak terjadi inhibisi sekresi asam lambung sehingga memicu gastrin terus mensekresikan asam lambung. Abnormalitas humoral lainnya, seperti kelebihan produksi steroid kortikal adrenal. Steroid ini memiliki sifat antiphlogistik dan dapat melisiskan jaringan fibrosa (Bynum, Hartsuck and Jacobson, 1972).

Faktor lain pencetus ulkus pada saluran pencernaan adalah adanya infeksi bakteri terutama yang disebabkan oleh *Helicobacter pylori* dan efek penggunaan NSAID yang tidak terkontrol. *Helicobacter pylori* merupakan penyebab utama 60% gastritis dan 50 -75% pada kasus ulkus duodenum. *H. pylori* yang berkolonisasi menyebabkan peradangan pada antral mukosa. Sistem kekebalan tubuh yang tidak mumpuni dalam melawan infeksi dapat menyebabkan gastritis aktif kronis (gastritis tipe B). Hal ini disebabkan karena *H.pylori* mampu bertahan dan berkembang biak di lingkungan pH asam lambung yang ekstrim. Lipopolisakarida *H.pylori* dapat mengekspresikan tipe 11 Lewis^x maupun Lewis^y serta antigen tipe 1 (Le^a, Le^b). Kemungkinan lainnya adalah adanya enzim urease pada *H. pylori* yang dapat merusak mukosa lambung. Urease dapat memicu produksi amonia dan faktor hemostatik dan sitotoksin (misalnya, protease, lipase dan fosfolipase A dan

vacuolatingcytotoxin) yang dapat memicu iritasi mukosa lambung (Mustafa and Menon, 2015; Manu, Rogozea and Dumitraşcu, 2022)

Penggunaan NSAID tidak terkontrol juga menjadi salah satu faktor resiko terjadinya ulkus pada saluran cerna. NSAID mengganggu pertahanan mukosa lambung melalui penghambatan siklooksigenase, sehingga COX-1 tidak dapat membentuk prostaglandin. Penggunaan aspirin merupakan NSAID terbanyak meningkatkan risiko tukak lambung pada pasien dari segala usia. Penggunaan NSAID meningkatkan risiko ulkus peptikum 3 hingga 5 kali lipat dari pada pasien positif terinfeksi *H.pylori*. Faktor resiko lain pencetus ulkus adalah stres, diet, konsumsi makanan tertentu seperti kafein, gaya hidup (merokok dan kecanduan alkohol) serta faktor genetik memberikan ancaman kerusakan mukosa yang berhubungan dengan ketidak seimbangan faktor agresif dan protektif pada mukosa lambung (Mustafa and Menon, 2015; Manu, Rogozea and Dumitraşcu, 2022)

Anti Ulserasi

Anti ulserasi saluran cerna atau anti ulkus merupakan kelompok obat yang berperan dalam perbaikan kondisi ulkus dapat bertindak sebagai penetral asam lambung, penekan sekresi asam lambung, pelindung mukosa lambung, atau antimikroba yang efektif terhadap *H. pylori*. Yang termasuk kelompok obat anti ulkus adalah sebagai berikut:

1. Kelompok obat penetral asam (*acid neutralization*) diantaranya: calcium karbonat, magnesium hidroksida, Sodium bikarbonat, aluminium hidroksida.
2. Kelompok obat penekan asam diantaranya:
 - a. golongan antagonis reseptor H₂: simetidin, ranitidin, famotidin dan nizatidin
 - b. golongan PPI (Pompa Proton Inhibitor): omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, rabeprazole
 - c. Agonis Prostaglandin: misoprostol

3. Kelompok Pelindung mukosa diantaranya: sukralfat, karbenoksol
4. Antimikroba diantaranya: amoksisilin, tetrasiklin, klaritromisin, metronidazol, levofloksasin (Manu, Rogozia and Dumitraşcu, 2022).

2.3. Penetral Asam (*acid neutralization*)

Penetral asam atau antasida merupakan zat basa yang digunakan untuk menetralkan kelebihan asam di lambung. Antasida dikembangkan berdasarkan hidroksida dan karbonat dari logam golongan II dan III, serta bikarbonat dari logam alkali. Antasida dapat diklasifikasikan menjadi dua kelas utama yaitu antasida yang tidak dapat diserap atau yang dapat diserap. Antasida yang tidak dapat diserap memiliki efek samping yang lebih sedikit dan sifat yang lebih menguntungkan. Setiap antasida memiliki bahan aktif spesifik yang memiliki efek berbeda pada asam lambung. Mekanisme kerja antasida bertindak sebagai penetralisir kondisi asam, dimana asam akan bereaksi dengan hidroksida dan menghasilkan garam dan air. Antasida lebih efektif dalam bentuk suspensi. Dosis terapeutik rata-rata antasida adalah 10–15 ml dalam bentuk sediaan cairan atau satu hingga dua tablet tiga hingga empat kali sehari. Obat ini memiliki volume distribusi yang kecil, mengalami metabolisme hati yang minimal dan diekskresikan melalui feses. Antasida yang mengandung ion kalsium, magnesium, dan aluminium adalah khelator. Untuk menghindari interaksi yang tidak diinginkan, antasida biasanya digunakan dua jam sebelum atau sesudah minum obat apapun (Pegu, 2020).

Pembahasan lebih dalam tentang antasida akan dibahas pada bab antasida.

2.4. Penekan Asam Lambung (*Acid Suppression*)

Penemuan sejumlah obat golongan penekan asam merupakan kemajuan yang berarti dalam manajemen farmakologi terhadap ulserasi saluran pencernaan (ulkus peptikum, ulkus duodenum dan

ulkus gastroesofagus). Terdapat 3 golongan utama agen *acid suppression* yaitu golongan antagonis reseptor H₂, golongan Pompa Proton Inhibitor (PPI) dan Agonis Prostaglandin (Manu, Rogozea and Dumitraşcu, 2022)

2.4.1. Antagonis Reseptor H₂ (Histamine H₂- receptor antagonists/H₂RAs)

Terdapat 4 obat dari golongan H₂RAs yang paling dikenal telah digunakan di seluruh dunia selama lebih dari 4 dekade yaitu simetidin, ranitidin, famotidin dan nizatidin. Obat-obat ini memiliki mekanisme kerja sebagai penghambat sekresi asam dengan memblok secara kompetitif dan reversible reseptor H₂ pada membran basolateral sel parietal. Obat-obatan tersebut memiliki struktur kimia sedikit berbeda akan tetapi memiliki banyak kesamaan dalam sifat farmakologisnya. H₂RAs hanya sedikit menghambat sekresi asam yang dirangsang oleh gastrin dan lebih efektif menghambat keasaman intragastrik selama periode sekresi asam basal yang terjadi pada malam hari, sehingga pemberian dosis setelah makan malam atau menjelang tidur menghasilkan efek terapeutik optimal (Huang and Hunt, 2001).

Indikasi. Golongan obat golongan H₂RAs diindikasikan untuk penderita ulkus lambung dan duodenum, GERD, dispepsia non-ulkus, pencegahan perdarahan akibat gastritis terkait stres. Obat golongan H₂RAs ini dapat ditoleransi dengan sangat baik dan digunakan oleh sebagian orang untuk mengobati tukak lambung, mulas, esofagitis, dan gejala gastrointestinal bagian atas lainnya (NIH, 2012)

Pada tahun 1979 simetidin pertama kali disebutkan oleh Isenberg J pada bukunya yang berjudul *Cecil Textbook of Medicine* edisi ke 15. Simetidin pada dosis 300 mg yang diberikan secara cukup menurunkan 75% sekresi asam yang distimulasi oleh makanan atau untuk menghilangkan sekresi basal setidaknya selama 4 jam. Indikasi utama simetidin adalah ulkus duodenum, dimana dosis harian sebesar 1200 mg selama sebulan diketahui dapat menyembuhkan 70%–80% kasus. Obat ini juga direkomendasikan

untuk pasien dengan hipersekresi asam lambung yang “masif” yang ditemui pada kondisi langka, seperti mastositosis sistemik dan sindrom Zollinger-Ellison (Manu, Rogozea and Dumitraşcu, 2022).

Pada tahun 1982, simetidin disebut sebagai terapi lini pertama untuk tukak lambung, namun pada tahun 1985 keberadaan ranitidin menggantikan posisi simetidin. Cincin furan pada ranitidin meningkatkan potensi penghambatan histamin (H₂) 5-10 kali lebih besar dari pada simetidin. Kemudian setelah itu ditemukan famotidin dan nizatidin, dimana famotidin memiliki aktivitas H₂RA paling tinggi kemudian diikuti oleh nizatidin, ranitidin dan cimetidin. Pada tahun 2020 FDA menemukan Nitrosodimethylamine pada ranitidin yang memiliki kemungkinan sebagai zat bersifat karsinogen pada manusia dan mengakibatkan obat tersebut di keluarkan dari pasar dan dievaluasi oleh FDA. (Manu, Rogozea and Dumitraşcu, 2022).

Efek Samping. Efek samping jarang terjadi pada penggunaan golongan H₂RA. Efek samping ringan yang dapat ditimbulkan dari penggunaan H₂RA meliputi diare, konstipasi, kelelahan, mengantuk, sakit kepala, dan nyeri otot. Penghambat reseptor H₂ dimetabolisme di hati oleh sistem sitokrom P450. Di antara keempat agen tersebut, simetidin memiliki efek terkuat terhadap sistem P450 (CYP 1A2, 2C9 dan 2D6), yang dapat menghasilkan interaksi obat yang signifikan (terhadap teofilin, warfarin, clopidogrel, fenitoin, propranolol). Simetidin memiliki efek anti androgenik yang lemah, penggunaannya dalam dosis tinggi (kondisi hipersekresi) telah dikaitkan dengan ginekomastia pada pria. Ranitidin kurang potensial untuk interaksi obat CYP450. famotidin, nizatidin tidak berinteraksi dengan obat yang dimetabolisme oleh CYP450 di hati (NIH, 2012).

2.4.2. Pompa Proton Inhibitor (PPI)

Golongan PPI, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole dan rabeprazole merupakan agen penekan asam kuat yang menghambat jalur umum akhir untuk sekresi asam oleh sel parietal. Semua PPI adalah basa lemah dengan pK_a sekitar 4, dan memiliki

mekanisme aksi yang sama pada sel parietal. Golongan PPI terkonsentrasi di kompartemen asam dari kanalikulus sekretorik sel parietal dan kemudian mengalami transformasi yang dikatalisis asam menjadi sulfenamida kationik tetrasiklik. Sulphenamida bereaksi dengan sistein spesifik, yang menghasilkan penghambatan pompa proton H^+ , K^+ , -ATPase. Penghambatan aktivitas pompa asam pada dasarnya tidak dapat diubah, sehingga penekanan sekresi asam lebih lengkap dibandingkan dengan obat antisekresi lainnya (Huang and Hunt, 2001).

PPI mengikat pompa H^+/K^+ ATPase secara irreversibel dan nonkompetitif sehingga menyebabkan peningkatan pH lambung tetapi tidak meningkatkan pengosongan lambung. PPI Membutuhkan 72 jam untuk mencapai efek puncak. PPI juga dapat menghambat aktivitas CYP450. Esomeprazol merupakan S isomer dari omeprazol, memiliki aktivitas penghambatan lebih kuat dan efektif karena mengikuti kinetika orde nol. Setengah dosis standar (20 mg) meningkatkan pH lambung di atas empat, selama kurang lebih 16 jam pada 24% pasien, menghambat pepsin dan memungkinkan mukosa untuk sembuh (Pegu, 2020).

Penggunaan PPI sebagai terapi farmakologi pada *gastric ulcer* telah memperlihatkan hasil klinis yang lebih baik dari H_2 RAs atau golongan *acid suppression* lain untuk menekan keasaman intragastrik. PPI menghasilkan penghambatan sekresi asam lambung basal dan terstimulasi yang berkepanjangan dan sangat efektif untuk semua rangsangan yang diketahui, termasuk makanan. Efek PPI pada keasaman intragastrik sangat bergantung pada dosis.

Kecepatan onset tergantung pada *bioavailability* masing-masing PPI. PPI juga berpengaruh pada aktivitas peptik, menurunkan *output* pepsin dan mengurangi volume sekretori, yang secara langsung menghambat aktivitas peptik, sedangkan peningkatan pH intragastrik ke tingkat yang lebih besar dari 4 secara tidak langsung menghilangkan aktivitas peptik karena aktivasi pepsin sangat bergantung pada pH. Mekanisme ini menjadi perbedaan antara PPI

dan H₂RAs dalam penyembuhan ulkus peptikum, khususnya esofagitis erosif, karena pH intragastrik yang dicapai dengan H₂RAs selama periode 24 jam sebagian besar masih memungkinkan pepsin menunjukkan beberapa aktivitas proteolitik, yang menyebabkan keterlambatan penyembuhan mukosa (Huang and Hunt, 2001).

2.4.3. Agonis Prostaglandin

Mekanisme Kerja. Agonis prostaglandin (enprostil dan misoprostol) pertama kali muncul pada tahun 1988, ketika belum disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat. Analog prostaglandin E1 dan E2 yang termetilasi ini diketahui menurunkan produksi asam sel parietal. Mekanismenya tidak diketahui tetapi diduga melibatkan produksi siklik adenosin monofosfat. Pada tahun 1992, Peterson menunjukkan bahwa hanya misoprostol yang tersedia untuk dokter di Amerika dan memiliki efek penyembuhan ulkus lebih rendah daripada golongan H₂RAs. Penggunaan obat harus dibatasi untuk mencegah lesi lambung terkait obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (NSAID) (Manu, Rogozea and Dumitraşcu, 2022).

Indikasi dan Efek Samping. Penggunaan misoprostol di Amerika telah dinyatakan aman oleh FDA, namun di Indonesia misoprostol digunakan sebagai induksi persalinan. Hal ini dikaitkan dengan kemiripan hasil metabolisme misoprostol dengan Prostaglandin E1 alamiah yang merupakan senyawa penting dalam induksi persalinan. Namun penggunaannya masih kontroversial di Amerika sebagai penginduksi persalinan (Hariadi, Alkaff and Siswosudarmo, 2002).

2.5. Pelindung Mukosa

Mukosa merupakan bagian penting sebagai pelindung saluran pencernaan. Kerusakan mukosa dapat menyebabkan gangguan saluran pencernaan seperti ulkus. Dalam penatalaksanaannya agen pelindung mukosa seperti sukralfat menjadi pilihan dalam

melengkapi terapi farmakologi sebagai anti ulserasi (Manu, Rogozea and Dumitraşcu, 2022).

Sukralfat

Mekanisme kerja. Sukralfat merupakan garam aluminium dasar sukrosa sulfat. Garam aluminium ini pada media asam lambung, menjadi kental dan melekat membentuk pelindung untuk mukosa yang rusak. Sehingga lapisan ulkus menjadi terlindung dari paparan asam dan pepsin (Neal, 2012). Sukralfat juga memiliki beberapa mekanisme kerja yang berpotensi menguntungkan, diantaranya:

1. menetralkan sejumlah kecil asam (1 gm dapar sukralfat mengandung 13 mEq H⁺ pada pH 4,01
2. menghambat aksi pepsin;
3. mengikat garam empedu, dan menyebabkan penipisannya dari lumen lambung
4. merangsang sekresi lendir (Debas and Mulholland, 1989).

Indikasi. Sukralfat adalah obat sitoprotektif pertama yang tersedia secara komersial untuk pengobatan ulkus. Beberapa penelitian telah menunjukkan terapi sukralfat efektif dalam pengobatan ulkus duodenum. Sukralfat telah terbukti menyembuhkan tukak lambung lebih baik daripada plasebo (50% sampai 71% pada 4 minggu). Terapi sukralfat juga telah terbukti efektif dalam mencegah kekambuhan ulkus peptikum (Neal, 2012).

Sukralfat teruji melindungi mukosa dari cidera oleh aspirin, etanol, dan asam pekat atau alkali pekat yang sama efektifnya dengan antasida dalam pencegahan stress ulser pada penyakit kritis. Selain itu, sukralfat juga telah digunakan untuk refluks esofagitis dan gastritis (Debas and Mulholland, 1989).

Efek Samping. Efek samping ringan dan jarang terjadi pada 5% pengguna sukralfat. Efek samping yang dilaporkan termasuk sembelit, pusing, mulut kering, ruam kulit, sakit kepala, diare, mual, dan ketidaknyamanan perut. Faktor keamanan ini membuat sukralfat menarik bagi praktisi medis untuk penggunaan pemeliharaan jangka panjang (Neal, 2012)

2.6. Anti *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori merupakan salah satu penyebab 90% tukak duodenum dan 70% tukak lambung. *H. pylori* merupakan basil gram negatif yang berkoloni di mukosa lambung dan menyebabkan peningkatan pelepasan gastrin. *H. pylori* merangsang respon peradangan yang melibatkan pelepasan sitokin kemotaktik seperti interleukin-8 (J. Chai, 2011).

Pemberantasan *H. pylori* efektif dalam penyembuhan ulkus dan secara drastis mengurangi kekambuhan ulkus. Akan tetapi, pemberantasan *H. pylori* tidak mudah untuk dilakukan. Faktor-faktor seperti resistensi bakteri dan kesulitan mencapai konsentrasi bakterisidal pada mukosa lambung berkontribusi terhadap keberhasilan terapi antibiotik. Akibatnya, regimen farmakoterapi triple dan quadruple sekarang digunakan untuk memastikan tingkat pemberantasan yang tinggi (Nguyen *et al.*, 2022).

Triple dan quadruple terapi merupakan standar dalam pemberantasan *H. pylori*. Triple terapi standar meliputi pemberian Pompa Proton Inhibitor (PPI), klaritromisin, dan amoksisilin atau metronidazol, yang direkomendasikan sebagai terapi lini pertama. Alternatif pengobatan yang juga direkomendasikan secara luas adalah terapi quadruple berbasis bismut, yang mengandung antagonis reseptor PPI atau H₂RAs, metronidazol, dan tetrasiklin (Regier, 1999).

Berikut adalah beberapa agen Anti-*H. pylori* (Xin *et al.*, 2016; Nguyen *et al.*, 2022):

Amoksisilin. Memiliki Konsentrasi Hambat Minimum yang bagus dan jarang terjadi resistensi (ampisilin tidak efektif karena tidak disekresikan secara aktif ke dalam cairan lambung). pemberian bersamaan dengan PPI atau H₂RAs meningkatkan efektivitas terapi. Kontraindikasi: alergi penisilin. efek samping: diare, kandidiasis, reaksi hipersensitivitas.

Klaritromisin. Merupakan anti-*H. pylori* paling efektif. Klaritromisin berinteraksi dengan sejumlah obat yaitu siklosporin,

teofilin, cisapride, terfenadine, astemizole, dan warfarin. Efek samping yang dapat terjadi seperti gangguan pengecapan.

Metronidazol. Tingkat resistensi bervariasi tiap regional yaitu sekitar 11-38%. penggunaan kombinasi dengan bismut menurunkan resistensi. Merokok dapat mengurangi efektivitas terapi dengan metronidazol. Kontraindikasi: hindari alkohol. Efek samping: lidah terasa berlapis bulu, rasa logam, diare, dispepsia, mual, neuropati (jarang).

Tetrasiklin. Memiliki Konsentrasi Hambat Minimum yang baik dan resistensi jarang terjadi. Makanan/produk yang mengandung Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{++} (misalnya produk susu, antasida) mengganggu efektivitas tetrasiklin, sehingga dalam terapi perlu diberikan jarak lebih dari 1 jam setelah mengonsumsi produk tersebut. Berpeluang memberikan penurunan efektivitas kontrasepsi oral. Kontraindikasi: wanita hamil dan anak-anak. Efek samping: tinnitus.

Pompa Proton Inhibitor (PPI). Menghambat pertumbuhan *H. pylori* dengan mekanisme yang tidak diketahui. Pemberian PPI dapat meningkatkan aktivitas antimikroba maupun antibiotik tertentu. Omeprazole, lansoprazole, dan pantoprazole telah menunjukkan kemanjuran yang sebanding dalam pemberantasan *H. pylori*.

Bismut subsalisilat (BSS). Aktif secara topikal sebagai sitoprotektif dan antimikroba. Mekanisme BSS sebagai antimikroba adalah dengan terakumulasinya BSS di dalam membran bakteri dan menyebabkan degenerasi struktural, memblokir adhesi *H. pylori* ke reseptor lipid gliserol dan menghambat aktivitas urease. Tersedia dalam bentuk tablet atau suspensi. Interaksi obat: meningkatkan efek warfarin, menurunkan penyerapan tetra/doksi-siklin (karena mengandung Ca^{++}). Efek samping: lidah dan tinja bisa menjadi hitam; tinnitus

DAFTAR PUSTAKA

- Bynum, T.E., Hartsuck, J. and Jacobson, E.D. (1972) 'Gastric Ulcer', *Gastroenterology*, 62(5), pp. 1052–1060. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(72\)80124-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(72)80124-0).
- Debas, H.T. and Mulholland, M.W. (1989) 'Drug therapy in peptic ulcer disease', *Current Problems in Surgery*, 26(1), pp. 9–54. Available at: [https://doi.org/10.1016/0011-3840\(89\)90004-X](https://doi.org/10.1016/0011-3840(89)90004-X).
- Hariadi, H., Alkaff, Z. and Siswosudarmo, R. (2002) 'Efektivitas Misoprotol Per Vaginam Dan Per Oral Untuk Induksi Persalinan Pada Kehamilan Aterm Ketuban Pecah Dini', *Berkala Ilmu Kedokteran*.
- Huang, J.Q. and Hunt, R.H. (2001) 'Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician', *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 15(3), pp. 355–370. Available at: <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0184>.
- J. Chai (2011) *J. Chai - Peptic Ulcer Disease-Intech (2011).pdf*.
- Manu, P., Rogozea, L.M. and Dumitraşcu, D.L. (2022) 'Pharmacological Management of Inflammatory Bowel Disease: a Century of Expert Opinions in Cecil Textbook of Medicine', *American Journal of Therapeutics*, 64, pp. E500–E506. Available at: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001555>.
- Mustafa, M. and Menon, J. (2015) 'Risk Factors,Diagnosis, and Management of Peptic ulcer Disease', *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(7), pp. 2279–861. Available at: <https://doi.org/10.9790/0853-14784046>.
- Neal, M.J. (2012) 'Drugs acting on the gastrointestinal tract I: peptic ulcer', *Medical pharmacology at a glance*, pp. 30–31.
- Nguyen, L.T. et al. (2022) 'Efficacy of Helicobacter pylori Eradication Based on Rabeprazole–Bismuth–Tetracycline–Tinidazole Regimen in Vietnamese Patients with Duodenal Ulcers', *Gastroenterology Insights*, 13(4), pp. 365–376. Available at: <https://doi.org/10.3390/gastroent13040036>.

- NIH (2012) 'Histamine Type-2 Receptor Antagonists (H2 Blockers)', in *Histamine Type-2 Receptor Antagonists (H2 Blockers)*, pp. 1–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31643264>.
- Pegu, K.D. (2020) 'Pharmacology of antacids', *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 26(6), pp. S133–S136. Available at: <https://doi.org/10.36303/SAJAA.2020.26.6.S3.2559>.
- Regier, L.D. (1999) 'H. pylori eradication regimens debated', *Inpharma Weekly*, p. 5. Available at: <https://doi.org/10.2165/00128413-199610350-00007>.
- Ryan, A.J. (1978) 'Peptic ulcer disease: introduction.', *Postgraduate Medicine*, 63(4), p. 81.
- Xin, Y. *et al.* (2016) 'Pharmacological regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: An overview of systematic reviews and network meta-analysis', *BMC Gastroenterology*, 16(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0491-7>.

BAB III

ANTI REFLUKS

Oleh Christin Rony Nayoan

3.1 Pendahuluan

Penyakit refluks adalah kondisi kronis yang terjadi ketika refluksnya asam lambung menyebabkan gejala yang mengganggu, merusak kualitas hidup, atau menyebabkan kerusakan pada mukosa di saluran cerna seperti ke kerongkongan maupun ke tenggorokan. Bila refluks ke daerah kerongkongan dikenal dengan nama GERD (*Gastro-Esofageal Refluks Disease*) sedang ke tenggorokan dikenal dengan nama LPR (*Laringo-faringeal Refluks*). (Vakil et al., 2006) Studi berbasis populasi menunjukkan bahwa GERD adalah penyakit umum dengan prevalensi 10-20% di Eropa Barat dan Amerika Utara, sedangkan prevalensi yang dilaporkan di Asia kurang dari 7%.(Franceschi et al., 2009) GERD secara tradisional dianggap kurang umum di Asia. tanah Tetapi sebuah penelitian menunjukkan bahwa prevalensi GERD meningkat di Asia, seperti Jepang, dan prevalensi refluks esofagitis (RE) secara keseluruhan pada populasi orang dewasa adalah sekitar 16 persen, sedangkan di Taiwan prevalensi RE adalah yang tertinggi pada 15%.(Ray Sujay et al., 2015)

Patofisiologi penyakit refluks dikarenakan banyak faktor baik dari faktor lambungnya dan esofagusnya seperti gangguan pengosongan lambung, pengosongan esofagus yang suboptimal serta gangguan pada sfingter esofagus atas dan bawah. (BOECKXSTAENS, 2007) Faktor gaya hidup juga dapat meningkatkan risiko refluks seperti merokok, makan berlebihan, makanan berlemak, kafein, obesitas, postur tubuh dan obat-obatan. Beberapa obat diketahui bagus untuk menurunkan tekanan sfingter esofagus bawah, termasuk nitrat, penghambat saluran kalsium, benzodiazepin, antikolinergik, dan antidepresan. Beberapa obat

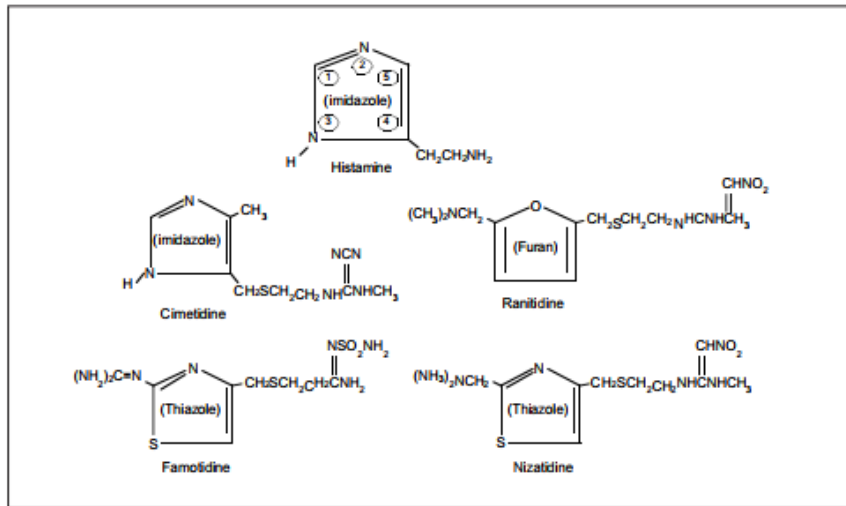
yang biasa digunakan, seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), tablet kalium, dan bifosfonat, juga dapat merusak lapisan kerongkongan secara langsung. (Franceschi et al., 2009). Beberapa golongan obat yang sering digunakan untuk penyakit refluks yaitu golongan *H2 reseptor antagonis*, *proton pump inhibitor* dan prokinetik.

3.2 H2 Reseptor Antagonis

Sejak diperkenalkan pada tahun 1970-an hingga awal 1990-an, *H2-reseptor antagonis* (biasanya disebut sebagai *H2 blocker*). Menjadi obat yang paling sering diresepkan pada gangguan asam lambung. Namun setelah muncul golongan *Proton Pump Inhibitor* penggunaannya mulai berkurang.

3.2.1. Farmakokinetik

Empat preparat obat golongan *H2 reseptor antagonis* yang sering digunakan secara klinis yaitu cimetidine, ranitidine, famotidine, dan nizatidine. (Gambar.3.1) Keempat preparat obat tersebut dengan cepat diserap dari usus. Cimetidine, ranitidine, dan famotidine menjalani first-pass metabolisme di hati sehingga menghasilkan bioavailabilitas kira-kira 50%. Nizatidine hanya sedikit mengalami first pass metabolisme. Waktu paruh dalam darah dari keempat preparat tersebut berkisar antara 1,1 hingga 4 jam; Namun, durasi kerjanya bergantung pada dosis yang diberikan (Tabel 3.1). Proses ekskresi dari *H2 reseptor antagonis* dilakukan di hati dan ginjal sehingga pengurangan dosis diperlukan pada pasien dengan insufisiensi ginjal sedang sampai berat (dan mungkin gangguan hati yang parah) Pada orang tua, terjadi penurunan hingga 50% dalam klirens obat serta penurunan yang signifikan dalam volume distribusi. (Kenneth R McQuaid, 2014)



Gambar 3.1 Struktur kimia histamin dan *H₂ reseptor antagonis* sumber (Noval Azis, 2002)

Tabel 3.1 Perbandingan klinis antara preparat obat *H₂ reseptor antagonis*(Kenneth R McQuaid, 2014)

Preparat obat	Potensi relative	Dosis untuk mencapai > 50% penghambatan asam selama 10 jam	Dosis lazim untuk penyakit refluks
Cimetidine	1	400 – 800 mg	800 mg bid
Ranitidine	4-10	150 mg	150 mg bid
Nizatidine	4-10	150 mg	150 mg bid
Famotidine	20-50	20 mg	20 mg bid

3.2.2 Farmakodinamik

Preparat obat *H2 reseptor antagonis* bekerja dengan penghambatan kompetitif di reseptor H2 sel parietal dan menekan asam basal dan asam yang distimulasi oleh makanan yang bekerja secara sebanding dengan besarnya dosis. Bekerja secara selektif hanya untuk reseptor H2. Preparat ini juga akan mempengaruhi terhadap pengurangan volume sekresi lambung dan konsentrasi pepsin. *H2 reseptor antagonis* mengurangi sekresi asam yang dirangsang oleh histamin, gastrin dan kolinomimetik melalui dua cara yaitu menghambat pengikatan histamin di H2 reseptor sel parietal, lanjutannya akan terjadi hambatan sekresi asam.

Potensi keempat *H2 reseptor antagonis* bervariasi seperti yang termuat pada tabel 3.1. Bila diberikan sesuai dosis lazim maka diperkirakan mampu menghambat 60-70% dari total sekresi asam dalam 24 jam. *H2 reseptor antagonis* sangat efektif dalam menghambat sekresi asam nokturnal (yang sangat tergantung pada histamin), tetapi pengaruh sedang pada sekresi asam yang distimulasi oleh makanan (yang distimulasi oleh gastrin dan asetilkolin serta histamin). Dosis lazim yang direkomendasikan akan menghambat sekresi asam dalam kurun waktu maksimal selama 10 jam sehingganya pemberian preparat obat *H2 reseptor antagonis* dapat diberikan 2 kali sehari.

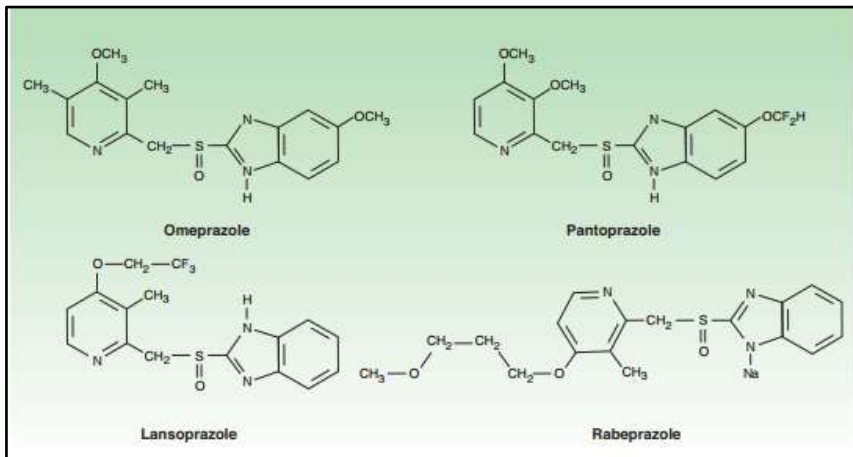
Pada pasien dengan penyakit refluks yang gejalanya jarang sepertinya kurang dari 3 kali per minggu dapat menggunakan antasida atau *H2 reseptor antagonis* secara intermiten. Karena antasida akan menetralisasi asam dengan cepat, namun durasi pendek. Sedangkan *H2 reseptor antagonis* bekerja cukup panjang. *H2 reseptor antagonis* dapat diberikan sebagai profilaksis sebelum makan untuk mengurangi gejala refluks.

Efek samping penggunaan *H2 reseptor antagonis* antara lain diare dan gangguan gastrointestinal lainnya, efek pada fungsi hati (jarang kerusakan hati), sakit kepala, pusing, ruam dan kelelahan. Efek samping yang jarang terjadi seperti pankreatitis akut, bradikardia, blok atrioventrikular, kebingungan, depresi dan

halusinasi, terutama pada pasien usia, reaksi hipersensitivitas (termasuk demam, artralgia, mialgia, anafilaksis), kelainan darah (termasuk agranulositosis, leukopenia, pansitopenia,) dan reaksi kulit (seperti eritema multiforme dan nekrolisis epidermal toksik). Ginekomastia dan impotensi juga telah dilaporkan tetapi jarang terjadi.(Badan POM RI, n.d.)

3.3 Proton Pump Inhibitor

Proton Pump Inhibitor mewakili kelas obat yang digunakan untuk mengobati berbagai macam patologi yang berkaitan dengan produksi asam lambung. Preparat obat yang masuk dalam golongan *Proton Pump Inhibitor* adalah omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole dan rabeprazole.(Abdelwahab Ahmed and John O Clarke, 2022) Gambar 3.2



Gambar 3.2 Struktur kimia obat golongan *Proton Pump Inhibitor* sumber (Kenneth R McQuaid, 2014)

3.3.1. Farmakokinetik

Proton Pump Inhibitor merupakan salah satu obat yang diberikan dalam bentuk prodrug yang tidak aktif. Untuk melindungi prodrug yang tidak stabil terhadap asam agar tidak dihancurkan dengan cepat dalam lambung maka preparat obat ini dibuatkan bentuk sediaan obat yang lepas lambat tahan asam atau kaplet enterik salut selaput sehingga bila sudah sampai usus prodrug dapat diserap. *Proton Pump Inhibitor* adalah basa lemah lipofilik (pKa 4–5) dan setelah penyerapan diusus akan berdifusi dengan mudah melintasi membran lipid ke dalam kompartemen yang diasamkan. Prodrug dengan cepat menjadi terprotonasi di dalam canaliculus dan terkonsentrasi lebih dari 1000 kali lipat oleh *Henderson-Hasselbalch Trapping* kemudian mengalami konversi molekuler menjadi bentuk aktif yaitu kation sulfenamida tiofilik reaktif, yang membentuk ikatan kovalen disulfida dengan H⁺/K⁺-ATPase, secara ireversibel akan menonaktifkan enzim. (Kenneth R McQuaid, 2014)

Farmakokinetik *Proton Pump Inhibitor* ditunjukkan pada Tabel 3.2. Perbedaan profil farmakokinetik akan dapat mempengaruhi kecepatan onset dan durasi penghambatan asam dalam beberapa hari pertama terapi, tidak berpengaruh besar pada penggunaan jangka panjang. Preparat *Proton Pump Inhibitor* sebaiknya diberikan dalam kondisi perut kosong sehingga menjaga bioavailabilitas obat. *Proton Pump Inhibitor* harus diberikan kira-kira 1 jam sebelum makan (biasanya sarapan), sehingga konsentrasi maksimal bertepatan dengan aktivitas maksimal sekresi pompa proton. Obat-obatan tersebut memiliki waktu paruh serum yang pendek sekitar 1,5 jam, tetapi penghambatan asam dapat berlangsung hingga 24 jam karena ireversibel inaktivasi pompa proton. Setidaknya 18 jam diperlukan untuk sintesis molekul pompa H⁺/K⁺-ATPase baru. Karena tidak semua pompa proton dinonaktifkan dengan dosis pertama obat, sehingga potensi penghambatan asam penuh tercapai dalam 3-4 hari setelah pemberian preparat *Proton Pump Inhibitor*. Demikian pula, setelah menghentikan obat. (Kenneth R McQuaid, 2014)

Proton Pump Inhibitor menjalani first-pass metabolisme dihati dan sekresi diginjal secara cepat. Dosis pengurangan tidak diperlukan untuk pasien dengan insufisiensi ginjal atau penyakit hati ringan sampai sedang tetapi harus dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan hati yang parah. Profil farmakokinetik dari preparat *Proton Pump Inhibitor*, memberikan gambaran bahwa preparat *Proton Pump Inhibitor* merupakan obat yang ideal pada penyakit refluks karena preparat obat ini waktu paruh dalam darah yang pendek, mereka terkonsentrasi dan diaktifkan di dekat tempat kerjanya serta durasi aksi yang panjang. (Kenneth R McQuaid, 2014)

Tabel.3.2 Gambaran Farmakokinetik preparat *Proton Pump Inhibitor* (Kenneth R McQuaid, 2014)

Obat	pK_a	Bioavaibilitas (%)	T_{1/2} (jam)	T_{max} (jam)	Dosis lazim untuk penyakit Refluks
Omeprazole	4	40 -65	0.5–1.0	1-3	20 – 40 mg qd
Esomeprazole	4	>80	1.5	1.6	20 – 40 mg qd
Lansoprazole	4	>80	1.0-2.0	1.7	30 mg qd
Dexlansoprzole	4	NA	1.0-2.0	5.0	30-60 mg qd
Pantoprazole	3.9	77	1.0-1.9	2.5-4.0	40 mg qd
Rabeprazole	5	52	1.0-2.0	3.1	20 mg qd

3.3.2 Farmakodinamik

Perbedaan profil farmakodinamik dari preparat obat *Proton Pump Inhibitor* dibandingkan *H2 reseptor antagonis* adalah *Proton Pump Inhibitor* akan menghambat sekresi asam baik yang distimulasi oleh makanan maupun saat perut kosong karena penghambatan pada pompa proton tersebut. Dosis lazim dari inhibitor pompa proton akan mampu menghambat 90-98% sekresi asam dalam 24 jam. Ketika diberikan pada dosis setara, setiap preparat obat dalam golongan ini dapat menunjukkan hasil klinis yang berbeda. (Kenneth R McQuaid, 2014)

Proton Pump Inhibitor adalah agen yang paling efektif untuk pengobatan penyakit refluks non erosif dan erosif, komplikasi esofagus dari penyakit refluks (striktur peptik atau esofagus Barrett) dan manifestasi ekstraesofageal dari penyakit refluks seperti LPR. Dosis sekali sehari hingga 2 kali sehari terbukti efektif. Pada pengobatan klinis penyakit refluks (tanpa dilakukan endoskopi) pemberian *Proton Pump Inhibitor* akan dapat mengurangi gejala hingga 70 -80 % dibandingkan dengan pemberian *H2 reseptor antagonis* yang hanya memperbaiki gejala pada 50-60 %. Hal tersebut menyebabkan preparat obat *Proton Pump Inhibitor* menjadi pengobatan lini pertama pada penyakit refluks. Penekanan terhadap produksi asam yang diberikan 2 kali sehari selama 3 bulan dapat mengobati penyakit refluks ekstraesofageal (asma, batuk kronis, radang tenggorokan, dan nyeri dada nonkardiak).(Kenneth R McQuaid, 2014)

Kontraindikasi dari penggunaan *Proton Pump Inhibitor* adalah pada pasien dengan hipersensitivitas yang diketahui terhadap golongan obat tersebut. Penggunaan dengan kehati-hatian pada pasien dengan penyakit hati berat. Seperti disebutkan di atas, *Proton Pump Inhibitor* mengalami metabolisme oleh sistem sitokrom P450 hati, sebagian besar oleh CYP2C19; karenanya, setiap disfungsi parah dalam metabolisme ini berfungsi sebagai kontraindikasi relatif. *Proton Pump Inhibitor* juga dapat mengubah aktivitas enzim sitokrom spesifik dan menunda pembersihan obat tertentu seperti fenitoin, warfarin, dan diazepam sehingga interaksi

dengan beberapa obat tersebut perlu menjadi pertimbangan. *Proton Pump Inhibitor* juga berinteraksi dengan antijamur dan digoksin terutama bila *Proton Pump Inhibitor* digunakan jangka panjang.(Abdelwahab Ahmed and John O Clarke, 2022). Sebuah penelitian yang membandingkan kajian biaya dalam penggunaan pantoprazole dan omeprazole pada penyakit Stress Mucosal Related Disease (SMRD) didapatkan bahwa nilai Expected Monetary Value pada pasien yang diberikan pantoprazole tidak berbeda bermakna dengan pasien yang diberikan omeprazole. Serta tidak terdapat perbedaan efektivitas antara kedua obat tersebut. (Atmi Tri Sukengtyas et al., 2017)

3.4 Prokinetik

Golongan obat prokinetik merupakan obat yang cara kerjanya secara selektif menstimulasi fungsi motoric usus sehingga secara klinis dapat berguna untuk mengurangi gejala pada penyakit refluks terutama dengan mekanismenya pada sfingter esofagus dan proses pengosongan lambung. Obat golongan prokinetik yang sering digunakan pada penyakit refluks seperti Metoclopramide dan domperidone yang keduanya adalah dopamin D2 reseptor antagonis. Secara normal aktivasi reseptor dopamin akan menghambat stimulasi otot polos kolinergik; blokade pada mekanisme tersebut disebut sebagai prokinetik primer. Obat - obat tersebut akan meningkatkan amplitudo peristaltik esofagus, meningkatkan tekanan sfingter esofagus bagian bawah dan meningkatkan pengosongan lambung tetapi tidak berpengaruh pada motilitas usus halus atau kolon. Metoclopramide dan domperidone juga memblokir reseptor dopamin D2 di kemoreseptor trigger zone di medulla (area postrema), sehingga berpotensi sebagai antinausea dan antiemetik. (Kenneth R McQuaid, 2014)

Obat – obat golongan ini pada pengobatan penyakit refluks sering digunakan sebagai obat kombinasi dan terutama untuk mengurangi rasa mual, gejala regurgitasi atau nyeri dada / terasa

penuh didada yang kambuhan. Efek samping yang paling umum dari metoclopramide melibatkan sistem syaraf pusat. Gelisah, mengantuk, insomnia, kecemasan, dan agitasi terjadi pada 10-20% pasien, terutama orang tua. Efek ekstrapiramidal (dystonia, akathisia, fitur parkinsonian) karena blokade reseptor dopamin sentral terjadi secara akut pada 25% pasien yang diberikan dosis tinggi dan pada 5% pasien yang menerima terapi jangka panjang. Tardive dyskinesia, kadang-kadang ireversibel, telah berkembang pada pasien yang dirawat dalam waktu lama dengan metoclopramide. Untuk alasan ini, penggunaan jangka panjang harus dihindari kecuali benar-benar diperlukan, terutama pada orang tua. Peningkatan kadar prolaktin (disebabkan oleh metoclopramide dan domperidone) dapat menyebabkan galaktorea, ginekomastia, impotensi, dan gangguan menstruasi. Domperidone dapat ditoleransi dengan sangat baik. Karena tidak melintasi penghalang darah-otak ke tingkat yang signifikan, sehingga efek neuropsikiatri dan ekstrapiramidal jarang terjadi. (Kenneth R McQuaid, 2014) Penelitian di Jogjakarta menyimpulkan bahwa pemberian preparat obat *Proton Pump Inhibitor* dikombinasi dengan golongan obat prokinetik selama 2 minggu memberikan keberhasilan terapi 86,7 % pada pasien dengan GERD. (Ndraha et al., 2016)

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelwahab Ahmed, John O Clarke, 2022. Proton Pump Inhibitor [WWW Document]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Atmi Tri Sukengtyas, D., Murti Andayani, T., Endang Budiarti, L., Farmasi Klinik, M., Farmasi, F., Gadjah Mada, U., Klinik, F., Sakit Bethesda Yogyakarta, R., 2017. KAJIAN EFEKTIVITAS DAN BIAYA TERAPI PENGGUNAAN OMEPRAZOL DAN PANTOPRAZOL SEBAGAI PROFILAKSIS STRESS RELATED MUCOSAL DISEASE DI ICU THE EFFECTIVENESS AND COST ANALYSIS OF OMEPRAZOLE AND PANTOPRAZOLE FOR STRESS RELATED MUCOSAL DISEASE PROPHYLAXIS IN ICU 7.
- Badan POM RI, n.d. Antagonis Reseptor H2 [WWW Document]. <https://pionas.pom.go.id/>.
- BOECKXSTAENS, G.E.E., 2007. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26, 149–160. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03372.x>
- Franceschi, M., di Mario, F., Leandro, G., Maggi, S., Pilotto, A., 2009. Acid-related disorders in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23, 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.10.004>
- Kenneth R McQuaid, 2014. Obat yang digunakan dalam terapi penyakit saluran cerna , in: Katzung Bertram G, Masters Susan B, Trevor Anthony J (Eds.), *Farmakologi Dasar Dan Klinik*. ECG penerbit buku kedokteran , pp. 1227–1264.
- Ndraha, S., Oktavius, D., Leonard Sumampouw, J., Nyoman Juli, N., Marcel, R., 2016. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Keberhasilan Terapi GERD, J. Kedokt Meditek.
- Noval Azis, 2002. peran H2 reseptor antagonis dalam pengobatan ulkus peptikum. *Sari Pediatri* 3, 222–226.

- Ray Sujay, das Kshaunish, GK Dhali, 2015. Gastroesophageal Reflux Disease, in: M Hasan (Ed.), Textbook of Hepato Gastroenterology. Jaypee Brothers Medical Publisher , New Delhi, pp. 1–17.
- Vakil, N., van Zanten, S. v., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R., 2006. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. Am J Gastroenterol 101, 1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>

BAB IV

ANTASIDA

Oleh Nur Mahdi

4.1 Pendahuluan

Penyakit asam lambung termasuk refluks gastroesofagus, ulkus peptik (lambung dan duodenum), dan cedera mukosa terkait stres. Dalam semua kasus ini, ketika aksi korosif faktor agresif (asam, pepsin, empedu) mengalahkan faktor pertahanan (defensif) mukosa saluran pencernaan (sekresi lendir dan bikarbonat, prostaglandin dan proses regenerasi setelah kerusakan sel). Lebih dari 90% tukak lambung (*peptic ulcer disease*) dikarenakan adanya infeksi *Helicobacter pylori* atau penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid. Antasida adalah salah satu obat yang digunakan untuk mengatasi gangguan asam lambung (Katzung, Masters and Trevor, 2012).

4.2 Pengertian

Antasida merupakan basa meningkatkan pH lumen lambung. Antasida efektif dalam mengobati beberapa gangguan pencernaan dan meredakan gejala ulkus peptikum dan gastroesophageal reflux (Neal, 2006).

Dewasa ini antasida bermanfaat untuk mengobati penyakit saluran cerna. Antasida sering meredakan gejala yang terjadi pada dispepsia bukan ulseratif serta penyakit refluks gastroesofagus non-erosif (gastroesofagitis) (Anonim, 2022a).

Antasida tidak mengurangi jumlah asam yang dihasilkan oleh lambung, tetapi peningkatan pH pada aktivitas pepsin dapat dikurangi (Indijah and Fajri, 2016). Antasida mengurangi konsentrasi ion hidrogen (asam lambung) dan meningkatkan pH di lambung (Pegu, 2020).

4.3 Penggolongan Antasida

Antasida adalah zat yang mempunyai kemampuan menetralkan asam lambung atau mengikatnya. Sediaan antasida dapat digolongkan menjadi 2 kategori utama, yaitu

1. *Absorbable* (Dapat diserap)
 - a. Natrium Bikarbonat (Soda Kue)
 - b. Magnesium Oksida
 - c. Magnesium Karbonat
 - d. Kalsium Karbonat
 - e. Kombinasi (Natrium Bikarbonat, Sulfat dan Fosfat)
 - f. Kombinasi (Kalsium Karbonat dan Magnesium Karbonat)
 - g. Kombinasi (Kalsium Karbonat dan Magnesium Oksida)
2. *Non-absorbable* (Tidak Terserap)
 - a. Aluminium Fosfat
 - b. Aluminium Hidroksida
 - c. Magnesium Silikat
 - d. Magnesium Hidroksida
 - e. Kombinasi Aluminium dan Magnesium Hidroksida
 - f. Kombinasi Aluminium dan Magnesium Hidroksida dengan zat aktif lainnya (antiflatulen, alginat dll)(Tomina *et al.*, 2014).

4.4 Farmakokinetika

Antasida yang dapat diserap (*absorbable*) adalah zat yang larut dengan cepat yang segera bereaksi dengan asam klorida di perut untuk membentuk karbon dioksida (OH)- dan air. Karbon dioksida menyebabkan distensi lambung, menyebabkan gastroesophageal reflux dan merangsang peningkatan sekresi lambung. Natrium karbonat berbeda dari antasida lain dalam aksi sistemik karena diserap ke dalam aliran darah dan mempengaruhi pH keseluruhan organisme. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, kelebihan bikarbonat diekskresikan dengan cepat, dan dalam kondisi fungsi abnormal, bikarbonat terakumulasi dan

menyebabkan alkalosis sistemik. Sebagian besar antasida yang digunakan dalam praktik medis tidak dapat diserap dan tidak memiliki farmakokinetik sistemik (Tomina *et al.*, 2014)

4.5 Farmakodinamik

Efek setelah mengonsumsi antasida yang dapat diserap (*absorbable*), pH lambung naik menjadi 7 atau lebih tinggi dalam waktu singkat (15-20 menit) yang merangsang hipersekresi asam sekunder (Pegu, 2020).

Antasida yang tidak dapat diserap (*Non-absorbable*) memiliki efek samping sistemik yang lebih sedikit daripada antasida yang dapat diserap. Mekanisme utama aksi antasida terkait dengan penyerapan asam klorida. Antasida yang tidak dapat diserap memiliki onset aksi yang lebih lambat (dalam 10-30 menit), namun memiliki durasi aksi terapeutik yang lebih lama sekitar 2,5-3 jam. Antasida memiliki kapasitas *buffer* (penetral) yang tidak dapat diserap lebih tinggi daripada yang dapat diserap. Aktivitas penetralannya berlangsung hingga pH 3,0-4,0 (pH fisiologis untuk pencernaan normal dan asam klorida bersifat antibakteri). Antasida yang tidak dapat diserap memiliki banyak keuntungan, antara lain:

1. Penyerapan pepsin, mengakibatkan penurunan aktivitas proteolitik asam lambung;
2. Hubungan antara lysolecithin dan asam empedu, yang memiliki efek merugikan pada mukosa lambung;
3. Memiliki fungsi sitoprotektif melalui aktivasi sintesis prostaglandin yang merangsang sekresi musin dan bikarbonat dan meningkatkan sirkulasi mikro;
4. Memiliki fungsi sekitar, membentuk lapisan pelindung pada permukaan mukosa lambung;
5. Mampu mengikat faktor pertumbuhan epitel dan memperbaikinya di daerah luka ulser secara efektif merangsang proliferasi sel, angiogenesis dan angiogenesis (Tomina *et al.*, 2014)

Efisiensi antasida dievaluasi oleh kapasitas penetralan asam (KPA) yang dinyatakan dalam MEQ asam klorida yang dinetralkan dengan dosis standar antasida yang meningkatkan pH menjadi sekitar 3,5 selama waktu yang ditentukan (biasanya - sekitar 15 menit). KPA sangat bervariasi dan berbeda di antara berbagai antasida. Rata-rata dosis harian antasida harus memberikan kapasitas penetralan 200 sampai 400 MEQ, KPA dianggap rendah jika kurang dari 200 meq/hari dan tinggi jika lebih dari 400 meq/hari (Tomina *et al.*, 2014)

Tabel 1. Sifat Farmakodinamik Antasida Tergantung Pada Komposisi Kation

Efek	Kation			
	Aluminium	Magnesium	Kalsium	Bismuth
Menetralkan	++/+++	+++	+	-
Menyerap	+	-	-	-
Ambient	+	-	-	+++
Astringen	+++	+	+	+
Sitoprotektif	+++	-	-	+

Catatan: «-» Tidak ada efek, «+» efek lemah, «++» efek sedang, «+++» efek tinggi

Sumber: (Tomina *et al.*, 2014)

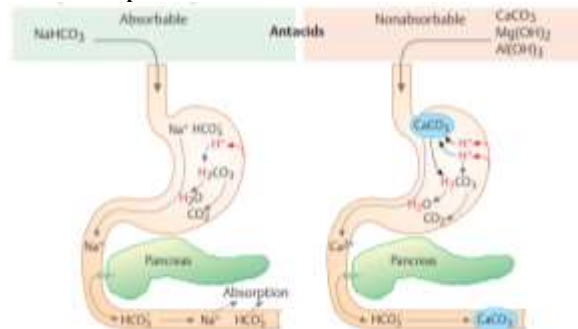
Antasida yang mengandung kation aluminium, memiliki efek obat paling besar (bersama dengan netralisasi asam klorida, antasida memiliki fungsi sitoprotektif yang tinggi dan mengikat asam empedu secara efektif).

Antasida yang mengandung kation aluminium memiliki efek obat terbesar (bersama dengan asam klorida penetral, antasida memiliki fungsi sitoprotektif tinggi dan mengikat asam empedu secara efektif). Namun, antasida memperlambat motilitas usus dan dapat

menyebabkan sembelit, garam magnesium, di sisi lain, memiliki sedikit efek pencahar. Pemberian kombinasi antasida yang mengandung aluminium dan magnesium hidroksida memberikan efek terapeutik yang lebih cepat (magnesium hidroksida), meningkatkan periode aksi (aluminium hidroksida) dan meminimalkan efek samping. Paparan obat pada motilitas tergantung pada rasio kuantitatif aluminium/ magnesium pada kombinasi antasida: semakin dekat rasio ini dengan 1, semakin kecil kemungkinan efek ini (Tomina *et al.*, 2014)

Mekanisme Kerja

- Setiap antasida memiliki zat aktif tertentu. Zat-zat tersebut baik logam maupun non logam memiliki efek yang berbeda terhadap asam lambung. Antasida bertindak serupa ketika asam bereaksi dengan hidroksida; garam dan air yang dihasilkan dalam persamaan berikut:



- $\text{HCl (aq)} + \text{NaOH (aq)} \rightarrow \text{NaCl (aq)} + \text{H}_2\text{O}$

Gambar 4.4 Mekanisme kerja absorbable dan nonabsorbable

Sumber: (Lullmann *et al.*, 2005)

- Natrium Bikarbonat: $\text{HCl (aq)} + \text{NaHCO}_3 \text{ (aq)} \rightarrow \text{NaCl (aq)} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
- Kalsium Karbonat: $\text{HCl (aq)} + \text{CaCO}_3 \text{ (aq)} \rightarrow \text{CaCl}_2 \text{ (aq)} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$

- Komponen Magnesium: $\text{MgO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Mg}(\text{OH})_2$; $\text{HCl}(\text{aq}) + \text{Mg}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$
- Komponen Aluminium: $\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{AlCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$

Kelompok pengikat H^+ seperti CO_3^{2-} , HCO_3^- atau OH^- , bersama dengan counter ion yang terkandung dalam obat antasida. Reaksi netralisasi yang terjadi setelah asupan CaCO_3 dan NaHCO_3 , masing-masing, ditunjukkan pada gambar 4.4. Antasida yang tidak dapat diserap, counter ion dilarutkan dalam asam lambung selama proses netralisasi. Setelah bercampur dengan sekresi pankreas basa di duodenum, sebagian diendapkan kembali oleh kelompok dasar, misalnya CaCO_3 atau AlPO_4 , kemudian diekskresikan dalam feses.

Oleh karena itu, serapan sistemik counter ion atau residu dasar kecil. Namun, dengan adanya insufisiensi ginjal, penyerapan dalam jumlah kecil sekalipun dapat menyebabkan peningkatan kadar counter ion dalam plasma (misal, keracunan magnesium ditandai dengan paralisis dan gangguan jantung). Deposit dalam lumen usus bertanggung jawab atas efek samping lain, seperti berkurangnya penyerapan obat lain karena adsorpsi ke permukaan antasida yang diendapkan; atau penipisan fosfat tubuh dengan asupan $\text{Al}(\text{OH})_3$ yang berlebihan.

Ion Na^+ tetap berada dalam larutan bahkan dengan adanya kelebihan HCO_3^- yang disekresi pankreas dan dapat diserap, seperti HCO_3^- . Karena penyerapan Na^+ , penggunaan NaHCO_3 harus dihindari pada kondisi yang memerlukan pembatasan asupan NaCl , seperti hipertensi, gagal jantung, dan edema.

Karena makanan memiliki efek buffering, antasida diminum di antara makanan (misal, 1 dan 3 jam setelah makan dan sebelum tidur). Antasida yang tidak dapat diserap lebih disukai. Karena $\text{Mg}(\text{OH})_2$ menghasilkan efek laksatif (Penyebab: Aksi Osmotik, pelepasan kolesistokinin oleh Mg^{2+} , atau keduanya) dan $\text{Al}(\text{OH})_3$ menyebabkan konstipasi (Penyebab: aksi astringen dari Al^{3+}) Kedua antasida ini sering digunakan dalam kombinasi (Katzung, Masters and Trevor, 2012)

4.6 Efek Samping

1. Ketika diberikan dengan antasida yang dapat diserap (natrium hidrogen karbonat, kalsium karbonat jarang terjadi) setelah efek jangka pendek dari netralisasi asam asam sekunder. Hipersekresi terjadi akibat peningkatan pH menjadi 7 dan/atau akibat efek langsung ion kalsium. Dalam pengobatan jangka panjang dan dalam antasida dosis tinggi dapat menyebabkan alkalosis metabolik sistemik (dengan sakit kepala, sikhasia, muntah)
2. Natrium bikarbonat dapat mempengaruhi metabolisme air-garam: 2 g natrium menahan cairan dan 1,5 g natrium klorida. Pada pasien usia lanjut dengan patologi sistem kardiovaskular, tekanan darah dapat meningkat, pembengkakan muncul atau membesar, tanda-tanda gagal jantung meningkat.
3. Antasida yang mengandung karbonat (natrium hidrogen karbonat, kalsium dan magnesium karbonat) bereaksi dengan asam klorida menghasilkan gas karbon dioksida. Hal ini menyebabkan distensi lambung (sindrom nyeri), bersendawa dan perut kembung yang sangat tidak diinginkan dalam kasus GERD.
4. Alkalisasi urin terjadi di bawah pengaruh obat natrium hidrogen karbonat dan magnesium (oksida, hidroksida dan karbonat), yang dapat menyebabkan pengendapan fosfat yang membentuk batu fosfat.
5. Antasida yang mengandung kalsium dapat menyebabkan hiperkalsemia, yang mendorong pembentukan batu ginjal dan mengurangi produksi parathormon. Akibatnya, ekskresi fosfor tertunda dan kalsium fosfat terakumulasi. Ini menyebabkan kalsifikasi jaringan dan perkembangan nefrokalsinosis.

6. Kombinasi antasida kalsium dan susu tidak diinginkan, karena asupan itu memicu sindrom «susu-alkali» (Sicchasia, muntah, poliuria, gangguan mental).
7. Antasida *nonabsorbable* memiliki efek samping yang lebih sedikit daripada yang *absorbable* dan lebih sering efek ini disebabkan oleh pemberian obat yang tidak terkontrol dalam jangka panjang. Dengan pemberian aluminium hidroksida jangka panjang, penyerapan fosfat usus dapat dikurangi sehingga kadang-kadang dapat menyebabkan hipofosfatemia. Komplikasi ini lebih sering terjadi pada pasien yang menyalahgunakan alkohol. Pada pasien dengan gagal ginjal berat, antasida dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan secara klinis pada kadar aluminium dan magnesium dalam darah. Dalam hal ini, akumulasi aluminium dapat menyebabkan ensefalopati dan osteoporosis. Kadar aluminium darah tidak meningkat selama pengobatan dengan antasida pada pasien dengan fungsi ginjal normal atau sedang berkurang
8. Reaksi merugikan yang paling umum dari pemberian aluminium hidroksida adalah sembelit. Magnesium hidroksida memiliki efek pencahar dan dapat menyebabkan diare. Dalam kombinasi antasida aluminium/magnesium, paparan obat terhadap motilitas gastrointestinal bergantung pada rasio kuantitatif aluminium/magnesium. Jika rasionya 1 atau lebih, obat tidak berpengaruh pada motilitas atau, dalam kasus yang jarang terjadi, menyebabkan efek pencahar (dosis biasanya ditingkatkan) (Tomina *et al.*, 2014).

4.7 Aluminium Dan Magnesium

Antasida yang mengandung magnesium atau aluminium yang relatif tidak larut dalam air seperti magnesium karbonat, hidroksida, dan trisilikat serta aluminium glisinat dan hidroksida, memiliki waktu kerja yang lama di lambung dan dapat mencapai tingkat sebagian besar peran antasida. Sediaan yang mengandung

magnesium dapat menyebabkan diare, sedangkan yang mengandung aluminium dapat menyebabkan konstipasi.

Manfaat sediaan kombinasi dibanding sediaan tunggalnya masih belum jelas, kapasitas penetralan keduanya mungkin sama. Selain itu, kompleks seperti hidrotalsit, tidak menunjukkan manfaat tertentu (Anonim, 2022a).

Tabel 2. Aluminium Hidroksia dan Magnesium Hidroksida

Indikasi	Dyspepsia, hiperfosfatemia
Peringatan	Hipermagnesimia mungkin terjadi bila antasida yang mengandung magnesium digunakan oleh pasien yang mengalami gagal ginjal
Interaksi	<i>ACE inhibitor</i>: absorpsi dari fasinopril dikurangi oleh antasida Asetosal: Ekskresi ditingkatkan dalam urin basa, antasida mengurangi absorpsi diflunisal Kinidin: Ekskresi diturunkan dalam urin basa (kadang bisa menurunkan kadar plasma) Antibiotik: absorpsi azitromisin, sefpodoksin, siprofloksasin, isoniazid, nitrofurantoin, norfloksasin, ofloksasin, rifampisin dan tetrasiklin diturunkan. Antiepilepsi: absorpsi dari gabapentin dan fenitoin diturunkan Antifungi: absorpsi dari itrakonazol dan ketokonazol diturunkan Antimalaria: absorpsi kloroquin dan hidroksikloroquin dikurangi

	Antipsikotik: Absorpsi diturunkan Besi: absorpsi besi oral dikurangi oleh magnesium trisilikat
Kontraindikasi	Hipofosfatemia
Dosis	1-2 tablet dikunyah 4 kali sehari dan sebelum tidur atau bila diperlukan. Suspensi: 1-2 sachet (7-14 mL), 3-4 kali sehari, anak > 8 tahun: ½ -1 sachet, 3-4 kali sehari
Efek Samping	Konstipasi ($\text{Al}(\text{OH})_3$), diare ($\text{Mg}(\text{OH})_3$), bersendawa karena terlepasnya karbondioksida

Sumber: (Sukandar *et al*, 2008)

Tabel 3. Kompleks Aluminium dan Magnesium Hidrotalsit

Indikasi	Dispepsia
Peringatan	Gangguan ginjal
Interaksi	ACE <i>inhibitor</i>: absorpsi dari fasinopril dikurangi oleh antasida Asetosal: Ekskresi ditingkatkan dalam urin basa, antasida mengurangi absorpsi diflunisal Kinidin: Ekskresi diturunkan dalam urin basa (kadang bisa menurunkan kadar plasma) Antibiotik: absorpsi azitromisin, sefepodoksin, siprofloksasin, isoniazid, nitrofurantoin, norfloksasin, ofloksasin,

	rifampisin dan tetrasiklin diturunkan. Antiepilepsi: absorpsi dari gabapentin dan fenitoin diturunkan Antifungi: absorpsi dari itrakonazol dan ketokonazol diturunkan Antimalaria: absorpsi kloroquin dan hidroksikloroquin dikurangi Antipsikotik: Absorpsi diturunkan Besi: absorpsi besi oral dikurangi oleh magnesium trisilikat
Kontraindikasi	Hipofosfatemia
Dosis	Dewasa: 3-4 kali sehari, 1-2 tablet. Anak-anak 6-12 tahun: sehari 3-4 kali, ½-1 tablet. Dianjurkan untuk minum obat ini segera pada saat timbul gejala dan dilanjutkan 1-2 jam sebelum makan atau setelah makan dan sebelum tidur malam. Dapat diminum dengan air atau dikunyah langsung.
Efek Samping	Konstipasi ($\text{Al}(\text{OH})_3$), diare ($\text{Mg}(\text{OH})_3$), bersendawa karena terlepasnya karbondioksida

Sumber: (Sukandar *et al.*, 2008)

Tabel 4. Magnesium Karbonat

Indikasi	Dispepsia
Peringatan	Gangguan ginjal
Interaksi	ACE <i>inhibitor</i> : absorpsi dari fasinopril dikurangi oleh antasida

	Asetosal: Ekskresi ditingkatkan dalam urin basa, antasida mengurangi absorpsi diflunisal Kinidin: Ekskresi diturunkan dalam urin basa (kadang bisa menurunkan kadar plasma) Antibiotik: absorpsi azitromisin, sefepodoksin, siprofloksasin, isoniazid, nitrofurantoin, norfloksasin, ofloksasin, rifampisin dan tetrasiklin diturunkan. Antiepilepsi: absorpsi dari gabapentin dan fenitoin diturunkan Antifungi: absorpsi dari itrakonazol dan ketokonazol diturunkan Antimalaria: absorpsi kloroquin dan hidroksikloroquin dikurangi Antipsikotik: Absorpsi diturunkan Besi: absorpsi besi oral dikurangi oleh magnesium trisilikat
Kontraindikasi	Hipofosfatemia
Dosis	1-2 tablet dikunyah 4 kali sehari dan sebelum tidur atau bila diperlukan; Suspensi: 10 mL 3 x sehari.
Efek Samping	Diare, bersendawa karena terlepasnya karbondioksida

Sumber: (Sukandar *et al*, 2008)

Tabel 5. Magnesium Trisilikat

Indikasi	Dispepsia
-----------------	------------------

Peringatan	Gagal ginjal
Interaksi	ACE <i>inhibitor</i>: absorpsi dari fasinopril dikurangi oleh antasida Asetosal: Ekskresi ditingkatkan dalam urin basa, antasida mengurangi absorpsi diflunisal Kinidin: Ekskresi diturunkan dalam urin basa (kadang bisa menurunkan kadar plasma) Antibiotik: absorpsi azitromisin, sefopodoksin, siprofloksasin, isoniazid, nitrofurantoin, norfloksasin, ofloksasin, rifampisin dan tetrasiklin diturunkan. Antiepilepsi: absorpsi dari gabapentin dan fenitoin diturunkan Antifungi: absorpsi dari itrakonazol dan ketokonazol diturunkan Antimalaria: absorpsi kloroquin dan hidroksikloroquin dikurangi Antipsikotik: Absorpsi diturunkan Besi: absorpsi besi oral dikurangi oleh magnesium trisilikat
Kontraindikasi	Hipofosfatemia
Dosis	1-2 tablet dikunyah, diberikan hingga 4 kali sehari dan sebelum tidur atau bila diperlukan. Suspensi: 1-2 sachet (7-14 mL), 3-4 kali sehari, anak > 8 tahun: ½ - 1 sachet, 3-4 kali sehari.
Efek Samping	Diare, sendawa akibat dari dihasilkannya

	CO ₂ , batu ginjal berasal dari silica dilaporkan pada terapi jangka panjang.
--	--

Sumber: (Sukandar *et al.*, 2008)

4.8 Natrium Bikarbonat

Natrium bikarbonat merupakan antasida yang larut dalam air dan bekerja cepat. Namun bikarbonat yang terabsorbsi dapat menyebabkan alkalosis. Seperti antasida lainnya yang mengandung karbonat, terlepasnya karbon dioksida dapat menyebabkan sendawa. Pemberian natrium bikarbonat dan sediaan antasida dengan kandungan natrium yang tinggi, seperti campuran magnesium trisilikat, harus dihindari pada pasien yang sedang diet garam (gagal jantung, gangguan hati dan ginjal).

Tabel 6. Natrium bikarbonat

Indikasi	Meringankan dispepsia dengan cepat, alkalinisasi urin
Peringatan	Gangguan hati dan ginjal, penyakit jantung, kehamilan, pasien yang membatasi asupan garam, usia lanjut, hindari penggunaan jangka panjang.
Interaksi	NSAID: dapat menurunkan efek asetosal Tablet Fe: dapat menurunkan efek suplemen zat besi
Kontraindikasi	Alkalosis, hipernatremia, hiperkalsemia, dan edema paru berat
Dosis	325 sampai 2000 mg 1 sampai 4 kali sehari
Efek Samping	Sendawa akibat dari dihasilkannya CO ₂ , alkalosis pada penggunaan jangka panjang

Sumber: (Sukandar *et al.*, 2008)

4.9 Bismuth Dan Kalsium

Antasida yang mengandung bismut (kecuali kelat) harus dihindari karena bismut yang diserap bersifat neurotoksik, menyebabkan ensefalopati, dan cenderung menyebabkan konstipasi.

Tabel 7. Bismuth subsalisilat

Indikasi	Dispepsia, diare, mual, dada rasa terbakar
Peringatan	Pendarahan, tukak lambung, alergi aspirin dan golongan salisilat lainnya
Interaksi	NSAID: meningkatkan resiko efek samping dari aspirin (ulser, nyeri, dan pendarahan) Asetazolamid: menyebabkan berdenging pada telinga. Sakit kepala, mual, muntah, pusing, kebingungan, halusinasi, demam, kejang sampai koma. CCB: penggunaan bersama amlodipin meningkatkan tekanan darah Clopidogrel: menyebabkan pendarahan, nyeri abdomen parah, dan lemah. Sulfonilurea: dapat mempengaruhi penyerapan glimepiride dan mengubah efeknya pada glukosa darah
Dosis	524 mg per oral tiap 30 sampai 60 menit jika diperlukan tidak melebihi 8 dosis dalam periode 24 jam. Penggunaan alternatif 1048 sampai 1050mg per oral dapat diberikan setiap jam tidak melebihi

	dari 4 dosis dalam periode 24 jam.
Efek Samping	Perubahan perilaku ditandai dengan mual dan muntah, berkurangnya pendengaran, diare, gejala lambung memburuk, dan konstipasi

Sumber: (Anonim, 2022b)

Antasida yang mengandung kalsium dapat menginduksi sekresi asam lambung. Manfaat klinis dari dosis rendah masih dipertanyakan. Sedangkan penggunaan dosis besar jangka panjang dapat menyebabkan hiperkalsemia dan alkalosis, serta memperburuk sindrom susu-alkalis.

Tabel 8. Kalsium Karbonat

Indikasi	Dispepsia, defisiensi kalsium
Peringatan	Gangguan ginjal, batu ginjal, kanker, gangguan kelenjar paratiroid, hiperkalsemia
Interaksi	NSAID: menurunkan efek dari aspirin CCB: penggunaan bersama amlodipin menurunkan efek amlodipin Kuinolon: dapat mengganggu penyerapan ciprofloxacin ke dalam aliran darah dan menurunkan efek dari siprofloksasin Sulfonilurea: meningkatkan resiko hipoglikemia
Dosis	1000 sampai 3531 mg oral sampai 4 kali sehari jika diperlukan. Dosis maksimal 6750 samppai 7500mg sehari.
Efek Samping	Urin sedikit, BB meningkat, hiperkalsemia (mual, muntah, konstipasi, otot lemah, nyeri tulang, kebingungan, lemah dan lesu).

Sumber: (Anonim, 2022c)

Semua antasida dapat mengubah kelarutan atau kelarutan obat (terutama obat yang bersifat basa atau asam lemah) dengan mengikat obat (mengurangi penyerapannya) atau dengan meningkatkan pH di lambung untuk mempengaruhi penyerapan obat lain.

Oleh karena itu, antasida tidak boleh diberikan dalam waktu 2 jam setelah mengonsumsi tetrasiklin, fluoroquinolon, itrakonazol, dan zat besi (Katzung, Masters and Trevor, 2012).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim (2022a) *Antasida*. Available at: <https://pionas.pom.go.id/ioni/bab-1-sistem-saluran-cerna-0/11-dispepsia-dan-refluks-gastroesofagal/111-antasida-dan-simetik-0>.
- Anonim (2022b) *Bismuth subsalicylate*. Available at: <https://www.drugs.com/mtm/bismuth-subsalicylate.html>.
- Anonim (2022c) *Calcium Carbonate*. Available at: <https://www.drugs.com/mtm/calcium-carbonate.html#uses>.
- Indijah, S. W. and Fajri, P. (2016) *Farmakologi*. Jakarta: BPPSDM.
- Katzung, B. G., Masters, S. B. and Trevor, A. J. (2012) *Basic & Clinical Pharmacology*. Mc Graw Hill.
- Lullmann, H. *et al.* (2005) *Color Atlas of Pharmacology*. Stuttgart: Thieme.
- Neal, M. J. (2006) *At a Glance Farmakologi Medis*. Fifth. Edited by A. Safitri. Penerbit Erlangga.
- Pegu, K. D. (2020) 'Pharmacology of antacids', 26(6), pp. 0–3.
- Sukandar, E. Y. *et al.* (2008) *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: ISFI Penerbitan.
- Tomina, O. E. *et al.* (2014) 'Antacids clinical pharmacology'.

BAB V

ANTI EMETIKA

Oleh Mevy Trisna

5.1.Epidemiologi Mual dan Muntah

Mual dan muntah adalah gejala terkait dengan pencernaan. Kata mual berasal dari bahasa Yunani, yang berarti mabuk laut, sedangkan muntah berasal dari bahasa Latin vomere, yang berarti mengeluarkan. Mual adalah subsensasi objektif sedangkan muntah adalah tindakan fisik refleksi dari pengeluaran isi lambung. Retching didefinisikan sebagai 'kejang-gerakan pernapasan modic 'melawan glotis tertutup dengan kontraksi otot perut tanpa ekspulsi. dari setiap isi lambung, yaitu, 'naik kering' (American Asosiasi Gastroenterologi, 2001).

Ada beberapa hal yang penting kita harus ketahui yaitu membedakan muntah dari regurgitasi, ruminasi dan bulimia. Regurgitasi adalah kembalinya isi esofagus atau lambung ke hipofaring dengan sedikit usaha. Ruminasi adalah pas-regurgitasi besar dari makanan yang baru saja tertelan ke dalam mulut diikuti dengan mengunyah kembali, menelan kembali atau meludah. Bukan itu didahului oleh rasa mual dan tidak termasuk berbagai gangguan fisik fenomena yang berhubungan dengan muntah.Bulimia melibatkan makan diikuti dengan muntah yang diinduksi sendiri. Epidemiologi Mual dan muntah dari semua penyebab memiliki hubungan yang signifikan biaya sosial dan ekonomi dalam hal hilangnya produktivitas kesehatan dan perawatan medis ekstra.

Di masyarakat, mual (dengan atau tanpa muntah) kemungkinan besar terkait dengan infeksi terutama infeksi gastro-intestinal. Gangguan vestibular perintah dapat menyebabkan muntah seperti mabuk perjalanan. Mual dan muntah dapat dikaitkan dengan rasa sakit, misalnya, migrain dan nyeri jantung yang parah. Banyak obat juga menyebabkan mual dan kadang-kadang muntah sebagai dosis umum yang terkait dengan efek

samping. Ini sangat umum dengan penggunaan opioid dalam perawatan paliatif.

Mual dan muntah juga terjadi pasca operasi atau dalam hubungannya dengan kemoterapi sitotoksik atau radioterapi. Ini dan penyebab lain dari mual dan muntah.

5.2. Patofisiologi

Kontrol neurologis mual dan muntah merupakan penyebab patofisiologi yang kompleks dan tepat sehingga tergantung pada kondisi yang menyebabkan gejala tersebut. Di dalam otak, pusat muntah, yang terletak di formasio retikuler dorsolateral dekat dengan pusat pernapasan, bertindak sebagai pusat koordinasi dengan informasi yang diteruskan ke sana dari sejumlah tempat lain. Area penting lain yang terlibat dalam mual dan muntah adalah chemoreceptor Trigger zone (CTZ) yang terletak di dasar ventrikel keempat di postrema, dan berkontak dengan darah dan cairan serebrospinal. Di situs inilah banyak zat emetik asing, termasuk obat-obatan dan racun, bekerja. (lihat gambar 5.1)

Impuls juga diteruskan ke pusat muntah dari pusat kortikal yang lebih tinggi, dan ini bertanggung jawab atas rasa mual yang berhubungan dengan rasa takut, dan muntah antisipatif seperti yang ditemukan pada pasien yang menjalani kemoterapi kanker. masukan lain berasal dari alat vestibular, menyebabkan mabuk perjalanan dan dari bagian atas saluran pencernaan. Jalur dari usus adalah melalui saraf vagal dan simpatik

muntah setelah operasi. Obat antihistamin bekerja untuk memblokir reseptor H1 di CTZ dan mungkin di tempat lain. Namun, beberapa dari agen ini juga memiliki antikolinergik yang kuat. Aktivitas antagonis reseptor ergic (M1), yang dapat berkontribusi secara signifikan terhadap kemanjurannya serta efek sampingnya. Efek sedatif beberapa antihistamin juga dapat berkontribusi terhadap aktifitas antiemetik, meskipun bisa menjadi masalah khusus ketika melakukan aktifitas, seperti mengemudi, perlu dilakukan. Namun demikian, non-antihistamin penenang, misalnya, fexofenadine, adalah nilai terbatas pada mual dan muntah.

5.3.2. Antikolinergik

Ini adalah salah satu kelas antiemetik tertua, yang banyak di antaranya: anggotanya adalah penghambat kuat reseptor muskarinik (M1), aktivitas baik perifer maupun sentral. Obat antikolinergik seperti **atropin, hiosin dan glikopirronium** telah digunakan sebelum operasi untuk menghambat air liur dan pernapasan berlebihan sekret selama anestesi. Antikolinergik bekerja dengan menghambat transmisi kolinergik dari inti vestibular ke pusat yang lebih tinggi di dalam korteks serebral, dengan demikian menjelaskan penggunaan dominan mereka dalam pengobatan penyakit gerak-ness. **Hyoscine hidrobromida (skopolamin hidrobromida)** adalah obat yang paling banyak digunakan dan dapat diberikan secara oral, dengan injeksi subkutan atau intramuskular, atau transdermal untuk mabuk perjalanan. Penghambatan muskarinik perifer

reseptor dapat menyebabkan kantuk, mulut kering, pupil melebar dan penglihatan kabur, penurunan keringat, motilitas gastro-intestinal dan sekresi gastro-intestinal dan kesulitan berkemih. Agen antikolinergik juga dapat memicu sudut tertutup glaukoma pada individu yang rentan

5.3.3. Antidopaminergik

Fenotiazin dan butirofenon, Fenotiazin (misalnya proklorperazin, perfenazin, dan trifluoperazine) dan butyrophenones (misalnya haloperidol dan droperidol) bertindak sebagai antagonis pada reseptor dopamin (D2) di CTZ, tetapi mungkin juga memiliki efek kolinergik (M1) dan histamin aktivitas antagonis reseptor minergic (H1). Sebagai konsekuensi mereka berbagi beberapa efek samping dengan antihistamin dan anti-kolinergik, termasuk mengantuk. Selain itu, dopamin-efek pemblokiran mungkin terkait dengan distonia akut (terutama pada anak-anak), dan dyskinesia tarda atau parkin-sonisme bila digunakan untuk waktu yang lama. **Proklorperazin** kurang menenangkan dan tersedia sebagai tablet bukal dan supositoria. untuk digunakan ketika muntah menghalangi pemberian oral. **Fenotiazin** kadang-kadang digunakan untuk obat-terkait emesis, termasuk mual dan muntah yang diinduksi kemoterapi iting (CINV), tetapi seperti **butyrophenones**, memiliki banyak situasi telah digantikan oleh obat yang lebih spesifik seperti: sebagai **metoklopramid** dan antagonis 5HT3 selektif. **Levomepromazin** kadang-kadang digunakan untuk meredakan mual dan muntah di mobil terminal

5.3.3.1 Metoklopramid

Pada dosis yang lebih rendah, metoklopramid bertindak sebagai antagonis D2 selektif di CTZ dan efeknya mencerminkan efek **fenotiazines dan butirofenon**. Namun, itu juga memberikan antagonisme perifer D2 pada dosis ini, dan merangsang kolinergik reseptor di otot polos lambung, sehingga merangsang endapan. Oleh karena itu, mungkin lebih efektif daripada fenoti-azines dan butyrophenones ketika mual berhubungan dengan gastro-penyakit usus atau bilier. Pada dosis yang lebih tinggi, mungkin mengerahkan beberapa Antagonis reseptor 5HT3 tetapi pada dosis ini, kejadian reaksi distonik akut, terutama pada wanita muda dan orang tua, dapat membatasi kegunaannya di CINV.

5.3.3.2 Domperidon

Meskipun domperidone tidak mudah melewati BBB, itu adalah antagonis selektif reseptor D2 di CTZ, yang terletak di luar sisi BBB di area postrema. Mungkin juga memiliki periferik efek yang mengakibatkan peningkatan motilitas gastro-intestinal dan pengosongan lambung lebih cepat. Ini digunakan dalam muntah terkait obat-yang, termasuk CINV, dan relatif tidak menenangkan. Bisa diberikan secara oral atau supositoria. Reaksi distonik akut terjadi lebih jarang dibandingkan dengan metoklopramid. Ini mencegah mual dan muntah selama pengobatan dengan apomorphine dan agonis dopamin lainnya pada penyakit Parkinson dan juga digunakan untuk mengobati muntah yang berhubungan dengan hormonal darurat kontrasepsi Antagonis reseptor 5HT3 selektif

5.3.4.Serotonin atau hydroxytryptamine (5HT)

Obat ini memainkan peran penting dan berperan dalam mual dan muntah. Reseptor subtype 5HT3, yang memediasi jalur muntah, terletak di perifer. pada ujung saraf vagal di saluran gastro-intestinal dan terpusat di otak, dengan konsentrasi tinggi ditemukan di area postrema dan nukleus traktus solitarius. Sangat emeto- agen genik seperti **cisplastin** dianggap mengganggu lambung mukosa dan memulai pelepasan 5HT dari enterochroma-sel sirip, yang merangsang reseptor 5HT3 pada vagal aferen ujung saraf dan dengan demikian memicu refleksi muntah. Selektif Antagonis reseptor 5HT3 yang bekerja secara sentral dan perifer sekarang umum digunakan untuk mengobati atau mencegah CINV (dengan obat dengan potensi emetogenik sedang hingga tinggi) dan PONV. Mereka juga efektif dalam mual yang diinduksi radioterapi dan muntah. Antagonis 5HT3 selektif umumnya ditoleransi dengan baik diatasi, dengan efek samping yang paling umum obstipasi, sakit kepala, pusing dan sensasi panas atau pembilasan. Beberapa agen

yang tersedia termasuk **granisetron**, **ondansetron** dan **palonosetron**. Mereka semua lebih mahal daripada anti-histamin, fenotiazin, antikolinergik, atau dopamin antagonis.

5.3.5. Antagonis reseptor neurokinin-1 (NK1)

Substansi P adalah peptida bioaktif yang memiliki kesamaan urutan asam amino dengan peptida bioaktif lainnya yang dikenal sebagai tachykinin. Tampaknya memainkan peran penting sebagai neurotransmitter dalam emesis serta nyeri dan ada proses inflamasi. Substansi P mengikat sub-tipe neurokinin-1, atau reseptor NK1, yang ditemukan di area postrema dan nukleus traktus solitarius. NK1 selektif antagonis reseptor, aprepitant dan fosaprepitant (produk karpet aprepitant), sekarang tersedia untuk digunakan sebagai tambahan **deksametason** dan **antagonis 5HT3** dalam mencegah, tetapi tidak mengobati, mual dan muntah yang berhubungan dengan kemoterapi yang cepat dan sangat emetogenik. Mereka tampaknya ditoleransi dengan baik tetapi merupakan penghambat (dan kadang-kadang penginduksi) sitokrom P450 (CYP3A4) dan penginduksi CYP2C9 dan glukuronidasi, sehingga interaksi obat potensial dengan kemoterapi agen terapeutik serta pemakaian bersamaan lainnya. agen tered, misalnya, mungkin warfarin, dapat terjadi.

Cannabinoids

Kemungkinan aktivitas antiemetik cannabinoid adalah terkait dengan stimulasi cannabi- pusat dan perifer reseptor noid (CB1). Cannabinoids memiliki antiemetik sederhana aktivitas yang besarnya mirip dengan **proklorperazin** dalam CINV, tetapi mereka dapat menyebabkan berbagai gangguan saraf pusat efek, termasuk kantuk dan terkadang perilaku gangguan, yang kadang-kadang bisa parah. Jadi, sementara nabilone cannabinoid sintetis diindikasikan untuk mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi sitotoksik tidak responsif antiemetik konvensional, dianjurkan

bahwa pasien dibuat sadar akan kemungkinan perubahan suasana hati mereka dan lainnya efek yang tidak diinginkan pada perilaku mereka. Selain itu, nabilone harus digunakan di bawah pengawasan ketat, sebaiknya di rumah sakit.

Kortikosteroid

Kortikosteroid diketahui memiliki efek antiemetik. Mekanisme kerjanya tidak jelas tetapi reseptor steroid diperkirakan ada di daerah postrema. Sebagai agen tunggal, mereka tampaknya setidaknya sama efektifnya dengan proklorperazin dalam pengobatan pra- ventilasi mual dan muntah ringan sampai sedang-kemoterapi sitotoksik emetogenik. Deksametason, kortikosteroid yang paling banyak digunakan dalam konteks ini, meningkatkan aktivitas antiemetik proklorperazin dan metoklopramid dan dapat mengurangi beberapa efek samping yang terkait dengan yang terakhir. Ketika dikombinasikan dengan antagonis 5HT₃, kortikosteroid sangat efektif dalam CINV terkait dengan moderat kemoterapi emetogenik, atau bila digunakan pada emesis tertunda. Kombinasi yang sama dari deksametason dan antagonis 5HT₃onist, dan kadang-kadang dengan aprepitant, mungkin juga efektif di CINV

5.4.Pengobatan komplementer dan alternatif

Tinjauan sistematis mendukung penggunaan stimulasi akupunktur pergelangan tangan. titik tusukan P6 untuk mencegah PONV / mual dan muntah setelah operasi, dalam kombinasi dengan, atau sebagai alternatif, antiemetik konvensional (Lee et al., 2015). Sebuah tinjauan sistematis dari uji coba secara acak telah juga menunjukkan kemanjuran jahe (setidaknya 1 g pra-operasi secara aktif) di PONV. Jahe juga diklaim bermanfaat mabuk perjalanan dan mual terkait kehamilan, tetapi bukti untuk masing-masing terbatas pada uji coba acak tunggal(Ernst & Pittler, 2000).

5.5 Pemilihan Obat untuk Perawatan

Keadaan Mual dan muntah pasca operasi Sekitar 25% pasien dalam waktu 24 jam setelah gery (Gan et al., 2003). Etiologinya kompleks dan multipel factorial dan termasuk pasien-, medis-, bedah- dan- faktor yang berhubungan dengan anestesi. Manajemen bersifat multimodal dan melibatkan strategi untuk mengurangi risiko dasar seperti menggunakan lebih sedikit agen induksi emetogenik, agen anestesi dan analgesik sics, pertimbangan penggunaan regional daripada anestesi umum, hidrasi yang memadai dan suplementasi intraoperatif penggunaan oksigen mental dan menghindari **neostigmin** dosis tinggi. Banyak agen antiemetik memiliki beberapa kemanjuran dalam pasca operasi mual dan muntah tetapi terapi kombinasi dengan obat-obatan dari kelas yang berbeda mungkin diperlukan pada pasien dengan risiko tinggi, seperti mereka yang memiliki riwayat mual pasca operasi sebelumnya. Muntah perjalanan laut atau mabuk perjalanan, atau setelah prosedur, misalnya, operasi yang berkepanjangan. Penangkal perawatan termasuk deksametason sebelum induksi atau antagonis 5HT₃, antihistamin atau fenotiazin pada akhir pengobatan operasi. Metoclopramide dan cannabinoids tampaknya nilai terbatas dalam pengelolaan mual pasca operasi dan muntah. Premedikasi dengan opioid meningkatkan insiden mual dan muntah pasca operasi dan ini dapat dikurangi dengan pemberian bersamaan baik atropin atau hyos-cine, yang terutama digunakan sebagai obat antisekresi pada pengobatan awal Skor risiko.

Profilaksis lebih disukai daripada pengobatan dan ini sering dicapai tidak hanya dengan penggunaan obat antiemetik tetapi juga dengan perencanaan yang mampu. Misalnya, tidak semua pasien yang menjalani operasi gery akan mengalami mual dan muntah pasca operasi dan profilaksis universal tidak hemat biaya (Habib & Gan, 2004).

Sebuah sistem penilaian risiko sederhana telah dirancang di mana: skor meningkat relatif terhadap ada atau tidak adanya empat faktor:

1. Jenis kelamin wanita
2. Riwayat mabuk perjalanan atau mual dan muntah setelah operasi
3. Perokok
4. Penggunaan opioid selama operasi.

Insiden mual dan muntah pasca operasi dengan kehadiran tidak ada, satu, dua, tiga atau keempat risiko ini faktor telah terbukti masing menjadi 10%, 20%, 40%, 60% dan 80%, masing- (Apfel et al., 1999). Penggunaan skor risiko berdasarkan kriteria ini membantu untuk menyesuaikan penggunaan antiemetik dengan tepat dan secara signifikan dapat mengurangi kejadian mual dan muntah- dalam praktik klinis (Apfel et al., 1999 ; Pierre et al., 2004).

DAFTAR PUSTAKA

- Apfel, C.C. *et al.* (1999) 'A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting', *Anesthesiology*, 91(3), pp. 693–693. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-199909000-00022>.
- Association, A.G. (2001) 'Medical Position Statement: Nausea And Vomiting Gastroenterology', 120(1), pp. 261–263. Available at: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.20515>.
- Atto Billio 1, Enrico Morello, M.J.C. (2010) 'Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults.', *Cochrane Library*, 9(12). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006272.pub2>.
- Bateman D N, Campbell MBateman D N, C.M. (1992) 'Pharmacokinetic optimization of the antiemetic drug', *Clinical Pharmacokinetics*, 23(2), pp. 147–160.
- David Jewell, G.Y. (2003) 'Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy', *Cochrane Database of Systematic Reviews Libeary* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/14651858.CD000145>.
- E M Quigley, W L Hasler, H.P.P. (2001) 'AGA technical review on nausea and vomiting', *AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION*, 120(1), pp. 263–286. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/gast.2001.20516>.
- Ernst, E. and Pittler, M.H. (2000) 'Efficacy of ginger for nausea and vomiting: A systematic review of randomized clinical trials', *British Journal of Anaesthesia*, 84(3), pp. 367–371. Available at: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013442>.
- Gan, T.J. *et al.* (2003) 'Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting', *Anesthesia and Analgesia*, 97(1), pp. 62–71. Available at: <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000068580.00245.95>.

- Habib, A.S. and Gan, T.J. (2004) 'Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: A review', *Canadian Journal of Anesthesia*, 51(4), pp. 326–341. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF03018236>.
- Kris, M.G. *et al.* (2006) 'American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006', *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), pp. 2932–2947. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.9591>.
- Lee, A., Chan, S.K.C. and Fan, L.T.Y. (2015) 'Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003281.pub4>.
- Pierre, S. *et al.* (2004) 'A risk score-dependent antiemetic approach effectively reduces postoperative nausea and vomiting - A continuous quality improvement initiative', *Canadian Journal of Anesthesia*, 51(4), pp. 320–325. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF03018235>.
- Sanders-Bush E, M.S. (2006) '5-HydroxyTryptamine (serotonin 2), receptor agonist and antagonists in', in P.K. Brunton LL, Lajo, JS (ed.) *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. United State Of America: Goodman Gilman's, pp. 297–315.
- Spinks, A., Wasiak, J. and Vivienne (2009) 'Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness (Review) Author Griffith Research Online Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness (Review)', 6, pp. 1–29. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002851.pub4/full>.
- Tekoa L King 1, P.A.M. (2010) 'Evidence-based approaches to managing nausea and vomiting in early pregnancy', *Journal of Midwifery & Women's Health*, 54(6), pp. 430–444. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2009.08.005>.

BAB VI

ANTI SPASMODIK

Oleh Budi Setiawan

6.1. Pengertian Anti Spasmodik

Anti spasmodik adalah golongan obat yang memiliki sifat estafet otot polos. Obat-obatan dalam kelas ini termasuk antimuskarinik dan obat penenang, yang diyakini bekerja langsung pada otot usus kecil. Relaksan otot polos senyawa antimuskarinik dan obat antispasmodik lainnya mungkin berguna pada sindrom iritasi usus besar (IBS) dan divertikulosis (Mariadi Wibawa, 2007). *Irritable Bowel Syndrome* (IBS) adalah gangguan pencernaan umum yang ditandai dengan sakit perut, ketidaknyamanan perut dan perubahan struktur usus (BAB). Selain sakit perut, diare, atau konstipasi, gejala khas lainnya termasuk kembung, gas, urgensi atau mengejan untuk buang air besar, dan perasaan tidak tuntas buang air besar (American Asosiasi Gastroenterologi, 2001).

Meskipun anti spasmodik dapat mengurangi kejang usus, tetapi penggunaannya pada dispepsia, IBS dan divertikulosis non-ulkus tidak bermanfaat. IBS didefinisikan sebagai sekelompok gangguan fungsional saluran cerna dimana sakit perut atau nyeri perut yang berhubungan dengan defekasi, atau perubahan pola defekasi dan kelainan feses. Manfaat klinis obat lambung muskarinik tradisional relatif kecil, sedangkan efek sampingnya mirip dengan senyawa atropin (Mariadi Wibawa, 2007). Selain itu, telah digantikan oleh obat antisekresi yang lebih kuat dan spesifik, yaitu antagonis reseptor histamin H₂ dan pirenzepin antimuskarinik selektif. Antagonis reseptor dopamin metoclopramide dan domperidone (Meyer, T., 2003).

Anti muskarinik (sebelumnya disebut anti kolinergik mengurangi motilitas usus). Kelas obat ini digunakan untuk mengobati sindrom iritasi usus besar dan divertikulosis. Namun, efektivitasnya belum diketahui secara pasti dan responnya

bervariasi. Indikasi lain untuk antimuskarinik termasuk aritmia, asma dan penyakit pernapasan, mabuk perjalanan, parkinsonisme, inkontinensia urin, midriasis dan sikloplegia, pretreatment dan penangkal. Obat – obat yang termasuk golongan anti muskarinik ialah : atropin, skopolamin, dan ipratropium bromid. Obat ini bekerja menyekat reseptor nikotinik sehingga semua fungsi muskarinik dapat dihambat. Selain itu, obat ini menghambat (menyalakan) neuron simpatik yang menuju ke kelenjar keringat. Obat ini banyak digunakan di klinik karena obat ini tidak memblokir reseptor nikotin, sehingga obat ini tidak banyak mempengaruhi ganglia otonom atau koneksi neuroskeletal. (Sjamsuir M, Kamaluddin MT, F.K Unsri, 2008)

Anti muskarinik yang digunakan untuk spasme otot polos gastrointestinal meliputi amina tersier atropin sulfat dan disikloperin hidroklorida (diklomin hidroklorida) dan senyawa amonium kuaterner propantelin bromida dan hyosin butil bromida. Senyawa amonium kuartier kurang larut dalam lemak dibandingkan atropin, membuatnya lebih sulit untuk melewati sawar darah-otak. Selain itu, daya serapnya lebih rendah. Antispasmodik adalah obat yang mengurangi ketegangan atau kejang otot tingkat tinggi yang tidak biasa tanpa menyebabkan kelumpuhan. Kontraksi otot yang terputus-putus selalu disertai dengan rasa sakit pada pasien. Jenis obat yang mengandung antispasmodik antara lain hyoscine butylbromide dan papaverine. Indikasi pemberian spasmolitik adalah kejang pada saluran pencernaan (kolik lambung dan usus), saluran empedu (kolik batu empedu), saluran kemih (kolik batu ginjal) dan system reproduksi pada wanita (Meyer, T., 2003).

6.2. Patofisiologi

Obat – obat Antagonis kolinergik atau antikolinergik atau penghambat kolinergik adalah obat yang mengikat reseptor kolin (kolinoceptor) tetapi tidak menimbulkan efek intraseluler (yang biasanya dimediasi melalui reseptor), sehingga mengganggu persarafan parasimpatis. Akibatnya, efek yang muncul/dominan adalah pacu simpatik yang tidak diimbangi oleh parasimpatis.

Berdasarkan lokasi tempat kerja, antagonis kolinergik ini dibagi atas 3 (tiga) golongan, sebagai berikut :

1. Bloker secara selektif sinaps muskarinik pada saraf parasimpatik, yang disebut sebagai anti muskarinik.
2. Bloker ganglionik, yang lebih banyak bekerja pada reseptor nikotinik pada ganglia simpatik dan parasimpatik.
3. Penyekat neuromuscular yang mengganggu transmisi impuls eferen yang menuju otot rangka. (Ernst, E., 2000).

Pasien melaporkan kualitas hidup yang lebih jelek, yang dapat memiliki dampak pada persepsi beratnya kondisi mereka. Karena besarnya masalah yang ditimbulkan oleh IBS maka berikut akan dibahas mengenai diagnosis dan penatalaksanaan dari IBS berdasarkan bukti-bukti klinis. Masyarakat di Indonesia biasa Simpan antispasmodik seperti hyoscine butylbromide dan papaverine di rumah untuk meredakan sakit perut.

Namun, spasmolitik yang biasa digunakan dalam pengobatan saat ini memiliki beberapa efek samping. Efek samping ini termasuk xerostomia (mulut kering), dyshidrosis (kulit kering), takikardia atau bradikardia, irama jantung abnormal, palpitasi, retensi urin, sembelit, gangguan penglihatan, reaksi alergi, dan reaksi kulit. (ISO Vol. 49, 2015).

6.3. Bukti Klinis Untuk Anti Spasmodik

Ada tiga golongan obat yaitu *muscle relaxant* yang bekerja langsung pada otot polos meliputi *papaverine-like agent* dan mabaverine. Obat anti kolinergik meliputi dicyclomine, hyosiamine, cimetropium bromide, otilonium bromide, octylonium bromide dan prifinium bromide, sedangkan obat untuk penghambat jalur calcium meliputi pinaverium bromide. Berdasarkan hal tersebut, perlu dicari antispasmodik baru. Sumber spasmolitik baru adalah tanaman obat yang diperoleh dari alam. Sebuah penelitian pengobatan tradisional di berbagai daerah menunjukkan bahwa ada tanaman yang digunakan untuk meredakan sakit perut. Penelitian juga menunjukkan bahwa beberapa tanaman obat efektif

dalam mengurangi kekakuan otot polos. Hal ini menunjukkan potensi tanaman obat sebagai spasmolitik (Mariadi Wibawa, 2007).

Sistem pencernaan akan langsung berkaitan dengan asupan makanan dan persiapannya untuk proses kejadian asimilasi. Fungsi sistem pencernaan adalah: mengambil makanan, memecah makanan menjadi nutrisi (suatu proses yang disebut pencernaan), menyerap nutrisi ke dalam aliran darah, membuang bagian makanan yang tidak tercerna dari tubuh. Pada beberapa penyakit saluran cerna terutama lambung dan usus halus, manifestasi yang umum terjadi adalah keadaan spasme (spasmus) atau kejang. Hal ini terjadi pada saluran pencernaan yang merupakan organ-organ yang terdiri dari serabut-serabut berotot yang dikendalikan oleh sistem persarafan parasimpatis, yang bekerja diluar kesadaran manusia. (Marihot, 2017).

Mekanisme terjadinya Spasme Gastrointestinal :

Bila terjadi gangguan pada keseimbangan saluran cerna, yang dapat disebabkan oleh :

- peningkatan produksi asam lambung
- adanya gas yang berlebihan di saluran pencernaan
- penggunaan zat/obat yang merusak fungsi saraf motorik
- keadaan infeksi pada saluran cerna
- kemudian dinding berongga saluran pencernaan berkontraksi dengan rangsangan. Kondisi ini disebut kejang atau konvulsi.

Manifestasi Spasme Gastrointestinal :

- ✓ Sakit perut yang parah
- ✓ Sifat nyeri akut dan berulang
- ✓ Bunyi peristaltik usus lambat atau tidak ada
- ✓ gelisah
- ✓ Kondisi tersebut bisa karena diare, maag, tukak peptik (ulkus peptikum) dan sebagainya. (Marihot, 2017).



Gambar 5.1. Alur Terjadinya Keadaan Spasme (Kram)

(Sumber : American Asosiasi Gastroenterologi, 2001).

6.4. Obat Anti Spasmodik

Dari review American collage of Gastroentrolgy (ACG), disimpulkan bahwa tidak cukup data untuk membuat rekomendasi tentang efektivitas dari obat anti spasmodik yang tersedia di USA. Ada 12 penelitian RCT dimana 9 RCT menunjukkan perbaikan yang bermakna dari nyeri perut dibandingkan dengan placebo. Dan hanya 3 penelitian yang melaporkan adanya perbaikan yang bermakna pada fungsi usus dibandingkan placebo.

Kesimpulan, bukti level II menunjukkan anti spasmodik memperbaiki nyeri perut. Dan kurangnya bukti yang menunjang adanya perbaikan pada gejala global dari IBS. Review Cochrane menyimpulkan meskipun adanya bukti yang lemah untuk keuntungan pemakaian anti spasmodik untuk nyeri perut dan gejala global. Meta-analisis tahun 1994 menyimpulkan anti spasmodik efektif pada IBS. Namun data dari meta-analisis ini harus

diinterpretasikan secara hati-hati karena adanya heterogenitas data dari sumber yang berbeda-beda, sampel yang kecil, dan kualitas yang rendah dari disain RCT yang dianalisis. (Marihot, 2017).

Anti spasmodik : obat yang digunakan untuk mengatasi kejang pada saluran cerna atau menghambat gerak peristaltik saluran cerna. Pembagian obat anti spasmodik adalah sebagai berikut :

➤ **Hyoscine Butilbromida**

- Mempengaruhi sistem saraf otonom dan mencegah kram otot. Obat ini biasanya digunakan sebagai pengobatan awal untuk membersihkan sekresi dari paru-paru. Obat ini juga digunakan untuk mengobati sakit maag.
- Dikenal luas di pasaran dalam bentuk paten Buscopan, Hyscopan, Alludonna dan lain-lain.

➤ **Clidinium**

- Kombinasi chlordiazepoxide dan clidinium bromide digunakan untuk mengobati lambung yang luka dan teriritasi. Obat ini membantu mengobati kram perut dan abdominal.
- Contoh : braxidin, dan librax.

➤ **Mebeverine**

- Mebeverine digunakan untuk mengobati kejang dan kejang pada lambung dan usus
- Terutama digunakan untuk mengobati Irritable Bowel Syndrome (IBS) dan kondisi terkait.
- Contoh : duspatalin

➤ **Papaverine HCl**

- Papaverine digunakan untuk meningkatkan sirkulasi darah pada pasien dengan gangguan peredaran darah. Papaverine meleaskan pembuluh darah, memungkinkan darah mengalir lebih mudah ke jantung dan ke seluruh tubuh.

- Papaverine adalah golongan alkaloid opium yang ditunjukkan pada kolik bilier dan ginjal yang membutuhkan relaksasi otot polos, dan pada emboli perifer dan mesenterika.
- Selain sediaan individual, ada juga kombinasi dengan zat aktif metamizole.
- Contoh obat yang umum diketahui mengandung papaverin adalah Spasmal, Spasminal, Neogastrolet dan lain-lain.

- **Timepidium**
 - Timepidium diindikasikan untuk pengobatan nyeri yang berhubungan dengan gastritis (radang lambung), penyakit tukak lambung, pankreatitis, penyakit kandung empedu dan saluran empedu, kejang / kejang otot polos yang disebabkan oleh litanguria.
 - Contoh : Seden.

- **Pramiverine**
 - Pramiverin diindikasikan untuk kram/kejang dan kolik yang sangat menyakitkan pada saluran pencernaan, saluran empedu dan saluran kemih, untuk dismenore (nyeri perut saat menstruasi), untuk nyeri setelah operasi.
 - Contoh : Systabon.

- **Tiemonium**
 - Thiemonium methyl sulfate adalah antikonvulsan antikolinergik sintetik.
 - Thiemonium menenangkan kejang otot di usus, kandung kemih, kandung kemih dan rahim.
 - Thiemonium diindikasikan untuk nyeri pada saluran cerna dan penyakit pada saluran empedu, seperti gastroenteritis, diare, disentri, kolik bilier,

enterokolitis, kolesistitis, kolonopati (KemKes RI, DOEN, 2017).

➤ Contoh : Visceralgine.

6.4.1. Penggolongan Obat Anti Spasmodik

Obat anti kolinergik seperti atropin, hiosin dan glikopirronium telah digunakan sebelum operasi untuk menghambat air liur dan pernapasan berlebihan sekret selama anestesi. Anti kolinergik bekerja dengan menghambat transmisi kolinergik dari inti vestibular ke pusat yang lebih tinggi di dalam korteks serebral, dengan demikian menjelaskan penggunaan dominan mereka dalam pengobatan penyakit gerak-ness. Hyoscine hidrobromida (skopolamin hidrobromida) adalah obat yang paling banyak digunakan dan dapat diberikan secara oral, dengan injeksi subkutan atau intramuskular, atau transdermal untuk mabuk perjalanan. Penghambatan muskarinik perifer reseptor dapat menyebabkan kantuk, mulut kering, pupil melebar dan penglihatan kabur, penurunan keringat, motilitas gastro-intestinal dan sekresi gastro-intestinal dan kesulitan berkemih. Agen antikolinergik juga dapat memicu sudut tertutup glaukoma pada individu yang rentan (KemKes RI, DOEN, 2017).

6.4.1.1. Hyoscin Butilbromida

Hyoscine butylbromide adalah antagonis muskarinik dan obat antispasmodik yang digunakan untuk mengobati nyeri perut spasmodik seperti kejang gastrointestinal, kejang empedu, dan kolik urin. Hyoscine butylbromide adalah turunan dari skopolamin alkaloid, yang memiliki efek antikolinergik. Hyoscine butylbromide meredakan kejang dengan mengendurkan otot polos, terutama otot saluran pencernaan dan saluran kemih. Hyoscine butylbromide memiliki efek antikolinergik dengan menghambat aktivasi parasimpatis melalui reseptor muskarinik.

Indikasi :

Hyoscine butylbromide diindikasikan untuk pengobatan gejala kram perut seperti gastroenteritis, kolik ginjal, atau kolik bilier.

Dosis :

Dewasa : Dosis oral untuk orang dewasa dan anak di atas 12 tahun adalah 10-20 mg 3-4 kali sehari. Jika diberikan sebagai suntikan, dosis yang dianjurkan adalah 20-40 mg secara intravena, dapat diberikan setiap 30 menit, dosis maksimal 100 mg per hari. Anak-anak : Dosis untuk anak usia 6 hingga 12 tahun adalah 10 mg per oral tiga kali sehari. Obat ini tidak dianjurkan untuk anak di bawah usia 6 tahun. Jika melalui suntikan, dosis yang dianjurkan untuk anak-anak adalah 0,3-0,6 mg/kg secara intravena dan dosis maksimum adalah sebesar 1,5 mg/kg. Pada penggunaan lainnya: Hyoscine butylbromide juga dapat memfasilitasi pencitraan radiologi saluran pencernaan, sehingga dapat digunakan sebagai pretreatment bedah untuk mengendurkan otot polos organ target sebelum memulai prosedur diagnostik. Dosis yang dapat diberikan adalah 0,2-0,6 mg secara subkutan atau intramuskular 30-60 menit (KemKes RI, DOEN, 2017).

Kontraindikasi :

Hyoscine butylbromide dikontraindikasikan pada individu dengan hipersensitivitas yang diketahui terhadap obat ini atau komponennya. Pemberian hyoscine butylbromide dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui hipersensitif terhadap obat ini.

Farmakologi (Mekanisme kerja) :

Farmakologi hyoscine butylbromide adalah antikonvulsan dan aksi antikolinergiknya secara kompetitif menghambat aktivasi parasimpatis melalui reseptor muskarinik otot polos. Farmakodinamik : Setelah asupan oral, hyoscine butylbromide

berikatan dengan reseptor muskarinik dan menghambat reseptor ini dari aksi asetilkolin yang terletak di ujung saraf parasimpatis. Keadaan ini menghasilkan efek antispasmodik berupa relaksasi otot polos saluran cerna, saluran kemih, rahim dan saluran empedu. Farmakokinetik : Beberapa studi farmakokinetik manusia dari hyoscine butylbromide telah menunjukkan bioavailabilitas sistemik yang rendah dari obat ini setelah pemberian oral. Namun, karena afinitas yang tinggi dari obat ini untuk reseptor muskarinik, hyoscine butyl bromide masih ada di organ target seperti saluran pencernaan dan masih menghasilkan efek terapeutik lokal sebagai agen spasmolitik. Penyerapan: Karena polaritas alaminya, obat ini hanya diserap sebagian, yaitu sekitar 8% secara oral. Konsentrasi maksimum obat dalam plasma darah dicapai dalam waktu 15 menit sampai 2 jam. Bioavailabilitas sistemik obat ini kurang dari 1%. Namun, hyoscine butylbromide dan metabolit nya masih dapat ditemukan pada organ target. Distribusi : Hyoscine butylbromide didistribusikan ke semua jaringan dan organ dalam tubuh tetapi tidak melewati darah-otak. Distribusi obat terjadi terutama pada sel dengan reseptor muskarinik, seperti B. sel otot polos organ intra-abdomen, intrapelvis dan dinding ganglion. Sekitar 4,4% hyoscine butylbromide dalam plasma darah terikat dengan protein, terutama albumin. Metabolisme : Metabolisme obat terjadi terutama di hati melalui hidrolisis ikatan ester. Metabolit yang dihasilkan bukanlah metabolit aktif. Eliminasi : Waktu paruh pemberian obat secara intravena adalah 29 menit. Waktu paruh eliminasi obat sekitar 1-5 jam (KemKes RI, DOEN, 2017).

Efek samping :

Penggunaan hyoscine butyl bromide dapat menimbulkan efek samping berupa reaksi hipersensitivitas. Obat ini dapat berinteraksi dengan antasida atau kelompok antidiare adsorptif, mengurangi efek terapeutik obat tersebut. Kasus esofagitis ulseratif telah dilaporkan pada seorang pria muda setelah konsumsi hyoscine butylbromide. Pria ini meminum

hyoscine butyl bromide dua kali sehari selama 4 hari tanpa makan atau minum air dan tanpa menggunakan obat lain yang bersifat korosif.

Tabel 6.1 Obat – Obat yang Digunakan Sebagai Anti Spasmodik

Nama Obat	Indikasi dan Kontra - Indikasi	Dosis dan Efek Samping Obat
Hyosin butilbromida	I : mengatasi gejala spasme abdomen, KI : hipersensitivitas dengan obat ini atau komponennya	D : 10-20 mg, 3–4 kali sehari (dewasa), Anak-anak : Dosis untuk anak-anak dari 6 hingga 12 tahun adalah 10 mg p.o 3 kali sehari. ESO : reaksi hipersensitivitas, dapat berinteraksi dengan antasida
Clidinium	I : hipersekresi dan hipermotilitas saluran cerna, anti iritasi dan spastik kolon. KI : glaucoma dan hipertrofi prostat	D : 3-4 tab sehari sebelum makan, dosis awal 1-2 tab. ESO : tidak boleh pada wanita hamil, dan penderita dengan gangguan hati, retensi urin

Mebeverine	I : mengatasi kram perut, KI : hipersensitif	D : dewasa 3x sehari 135 mg, ESO : ruam, sakit kepala, mual, dan muntah
Papaverine HCl	I : mengatasi kolik (spasme) saluran cerna, relaksasi otot polos. KI : hipersensitif	D : IM atau IV disuntikkan perlahan 30-120 mg setiap 3 jam. ESO : mengantuk, lemas, sakit kepala, nyeri lambung, mual, dan muntah
Timepidium	I : mengatasi nyeri spasme otot polos akibat gastritis, KI : Hiper - 78ensitive	D : dewasa 3x sehari 1 kapsul, injeksi 1 amp secara S.C dan I.M, ESO : photopobia, dan palpitasi
Pramiverine		
Tiemonium	I : mengatasi kejang visceral, KI : hipersensitivitas	D : dewasa 2-6 tab/hari, ESO : hipotensi, dan takikardia

(sumber ; ISO Vol. 49, 2015).

6.5. Kesimpulan

Kolik (kram perut/spasme) juga dapat diartikan sebagai sekelompok penyakit gastrointestinal di mana sakit perut atau nyeri perut berhubungan dengan buang air besar atau perubahan pola dan kelainan buang air besar otot perut. Sehingga dalam kondisi – kondisi tertentu seorang pasien akan membutuhkan penanganan obat dalam memilih obat anti spasmodik yang tepat dan efektif. Di antara obat anti spamodik yang banyak digunakan adalah hyosin butilbromida (buscopan), karena secara farmakologi (kerja) obatnya pada keadaan tertentu akan menghasilkan efek anti spasmodik berupa relaksasi otot-otot polos traktus gastrointestinal, traktus urinarius, uterus, dan bilier.

DAFTAR PUSTAKA

- American Gastroenterological Association, 2001. AGA medical position statement : nausea and vomiting. *Gastroenterology* 120, 261–262.
- Ernst, E., Pittler, M.H., 2000. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br. J. Anaesth.* 84, 367–371.
- Gan, T.J., Meyer, T., Apfell, C.C., et al., 2003. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 97, 62–71.
- Hary Nugroho, Marihot Pasaribu, dkk. 2017. Potensi Ekstrak Etanol Rimpang Jeringau (*Acorus calamus* L.) Sebagai Spasmolitik. *Fak. Kedokteran Univ. Mulawarman, Samarinda*. Vol. 1 Nomor 7, DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i7.53>.
- ISO Indonesia Volume 49, ISSN : 854 – 4492, 2014 s/d 2015. *Informasi Spesialite Obat, Untuk Kalangan Medis*. PT. ISFI Penerbitan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Daftar Obat Esensial Nasional. 2017; Available from: http://hukor.kemkes.go.id/uploads/produk_hukum/KMK_No._HK_.01_.07-MENKES-395-2017_ttg_Daftar_Obat_Esensial_Nasional.pdf. Jewell, D., Young, G., 2003. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4. Art. No.: CD000145. doi: 10.1002/14651858.
- Mariadi, I. Ketut, Wibawa Nyoman. 2007. Perkembangan Terkini Dalam Diagnosis Dan Penatalaksanaan Irritable Bowel Syndrome. *Jurnal Penyakit Dalam* Vol. 8 No. 3
- Samuels, L.A., *Pharmacotherapy Update : Hyoscine Butylbromide in the Treatment of Abdominal Spasms*. *Clinical Medicine. Therapeutics*, 2009. 1: p. CMT.S1134.

- Sjamsuir M, Kamaluddin MT,. 2008. Buku Kuliah Farmakologi Fakultas Kedokteran Univ. Sriwijaya, Palembang.
- Tytgat, G. N. Hyoscine butylbromide – a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures. *Current Medical Research and Opinion*, 2008. 24(11): 3159–3173. doi:10.1185/03007990802472700.

BAB VII

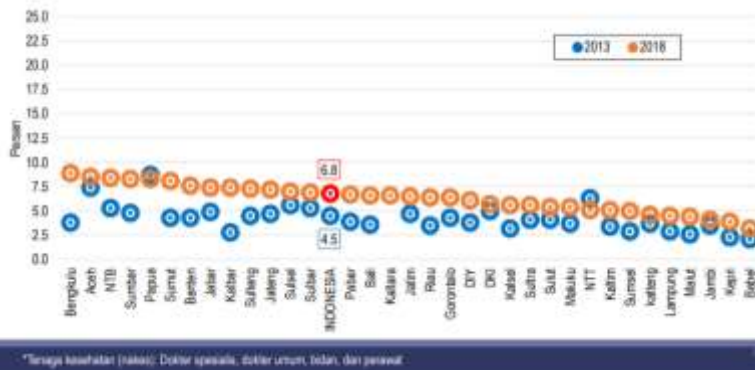
OBAT DIARE

Oleh Nur Saadah Daud

7.1 Pendahuluan

Penyakit diare masih menjadi masalah kesehatan utama bagi masyarakat Indonesia. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan angka kejadian diare dari tahun ke tahun. Menurut *World Health Organization* (WHO), diare adalah penyakit yang ditandai dengan perubahan bentuk dan konsistensi tinja yang lembek sampai cair dan peningkatan frekuensi buang air besar yang lebih sering dari biasanya, yaitu 3 kali atau lebih dalam sehari yang dapat disertai dengan tinja yang berdarah atau muntah. Penyakit ini umum terjadi pada anak balita. Seorang anak bisa mengalami 1-3 episode diare berat terutama pada umur 3 tahun pertama (WHO, 2016).

Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, menunjukkan bahwa prevalensi diare di Indonesia secara nasional mengalami peningkatan yang cukup besar terlihat pada Gambar 7.1 dan 7.2. Pada kategori semua umur, prevalensi diare pada tahun 2013 adalah 4,5% meningkat menjadi 6,8% pada tahun 2018 dengan jumlah total 1.017.290 kasus. Diare tersebar di seluruh kelompok umur, dengan prevalensi tertinggi terdeteksi pada usia 5-14 tahun. Sedangkan untuk kategori usia balita meningkat dari 2,4% menjadi 11 % dengan jumlah total 93.619 kasus (Kementrian Kesehatan RI, 2018).



7.2 Pengertian Diare

Kata diare berasal dari bahasan Yunani dan Latin yaitu **dia** yang berarti “melalui,” dan **rheein** yang berarti “mengalir atau berlari” (Sharkey and MacNaughton, 2018). Diare adalah penyakit yang ditandai dengan penurunan konsistensi kotoran tinja menjadi berbentuk cair atau setengah padat, dibandingkan dengan pola usus normal seseorang. Kandungan air tinja menjadi lebih banyak dari

biasanya (> 200 g atau 200 mL/24 jam). Definisi lain menggunakan kriteria frekuensi, yaitu frekuensi buang air besar (defekasi) encer lebih dari 3 kali per hari. Buang air besar tersebut dapat/tanpa disertai dengan lendir dan darah (Simadibrata K and Daldiyono, 2007; Wells *et al.*, 2015). Pengertian ini tidak berlaku pada bayi berumur < 1 bulan (neonatus) yang mendapatkan ASI dan biasanya mengalami buang air besar dengan frekuensi lebih sering (5-6 kali sehari) dengan konsistensi baik dianggap normal (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

Diare akut umumnya didefinisikan sebagai diare dengan durasi kurang dari 14 hari. Diare persisten adalah istilah yang sering digunakan di luar negeri, yaitu diare yang berlangsung selama lebih dari 14 hari umumnya 15-30 hari. Diare ini merupakan kelanjutan dari diare akut (peralihan antara diare akut dan kronik). Sedangkan diare kronik adalah diare dengan durasi lebih dari 15 hari. Terdapat beberapa kriteria mengenai batasan durasi untuk diare kronik, mulai dari 15 hari, 3 minggu, 1 bulan dan 3 bulan. Di Indonesia dipilih waktu lebih dari 15 hari atau 2 minggu agar dokter tidak lengah dan dapat lebih cepat menentukan penyebab diare dengan lebih tepat. Terdapat definisi jenis diare lainnya, yaitu diare infeksi yaitu diare yang terjadi jika disebabkan oleh adanya infeksi dan diare non infeksi jika tidak ditemukan infeksi sebagai penyebab diare tersebut. Sedangkan diare organik adalah jika ditemukan penyebab anatomik, bakteriologik, hormonal atau toksikologik (Simadibrata K and Daldiyono, 2007; Wells *et al.*, 2015).

7.3 Etiologi Diare

Pengetahuan tentang penyebab yang mendasari terjadinya diare akan mendukung pemberian pengobatan yang efektif. Pada kebanyakan kasus, banyak proses yang saling berpengaruh secara bersamaan, menyebabkan peningkatan pada volume dan berat tinja disertai dengan peningkatan kadar airnya. Banyak pasien dengan serangan diare yang dapat sembuh dengan sendirinya dan tidak memerlukan perawatan. Pada kasus diare yang lebih parah pada

bayi dan anak kecil, terjadinya dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit adalah risiko utama (Sharkey and MacNaughton, 2018). Sebagian besar kasus diare akut disebabkan oleh infeksi virus, bakteri, atau protozoa, dan umumnya dapat sembuh sendiri (Tabel 7.1) (Wells *et al.*, 2015).

Tabel 7.1 Infeksi Enteral Penyebab Diare Akut

1.	Bakteri <i>Shigella sp, E.coli patogen, Salmonella sp, Vibrio cholera, Yersinia enterocolytica, Campylobacter jejuni, Klebsiella, V.parahaemoliticus, Staphylococcus aureus, Stretococcus</i> dan lainnya.
2.	Virus Rotavirus, Adenovirus, <i>Norwalk virus, Norwalk like virus, Cytomegalovirus (CMV), Echovirus, virus HIV.</i>
3.	Parasit Protozoa : <i>Entamoeba histolyca, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Balantidium coli.</i>
4.	Cacing <i>A.lumbricoides, Cacing tambang, Trichuris trichiura, S.stercoralis, Cestodiasis,</i> dan lainnya.
5.	Fungi (Jamur) Kandida/moniliasis

Sumber : (Simadibrata K and Daldiyono, 2007).

Bakteri (misalnya, *Vibrio cholerae*) mengeluarkan racun yang menghambat kemampuan enterosit mukosa untuk menyerap NaCl dan air. Pada saat yang sama, merangsang aktivitas sekresi mukosa. Bakteri atau virus yang menyerang dinding usus menyebabkan peradangan yang ditandai dengan peningkatan sekresi cairan ke dalam lumen. Otot enterik bereaksi dengan peningkatan gerakan peristaltik usus (Lüllmann *et al.*, 2000).

Beberapa obat juga dapat menyebabkan diare, seperti penggunaan laksatif (pencabar) yang disalahgunakan untuk menurunkan berat badan secara berlebihan. Contoh obat lainnya adalah sebagai berikut :

1. Antasida yang mengandung magnesium,

2. Antineoplastik,
3. Auranofin (garam emas),
4. Antibiotik : Klindamisin, Tetrasiklin, Sulfonamida, dan antibiotik spektrum luas lainnya,
5. Antihipertensi : Reserpine, Guanetidin, Metildopna, Guanabenz, Guanadrel, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)*,
6. Kolinergik : Bethanechol, Neostigmine
7. Obat jantung : Quinidine, Digitalis, Digoxin, *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)*,
8. Misoprostol,
9. Kolkisin,
10. *Proton Pump Inhibitors*,
11. *H2-Receptor Blockers* (Wells *et al.*, 2015).

Penyebab diare yang lain juga dapat berasal dari makanan, antara lain :

1. Intoksikasi makanan: makanan beracun atau yang mengandung logam berat, makanan mengandung bakteri/toksin.
2. Alergi susu sapi atau makanan tertentu.
3. Malabsorpsi/maldigesti (Simadibrata K and Daldiyono, 2007).

7.4 Manifestasi Klinis

Sebagian besar diare akut adalah *self-limiting* atau dapat sembuh dengan sendirinya. Akan tetapi pada pasien bayi, anak kecil, lanjut usia, dan orang dalam kondisi lemah berisiko mengalami kejadian yang lebih parah hingga kematian, jika mengalami diare dalam waktu yang lama atau diare dengan sekresi feses yang banyak. Biasanya, episode diare akut mereda dalam kurun waktu 72 jam setelah onset, sedangkan diare kronis melibatkan diare yang sering selama periode waktu yang lama. Pada pasien balita, kondisi diare sering diikuti dengan keadaan

dehidrasi. Penilaian derajat dehidrasi pasien diare dapat dilihat pada Tabel 7.2.

Tabel 7.2 Penilaian Derajat Dehidrasi Penderita Diare

PENILAIAN	DERAJAT DEHIDRASI		
	Tanpa dehidrasi	Dehidrasi Ringan/ Sedang	Dehidrasi Berat
Bila terdapat dua tanda atau lebih			
Kondasi Umum	Baik / sadar	Gelisah / rewel	Lesu, lunglai/ tidak sadar
Mata	Tidak cekung	Cekung	Cekung
Keinginan untuk minum	Normal	Ingin minum terus	Malas minum
Turgor	Kembali segera	Kembali lambat	Kembali sangat lambat

Sumber : (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Pada anak yang mengalami diare hebat, akan mengalami buang air besar dalam bentuk cair beberapa kali dalam sehari dan sering disertai dengan panas, muntah, hingga kejang. Tubuh anak kemudian kehilangan banyak air dan garam-garam, sehingga dapat mengakibatkan dehidrasi, asidosis, hipoglikemik, yang tidak jarang akan berakhir dengan shock dan kematian jika tidak segera diatasi (Anbhuselvam, Karyana and Purniti, 2019). Pasien dengan dehidrasi berat harus segera dirujuk ke rumah sakit untuk mendapatkan penggantian cairan dan elektrolit (terapi C) (BPOM RI, 2014).

7.5 Pendekatan Umum Terapi Diare

Tujuan pengobatan diare adalah untuk mengatur pola makan, mencegah dehidrasi dan kekurangan elektrolit, mencegah frekuensi buang air besar yang berlebihan, membantu mengatasi gejala, mengobati penyebab diare yang dapat disembuhkan dan mengelola gangguan sekunder yang menyebabkan diare. Diare, seperti batuk, merupakan mekanisme pertahanan tubuh untuk

membersihkan diri dari zat berbahaya atau patogen. Respon terapeutik yang benar belum tentu dapat menghentikan diare. Jika diare adalah kejadian sekunder akibat penyakit lain, maka kondisi primer tersebut sangat perlu dikendalikan (Lüllmann *et al.*, 2000; Wells *et al.*, 2015).

Penatalaksanaan diet merupakan prioritas pertama baik untuk pengobatan diare akut maupun diare kronik. Pasien diare tidak dianjurkan puasa, kecuali jika muntah-muntah hebat. Kebanyakan dokter merekomendasikan menghentikan makanan padat selama 24 jam. Pasien justru direkomendasikan untuk minum sari buah, minuman tidak bergas, serta makan makanan yang mudah dicerna seperti pisang, bubur dan sup. Pasien dianjurkan untuk menghindari susu sapi karena adanya defisiensi laktase transien yang disebabkan oleh infeksi bakteri dan virus. Minuman yang mengandung kafein tinggi dan beralkohol juga harus dihindari karena dapat meningkatkan motilitas dan sekresi usus (Simadibrata K and Daldiyono, 2007).

Apabila terdapat keluhan mual atau muntah ringan, dapat diberikan diet residu rendah yang mudah dicerna 24 jam. Jika pasien mengalami muntah dan tidak dapat dikendalikan dengan pemberian antiemetik, tidak ada yang dapat masuk ke mulut. Saat buang air besar berkurang, pemberian diet hambar dimulai. Pemberian makan pada anak-anak dengan diare bakteri akut harus dilanjutkan. Rehidrasi dan pemeliharaan air dan elektrolit adalah bentuk terapi utama yang harus diberikan hingga episode diare berakhir. Jika muntah dan dehidrasi tidak parah, pemberian enteral adalah pilihan metode yang lebih disukai dan lebih murah (Wells *et al.*, 2015).

7.5.1 Penatalaksanaan Pengobatan Diare Akut

Penatalaksanaan pengobatan diare akut, yaitu :

1. Lakukan anamnesis lengkap dan pemeriksaan fisik.
2. Apakah diare akut atau kronis?
3. Jika diare akut, periksa demam dan/atau tanda dan gejala sistemik (keracunan). Jika terdapat gejala penyakit sistemik

(demam, anoreksia, dehidrasi), periksa penyebab infeksi. Jika positif mengalami diare menular, diberikan obat antibiotik/antelmintik yang sesuai dan terapi simptomatik. Jika penyebab infeksi negatif, hanya pengobatan simptomatik yang diberikan.

4. Jika gejala sistemik tidak ditemukan, diberikan terapi simptomatik berdasarkan keparahan dehidrasi, cairan/elektrolit oral atau parenteral, obat anti diare dan diet (Wells *et al.*, 2015).

7.5.2 Penatalaksanaan Pengobatan Diare Kronis

Penatalaksanaan pengobatan diare kronis, yaitu :

1. Lakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang cermat.
2. Kemungkinan penyebab dari diare kronis banyak, sehingga dapat diklasifikasikan ke dalam infeksi usus (bakteri atau protozoa), penyakit radang (penyakit Crohn atau kolitis ulserativa), malabsorpsi (intoleransi laktosa), tumor hormonal sekretori (tumor karsinoid usus atau vasoaktif peptida usus [VIP]–tumor yang mensekresi), obat (antasida, penyalahgunaan pencabar), atau gangguan motilitas (diabetes melitus, sindrom iritasi usus besar, atau hipertiroidisme).
3. Jika diagnosis tidak pasti, studi diagnostik yang sesuai harus dilakukan.
4. Setelah didiagnosis, pengobatan direncanakan untuk mengatasi penyebab primer disertai dengan terapi anti diare simptomatik.
5. Jika tidak ada penyebab spesifik yang teridentifikasi, maka diberikan terapi simptomatik (Wells *et al.*, 2015).

7.5.3 Penatalaksanaan Pengobatan Diare pada Pasien Anak

Penatalaksanaan terapi diare pada anak memerlukan langkah-langkah yang tepat dan efektif untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian. Departemen Kesehatan RI menetapkan sebuah pedoman pengendalian penyakit diare terutama pada

pasian anak yaitu **Lintas Diare (Lima Langkah Tuntaskan Diare)**, dan diberikan kepada setiap anak yang mengalami diare yang terdiri dari :

1. Oralit
2. Tablet Zinc selama 10 hari berturut-turut
3. Teruskan ASI-makan
4. Antibiotik atas indikasi
5. Nasihat kepada ibu/keluarga (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

7.6 Obat Anti Diare

Obat-obatan yang digunakan dalam terapi farmakologi untuk mengobati diare terbagi ke dalam beberapa kategori, yaitu: larutan rehidrasi oral, suplemen Zinc, antimotilitas, adsorben, senyawa antisekresi, antibiotik, enzim, dan mikroflora usus (Tabel 7.3, Tabel 7.4 dan Tabel 7.6). Umumnya obat-obat tersebut tidak bersifat *kuratif* melainkan *paliatif* (Wells *et al.*, 2015).

Tabel 7.3 Obat Anti Diare

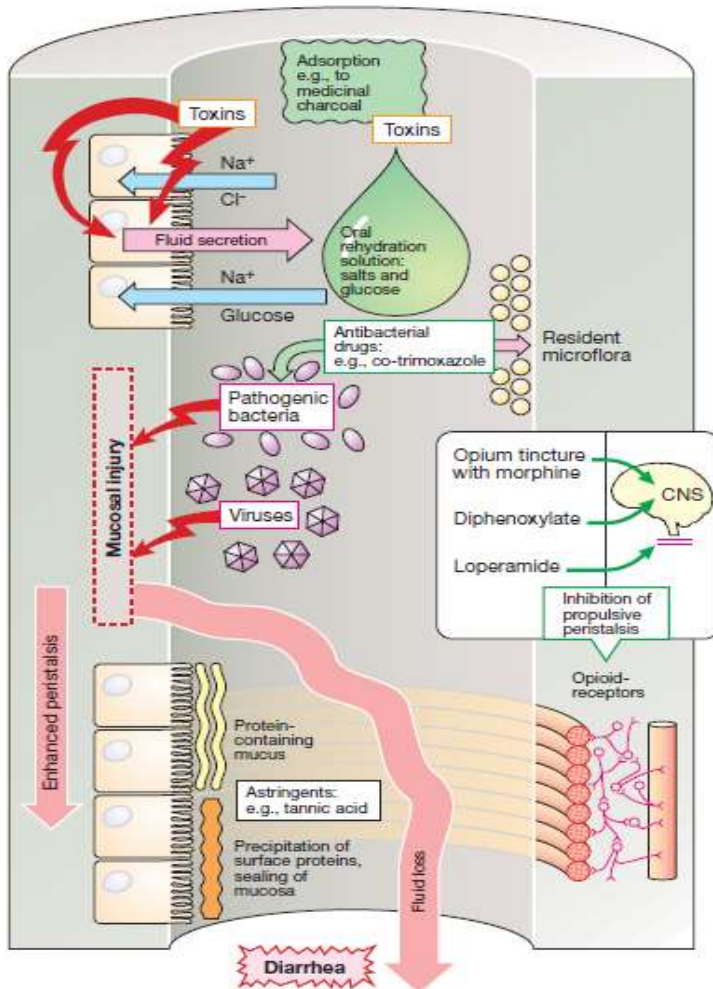
Obat	Bentuk Sediaan	Dosis Dewasa
1. Antimotilitas		
- Diphenoxylate	2,5 mg/tablet 2,5 mg/5 mL	5 mg 4 kali/hari, tidak lebih dari 20 mg/hari.
- Difenoxin	1 mg/tablet 2 mg/kapsul	2 tablet, selanjutnya 1 tablet tiap selesai BAB, hingga 8 tablet/hari.
- Loperamid	2 mg/5 mL (morfin) 10 mg/mL (morfin)	Dosis awal 4 mg, selanjutnya 2 mg tiap selesai BAB, maksimal 16 mg/hari.
- Paregoric		5-10 mL, 1-4 kali/hari.
- Tinktur opium		0,6 mL, 4 kali/hari.
2. Adsorben		
- Kaolin-Pektin	5,7 g kaolin + 130,2 mg pektin/30 mL	30-120 mL tiap selesai BAB.
- Attapulgate		1200-1500 mg tiap

- Polycarbophil	750 mg/15 mL 300 mg/7,5 mL 750 mg/tablet 600 mg/tablet 300 mg/tablet 500 mg/tablet	selesai BAB atau tiap 2 jam, hingga 9000 mg/hari. 2 tablet, 4 kali/hari atau tiap selesai BAB, maksimal 12 tablet/hari.
Antisekresi		
- Bismut subsalisilat	1050 mg/30 mL 262 mg/15 mL 524 mg/15 mL 262 mg/tablet	2 tablet atau 30 mL tiap 30 menit - 1 jam sesuai kebutuhan, hingga 8 kali/hari.
- Octreotide	0,05 mg/mL 0,1 mg/mL 0,5 mg/mL	Dosis awal : 50 mcg sub kutan, 1-2 kali/hari dan peningkatan dosis disesuaikan dengan indikasi hingga 600 mcg/hari dibagi dalam 2-4 kali pemberian.
- Probiotik (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)		2 tablet atau 1 paket granul, 3-4 kali/hari, berikan bersama susu, jus atau air.
- Enzim (laktase)	1250 neutral lactase units/4 tetes. 3300 FCC lactase unit/tablet.	3-4 tetes diberikan bersama susu atau produk susu.

Sumber : (Wells *et al.*, 2015).

Obat antidiare dapat digunakan pada pasien dengan diare akut ringan sampai sedang dengan aman. Namun, obat-obat tersebut sebaiknya tidak diberikan kepada pasien dengan diare berdarah, demam tinggi, atau toksisitas sistemik karena risiko memburuknya penyakit yang mendasari. Obat-obat ini harus dihentikan pada pasien yang diarenya memburuk setelah pengobatan. Antidiare juga dapat digunakan untuk mengatasi

diare kronik akibat penyakit seperti *Irritable Bowel Syndrome* (IBS) dan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) (McQuaid, 2012). Obat-obat anti diare tersebut mempunyai mekanisme kerja yang berbeda-beda (Gambar 7.1).



Gambar 7.1 Obat Antidiare dan Tempat Aksinya (Lüllmann *et al.*, 2000).

7.6.1 Larutan Rehidrasi Oral

Lini pertama pengobatan diare akut, seperti pada gastroenteritis adalah mencegah atau mengatasi dehidrasi terutama pada bayi dan lansia. Dehidrasi merupakan suatu kondisi tubuh kekurangan cairan. Kematian akibat diare akut biasanya bukan karena adanya infeksi dari bakteri atau virus, tetapi karena terjadi dehidrasi (Anbhuselvam, Karyana and Purniti, 2019). Larutan rehidrasi oral tidak untuk menghentikan diare, tetapi mengganti cairan dan elektrolit yang hilang secara berlebihan bersama feses. Selain itu, larutan rehidrasi oral juga dapat mengurangi volume tinja hingga 25%, mengurangi mual dan muntah hingga 30% dan mengurangi pemberian cairan intravena secara bermakna (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Menurut panduan WHO dan UNICEF yang dikeluarkan pada Desember 2006, larutan rehidrasi oral mengandung kadar natrium dan glukosa yang lebih rendah daripada formula sebelumnya (osmolaritas 245 mOsm/l, lebih rendah dibanding dengan formula sebelumnya yang memiliki osmolaritas 311 mOsm/l) (Tabel 7.4). Kadar Na dan glukosa yang lebih rendah pada larutan rehidrasi oral formula baru, dapat mempercepat absorpsi cairan, mengurangi kebutuhan terapi cairan intravena dan memudahkan perawatan pada anak dengan kasus diare akut non-kolera, karena tidak memerlukan perawatan di rumah sakit (BPOM RI, 2014).

Cairan rehidrasi dapat diberikan melalui oral, enteral dengan selang nasogastrik atau intravena. Jika pasien mengalami dehidrasi sedang sampai berat, cairan rehidrasi sebaiknya diberikan melalui infus. Sedangkan cairan per oral atau selang nasogastrik dapat diberikan pada pasien dengan dehidrasi ringan – sedang, kecuali jika ada kontra indikasi atau saluran pencernaan bagian atas tidak dapat dipakai (Simadibrata K and Daldiyono, 2007). Pemberian larutan rehidrasi oral disesuaikan dengan tingkat dehidrasi yang dialami oleh pasien (Tabel 7.5).

Larutan rehidrasi oral tersedia dalam bentuk serbuk untuk dilarutkan dan dalam bentuk larutan yang diminum perlahan-lahan. Contoh sediaan oralit di Indonesia adalah oralit generik, *Bioralit®*, *Corsalit®*, *Renalyte®*, *Pharolit®*.

Tabel 7.4 Larutan Rehidrasi Oral menurut WHO

Komposisi dalam gram/liter		%	Komposisi dalam mmol/Liter	
NaCl	2,6	12,683	Natrium	75
KCl	1,5	14,146	Klorida	65
Trisodium sitrat, anhidrat	2,9	7,317	Kalium	20
Glukosa, anhidrat	13,5	65,854	Sitrat	10
			Glukosa, anhidrat	75
Total	20,5	100	Total osmolaritas	245

Sumber : (BPOM RI, 2014).

Tabel 7.5 Takaran Pemakaian Larutan Rehidrasi Oral

Kondisi	Umur			
	< 1 tahun	1-4 tahun	5-12 tahun	Dewasa
Tidak ada dehidrasi	Setiap kali BAB beri larutan rehidrasi oral			
Terapi A Mencegah dehidrasi	100 mL (0,5 gelas)	200 mL (1 gelas)	300 mL (1,5 gelas)	400 mL (2 gelas)
Dengan dehidrasi	3 jam pertama beri larutan rehidrasi oral			
Terapi B Mengatasi dehidrasi	300 mL (1,5 gelas)	600 mL (3 gelas)	1,2 L (6 gelas)	2,4 L (12 gelas)
	Selanjutnya setiap BAB beri larutan rehidrasi oral			
	100 mL (0,5 gelas)	200 mL (1 gelas)	300 mL (1,5 gelas)	400 mL (2 gelas)

Sumber : (BPOM RI, 2014).

Oralit generik

Komposisi :

Tiap bungkus 200 mL mengandung :

- Natrium klorida 0,52 gram
- Kalium klorida 0,3 gram
- Trisodium sitrat dihidrat 0,58 gram
- Glukosa anhidrat 2,7 gram

Dosis dan Aturan Pakai :

- Dibawah 1 tahun : 3 jam pertama 1,5 gelas, selanjutnya 1/2 gelas tiap selesai BAB.
- Anak 1 - 5 tahun: 3 jam pertama 3 gelas, selanjutnya 1 gelas tiap selesai BAB.
- Anak 5 - 12 tahun : 3 jam pertama 6 gelas, selanjutnya 1,5 gelas tiap selesai BAB.
- Anak lebih dari 12 tahun : 3 jam pertama 12 gelas, selanjutnya 2 gelas tiap selesai BAB.
- Dilarutkan dengan air matang (1 bungkus oralit dalam $\pm$ 200 cc). Larutan ini tidak dapat digunakan apabila lebih dari 24 jam. Hentikan sementara selama 2-5 menit, jika terjadi muntah, lalu berikan oralit dengan sendok sedikit demi sedikit (IAI, 2021).

7.6.2 Suplemen Zink

Sejak tahun 2004, WHO dan UNICEF menetapkan pengobatan diare yaitu pemberian oralit dan zink selama 10-14 hari. Hal ini didasarkan pada penelitian selama 20 tahun (1980-2003) yang menunjukkan bahwa pengobatan diare dengan pemberian oralit yang disertai dengan suplemen zink lebih efektif dan terbukti mampu menurunkan angka kematian akibat diare pada anak-anak sampai 40%. (Kementrian Kesehatan RI, 2011).

Pemberian larutan rehidrasi oral harus dikombinasi dengan pemberian nutrisi yang tepat. Pemberian ASI yang tetap dilanjutkan selama episode akut diare dan pemberian suplemen zink (seng) dapat melindungi anak dari dehidrasi dan mengurangi konsumsi kalori dan protein. Hal tersebut akan memberikan efek yang sangat besar dalam mengurangi diare dan malnutrisi pada anak (BPOM RI, 2014).

Zinc merupakan salah satu zat gizi mikro yang penting untuk kesehatan dan pertumbuhan anak. Pada saat anak diare tubuh anak akan kehilangan banyak zink. Pemberian suplemen zink pada anak yang diare selain untuk mengganti zink yang hilang saat diare, juga dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh sehingga dapat mencegah resiko terulangnya diare selama 2-3 bulan setelah anak

sembuh. Selain itu, suplemen zinc juga mampu mempercepat durasi diare, mengurangi frekuensi BAB dan volume tinja (Kementrian Kesehatan RI, 2015). Berdasarkan studi WHO, manfaat zinc dalam pengobatan diare adalah :

1. Mengurangi prevalensi diare sebesar 34%.
2. Mengurangi insidens pneumonia sebesar 26%.
3. Mengurangi durasi diare akut sebesar 20%.
4. Mengurangi durasi diare persisten sebesar 24%.
5. Mengurangi kegagalan terapi atau kematian akibat diare persisten sebesar 42% (Kementrian Kesehatan RI, 2011).

Mekanisme kerja utama zinc adalah dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh anak. Terdapat lebih dari 300 enzim dalam tubuh memerlukan zinc sebagai kofaktornya. Zinc juga menghambat enzim INOS, dimana eksresi enzim ini meningkat selama diare, menyebabkan terjadi hipersekresi epitel usus. Selain itu, zinc juga berperan dalam epitelisasi dinding usus yang mengalami kerusakan morfologis selama diare (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Zinc diberikan selama 10 hari berturut-turut dan tetap diberikan meskipun diare sudah berhenti. Dosis untuk anak < 6 bulan : 10 mg (1/2 tablet)/hari dan anak umur ≥ 6 bulan : 20 mg (1 tablet)/hari. Sediaan zinc terdapat dalam bentuk tablet *dispersible*, sirup, sirup kering dan serbuk dalam sachet. Sediaan tablet zinc dilarutkan dalam 1 sendok air matang atau ASI atau bisa dikunyah untuk anak dengan umur lebih besar (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Contoh sediaan zinc yang beredar di Indonesia di antaranya adalah Zinc Sulfate Monohydrate Generik, *Zinkid*®, *Lecozinc*®, *L-Zinc*®, *Zircum Kid*®, *ZincPro*®, *DaryaZinc*®, *OreZinc*® dan *Interzinc*®. Dosis dan aturan pakai sediaan adalah :

- **Tablet terlarut**

1. Anak 6 bulan-5 tahun : 1 tablet 1x/hari selama 10 hari berturut-turut walaupun diare sudah berhenti.
2. Bayi 2-6 bulan : ½ tablet 1x/hari selama 10 hari berturut-turut. Tablet harus dilarutkan dalam air hangat atau ASI.

- **Sirup**

3. Anak 6 bulan-5 tahun : 10 mL 1x/hari selama 10 hari berturut-turut walaupun diare sudah berhenti.

4. Bayi 2-6 bulan : 5 mL 1x/hari selama 10 hari berturut-turut.

- **Tetes Oral (Drop)**

5. Anak 6 bulan-5 tahun : 2 mL 1x/hari selama 10 hari berturut-turut walaupun diare sudah berhenti.

6. Bayi 2-6 bulan : 1 mL 1x/hari selama 10 hari berturut-turut (MIMS, 2021).

7.6.3 Antimotilitas Agonis Opioid

Agonis opioid meningkatkan aktivitas segmentasi fasik kolon melalui inhibisi saraf kolinergik prasinaps di pleksus submukosa dan mienterikus serta menyebabkan peningkatan waktu transit kolon dan penyerapan air tinja. Efek antidiare obat golongan ini dimulai dari pemberian tingtur opium (Paregoric) yang mengandung morfin. Meskipun semua opioid memiliki efek antidiare, namun efeknya terhadap Susunan Saraf Pusat (SSP) seperti sedasi dan depresi pernafasan, serta adanya potensi kecanduan (adiksi) terutama pada penggunaan jangka panjang membatasi sebagian besar penggunaan obat golongan ini. Derivat opioid dengan aksi perifer sedang dikembangkan. Agonis opioid yang umum digunakan sebagai antidiare adalah Difenoxilate, Difenoxin dan Loperamide (Lüllmann *et al.*, 2000; McQuaid, 2012).

1. Difenoksilat dan Difenoxin

Difenoksilat dan metabolit aktifnya difenoksin (asam difenoksilat) terkait secara struktural dengan meperidin. Sebagai agen antidiare, difenoksilat dan difenoksin agak lebih kuat daripada morfin (Menees, Saad and Chey, 2012). Difenoksilat adalah agonis opioid dengan resep yang tidak memiliki efek analgesik dalam dosis lazim. Akan tetapi pada dosis yang lebih tinggi keduanya berefek pada SSP dan pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan ketergantungan (McQuaid, 2012).

Difenoxin adalah metabolit aktif dari Difenoxilate dan tersedia sebagai obat yang diresepkan sendiri. Mekanisme kerja obat ini pada usus mirip dengan opioid, yaitu menghambat pembebasan asetilkolin melalui reseptor prasinaptik pada sistem saraf enterik (Agoes *et al.*, 2008).

Kedua obat tersebut diindikasikan untuk pengobatan diare. Dosis biasa untuk orang dewasa adalah 2 tablet pada awalnya (difenoksilat atau difenoksin), kemudian 1 tablet setiap 3-4 jam, tidak lebih 20 mg/hari (difenoksilat) atau 8 mg/hari (difenoksin). Diare akut biasanya membaik dalam 48 jam jika pengobatan efektif. Jika diare kronis tidak membaik dalam 10 hari pada dosis harian maksimum, maka obat ini tidak mungkin efektif. Diphenoxylate juga dijual sebagai larutan oral (2,5 mg per 5 mL), yang direkomendasikan jika digunakan dengan hati-hati pada anak-anak. Untuk anak-anak, dosis awal adalah 0,3-0,4 mg/kg/hari dalam empat dosis terbagi dengan dosis maksimal 10 mg per hari. Setelah gejala dikendalikan, dosis harus dikurangi. Jika tidak ada efek yang terlihat dalam 48 jam, obat tersebut tidak mungkin efektif (Sharkey and MacNaughton, 2018).

2. Loperamid

Loperamid merupakan turunan fenilpiperidin yang disintesis pada tahun 1969 dan disetujui oleh US Food dan Administrasi Obat pada tahun 1976. Struktur kimia obat ini terkait dengan difenoksilat, haloperidol dan meperidin, tetapi memiliki aktivitas analgesik yang minimal dan tidak menghasilkan euforia pada dosis standar (Baker, 2007). Loperamid adalah suatu agonis opioid non-resep yang tidak dapat menembus sawar darah otak serta tidak memiliki efek analgesik atau potensi adiksi dan tidak mempengaruhi fungsi otak pada dosis normal. Toleransi terhadap pemakaian jangka panjang belum pernah dilaporkan. Oleh karena itu, loperamid adalah antidiare golongan opioid pilihan pertama (McQuaid, 2012).

Loperamid sering direkomendasikan untuk menangani diare akut dan kronis. Diare yang masih berlangsung 48 jam setelah memulai pemberian loperamide memerlukan perhatian medis

(Wells *et al.*, 2015). Loperamid biasanya diberikan dalam dosis 2 mg yang diminum 1-4 kali sehari (McQuaid, 2012). Obat ini dikontraindikasikan untuk bayi di bawah usia 2 tahun (Lüllmann *et al.*, 2000).

Loperamid 40-50 kali lebih kuat dari morfin sebagai agen antidiare. Loperamid meningkatkan waktu transit usus kecil dan mulut ke sekum dan meningkatkan tonus sfingter ani. Loperamid juga memiliki aktivitas antisekresi melawan toksin kolera dan beberapa bentuk toksin *E. coli* (Sharkey and MacNaughton, 2018).

Loperamid tersedia dalam berbagai formulasi, paling sering dalam bentuk tablet, kapsul dan tablet orodispersible yang terdisintegrasi di lidah. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet 2 mg, kapsul, dan larutan oral dengan kekuatan 1 mg/7,5 mL dan 2 mg/15 mL. Larutan oral perlu dikocok dengan baik sebelum diberikan kepada pasien. Pemberian loperamide diberikan dengan banyak cairan untuk mencegah dehidrasi (Sahi, Nguyen and Santos, 2022).

Contoh sediaan loperamid yang tersedia di Indonesia di antaranya adalah Loperamid Generik, *Lodia*®, *Diadium*®, *Imodium*®, *Novadium*®, *Lopamid*®, *Lozemid*®, *Renamid*®, dan *Inamid*® (IAI, 2021; MIMS, 2021).

Loperamid Generik

Komposisi :

- Tiap 1 tablet mengandung Loperamid HCl 2 mg.

Dosis dan Aturan Pakai : Diare Akut

- **Diare akut (non spesifik)**

Dosis awal : 2 tablet

Dosis lazim : 1-2 tablet, 1-2 kali sehari

- **Diare kronik**

Dosis : 2-4 tablet sehari dalam dosis terbagi, tergantung dari beratnya diare dan respon penderita.

Dosis maksimum : 8 tablet sehari. Apabila dalam 48 jam tidak ada perbaikan, pemberian harus dihentikan.

Efek Samping :

- Kembung, konstipasi, mual, muntah, nyeri perut, reaksi hipersensitif termasuk ruam kulit, letih, rasa kantuk, pusing, toksik megakolon. Kelebihan dosis : sukar buang air besar, mual depresi SSP.

Perhatian :

- Hati-hati digunakan pada penderita insufisiensi hati dan ginjal.
- Tidak dianjurkan untuk diare akut karena infeksi *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*. Jangan diberikan pada hari pertama, karena kotoran justru harus dikeluarkan.
- Jangan digunakan melebihi dosis yang dianjurkan karena dapat menyebabkan sukar buang air besar.
- Jangan digunakan jika diare diikuti demam tinggi atau feses mengandung darah.
- Jika terjadi gejala yang mirip keracunan morfin pada dosis berlebih, dapat diberikan naloxon (IAI, 2021).

3. Opioid Lain

Opioid lain yang digunakan untuk diare termasuk kodein (dalam dosis 30 mg diberikan 3-4 kali sehari) dan senyawa yang mengandung opium. *Paregoric* (tingtur opium kamper) mengandung setara dengan 2 mg morfin per 5 mL (0,4 mg/mL). *Deodorized tincture of opium* adalah 25 kali lebih kuat, mengandung setara dengan 50 mg morfin per 5 mL (10 mg/mL). Kedua tingtur terkadang membingungkan dalam peresepan dan dispensing, mengakibatkan overdosis yang berbahaya. Dosis antidiare dari tingtur opium untuk orang dewasa adalah 0,6 mL (setara dengan 6 mg morfin) 4 kali sehari. Dosis paregorik dewasa adalah 5–10 mL (setara dengan 2–4 mg morfin) 1-4 kali sehari. Paregorik digunakan pada anak-anak dengan dosis 0,25-0,5 mL/kg (setara dengan 0,1–0,2 mg morfin/kg) 1-4 kali sehari (Sharkey and MacNaughton, 2018).

7.6.4 Adsorben

Adsorben digunakan untuk menghilangkan gejala. Adsorben tidak spesifik dalam bekerja. Adsorben menyerap berbagai zat,

nutrisi, racun, obat-obatan, dan cairan pencernaan, lalu menjadikannya tidak aktif dan dieliminasi. Pemberian bersama dengan obat lain dapat mengurangi bioavailabilitas obat-obat tersebut. Pemberian dengan obat lain diberi jarak 2 jam (Wells *et al.*, 2015). Mekanisme lain adsorben adalah melapisi permukaan mukosa dinding saluran pencernaan, sehingga toksin dan mikroorganisme tidak dapat masuk menembus dan merusak mukosa. Beberapa contoh obat yang termasuk kelompok adsorben adalah : polycarbophil, kaolin-pektin, *activated charcoal* (arang aktif), attalpugite (Jawi, 2014).

Senyawa antidiare kaolin adalah bentuk aluminium silikat, sedangkan pektin adalah karbohidrat yang diekstraksi dari kulit buah jeruk. Obat ini bekerja sebagai demulcent dan penyerap dalam pengobatan diare. Obat ini dapat mengubah konsistensi feses, tetapi tidak dapat mengurangi kehilangan cairan atau elektrolit, juga tidak akan mempersingkat durasi penyakit.

Sediaan adsorben yang tersedia di Indonesia antara lain : *Entrostop*[®] (Attalpugite-Pektin), *Norit*[®] (*Activated charcoal*), *New Diatabs*[®] (*Activated attalpugite*) dan *Neo Alkana*[®] (Kaolin-Pektin).

Entrostop[®]

Komposisi :

- Tiap 1 tablet mengandung : Attalpugite 650 mg, Pectin 50 mg

Indikasi :

- Untuk mengurangi keluhan diare non spesifik

Dosis dan Aturan Pakai :

- Dewasa dan anak-anak >12 tahun : 2 tablet setiap diare, maksimal 12 tablet/hari.
- Anak-anak 6-12 tahun : 1 tablet setiap diare, maksimal 6 tablet/hari (IAI, 2021).

7.6.5 Antisekresi

1. Bismut Subsalisilat

Bismut subsalisilat memiliki efek antisekresi, antiinflamasi dan antibakteri. Bismuth juga meredakan mual, dispepsia dan kram

perut. Bismut subsalisilat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan diare perjalanan, tetapi juga untuk diare episodik dan gastroenteritis akut (Sharkey and MacNaughton, 2018). Secara spesifik mekanisme kerja obat ini belum diketahui dengan jelas. Bismut subsalisilat melapisi tukak dan erosi, membentuk suatu lapisan protektif terhadap asam dan pepsin. Obat ini juga mungkin merangsang sekresi prostaglandin, mukus, dan bikarbonat dan mengurangi frekuensi dan likuiditas tinja pada diare infeksi akut. Obat ini mempunyai efek antimikroba langsung dan mampu mengikat enterotoksin, sehingga obat ini bermanfaat dalam mencegah dan mengobati diare pelancong (*traveller's diarrhea*) (30 mL atau 2 tablet empat kali sehari). Senyawa bismut juga memiliki aktivitas antimikroba langsung terhadap *H. pylori* (McQuaid, 2012).

Bismut subsalisilat mengalami penguraian cepat di dalam lambung, memungkinkan penyerapan salisilat. Lebih dari 99% bismut muncul di tinja. Meskipun minimal (<1%), bismut diabsorpsi, bismut tersimpan di banyak jaringan dan ekskresinya melalui ginjal lambat. Salisilat cepat diserap dan diekskresikan di urine. Semua sediaan bismut memiliki profil keamanan yang sangat baik. Bismut menyebabkan tinja berwarna hitam yang tidak berbahaya, kadang-kadang keliru dianggap sebagai perdarahan gastrointestinal (melena). Sediaan cair dapat menyebabkan lidah berwarna hitam, tetapi tidak membahayakan (McQuaid, 2012; Wells *et al.*, 2015). Hal tersebut terjadi karena terbentuknya bismut sulfida yang akibat reaksi antara obat dan bakteri sulfida pada saluran GI (Sharkey and MacNaughton, 2018).

Bismut seharusnya digunakan hanya dalam waktu singkat dan dihindari pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Penggunaan berkepanjangan beberapa senyawa bismut dapat menyebabkan toksisitas bismut berupa ensefalopati (ataksia, nyeri kepala, kebingungan, kejang), meskipun jarang ditemui. Namun, toksisitas ini belum pernah dilaporkan pada pemakaian bismut subsalisilat ataupun bismut sitrat. Bismut subsalisilat dosis tinggi dapat menyebabkan toksisitas salisilat (McQuaid,

2012; Wells *et al.*, 2015). Sediaan bismuth subsalisilat yang beredar di Indonesia adalah *Scantoma*[®].

***Scantoma*[®]**

Komposisi :

- Bismut Subsalisilat 375 mg.

Dosis dan Aturan Pakai :

- Pengobatan simtomatik (hanya menghilangkan gejala penyakit, tidak menyembuhkan penyebabnya).
 7. Dewasa : 2 tablet.
 8. Anak berusia 6-12 tahun : 1 tablet.
 9. Anak berusia 3-6 tahun : ½ tablet.
 10. Ulangi dosis tiap 30 menit jika perlu, sampai dengan 8 dosis.
- Pencegahan seperti selama perjalanan : 4 kali sehari 2 tablet, tidak lebih dari 3 minggu (hanya untuk orang dewasa) (IAI, 2021).

2. Okreotide

Oktreotida merupakan analog oktapeptida sintetik dari somatostatin endogen, diresepkan untuk pengobatan simtomatik tumor karsinoid. Range dosis untuk mengelola diare terkait dengan tumor karsinoid adalah 100-600 mcg setiap hari dalam 2-4 dosis terbagi, diberikan secara subkutan, selama 2 minggu (Wells *et al.*, 2015).

3. Probiotik

Pada saluran GI terdapat mikroflora normal kompleks yang diperlukan untuk kesehatan. Perubahan dalam keseimbangan atau komposisi mikroflora bertanggung jawab terhadap terjadinya diare terkait antibiotik dan mungkin penyakit lainnya. Sediaan probiotik yang mengandung beberapa strain bakteri telah menunjukkan beberapa manfaat dalam terapi kondisi diare akut, diare terkait antibiotik dan diare menular (Menees, Saad and Chey, 2012). Pada uji klinis, sediaan yang mengandung *Lactobacillus GG* dan

Saccharomyces boulardii telah terbukti efektif untuk mengatasi kondisi-kondisi tersebut (Sharkey and MacNaughton, 2018).

Sediaan *Lactobacillus* dimaksudkan untuk menggantikan mikroflora kolon. Pemberian sediaan ini seharusnya dapat mengembalikan fungsi usus dan menekan pertumbuhan mikroorganisme patogen. Akan tetapi, diet produk susu yang mengandung 200 sampai 400 g laktosa atau dekstrin sama efektifnya dalam rekolonisasi flora normal (Wells *et al.*, 2015).

Contoh sediaan *Lactobacillus* yang beredar di Indonesia di antaranya adalah *Lacto-B*®, *SYNBIO*®, *L-BIO*® dan *Intelac*®

***Lacto-B*®**

Komposisi :

- Per sachet mengandung : *Viable cell counts* 1×10^7 CFU/g (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*), Vita C 10 mg, Vit B 0,5 mg, Vit B₂ 0,5 mg, Vit B₆ 0,5 mg, Niacin 2 mg, Protein 0,02 mg, Fat 0,1 mg, Energi 3,4 Kal.

Dosis dan Aturan Pakai :

- Anak 1-6 tahun : 3 sachet/hari.
- < 1 tahun : 2 sachet/hari
- Dapat diberikan bersama makanan untuk mengurangi ketidaknyamanan pada saluran GI (MIMS, 2021).

7.6.6 Terapi Antibiotik Empiris

Kebanyakan pasien dengan diare ringan, *self limited disease* karena virus ataupun bakteri non invasif, tidak dianjurkan diberikan terapi antibiotik empiris. Pengobatan empirik (Tabel 7.6) diindikasikan pada pasien yang diduga mengalami infeksi bakteri infasif, *Traveler's Diarrhea* atau imunosupresif (Simadibrata K and Daldiyono, 2007).

Tabel 7.6 Terapi Antibiotik Empiris

Obat	Indikasi	Farmakologi Klinis dan Tips
Terapi antibiotik empiris : Fluoroquinolon : Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin	- Diare akut - <i>Traveler's Diarrhea</i>	- Hindari jika dicurigai <i>Echerichia coli</i> - Hindari jika dicurigai <i>Clostridium difficile</i> - Kontroversi pada anak-anak (<i>Azitromycin</i> lebih disukai) - Mual, pusing - Edema perifer 11.
Alternatif antibiotik : Azitromycin, Rifaxamin	- Azitromycin : Terapi pilihan <i>Traveler's Diarrhea</i> pada anak-anak - Rifaxamin : Terapi pilihan untuk diare predominan <i>Irritable Bowel Syndrome</i>	

Sumber : (Sharkey and MacNaughton, 2018).

Penggunaan terapi antibiotik empiris untuk diare akut (terapi diberikan tidak perlu evaluasi diagnostik) harus berhati-hati. Pada pasien dengan kecurigaan atau telah terbukti menderita *Enterohemorrhagic Escherichia coli* harus dihindari karena risiko sindrom hemolitik uremik. Demikian pula, pada pasien dengan dugaan *Clostridium difficile*, antibiotik lain harus dihentikan jika memungkinkan (Sharkey and MacNaughton, 2018).

Terapi lini pertama untuk diare akut umumnya *Traveler's Diarrhea* pada pasien dewasa adalah antibiotik fluoroquinolone oral : Ciprofloxacin (500 mg 2 kali/hari hingga 3 hari), Norfloxacin (400 mg 2 kali/hari hingga 3 hari), Ofloxacin (200 mg dua kali/hari hingga 3 hari) atau Levofloxacin (500 mg setiap hari hingga 3 hari). Pemberian Azithromycin (500 mg/hari untuk 1-3 hari, atau maksimum 1000 mg dosis tunggal) dan Rifaximin (200 mg 3

kali/hari hingga 3 hari) adalah terapi alternatif. Trimethoprim/Sulfamethoxazole juga disetujui FDA untuk penggunaannya (1 tablet dosis ganda (160/800 mg) dua kali/hari selama 5 hari). Pada anak-anak, pengobatan *Traveler's Diarrhea* masih kontroversial. Azitromisin (10 mg/kg hingga maksimum 500 mg dosis tunggal) adalah pengobatan yang lebih disukai anak-anak dengan *Traveler's Diarrhea* (Sharkey and MacNaughton, 2018).

Pemberian antibiotik untuk diare pada anak, dilakukan terhadap kondisi-kondisi seperti:

1. Sumber patogen diketahui merupakan kelompok bakteri.
2. Diare berlangsung sangat lama (>10 hari) dengan kecurigaan *Enteropathogenic E coli* sebagai penyebab.
3. Apabila patogen dicurigai adalah *Enteroinvasive E coli*.
4. Agen penyebab adalah *Yersinia* ditambah penderita memiliki tambahan diagnosis berupa penyakit *sickle cell*.
5. Infeksi *Salmonella* pada anak usia yang sangat muda, terjadi peningkatan temperatur tubuh (>37,5 °C) atau ditemukan kultur darah positif bakteri (Indriyani and Putra, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, A. *et al.* (2008) *Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi 2*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Anbhuselvam, V. L., Karyana, I. P. G. and Purniti, N. P. S. (2019) 'Implementasi Lintas Diare dan Penggunaan Obat Antidiare Pada Anak dengan Diare', *Intisari Sains Medis*, 10(3), pp. 817–820. doi: 10.15562/ism.v10i3.488.
- Baker, D. E. (2007) 'Loperamide : A Pharmacological', *Reviews in Gastroenterological Disorders*, 7(3), pp. 511–518.
- BPOM RI (2014) *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI.
- IAI (2021) *Informasi Spesialite Obat Indonesia Volume 53*. Jakarta Barat: PT Pharma Tekno Solusi.
- Indriyani, D. P. R. and Putra, I. G. N. S. (2020) 'Penanganan Terkini Diare Pada Anak: Tinjauan Pustaka', *Intisari Sains Medis*, 11(2), pp. 928–932. doi: 10.15562/ism.v11i2.848.
- Jawi, I. M. (2014) 'Farmakologi Obat-Obat Anti Diare', *Kongres Nasional VI Perhimpunan Gastrohepatologi dan Nutrisi Indonesia (PGHNAI)*, pp. 12–17.
- Kementrian Kesehatan RI (2011) *Buku Saku Petugas Kesehatan Lintas Diare*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Kementrian Kesehatan RI (2015) *Buku Saku Lintas Diare Untuk Petugas Kesehatan*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Kementrian Kesehatan RI (2018) *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta.
- Lüllmann, H. *et al.* (2000) *Color Atlas of Pharmacology Second Edition*. New York: Thieme Stuttgart.
- McQuaid, K. R. (2012) 'Obat yang Digunakan dalam Terapi Penyakit Saluran Cerna', in Katzung, B. G. (ed.) *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 12*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc., pp. 1094–1095.

- Menees, S., Saad, R. and Chey, W. D. (2012) 'Agents That Act Luminally to Treat Diarrhoea and Constipation', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9, pp. 674–881.
- MIMS (2021) *Referensi Obat Edisi 22*. Jakarta: PT Bhuana Ilmu Populer.
- Sahi, N., Nguyen, R. and Santos, C. (2022) 'Loperamide', *National Center for Biotechnology Information*. National Library of Medicine.
- Sharkey, K. A. and MacNaughton, W. K. (2018) 'Gastrointestinal Motility and Water Flux, Emesis, and Biliary and Pancreatic Disease', in Brunton, L. L. (ed.) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Thirteenth Edition*. USA: McGraw-Hill Education, pp. 931–933.
- Simadibrata K, M. and Daldiyono (2007) 'Diare Akut', in Sudoyo, A. W. et al. (eds) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I*. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pp. 404–413.
- Wells, B. G. et al. (2015) 'Gastrointestinal Disorders: Diarrhea', in *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. USA: McGraw-Hill Education, pp. 200–205.
- WHO (2016) 'The Treatment of Diarrhea in Preventing Infantile Diarrhea in the Developing World', *Curr Tropp Med Rep*, 1, pp. 97–105.

BAB VIII

OBAT PENCAHAR

Oleh Musdalipah

8.1 Pendahuluan

Obat pencahar atau laksatif adalah kelompok obat untuk mengatasi konstipasi/mengobati sembelit (susah buang air besar). Obat pencahar atau laksatif adalah obat yang menginduksi gerakan usus untuk buang air besar dan/atau melunakkan mukosa agar lebih mudah buang air besar. Selain itu, obat ini juga digunakan untuk membersihkan usus sebelum prosedur medis tertentu, seperti operasi usus atau kolonoskopi. Idealnya, obat pencahar tidak boleh digunakan setiap hari dan dalam jangka panjang. Obat golongan ini sebaiknya digunakan sesuai dengan resep dan anjuran dokter. Obat pencahar bekerja dengan merangsang usus (stimulan), melunakkan tinja (pelunak tinja), memperluas tinja dengan menarik lebih banyak udara ke dalam tinja (*bulking agent*), melumasi tinja sehingga lebih mudah keluar dari usus besar (pelumas), atau dengan mendukung masuknya air ke dalam usus. Hal ini tergantung pada pilihan jenis obat pencahar yang digunakan (BPOM RI, 2022; Kemenkes RI, 2022).

Sebelum merekomendasikan penggunaan obat pencahar, penting untuk memastikan bahwa pasien mengalami konstipasi dan konstipasi tersebut bukan merupakan sekunder dari keluhan yang tidak terdiagnosis. Penting juga bagi yang mengeluhkan sembelit untuk memahami bahwa frekuensi buang air besar dapat bervariasi tanpa membahayakan (BPOM RI, 2022).

Kesalahpahaman tentang kebiasaan buang air besar biasanya memicu penggunaan obat pencahar yang berlebihan. Kesalahan penggunaan obat pencahar dapat menyebabkan hipokalemia. Karena itu, obat pencahar harus dihindari kecuali jika aktivitas memperparah kondisi (misalnya angina) atau meningkatkan risiko perdarahan dubur (misalnya wasir). Obat pencahar juga berguna untuk obat pencetus sembelit, setelah

pemberian obat cacing, dan untuk membersihkan saluran cerna sebelum operasi atau radiologi.

Penggunaan obat pencahar pada anak-anak harus dihindari kecuali jika diresepkan oleh dokter yang berpengalaman menangani sembelit pada anak-anak. Buang air besar yang jarang bisa normal pada bayi atau akibat kekurangan asupan cairan atau serat. Menunda buang air besar lebih dari 3 hari dapat menambah nyeri saat buang air besar yang keras, berujung pada fisura anus dan kejang anus, hingga kebiasaan menahan tinja. Jika peningkatan asupan cairan dan serat tidak adekuat, pencahar osmotik seperti laktulosa atau pembentuk tinja seperti metilselulosa dapat digunakan. Jika ada bukti retensi feses ringan, penambahan obat pencahar stimulan seperti senna dapat membantu, tetapi dapat menyebabkan kram atau penumpukan feses di rektum yang akan meningkatkan laju pengeluaran feses. Rujukan ke rumah sakit mungkin diperlukan kecuali anak dapat buang air besar secara spontan. Di rumah sakit, penggunaan makrogol oral atau penggunaan enema atau supositoria dapat menyebabkan ekskresi feses, tetapi penggunaan preparat rektal pada anak sering menimbulkan stres dan dapat menyebabkan retensi feses yang lama. Di rumah sakit, enema dapat diberikan dengan sedasi dalam, atau larutan pembersih usus dapat dicoba sebagai gantinya. Dalam kasus yang parah atau ketika anak ketakutan, berkemih secara manual dengan anestesi mungkin lebih tepat (BPOM RI, 2022; Permata, 2021).

Penggunaan jangka panjang obat pencahar stimulan seperti senna atau *sodium picosulfate* diperlukan untuk mencegah terulangnya penumpukan tinja yang keras. Orang tua harus mendapat edukasi untuk menggunakannya secara teratur selama berbulan-bulan sebab penggunaan yang dihentikan dapat menyebabkan kekambuhan (Bruce, 2022).

8.2 Jenis Obat Pencahar

Obat pencahar adalah zat yang dapat merangsang gerak peristaltik dinding usus selama konstipasi (kesulitan buang air besar). Obat pencahar dibedakan berdasarkan cara kerjanya. Obat

ini terbagi atas (BPOM RI, 2022; Bruce, 2022; Kemenkes RI, 2022; Krogh et al., 2017; Safitri et al., 2021):

8.2.1 Obat pencahar pembentuk massa (*bulk forming laxative*)

Jenis obat pencahar ini bekerja membantu penyerapan air di usus sehingga dapat membentuk gumpalan (massa) tinja, membuat tinja lunak dan mudah dikeluarkan. Obat ini bekerja dengan cara yang sama seperti serat makanan alami yaitu meningkatkan penyerapan cairan dalam tinja. Pencahar pembentuk massa feses meredakan sembelit dengan cara meningkatkan feses yang merangsang gerak peristaltik. Efeknya terlihat dalam beberapa hari, oleh karena itu pasien harus diberitahu tentang hal itu. Pencahar pembentuk massa sangat berguna untuk sembelit dengan tinja yang kecil dan keras, tetapi tidak diperlukan kecuali asupan serat makanan tidak dapat ditingkatkan. Diet seimbang, termasuk asupan cairan dan serat yang cukup, sangat membantu dalam mencegah sembelit.

Obat pencahar pembentuk massa berguna bagi pengobatan pasien dengan kolostomi, ilestomi, wasir, fisura anus, diare kronis akibat penyakit divertikular, sindrom iritasi usus, dan sebagai tambahan pada kolitis ulseratif. Asupan cairan yang cukup harus dipertahankan untuk menghindari obstruksi usus. Serat adalah sediaan pembentuk massa yang paling efektif.

Contoh merek dagang

Merek dagang: Vegeta Scrubber, Mixed, Lifiber, Algadiet, Maximus, Citrucel, Bio Fibrenize, Konilife Digestcare, Surbex Nutri-Fiber.

8.2.2 Obat pencahar osmotik (*osmotic laxatives*)

Jenis pencahar osmotik ini bekerja dengan memicu pergerakan air menuju ke usus sehingga tinja lebih lunak dan lebih mudah dikeluarkan. Obat pencahar tipe ini bekerja dengan meningkatkan kadar air dalam usus dan jaringan di sekitarnya. Banyaknya kandungan air pada usus membuat tinja lebih lunak dan mudah untuk dikeluarkan. Jika menggunakan pencahar jenis

osmotik, sebaiknya banyak minum air putih untuk mengurangi kemungkinan terjadinya kram perut dan pengeluaran gas berlebih.

Laktulosa adalah disakarida semisintetik yang tidak diserap dari saluran pencernaan. Senyawa ini menyebabkan diare osmotik pada pH tinja yang rendah dan mengurangi pertumbuhan organisme penghasil amonia. Oleh karena itu, laktulosa berguna dalam pengobatan ensefalopati hepatic. Laktitol adalah sejenis disakarida.

Macrogol adalah polimer etilen glikol inert yang membutuhkan cairan di usus besar. Pemberian cairan dengan makrogol dapat mengurangi efek dehidrasi yang terkadang terlihat dengan pencahar osmotik. Garam pencahar seperti magnesium hidroksida berguna untuk penggunaan sesekali. Asupan cairan yang adekuat harus dipertahankan. Garam magnesium berguna saat pengosongan usus yang cepat diperlukan. Garam natrium harus dihindari karena pada orang yang sensitif dapat menyebabkan retensi air dan natrium. Enema fosfat berguna untuk membersihkan usus besar sebelum radiologi, endoskopi, dan pembedahan.

Contoh merek dagang

Merek dagang: Lactulose, Lactulax, Lacons, Constipen, Dulcolactol, Duphalac, Extralac, Graphalac, Lantulose, Laxasium, Microlax, Rectolax, Laxadine.

8.2.3 Obat pencahar emolien (*emollient laxatives*)

Jenis pencahar emolien disebut juga pelunak feces. Obat ini bekerja dengan cara melembabkan dan melunakkan tinja karena kandungan bahan aktif berupa docusate atau surfaktan. Berbeda dengan obat pencahar jenis lain, obat pencahar jenis ini membutuhkan waktu lebih lama untuk bekerja, sekitar seminggu atau lebih. Obat pencahar emolien sering direkomendasikan untuk pasien yang baru saja menjalani operasi atau pascapersalinan atau pasien wasir.

Minyak mineral adalah senyawa lipid yang tidak dapat dicerna yang memberikan pelumasan dan emulsifikasi massa tinja. Selain tidak enak, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan

malabsorpsi vitamin yang larut dalam lemak, rembesan, inkontinensia, dan pneumonia aspirasi lipoid.

Contoh merek dagang:

Merek dagang: Laxatab, Bufiron, Neolaxa

8.2.4 Obat pencahar stimulan (*stimulant laxatives*)

Obat pencahar jenis ini bekerja dengan merangsang saraf yang mengontrol otot-otot yang melapisi saluran pencernaan. Hal ini akan mempercepat pergerakan feses ke usus halus dan usus besar. Hal yang perlu menjadi perhatian bahwa tidak menggunakan obat pencahar jenis stimulan dalam jangka waktu yang lama. Obat pencahar jenis ini dapat melemahkan kemampuan alami tubuh untuk buang air besar dan menyebabkan ketergantungan pencahar. Selain itu, obat ini juga dapat menyebabkan diare dan kram perut.

Pencahar stimulan termasuk obat golongan bisacodyl dan anthraquinone, seperti sena dan dantron. Indikasi Dantron terbatas karena potensi karsinogenik obat dan bukti genotoksitas. Stimulan kuat seperti kaskara (anthraquinone) dan minyak jarak tidak lagi digunakan. Docusate sodium berfungsi sebagai stimulan dan pelunak feses.

Obat pencahar stimulan bekerja dengan meningkatkan motilitas usus dan sering menyebabkan kram perut. Seharusnya tidak digunakan dalam obstruksi usus. Penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan diare dan efek terkait seperti hipokalemia, namun penggunaan jangka panjang dapat dipertimbangkan dalam keadaan tertentu. Supositoria gliserol bertindak sebagai stimulan rektal berdasarkan aksi gliserol sebagai iritasi ringan. Parasimpatomimetik bethanechol, distigmine, neostigmine, dan pyridostigmine dapat meningkatkan aktivitas parasimpatis di usus dan meningkatkan motilitas usus. Obat ini tidak boleh digunakan bila obstruksi usus terjadi secara organik dan segera setelah anastomosis usus.

Contoh merek dagang

Merek dagang: Dulcolax, Laxana, Custodiol, Stolax, Neodulax, Oralax, Herba Senna Aloe, GNC Herbal, Senna Semesta, Laxorben.

8.2.5 Obat pencahar saline (*saline laxative*)

Obat pencahar tipe ini bekerja dengan meningkatkan aktivitas peristaltik di usus besar dan meningkatkan retensi cairan di usus.

Contoh merek dagang

Merek dagang: Fleet Enema, Fleet Phospho-Soda, Magnesium Sitrat

8.2.6 Obat pencahar tipe guanilat cycckase-C agonist

Obat pencahar tipe ini bekerja dengan mengubah bentuk tinja dan menambah jumlah air dalam rongga saluran usus serta meningkatkan pergerakan saluran cerna. Contoh pencahar tipe ini adalah plecanatide (tulance). Obat ini merupakan obat resep pasien dengan sembelit idiopatik kronis.

8.3 Terapi Farmakologi obat Pencahar

Ketika manajemen nonfarmakologis tidak memberikan gejala kesembuhan, maka obat pencahar harus ditambahkan untuk pengelolaan sembelit. Pilihan pencahar awal telah dikembangkan atas dasar apakah konstipasi itu “lambat transit” atau “transit normal”. Namun, mengingat pengujian radiografi dan ketidaknyamanan pada pasien, terapi pencahar mungkin dapat dimulai dengan aman sebelum evaluasi diagnostik tambahan dimulai dengan serat. Pendekatan terapi dengan tujuan pengobatan yaitu (Bashir & Sizar, 2022; Portalatin & Winstead, 2012):

Jenis obat laksatif	Contoh
Pembentuk massa (<i>bulk laxative</i>)	Serat makanan, psyllium, polikarbofil, metilselulosa, karboksimetilselulosa
Osmotic agent	a. Pencahar salin: Magnesium,

	sulfat, kalium dan garam fosfat b. Gula yang sulit diserap: Laktulosa, sorbitol, manitol, laktosa, supositoria gliserin c. Polyethylene glycol (PEG): PEG 3350 laxative
Pencahar stimulan (<i>stimulant laxatives</i>)	a. Surface-active agents: Docusate, garam b. Derivat difenilmetana: Phenolphthalein, bisacodyl, natrium pikosulfat c. Asam risinoleat: Minyak jarak d. Anthraquinones: Senna, cascara sagrada, lidah buaya, rhubarb
Pencahar emolien (<i>emollient laxatives</i>)	a. Minyak mineral b. Agen neuromuskular c. 5-HT4 Agonists: Cisapride, norcisapride, prucalopride, tegaserod d. Kolkisin e. Prostaglandin agent: Misoprostol f. Cholinergic agents: Bethanechol, neostigmine g. Opiate antagonists: Naloxone, naltrexone

8.4 Terapi Pencahar bagi Wanita Hamil

Sebagian besar dokter kandungan lebih memilih agar pasiennya menghindari obat pencahar selama kehamilan dan sebagai gantinya meresepkan pelunak feses. Pencahar serat dan massal mungkin paling aman selama kehamilan. Agen lain, termasuk PEG, sorbitol, gliserin, senna, dll., Semuanya juga mungkin bermanfaat dan aman. PEG 3350 tidak disetujui FDA

untuk kehamilan, tetapi diserap sangat minimal sehingga toksisitas tidak mungkin terjadi. Agen lain, termasuk tegaserod, misoprostol, dan colchicine tidak boleh digunakan pada kehamilan. Minyak jarak dilaporkan dapat merangsang kontraksi rahim dan harus dihindari. Garam magnesium dan agen fosfat dapat menyebabkan retensi cairan (Bashir & Sizar, 2022; Shin et al., 2015).

8.5 Efek Samping obat pencahar

Kebanyakan obat pencahar aman bila digunakan dengan tepat dan pada pasien tanpa kontraindikasi. Beberapa efek samping yang telah dilaporkan yaitu (Leung et al., 2011):

- a. Agen osmotik seperti laktulosa dapat memiliki efek samping seperti kembung, mual, muntah, dan diare.
- b. Obat pencahar stimulan diketahui menyebabkan sakit perut
- c. Minyak mineral dapat menyebabkan aspirasi dan pneumonia lipoid
- d. Agen osmotik seperti magnesium dapat menyebabkan gangguan metabolisme, terutama dengan adanya keterlibatan ginjal. Juga, ekskresi magnesium tergantung pada fungsi ginjal, dan penggunaannya memerlukan kehati-hatian pada gangguan ginjal
- e. Agen osmotik menghasilkan beban volume dan harus digunakan dengan hati-hati pada disfungsi ginjal atau jantung
- f. Penggunaan pencahar stimulan jangka panjang berkorelasi dengan hilangnya lipatan haustral di usus besar; ini bisa menunjukkan cedera saraf atau otot yang disebabkan oleh agen stimulan.
- g. Studi in vitro telah menggambarkan obat pencahar stimulan seperti senna dan bisacodyl memiliki potensi neoplastik, tetapi sejauh ini data penelitian pada manusia masih kurang.

8.6 Contoh Sediaan Obat Pencahar

8.6.1. Obat Pencahar Pembentuk Massa feses

Nama:	Ispagula sekam
Indikasi:	Konstipasi
Bentuk sediaan:	Sachet
Peringatan:	Asupan cairan yang cukup harus dipertahankan untuk menghindari obstruksi usus. Mungkin perlu untuk mengawasi pasien lanjut usia atau lemah, atau pasien dengan obstruksi usus atau penurunan motilitas.
Efek samping:	Perut kembung, ketegangan perut, obstruksi gastrointestinal, hipersensitivitas
Kontraindikasi:	Kesulitan menelan, obstruksi usus, atonia kolon
Dosis:	Dewasa: 1 sachet sehari (1 gelas air putih) dalam dosis terbagi, 1-3 kali sehari sebelum atau sesudah makan; Anak. lebih dari 6 tahun, setengah dosis dewasa atau kurang.
Saran:	Sediaan ini mengembang saat kontak dengan air, jadi harus berhati-hati saat menelannya dengan air dan tidak boleh diminum segera sebelum tidur.

8.6.2. Obat pencakar stimulan (*stimulant laxatives*)

Nama:	Bisakodil
Indikasi:	Konstipasi, tablet bekerja dalam 10-12 jam, supositoria bekerja dalam 20-60 menit; sebelum prosedur radiologis dan bedah
Bentuk sediaan:	Tablet, supositoria
Peringatan:	Asupan cairan yang cukup harus dipertahankan untuk menghindari obstruksi usus. Mungkin perlu untuk mengawasi pasien lanjut usia atau lemah, atau pasien dengan obstruksi usus atau penurunan motilitas.

Efek samping:	Efek samping yang paling umum adalah iritasi pada saluran pencernaan, seperti diare, iritasi dubur lokal, mual, sakit perut, kram perut, dan hematochezia.
Kontraindikasi:	Hindari penggunaan Bisacodyl pada pasien yang memiliki indikasi: Dehidrasi parah dan kondisi perut akut (misalnya Apendisitis, penyakit radang usus akut, sakit perut parah)
Dosis:	Oral: untuk konstipasi, 5-10 mg pada malam hari; terkadang perlu ditingkatkan hingga 15-20 mg; anak-anak: di bawah 10 tahun: 5 mg. Rektum: dalam supositoria untuk konstipasi, 10 mg pada pagi hari; anak-anak di bawah 10 tahun 5 mg. Sebelum prosedur radiologi dan pembedahan, 10 mg secara oral pada waktu tidur selama 2 hari sebelum pemeriksaan dan, jika perlu, 10 mg dalam supositoria 1 jam sebelum pemeriksaan; anak setengah dosis dewasa.
Interaksi obat:	Berikut ini adalah beberapa interaksi obat yang umumnya terjadi ketika bisacodyl digunakan: a. Bisacodyl dosis tinggi dapat meningkatkan risiko ketidakseimbangan elektrolit dengan penggunaan diuretik atau adrenokortikosteroid secara bersamaan. b. Efek samping gastrointestinal yang meningkat dengan penggunaan obat pencahar lain secara bersamaan

	c. Mengurangi efek terapeutik dan peningkatan risiko dispepsia dan iritasi lambung dengan antasida.
--	---

DAFTAR PUSTAKA

- Bashir, A., & Sizar, O. (2022). *Laxatives*. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537246/>
- BPOM RI. (2022). *Sistem Saluran Cerna*. <https://pionas.pom.go.id/>
- Bruce, D. F. (2022). Safely Using Laxatives for Constipation. In *Digestive Disorders Medical Reference*. WebMD.
- Kemenkes RI. (2022). *Obat Pencahar*. <https://www.alodokter.com/obat-pencahar>
- Krogh, K., Chiarioni, G., & Whitehead, W. (2017). Management of chronic constipation in adults. *United European Gastroenterology Journal*, 5(4), 465–472. <https://doi.org/10.1177/2050640616663439>
- Leung, L., Riutta, T., Kotecha, J., & Rosser, W. (2011). Chronic constipation: An evidence-based review. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 24(4), 436–451. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.04.100272>
- Permata, A. Y. (2021). Konstipasi Fungsional Kronis Pada Anak. *Jurnal Medika Hutama*, 02(02), 377–381.
- Portalatin, M., & Winstead, N. (2012). Medical management of constipation. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 25(1), 12–19. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301754>
- Safitri, M., Kholifah, F., & Rangkuti, S. N. (2021). Efek laksatif Daun Ketepeng Cina (*Cassia Alata* Linn) pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley yang Diinduksi Gambir. *Jurnal Farmagazine*, 8(1), 32. <https://doi.org/10.47653/farm.v8i1.528>
- Shin, G. H., Toto, E. L., & Schey, R. (2015). Pregnancy and postpartum bowel changes: Constipation and fecal incontinence. *American Journal of Gastroenterology*, 110(4), 521–529. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.76>

BAB IX

PENGIKAT ASAM EMPEDU

Oleh Muh. Azdar Setiawan

9.1 Pendahuluan

Empedu adalah salah satu dari sekian banyak organ yang dimiliki manusia, organ ini mempunyai bentuk yang sangat kecil dan terletak tepat dibawah hati. Meskipun demikian, bentuk yang terbilang kecil, empedu memiliki fungsi yang sangat besar dalam suatu sistem pencernaan dan ekskresi tubuh manusia. Empedu mempunyai cairan yang berpigmen kekuningan sebagai hasil dari organ hati yang berfungsi membantu dalam proses pencernaan lemak di dalam tubuh manusia serta penyerapan vitamin seperti vitamin A, D, E, K. (Tadataka Yamada, David H. Alpers, 2011)

Kantong Empedu merupakan organ kecil yang terletak tepat diarea tengah perut, yang paling tepatnya dibawah hati. Meskipun memiliki bentuk yang sangat kecil, akan tetapi kantung empedu mempunyai fungsi yang amat sangat besar bagi tubuh. Empedu mempunyai peranan penting dalam suatu sistem pencernaan dan sistem ekskresi manusia. Terutama dalam membantu proses penyerapan lemak dan membantu organ hati mengeluarkan atau membuang zat-zat beracun (toksik) dari dalam tubuh. Empedu juga merupakan cairan yang memiliki pigmen warna hijau kekuningan yang diperoleh dari kandungan pigmen bilirubin, biliverdin dan urobilin yang dihasilkan dan disekresikan oleh organ hati untuk kemudian distribusikan ke dalam duodenum atau usus dua belas jari. (Susumu Tazuma, 2017)

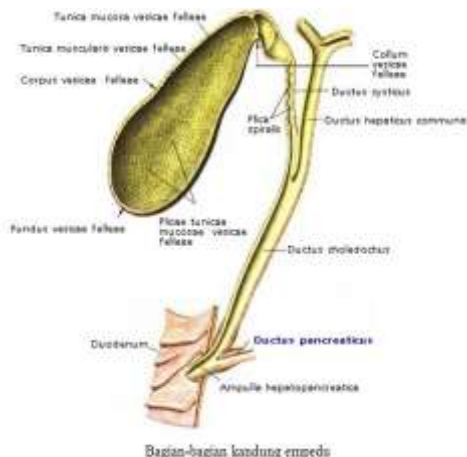
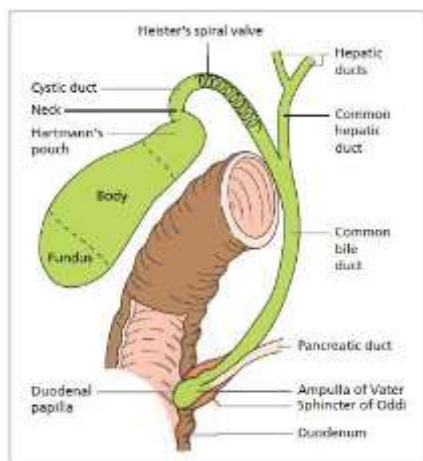
Kandungan paling utama dari cairan empedu itu sendiri antara lain yaitu garam empedu, air, kolesterol dan juga lesitin. Selain dari pada itu, cairan empedu juga tersusun atas klorin, kalium, natrium, ion bikarbonat, dan asam lemak, yang jumlahnya sangat sedikit. Sebelum seorang pembelajar mengetahui fungsi utama dari empedu, bahwa penting untuk harus mengetahui bagian-bagian dari empedu itu sendiri. Cairan empedu dikumpulkan dan disimpan pada sebuah membran berotot yang

disebut dengan kantong empedu. Kantong empedu yang terletak di bagian bawah organ hati memiliki ukuran kurang lebih 8 hingga 12 cm dengan lebar diameter 4 cm dan mempunyai kapasitas ruang tampung kurang lebih 60 mL. (Henry Weiner, Roger S. Holmes, 2013)

9.2 Bagian-bagian Kantong Empedu

Kantung empedu atau *fundus vesicae fellea* merupakan bagian kantong empedu yang paling terakhir sesudah korpus vesica fellea. Korpus vesica fellea, adalah bagian dari kantong empedu yang didalamnya berisi getah empedu atau cairan empedu. (A.F. Hofmann, G. Paumgartner, 1995)

1. Leher kandung kemih, merupakan leher dari kantong empedu yaitu saluran pertama tempat dimana masuknya getah empedu atau cairan empedu ke dalam kantong empedu.
2. Duktus sistikus, memiliki panjangnya 3 cm yang berjalan dari leher kantong empedu dan bersambung dengan duktus hepatikus, dimana membentuk saluran empedu ke duodenum atau usus dua belas jari.
3. Duktus hepatikus, merupakan saluran yang keluar dari leher kantong empedu.
4. Duktus keledokus, saluran yang membawa cairan empedu atau getah empedu ke usus dua belas jari (duodenum).



Gambar 9.2.1 : Bagian-bagian Kandung Empedu
Sumber : (Zimmerman, 1999)

9.3 Proses Pembentukan Cairan Empedu

Getah empedu atau cairan empedu dihasilkan melalui proses produksi oleh sel hepatosit di hati dan yang berasal dari kolesterol dalam darah. Saat zat yang bersifat basa atau alkali bertemu dengan asam, maka ini akan menyebabkan reaksi netralisasi. Reaksi inilah yang akan menghasilkan air (H_2O) dan senyawa garam kimia yang disebut sebagai garam empedu. Getah empedu atau cairan empedu merupakan suatu getah atau cairan didalam sistem pencernaan yang mempunyai peranan yang sangat penting. Sebelum dipergunakan dalam sistem pencernaan, getah empedu atau cairan empedu akan melalui tahapan proses pembentukan terlebih dahulu. Proses pembentukan getah empedu atau cairan empedu ini selanjutnya akan dilakukan oleh organ-organ yang termasuk ke dalam suatu sistem bilier, yaitu seperti hati, kantung empedu, serta saluran penghubung lainnya. (Cartens, 2014)

Pada tahap awal, proses pembentukan getah empedu atau cairan empedu tersebut akan terjadi pada organ hati. Pertama-tama, sel hati akan mengeluarkan zat-zat tertentu yang nantinya akan bereaksi dengan lemak atau kolesterol. Hasil reaksi antara zat yang bersumber dari sel hati dan lemak atau kolesterol ini adalah air (H_2O) dan beberapa senyawa yang memiliki derajat keasaman yang stabil (pH netral). Senyawa yang mempunyai pH netral tersebut selanjutnya disebut sebagai garam empedu. Pada tahapan selanjutnya, garam empedu tersebut akan menyatu dengan lemak atau kolesterol, tembaga, air, bilirubin dan mineral untuk membentuk suatu getah empedu atau cairan empedu. Bilirubin tersebut merupakan suatu pigmen yang diperoleh dari hati dengan menguraikan sel darah merah tua. Karena itulah, cairan empedu mempunyai warna yang cokelat, kekuningan atau hijau. (T.C. Northfield, P. Zentler-Munro, 2012)

Salah satu pigmen yang terkandung dalam getah empedu atau cairan empedu adalah bilirubin. Bilirubin bisa menyebabkan penyakit seperti penyakit kuning (*Jaundice*) bila kadar bilirubin tersebut menumpuk terlalu banyak di dalam darah dan jaringan tubuh manusia. Getah empedu atau cairan empedu itu sendiri terbuat dari beberapa zat, diantaranya yaitu garam empedu yang sering juga disebut asam empedu, tembaga, kolesterol, air, dan pigmen. (Buchman, 2015)

Organ hati manusia diketahui mampu menghasilkan getah empedu atau cairan empedu kurang lebih 500 hingga 1.000 mililiter setiap harinya. Ketika tidak dibutuhkan atau digunakan dalam proses pencernaan, getah empedu atau cairan empedu tersebut akan disimpan pada suatu kantong empedu. Kantong empedu adalah salah satu organ yang terletak di dekat hati yang memiliki kapasitas daya tampung kurang lebih sekitar 30 sampai 50 mililiter. (Zimmerman, 1999)

9.4 Fungsi Cairan Empedu

Getah empedu atau cairan empedu dilepaskan ke bagian pertama dari usus kecil yang dikenal dengan sebutan duodenum. Dari sinilah sebagian besar proses pencernaan akan terjadi. Getah empedu atau cairan empedu membantu dalam memproses dan mencerna lemak didalam tubuh . Berikut fungsi cairan empedu lainnya : (Tadataka Yamada, David H. Alpers, 2011)

9.4.1 Membantu Pencernaan

Getah empedu atau cairan empedu sangat penting dalam membantu proses pencernaan lemak atau kolesterol, protein dan karbohidrat. Tindakan ini disebabkan karena terdapatnya garam empedu yang bekerja dengan cara berikut ini:

1. Saat mencerna kolesterol atau lemak, garam empedu bertindak sebagai pengemulsi untuk mendekstruksi atau memecah gumpalan-gumpalan lemak yang besar menjadi suatu tetesan emulsi atau partikel lemak yang lebih kecil.
2. Kolesterol atau lemak yang diemulsi sebelumnya, akan menyediakan area yang lebih luas bagi enzim pencernaan

kolesterol atau lemak (lipase) untuk bekerja, dan akan membuat prosesnya lebih cepat dalam proses pencernaan.

9.4.2 Membantu Penyerapan Nutrisi

Getah empedu akan membantu penyerapan berbagai zat didalam tubuh. Ini juga karena adanya garam empedu. Berikut beberapa nutrisi yang dapat diserap dengan bantuan getah empedu, yaitu seperti penyerapan kolesterol atau lemak, zat besi, kalsium, bahkan vitamin. Selain dari pada itu, getah empedu atau cairan empedu juga membantu penyerapan vitamin A, D, E, dan K yang larut dalam lemak dan provitamin seperti beta karoten.

9.4.3 Proses Pengeluaran atau Ekskresi

Zat tertentu akan diekskresikan melalui fungsi getah empedu atau cairan empedu, yaitu diantaranya :

1. Beberapa logam, seperti seng, merkuri, dan tembaga.
2. Cairan empedu juga berperan penting dalam membuang toksik atau racun dari dalam tubuh manusia. Toksik atau racun dari proses detoksifikasi disekresikan ke dalam empedu dan dibuang melalui tinja (fungsi usus).
3. Fungsi getah empedu atau cairan empedu sebagai jalur ekskresi bilirubin, produk sampingan dari pemecahan sel darah merah.
4. Cairan empedu juga membawa kelebihan lemak atau kolesterol keluar dari dalam tubuh. Membuangnya melalui saluran pencernaan, dimana cairan tersebut dapat dikeluarkan bersama tinja.

9.4.4 Pencabar

Getah empedu atau cairan empedu selanjutnya mampu merangsang pergerakan usus secara otomatis, atau disebut sebagai gerakan peristaltik.

9.4.5 Menjaga pH

Getah empedu atau cairan empedu bisa membantu menjaga netralitas pH agar tetap sesuai pada duodenum. Dengan demikian akan membantu kerja semua enzim dalam pencernaan. Getah empedu merupakan sumber senyawa yang bersifat basa atau alkali yang penting dalam menetralkan asam klorida yang masuk ke dalam usus yang bersumber dari organ lambung.

9.4.6 Fungsi Lesitin dan Kolesterol di Cairan Empedu

Lesitin dan kolesterol yang berada didalam getah empedu atau cairan empedu juga membantu dalam beberapa hal, yakni :

1. Pertama, lesitin dan kolesterol sebagai makanan yang dapat diserap kembali.
2. Kedua, bertugas sebagai adjuvan bagi garam empedu dalam proses emulsifikasi kolesterol atau lemak. Tapi secara keseluruhan dianggap sebagai produk yang akan dibuang atau dikeluarkan.

9.4.7 Mencegah Regurgitasi

Regurgitasi merupakan perasaan ada cairan atau asam lambung yang bergerak ke atas kerongkongan. Bagi yang pernah merasakan, tentu akan merasa aneh, asam, dan pahit. Regurgitasi cairan empedu diperut membantu menetralkan keasaman lambung, sehingga membantu mencegah dampak dari asam lambung yang merugikan pada mukosa lambung.

9.4.8 Fungsi Hormonal

Garam empedu berfungsi sebagai "hormon pemberi sinyal nutrisi" dengan mengaktifkan reseptor tertentu. Garam empedu juga disebutkan bekerja sama dengan insulin, untuk mengatur metabolisme nutrisi di hati.

9.5 *Bile acid sequestrant*

Bile acid sequestrant atau pengikat asam empedu adalah zat atau drugs yang bekerja pada sistem saluran pencernaan dan merupakan kelompok drugs yang digunakan untuk menormalkan atau menurunkan kadar kolesterol jahat atau *low-density lipoprotein* (LDL). Tidak jarang zat tersebut digunakan dalam terapi sistem pencernaan. Di berbagai negara, zat atau drugs ini tersedia dalam bentuk serbuk suspensi. *Bile acid sequestrant* bekerja dengan cara mengikat asam empedu yang ada di usus dan membuangnya atau mengeluarkannya bersama feses. Asam empedu itu sendiri merupakan cairan yang dihasilkan dari dalam hati dengan menggunakan kolesterol dari darah. Cairan ini kemudian dikeluarkan ke usus untuk membantu proses pengolahan makanan (proses pencernaan). (Buchman, 2015)

Pada kondisi normalnya, asam empedu di usus dapat diserap ke aliran darah dan didistribusikan serta diteruskan ke hati untuk digunakan kembali. Akibat berkurangnya asam empedu yang dapat diserap di usus, hati akan mengubah lebih banyak kolesterol menjadi asam empedu. Dengan begitu, kadar kolesterol dalam darah juga dapat berkurang. (Susumu Tazuma, 2017)

Pengikat asam empedu atau *bile acid sequestrant* jarang digunakan sebagai zat atau drugs tunggal dalam menurunkan lemak tubuh atau kolesterol. Hal ini dikarenakan, pada zat golongan ini hanya dapat menurunkan kadar lemak atau kolesterol jahat sekitar 10 hingga 25%. Oleh karena itu, biasanya pengikat asam empedu dikombinasikan dengan drugs penurun lemak atau kolesterol lainnya, seperti kelompok statin atau niacin. Pengikat asam empedu atau *bile acid sequestrant* merupakan salah satu golongan drugs yang memiliki mekanisme kerja mempengaruhi sekresi usus. Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan drugs golongan *bile acid sequestrant* atau pengikat asam empedu. Sebelum

menggunakan drugs ini, perlu memperhatikan beberapa hal berikut: (Csaky, 2012)

- Beri tahu dokter tentang riwayat alergi yang dimiliki. *Bile acid sequestrant* tidak boleh digunakan kepada pasien yang alergi terhadap obat tersebut.
- Beri tahu dokter jika pernah atau sedang menderita gangguan pembekuan darah, konstipasi, kesulitan menelan, wasir, penyakit hati, kadar trigliserida tinggi, kekurangan vitamin A, D, E, atau K, gangguan tiroid, atau penyakit ginjal.
- Beri tahu dokter jika memiliki riwayat operasi pada perut atau usus.
- Beri tahu dokter jika menderita fenilketonuria, karena beberapa produk *bile acid sequestrant* yang mungkin mengandung fenilalanin.
- Obat ini tidak boleh digunakan oleh pasien yang berusia di bawah 18 tahun.
- Lakukan kontrol sesuai dengan jadwal yang diberikan oleh dokter. Mungkin perlu menjalani tes darah secara teratur, selama menggunakan *bile acid sequestrant*.
- Beri tahu dokter jika sedang mengonsumsi obat, suplemen, atau produk herbal tertentu.
- Beri tahu dokter jika sedang hamil, berencana untuk hamil, atau sedang menyusui.
- Segera temui dokter jika terjadi reaksi alergi, efek samping yang serius, atau overdosis setelah menggunakan *bile acid sequestrant*.

9.6 Efek Samping dan Bahaya Bile Acid Sequestrant

Efek samping *bile acid sequestrant* atau pengikat asam empedu bervariasi, tergantung dari jenis drugnya. Namun, secara umum, ada beberapa efek samping yang bisa terjadi setelah menggunakan zat *bile acid sequestrant*, yaitu: (Ou, 2010)

- Mual
- Perut kembung
- Tidak nafsu makan

- Diare
- Sembelit
- Iritasi pada lidah, kulit, dan daerah sekitar anus

Periksa ke dokter jika muncul efek samping di atas. Pasien juga dapat dianjurkan segera ke dokter jika muncul reaksi alergi atau muncul efek samping yang lebih serius, seperti:

- Nyeri perut yang parah
- Sembelit yang parah
- Kencing berdarah
- Muncul banyak memar atau perdarahan yang tidak biasa
- Tinja berwarna hitam seperti aspal atau tinja berdarah

9.7 Jenis-jenis obat yang termasuk dalam golongan *bile acid sequestrant*

9.7.1 Kolesteramin

Kolestiramin merupakan resin penukar anion yang tidak diabsorpsi dari saluran cerna. Dapat meringankan diare dan pruritus dengan membentuk senyawa kompleks dengan asam empedu dalam usus yang tidak larut. Kolestiramin dapat mengganggu absorpsi sejumlah obat. Kolestiramin juga digunakan pada hiperkolesterolemia. (Susumu Tazuma, 2017)

Indikasi:

Diare akibat penyakit Crohn, reseksi usus, vagotomi, neuropati vagal diabetik, dan radiasi; gatal-gatal pada penyakit hati, dan hiperkolesterolemia

Dosis:

Diare, setelah introduksi awal selama 3-4 minggu, 12-24 g sehari dicampur dengan air (atau cairan lain yang sesuai), dalam dosis tunggal atau 4 dosis terbagi, selanjutnya disesuaikan sebagaimana diperlukan; maksimal 36 g sehari.

Saran:

Obat-obat lain harus diberikan sekurang-kurangnya 1 jam sebelum atau 4-6 jam setelah kolestiramin guna mengurangi kemungkinan gangguan absorpsi.

9.7.2 Kolestipol

Kolestipol adalah zat resin penukar ion yang bersifat basa, yang mempunyai afinitas tinggi terhadap asam empedu. Asam empedu akan diikat oleh resin ini, membentuk senyawa yang tidak larut dan tidak dapat direabsorpsi untuk selanjutnya diekskresikan melalui feses. Dengan demikian ekskresi asam empedu biasanya sedikit akibat peredaran darah enterohepatik, dapat ditingkatkan hampir 10 kalinya. Kekurangan asam empedu diperoleh dari sintesis baru yang berasal dari kolesterol, dengan demikian kadar LDL plasma menurun. (Tadataka Yamada, David H. Alpers, 2011)

Efek samping :

1. Konstipasi, mual, dan kembung (flatulen).
2. Gangguan absorpsi : mengganggu absorpsi vitamin larut lemak (A,D,E,K) pada dosis tinggi.

Interaksi obat :

Berinteraksi dengan tetrasiklin, fenobarbital, digoksin, warfarin, pravastatin, fluvastatin, aspirin dan diuretik tiazid dengan mengganggu absorpsinya dalam usus. Karena itu, obat-obat tersebut harus diminum 1-2 jam sebelum atau 4-6 jam setelah obat pengikat asam empedu diminum. (T.C. Northfield, P. Zentler-Munro, 2012)



Gambar 9.7.1 : Mekanisme kerja Kolestipol
Sumber : (Tadataka Yamada, David H. Alpers, 2011)

DAFTAR PUSTAKA

- A.F. Hofmann, G. Paumgartner, A. S. (1995) *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- Buchman, A. L. (2015) *Nutritional Care of the Patient with Gastrointestinal Disease*. Boca Raton: CRC Press.
- Cartens, E. and T. A. (2014) *Mechanisms and Treatment*. I. Boca Raton: CRC Press.
- Csaky, T. Z. (2012) *No Title Pharmacology of Intestinal Permeation II*. New York: Springer - Verlag.
- Henry Weiner, Roger S. Holmes, Bendicht W. (2013) *Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism*. New York: Springer Science Business Media, LLC.
- Ou, H. (2010) *The Search for Health*. I. Maryland: Institues Health of National.
- Susumu Tazuma, Hajime T. (2017) *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical*. Japan: Springer.
- T.C. Northfield, P. Zentler-Munro, R. J. (2012) *Bile Acids in Health and Disease: Update on Cholesterol*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- Tadataka Yamada, David H. Alpers, Anthony N. K. (2011) *Textbook of Gastroenterology*. Ohio: Wiley-Blackwell.
- Zimmerman, H. J. (1999) *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

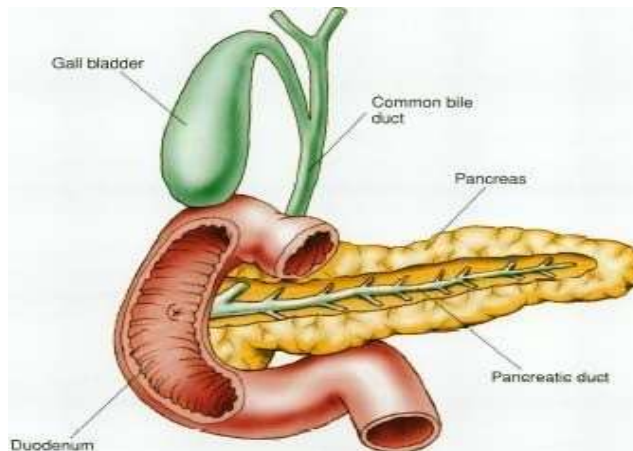
BAB X

PENGGANTI ENZIM PANKREAS

Oleh Camelia Dwi Putri Masrijal

10.1 Anantomi Pankreas

Pankreas merupakan salah satu organ pencernaan manusia berupa kelenjar dengan ukuran sekitar 12,4 cm dan tebal 2,4 cm. Pankreas terletak dari atas sampai ke cekungan besar dari perut dan dihubungkan oleh dua saluran ke usus 12 jari (duodenum), pancreas terletak pada dinding posterior abdomen di belakang dinding peritoneum perut sehingga termasuk ke dalam organ retroperitoneal kecuali bagian kecil caudanya yang terletak dalam ligamentum lienorenalis.



Gambar 10.1 Organ Pankreas

Secara anatomi, pankreas terdiri atas:

a. *Caput Pancreatic*, bagian ini terlihat seperti cakram dan terdapat di dalam bagian lengkung duodenum. Sebagian area ini meluas di

kiri dan di belakang arteri serta vena mesenterica superior yang dinamakan dengan *Processus Uncinatus*.

b. *Collum Pancreatic*, bagian pankreas ini terlihat mengecil dan menghubungkan antara caput dan corpus pancreatis. Dengan kata lain, *Collum pancreatic* menghubungkan caput dan corpus pancreatis. *Collum pancreatic* terletak di area depan pangkal vena portae hepatis dan terletak di antara cabang arteria mesenterica superior dari aorta.

c. *Corpus Pancreatic*, terletak di arah atas dan kiri, menyilang pada garis tengah. Pada potongan melintang dapat terlihat sedikit berbentuk segitiga.

d. *Cauda Pancreatis*, terletak di arah depan menuju ligamentum lienorenalis dan berhubungan dengan bilum lienale, dapat dilihat pada Gambar 10.1

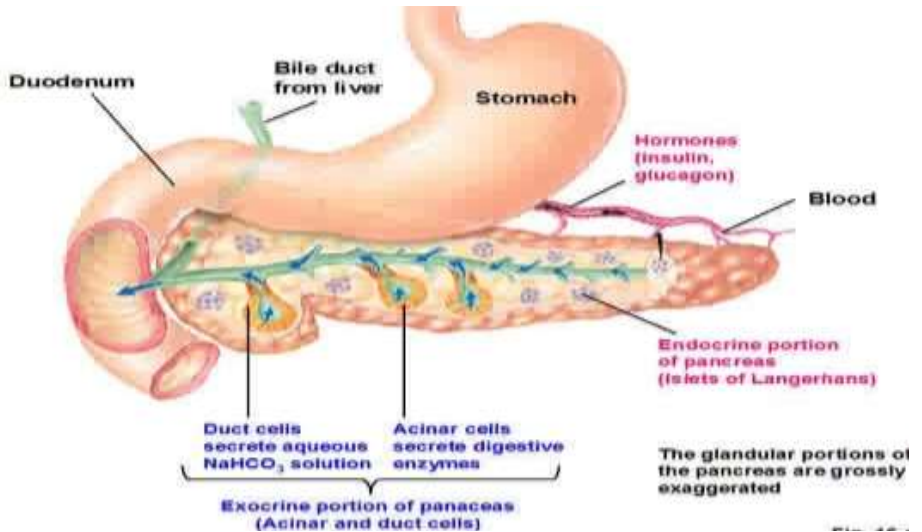
Pankreas terdiri dari **dua jaringan utama** yaitu :

- a. **Asinus**, bagian ini mengekskresikan enzim-enzim pencernaan ke dalam usus 12 jari.
- b. **Pulau Langerhans**, yang tidak memiliki saluran khusus untuk mengeluarkan cairannya namun sebaliknya langsung mensekresi insulin dan glukagon ke dalam darah.

Pankreas tersusun dari 3 **tipe sel** yaitu:

- a. ***duct cells*** (sel duktulus): merupakan 10% dari total pankreas dan mensekresi larutan yang kaya akan zat bikarbonat (merupakan unit eksokrin)
- b. ***acinar cells*** (sel asinus): merupakan 80% dari total pankreas, mensintesis dan mensekresikan enzim pankreas (merupakan unit eksokrin)
- c. ***islet cells*** (sel islet): merupakan 10% dari total pankreas, bagian endokrin pankreas, mensekresi hormon insulin, glukagon, *pancreatic polypeptide*, dan somatostatin,

(merupakan unit endokrin) yang dapat dilihat pada Gambar 10.2



Gambar 10.2 Bagian pankreas dan fungsinya

Pankreas terdiri atas kelenjar eksokrin maupun endokrin yang meliputi sebagian besar kelenjar. Kelenjar eksokrin berfungsi dalam hal menghasilkan enzim pencernaan (amylase, lipase, protease,) sedangkan kelenjar endokrin menghasilkan hormon-hormon yang berfungsi pada regulator glukosa. Pankreas eksokrin merupakan bagian terbesar dari pancreas dan terdiri atas asini serosa yang saling berhimpitan, tersusun atas lobulus kecil. Lobulus ini dikelilingi septa intralobular dan interlobular, dengan duktus saraf, pembuluh darah, dan kadang-kadang badan Pacini. Di dalam massa asini serosa ini , terdapat pulau-pulau Langerhans yang terisolasi. Pulau Langerhans ini adalah bagian endokrin pankreas dan merupakan ciri khas pankreas.

Bagian endokrin pankreas berukuran lebih kecil (sekitar 2% dari total volume pankreas) dibandingkan dengan kelenjar eksokrin. Bagian endokrin ini juga dapat disebut dengan *Insula pancreatica* atau pulau langerhans. Pulau langerhans adalah

sekumpulan massa sel endokrin berbentuk bulat dengan ukuran yang bervariasi, yang terpisah dari jaringan asini eksokrin oleh selapis serat retikular halus disekelilingnya. Pulau langerhans ini juga dapat didefinisikan sebagai massa sferis padat jaringan endokrin pankreas yang terbenam dalam jaringan eksokrin pankreas. Diameter dari pulau langerhans diperkirakan mencapai 100-200 mikrometer yang terdiri atas beratus-ratus sel. Pada pankreas manusia, jumlah pulau terbanyak terdapat pada bagian caudal pankreas dimana dapat ditemukan hingga lebih satu juta pulau. Pulau langerhans pada masing-masing unitnya diperdarahi oleh tiga arteriol dan enam venul, juga kapiler tipe fenestrat yang menyelimuti sel-sel didalamnya. Pada pewarnaan dengan HE (Hematoksilin Eosin) pulau langerhans tampak berwarna lebih pucat dari pada sel-sel asini yang mengelilinginya, hal ini dikarenakan sel-sel tersebut memiliki lebih sedikit RE (retikulum endoplasma) kasar. Pada pulau langerhans dapat dijumpai 4 jenis sel, bulat atau poligonal yang tersusun berurutan dan terpisahkan oleh suatu rangkaian kapiler. Sel-sel tersebut diantaranya adalah sel alfa; sel beta; sel delta dan sel polipeptida (PP). Pulau Langerhans biasanya terlihat lebih besar dari sel asini dan tampak seperti kelompok sel-sel epitelial padat yang ditembus oleh banyak kapiler darah. Pankreas manusia memiliki satu hingga dua juta pulau langerhans, dan pada setiap pulau langerhans yang hanya berdiameter 0,3 mm tersusun mengelilingi pembuluh darah kapiler.

10.2 Fisiologi Pankreas

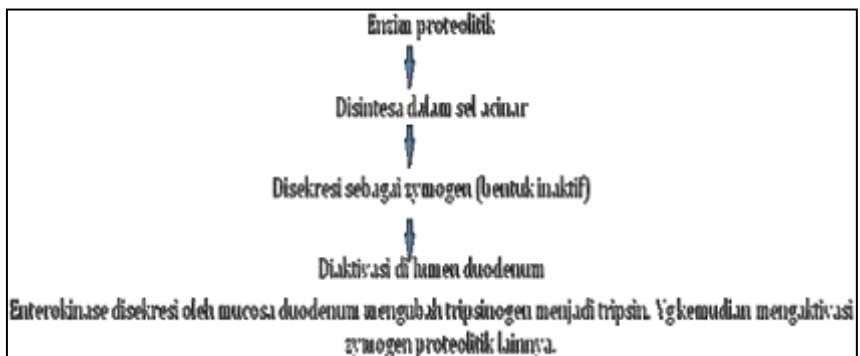
Fungsi pankreas dilakukan oleh sekelompok khusus populasi sel. Dikarenakan pankreas merupakan organ endokrin dan eksokrin, maka pankreas menghasilkan berbagai enzim pencernaan maupun hormon. Sekresi pankreas diatur oleh berbagai rangsangan vagal maupun hormonal. Hormon sekretin dan kolesistokinin, dua hormonal intestinal yang disekresi oleh sel enteroendokrin dari mukosa duodenum ke aliran darah, mengatur sekresi pankreas. Pankreas menghasilkan cairan alkalis dan berbagai enzim pencernaan yang berfungsi dalam merombak

protein, lemak, dan karbohidrat menjadi molekul- molekul lebih kecil agar dapat diabsorpsi di usus halus.

Sekretin merangsang sel pankreas mensekresi banyak cairan berair yang kaya ion Natrium bikarbonat sebagai respon atas adanya chymus asam di usus halus (duodenum). Cairan ini dihasilkan terutama oleh sel-sel sentroasinar dan sel-sel yang melapisi duktus interkalaris yang lebih halus. Cairan ini berfungsi untuk menetralkan chymus asam dan menciptakan lingkungan yang optimal bagi aktivitas enzim pankreas. Sebagai respon atas adanya lemak dan protein di dalam usus halus, maka kolesistokinin merangsang sel-sel asinar pada pankreas untuk mensekresi sejumlah besar enzim pencernaan. Enzim pankreas yang diproduksi oleh sel-sel asinar ini kemudian memasuki duodenum dalam bentuk inaktif dan kemudian diaktifkan oleh sebuah hormon yang disekresi oleh mukosa usus.

Enzim pankreatik eksokrin yang utama adalah:

- a. **Proteolytic**: enzim chymotrypsinogen, trypsinogen, proelastase, dan procarboxypeptidase
- b. **Amylolytic**: enzim amilase
- c. **Lipolytic**: enzim lipase, carboxylesterase dan lipase phospholipase A2
- d. **Nucleolytic**: enzim ribonuclease
- e. **Lain-lain**: enzim trypsin inhibitor dan colipase



Gambar 10.3 Bagan Sekresi Enzim Pankreas

Terdapat dua mekanisme utama yang melindungi pankreas dari aksi self degradative enzim pencernaannya sendiri, yaitu:

- a. Enzim pankreas disintesis sebagai zymogen (bentuk inaktif) yang membutuhkan enzim pemicu extrapancreatic untuk mengaktivasi prosesnya
- b. Dengan adanya getah pankreas yang merupakan inhibitor trypsin dalam konsentrasi rendah

Dalam menjalankan perannya sebagai kelenjar endokrin, pankreas menghasilkan dua hormon utama yang dapat mempengaruhi kadar gula darah serta metabolismenya. Sel-sel α yang terdiri dari sekitar 25 % dari keseluruhan sel mensekresikan glukagon pulau Langerhans yang menghasilkan hormon glukagon yang dilepaskan sebagai respon atas rendahnya kadar glukosa darah.

Sel-sel β menghasilkan hormon insulin yang pelepasannya dirangsang oleh tingginya kadar glukosa darah setelah makan. Fungsi fisiologis utama dari insulin adalah menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan perpindahan ke dalam sel-sel hati, otot, dan lemak. Di dalam retikulum endoplasma sel β insulin disintesis, kemudian diangkut ke aparatus golgi, tempat dimana insulin dibungkus di dalam granula-granula yang diikat oleh membran. Granula ini kemudian bergerak ke arah dinding sel oleh suatu proses yang merangsang pengeluaran insulin ke daerah luar dengan eksositosis. Selanjutnya insulin berjalan melintasi membran basalis sel β serta endotelfenestrata kapiler untuk mencapai aliran darah.

Sel delta berfungsi dalam mensekresikan somatostatin. Sel delta menurunkan dan menghambat aktivitas sekresi sel α maupun sel β melalui mekanisme pengaruh lokal di dalam pulau-pulau Langerhans.

10.3 Enzim Pankreas

Kelenjar eksokrin pankreas menghasilkan enzim pencernaan bersamaan dengan sekresi cairan alkali. Baik enzim maupun cairan alkali keduanya disekresi ke dalam usus kecil melalui saluran eksokrin. Fungsi sekresi ini dijalankan sebagai respon terhadap hormon pada usus kecil yang disebut dengan cholecystokinin dan sekretin. Enzim pencernaan yang dihasilkan oleh kelenjar eksokrin terdiri dari amilase pankreas, lipase pankreas, tripsin, dan chymotrypsin. Sel yang melapisi saluran pankreas disebut juga dengan sel Sentroasinar. Sel-sel Sentroasinar ini mensekresikan cairan yang kaya akan kandungan garam dan bikarbonat ke dalam usus. Dengan demikian, fungsi pankreas memainkan peranan yang penting dalam aktivitas tubuh.

Kandungan cairan pankreas tergantung pada rangsangan yang diterima oleh sel-sel sekretoris pankreas. Produksi cairan pankreas yang mengandung enzim dapat ditingkatkan melewati rangsangan hormonal maupun rangsangan saraf. Rangsangan saraf meningkatkan konsentrasi enzim di dalam cairan pankreas, bersamaan dengan menurunnya jumlah butiran-butiran *zymogen* yang terdapat dalam *sel-sel asinar*.

Serabut saraf parasimpatis memasuki sel-sel asinar dan terkoneksi dengan sel-sel dari pulau langerhans. Serabut saraf simpatis akan berakhir pada pembuluh darah pancreas begitu juga rangsangan terhadap saraf simpatis ini dapat mengakibatkan meningkatnya jumlah sekresi cairan pankreas.

Intake asam klorida ke dalam duodenum mengakibatkan terjadinya peningkatan sekresi cairan pankreas. Sekresi oleh asam klorida terus berlangsung ketika semua saraf yang menginversi pankreas dihentikan. Saraf memainkan peranan penting di dalam sekresi cairan pankreas, berkaitan dengan fungsi hormonal terhadap sekresi cairan pankreas. Zat aktif yang dihasilkan dari cairan duodenum ini dikenal dengan nama *sekretin* yang dapat meningkatkan kelarutan enzim yang terdapat di dalam cairan pankreas. Cairan pankreas disekresikan sebagai respons terhadap sekretin yang mempunyai berat jenis yang lebih rendah, akan tetapi

memiliki pH yang lebih tinggi dibandingkan dengan cairan pankreas yang dihasilkan sebagai respon terhadap rangsangan saraf.

Cairan pankreas memiliki pH basa yaitu 8,4. Hal ini disebabkan oleh adanya natrium bikarbonat NaHCO_3 sebesar 0,3 hingga 0,6% yang berfungsi menetralkan asam. Dalam 24 jam cairan pankreas disekresi sebanyak 500-2000 mililiter yang mengandung sekitar delapan gram NaCl . Cairan pankreas mengandung 3 macam enzim yaitu *lipase*, *amilase* dan *tripsin*, serta mengandung 2 macam protein yaitu *albumin* dan *globulin*. Tripsin merupakan enzim proteolitik yang memiliki aktivitas kerja optimal pada medium yang bersifat basa. Enzim ini berfungsi menguraikan protein menjadi polipeptida kemudian diurai kembali menjadi *asam amino*.

Enzim amilase berfungsi dalam menguraikan pati menjadi maltose, kemudian maltose akan diubah menjadi 2 molekul glukosa oleh maltase yang terdapat di dalam cairan usus halus. Enzim lipase berfungsi menguraikan lemak netral trigliserida menjadi digliserida, monogliserida, asam lemak bebas dan gliserol. Enzim amilase bekerja optimum pada pH 7,0 sedangkan enzim lipase pada pH 8,0. Garam-garam empedu berperan secara khusus mengaktifkan lipase dalam proses pencernaan lemak.

A. Enzim Protease (proteolitik pankreas)

- a. *Tripsinogen* diaktifkan menjadi tripsin oleh enzim enterokinase yang diproduksi oleh usus halus. Tripsin merombak protein dan polipeptida ukuran besar menjadi bentuk peptida dan polipeptida yang lebih kecil.
- b. *Kimotripsin* teraktivasi oleh adanya kimotripsinogen, memiliki fungsi dan peran yang sama seperti tripsin terhadap protein
- c. *Karboksipeptidase*, *aminopeptidase*, dan *dipeptidase* merupakan enzim yang melanjutkan proses perombakan protein dalam menghasilkan asam amino bebas.

B. Enzim Lipase Pankreas

Befungsi dalam menghidrolisis lemak menjadi asam lemak dan gliserol setelah lemak terlebih dahulu diemulsi oleh garam-garam empedu

C. Enzim Amilase Pankreas

Berfungsi menghidrolisis zat tepung yang tidak tercerna oleh enzim amilase pada saliva menjadi gula disakarida (maltosa, sukrosa, dan laktosa)

D. Enzim Ribonuklease dan Deoksiribonuklease

Berfungsi menghidrolisis RNA dan DNA pada sel menjadi blok-blok pembentuk nukleotida.

Kelenjar pankreas eksokrin mensekresi getah pankreas yang terdiri dari dua komponen utama, yaitu: (1) *enzim pankreas* yang secara aktif disekresikan oleh *sel asinus* dan, (2) *larutan cair alkali* yang secara aktif disekresikan oleh sel duktus yang melapisi duktus pankreatikus. Komponen cairan alkalis ini banyak mengandung garam natrium bikarbonat (NaHCO_3).

Seperti halnya pepsinogen, enzim-enzim pankreas ini disimpan di dalam vesikula sekretorik yang kemudian dilepaskan dengan granula zimogen setelah diproduksi secara eksositosis sesuai kebutuhan. Enzim-enzim pankreas ini memiliki peranan yang penting karena hampir merombak seluruh makanan secara sempurna tanpa adanya sekresi enzim pencernaan yang lain. Sel-sel asinus mengeluarkan tiga jenis enzim pankreas yang mampu mencerna ketiga kategori makanan: (1) *enzim proteolitik* yang berfungsi dalam pencernaan protein, (2) enzim amilase pankreas yang berfungsi dalam pencernaan karbohidrat, dan (3) enzim lipase pankreas yang berfungsi dalam pencernaan lemak.

Enzim Proteolitik Pankreas

Enzim proteolitik utama pankreas masing-masing disekresikan dalam bentuk inaktifnya yaitu *trypsinogen*, *kimotrypsinogen*, dan *prokarboksipeptidase*. **Trypsinogen** disekresikan ke dalam lumen duodenum kemudian diaktifkan menjadi **trypsin** oleh **enterokinase** yang juga dikenal dengan sebutan **enteropeptidase**, suatu enzim yang terletak pada membran luminal sel-sel yang melapisi permukaan mukosa duodenum. Selanjutnya, trypsin mengaktifkan kembali lebih banyak trypsinogen secara otokatalistis. Seperti halnya pepsinogen,,

tripsinogen harus tetap aktif di dalam pankreas agar dapat mencegah enzim proteolitik ini mencerna protein sel dimana ia terbentuk. Oleh karena itu, tripsinogen tetap bertahan inaktif hingga zat ini mencapai lumen duodenum, tempat dimana enterokinase memicu proses pengaktifan, yang kemudian berlanjut secara otokatalistis. Sebagai perlindungan tambahan, pankreas juga menghasilkan substansi kimia yang dikenal dengan inhibitor tripsin, yang bekerja menghambat kerja tripsin apabila terjadi pengaktifan tripsinogen di dalam pankreas secara tak sengaja.

Enzim proteolitik pancreas lainnya yaitu kimotripsinogen dan prokarboksipeptidase, diaktivasi oleh tripsin menjadi bentuk aktifnya, yaitu kimotripsin dan karboksipeptidase, di dalam lumen duodenum. Oleh karena itu, jika enterokinase telah teraktifkan menjadi tripsin, tripsin kemudian secara otomatis melaksanakan proses pengaktifan selanjutnya.

Kimotripsinogen dan prokarboksipeptidase, masing-masing enzim proteolitik ini menyerang ikatan peptidea yang berbeda. Produk akhir yang terbentuk dari proses proteolitik ini adalah berupa rantai paptida pendek dan asam amino yang bercampur. Cairan mukus yang disekresikan oleh sel usus memproteksi dinding usus halus dari proses pencernaan oleh enzim-enzim proteolitik yang sedang aktif tersebut.

Enzim Amilase Pankreas

Seperti halnya amilase pada saliva, enzim amilase pankreas memiliki peran dalam pencernaan karbohidrat yaitu mengubah serat makanan amilosa dan amilopektin menjadi glukosa monosakarida, maltosa disakarida serta menjadi polisakarida rantai cabang dekstrin α -limit. Enzim amilase yang disekresikan dalam getah pankreas merupakan bentuk aktif karena amilase tidak membahayakan sel sekretorik dalam saluran cerna.

Enzim Lipase Pankreas

Enzim lipase pankreas memiliki peranan yang sangat penting karena merupakan satu-satunya enzim yang dihasilkan

oleh saluran cerna yang dapat mencerna lemak. Enzim lipase pankreas menghidrolisis zat trigliserida pada makanan menjadi bentuk tunggalnya yaitu monogliserida dan asam lemak bebas, yang merupakan satuan lemak yang dapat di serap oleh tubuh. Seperti halnya enzim amilase, enzim lipase disekresikan dalam bentuk aktif karena tidak memiliki resiko pencernaan yang dapat disebabkan oleh lipase.

Keadaan Insufisiensi Pankreas

Pencernaan makanan menjadi tidak tuntas bila terjadi defisiensi enzim pankreas. Pankreas merupakan satu-satunya sumber enzim lipase yang bermakna, sehingga keadaan defisiensi enzim pancreas yang disebabkan oleh insufisiensi pankreas dapat menyebabkan maldigesti dan malabsorpsi lemak yang serius. Gambaran klinis utama insufisiensi pankreas eksokrin adalah keadaan steatorea, yaitu peningkatan jumlah lemak yang tak tercerna di tinja. Sekitar 60% - 70% lemak yang tak dapat dicerna akan diekresikan di tinja. Pencernaan atau perombakan protein dan karbohidrat menjadi bentuk sederhananya akan terganggu dengan derajat lebih rendah karena enzim-enzim dari liur, lambung, dan usus ikut berperan dalam merombak protein dan karbohidrat.

Sekresi Cair Alkalis Pankreas

Cairan lambung yang sangat asam dialirkan ke dalam lumen duodenum di dekat tempat keluarnya enzim pankreas ke dalam duodenum, padahal enzim-enzim pancreas ini hanya dapat berfungsi optimal pada lingkungan yang netral atau sedikit basa. Oleh karena itu cairan asam ini harus segera dinetralkan di lumen duodenum, tidak saja agar enzim pankreas berfungsi optimal tetapi juga untuk mencegah terjadinya kerusakan mukosa duodenum akibat cairan yang asam. Cairan basa natrium bikarbonat yang disekresikan oleh sel duktus pankreas ke dalam lumen duodenum memiliki peran yang penting dalam menetralkan pH cairan asam sewaktu cairan masuk ke dalam usus dari lambung. Sekresi natrium bikarbonat cair ini adalah komponen terbanyak sekresi cairan pankreas. Volume cairan sekresi pankreas mencapai volume 1

sampai 2 liter sehari, bergantung pada jenis dan derajat rangsangan yang diterima.

Detail tentang sekresi natrium bikarbonat pada pankreas belum seutuhnya diketahui, namun dengan adanya karbonat anhidrase dan pompa natrium dan kalium mensuplai energy untuk dapat terjadinya transport aktif sekunder. Menurut reaksi, bergabungnya CO_3 dengan OH^- yang dihasilkan dari H_2O menghasilkan HCO_3^- yang keluar melalui membrane luminal untuk memasuki lumen duktus melalui antiporter menuju ke lumen duodenum. Secara bersamaan, proses ini menghasilkan sekresi NaHCO_3^- . Ion H^+ yang dihasilkan dari H_2O di dalam sel duktus memasuki darah menembus tepi basolateral baik melalui transpor aktif maupun antiporter $\text{Na}^+ \text{H}^+$.

10.4 Enzim Pankreas Pada Pankreatitis Akut

Enzim-enzim pankreas dapat menjadi biomarker dalam terjadinya pankreatitis akut. Biomarker yang sering digunakan untuk kelainan pankreatitis akut adalah enzim pankreas amilase, lipase dan tripsinogen. Enzim amilase bekerja dengan mencerna karbohidrat dalam membentuk gula yang lebih sederhana, sedangkan enzim lipase bekerja dalam mencerna lemak membentuk asam lemak dan trigliserida. Setelah diubah menjadi bentuk sederhananya barulah zat-zat tersebut dapat diabsorpsi di usus halus. Ketiga enzim pankreas yaitu amylase, lipase dan tripsinogen yang berasal dari sel-amilase asinar pankreas telah teruji secara klinis dan sering digunakan dalam praktek klinis untuk mendiagnosis penyakit tersebut.

A. Biomarker Enzim Amilase

Enzim Amilase merupakan hidrolase glikosida yang diproduksi secara besar di pankreas dan kelenjar ludah dan diproduksi dalam jumlah yang sangat kecil di jaringan lainnya. Enzim amilase dapat menjadi biomarker yang paling umum untuk diagnosis pankreatitis akut, namun sensitivitas ujinya berkurang dengan adanya hipertrigliseridemia, dan alkoholisme kronis. Gejala pankreatitis akut biasanya ditandai dengan nyeri yang hebat pada

perut bagian atas yang segera menyebar ke punggung bagian atas dan dapat disertai dengan mual dan muntah.

Jumlah amilase serum meningkat dengan cepat pada pankreatitis akut, dalam waktu enam jam dari onset penyakit, $t_{1/2}$ nya sekitar 10-12 jam, tetap relatif tinggi selama 3-5 hari, dan pada akhirnya diekskresikan oleh ginjal melalui urine. Setelah mencapai kadar maksimum, berikutnya amilase darah ini kembali ke level normal, namun hal ini tidak berhubungan dengan perubahan gejala klinis. Peristiwa kadar amilase serum yang tinggi ini juga dapat ditemukan pada keadaan inflamasi intraabdominal lainnya begitu juga dengan gangguan sekresi saliva serta pada pasien yang memiliki penurunan klirens ginjal.

Macroamylasemia merupakan suatu keadaan di mana kadar amilase tetap terikat dengan imunoglobulin atau polisakarida yang dapat menghasilkan kompleks dengan berat molekul besar yang pada akhirnya dapat mengarah pada peningkatan jumlah serum amilase. Hipertrigliseridemia kompetitif dapat membiaskan pengujian amilase, sehingga pada pasien akan sering ditemukan nilai negatif palsu yaitu kadar amilase yang rendah. Untuk mendiagnosis penyakit pankreatitis akut, tergantung pada nilai ambang batas sensitivitas dan spesifisitas amilase sebagai uji diagnostik. Pada level cut-off, 1000 IU perliter, memiliki sensitivitas amylase sekitar 50-80% dan spesifisitas amylase hingga 93%. Clearans enzim amilase melalui urin meningkat hingga tiga kalinya dalam waktu 1 hingga 2 minggu pada pasien dengan kondisi ginjal yang normal.

B. Biomarker Enzim Lipase

Enzim lipase memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 60%. Konsentrasi serum lipase meningkat dalam 2,5-7 jam dari onset penyakit dan puncak dalam kurun waktu 24 jam ke depannya. Berbeda dengan enzim amilase, enzim lipase diserap dalam tubulus ginjal dan tetap lama pada konsentrasi yang lebih tinggi, sehingga memberikan sensitivitas yang lebih besar pada pasien dengan manifestasi klinis yang terlambat.

Peningkatan kadar enzim lipasenya meningkat lebih lama yaitu 7-15 hari sehingga memiliki sensitivitas yang lebih besar. Kadar enzim lipase meningkat hingga 5 kali lipat dari kadar enzim amilase. Keadaan hipertrigliseridemia tidak mengganggu kejernihan pengukuran laboratorium dari kadar lipase serum, tetapi obat-obatan seperti furosemid dapat menyebabkan peningkatan aktivitas serum. Akurasi diagnostik lipase lebih baik dari pada enzim amilase, dengan batas ambang 650 IU perliternya, beberapa studi telah melaporkan adanya spesifisitas lipase di atas 95%, dan sensitivitas lipase berkisar antara 55% dan 100%.

C. Biomarker Tripsinogen

Tripsinogen merupakan zymogen enzim tripsin pankreas yang dihasilkan oleh enterokinase duodenum untuk menghasilkan tripsinogen peptida diaktifkan (TAP) dan enzim tripsin aktif.

Tripsinogen dapat ditemukan dalam dua bentuk isoenzim utama, yaitu: tripsinogen-1 berupa kation dan tripsinogen-2 berupa anion, konsentrasi serum tripsinogen-2 jauh lebih tinggi di pankreatitis. Kadar tripsinogen-2 mengalami peningkatan baik di dalam serum maupun urin dalam waktu beberapa jam pada pankreatitis akut, kemudian pada umumnya menurun dalam waktu tiga hari. Pada sebuah studi prospektif dari 500 orang pasien, didapatkan hasil pemeriksaan tes diagnostic tripsinogen 2 dalam urin positif pada 50 dari 53 pasien yang didiagnosis pankreatitis akut dengan spesifisitas 95% serta sensitivitas 94%.

Tripsinogen baik tripsinogen-1 dan tripsinogen-2 disekresi ke dalam cairan pankreas oleh sel-sel asinar, dengan sejumlah kecil mengalir ke dalam sirkulasi dan kembali diekskresikan dalam urin. Pada pankreatitis sebagian besar enzim ini memasuki sirkulasi sistemik karena adanya peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan peningkatan klirens urin.

TAP atau *Trypsinogen Activated Peptide* merupakan peptida kecil yang disekresikan selama proses aktivasi tripsinogen menjadi tripsin. TAP telah terbukti menjadi biomarker yang teruji dari banyak kasus pankreatitis akut. TAP diekskresikan di urin dalam jumlah besar dan juga pada cairan peritoneal. Kadar TAP di awal

perjalanan penyakit meningkat dan mencapai kadar tertinggi dalam waktu 24-48 jam. Suatu studi dengan menggunakan metode meta-analisis telah dilakukan untuk mengetahui peran TAP urin dalam memperkirakan tingkat keparahan suatu penyakit pankreatitis akut, dan didapatkan hasil dari pengujian ini dengan tingkat spesifisitas 75% dan sensitivitas 71% dengan nilai *cut-off* 35 nmol perliter. Hal ini menandakan bahwa TAP kemih dapat digunakan sebagai detector dalam menentukan tingkat keparahan penyakit pankreatitis akut.

Pemeriksaan standar terhadap level serum amilase dan lipase ini dilakukan untuk mendiagnosa penyakit pankreatitis akut. Pemeriksaan kadar serum proenzim tripsinogen2 dilakukan untuk prediksi awal keparahan pankreatitis akut namun Enzim Tripsinogen2 diekskresi dengan segera melalui ginjal.

10.5 Pengganti Enzim Pankreas

Pada kasus *cystic fibrosis* dan setelah adanya pankreatektomi, gastrektomi, pankreatitis kronis, sekresi pankreas menjadi terganggu sehingga diperlukan suatu pengganti enzim pankreas (suplemen pankreatin). Pankreatin dapat membantu dalam pencernaan dan hidrolisis karbohidrat, lemak, dan protein. Pankreatin biasanya juga digunakan pada keadaan tumor yang dapat menghambat aliran keluar dari pankreas yaitu pada keadaan kanker pakreas.

Pankreatin sebaiknya diberikan dengan makanan (atau sesaat sebelum atau setelah makan) karena pankreatin ini diinaktifkan oleh asam lambung. Pemberian simetidin atau ranitidin satu jam sebelumnya dapat mengurangi ekresi asam lambung. Penggunaan pankreatin bersama dengan antasida juga dapat mengurangi keasaman lambung. Sediaan pankreatin salut enterik menyebabkan kadar enzim yang lebih tinggi dalam usus dua belas jari.

Pankreatin dapat diinaktifkan oleh adanya panas, sehingga panas yang berlebihan harus dihindari ketika sediaan diminun bersamaan dengan cairan atau makanan. Dosis pankreatin

disesuaikan menurut jumlah, konsistensi dan volume feses hingga kondisi pasien membaik.

Pankreatin dapat menyebabkan iritasi kulit sekitar mulut dan mukosa bukal jika tertahan di mulut dalam waktu yang lama, begitupun dosis yang berlebihan dapat menyebabkan iritasi perianal. Efek samping yang paling sering muncul adalah gangguan saluran cerna termasuk mual, muntah dan ketidaknyamanan perut, hiperurisemia dan hiperurikosuria terjadi berkaitan dengan penggunaan dosis yang sangat besar.

Pancreatin

Pancreatin atau pankreatin adalah obat yang sering digunakan dalam terapi untuk menggantikan enzim pencernaan ketika pankreas tidak menghasilkan enzim yang cukup. Fibrosis kistik, pankreatitis, operasi pancreas dan juga kanker pankreas merupakan beberapa gangguan medis yang dapat menyebabkan kekurangan enzim pankreas.

Manfaat lain dari pancreatin adalah sebagai terapi steatorrhea (feses encer dan berlemak). Pancreatin ini juga membantu tubuh dalam mencerna dan menyerap nutrisi serta vitamin penting yang diperlukan tubuh.

Cara pemakaian obat pancreatin:

- Pancreatin diminum mengikuti aturan minum obat yang tertera pada label dosis, atau seperti yang ditentukan oleh dokter.
- obat ini tidak boleh dikonsumsi melebihi dosis yang dianjurkan, lebih sedikit, atau lebih lama dari yang dianjurkan oleh dokter.
- Pancreatin harus diminum setelah makan atau bersamaan dengan makanan.
- Pancreatin tidak boleh ditahan di mulut karena obat dapat menyebabkan iritasi pada bagian dalam mulut dan sekitar mulut.
- Tidak boleh mengunyah atau menghancurkan tablet. Obat harus ditelan secara utuh.

Cara penyimpanan obat pancreatin:

Pancreatin harus disimpan pada suhu ruangan sekitar 15-30 derajat Celsius. Jauhkan dari cahaya langsung dan tidak boleh disimpan di tempat yang lembap, serta tidak boleh dibekukan di freezer. Merek lain yang mengandung obat ini mungkin memiliki aturan penyimpanan yang berbeda. Perhatikan instruksi penyimpanan pada kemasan produk.

Dosis Pancreatin

Dosis awal terapi menggunakan pancreatin ini adalah sekitar 8.000-24.000 unit USP aktivitas lipase, sebelum saat makan makanan berat atau makanan ringan; dapat ditingkatkan hingga 36.000 unit USP dari aktivitas lipase bersamaan dengan makanan.

Dosis dapat ditingkatkan atau frekuensi pemberian juga bisa ditingkatkan pada terapi steatorrhea jika mual, muntah, atau diare tidak terjadi.

Efek Samping Pancreatin

Pada umumnya, pancreatin menimbulkan efek samping pada beberapa orang. Tingkat keparahan dan gejala efek samping yang muncul bervariasi. Pada beberapa kasus, obat ini dapat menyebabkan efek samping seperti mual, muntah, reaksi alergi, asam urat, kerusakan usus, diare, iritasi mulut dan kulit.

Nama Dagang Pancreatin

Pancreatin tersebar dengan nama dagang Benozym, Berzymplex, Elsazym, Enzymfort, Flazymec, Fortizym, Gasflat, Gastrozym, Librozym, Librozym Plus, Neolanta Enzym, Pankreon Comp, Pankreon for Children, dan Trenazym.

DAFTAR PUSTAKA

- Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non- surgical oncology. *Clinical Nutrition*. 2006; 25, 245–259.
- Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer : a case-control analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 620-626.
- Correia MI. Cancer-related Nutrition. *European Oncological Disease*. 2007: 113-116.
- Damerla V, Gotlieb V, Larson H, Saif MW. Pancreatic Enzyme Supplementation in Pancreatic Cancer. *J Support Oncol*. 2008;6:393–396.
- Farrow B, Evers BM. Inflammation & pancreatic cancer. *Surgical oncology*. 2002; 10(4): 153-169.
- Friess H, Böhm , Ebert M, Büchler M. Enzym treatment after gastro-intestinal surgery. *Digestion*. 1993. 54(Suppl.2): 48-53.
- Grant B. Medical Nutrition Therapy for Cancer in Krause's Food and Nutrition Therapy, 959-84. 2008.
- Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005. 54 (sup VI): vi1-28.
- Kusumayanti. Problems in Diagnosis Approach for Carcinoma of Pancreatic Head. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. Volume 9. Number 2. August 2008.

BAB XI

ANTI HEMOROID

Oleh Rose Intan Perma Sari

11.1 Pendahuluan

Hemoroid biasa disebut dengan wasir atau ambeien, bukan suatu keadaan yang patologis (tidak normal) namun bila sudah mulai menimbulkan keluhan harus segera dilakukan tindakan untuk mengatasinya. penyebab hemoroid tidak sepenuhnya diketahui dengan jelas oleh karena itu penyebab dari hemoroid harus diidentifikasi dengan jelas untuk mendapatkan pengobatan dengan benar.

Hemoroid berasal dari kata “haima” dan “rheo”. Hemoroid merupakan gangguan sirkulasi darah yang berupa pelebaran pembuluh (dilatasi) vena. Pelebaran tersebut disebut venesia atau varises daerah anus dan perianus. Pelebaran tersebut disebabkan oleh bendungan darah dalam susunan pembuluh vena (Khubchandani et al. 2009).

Pola makan yang kurang kandungan serat dapat menyebabkan susah buang air besar. Bila sudah mengalami kesulitan dalam buang air besar, maka pada akhirnya untuk mengeluarkan feses kita harus mengejan. Hal ini menyebabkan pembuluh darah di daerah anus, yakni pleksus hemoroidalis akan merenggang dan membesar karena adanya tekanan yang tinggi dari dalam. Bila hal ini terjadi secara terus-menerus, maka pembuluh darah tidak akan mampu kembali ke bentuk semula. Lama kelamaan, akan terjadi penonjolan hemoroid yang tidak dapat dimasukkan kembali ke dalam anus, sehingga harus dilakukan operasi. Hemoroid yang membesar dapat disertai dengan prolaps yang melalui anus. Bila prolaps tidak segera diobati dapat menjadi kronik dan bisa terinfeksi atau mengalami trombosis. Bila prolaps sudah terinfeksi akan menimbulkan rasa nyeri yang hebat dan akan terjadi pendarahan yang banyak. Penderita hemoroid yang sudah

prolaps pada saat defekasi akan keluar darah yang banyak dan rasa nyeri (Isselbacher et al. 1999).

11.2 Anatomi Rektum

Rektum merupakan bagian paling ujung dari usus besar yang berbentuk lurus (setelah kolon sigmoid) dan berakhir di anus. Rektum dibatasi oleh mukosa epitel kolumnar yang dipersarafi oleh sistem saraf simpatis dan parasimpatis yang mengakibatkan rektum kurang sensitif. Pasokan pembuluh darah dan limfatiknya berasal dari sistem hipogastrik (Ganz 2013). Rektum memiliki ukuran sepanjang 12 cm dan berfungsi penting dalam defekasi (proses pengeluaran kotoran dalam tubuh) karena ketika kolon mendorong feses ke dalam rektum, peregangan yang terjadi di rektum merangsang reseptor regang di dinding rektum, memicu refleks defekasi dan timbul keinginan untuk buang air besar, atau rektum juga bisa disebut sebagai tempat penyimpanan feses sementara (Sherwood 2018).

Anus memiliki ukuran sepanjang 3-4 cm dan dilapisi oleh anoderm. Anoderm merupakan epitel skuamosa yang dimodifikasi dan sensitif yang dipersarafi oleh saraf sensorik somatik dan dipasok oleh nervus hemoroid inferior. Anus berperan sebagai saluran untuk mengeluarkan feses dari dalam tubuh saat defekasi. Proses defekasi ini dipengaruhi oleh sistem saraf dan otot. Otot yang paling berperan adalah otot sfingter (Ganz 2013).

11.3 Hemoroid

Hemoroid adalah varicosities akibat pelebaran (dilatasi) pleksus vena haemorrhoidalis interna. Hemoroid berhubungan dengan konstipasi kronis disertai penarikan feces. Pleksus vena hemoroidalis interna terletak pada rongga submukosa di atas valvula Morgagni yang dipisahkan oleh Kanalis anal dari pleksus vena hemoroidalis eksterna, tetapi kedua rongga tersebut saling berhubungan di bagian bawah kanalis anal, yang submukosanya melekat pada jaringan yang mendasarinya untuk membentuk depresi inter hemorrhoidalis. Pada sirosis hepatitis terjadi anastomosis normal antara sistem vena sistemik dan portal pada daerah anus yang mengalami pelebaran. Kejadian ini biasa terjadi

pada hipertensi portal. Hipertensi portal menyebabkan peningkatan tekanan darah (>7 mmHg) dalam vena portal hepatica, dengan peningkatan darah tersebut mengakibatkan terjadinya pelebaran pembuluh darah vena di daerah anus (Underwood 1999).

Menurut asalnya hemorrhoid dibagi dalam:

1. Hemoroid Internal

Pembengkakan vena pada pleksus hemoroidalis internal disebut dengan hemorrhoid internal (*Isselbacher et al. 1999*). Hemoroid internal sering terdapat pada tiga posisi primer, yaitu posterior kanan, anterior kanan, dan lateral kiri yang bertepatan dengan cabang terminal dari pembuluh hemoroid.

Hemorrhoid internal letaknya proksimal dari linea pectinea dan diliputi oleh lapisan epitel dari mukosa, yang merupakan benjolan vena haemorrhoidalis interna (Sack 2003).

Berdasarkan gejala yang terjadi, terdapat empat tingkat hemorrhoid interna, yaitu (*Isselbacher et al. 1999*) :

- Tingkat I : perdarahan pasca defekasi dan pada anoskopi terlihat permukaan dari benjolan hemorrhoid.
- Tingkat II : perdarahan atau tanpa perdarahan, tetapi sesudah defekasi terjadi prolaps hemorrhoid yang dapat masuk sendiri.
- Tingkat III : perdarahan atau tanpa pendarahan sesudah defekasi dengan prolaps hemorrhoid yang tidak dapat masuk sendiri, harus didorong dengan jari.
- Tingkat IV : hemorrhoid yang terjepit dan sesudah reposisi akan keluar lagi.

2. Hemorrhoid Eksterna

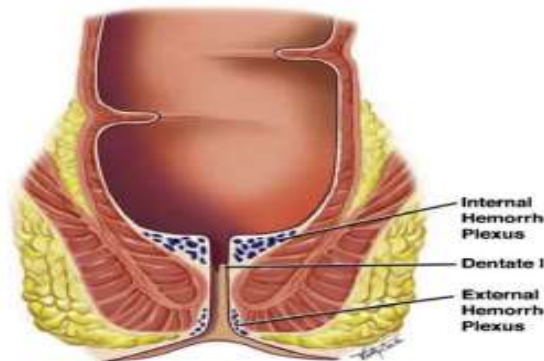
Pleksus hemorrhoid eksterna, apabila terjadi pembengkakan maka disebut hemorrhoid eksterna. Letaknya distal dari linea pectinea dan diliputi oleh kulit biasa di dalam jaringan di bawah epitel anus, yang berupa benjolan karena dilatasi vena hemoroidalis.

Ada 3 bentuk yang sering dijumpai:

- 1) Bentuk hemorrhoid biasa tapi letaknya distal linea pectinea.
- 2) Bentuk trombosis atau benjolan hemoroid yang terjepit.

3) Bentuk skin tags.

Biasanya benjolan ini keluar dari anus kalau penderita disuruh mengejan, tapi dapat dimasukkan kembali dengan cara menekan benjolan.



Gambar 11.1 Anorektum dengan hemoroid interna dan hemoroid eksterna
(Sandler & Peery 2019)

11.4 Faktor Penyebab

Terdapat berbagai macam faktor penyebab dari hemoroid. Penyebab-penyakit tersebut yaitu konstipasi, mengejan terlalu lama, kehamilan dan obesitas. Feses yang keras dan peningkatan tekanan intra abdominal dapat menyebabkan obstruksi venous return dan menyebabkan pembengkakan pada pleksus hemoroid. Pada kehamilan, yaitu dapat menyebabkan kongesti dari bantalan anus dan hemoroid simptomatik, namun hal ini akan kembali seperti normal secara spontan setelah melahirkan. Pada saat mengejan terlalu lama saat buang air besar, dapat memicu perkembangan dari gejala hemoroid seperti keluarnya darah atau munculnya benjolan saat buang air besar. Diet serat yang rendah, makanan pedas dan alkohol juga telah dibuktikan dapat menyebabkan terjadinya hemoroid (Yang 2014).

11.5 Diagnosis

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang yang diperlukan pada pasien. Anamnesis yang diperlukan antara lain mengenai adanya riwayat mengejan saat buang air besar, apakah pasien merasa sakit atau keluar darah saat buang air besar, apakah sering merasa gatal pada anus, bengkak pada anus, bagaimana kronologi dari keluhan, riwayat pengobatan pasien, apakah pasien sudah pernah melakukan perawatan sebelumnya, riwayat operasi sebelumnya, dan riwayat penyakit sistemik seperti diabetes melitus, hipertensi, dan keluhan mengenai saat buang air besar. Pemeriksaan fisik yang dilakukan yaitu mencakup pemeriksaan perut, pemeriksaan perineum, pemeriksaan colok dubur, dan anoskopi (Indrayani et al. 2021).

Pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan untuk mendiagnosis hemoroid yaitu dengan anoskopi. Anoskop dimasukkan dan diputar untuk mengamati keempat kuadran. Gambaran visualisasi pada endoskopi pada hemoroid interna menunjukkan adanya dilatasi vena berwarna biru keunguan, dan jika terjadi prolapse, vena tampak mengkilat merah muda gelap menyerupai massa nyeri tekan pada tepi anus. Sedangkan hemoroid eksternal tampak kurang merah muda dan jika terkena trombosis konsistensi akan sangat lunak dengan warna yang lebih keunguan. The American Society of Colon and Rectal Surgeons merekomendasikan untuk melakukan pemeriksaan dengan endoskopi dan evaluasi endoskopi lebih lanjut jika terdapat kekhawatiran untuk penyakit radang usus atau kanker. Pemeriksaan penunjang lainnya yaitu proktosigmoidoskopi, dimana tindakan ini dilakukan untuk memastikan bahwa keluhan tersebut bukan disebabkan oleh proses radang atau keganasan di tingkat yang lebih tinggi.

Pemeriksaan digital dapat mengeksklusikan massa rektal distal dan abses atau fistula anorektal. Evaluasi integritas sfingter selama pemeriksaan digital penting untuk menetapkan fungsi dasar, dan sangat penting pada pasien yang mengalami inkontinensia karena intervensi bedah di masa depan dapat memperburuk fungsi lebih lanjut (Sun & Migaly 2016).

11.6 Antihemoroid

Gatal-gatal, rasa nyeri dan ekskoriasi di anus dan perianus yang lazim dijumpai pada pasien hemoroid, fistulas dan proktitis, sebaiknya diobati dengan salep dan supositoria. Pembersihan lokal dengan menyesuaikan diet guna menghindari feses yang keras, serta penggunaan pencahar pembentuk massa feses seperti bran dan diet residu tinggi juga bermanfaat. Pada proktitis dapat menambah pengobatan dengan kortikosteroid atau sulfasalazin.

Bila diperlukan sediaan topikal yang mengandung anestetik lokal atau kortikosteroid dapat digunakan dengan catatan tidak untuk infeksi jamur di sekitar anus. Infeksi jamur di sekitar anus sebaiknya diobati dengan nistatin oral dan aplikasi lokal.

11.6.1 Sediaan Pelembut

Sediaan pelembut mengandung astringen ringan seperti bismut subgalat, zink oksida dan hamamelis dapat meringankan gejala-gejala hemoroid. Banyak sediaan antihemoroid juga mengandung pelicin, vasokonstriktor atau antiseptik ringan (Badan POM 2017).

Anestetik lokal dapat digunakan untuk meringankan nyeri pada hemoroid dan gatal-gatal di sekitar anus, meskipun bukti pendukungnya terbatas. Salep lidokain digunakan sebelum pengosongan usus untuk meringankan nyeri pada fisura anus. Anestetik lokal sebagai alternatif meliputi tetrakain, sin kokain dan pramokain, namun ketiganya lebih bersifat iritan. Salep anestetik lokal dapat diabsorpsi melalui mukosa rektal, karena itu penggunaan yang berlebihan sebaiknya dihindari, terutama pada bayi dan anak. Salep tersebut sebaiknya digunakan hanya dalam jangka waktu pendek (tidak lebih dari beberapa hari) karena dapat menyebabkan sensitisasi kulit anus (*Badan POM 2017*).

Bismut Subgalat

➤ Farmakodinamik

Bismuth subgallate merupakan salah satu garam bismut yang tergolong dalam logam berat. Selain bismuth subgallate, garam bismut yang lain di antaranya yaitu bismut subnitrat, sub

karbonat, dan subsalisilat. Bismuth subgallate memiliki berbagai fungsi dan paling banyak bekerja pada saluran cerna bagian atas dengan aksi lokal bismut luminal di lambung dan duodenum. Bismuth subgallate juga memiliki efek *astringent* sehingga dapat digunakan untuk hemoroid (Sharma, Kumar & Sheemar 2007).

➤ **Farmakokinetik**

Absorpsi

Bismuth subgallate hanya diabsorpsi dalam jumlah yang sangat sedikit atau mungkin bahkan tidak sama setelah administrasi oral. Oleh karenanya, bioavailabilitas bismuth subgallate pada manusia pada umumnya hanya sekitar 0,04% (Sharma et al. 2007).

Distribusi

Volume distribusi bismuth subgallate yang dikonsumsi secara oral umumnya sangat rendah. Hal ini berhubungan dengan absorpsi sistemik dan gastrointestinal yang juga sangat rendah (Sharma et al. 2007).

Metabolisme

Belum terdapat metabolisme bismut yang diketahui secara lengkap. Akan tetapi pada ginjal, bismuth subgallate memicu sintesis *de novo* dari protein-protein yang mengikat logam bismut, yang merupakan salah satu jenis dari metallothionein (Sharma et al. 2007).

Waktu Paruh

Komponen bismuth dari bismuth subgallate diketahui memiliki waktu paruh akhir berkisar sekitar 21-72 hari (Sharma et al. 2007).

Ekskresi

Utamanya, ekskresi bismut terjadi lewat feses dalam bentuk bismuth yang tidak diabsorpsi, sedangkan sebagian bismut yang terabsorpsi dieliminasi dari tubuh lewat urine dan feses (termasuk empedu). Ekskresi bismut yang diabsorpsi melewati urine terjadi secara cepat di mana sebagian besar logam ini keluar dalam 24 jam (Sharma et al. 2007).

➤ **Indikasi dan Dosis**

Sediaan bismuth subgallate suppositoria yang terkombinasi dengan bahan lain diindikasikan sebagai sediaan pelembut bagi pasien-pasien yang mengalami hemoroid. Dosis yang dapat diberikan adalah 1 sediaan suppositoria, diberikan sebanyak 1-2 kali sehari (Badan POM 2017).

➤ **Kontraindikasi**

Kontraindikasi bismuth subgallate jika terdapat hipersensitivitas terhadap obat atau komponen obat ini.

➤ **Efek Samping**

Efek samping bismuth subgallate sampai sekarang hanya ditemukan pada penggunaan rute oral. Efek samping yang paling sering ditemui dari penggunaan bismuth subgallate oral adalah warna feses dan/atau lidah yang mengalami penggelapan (Couto et al. 2016).

➤ **Penggunaan pada Ibu Hamil dan Menyusui**

Penggunaan bismuth subgallate pada kehamilan dikategorikan oleh FDA ke dalam kategori C. Pada ibu menyusui, bismuth subgallate hanya diabsorpsi dalam jumlah minimal ke sirkulasi sistemik sehingga tidak ditemukan pada ASI (Couto et al. 2016).

Antihemoroid Suppositoria (Medidata 2020)

➤ **Indikasi**

Antihemoroid digunakan untuk mengobati wasir yang disertai dengan pendarahan, luka terbuka pada dubur, anal prolapse, periproctitis, serta gatal-gatal pada dubur.

➤ **Komposisi**

Bismuth Subgallate 150 mg, Hexachlorophene 2.5 mg, Lignocaine 10 mg, Zinc Oxide 120 mg.

➤ **Dosis**

Dosis pemberian: 1 suppositoria dimasukkan ke dalam dubur, sebanyak 1-2 kali sehari. Sebaiknya diberikan pada pagi dan malam hari sebelum tidur.

➤ **Perhatian**

Hati-hati efek samping sistemik; mengandung Hexachlorophene dan dipakai pada jaringan mukosa tidak utuh. Kategori Kehamilan : C.

➤ **Kontra Indikasi**

Anak-anak

➤ **Efek Samping**

Iritasi lokal, gejala keracunan sistemik, perangsangan susunan saraf pusat.

Anusol (Medidata 2020)

➤ **Indikasi**

Anusol salep digunakan untuk mengatasi wasir internal dan eksternal. Sedangkan Anusol supp digunakan untuk mengatasi wasir internal.

➤ **Komposisi**

Anusol Plus salep: Pramoxine hydrochloride 1%, Zinc sulfate monohydrate 0.5%. Anusol Plus supp: Pramoxine hydrochloride 20 mg, Zinc sulfate monohydrate 10 mg.

➤ **Dosis**

Dosis Anusol salep: Dioleskan pada bagian yang terinfeksi setiap 4 jam sekali atau setiap setelah buang air besar. Dosis Anusol supp: 1 suppositoria di pagi hari sebelum tidur, dan setiap setelah buang air besar.

➤ **Perhatian**

Jangan gunakan obat Anusol pada pasien yang hipersensitif terhadap Zinc sulfate monohydrate dan komponen lain yang ada dalam obat ini. Jangan gunakan obat Anusol Plus pada pasien yang hipersensitif terhadap Zinc sulfate monohydrate, Pramoxine hydrochloride, dan komponen lain yang ada dalam obat ini. Obat ini sebaiknya tidak digunakan pada anak usia di bawah 12 tahun. Penggunaan Anusol pada ibu hamil, menyusui, dan wanita yang sedang merencanakan kehamilan sebaiknya didiskusikan dengan dokter lebih dulu.

➤ **Kontra Indikasi**

Anak-anak, wanita hamil dan menyusui.

➤ **Efek Samping**

Reaksi alergi seperti ruam, gatal, pembengkakan, hingga kesulitan bernapas.

Faktu (Medidata 2020)

- **Indikasi**
Hemoroid/wasir internal dan eksternal yang disertai peradangan dan perdarahan, goresan-goresan luka di anus.
- **Komposisi**
Policresulen 50 mg, Cinchocaine HCl 10 mg
- **Dosis**
Dioleskan pada area hemoroid 2-3 kali sehari
- **Perhatian**
Penggunaan pada ibu menyusui dan hamil sebaiknya di konsultasikan dengan dokter.
- **Kontra Indikasi**
Hipersensitivitas.
- **Efek Samping**
Rasa tidak nyaman setempat yang bersifat ringan

Borraginol-N (Medidata 2020)

- **Indikasi**
Wasir internal & eksternal, wasir disertai pendarahan, Luka terbuka pada Anus, Prolapsed Anus, Periproctitis (radang/inflamasi pada rectum), Pruritus pada Anus.
- **Komposisi**
Borraginol-N supp : Lithospermi radix extractum 0.18 mg, Dibucaine HCl 0.5 mg, Diphenhydramine HCl 0.5 mg, Cetrimide 2.5 mg, Ethyl Aminobenzoate 20 mg. Borraginol-N salep : Lithospermi radix extr 0.09 mg, Dibucaine HCl 0.25 mg, Diphenhydramine HCl 0.25 mg, Cetrimide 1.25 mg, Ethyl Aminobenzoate 10 mg.
- **Dosis**
Borraginol-N supp: 2 x sehari 1 suppositoria, dan jika kasus parah ditambah 1 x sebelum tidur.
Borraginol-N salep : Oleskan kira-kira 2-5 gram salep pada kasa dan ditutupkan pada tempat radang, ganti 2-3 kali sehari.

- **Perhatian**
Hipersensitif terhadap komponen obat Kategori kehamilan : C.
- **Kontra Indikasi**
Hipersensitivitas.
- **Efek Samping**
Alergi pada kulit, terasa terbakar, pruritus, kemerahan, urtikaria, dan edema.

Obat herbal antihemoroid : Ambeven (MIMS, 2020)

- **Indikasi**
Membantu meredakan gejala wasir, seperti rasa sakit atau nyeri, bengkak atau benjolan, serta mencegah timbulnya darah pada daerah dubur.
- **Komposisi**
Graptophyllum pictum Folium (daun ungu) 30%, *Sophora japonica Flos* 15%, *Rubia cordifolia Radix* 15%, *Coleus atropurpureus Folium* (daun miana) 10%, *Sanguisorba officinalis Radix* 10%, *Kaempferia angustifolia Rhizoma* (temu rapet) 10%, *Curcuma heyneana Rhizoma* (temu giring) 10%.
- **Dosis**
Pengobatan: 2 kapsul, diminum 3 kali sehari
Pemeliharaan: 1 kapsul, diminum 3 kali sehari
- **Perhatian**
Konsultasikan dengan dokter perihal penggunaan Ambeven jika Anda sedang hamil, berencana untuk hamil, atau sedang menyusui. Diskusikan terlebih dahulu dengan dokter jika Anda mengalami perdarahan dari anus, nyeri atau rasa tidak nyaman pada anus, atau feses berwarna merah gelap maupun hitam, sebelum menggunakan Ambeven. Konsultasikan dengan dokter jika Anda sedang mengonsumsi obat-obatan lain, termasuk suplemen dan produk herbal, untuk mengantisipasi terjadinya interaksi obat. Konsultasikan dengan dokter perihal penggunaan Ambeven jika Anda pernah atau sedang menderita diabetes, batu empedu, atau glaukoma. Jangan memberikan Ambeven kepada anak-anak. Segera ke dokter jika Anda mengalami reaksi alergi obat atau efek samping yang serius setelah mengonsumsi Ambeven.

➤ **Kontra Indikasi**

Hindari penggunaan pada pasien yang memiliki riwayat hipersensitif atau alergi terhadap kandungan dari Ambeven.

➤ **Efek Samping**

Jika dikonsumsi sesuai aturan pakai dan dosis yang dianjurkan, Ambeven umumnya aman digunakan. Namun, pada beberapa orang, kandungan kunyit dalam Ambeven dapat menimbulkan efek samping berupa sakit perut, mual, pusing, atau diare.

11.6.2 Sediaan kombinasi dengan kortikosteroid

Kortikosteroid sering dikombinasi dengan anestetik lokal dan zat pelembut dalam sediaan untuk hemoroid. Sediaan kombinasi ini cocok untuk penggunaan jangka pendek jika tidak ada infeksi seperti herpes simpleks. Pemberian jangka panjang dapat menyebabkan atrofi kulit anus. Pemberian (kecuali dinyatakan lain), supositoria dimasukkan ke dalam anus pada malam dan pagi hari serta setelah buang air besar. Demikian pula pengolesan salep dan krem rektal. Penggunaan tidak boleh lebih dari 7 hari, pada anak tidak dianjurkan (Medidata 2020).

Borraginol-S (Medidata 2020)

➤ **Indikasi**

Hemoroid/wasir internal dan eksternal termasuk yang disertai perdarahan, luka² di anus & perineum, Prolapsed anus & fistula, peradangan di sekitar rektum, Pruritus di anus.

➤ **Komposisi**

Borraginol-N supp : Lithospermi radix extractum 0.18 mg, Prednisolone 1 mg, Lidocainum 15 mg, Ethyl Aminobenzoate 20 mg, Cetrimide 2.5 mg.

Borraginol-N salep : Lithospermi radix extr 0.1 mg, Prednisolone 0.5 mg, Lidocaine 7.5 mg, Cetrimide 1.25 mg, Ethyl Aminobenzoate 10 mg.

➤ **Dosis**

Borraginol-N supp: 2 x sehari 1 suppositoria, dan jika kasus parah ditambah 1 x sebelum tidur.

Borraginol-N salep : Oleskan kira-kira 2-5 gram salep pada kasa dan ditutupkan pada tempat radang, ganti 2-3 kali sehari.

- **Perhatian**
Hipersensitif terhadap komponen obat Kategori kehamilan : C.
- **Kontra Indikasi**
Hipersensitivitas
- **Efek Samping**
Alergi pada kulit, terasa terbakar, pruritus, kemerahan, urtikaria, dan edema.

11.6.3 Sklerozan Rektal (Medidata 2020)

Injeksi fenol dalam minyak digunakan untuk menginjeksi hemoroid terutama jika tidak prolaps. Efek samping yang ditimbulkan iritasi dan nekrosis jaringan (Anonim, 2014).

11.6.4 Penatalaksanaan Fisura Ani (Medidata 2020)

Penanganan fisura ani memerlukan pelunak feses dengan meningkatkan asupan serat makanan dalam bentuk bran atau dengan menggunakan pencahar pembentuk massa feses. Penggunaan jangka pendek sediaan anestesi lokal dapat bermanfaat. Jika cara tersebut tidak mencukupi, pasien termasuk pasien anak dengan fisura ani kronik, sebaiknya dirujuk ke rumah sakit untuk terapi lebih lanjut oleh dokter spesialis, pembedahan atau penggunaan nitrat topikal (seperti salep gliseril trinitrat 0,4%) dapat dipertimbangkan (Medidata 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Khubchandani, Indru; Paonessa, Nina; Azimuddin, Khawaja (2009). *Surgical Treatment of Hemorrhoids* || . , 10.1007/978-1-84800-314-9(), -. doi:10.1007/978-1-84800-314-9.
- Yang, Hyung Kyu (2014). Hemorrhoids || . , 10.1007/978-3-642-41798-6(), -. doi:10.1007/978-3-642-41798-6.
- Marti M-C. Hemorrhoids. In: Marti M-C, Givel J-C, eds. *Surgery of anorectal diseases*. Springer-Verlag 1990:56–75.
- Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper 1999, “Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam”, Volume 1, Edisi 13, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal.255-256.
- Underwood, J.C.E, 1999, “Patologi Umum dan Sistemik”, Volume 2, Edisi 2, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal. 468, 492.
- Sack J. Pathophysiology of hemorrhoidal disease. *Sem Colon Rectal Surg* 2003;14:93–99.
- Ganz, R. A. (2013). The evaluation and treatment of hemorrhoids: A guide for the gastroenterologist. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(6), 593–603. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.020>
- Sherwood, L. (2018). *Pertahanan Tubuh. Fisiologi manusia : dari sel ke sistem*. Edisi 9. EGC : Jakarta.
- Indrayani *et al*. Diagnosa dan Tatalaksana pada Hemoroid Derajat IV: Laporan Kasus. *Intisari Sains Medis*. 2021; 12(3): 706-709. DOI: 10.15562/ism.v12i3.1165
- Sun and Migaly. (2016). Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016; 29: 22-29. doi: 10.1055/s-0035-1568144
- Anonim, 2014, *Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI)*, Badan POM, Jakarta.
- Sharma K, Kumar D, Sheemar S. 2007. Evaluation of bismuth subgallate and adrenaline paste as hemostat in tonsillectomy bleeding. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*;59(3):300–2.
- Couto EV, Ballin CR, Sampaio CPP, Maeda CAS, Ballin CH, Dassi CS, et al. 2016. Experimental study on the effects of bismuth

subgallate on the inflammatory process and angiogenesis of the oral mucosa. *Braz J Otorhinolaryngol*;82(1):17–25.

MIMS Edisi Bahasa Indonesia Vol 21 Tahun 2020, MIMS Referensi Obat Informasi Ringkas Produk Obat Bahasa. Indonesia, Gramedia Pustaka Utama.

BAB XII

OBAT YANG MEMPENGARUHI KOMPOSISI DAN ALIRAN EMPEDU

Oleh Mia Arifka

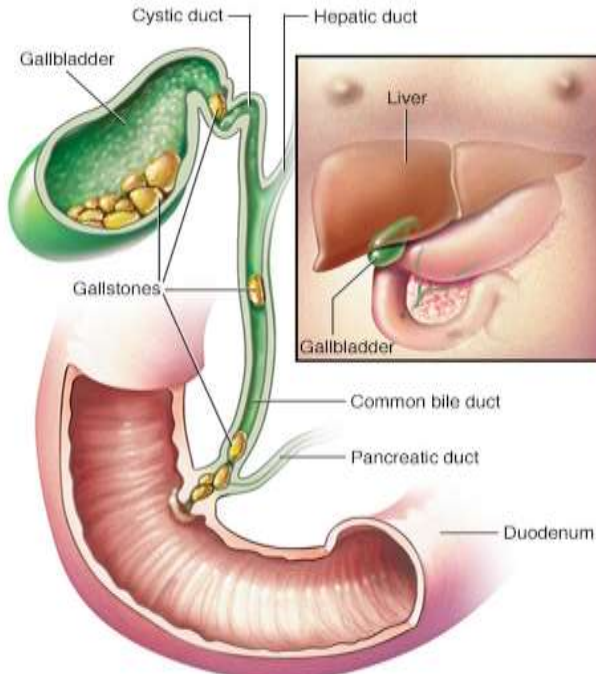
12.1. Pendahuluan

Kolelitiasis atau sering dikenal sebagai penyakit batu empedu, disebabkan oleh endapan kristal yang berkembang di kantong empedu, saluran empedu, atau keduanya. Ketika terlalu banyak lemak (kolesterol) atau bilirubin dalam saluran pencernaan, aktivitas normal empedu terganggu, yang menyebabkan terbentuknya batu empedu. Batu empedu terdiri dari kombinasi kalsium, pigmen empedu, kolesterol, dan matriks anorganik. Batu pigmen membentuk lebih dari 70% batu saluran empedu, batu kolesterol membentuk 20% hingga 30%, dan batu sisanya tidak diketahui komposisinya. Ukuran batu empedu rata-rata kurang dari 5 mm dalam semua kasus.

12.2. Etiologi

Hiperkolesterolemia, obstruksi saluran empedu, dan peradangan saluran empedu merupakan faktor risiko untuk perkembangan batu empedu. Obesitas, kehamilan, intoleransi glukosa, resistensi insulin, diabetes melitus, hipertrigliseridemia, kebiasaan makan, penyakit Crohn, dan reseksi kolelitiasis ileus merupakan faktor risiko tambahan. Mengonsumsi makanan tinggi lemak, khususnya lemak hewani, meningkatkan kemungkinan berkembangnya batu empedu. Lemak termasuk kolesterol sebagai salah satu komponennya. Endapan empedu dapat terjadi yang pada akhirnya akan mengeras menjadi batu jika kadar kolesterol melebihi kadar normal. Faktor risiko lainnya yang dapat merusak saluran empedu adalah jika terjadi aliran balik empedu sebagai

akibat dari saluran empedu yang terinfeksi parah oleh batu empedu (kolangitis). Apabila saluran empedu tersumbat, bakteri akan berkembang, dan dengan cepat akan menginfeksi saluran tersebut, akibatnya kuman dapat menyebar dalam sirkulasi darah dan menginfeksi bagian tubuh yang berbeda. (Lammert et al., 2016).



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Gambar 1. Dalam kondisi abnormal, kolesterol dapat mengendap di kandung empedu, menghasilkan pembentukan batu empedu kolesterol (Mayo Clinic on Digestive Health)

12.3. Epidemiologi

Penelitian epidemiologi pertama-tama harus menetapkan prevalensi penyakit untuk menentukan variabel risiko dalam komunitas tertentu. Studi pada kelompok pasien yang terdefinisi dengan baik menggunakan ultrasonografi, teknik noninvasif dan aman, adalah cara paling efektif untuk menilai prevalensi batu empedu (yaitu jumlah orang yang memiliki batu empedu pada saat tertentu). Batu empedu lebih sering terjadi seiring bertambahnya

usia. Karena adanya peningkatan produksi kolesterol ke dalam empedu disertai dengan batu empedu yang hampir jarang larut dengan sendirinya. Batu empedu lebih sering terjadi pada mereka yang berusia di atas 40 tahun dibandingkan mereka yang berusia di bawah itu. penelitian menunjukkan 20% wanita Amerika mengalami batu empedu pada usia di atas 40 tahun. Wanita juga dua kali lebih mungkin mengalami kolelitiasis dibandingkan pria karena estrogen meningkatkan ekskresi kolesterol oleh kandung empedu. Indeks Massa Tubuh (BMI) yang tinggi juga meningkatkan risiko terjadinya batu empedu pada seseorang. Hal ini disebabkan fakta bahwa BMI yang tinggi dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam kantong empedu, juga menurunkan garam empedu serta dapat memperlambat kontraksi dan pengosongan kantong empedu. (Stinton et al., 2010).

12.4. Patofisiologi

Air, bilirubin, kolesterol, pigmen empedu, dan lesitin yang merupakan prekursor fosfolipid empedu, adalah lima komponen utama empedu. Terbentuknya batu empedu terutama disebabkan oleh ketidakseimbangan dan sedimentasi konstituen utama empedu yang tidak larut, khususnya kolesterol, pigmen empedu, dan garam kalsium. Empedu dapat menjadi sangat pekat jika kantong empedu tidak dikosongkan secara lengkap atau teratur, yang selanjutnya dapat menyebabkan perkembangan batu empedu. (Yusuf, 2021).

Berdasarkan komposisi kimianya, batu empedu dibedakan menjadi batu kolesterol atau batu kalsium bilirubin. Jika hati mengeluarkan lebih banyak kolesterol daripada yang dapat dilarutkan oleh empedu maka kelebihan kolesterol dapat membentuk kristal dan akhirnya menjadi batu. Kristal kolesterol yang murni biasanya agak lunak dan adanya protein menyebabkan konsistensi batu empedu menjadi lebih keras. Batu kolesterol mengandung lebih dari 50% kolesterol dari seluruh beratnya, sisanya terdiri dari protein dan garam kalsium (Jarrar & Al-Rowaili, 2011).

Empedu mengandung banyak bilirubin. Pada kondisi tertentu seperti sirosis hati, infeksi saluran empedu, dan kelainan darah menyebabkan hati membuat terlalu banyak bilirubin. Bilirubin adalah bahan kimia yang diproduksi saat tubuh memecah sel darah merah. Kelebihan bilirubin berkontribusi pada pembentukan batu empedu.

Jenis batu empedu kolesterol, sering tampak berwarna kuning, sedangkan ketika empedu mengandung terlalu banyak bilirubin akan terbentuk batu coklat tua atau hitam. Batu kolesterol dan pigmen hitam hampir selalu terbentuk di kantong empedu, sedangkan batu pigmen coklat berkembang terutama di saluran empedu utama (Greenberger & Paumgartner, 2008).

12.5. Gejala

Gejala batu empedu sama sekali tidak dapat ditunjukkan dengan jelas, namun beberapa indikasi dari gejala batu empedu dapat muncul akibat adanya penyumbatan saluran empedu seperti berikut:

- 1) Nyeri pada daerah perut kanan atas yang berkembang secara tiba-tiba dan cepat
- 2) Sakit yang tajam dan meningkat dengan cepat pada bagian tengah perut di bawah tulang dada
- 3) Nyeri punggung di antara tulang belikat
- 4) Sakt pada bahu kanan
- 5) Mual atau muntah

Nyeri batu empedu dapat berlangsung beberapa menit hingga beberapa jam. Komplikasi batu empedu akan menyebabkan penderita akan mengalami ketidaknyamanan sebagai berikut;

- 1) Tidak dapat menemukan posisi yang nyaman atau duduk diam karena sakit perut yang menyiksa.
- 2) Kulit dan bagian putih mata menjadi kuning (*jaundice*)
- 3) Menggigil dan demam tinggi (Mayo Clinic on Digestive Health)

Jika mengalami salah satu tanda komplikasi tersebut, maka segera buat janji dengan dokter dan dapatkan bantuan medis.

12.6. Penatalaksanaan Terapi

Terapi obat yang sesuai dapat diberikan kepada pasien dengan gejala sedang, fungsi kandung empedu normal, dan dengan ukuran batu empedu yang masih kecil hingga sedang. Obat batu empedu tidak sering diresepkan dan hanya bisa diberikan kepada pasien yang tidak dapat menjalani operasi. Setelah batu empedu benar-benar hilang, penggunaan obat jangka panjang mungkin diperlukan untuk mencegah Kembali terbentuknya batu empedu, karena hingga 25% orang dapat kambuh dalam waktu satu tahun setelah minum obat. Terapi obat tidak dianjurkan untuk pasien dengan batu empedu yang tidak larut. Pasien mungkin memerlukan pemantauan radiologis dan harus diberi konseling tentang rekomendasi diet yang tepat, seperti menghindari kolesterol dan kalori yang berlebihan. (Mayo Clinic on Digestive Health).

Pemberian obat-obatan oral sebagai pelarut batu (*Oral Dissolution Therapy*) merupakan salah satu untuk cara melarutkan batu empedu. Obat pelarut batu tersebut hanya dapat diberikan untuk batu kolesterol yang berdiameter lebih kecil dari 15mm, batu empedu yang berdiameter lebih besar dari 15mm biasanya tidak dapat dilarutkan. Asam empedu adalah obat yang sering digunakan untuk membantu pemecahan serta pelarutan batu empedu. Pemberian asam-asam empedu diketahui dapat meningkatkan produksi asam empedu dan menurunkan sekresi kolesterol, selain itu terapi asam empedu dapat membantu menurunkan saturasi kolesterol empedu. Asam kolat, asam kenodeoksikolat, dan asam deoksikolat merupakan 95% dari asam empedu. Asam empedu utama yang disebut asam **kenodeoksikolat** berfungsi dalam mencegah hati membuat kolesterol. Asam ursodeoksikolat dan asam litokolat membentuk jumlah yang sangat kecil. **Asam ursodeoksikolat merupakan asam empedu terdehidroksilasi dan bersifat hidrofilik** bekerja mendorong konversi kolesterol menjadi asam kolat, serta menurunkan konsentrasi kolesterol dalam empedu. Selain itu, sirosis bilier primer dan kondisi hati kolestatik lainnya juga dapat diobati dengan asam

ursodeoksikolat. Penggunaan obat asam empedu dengan menggabungkan asam **kenodeoksikolat** dan asam **ursodeoksikolat** mungkin lebih menguntungkan daripada meminum obat secara terpisah (**Goodman & Gilman, 2012**).

12.6.1. Asam Kenodeoksikolat

Indikasi:

Pelarutan batu empedu.

Kontraindikasi:

Batu radio-opaque, kehamilan, garam empedu entero-hepatik dapat terganggu oleh kantong empedu yang rusak, penyakit hati kronis, penyakit inflamasi dan kondisi lain dari usus kecil dan usus besar.

Efek Samping:

Beberapa efek samping yang mungkin terjadi berupa gatal, kelainan hati sedang, diare terutama pada dosis awal yang tinggi (dosis dikurangi dalam beberapa hari), dan peningkatan transaminase serum sementara.

Dosis:

Sebagai dosis tunggal 10-15 mg/kg bb/hari, malam menjelang tidur. Dalam dosis terbagi dalam 3-24 bulan (tergantung pada besarnya batu). Setelah batu hilang, pengobatan dilanjutkan setidaknya selama tiga bulan. Diet rendah kolesterol disarankan untuk meningkatkan laju pelarutan batu empedu hingga 2 kali lipat (ISO Indonesia; Tjay & Rahardja, 2007)

12.6.2. Asam Ursodeoksikolat

Indikasi:

Batu empedu non klasifikasi, radiolusen < 20 mm, yang mempunyai resiko tinggi jika menjalani pembedahan.

Perhatian:

Pasien yang sering menderita kolik empedu, inflamasi kandung empedu dan saluran empedu. Pengobatan batu empedu memerlukan waktu berbulan-bulan, harus hati-hati dan dipertimbangkan terapi alternatif.

Kontraindikasi:

Batu kolesterol terklasifikasi, batu pigmen empedu radiolusen; kolesistitis akut, kolangitis, obstruksi bilier pankreas atau fistula bilier gastrointestinal; kehamilan, kantong empedu tidak berfungsi; penyakit radang dan kondisi usus kecil lainnya; usus besar yang mengganggu sirkulasi enterohepatik dari garam empedu; orang yang memiliki batu empedu terkalsifikasi, dan alergi terhadap asam empedu.

Efek Samping:

Beberapa efek samping yang mungkin terjadi berupa mual, muntah, diare; pruritus, ruam kulit, kulit kering, keringat dingin, rambut rontok; gangguan saluran pencernaan (rasa logam, sakit perut, kolesistitis, sembelit); perut kembung; kelelahan; kecemasan; depresi; tidur terganggu; arthralgia; mialgia; sakit punggung; nyeri pada persendian; batuk; dan rinitis.

Dosis:

Dalam dosis tunggal 8-12 mg/kg bb sehari menjelang tidur sebagai pelarutan batu empedu, dan dalam 2 dosis terbagi selama 2 tahun, pengobatan dilanjutkan selama 3-4 bulan setelah batunya melarut. Obat bisa diminum bersama dengan susu atau makanan.

Untuk sirosis empedu primer: dosis terbagi dalam 2-4 sebanyak 10-15 mg/kg bb sehari (ISO Indonesia; Tjay & Rahardja, 2007).

Ketika pengobatan dengan asam Ursodeoksikolat dihentikan selama empat minggu, maka pengobatan harus dimulai lagi sejak awal. Sebagai obat tunggal, asam Ursodeoksikolat lebih disukai karena efikasinya lebih besar dan frekuensi efek sampingnya lebih kecil (Goodman & Gilman, 2012).

DAFTAR PUSTAKA

- Goodman & Gilman. 2012. Dasar Farmakologi Terapi / editor, Joel G. Hardman, Lee E. Limbrid, et al. Ed. 10 – Jakarta: EGC
- Greenberger, N.J., Paumgartner, G. 2008. Disease Of The Gallbladder And Bile Ducts. In : Fauci AS, eds. Harrison's Principle Internal Medicine. 17th ed. United States of America McGraw Hill Medical. P.1991-2001.
- Jarrar, B. M., & Al-Rowaili, M. A. 2011. Chemical composition of gallstones from Al-Jouf province of Saudi Arabia. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 18(2), 47–52.
- Lammert, F., Acalovschi, M., Ercolani, G., van Erpecum, K. J., Gurusamy, K. S., van Laarhoven, C. J., & Portincasa, P. 2016. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of Hepatology*, 65(1), 146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
- Mayo Clinical Book <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gallstones/symptoms-causes/syc-20354214>.
Diakses pada tanggal 2 november pukul 10.24.
- Redaksi ISO Indonesia (2012). Informasi Spesialite Obat. Vol.47. Jakarta: PT.ISFI
- Stinton, L. M., Myers, R. P., & Shaffer, E. A. (2010). Epidemiology of gallstones. *Gastroenterology Clinics of North America*, 39(2), 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.003>
- Tjay, T.H dan Rahardja, K. 2007. Obat-Obat Penting. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo
- Yusuf, Y. 2021. LAPORAN KASUS Kolelitiasis Pada Anak. *Jurnal Majalah Kedokteran Andalas*, 44(3), 189–195.

BIODATA PENULIS



Yulianita Pratiwi Indah Lestari, M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir pada 09 Juli 1992 di Banjarmasin Kota “Seribu Sungai”, Kalimantan Selatan. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin dengan visi keilmuan di peer group Kimia. Penulis menempuh pendidikan dan lulus D3 Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Banjarmasin (sekarang menjadi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin) tahun 2014, lulus S1 Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Muhammadiyah Tangerang (sekarang menjadi Universitas Muhammadiyah A.R. Fachruddin) tahun 2016, dan lulus S2 Farmasi di Program Studi S2 Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia (Bidang Kimia Farmasi) tahun 2020. Saat ini sedang menempuh Pendidikan S1 Sastra Inggris (Bidang Minat Penerjemah) di Universitas Terbuka Banjarmasin. Penulis saat ini aktif melakukan penelitian di bidang Kimia Analisis dan menulis artikel di berbagai jurnal ilmiah

BIODATA PENULIS



apt. Suci Rahmawati, S.Farm, M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA Universitas Bengkulu

Penulis lahir di Padang tanggal 17 April 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Bengkulu sejak tahun 2017. Menyelesaikan pendidikan S1, Profesi Apoteker dan S2 Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Penulis menekuni bidang menulis dan telah menghasilkan sejumlah artikel ilmiah yang dipublikasikan secara nasional maupun internasional dibidang farmasi khusunya biologi dan kimia farmasi.

BIODATA PENULIS



Christin Rony Nayoan

Penulis lahir pada tahun 1981 di sebuah kota kecil di Sulawesi Tengah bernama Luwuk. Penulis merupakan dosen tetap di Universitas Tadulako Program Studi Profesi Dokter. Penulis merupakan dosen farmakologi selama lebih dari 10 tahun dan telah menyelesaikan pendidikan Spesialis THT-KL di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

BIODATA PENULIS



apt. Nur Mahdi, S.Farm., M.Farm
Dosen Program Studi D3 Farmasi
STIKES Darul Azhar Batulicin

Penulis lahir di Banjarmasin 01 Januari 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi STIKES Darul Azhar Batulicin. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung kemudian melanjutkan Pendidikan Profesi Apoteker dan S2 Farmasi di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

BIODATA PENULIS



Apt. Mevy Trisna, S.Si, M.Farm

Dosen Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi

Penulis Lahir di Padang tanggal 23 Agustus 1970. Penulis adalah dosen tetap pada Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi . Menyelesaikan pendidikan S1 pada jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Padang pada tahun 1989 dan melanjutkan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang pada tahun 2012. Penulis mengikuti bidang menulis sejak menyelesaikan pendidikan S2 tahun 2015.

BIODATA PENULIS



apt. Budi Setiawan, M.Farm.

Dosen Program Studi Diploma (D-3) Farmasi
Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi

Penulis lahir di Jambi tanggal 15 November 1985. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Diploma (D-3) Farmasi Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi tahun 2007, dan melanjutkan pendidikan profesi Apoteker tahun 2008, serta penulis menyelesaikan pendidikan S2 juga pada Jurusan Farmasi pada tahun 2014. Penulis menekuni bidang Menulis buku pada saat mulai mengajar di kampus Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi pada akhir tahun 2010 namun belum sampai terbit, dan penulis sangat bersyukur sekali di tahun 2022 ini mendapat kesempatan lagi untuk mempublikasikan hasil karya penulis dalam bentuk buku (*book chapter*) di bidang Farmakologi.

BIODATA PENULIS



apt. Nur Saadah Daud, S.Farm., M.Sc
Dosen Program Studi D3 Farmasi,
Politeknik Bina Husada Kendari

Penulis lahir di Kendari tanggal 07 Mei 1986. Beliau menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker pada Jurusan Farmasi di Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta dan melanjutkan S2 pada Program Magister Jurusan Ilmu Farmasi di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi, Politeknik Bina Husada Kendari sejak tahun 2009 hingga sekarang. Penulis menjabat sebagai Ketua Program Studi D3 Farmasi di institusi Politeknik Bina Husada Kendari sejak tahun 2007 hingga sekarang. Semoga tulisan-tulisan penulis membawa manfaat bagi para pembaca.

BIODATA PENULIS



apt. Musdalipah, S. Farm., M.P.H

Staf Dosen Jurusan Farmasi, Politeknik Bina Husada Kendari

Penulis lahir di Tolitoli tanggal 18 Juli 1987. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D-III Farmasi, Politeknik Bina Husada Kendari. Menyelesaikan pendidikan S1 di Universitas Muslim Indonesia, Makassar tahun 2009 dan melanjutkan studi Pascasarjana S2 dan Profesi Apoteker (*Double Degree*) pada bidang Manajemen Kebijakan Obat di Universitas Gadjah Mada. Penulis menjadi dosen sejak tahun 2012-sekarang. Sejak tahun 2016-sekarang diangkat menjadi Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Politeknik Bina Husada Kendari. Mengampu mata kuliah farmasi rumah sakit, farmasi klinik, IKM dan PKM, pelayanan kefarmasian di puskesmas, spesialisasi obat dan terminologi kesehatan. Penulis aktif menulis artikel ilmiah baik nasional maupun internasional dalam bidang farmasi komunitas dan bahan alam. Penulis juga aktif menulis buku kolaborasi. Buku yang telah diterbitkan adalah manajemen farmasi komunitas, penggolongan obat dan farmakologi bahan alam.

BIODATA PENULIS



Muh. Azdar Setiawan

Dosen Program Studi Farmasi

Penulis lahir di Kendari tanggal 20 September 1986. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi, Politeknik Bina Husada Kendari. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Universitas Muslim Indonesia Makassar dan Program Profesi Apoteker pada Universitas Pancasila Jakarta dan melanjutkan S2 pada Jurusan Manajemen, Universitas Halu Oleo Kendari. Penulis menekuni bidang Pelayanan Kefarmasian, Mikrobiologi dan Manajemen Pemasaran Farmasi.

Saat ini menjabat sebagai Manager Operasional Apotek Kemaraya Farma, Apoteker Penanggung Jawab PT. Indra Kendari Farma 2013 sampai sekarang. Pernah menjabat sebagai Kepala Lembaga Pusat Karir Akademi Farmasi Bina Husada Kendari tahun 2016 – 2018 serta Wakil Direktur III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni 2018 – 2020 Politeknik Bina Husada Kendari. Penulis aktif menulis artikel ilmiah pada beberapa jurnal nasional dan internasional, salah satunya berjudul *Antibacterial Inhibition Test of Endophytic Fungi on Lime Peel (Citrus aurantifolia) Against Staphylococcus aureus*.

BIODATA PENULIS



Apt. Camelia Dwi Putri Masrijal, S.Farm, M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Bengkulu

Penulis lahir di Bengkulu pada tanggal 01 Agustus 1984. Penulis adalah dosen tetap di Program Studi D3 Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Bengkulu. Menyelesaikan pendidikan S1 di Universitas Indonesia tahun 2007 dan Program Profesi Apoteker pada tahun 2008 di kampus yang sama Universitas Indonesia. Pada Tahun 2020 penulis menyelesaikan pendidikan Magister Ilmu Kefarmasian di Pasca Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.

Saat ini penulis merupakan Apoteker Penanggung Jawab di Apotek Jihan Farma yang berlokasi di Kota Bengkulu. Penulis aktif menulis artikel ilmiah pada beberapa jurnal internasional dan jurnal nasional, diantaranya berjudul *Effects of sonication on size distribution and entrapment of lynestrenol transferosome* ;

Formulation, characterization, evaluation and in vitro study of transfersomal gel medroxyprogesterone acetate for transdermal drug delivery ; Improving Transdermal Drug Delivery System For Medroxyprogesterone Acetate By Olive Oil And Dimethylsulfoxide (DMSO) As Penetration Enhancers: In Vitro Penetration Study ; Formulation and Antibacterial Activity of Natural Disinfectant Combination of Psidium guajava and Piper betle Leaf Infusion Against Staphylococcus aureus ; dan Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Deodoran Spray Ethanol-Propilenglikol Mengandung Minyak Atsiri Kulit Jeruk Kalamansi (Citrofortunella microcarpa Cortex) Terhadap Staphylococcus epidermidis.

BIODATA PENULIS



Apt. Rose Intan Perma Sari, S. Farm, M. Farm

Dosen Program Studi D3 Farmasi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Penulis lahir di Bengkulu tanggal 24 Mei 1985. Penulis adalah Dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu. Menyelesaikan pendidikan S1 Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFI) Padang pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 di Universitas Andalas pada Jurusan Farmasi.

BIODATA PENULIS



Mia Arifka, M.Farm.

Dosen Program Studi Diploma-III Farmasi
Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi

Penulis lahir di Panyalaian tanggal 01 April 1995. Lulus S2 di program Magister Farmasi Universitas Padjadjaran tahun 2022. Saat ini penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Diploma-III Farmasi, Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi, mengampu mata kuliah Pengantar Farmasi Klinik dan Teknologi Sediaan Farmasi. Penulis sangat bersyukur bisa mendapat kesempatan untuk mempublikasikan hasil karya penulis dalam bentuk buku (*book chapter*) di bidang Farmakologi ini, karena untuk pertama kalinya penulis menulis buku pada tahun ini.

.