

# KIMIA FARMASI

---



---

**Maria Elvina Tresia Butar-Butar, Elianasari,  
Hariyadi Dharmawan Syahputra, Nurul Muhlisa,  
Iksen, Nur Rezky Khairun Nisaa, Vera Estefania Kaban,  
Haty Latifah Priatni, Askur, Nasri**

# **KIMIA FARMASI**

**Maria Elvina Tresia Butar-Butar**

**Elianasari**

**Hariyadi Dharmawan Syahputra**

**Nurul Muhlisa**

**Iksen**

**Nur Rezky Khairun Nisaa**

**Vera Estefania Kaban**

**Haty Latifah Priatni**

**Askur**

**Nasri**



**GET PRESS INDONESIA**

# KIMIA FARMASI

## **Penulis :**

Maria Elvina Tresia Butar-Butar

Elianasari

Hariyadi Dharmawan Syahputra

Nurul Muhlisa

Iksen

Nur Rezky Khairun Nisaa

Vera Estefania Kaban

Haty Latifah Priatni

Askur

Nasri

**ISBN : 978-623-198-595-8**

**Editor :** Dr. Oktavianis, M.Biomed.

**Penyunting :** Rantika Maida Sahara, S.Tr.Kes.

**Desain Sampul dan Tata Letak :** Atyka Trianisa, S.Pd

**Penerbit :** GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

## **Redaksi :**

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah

Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat

Website : [www.getpress.co.id](http://www.getpress.co.id)

Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, 14 Agustus 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan  
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

## KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Kimia Farmasi ini.

Buku ini membahas Mengenal brosur, kemasan dan istilah – istilah dalam kefarmasian, Obat alami dan obat sintesis, Anti infeksi (antibiotik, anti malaria, fungisida, sulfonamida, antiinfeksi), Hubungan Struktur Aktivitas (HSA) Agonis Reseptor Adrenergik Tipe  $\alpha_1$  (Sebagai Dekongestan Nasal) Dan Hsa Antivirus Influenza Tipe A Dan B, Obat metabolisme (Anoreksigenum, dietikum, elektrolit), Obat sistem endokrin (anabolik, antidiabet, hormon, kontraseptikum), Obat sistem syaraf pusat (analgetik, antileptikum, hipnotikum), Psikotropikum (antidepresan, trankuilizer, anestetik, antimigrain), Obat saluran nafas (antiasma, antitusivum, antituberkulostikum), Obat saluran cerna (antispasmodikum, antiemetikum, antidiare, laksativum).

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, 14 Agustus 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

|                                                  |             |
|--------------------------------------------------|-------------|
| <b>KATA PENGANTAR .....</b>                      | <b>i</b>    |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                          | <b>ii</b>   |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                       | <b>viii</b> |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                        | <b>ix</b>   |
| <b>BAB 1 MENGENAL BROSUR, KEMASAN, DAN</b>       |             |
| <b>ISTILAH – ISTILAH DALAM KEFARMASIAN .....</b> | <b>1</b>    |
| 1.1 Pendahuluan.....                             | 1           |
| 1.2 Definisi .....                               | 2           |
| 1.3 Fungsi Kemasan .....                         | 2           |
| 1.3.1 Penahan.....                               | 2           |
| 1.3.2 Perlindungan.....                          | 3           |
| 1.4 Jenis Sistem Pengemasan.....                 | 5           |
| 1.4.1 Kemasan Primer.....                        | 5           |
| 1.4.2 Kemasan Sekunder .....                     | 7           |
| 1.5 Aspek Pengemasan.....                        | 8           |
| 1.5.1 Gelas .....                                | 9           |
| 1.5.2 Plastik .....                              | 10          |
| 1.5.3 Metal.....                                 | 10          |
| 1.5.4 Kertas.....                                | 10          |
| 1.5 Presentasi dan Informasi .....               | 11          |
| 1.6 Brosur .....                                 | 13          |
| DAFTAR PUSTAKA .....                             | 15          |
| <b>BAB 2 OBAT ALAMI DAN OBAT SINTESIS .....</b>  | <b>17</b>   |
| 2.1 Pendahuluan.....                             | 17          |
| 2.2 Obat Alami .....                             | 18          |
| 2.2.1 Bahan Aktif Obat Bahan Alam .....          | 19          |
| 2.2.2 Pembuatan Obat Bahan Alam.....             | 20          |
| 2.2.3 Jenis Obat Bahan Alam.....                 | 21          |
| 2.2.4 Standarisasi Bahan Obat Tradisional .....  | 23          |
| 2.2.5 Standarisasi Sediaan Obat Tradisional..... | 24          |
| 2.3 Obat Sintesis .....                          | 25          |

|                                                                                                                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.1 Sintesis Parasetamol.....                                                                                                                                                            | 25        |
| 2.3.2 Sintesis Antihistamin.....                                                                                                                                                           | 26        |
| 2.4 Obat Semisintetik.....                                                                                                                                                                 | 27        |
| 2.5 Bahan Kimia Obat.....                                                                                                                                                                  | 28        |
| 2.5.1 Asam Mefenamat .....                                                                                                                                                                 | 29        |
| 2.5.2 Kafein.....                                                                                                                                                                          | 29        |
| 2.5.3 Parasetamol .....                                                                                                                                                                    | 30        |
| 2.5.4 Fenilbutazon.....                                                                                                                                                                    | 31        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                                                                                                                                       | 32        |
| <b>BAB 3 ANTI-INFEKSIUS ANTI-BIOTIKA,<br/>ANTI-MALARIA, FUNGISIDA, SULFONAMIDA .....</b>                                                                                                   | <b>35</b> |
| 3.1 Pendahuluan.....                                                                                                                                                                       | 35        |
| 3.2 Anti-Biotika .....                                                                                                                                                                     | 36        |
| 3.2.1 Golongan $\beta$ -Laktam .....                                                                                                                                                       | 37        |
| 3.2.2 Golongan Makrolida.....                                                                                                                                                              | 42        |
| 3.2.3 Golongan Floroquinolon.....                                                                                                                                                          | 43        |
| 3.3 Anti-Malaria .....                                                                                                                                                                     | 44        |
| 3.4 Fungisida .....                                                                                                                                                                        | 45        |
| 3.4.1 Terapi Griseofulvin.....                                                                                                                                                             | 46        |
| 3.4.2 Terapi golongan Azole .....                                                                                                                                                          | 47        |
| 3.5 Sulfonamida .....                                                                                                                                                                      | 48        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                                                                                                                                       | 50        |
| <b>BAB 4 HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS (HSA)<br/>AGONIS RESEPTOR ADRENERGIK TIPE <math>\alpha_1</math> (SEBAGAI<br/>DEKONGESTAN NASAL) DAN HSA ANTIVIRUS<br/>INFLUENZA TIPE A DAN B.....</b> | <b>55</b> |
| 4.1 Hubungan Struktur Aktivitas Agonis Reseptor<br>Adrenergik Tipe $\alpha_1$ Sebagai Dekongestan Nasal .....                                                                              | 55        |
| 4.1.1 Pendahuluan.....                                                                                                                                                                     | 55        |
| 4.1.2 Hubungan Struktur Aktivitas Agonis<br>Adrenergik $\alpha_1$ .....                                                                                                                    | 56        |
| 4.1.3 Senyawa Agonis Adrenergik Reseptor $\alpha_1$ .....                                                                                                                                  | 57        |
| 4.2 Hubungan Struktur Aktivitas Antivirus Influenza                                                                                                                                        |           |

|                                                                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|
| Tipe A Dan B .....                                                      | 63         |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                    | 69         |
| <b>BAB 5 OBAT METABOLISME.....</b>                                      | <b>71</b>  |
| 5.1 Pendahuluan.....                                                    | 71         |
| 5.2 Pengaturan homeostatis metabolisme energi<br>dan obesitas .....     | 72         |
| 5.3 Obesitas dan dampaknya bagi kesehatan .....                         | 74         |
| 5.4 Obat metabolisme .....                                              | 75         |
| 5.4.1 Golongan anoreksigenum (Penekan nafsu<br>makan) .....             | 77         |
| 5.4.2 Golongan dietikum .....                                           | 80         |
| 5.4.3 Golongan elektrolit .....                                         | 83         |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                    | 86         |
| <b>BAB 6 OBAT SISTEM ENDOKRIN .....</b>                                 | <b>89</b>  |
| 6.1 Pendahuluan.....                                                    | 89         |
| 6.2 Hormon .....                                                        | 90         |
| 6.3 Diabetes Melitus (Pankreas) .....                                   | 95         |
| 6.4 Reproduksi .....                                                    | 100        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                    | 104        |
| <b>BAB 7 OBAT SSP (ANALGETIK, ANTIEPILEPTIKUM,<br/>HIPNOTIKUM).....</b> | <b>107</b> |
| 7.1 Pendahuluan.....                                                    | 107        |
| 7.2 Analgetik.....                                                      | 108        |
| 7.2.1 Analgetik Opiod .....                                             | 109        |
| 7.2.2 Analgetik Non – Narkotik.....                                     | 110        |
| 7.3 Antiepileptikum.....                                                | 110        |
| 7.3.1 Obat Untuk Epilepsi.....                                          | 111        |
| 7.4 Hipnotikum .....                                                    | 112        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                    | 115        |
| <b>BAB 8 PSIKOTROPIKUM .....</b>                                        | <b>117</b> |
| 8.1 Pendahuluan.....                                                    | 117        |
| 8.2 Antidepresan.....                                                   | 117        |
| 8.3 Anestetika .....                                                    | 120        |

|                                                                                        |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 8.3.1 Anestetika Umum.....                                                             | 120        |
| 8.3.2 Anestetika Lokal.....                                                            | 124        |
| 8.4 Anti Migrain .....                                                                 | 128        |
| 8.5 Tranquilizer .....                                                                 | 131        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                                   | 135        |
| <b>BAB 9 OBAT SALURAN NAFAS (ANTIASHMA,<br/>ANTITUSIVUM, ANTITUBERKULOSTIKUM).....</b> | <b>137</b> |
| 9.1 Pendahuluan.....                                                                   | 137        |
| 9.2 Saluran Nafas .....                                                                | 138        |
| 9.2.1 Ventilasi.....                                                                   | 138        |
| 9.2.2 Pertukaran Gas.....                                                              | 139        |
| 9.2.3 Transportasi Oksigen .....                                                       | 139        |
| 9.2.4 Pengaturan Respirasi .....                                                       | 139        |
| 9.3 Kelas Terapi Obat Saluran Napas .....                                              | 141        |
| 9.3.1 Kortikosteroid inhalasi.....                                                     | 141        |
| 9.3.2 Bronkodilator.....                                                               | 142        |
| 9.3.3 Antagonis muskarinik.....                                                        | 143        |
| 9.3.4 Antagonis reseptor leukotrien.....                                               | 145        |
| 9.3.5 Obat antitusivum .....                                                           | 147        |
| 9.3.5 Obat Antituberkulostikum .....                                                   | 148        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                                   | 150        |
| <b>BAB 10 OBAT SALURAN CERNA.....</b>                                                  | <b>151</b> |
| 10.1 Pendahuluan.....                                                                  | 151        |
| 10.2 Antisplasmodik.....                                                               | 152        |
| 10.2.1 Rekomendasi Umum untuk penggunaan<br>antisplasmodik.....                        | 153        |
| 10.2.2 Obat untuk Kejang Usus.....                                                     | 153        |
| 10.3 Antiemetik .....                                                                  | 154        |
| 10.3.1 Rekomendasi Umum untuk penggunaan<br>antiemetik.....                            | 157        |
| 10.3.2 Obat untuk Mual.....                                                            | 158        |
| 10.4 Konstipasi.....                                                                   | 159        |
| 10.4.1 Rekomendasi Perawatan pada Konstipasi .....                                     | 160        |

|                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| 10.4.2 Klasifikasi Obat Pencahar.....                          | 160 |
| 10.4.3 Instruksi umum untuk mengonsumsi obat<br>pencahar ..... | 163 |
| 10.5 Diare .....                                               | 164 |
| 10.5.1 Klasifikasi Antidiare .....                             | 164 |
| 10.5.2 Instruksi umum untuk mengonsumsi antidiare.....         | 165 |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                           | 167 |
| <b>BIODATA PENULIS</b>                                         |     |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Gambar 1.1.</b> Persyaratan dalam label produk farmasi...                                                                                                                                           | 12 |
| <b>Gambar 2.1.</b> Bentuk sediaan simplisia obat bahan alam.....                                                                                                                                       | 18 |
| <b>Gambar 2.2.</b> Tanaman Digitalis Lanata dan Struktur Kimia Digoxin .....                                                                                                                           | 20 |
| <b>Gambar 2.3.</b> Reaksi P-aminofenol ditambah anhidrat asetat membentuk parasetamol .....                                                                                                            | 26 |
| <b>Gambar 2.5.</b> Sintesis Turunan Loratadin .....                                                                                                                                                    | 26 |
| <b>Gambar 2.6.</b> Sintesis Antihistamin.....                                                                                                                                                          | 27 |
| <b>Gambar 2.7.</b> Struktur Utama Morfin.....                                                                                                                                                          | 28 |
| <b>Gambar 2.8.</b> Struktur Asam Mefenamat.....                                                                                                                                                        | 29 |
| <b>Gambar 2.9.</b> Struktur Asam Mefenamat.....                                                                                                                                                        | 30 |
| <b>Gambar 2.10.</b> Struktur parasetamol.....                                                                                                                                                          | 30 |
| <b>Gambar 2.11.</b> Struktur fenilbutazon.....                                                                                                                                                         | 31 |
| <b>Gambar 3.1.</b> Lini masa perkembangan antibiotika golongan beta lactamase .....                                                                                                                    | 38 |
| <b>Gambar 3.2.</b> Tahapan skema ketidakstabilan turunan penisilin .....                                                                                                                               | 39 |
| <b>Gambar 3.3.</b> Struktur senyawa antibiotika golongan beta lactamase dengan gugus yang dapat disintesa (R1) untuk mengurangi efek allergen terhadap terapi, (R2) untuk peningkatan respon imun..... | 41 |
| <b>Gambar 3.4.</b> Sintesa kelompok makrolida gambar sebelah kiri dilakukan proses substitusi dengan gugus arakil moety .....                                                                          | 43 |
| <b>Gambar 3.5.</b> Penjerapan nano-partikel dari griseofulvin dengan menggunakan polimer komposit Hidroksil-Propil Metil Selulosa .....                                                                | 47 |
| <b>Gambar 3.6.</b> Sintesa senyawa gabungan dari pirazol dan triazol menjadi ligan triendental.....                                                                                                    | 48 |

|                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Gambar 5.1.</b> Skema yang menggambarkan bagaimana ketidakseimbangan antara input dan output mengarah pada obesitas sebagai hasil akhir..... | 72  |
| <b>Gambar 6.1.</b> Penggolongan hormon berdasarkan struktur kimia .....                                                                         | 91  |
| <b>Gambar 6.2.</b> Beberapa Glukokortikoid dalam sediaan optalmik .....                                                                         | 95  |
| <b>Gambar 6.3.</b> Pankreas .....                                                                                                               | 95  |
| <b>Gambar 6.4.</b> a. Rantai Insulin; b. Rumus struktur insulin .....                                                                           | 96  |
| <b>Gambar 6.5.</b> a. Rantai glukogen; b. Rumus struktur glukogen .....                                                                         | 97  |
| <b>Gambar 6.6.</b> Rumus struktur beberapa obat antidiabetes oral .....                                                                         | 99  |
| <b>Gambar 6.7.</b> Rumus struktur steroid.....                                                                                                  | 100 |
| <b>Gambar 6.8.</b> Rumus struktur progesteron (a) dan testosteron (b).....                                                                      | 102 |
| <b>Gambar 6.9.</b> Rumus struktur bentuk hormon estrogen.....                                                                                   | 102 |
| <b>Gambar 8.1.</b> Struktur kimia turunan barbiturat.....                                                                                       | 132 |
| <b>Gambar 8.2.</b> Struktur Kimia Benzodiazepin (1,4-benzodizepin).....                                                                         | 133 |
| <b>Gambar 10.1</b> a. Hyoscine, 1b. Chlordiazepoxide, 1c. Mebeverine, 1d. Beladonna, 1e. Papaverin..                                            | 154 |
| <b>Gambar 10.2.</b> a. Difenhidramin, b. Natrium Sitrat, c. Vitamin B6, d. Ondansetron, e. Deksametason.....                                    | 159 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabel 1.1.</b> Jenis bahan baku yang digunakan dalam kemasan .....              | 9   |
| <b>Tabel 5.1.</b> Rangkuman berbagai jenis obat anoreksigenum .....                | 78  |
| <b>Tabel 5.2.</b> Rangkuman berbagai jenis obat dietikum.....                      | 82  |
| <b>Tabel 6.1.</b> Beberapa jenis hormon dan fungsinya .....                        | 92  |
| <b>Tabel 8.1.</b> Sediaan Obat Anestetika Umum .....                               | 123 |
| <b>Tabel 8.2.</b> Sediaan obat anestetika lokal .....                              | 126 |
| <b>Tabel 8.3.</b> Terapi Obat Antimigrain .....                                    | 131 |
| <b>Tabel 8.4.</b> Contoh turunan Barbiturat.....                                   | 133 |
| <b>Tabel 8.5.</b> Contoh turunan benzodiazepin .....                               | 135 |
| <b>Tabel 10.1.</b> Jenis antispasmodik, Efek samping dan tindakan pencegahan ..... | 152 |
| <b>Tabel 10.2.</b> Jenis antiemetik, Efek samping dan tindakan pencegahan.....     | 155 |
| <b>Tabel 10.3.</b> Jenis obat pencahar, Efek samping dan tindakan pencegahan.....  | 162 |
| <b>Tabel 10.4.</b> Jenis antidiare, Efek samping dan tindakan pencegahan.....      | 165 |



# **BAB 1**

## **MENGENAL BROSUR, KEMASAN, DAN ISTILAH – ISTILAH DALAM KEFARMASIAN**

*Oleh Maria Elvina Tresia Butar-Butar*

### **1.1 Pendahuluan**

Saat ini hampir tidak mungkin industri farmasi tidak memiliki departemen pengemasan. Pengemasan produk farmasi dikaitkan dengan bagian integral dari proses farmasi. Kemasan memainkan peran penting dalam perlindungan internal untuk menjaga standar produk. Pengemasan suatu produk juga diperlukan untuk membedakan antara berbagai produk dari berbagai produsen. Kemasan produk harus nyaman dan sesuai sepanjang siklus hidup produk. Kemasan membantu menjaga isi produk dari paparan lingkungan, seperti cahaya, kelembaban, dan tekanan mekanik selama proses distribusi. Banyak bahan kemasan yang ditawarkan, seperti kaca, logam, plastik, dan lain-lain. Kemudahan instrumentasi kemasan yang bervariasi telah membantu bisnis untuk memenuhi kebutuhan saat ini. Kemasan farmasi memiliki subjek pengembangan berkelanjutan secara terus-menerus dan telah mengalami perubahan penting dari waktu ke waktu yang disebabkan oleh modernisasi bentuk dosis yang membutuhkan kemasan khusus. Selain kemasan, brosur juga menjadi hal yang penting dalam produk farmasi untuk memberikan informasi mengenai produk dan penggunaannya.

## **1.2 Definisi**

Pengemasan pada dasarnya merupakan proses di mana suatu produk ditempatkan dengan tepat untuk menjaga efektivitas dari saat pengemasan sampai dikonsumsi atau digunakan (Keerthi *et al.*, 2014). Dalam hal produk farmasi, kemasan diperlukan karena penting untuk menjaga stabilitas dan integritas bentuk sediaan farmasi untuk menunjukkan efektivitasnya (Singh *et al.*, 2011). Kemasan yang efektif adalah elemen penting untuk industri farmasi untuk melindungi produk farmasi selama penyimpanan, penjualan, pengiriman, dan penggunaannya. Kemasan produk farmasi juga tergantung pada jenis produk karena bahan kemasan dari bereaksi dengan produk. Untuk produk lain, tujuan pengemasan, meliputi perlindungan, keamanan, fungsionalitas, branding, dan daya tarik. Sedangkan, untuk produk farmasi, tujuannya, meliputi perlindungan kimia, kontrol takaran (dosis), penahan, dan keamanan produk (Keerthi *et al.*, 2014).

## **1.3 Fungsi Kemasan**

### **1.3.1 Penahan**

Fungsi paling mendasar dari kemasan untuk produk obat adalah sebagai penahan. Desain kemasan berkualitas tinggi harus mempertimbangkan kebutuhan produk, sistem manufaktur, dan distribusi. Oleh sebab itu, kemasan diharapkan:

1. Tidak bocor atau tidak memungkinkan terjadinya difusi dan perembesan produk;
2. Cukup kuat untuk melindungi isi saat mengalami penanganan;
3. Tidak berubah atau tidak terjadi interaksi antara formulasi produk obat dengan kemasan (Singh *et al.*, 2011).

### 1.3.2 Perlindungan

Kemasan harus melindungi produk dari semua pengaruh eksternal yang merugikan. Pengaruh yang dapat mempengaruhi potensinya, seperti:

1. Cahaya
2. Kelembaban
3. Oksigen
4. Kontaminasi biologis
5. Kerusakan mekanis

Kompatibilitas kemasan dengan bahan aktif farmasi sangat penting dalam menjaga integritas. Untuk kemasan primer, perlu diketahui kemungkinan interaksi antara wadah dan isi. Umumnya, produk, stabilitas, dan kompatibilitas dikonfirmasi selama tahap penelitian dan pengembangan utama (Pareek & Khunteta, 2014).

Ada banyak kemungkinan interaksi antara bahan kemasan primer dan produk farmasi, misalnya:

1. Pelepasan bahan kimia dari komponen bahan kemasan;
2. Pelepasan partikel yang terlihat atau subkasat mata;
3. Penyerapan atau adsorpsi komponen farmasi oleh bahan kemasan;
4. Reaksi kimia antara produk farmasi dan bahan kemasan;
5. Komponen kemasan terdegradasi dan berinteraksi dengan produk;
6. Pengaruh proses manufaktur (misalnya, sterilisasi) pada wadah (Bairagi *et al.*, 2020).

Terdapat beberapa pertimbangan dalam memilih wadah, diantaranya:

1. Kesesuaian

Kesesuaian mengacu pada tes dan studi yang digunakan dan diterima untuk awal kualifikasi komponen atau sistem penutupan wadah untuk tujuan penggunaannya. Setiap sistem

pengemasan yang diusulkan harus terbukti sesuai untuk penggunaannya yang dimaksudkan. Ini harus melindungi dan kompatibel dan terdiri dari bahan yang dianggap aman untuk digunakan dengan bentuk sediaan. Deskripsi harus cukup rinci mengenai tes, metode, kriteria penerimaan, standar referensi, dan informasi validasi.

## 2. Perlindungan

Sistem penutupan wadah harus menyesuaikan bentuk sediaan agar perlindungan cukup memadai terhadap penyebab degradasi, seperti cahaya, suhu, penguapan, paparan reaktif gas, dan kontaminasi mikroba. Walaupun tidak semua sediaan rentan terhadap degradasi oleh faktor tersebut. Studi laboratorium dapat digunakan untuk menentukan faktor-faktor yang benar-benar memiliki pengaruh pada produk tertentu. Jika perlindungan cahaya diperlukan, maka wadah berwarna coklat digunakan, dan jika perlindungan terhadap mikroba sangat penting untuk menjaga integritas yang memadai setelah pengemasan dan penyimpanan.

## 3. Kompatibilitas

Kompatibilitas antara komponen kemasan dan zat aktif serta eksipien harus ditentukan. Penyerapan atau adsorpsi menyebabkan hilangnya potensi, degradasi, presipitasi, perubahan pH, dan perubahan warna. Beberapa interaksi tersebut akan terdeteksi selama studi kualifikasi dan diselidiki serta tindakan tepat yang harus diambil.

## 4. Keamanan

Komponen tidak boleh melepaskan zat berbahaya yang akan terpapar kepada konsumen. Untuk injeksi, inhalasi, oftalmik, atau transdermal, studi komprehensif adalah studi pada komponen kemasan untuk menentukan senyawa kimia yang bermigrasi ke sediaan dan kemudian evaluasi toksikologi senyawa-senyawa itu. Pendekatan dan evaluasi toksikologi

keamanan harus didasarkan pada prinsip-prinsip ilmiah yang baik dan memperhitungkan sistem penutup wadah, formulasi, bentuk sediaan, rute pemberian, dan dosis regimen (Kulkarni *et al.*, 2015).

## **1.4 Jenis Sistem Pengemasan**

### **1.4.1 Kemasan Primer**

Sistem pengemasan primer meliputi konstituen kemasan atau sub-konstituen yang bersentuhan langsung dengan produk dan memiliki efek pada umur simpan produk (menjadi yang pertama membungkus produk). Kemasan primer merupakan bagian yang krusial dari pengemasan produk farmasi. Biasanya, blister dan botol yang digunakan dalam kemasan primer karena terbuat dari zat non-reaktif, seperti PVC dan aluminium. Demikian juga plastik berkualitas tinggi digunakan sebagai pengganti untuk menghindari kerusakan saat pengangkutan dari pabrik farmasi ke tujuan (Dobrucka & Cierpiszewski, 2014). Beberapa bahan yang populer digunakan untuk kemasan primer adalah sebagai berikut:

1. *Polyethylene* (PE)
2. *Polyvinyl Chloride* (PVC)
3. *Nylon* (*Polyamide*)
4. *Polycarbonate*
5. *Polyethylene Terephthalate* (PET)

Seperti yang diketahui kemasan primer terdiri dari bahan kemasan yang bersentuhan langsung dengan obat atau senyawa kimia. Berbagai jenis kemasan primer untuk produk farmasi adalah sebagai berikut:

#### **1. Blister**

Blister adalah kemasan farmasi yang paling umum digunakan untuk melindungi obat-obatan dalam bentuk padatan. Umumnya bahan yang digunakan adalah foil, kertas, atau kemasan plastik yang sudah dibentuk

sebelumnya. Blister memiliki kantong atau rongga yang terbuat dari plastik *thermoformed*. Pada bagian belakangnya, ada kertas karton, alumunium foil, atau segel film plastik yang dapat dengan mudah ditusuk dengan tangan. Khususnya, segel ini mencakup semua informasi penting yang terkait dengan obat atau produk (Baban, 2017).

## 2. Kemasan strip

Strip adalah unit kemasan yang secara khusus digunakan untuk melindungi obat secara individual. Perbedaan paling signifikan antara kemasan blister dan strip adalah strip tidak memiliki rongga *thermoformed* (Baban, 2017).

## 3. Ampul

Ampul merupakan gelas kecil atau wadah plastik yang digunakan untuk mengemas obat atau produk dalam bentuk cair. Ampul adalah botol tertutup yang umumnya digunakan untuk melindungi obat dari udara dan kontaminasi lainnya. Ampul disegel dengan cara melelehkan bagian atasnya dengan api. Terkhusus untuk ampul kaca, secara ekonomi lebih mahal dibandingkan dengan jenis kemasan lain (Gangane *et al.*, 2020).

## 4. Vial

Vial adalah botol berbahan plastik atau kaca yang khusus digunakan untuk menampung obat padat, seperti serbuk dan obat dalam bentuk cair. Vial memiliki kapasitas yang lebih besar dibandingkan dengan ampul. Vial ditutup dengan botol crimp (sumbat karet atau tutup logam), botol sekrup (tutup sekrup dan penetes), atau botol bibir (sumbat plastik atau gabus). Namun, botol plastik memiliki sistem penutupan yang berbeda, tutup engsel yang dapat dengan mudah ditutup saat ditekan. Bagian bawah botol sebagian besar rata (Gangane *et al.*, 2020).

#### 5. Botol

Botol merupakan kemasan yang paling sering digunakan untuk mengemas produk cair dan padat (kapsul dan tablet). Botol banyak digunakan karena sifatnya yang sangat baik, terutama untuk produk cair. Selain itu, botol plastik juga dapat digunakan untuk mengemas sediaan obat, seperti tablet dan kapsul. Meskipun botol hadir dengan berbagai macam warna yang berbeda, warna yang paling umum digunakan adalah warna coklat dan oranye karena dapat mencegah sinar ultraviolet merusak produk yang bersifat fotosensitif (Baban, 2017).

#### 6. Sachet

Kemasan sachet adalah kemasan pouch yang terbuat dari plastik untuk takaran terpisah. Sebagian besar sachet digunakan untuk produk berbasis serbuk. Tetapi, sachet juga dapat digunakan untuk produk cair. Kemasan sachet dapat juga digunakan sekali pakai sekaligus dapat ditutup kembali (Baban, 2017).

#### 7. Catridge

Sebuah wadah, biasanya silindris, cocok untuk bentuk sediaan farmasi cair atau padat; umumnya digunakan dalam peralatan yang dirancang khusus (misalnya, jarum suntik prefilled) (Krayukhina *et al.*, 2015).

#### 8. Tube

Wadah untuk bentuk sediaan farmasi semi-padat multi-dosis yang terdiri dari bahan yang dapat dilipat (Baban, 2017).

### 1.4.2 Kemasan Sekunder

Setelah pengemasan primer selesai, selanjutnya disebut kemasan sekunder. Ini adalah lapisan kemasan lain yang lebih besar dan akan dicetak, seperti kotak dan karton. Informasi seperti bahan aktif, nama, alamat produsen, jenis obat, dan tindakan

pencegahan dan peringatan dicetak pada kotak sehingga konsumen dapat dengan mudah membedakan antara produk satu dengan produk lainnya (Keerthi *et al.*, 2014).

### **1.4.3 Kemasan Tersier**

Terakhir adalah kemasan tersier yang penting untuk keperluan pengiriman dan transportasi. Biasanya, konsumen tidak melihat kemasan tersier karena pengecer sudah mengeluarkan produk dari kemasan tersier. Bahan kemasan tersier yang populer digunakan adalah kotak karton dan *shrink wrap* (Keerthi *et al.*, 2014).

## **1.5 Aspek Pengemasan**

Kemasan dapat didefinisikan sebagai kumpulan komponen yang berbeda (misal, botol, penutup, ampul, blister) yang mengelilingi produk farmasi dari saat produksi hingga penggunaannya.

Aspek kemasan yang harus diperhatikan meliputi:

1. Fungsi pengemasan;
2. Pemilihan bahan kemasan;
3. Pengujian bahan yang dipilih;
4. Mengisi dan merakit;
5. Sterilisasi;
6. Penyimpanan dan stabilitas (WHO, 2002).

Bahan kemasan termasuk bahan cetak yang digunakan dalam pengemasan produk farmasi, tetapi tidak kemasan tersier yang digunakan saat pengiriman. Contoh jenis bahan yang digunakan ditunjukkan pada Tabel 1.1.

**Tabel 1.1.** Jenis bahan baku yang digunakan dalam kemasan

|                    |                                          |
|--------------------|------------------------------------------|
| Jenis bahan baku   | Kegunaan                                 |
| Karton             | Kotak                                    |
|                    | Unit tampilan                            |
| Kertas             | Label                                    |
|                    | Leaflet                                  |
| Gelas              | Ampul                                    |
|                    | Botol                                    |
|                    | Vial                                     |
|                    | <i>Catridge</i>                          |
| Plastik            | Penutup                                  |
|                    | Botol                                    |
|                    | Tube                                     |
|                    | Laminasi dengan kertas atau kertas timah |
| Metal              | Tube yang dapat dilipat                  |
| (misal, alumunium) | Foil                                     |
|                    | Jarum                                    |
|                    | Wadah bertekanan                         |
| Penutup karet      | Plunger (elemen pompa)                   |

Sumber: Nasa, 2014

### 1.5.1 Gelas

Kelebihan kemasan gelas:

1. Kualitas perlindungan yang unggul
2. Ekonomis
3. Tersedia dalam berbagai ukuran dan bentuk
4. Secara kimia kedap air, kuat, dan kaku
5. Memiliki izin FDA
6. Tidak mudah rusak seiring waktu

7. Memberikan perlindungan yang sangat baik terhadap setiap eleme, kecuali cahaya. Kaca berwarna, terutama coklat, dapat memberikan perlindungan terhadap cahaya.

Kekurangan kemasan gelas:

1. Kerapuhan
2. Bobot gelas yang cenderung lebih berat (Jadhav *et al.*, 2014).

### **1.5.2 Plastik**

Kelebihan kemasan plastik:

1. Kemudahan pembuatan
2. Tersedia dalam berbagai jenis kualitas
3. Kebebasan desain
4. Tahan terhadap kerusakan (Jadhav *et al.*, 2014).

### **1.5.3 Metal**

1. Alumunium dan *stainless steel* adalah logam pilihan untuk kemasan primer dan sekunder pada kemasan produk farmasi
2. Bentuk wadah *tamper-evident* yang sangat baik
3. Logam kuat, kedap gas, dan tahan pecah, sehingga merupakan kemasan yang ideal untuk bahan yang bertekanan (Jadhav *et al.*, 2014).

### **1.5.4 Kertas**

Bahan berbasis kertas adalah bagian penting dari kemasan farmasi. Bahan berbasis kertas, seperti label dan karton. Aplikasi serta keuntungan karton meliputi:

1. Meningkatkan tampilan
2. Memberikan perlindungan fisik terutama untuk barang-barang seperti tube yang dapat dilipat
3. Membuat *leaflet* (Jadhav *et al.*, 2014).

Perbedaan harus dibuat antara komponen kemasan primer dan sekunder. Komponen kemasan utama bersentuhan langsung dengan produk, sedangkan komponen sekunder tidak. Pilihan bahan kemasan primer dan/atau sekunder akan tergantung pada tingkat perlindungan yang diperlukan, kompatibilitas dengan isi, metode pengisian, dan biaya, tetapi juga presentasi kegunaan obat dan kenyamanan kemasan untuk pengguna (misalnya, ukuran, berat, dan metode buka tutup (jika sesuai) (Schaefer & Cheung, 2018).

Properti dan atribut produk harus seperti yang ditentukan oleh produsen dan dibutuhkan oleh pengguna. Proses pengemasan terdiri dari tahap-tahap berikut:

1. Mengisi;
2. Sterilisasi dalam wadah akhir, jika ada;
3. Menempatkan label pada wadah;
4. Penyimpanan di lokasi manufaktur dan pengiriman (Schaefer & Cheung, 2018).

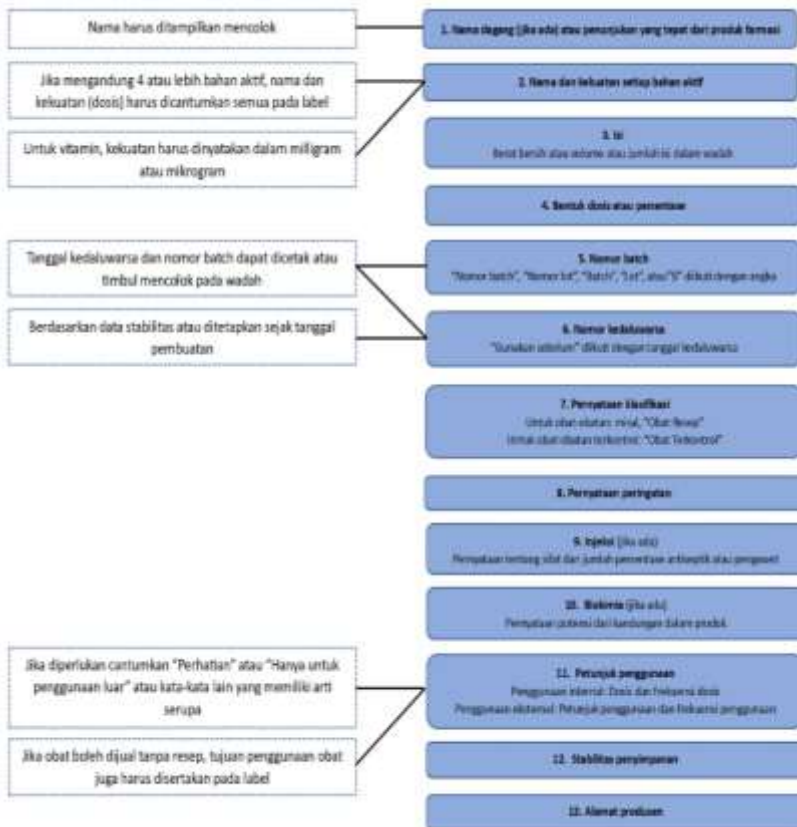
Dokumentasi pengemasan mencakup aspek-aspek yang berkaitan dengan:

1. Spesifikasi dan kontrol kualitas, termasuk catatan *batch*;
2. Label, tinta, dan bahan perekat (misalnya, lem)
3. Pendistribusian ke konsumen (Jadhav *et al.*, 2014).

## **1.5 Presentasi dan Informasi**

1. Kemasan juga merupakan sumber informasi penting mengenai produk farmasi. Informasi tersebut disediakan pada label produk. Adapun informasi yang harus dicantumkan pada label kemasan ditunjukkan pada Gambar 1.1. Pelabelan produk farmasi mengacu pada proses penambahan label ke produk farmasi untuk memfasilitasi identifikasi dan pemahaman mengenai informasi penting bagi konsumen. Karena penggunaan

produk farmasi dapat secara signifikan mempengaruhi kesehatan dan kesejahteraan konsumen. Oleh sebab itu, sangat penting informasi yang disajikan pada label, terutama yang berkaitan dengan petunjuk penggunaan, tanggal kedaluwarsa, daftar bahan, secara jelas dan akurat (Schaefer & Cheung, 2018).



**Gambar 1.1.** Persyaratan dalam label produk farmasi (Schaefer & Cheung, 2018).

## 1.6 Brosur

Brosur juga dikenal sebagai pamflet. Brosur dapat dibedakan dengan mudah dari selebarannya yang dilipat. Dimensi ini membuat brosur sedikit lebih menonjol dengan tampilan desain yang kreatif. Brosur dapat ditemukan dalam berbagai bentuk, mulai dari desain lipat ganda 11 cm x 8,5 cm hingga kertas persegi lipat tunggal.

Saat menggunakan produk farmas, terutama obat, mungkin sebagian besar sudah terbiasa mencari tanggal kedaluarsa pada kemasan. Namun, beberapa orang mungkin mengabaikan tulisan lainnya yang terdapat di label kemasan atau brosur produk obat karena dianggap tidak terlalu penting.

Faktanya, pada brosur memuat berbagai informasi penting yang dapat membantu penggunaannya. Informasi yang tertera pada brosur produk farmasi dan penjelasannya adalah sebagai berikut:

### 1. Bahan aktif atau komposisi

Bahan aktif pada umumnya tertera pada bagian atas label kemasan obat. *WebMD* menjelaskan, bahan aktif merupakan kandungan zat yang bermanfaat atau berkhasiat dalam pengobatan.

### 2. Indikasi atau penggunaan

Informasi indikasi yang tertera pada brosur obat juga penting untuk diketahui. Sederhananya, indikasi obat merupakan fungsi atau efek utama dari obat. *Food and Drug Administration* (FDA) menyebutkan, indikasi atau penggunaan merupakan gejala atau sakit yang dapat diatasi atau dicegah setelah menggunakan obat.

### 3. Dosis atau petunjuk penggunaan

Adanya informasi dosis pada kemasan dan brosur obat ini penting untuk mengetahui cara menggunakan obat dengan benar. Petunjuk penggunaan merupakan aturan pakai yang disarankan saat menggunakan obat. Informasi ini bisa

mencakup cara penggunaan yang spesifik pada rentang usia tertentu, berapa banyak obat digunakan, hingga berapa sering menggunakan obat tersebut.

4. Efek samping

Dilansir *Medline Plus*, efek samping merupakan efek tidak diinginkan yang disebabkan obat. Sebagian besar efek samping cenderung ringan, misalnya sakit perut, mulut kering, atau mengantuk yang akan hilang ketika menghentikan penggunaan obat. Sementara beberapa obat lain memiliki efek yang lebih serius.

5. Kontra indikasi

*Medline Plus* menjelaskan, kontraindikasi adalah situasi spesifik terhadap obat, prosedur, atau operasi yang harus menghindari penggunaan obat. Informasi kontraindikasi perlu diketahui karena beberapa kelompok mungkin akan mengalami masalah kesehatan lain apabila menggunakan obat tersebut.

6. Peringatan dan perhatian

Keterangan peringatan dan perhatian tidak kalah pentingnya untuk dibaca. Informasi ini memuat penjelasan mengenai detail keamanan mengenai obat, mengutip penjelasan WebMD. Keterangan peringatan dan perhatian dapat memuat penjelasan tentang siapa saja yang tidak boleh mengonsumsi obat, kapan harus berhenti menggunakan obat, efek samping yang mungkin dapat terjadi, dan lainnya.

7. Informasi tambahan lainnya

Biasanya brosur obat juga terdapat keterangan tambahan yang memuat informasi jumlah obat dalam satu kemasan, suhu penyimpanan yang disarankan, atau tambahan informasi lainnya. Informasi suhu penyimpanan juga penting karena suhu dan kelembaban ketika menyimpan obat dapat memengaruhi obat (Bouffette & Fernandez, 2010)

## DAFTAR PUSTAKA

- Baban, D. G. 2017. Advance techniques in packaging of pharmaceutical. *World J Pharm Res.* pp. 6(2): 452-463.
- Bairagi, P.D., Darekar, A. B., Gondker, S.B. and Saudagar, R.B. 2020. *Pharmaceutical packaging materials: A brief review.* *World J Pharm Pharm Sci.*
- Bouffette, L. and Fernandez, C. 2010. New drug information brochures: A tool for patient education. *Journal de Pharmacie Clinique.* 29. 108-112. 10.1684/jpc.2010.0146.
- Dobrucka, R. and Cierpiszewski, R. 2014. Active and intelligent packaging food-Research and development: *A review.* *Pol J Food Nut Sci.* pp. 64(1).
- Gangane, P. S., Mahajan, N. M., Ahajan, U. N., and Hiranwar, S. R. 2020. Delivering Biologics in Prefilled Syringes: An innovation in parenteral packaging. *Int J Pharm Technol.* pp 10(1): 58-66.
- Jadhav, G. B., Zalte, A. G., and Saudagar, R. B. 2014. Advances in pharmaceutical packaging. *World J Pharm Pharm Sci.* pp. 3(5): 194-204.
- Keerthi, M., Prasanna, J. L., Sharuna, K. S., and Rao, N. R. 2014. A review on packaging for different formulations. *Asian J Res Pharm Sci.* pp. 4(3): 141-151.
- Kulkarni, S., Agrawal, A., Sharma, S. B., and Jain, S. 2015. Creative innovations in pharmaceutical packaging. *Indian J Pharm Pharmacol.* pp. 2(4): 230-235.
- Kumar, A. K., Gupta, N. V., Lalasa, P., and Sandhil, S. 2013. A review on packaging materials with anti-counterfeit, tamper-evident features for pharmaceuticals. *Int J Drug Dev Res.* pp. 5: 26-34.
- Nasa, P. 2014. A review on pharmaceutical packaging material. *World J Pharm Res.* pp. 3(5): 344-368.

- Pareek, V. I. and Khunteta, A. 2014. Pharmaceutical packaging: Current trends and future. *Int J Pharm Pharm Sci.* pp. 6(6): 480-485.
- Schaefer, D. and Cheung, W. M. 2018. Smart packaging: Opportunities and challenges. *Procedia CIRP.* 72: 1022-1027.
- Singh, A., Sharma, P. K., Malviya, R. 2011. Eco Friendly Pharmaceutical Packaging Material. *World Appl Sci J.* pp. 14(11): 1703-1716.
- World Health Organization. 2002. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. *WHO Tech Rep Ser.* 902(902): 120-15.

# **BAB 2**

## **OBAT ALAMI DAN OBAT SINTESIS**

*Oleh Elianasari*

### **2.1 Pendahuluan**

Obat secara umum di definisikan sebagai bahan atau zat kimia yang mempengaruhi jaringan biologi dalam tubuh. Menurut WHO, obat adalah zat yang dapat mempengaruhi aktivitas fisik dan psikis. Sedangkan menurut Kebijakan Obat Nasional mendefinisikan obat sebagai bentuk sediaan untuk memepengaruhi atau mengetahui sistem fisiologis atau kondisi patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dari rasa sakit , gejala sakit atau penyakit, untuk meningkatkan kesehatan dan kontrasepsi. Dalam pengertian umum, obat merupakan substansi yang memberikan efek kimia yang dapat merubah fungsi biologik dalam tubuh (Katzung, 2007).

Berdasarkan sumbernya obat yang ada dikelompokan menjadi tiga golongan yaitu:

1. Obat Alamiah adalah obat yang berasal dari alam biasanya digunakan secara langsung. Contohnya adalah kuinin pada tanaman yang digunakan untuk pengobatan penyakit malaria, minyak ikan yang berasal dari hewan dan juga mineral-mineral.
2. Obat semisintetik adalah obat yang dihasilkan dari sintesis yang bahan dasarnya berasal dari bahan obat yang terdapat di alam. Contoh: kodein diperoleh dengan mengubah morfin melalui serangkaian mekanisme sintesis.
3. Obat sintesis murni yaitu obat yang dihasilkan dari modifikasi obat dari bahan dasar yang tidak berkhasiat

kemudian melalui sintesis menghasilkan senyawa obat dengan khasiat farmakologis yang diharapkan.

Contoh: obat-obat golongan antihistamin dan diuretika, dll.

Pengaruh efektifitas obat sangat bergantung pada biosis dan kepekaan organ tubuh. Setiap orang memiliki tingkat kepekaan dan kebutuhan biosis yang berbeda. Akan tetapi secara umum dapat dikelompokkan menjadi dosis bayi, anak-anak, dewasa dan orang tua. (Djas, dalam kasibu, 2017)

## 2.2 Obat Alami

Obat alami atau biasa kita kenal sebagai obat herbal, merupakan obat yang mengandung bahan aktif yang berasal dari tanaman atau sediaan obat dari tanaman. Tanaman obat atau sediaanannya secara keseluruhan dipandang sebagai bahan aktif. Obat alami berasal dari bahan tanaman yang sudah dihaluskan atau berbentuk serbuk, ekstrak, tinktura, minyak lemak atau minyak atsiri. Selain itu juga dapat berupa hasil perasan yang dibuat dari tanaman obat, dimana dalam pembuatannya melalui fraksinasi, pemurnian, dan pemekatan (Agoes, 2007).



**Gambar 2.1.** Bentuk sediaan simplisia obat bahan alam  
(sumber : Parwata, 2016)

Tanaman obat sudah dikenal sejak ribuan tahun yang lalu, dan diwariskan secara turun-temurun dan menyebar luas di masyarakat hingga sekarang. Pada zaman Modern ini kombinasi tanaman obat dengan bidang farmasi, telah diakui di kalangan ilmiah. Nenek moyang kita terdahulu mengenal ramuan untuk tanaman obat yang disebut dengan jamu. Pemahaman pengobatan tradisional identik dengan meracik aneka jenis tanaman menjadi penawar penyakit, yang kemudian diwariskan dari generasi ke generasi. Pemakaian obat herbal biasanya digunakan untuk obat tradisional. Obat herbal mencakup tiga bagian yaitu: obat asli, obat tradisional, dan obat bahan alam.

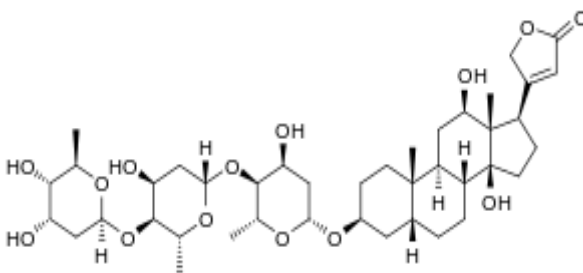
### **2.2.1 Bahan Aktif Obat Bahan Alam**

Pada metabolisme primer dihasilkan senyawa-senyawa yang digunakan dalam proses biosintesis, meliputi karbohidrat, protein, lemak, dan asam nukleat. Sedangkan pada metabolisme sekunder dihasilkan senyawa senyawa seperti alkaloid, terpenoid, flavonoid, tanin, dan steroid. Produksi senyawa metabolit sekunder digunakan sebagai perlindungan dari pengaruh lingkungan atau hama penyakit.

Metabolit sekunder melindungi tanaman dari serangan mikroba dengan cara membentuk fitoaleksin. Sintesis fitoaleksin terjadi pada daerah sekitar sel yang terinfeksi sebagai bentuk pertahanan terhadap herbivora atau predator. Biosintesis metabolit sekunder dibagi menjadi tiga kelompok besar berdasarkan asalnya meliputi terpenoid dan steroid, alkaloid, senyawa nitrogen, fenilpropanoid, dan senyawa fenolat lainnya. Teh mengandung terpenoid, daun mint mengandung senyawa golongan monoterpen dan tanaman yang mengandung alkaloid ialah kopi, dan flavonoid terdapat dalam daun teh (Sudradjad, 2016).

Metabolit sekunder lainnya adalah digoxin merupakan obat dengan *therapeutic window* yang sangat sempit. Masa kerja digoxin 30-50 jam, dengan cara meningkatkan kekuatan kontraksi otot

jantung akibat terjadinya penghambatan enzim  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase dan peningkatan arus masuk ion kalsium ke dalam inti sel. Senyawa aktif digoxin diisolasi, diidentifikasi, dilihat mekanisme kerja, dan struktur molekulnya, kemudian dibuat bentuk sediaan obat (Trubus, 2012).



**Gambar 2.2.** Tanaman *Digitalis Lanata* dan Struktur Kimia Digoxin  
(Sumber : [https://en.wikipedia.org/wiki/Digitalis\\_lanata](https://en.wikipedia.org/wiki/Digitalis_lanata))

### 2.2.2 Pembuatan Obat Bahan Alam

Pembuatan obat bahan alam menggunakan tanaman atau bagian dari tanaman. Reserpin merupakan bahan kimia yang berasal dari tanaman *Rauwolfia serpentina*, digunakan dalam untuk penobatan untuk menurunkan tekanan darah. Obat diabetes dibuat dari tanaman *Vinca rosea*, dengan mengambil ekstrak dari tanamannya yaitu vincristin dan vinblastin, selain sebagai obat antidiabetes digunakan sebagai anti tumor dan untuk meringankan sakit kanker tertentu. Jamu telah digunakan cukup luas di Indonesia dalam pengobatan alternatif. Jamu dibuat dalam bentuk sediaan farmasi dengan bahan berkhasiat ekstrak tanaman seiring dengan berkembangannya ilmunya kimia dan farmasi. Sehingga

memunculkan peluang dalam pengembangan obat herbal dalam bentuk sediaan farmasi (Sudradjad, 2016).

### **2.2.3 Jenis Obat Bahan Alam**

Obat bahan alam sekarang ini tersedia dalam berbagai bentuk, seperti sediaan siap minum atau bentuk sediaan yang ditempelkan pada permukaan kulit. Bentuk sediaan suntikan atau aerosol pada saat ini belum dikembangkan. Sedangkan sediaan obat, obat tradisional dalam bentuk serbuk, kapsul, tablet, larutan maupun pil sudah mudah ditemui dipasaran saat ini. Penelitian terdahulu menemukan beberapa cara yang digunakan dalam pemberian obat pada pengobatan tradisional yaitu di-borèh-kan, dicekok-kan, diminumkan, di-param-kan, di-pupuk-kan, dan ditapelkan (Mulyani dkk., 2016).

Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia, Nomor: HK.00.05.2411 tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan dan Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia, obat tradisional dibagi menjadi 3 kategori, yaitu:

#### **1. Jamu**

Jamu dibuat dari berbagai jenis tumbuh-tumbuhan, seperti akar, daun, bunga, kulit pohon, dan bagian tanaman lain. Jamu umumnya digunakan dalam pengobatan tradisional. Contoh jamu yang berasal dari bahan akar-akaran antara lain yaitu kunyit, jahe, lengkuas, temulawak dan lain-lain. Jamu dari daun-daunan adalah daun salam, daun sirih, daun asam jawa dan lain-lain. Jamu diolah secara langsung dari alam tanpa bahan kimia sintesis. Hal inilah yang membedakan antara obat tradisional dan obat modern. Pengolahan jamu diambil langsung dari alam dan diolah dengan cara direbus, diambil airnya, lalu diminum. Kemajuan IPTEK sekarang ini pengolahan jamu berubah menjadi lebih praktis, jamu diolah dalam bentuk pil, kapsul, kaplet, maupun cair (Kartika, 2017).

Jamu dimanfaatkan dalam berbagai jenis pengobatan tradisional. Karena Manfaatnya yang secara turun-temurun inilah jamu sangat diminati oleh masyarakat. Manfaat jamu antara lain untuk menghilangkan pegal pegal dan nyeri. Contoh jamu yang bermanfaat sebagai obat pegal-pegal dan anti nyeri yaitu jamu kunyit asam. Jamu ini selain sebagai obat pegal-pegal dan nyeri juga dapat sebagai ramuan penghilang bau badan dan mengatasi sakit saat menstruasi (Hartati dan 2013).

## 2. Obat herbal terstandar

Obat Herbal Terstandar (OHT) merupakan obat tradisional yang telah dibuktikan khasiat dan keamanannya secara pra-klinis (terhadap hewan percobaan) dan lolos uji toksisitas akut maupun kronis. OHT dibuat dari bahan yang terstandar seperti ekstrak yang memenuhi parameter mutu serta dibuat dengan cara higienis. Contohnya: Tolak angin, Diapet, Fitolac dan Lelap OHT harus memenuhi kriteria :

- a. Aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan.
- b. Terbukti berkhasiat dibuktikan secara ilmiah atau melalui uji pada hewan percobaan.
- c. Telah dilakukan standarisasi terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi.
- d. Memenuhi persyaratan mutu yang berlaku.(Rahayuda, 2016)

## 3. Fitofarmaka

Fitofarmaka telah teruji khasiatnya melalui uji pra-klinis dan uji klinis dan terbukti aman melalui uji toksisitas. Uji praklinik pada fitofarmaka terdiri dari beberapa uji, yaitu: uji khasiat dan toksisitas, uji teknologi farmasi untuk identifikasi bahan baku yang terstandarisasi. Fitofarmaka diproduksi secara higienis, bermutu sesuai dengan standar yang ditetapkan.

Contoh: Stimuno, Tensigard, Rheumaneer, X-gra dan Nodiar. Fitofarmaka memenuhi kriteria :

- a. Aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan.
- b. Klaim khasiat dibuktikan secara ilmiah/ praklinik (pada hewan) dan klinik (pada manusia).
- c. Telah dilakukan standarisasi terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi.
- d. Memenuhi persyaratan mutu yang berlaku.
- e. Jenis klaim penggunaan sesuai dengan tingkat pembuktian medium dan tinggi.

(Rahayuda, 2016; Satria, 2013).

#### **2.2.4 Standarisasi Bahan Obat Tradisional**

Standarisasi suatu bahan obat dilakukan mulai dari bahan baku sampai dengan sediaan jadi (mulai dari proses penanaman sehingga akan terwujud suatu homogenitas bahan baku). Berdasarkan hal inilah standarisasi obat tradisional dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu: 1) standarisasi bahan, 2) standarisasi produk untuk mengidentifikasi kestabilan bahan aktif dan 3) standarisasi proses meliputi : metoda, proses dan peralatan dalam pembuatan sesuai dengan CPOBT Pengontrolan yang ketat terhadap bahan baku hasil kultivasi (pemilihan bibit, pengontrolan lahan penanaman, saat panen, pengeringan dan atau pengontrolan terhadap setiap tahap proses dari bahan baku sampai dengan bentuk sediaan

Bahan atau sediaan obat dijamin aman bagi sesuai dengan Farmakope Indonesia. Parameter yang digunakan dalam standarisasi bahan yaitu : parameter non spesifik (aspek kimia, mikrobiologi, dan fisika) dan parameter spesifik meliputi uji aktivitas farmakologis. Dengan melakukan analisis kimia secara kualitatif dan kuantitatif terhadap senyawa aktif bahan obat (Depkes RI, 2009).

### **2.2.5 Standarisasi Sediaan Obat Tradisional**

Sediaan obat tradisional tersedia dalam bentuk simplisia segar dan kering dianggap lebih praktis dan tahan lama dalam penyimpanan. Selain itu simplisia juga dapat disimpan dalam bentuk serbuk, ekstrak yang dikemas dalam bentuk kapsul, pil dan tablet. Tanaman yang digunakan untuk membuat sediaan mulai dari akar, rimpang, batang, daun, bunga dan buah yang telah melalui standarisasi bahan. Standardisasi sediaan obat diperlukan sebagai terpenuhinya kualitas farmasetik maupun terapeutik. Upaya-upaya standardisasi ditentukan dan diharuskan dalam pemenuhan standar. Adapun persyaratan yang harus dikontrol dalam standarisasi ini diantaranya, sifat sediaan obat, pengujian identitas secara kualitatif dan kuantitatif, pengujian kemurnian ekstrak/sediaan, uji kadar air, uji kandungan logam berat dan senyawa logam, uji adanya kontaminan alkali dan asam, susut pengeringan dan cemaran Mikroba, kapang, khamir serta aflatoksin. Parameter pengujian dalam standarisasi bentuk sediaan obat adalah parameter spesifik meliputi :

1. Identitas ekstrak ,nama ekstrak, nama latin tumbuhan, bagian tumbuhan yang digunakan, nama Indonesia, dan senyawa aktif
2. Uji toksisitas dan pengamatan organoleptik meliputi bentuk, warna, bau, dan rasa serta uji kelarutan senyawa aktif dalam pelarut tertentu (polar, semipolar dan nonpolar)

Standarisasi produk Obat tradisional ini mutlak dilakukan dalam proses pengembangan obat tradisional jamu dan obat herbal terstandar sampai menjadi sediaan fitofarmaka (Depkes RI, 2009).

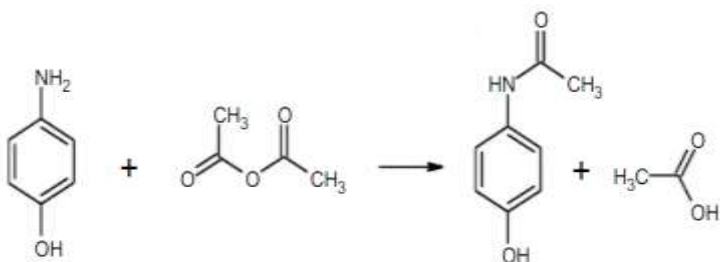
## **2.3 Obat Sintesis**

Kebanyakan obat yang tersedia saat ini berasal dari sintesis bahan kimia yang terjadi secara alami. Obat yang berasal dari bahan kimia ini dapat dikategorikan dalam sintesis, disintesis atau obat semi-sintesis. Obat sintetik didefinisikan sebagai obat yang diciptakan secara artifisial dan memiliki efek farmakologis spesifik. Tetapi dalam penggunaannya secara terus menerus obat sintesis cenderung memiliki efek samping dan terakumulasi di dalam tubuh. Obat sintetik merupakan obat yang bahan dasarnya tidak berkhasiat, setelah disintesis akan didapatkan senyawa baru yang memiliki khasiat farmakologis tertentu, contoh : obat golongan analgetik-antipiretika dan antihistamin (CTM) (Shah dkk., 2013).

### **2.3.1 Sintesis Parasetamol**

Parasetamol atau para amino fenol digunakan dalam bentuk sediaan tunggal sebagai obat analgesik dan antipiretik. Parasetamol bekerja dengan mengurangi dan menghilangkan nyeri ringan sampai dengan nyeri sedang (Katzung, 2011). Sintesis parasetamol pada skala laboratorium dengan menggunakan bahan dasar p-aminofenol. Proses reaksi asetilasi p-aminofenol dengan menggunakan silica sulfuric acid sebagai katalis akan menghasilkan parasetamol. Selain dengan p-aminofenol parasetamol dapat disintesis melalui asetilasi p-aminofenol dengan anhidrida asetat menghasilkan rendemen parasetamol sebesar 80%. Sintesis parasetamol dari p-aminofenol juga dilakukan menggunakan induksi gelombang mikro menghasilkan rendemen parasetamol sebesar 92,4%. Hidroquinon yang direaksikan dengan ammonium asetat dalam asam asetat dapat menghasilkan parasetamol. Pada sintesis parasetamol reaktivitas senyawa pengasetilasi terbesar adalah asetil klorida, kemudian anhidrida asetat dan yang paling kecil reaktivitasnya adalah asam asetat. Proses sintesis secara asetilasi mudah

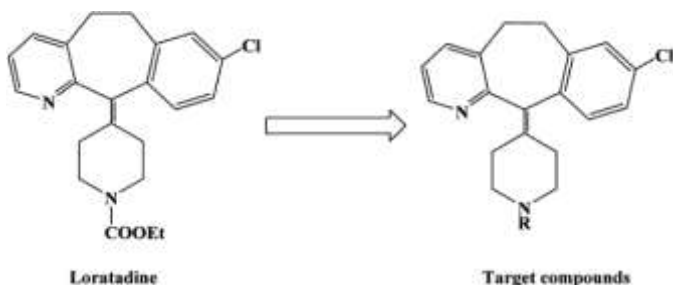
dilakukan serta rendemen yang dihasilkan besar (Vanden, 2016 ; Fessenden, 1982)



**Gambar 2.3.** Reaksi P-aminofenol ditambah anhidrat asetat membentuk paracetamol  
(Sumber : Fessenden RJ & Feseenden JS, 1994)

### 2.3.2 Sintesis Antihistamin

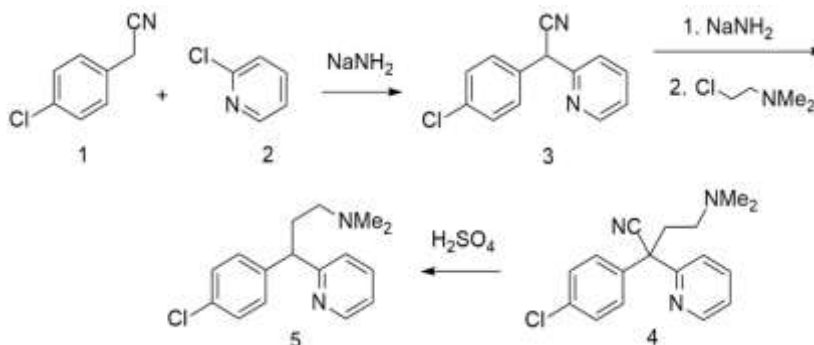
Antihistamin adalah obat yang bekerja dengan cara mengurangi atau menghilangkan kerja histamin dalam tubuh. Antihistamin bersaing menghambat sisi reseptor H1, H2 dan H3. Antihistamin tidak bekerja sebagai antigen dalam antibodi ketika tubuh mengalami alergi, dan tidak dapat menetralkan atau mengubah efek histamin yang sudah terjadi.



**Gambar 2.5.** Sintesis Turunan Loratadin

(Sumber :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9049304/>)



**Gambar 2.6.** Sintesis Antihistamin

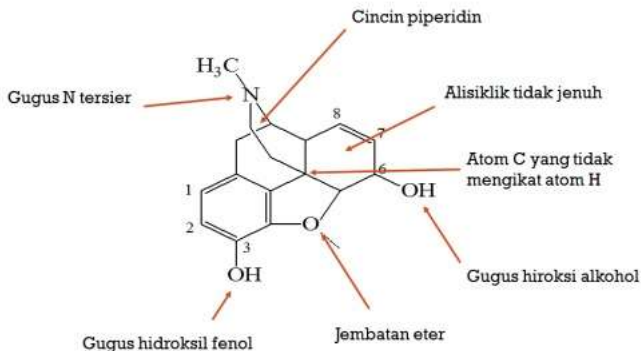
(Sumber : <https://onlinelearning.uhamka.ac.id/x>)

Turunan loratadine berhasil disintesis dengan *c-alkyl* butenamide, dan beberapa di antaranya mampu untuk menghambat histamin induksi. Studi lebih lanjut menemukan bahwa optimalisasi struktur loratadin dapat di sintesis dari senyawa turunan loratadine. Pada umumnya obat golongan antihistamin tidak dapat mencegah produksi histamin. Antihistamin bekerja terutama bekerja dalam mekanisme memblokir secara kompetitif (bersaing) interaksi histamin dengan reseptor histaminergik (Leur dkk., 2002; Cartika, 2016)

## 2.4 Obat Semisintetik

Obat semi sintetis merupakan obat yang dihasilkan dari bahan alam. morfin dari papaver somniferum menjadi kodein. Morfin termasuk dalam obat semi sintetis yang didapat dari opium, yaitu getah kering tanaman papaver somniferum. Senyawa Opium mengandung sedikitnya 25 golongan senyawa alkaloida, antara lain adalah morfin, kodein, noskapin, papaverin, tebain dan narsein. Morfin memiliki efek analgesik, dan turunan morfin juga menimbulkan euforia sehingga banyak disalahgunakan pada masa sekarang ini. Hal ini menyebabkan pemerintah secara ketat

mengontrol distribusi turunan morfin. Turunan morfin bersifat adiktif yang menimbulkan efek kecanduan dan terjadi secara cepat. Sintesis morfin bertujuan untuk menghasilkan senyawa turunan atau analognya tetapi masih mempunyai efek analgesik tetapi efek kecanduannya lebih rendah (Cartika H., 2016)



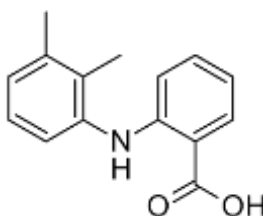
**Gambar 2.7.** Struktur Utama Morfin  
(Sumber : Cartika H., 2016)

## 2.5 Bahan Kimia Obat

Bahan Kimia Obat (BKO) merupakan zat kimia sengaja ditambahkan ke dalam jamu atau sediaan obat tradisional dengan tujuan untuk memberikan khasiat yang kuat dari sediaan obat tersebut. Identifikasi secara sederhana dan tepat untuk mengetahui adanya bahan kimia obat dalam obat tradisional adalah dengan cara mengamati kinerja obat tersebut, apabila efek penyembuhannya terjadi secara cepat, kemungkinan besar obat tradisional tersebut mengandung BKO. Semakin cepat efek penyembuhannya maka semakin tinggi dosis bahan kimia obat yang ditambahkan dalam sediaan obat tradisional tersebut. Beberapa bahan kimia obat yang ditambahkan ke dalam bahan tambahan jamu adalah sebagai berikut:

### 2.5.1 Asam Mefenamat

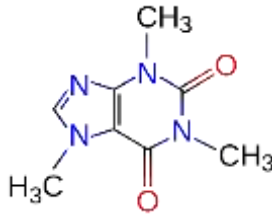
Asam mefenamat merupakan derivat dari asam antranilat. Asam mefenamat digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, osteoarthritis, dan penyakit otot lainnya (Espinosa dkk., 2005). Asam mefenamat dengan nama kimia asam N 2,3-xililantranilat, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{15}H_{15}O_2$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Asam mefenamat berbentuk serbuk hablur, putih atau hampir putih, melebur pada suhu kurang lebih 230 °C disertai peruraian. Kelarutan asam mefenamat, larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol dan praktis tidak larut (PubChem, 2016)



**Gambar 2.8.** Struktur Asam Mefenamat  
(Sumber : wikipedia)

### 2.5.2 Kafein

Kafein memiliki berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih halus dan mudah tersublimasi. Jika kafein dilarutkan dalam air maka akan sedikit larut, mudah larut dalam air mendidih, sedikit larut dalam alkohol. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah efek ketagihan, dan kemungkinan akan terjadi sakit kepala bila menggunakannya dalam dosis berlebih atau ketika mengurangi penggunaan kafein.

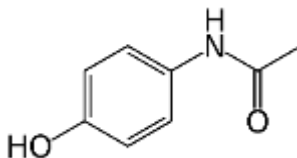


**Gambar 2.9.** Struktur Asam Mefenamat  
(Sumber : wikipedia)

Kafein sering digunakan sebagai perangsang kerja jantung dan meningkatkan produksi urin dalam tubuh. Penggunaan kafein dalam dosis rendah dapat berfungsi sebagai bahan pembangkit stamina dan penghilang rasa sakit (Sweetman, 2009)

### 2.5.3 Parasetamol

Parasetamol merupakan serbuk kristal berwarna putih hingga hampir putih. Parasetamol sedikit larut dalam air, mudah larut dalam alkohol, dan sukar larut dalam diklorometana. Parasetamol harus disimpan dalam wadah yang terlindungi dari cahaya, memiliki nilai log P 0,28 (Sweetman, 2009)



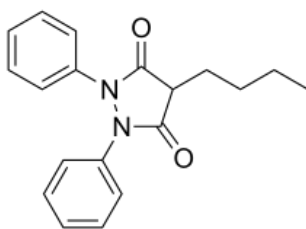
**Gambar 2.10.** Struktur parasetamol  
(Sumber : wikipedia)

Parasetamol biasa digunakan dalam mengurangi nyeri ringan sampai sedang dan juga demam. Penggunaan jangka panjang obat parasetamol menimbulkan efek samping yang berakibat fatal pada kerusakan hati (dan lebih jarang kerusakan ginjal), kelainan darah, pankreatis akut dan overdosis. Lebih lanjut

lagi jika digunakan dosis tinggi dapat memperkuat efek antikoagulasi, dan pada dosis biasa tidak interaktif (Hoan, 2007).

#### 2.5.4 Fenilbutazon

Fenilbutazon memiliki bentuk serbuk kristal yang berwarna putih hingga hampir putih. Fenilbutazon bersifat non polar sehingga praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, larut dalam larutan alkali (Sweetman, 2009).



**Gambar 2.11.** Struktur fenilbutazon  
(Sumber : wikipedia)

Fenilbutazon dapat dihasilkan dari sintesis turunan pirazolon. Senyawa merupakan antiinflamasi nonhormonal, yang bekerja untuk mengurangi peradangan. Sifat antiinflamasi disebabkan karena menurunnya produksi prostaglandin dan prostasiklin, menghasilkan efek analgesik pada fenilbutazon. Efek samping dari fenilbutazon dapat menyebabkan agranulositosis, anemia aplastik dan trombositopenia (Wilmana dan Gan, 2012).

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes.G.2007. *Teknologi Bahan Alam*, ITB Press : Bandung
- Anonim. 2023. *Sintesis Antihistamin*.  
[https://onlinelearning.uhamka.ac.id/pluginfile.php/733278/mod\\_resource/content/1/sintesa%20antihistamin.pdf](https://onlinelearning.uhamka.ac.id/pluginfile.php/733278/mod_resource/content/1/sintesa%20antihistamin.pdf) Diakses pada 12 Juni 2023
- Anonim. 2023. Wikipedia Indonesia [www.wikipedia.org/wiki/html](http://www.wikipedia.org/wiki/html). Diakses pada tanggal 12 Juni 2023.
- Cartika H. *Modul Cetak Bahan Ajar Farmasi Kimia Farmasi*. Jakarta: Pusdik. SDM Kesehatan
- Departemen Kesehatan RI. 2009. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi I : standar untuk simplisia dan ekstrak yang berasal dari tumbuhan atau tanaman obat*. Jakarta
- Eynde JJ Vanden. *How Efficient is My (Medicinal) Chemistry?* *Pharmaceuticals* 2016;9(2):1–16
- Fessenden RJ, Fessenden JS. 1982. *Dasar-Dasar Kimia Organik*. Edisi Ketiga. Jakarta: Erlangga
- Fessenden, R.J. dan Fessenden, J.S. 1994. *Kimia Organik. Jilid 2 Edisi III. Terjemahan Aloysius Hadyana Pudjaatmaka*. Penerbit Erlangga, Jakarta
- Hartati, S. Y dan Balittro. 2013. *Khasiat Kunyit Sebagai Obat Tradisional dan Manfaat Lainnya. Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri*. Volume 19 (2): 5-9.
- Kartika RW. 2017 *Pengelolaan gangren kaki diabetik*. Jakarta: Continuing Medical Education.
- Katzung, B.G. 2011. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. 8th ed. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Katzung, B.G., 2007, *Basic & Clinical Pharmacology, Tenth Edition*, United States : Lange Medical Publications
- Mulyani H.,Widyastut S.H., Ekowati S.I. 2016. *Tumbuhan Herbal Sebagai Jamu Pengobatan Tradisional Terhadap Penyakit Dalam Serat Primbon Jampi Jawi Jilid I*. Jurnal Penelitian Humaniora.

- Pubchem. 2016. *Mefenamic-Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mefenamic-Acid-D4#section=Biologic-Description> Diakses pada 12 Juni 2023
- Rahayuda, I.G.S. 2016. *Identifikasi Jenis Obat Berdasarkan Gambar Logo Pada Kemasan Menggunakan Metode Naive Bayes*. OAJIS: Jurnal Sisfo
- Satria. 2013. *Complementary And Alternative Medicine (Cam): A Promise*, Darma Satria, Idea Nursing Journal
- Sweetman, S. C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press)
- Trubus. 2012. *100 Plus Herbal Indonesia (Bukti Ilmiah dan Racikan)*. Jakarta:Trubus
- Wilmana PF, Gan S. 2012. *Analgesik-antipiretik analgesic antiinflamasi non steroid dan obat gangguan sendi lainnya. Dalam Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI. Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, pp: 230-246



# **BAB 3**

## **ANTI-INFEKSIUS ANTI-BIOTIKA, ANTI-MALARIA, FUNGISIDA, SULFONAMIDA**

*Oleh Hariyadi Dharmawan Syahputra*

### **3.1 Pendahuluan**

Senyawa aktif obat yang bertindak sebagai anti-infeksius merupakan penemuan yang luar biasa dimana kemampuan mereka untuk melawan infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme. Selain itu, senyawa atau derivatif tersebut dapat bermanfaat dan berdampak sangat besar dalam berbagai prosedur klinis seperti dari kemoterapi kanker hingga operasi besar, karena efektivitasnya dalam mengelola infeksi. Dengan adanya perkembangan dalam dunia pengobatan terkini, pemakaian anti-infeksius tetap rentan terhadap perubahan atau kemampuan adaptasi, seperti contoh yang sering terjadi melalui munculnya bakteri resisten antibiotika, sehingga diperlukan inovasi yang berkelanjutan dalam melakukan sintesa yang berlanjut untuk senyawa-senyawa yang bersifat sebagai anti-infeksius (Finberg and Guharoy, 2012).

Secara umum dalam penelitian yang dilakukan untuk setiap senyawa yang bersifat anti-infektikum tidak ditemukan serta merta langsung berkhasiat. Tetapi yang didapat terlebih dahulu dalam pengembangan senyawa aktif obat tersebut adalah berupa senyawa penuntun (*lead compound*). Senyawa penuntun tersebut memiliki jumlah karakteristik awal yang dapat memberikan aktivitas biologis dan farmakologis yang diinginkan, tetapi hal yang tidak diinginkan dapat muncul juga, dalam perihal berikut seperti

tingkat toksisitas yang tinggi, permasalahan dalam penyerapan obat ke dalam tubuh, sukar untuk dimetabolisme, atau kendala dalam sifat kelarutannya obat dalam tahapan distribusi. Sehingga dalam menjawab tantangan tersebut maka lead compound, lebih ditujukan untuk sintesis senyawa derivatif dari struktur awal agar dapat mengurangi dan juga dapat menghilangkan khasiat negatif yang muncul saat diberikan terapi tersebut (Mitscher *et al.*, 1987; Bradley *et al.*, 2007).

### **3.2 Anti-Biotika**

Bakteri memiliki tingkat pertumbuhan dan perkembangbiakan yang fenomenal, dan memungkinkan mereka untuk menyesuaikan diri dengan cepat terhadap berbagai paparan antibiotik dengan mempercepat kemampuan mutasi. Selain itu, antibiotik juga dapat memberikan tekanan seleksi pada populasi bakteri untuk mengirimkan komponen resistensi baik secara vertikal dari sel ibu ke anak dan horizontal dari sel ke sel (Maier and Pepper, 2015).

Jutaan orang telah meninggal akibat berbagai penyakit yang telah menjangkiti umat manusia selama ribuan tahun dan membuat orang tidak berdaya. Penyakit menular dari mikroorganisme bakteri telah ada di benak manusia setiap waktu. Tetapi upaya untuk memerangi, mengobati, dan menghentikan penyebaran penyakit menular menjadi efektif karena minim ketersediaan informasi yang beredar. Tonggak pertama dalam sejarah penelitian tentang antibiotik belum tercapai sampai ditemukan sifat kuratif yang dimiliki jamur (penghasil antibiotik), pengamatan secara mikroskopis pertama mikroorganisme pada abad ketujuh belas, penegakan teori abiogenesis, dan resolusi untuk pertanyaan tersebut dapat menjawab pertanyaan mengenai sifat alamiah suatu individu dapat terkena paparan infeksi. Ribuan senyawa antibiotika sintetis, bersama dengan jutaan bakteri dan jamur yang diteliti, diperiksa untuk bioaktivitas di beberapa

laboratorium mikrobiologis perusahaan farmasi pada waktu yang bersamaan, demikian antibiotik sintetis pertama diproduksi. Melalui tahapan tersebut maka semakin bertambah kelas antibiotik baru dengan berbagai target ditemukan (Mohr, 2016).

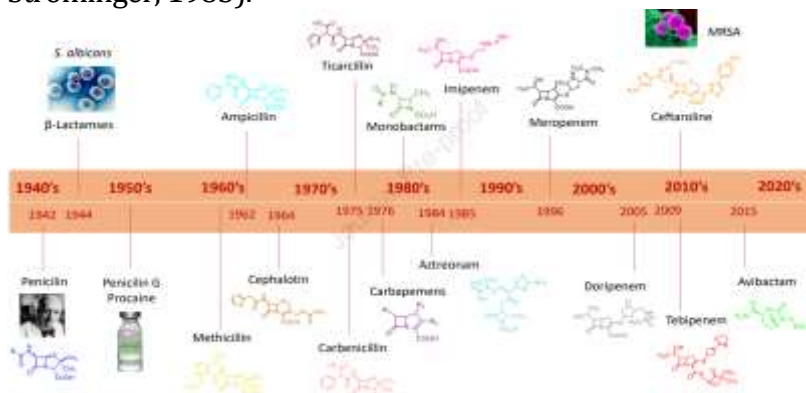
### **3.2.1 Golongan $\beta$ -Laktam**

Sejarah antibiotika dalam golongan beta-laktamase pertama kali ditemukan oleh Alexander Fleming berupa penisilin pada tahun 1928. Tetapi pada tahun 1870 yang sudah berlalu ditemukan pertama kali oleh John Burdon-Sanderson dan secara ironis pada tempat yang sama pada rumah sakit *Saint Mary* di London, dimana Alexander hanya melakukan penemuan ulang kembali. Klaim dari penemuan penisilin pertama kali lebih tertuju untuk pemakaian antiseptik topikal, tetapi tidak dapat menghasilkan penisilin yang cukup ampuh untuk dibentuk dalam sediaan yang dapat bertarget untuk mengobati infeksi. Hingga pada tahun 1940 di Universitas Oxford, Howard Florey telah berhasil mendapatkan bentuk sediaan yang tepat untuk mendapatkan terapi yang sesuai. Senyawa turunan beta-laktamase selain daripada golongan penisilin juga terdapat turunan sefalosporin, karbapenem dan monobactam (Howard and Raistrick, 1954).

#### **1. Derivat Penisilin**

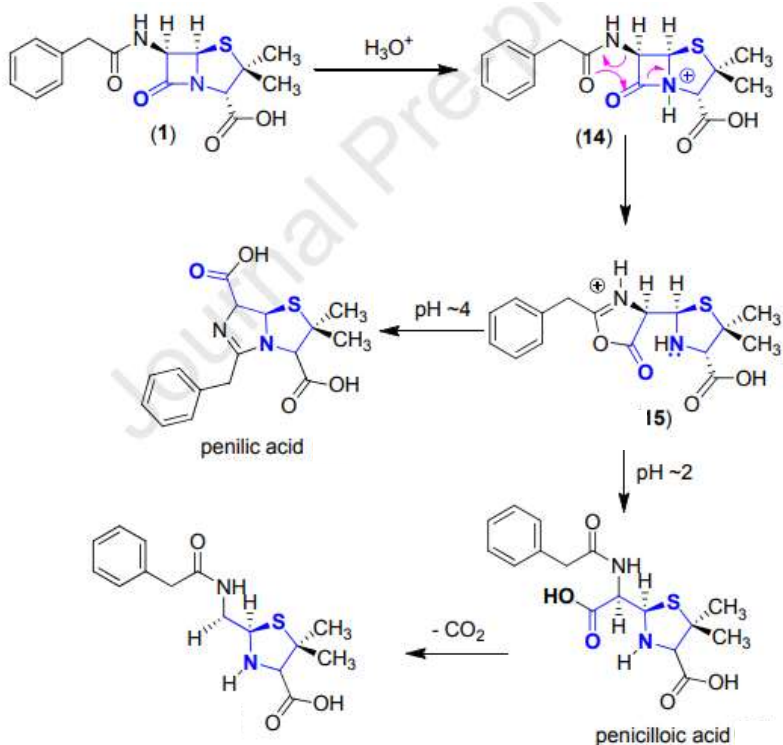
Selama perkembangan zaman ini, manusia banyak memanfaatkan kemampuan dari mikroorganisme untuk memproduksi atau mengubah senyawa organik secara kimia. Hal tersebut telah menghasilkan sejumlah besar hasil enzimatis yang bersih dan produk yang lebih bagus melalui tahapan fermentasi. Melalui kemajuan di bidang fermentasi ini telah memungkinkan untuk memperoleh berbagai molekul, seringkali dilihat dengan stereokimia, dan memiliki pengaruh signifikan pada kimia medisinal, terutama pada pembuatan komersial obat-obatan. Sakah satu contoh sintesis asam 6-aminopenicillanat merupakan langkah penting dalam

pembuatan antibiotik penisilin semi-sintetik (Waxman and Strominger, 1983).



**Gambar 3.1.** Lini masa perkembangan antibiotika golongan beta lactamase (Lima *et al.*, 2020).

Salah satu golongan obat yang paling penting sebagai senyawa antibakteri di seluruh dunia adalah antibiotik -laktam. Penemuan dan komersialisasi penisilin G menandakan titik balik yang signifikan dalam pengembangan kemoterapi modern. Perkembangan resistensi bakteri telah membatasi aktivitas antibakteri mereka. Salah satu mekanisme resistensi yang paling banyak diteliti dan umum adalah produksi enzim -laktamase. Setelah menentukan bahwa penisilin menyebabkan inhibisi atau kerusakan pada peptidoglikan dalam dinding sel mikroba Gram-positif dan Gram-negatif karena memiliki kesamaan struktural, Blumberg dan Strominger mengklarifikasi mekanisme kerja penisilin pada tahun 1974. Semua antibiotik kelompok beta-laktam, berdasarkan hipotesa akan mencegah pembentukan dinding sel bakteri. Pengembangan derivative dari senyawa penisilin berupa Penisilin G dan V, dimana (Clermont *et al.*, 2019).



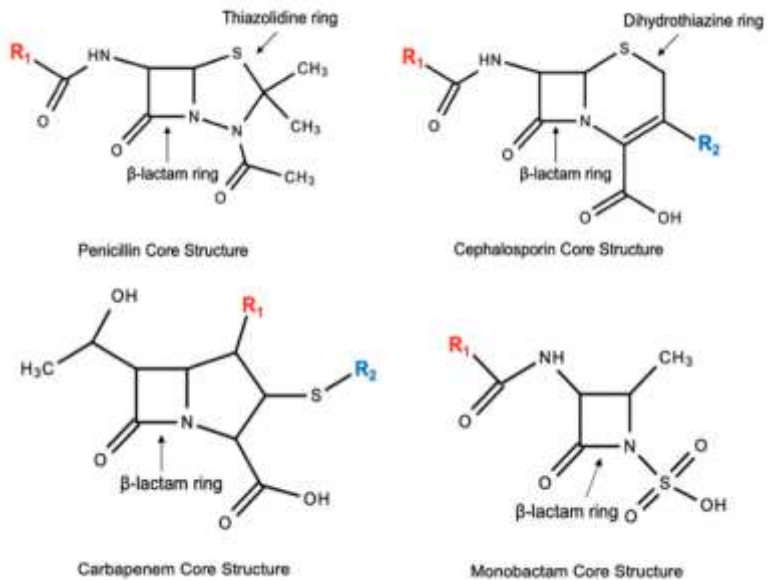
**Gambar 3.2.** Tahapan skema ketidakstabilan turunan penisilin (Lima *et al.*, 2020).

Senyawa derivative dari penisilin memiliki kelemahan pada cincin beta lactamase tersebut terhadap proses hidrolisis seperti terlihat pada Gambar 3.2. Maka dirancang derivative menjadi penisilin V dan G. Penisilin V, juga dikenal sebagai phenoxymethylpenicillin, diberikan secara oral dalam bentuk garam kalium yang sangat mudah larut dalam air dan stabil pada pH lambung. Jangkauan aktivitasnya sebanding dengan Penisilin G. Tetapi seiring dengan perkembangan waktu pemakaian antibiotika dari turunan penisilikum (Amoksisilin, Oksasilin, Ampisilin dan lain sebagainya), banyak terjadi

penyalahgunaan selama pengobatan dan tidak terkendali. Hal ini memprihatinkan bahwa isolat yang didapat dari studi ikatan antar protein terhadap peptidoglikan berubah cukup besar setelah diisolasi dari spesies yang dapat bertahan dari proses enzimatik beta-laktamase terhadap peptidoglikan bakteri. Jadi, bahkan dengan pengembangan inhibitor beta-laktamase yang kian efektif, kemampuan dari derivative penisilin perlu pengendalian lebih lanjut atau terapi dilakukan dengan cara kombinasi (Zapun, Contreras-Martel and Vernet, 2008).

## **2. Derivat Sefalosporin**

Dalam regimen penggunaan terapi terhadap berbagai penyakit menular, golongan sefalosporin adalah kelas antibiotik yang sering diresepkan dalam formularium untuk rawat inap dan komunitas. Meskipun terdapat subjek sekitar 1% sampai 3% orang mengaku alergi terhadap pemakaian sefalosporin, alergi laktam yang dilaporkan pasien atau tidak dapat dikategorikan menjadi pantangan untuk memakai pengobatan sefalosporin.



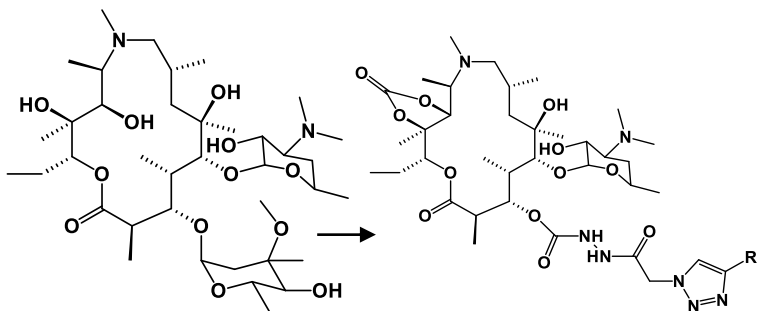
**Gambar 3.3.** Struktur senyawa antibiotika golongan beta lactamase dengan gugus yang dapat disintesa (R1) untuk mengurangi efek allergen terhadap terapi, (R2) untuk peningkatan respon imun (Chaudhry, Veve and Wagner, 2019).

Jika dilihat pada rantai samping R1 dimana merupakan gugus yang paling bertanggung jawab atas berbagai risiko yang terkait dengan setiap generasi sefalosporin dan dapat menginduksi respons alergi. Akibatnya, jika rantai samping dapat disintesis secara hipotesa dapat menurunkan atau menghilangkan efek alergi yang muncul. Alergi terhadap sefalosporin dalam satu generasi mungkin tidak akan memunculkan hasil reaktivitas silang terhadap sefalosporin lain pada generasi yang sama atau lainnya. Hal tersebut tidak hanya dilihat dari kelompok sefalosporin sendiri saja tetapi

juga pada setiap turunan antibiotika beta laktamase (Chaudhry, Veve and Wagner, 2019).

### **3.2.2 Golongan Makrolida**

Mayoritas senyawa antibiotik yang digunakan saat ini berasal dari senyawa organik yang disintesa oleh bakteri atau jamur untuk melindungi diri dari bakteri yang bersifat pathogen terhadap diri mereka sendiri, dan diisolasi. Resistensi bakteri terhadap sebagian besar obat-obatan ini telah berkembang karena seleksi alam, dan sekarang masuk baik dalam pengobatan komunitas maupun manajemen terapi nosokomial. Karena keamanan yang baik dalam bioavailabilitas oral, dan spektrum efektivitas terhadap organisme bakteri gram-positif seperti *Streptococcus pneumoniae*, penyebab paling umum penyakit pneumonia bakteri, makrolida menjadi salah satu antibiotik yang paling sering direkomendasikan, terutama untuk infeksi paru-paru oleh bakteri. Golongan makrolida dengan spektrum luas memiliki potensi untuk menjadi pilihan terapi yang berguna seiring dengan peningkatan kasus resistensi terhadap obat saat ini dan tidak adanya solusi oral yang aman untuk mengobati infeksi dari bakteri gram-negatif. Bakteri gram-positif dan gram-negatif memiliki target yang sama dituju oleh antibiotik golongan makrolida, ribosom bakteri, tetapi makrolida konvensional tidak memiliki karakteristik fisikokimia yang diperlukan untuk melewati membran luar bakteri gram-negatif jika bersifat cenderung polar dan sangat rentan terhadap penghabisan katalis oleh proses enzimatis (Myers and Clark, 2021).



**Gambar 3.4.** Sintesa kelompok makrolida gambar sebelah kiri dilakukan proses substitusi dengan gugus arakil moety (Qin *et al.*, 2021).

Potensi sintesa senyawa kelompok makrolida dapat dilihat pada Gambar 3.4, pada struktur azitromisin dengan melakukan perombakan pada rantai sisi dekstrose yang diputus dengan menggunakan proses hidrolisis, akan meningkatkan kemampuan azithromisin untuk menembus dan mengganggu kinerja ribosom bakteri. Substitusi pada gugus R- dengan menggunakan fenilasetilen dalam pelarut toluene dan tembaga (II) iodida sebagai katalis, pada suhu 90° C, dapat memberikan potensi yang besar dalam menghambat pertumbuhan bakteri, terutama pada *Methiciline Resistance Staphylococcus Aureus* (MRSA) dengan daya hambat minimum sebesar 8 µg/ml (Qin *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2022).

### 3.2.3 Golongan Floroquinolon

Senyawa antibiotika kuinolon pertama kali ditemukan pada tahun 1960 diisolasi melalui senyawa komersil klorokuin. Sintesa dari klorokuin didapat dari *lead compound* berupa asam naliksidat, dengan uji klinis yang pertama digunakan untuk mengobati gangguan oleh infeksi mikroorganisme dalam saluran kemih. Meskipun memiliki mekanisme aksi yang serupa, derivat dari asam naliksidat hingga masuk kedalam kelompok florokuinolon sangat berbeda dalam daya hambat aktivitas antibakteri, farmakokinetik,

dan pada tingkat profil keamanan. Zat-zat ini dapat dikategorikan cukup kuat terhadap banyak isolate bakteri aerob gram positif dan gram negative, tetapi akan sangat kurang kemampuan bila digunakan untuk mengatasi bakteri anaerob (Just, 1993; Ronald and Low, 2012).

Dalam menangani resistensi dari *Micobacterium tuberculosis*, akibat dari konsumsi terapi dengan paket Rifampisin, Isoniazid, Etambutol dan Pyrazinamid telah menjadi tidak efisien, dari penelitian terkini telah diteliti untuk meningkatkan kemampuan terapi dengan menggunakan florokuinolon derivate. Sintesis tersebut dengan cara melakukan kelasi logam dari 8-hidroksiklorokuin dengan 7-piperazin yang merupakan senyawa moeti dari florokuinolon diikat bersamaan dengan jembatan metilen dan lebih memiliki kemampuan antibakteri yang kuat dan berspektrum luas juga dapat melawan infeksi dari bakteri *Mycobacterium bovis* (Zhao *et al.*, 2005).

### 3.3 Anti-Malaria

Nyamuk betina dari spesies *Anopheles* yang terinfeksi parasit *Plasmodium falciparum* yang menyebabkan malaria menjadi perantara akan ditularkan manusia. Malaria terus menjadi penyebab kematian terbesar di seluruh dunia, meskipun hasil yang tidak diinginkan dapat dihindari dengan diagnosis dini dan pengobatan yang cepat. Meski malaria dikategorikan penyakit pendatang pada wilayah benua eropa dan amerika, tetapi menjadi penyakit endemic di benua Afrika dan beberapa negara Asia. Siklus hidup parasite *Plasmodium* terbagi menjadi dua tahapan baik dalam perantara nyamuk (fase seksual) maupun manusia (fase aseksual). Diperkirakan bahwa epidemi malaria telah ada sejak awal peradaban umat manusia. Ini adalah penyakit paling umum yang telah menyebabkan banyak korban jiwa dan bahkan diduga menyebabkan banyak kerugian militer dan keruntuhan beberapa negara (Talapko *et al.*, 2019).

Ada beberapa metode untuk menciptakan obat anti-malaria yang inovatif, beberapa di antaranya berasal dari isolasi metabolit sekunder makhluk hidup yang disintesa dengan kelasi terhadap unsur logam. Untuk membuat nanopartikel logam, tiga bahan dasar harus digabungkan sebagai berikut sumber logam (seringkali logam mulia seperti perak, emas, paladium, dan garam titanium), zat pereduksi, dan zat penutup. Untuk membuat nanopartikel logam menggunakan berbagai teknik kimia dan fisika. Namun dalam menerapkan teknik tersebut terdapat banyak kendala karena sulit juga mahal, memakan waktu, dan membutuhkan penggunaan bahan kimia yang secara umum dapat bersifat racun bagi lingkungan. Untuk mengatasi masalah ini, teknik sintesis nanopartikel baru yang dikenal sebagai "*Green synthesis*". Dengan menggunakan kemampuan pengurangan dan pembatasan biomolekul yang terjadi secara alami dari makhluk hidup seperti tanaman dan mikroorganisme, sintesis tersebut dapat dengan mudah diikat dengan logam dengan energi dan biaya yang lebih rendah. Prosedur yang mudah, ekonomis, dan bermanfaat bagi lingkungan karena berkurang kadar racun sehingga mudah didegradasi (Barabadi *et al.*, 2019; Kojom Foko *et al.*, 2019).

### **3.4 Fungsida**

Prevalensi infeksi jamur tampaknya meningkat secara global. Meskipun ada banyak penyebab peningkatan ini, perubahan drastis imunitas dari inang, seperti transplantasi organ pada sel induk hematopoietik, dan penggunaan senyawa yang menyebabkan perubahan baik dalam imunomodulator dan immunosupresan, seperti bahan aktif yang bersifat antagonis terhadap *Tumor Necrosis Factor* (TNF) untuk mengobati sejumlah penyakit radang kronis, sehingga menjadi salah satu faktor risiko utama untuk infeksi jamur invasif. Terdapat beberapa peningkatan variasi jamur yang menyebabkan infeksi. Diantar hal tersebut seperti peningkatan penyakit jamur yang bersifat endemik

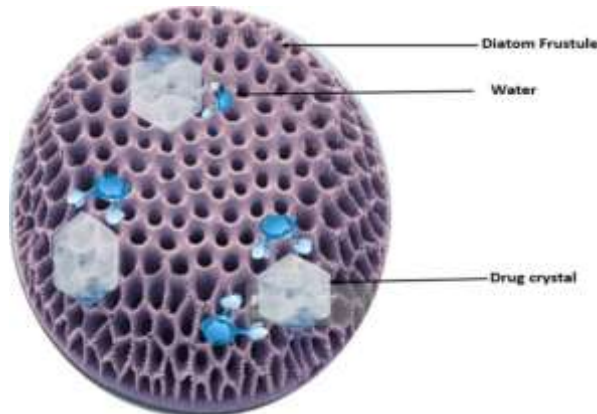
disebabkan oleh *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* dan *Coccidioides immitis*. Demikian pula, penyakit terkait higienitas kesehatan tubuh seperti *Candidiasis* dan infeksi fungi yang didapat dari lingkungan sekitar termasuk *Aspergillosis*, *Fusariosis* dan *Mucormycosis* (Lockhart and Guarner, 2019).

Pilihan dalam pengobatan infeksi jamur yang bersifat invasif cukup terbatas sampai perkembangan senyawa antijamur golongan azole ditemukan. Antijamur pertama yang dapat digunakan adalah griseofulvin, tetapi karena rentang aktivitasnya yang sempit, sehingga hanya dapat digunakan untuk mengobati dermatofit. Di sisi lain, flusitosin memiliki aksi terhadap beberapa spesies ragi secara signifikan, namun monoterapi flusitosin memiliki kekurangan yaitu dibatasi oleh hal yang dapat meningkatkan resistensi fungi selama pengobatan. Penggunaan terapi untuk mengatasi infeksi fungi yang bersifat superfisial dengan golongan imidazol generasi lebih lama (ketoconazole, miconazole, dan clotrimazole) paling sering digunakan. Sebagai tambahan, berbagai kegunaan untuk menangkal resistensi fungi maka golongan triazol (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, dan posakonazol) disintesa, selain mengurangi potensi infeksi juga dapat digunakan untuk mencari kemudahan dalam pemberian (Allen *et al.*, 2015).

### **3.4.1 Terapi Griseofulvin**

Meski kegunaan terapi griseofulvin sebagai anti-fungi secara berangsur semakin ditinggalkan tetapi potensi dari sebagai khasiat obat masih tetap ada. Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), gliseofulvin, obat dengan kelarutan air yang buruk dan permeabilitas tinggi, dikategorikan sebagai obat BCS kelas II. Karena kapasitasnya untuk merusak pembentukan hifa jamur saat proses mitosis dan berfungsi untuk menghambat pertumbuhan tersebut. Griseofulvin saat banyak ini menarik minat di bidang biomedis. Penggunaan terapeutik obat umumnya dibatasi oleh kelarutan airnya yang buruk. Maka dalam pengembangan

senyawa obat terkini griseofulvin adalah dengan cara pembentukan nano-partikel (Kumar, 2019).

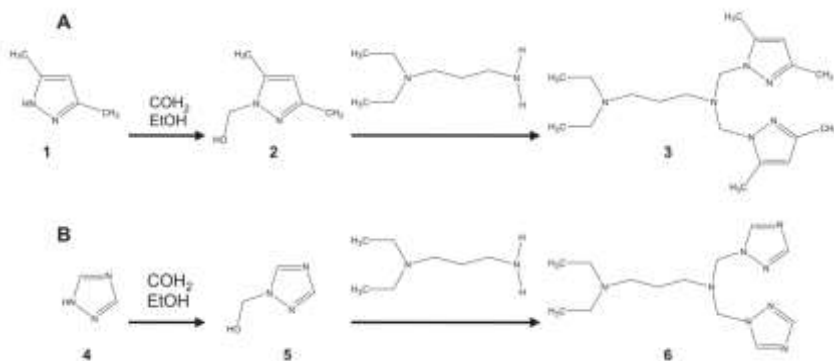


**Gambar 3.5.** Penjerapan nano-partikel dari griseofulvin dengan menggunakan polimer komposit Hidroksil-Propil Metil Selulosa (Thakkar *et al.*, 2020).

### 3.4.2 Terapi golongan Azole

Secara umum diketahui bahwa senyawa derivate azole memiliki khasiat in-vitro terhadap dermatofit, ragi, dan jamur filamen. Namun penggunaan pada beberapa turuna senyawa azole telah dibatasi untuk pengobatan topikal infeksi dermatofitik dan infeksi candida superfisial, termasuk sariawan dan kandidiasis vagina karena efek samping yang tidak dapat diterima setelah pemberian oral dan nilai farmakokinetik yang tidak dapat diprediksi sebagai akibat dari induksi enzim mikrosomal hati. Dalam mengatasi perihal tersebut dibuat turunan yang lebih aman penggunaan bagi tubuh maka sintesa lebih lanjut lebih bertuju pada pengembangan senyawa triazol dan pirazol. Kedua senyawa tersebut disintesa dengan menggunakan bantuan biologis, dimana hasil uji terhadap calon hifa jamur yang bersifat invasif dapat

dihentikan proliferasi tersebut (Zonios and Bennett, 2008; Allen *et al.*, 2015).



**Gambar 3.6.** Sintesa senyawa gabungan dari pirazol dan triazol menjadi ligan triendental (Bendaha *et al.*, 2011).

Jika dilihat dari hasil kinerja senyawa tersebut maka dapat disimpulkan bahwa kemampuan dari kombinasi senyawa berikut dapat berpotensi dalam menghambat pembelahan sel, penemuan lebih lanjut dibuktikan dari adanya kerusakan DNA yang tergambar dan hal tersebut tidak dijumpai pada derivate azol yang lain (Bendaha *et al.*, 2011).

### 3.5 Sulfonamida

Sulfonamida yang sekarang umumnya dianggap relatif hambar dan kurang efektif tidak dapat dihindari sebagai akibat dari keberhasilan klinis antibiotik yang spektakuler. Golongan tersebut banyak digunakan dalam mengatasi infeksi dan dipuji sebagai penemuan terapeutik terbesar sepanjang masa hanya sekitar dari tiga puluh tahun yang lalu. Tetapi bukan berarti dalam penggunaan terapi dari sulfonamid tidak terbatas hanya pada pengobatan untuk melawan infeksi saja. Penelitiain terkini telah melakukan pengembangan sulfonamid sebagai agen terapi untuk melawan

pertumbuhan kanker (Hawking, Lawrence and Stewart, 1950; Owa and Nagasu, 2000).

Dalam membentuk senyawa sulfonamida untuk pengembangan potensi sebagai anti kanker melalui dua cara yaitu dengan pengikatan terhadap mineral (terutama Zinc) dan dengan menggunakan sintesa sulfonamid yang berbasis kuinolon. Dua hal tersebut telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan kanker terutama pada kanker payudara, kolon dan pembentukan limfoma. Tetapi dalam penerapan metoda sintesa tersebut hanya menitikberatkan pada kelemahan dalam kelompok sulfonamida generasi pertama dan kedua, diakibatkan kekurangan struktur isomer yang tepat dan selektif bagi senyawa tersebut untuk berikatan dengan tapak kerja yang diinginkan. Maka untuk memperbaiki kemampuan terapi dari sulfonamid generasi tersebut dikembangkan sediaan *pro-drug* dari sulfonamid yang dikombinasi dengan kumarin menjadi sulfokumarin (Shaldam *et al.*, 2021; Giovannuzzi *et al.*, 2022).

## DAFTAR PUSTAKA

- Allen, D. *et al.* 2015. 'Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management', *Expert review of anti-infective therapy*, 13(6), pp. 787–798.
- Barabadi, H. *et al.* 2019. 'Nanobiotechnology as an emerging approach to combat malaria: a systematic review', *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 18, pp. 221–233.
- Bendaha, H. *et al.* 2011. 'New azole antifungal agents with novel modes of action: synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazole', *European journal of medicinal chemistry*, 46(9), pp. 4117–4124.
- Bradley, J.S. *et al.* 2007. 'Anti-infective research and development—problems, challenges, and solutions', *The Lancet infectious diseases*, 7(1), pp. 68–78.
- Chaudhry, S.B., Veve, M.P. and Wagner, J.L. 2019. 'Cephalosporins: a focus on side chains and  $\beta$ -lactam cross-reactivity', *Pharmacy*, 7(3), p. 103.
- Clermont, O. *et al.* 2019. 'Characterization and rapid identification of phylogroup G in *Escherichia coli*, a lineage with high virulence and antibiotic resistance potential', *Environmental microbiology*, 21(8), pp. 3107–3117.
- Finberg, R.W. and Guharoy, R. 2012. *Clinical use of anti-infective agents*. Springer.
- Giovannuzzi, S. *et al.* 2022. 'Aromatic sulfonamides including a sulfonic acid tail: new membrane impermeant carbonic anhydrase inhibitors for targeting selectively the cancer-associated isoforms', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), p. 461.
- Hawking, F., Lawrence, J. and Stewart, M.D. 1950. 'The Sulphonamides.', *The Sulphonamides*. [Preprint].

- Howard, B.H. and Raistrick, H. 1954. 'Studies in the biochemistry of micro-organisms. 91. The colouring matters of *Penicillium islandicum* Sopp. Part 3. Skyrin and flavoskyrin', *Biochemical Journal*, 56(1), p. 56.
- Just, P.M. 1993. 'Overview of the fluoroquinolone antibiotics', *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 13(2P2), pp. 4S-17S.
- Kojom Foko, L.P. *et al.* 2019. 'A systematic review on anti-malarial drug discovery and antiplasmodial potential of green synthesis mediated metal nanoparticles: overview, challenges and future perspectives', *Malaria Journal*, 18, pp. 1–14.
- Kumar, R. 2019. 'Nanotechnology based approaches to enhance aqueous solubility and bioavailability of griseofulvin: a literature survey', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, p. 101221.
- Lima, L.M. *et al.* 2020. 'β-lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective', *European journal of medicinal chemistry*, 208, p. 112829.
- Liu, X.-P. *et al.* 2022. 'Design and synthesis of novel macrolones bridged with linkers from 11, 12-positions of macrolides', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 68, p. 128761.
- Lockhart, S.R. and Guarner, J. 2019. 'Emerging and reemerging fungal infections', in *Seminars in diagnostic pathology*. Elsevier, pp. 177–181.
- Maier, R.M. and Pepper, I.L. 2015. 'Bacterial growth', in *Environmental microbiology*. Elsevier, pp. 37–56.
- Mitscher, L.A. *et al.* 1987. 'A modern look at folkloric use of anti-infective agents', *Journal of natural products*, 50(6), pp. 1025–1040.
- Mohr, K.I. 2016. 'History of antibiotics research', *How to Overcome the Antibiotic Crisis: Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives*, pp. 237–272.

- Myers, A.G. and Clark, R.B. 2021. 'Discovery of macrolide antibiotics effective against multi-drug resistant gram-negative pathogens', *Accounts of Chemical Research*, 54(7), pp. 1635–1645.
- Owa, T. and Nagasu, T. 2000. 'Novel sulphonamide derivatives for the treatment of cancer', *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 10(11), pp. 1725–1740.
- Qin, Y. *et al.* 2021. 'Design, synthesis and antibacterial evaluation of novel 3-O-substituted 15-membered azalides possessing 1, 2, 3-triazole side chains', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 49, p. 128330.
- Ronald, A.R. and Low, D. 2012. *Fluoroquinolone antibiotics*. Birkhäuser.
- Shaldam, M. *et al.* 2021. 'Development of novel quinoline-based sulfonamides as selective cancer-associated carbonic anhydrase isoform IX inhibitors', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), p. 11119.
- Talapko, J. *et al.* 2019. 'Malaria: the past and the present', *Microorganisms*, 7(6), p. 179.
- Thakkar, M. *et al.* 2020. 'Antisolvent precipitative immobilization of micro and nanostructured griseofulvin on laboratory cultured diatom frustules for enhanced aqueous dissolution', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 196, p. 111308.
- Waxman, D.J. and Strominger, J.L. 1983. 'Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics', *Annual review of biochemistry*, 52(1), pp. 825–869.
- Zapun, A., Contreras-Martel, C. and Vernet, T. 2008. 'Penicillin-binding proteins and  $\beta$ -lactam resistance', *FEMS microbiology reviews*, 32(2), pp. 361–385.
- Zhao, Y.-L. *et al.* 2005. 'Synthesis and antimycobacterial evaluation of certain fluoroquinolone derivatives', *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(12), pp. 3921–3926.

Zonios, D.I. and Bennett, J.E. 2008. 'Update on azole antifungals', in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Published by Thieme Medical Publishers, pp. 198–210.



# **BAB 4**

## **HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS (HSA) AGONIS RESEPTOR ADRENERGIK TIPE $\alpha_1$ (SEBAGAI DEKONGESTAN NASAL) DAN HSA ANTIVIRUS INFLUENZA TIPE A DAN B**

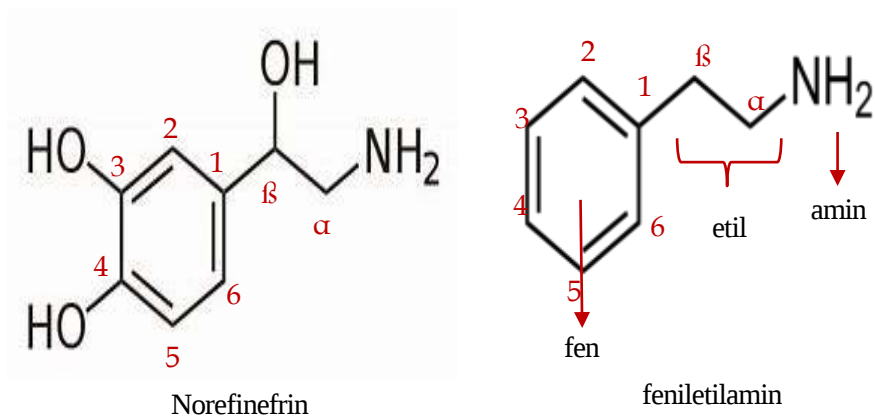
*Oleh Nurul muhlisa*

### **4.1 Hubungan Struktur Aktivitas Agonis Reseptor Adrenergik Tipe $\alpha_1$ Sebagai Dekongestan Nasal**

#### **4.1.1 Pendahuluan**

Senyawa adrenomimetik (agonis reseptor adrenergik) dapat digunakan sebagai dekongestan hidung dan mata. Senyawa adrenomimetik tertentu dapat merangsang reseptor  $\alpha$  pada otot polos vaskular, menyebabkan vasokonstriksi arteriola pada mukosa hidung dan mengurangi aliran darah pada daerah yang bengkak. Oleh karena itu, senyawa adrenomimetik dapat digunakan sebagai dekongestan hidung.

Contoh: Efedrin HCl, Epinefrin, Nafazolin HCl, Oksimetazolin HCl, Fenilefrin HCl, Fenilpropanolamin HCl, Tetrahidrozolin HCl, Tuaminoheptan sulfat, dan Xilometazolin HCl.



#### 4.1.2 Hubungan Struktur Aktivitas Agonis Adrenergik $\alpha_1$

##### 1. Memiliki struktur induk berupa feniletilamin.

Struktur dasar obat-obat yang bekerja sebagai obat agonis adrenergik pada umumnya berupa  $\beta$ -feniletilamin. Struktur dasar ini memiliki kemiripan dengan struktur senyawa norepinefrin. Sejalan ini, aktifitas agonis adrenergik terbaik terjadi ketika cincin aromatik dan gugus amin dihubungkan oleh dua atom karbon (etil).<sup>(7)</sup> Serta sistem cincin aromatik yang mempunyai 6 atom, atom N pada rantai samping etilamin yang bermuatan positif pada pH fisiologis dan atom C- $\beta$  pada konfigurasi R mutlak [1].

##### 2. Gugus hidroksi fenolat

Jika pada cincin aromatis hanya terdapat 3-OH atau 3-sulfonamida maka aktivitasnya akan tereduksi pada situs  $\alpha_1$  dan hampir tereliminasi pada situs  $\beta$ . Hal ini menyebabkan obat menjadi selektif pada situs  $\alpha_1$  [2]. Selain itu, inti katekol tidak tersubstitusi atau tersubstitusi dengan substituen yang tidak besar, seperti gugus metil meningkatkan afinitas pada reseptor  $\alpha$  [1].

### 3. Gugus Amina

Gugus amin tidak tersubtitusi atau tersubtitusi dengan substituen yang tidak besar, seperti gugus metil meningkatkan afinitas pada reseptor  $\alpha$  [1].

#### 4.1.3 Senyawa Agonis Adrenergik Reseptor $\alpha_1$

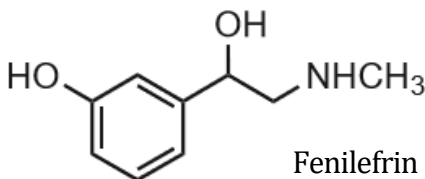
##### 1. Golongan Feniletanolamin

###### a. Fenilefrin

Fenilefrin adalah senyawa agonis langsung yang selektif terhadap reseptor  $\alpha_1$  dan memiliki sifat simulasi jantung yang minimal. Obat ini merupakan vasokonstriktor yang poten, namun kurang poten dibandingkan epinefrin dan norepinefrin.

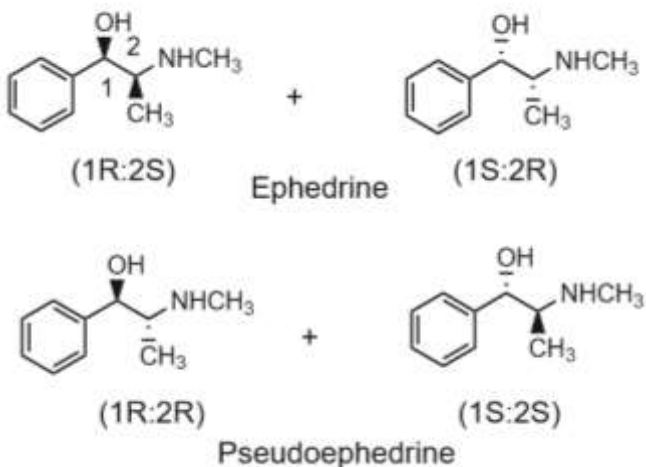
Obat ini dimetabolisme oleh MAO namun karena fenilefrin tidak memiliki inti katekol maka tidak dimetabolisme oleh COMT, sehingga durasi aksinya akan lebih lama dibandingkan epinefrin yaitu dua kali lebih panjang dibanding epinefrin. Efek rangsangan obat pada sistem saraf pusat juga kecil.

Adanya aktivitas agonis  $\alpha_1$  nya membuat fenilefrin memiliki aktivitas sebagai vasokonstriktor sehingga dapat mengurangi bengkak dan berfungsi sebagai dekongestan (mengurangi kongesti hidung/hidung tersumbat). Bioavailabilitas oralnya kurang dari 10% karena sifatnya yang hidrofilik dan adanya glukonidasi intestinal [1,2,3]



b. (-)-Efedrin dan (+)-Pseudoefedrin

Efedrin dan pseudoefedrin tidak memiliki gugus hidroksi pada cincin aromatisnya. Ketika cincin fenil kehilangan substituen hidroksi dan berganti dengan atom H, maka kedua senyawa feniletanolamin ini akan memiliki aktivitas agonis langsung dan tidak langsung. Aktivitas agonis langsung adalah stimulasi langsung pada reseptor adrenergik oleh obatnya sendiri. Sedangkan agonis tidak langsung bekerja dengan cara mendorong pelepasan nor-efinefrin dari penyimpanan serta menghambat pengambilan kembali norepinefrin menghasilkan stimulasi yang tidak selektif pada adrenoreseptor. Karena norepinefrin menstimulasi baik reseptor  $\alpha$  maupun reseptor  $\beta$ , maka aktivitas senyawa agonis tidak langsung tidak dapat bekerja selektif. Stereokimia berbagai substituen pada kedua senyawa ini memiliki peran penting pada penentuan tingkat aktivitas langsung atau tidak langsung senyawa – senyawa tersebut.

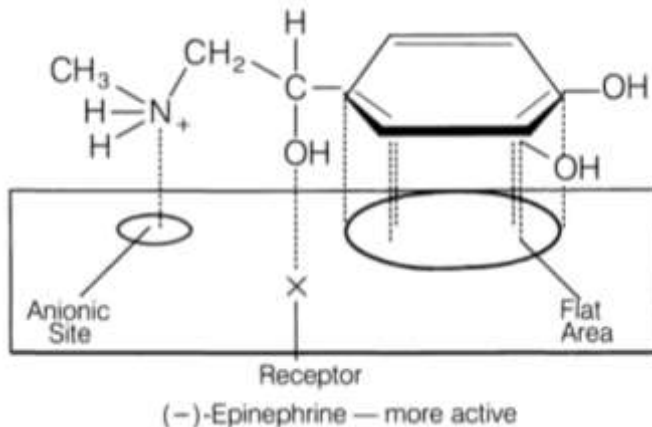


Misalnya, Efedrin dan pseudoefedrin memiliki pola substitusi yang sama, tetapi substitusi pada C1 dan C2 memungkinkan terbentuknya 4 stereoisomer. Rasemat efedrin adalah campuran antara enantiomer 1R,2S dan 1S,2R disebut juga rasemat *eritro* sedangkan campuran enantiomer 1R,2S dan 1S,2S adalah rasemat *treo* yang dikenal sebagai pseudoefedrin.

Enantiomer (-)-efedrin atau enantiomer 1R,2S merupakan enantiomer alami yang memiliki campuran aktivitas langsung dan aktivitas tak langsung pada kedua reseptor  $\alpha$  dan  $\beta$  dan merupakan amin paling aktif diantara keempat isomer tersebut (lihat tabel di bawah). Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa isomer ini mempunyai konfigurasi R yang tepat pada atom karbon yang mengikat gugus hidroksil dan konfigurasi (S) yang diinginkan pada karbon yang mengikat gugus metil untuk memperoleh kerja langsung yang optimal pada reseptor adrenergic [2,3] Sedangkan enantiomer 1S,2R menunjukkan aktivitas tidak langsung [2]. Karena sifat vasokonstriksinya, efedrin digunakan untuk dekongestan nasal [1]. Enantiomer 1S,2S pseudoefedrin menunjukkan tidak ada aktivitas langsung tapi sebagian besar memiliki aktivitas tidak langsung.

| Isomer                           | Aktivitas relatif |
|----------------------------------|-------------------|
| D-(-)-Efedrin / 1R,2S            | 36                |
| DL-(-,+)-Efedrin / 1R,2S & 1S,2R | 26                |
| L-(+)-Efedrin / 1S,2R            | 11                |
| L-(+)-Pseudoefedrin / 1S,2S      | 7                 |
| DL-(-,+)-Efedrin / 1R,2S & 1S,2R | 4                 |
| D-(-)-Pseudoefedrin / 1R,2R      | 2                 |

Aktivitas farmakologi **(-)-Efedrin** mirip dengan epinefrin. Obat ini bekerja pada kedua reseptor, baik reseptor  $\alpha$  maupun reseptor  $\beta$ . Walaupun kurang poten dibandingkan epinefrin, kerja penekan dan vasokonstriksi lokal efedrin memiliki durasi yang lebih panjang karena kedua senyawa ini tidak dimetabolisme oleh MAO dan COMT sehingga efektif jika diberikan secara oral. Ketiadaan substituen fenolik untuk ikatan hidrogen, efedrin menjadi kurang polar dibanding senyawa adrenergik lain sehingga senyawa ini lebih dapat menyebrangi sawar darah otak dibanding kelompok senyawa yang memiliki inti katekol. Hal ini menyebabkan Efedrin dapat menstimulasi SSP yang lebih kuat dibanding epinefrin dan menghasilkan efek samping yang berkaitan dengan SSP. Sediaan oral tersedia dalam bentuk garamnya [2]. Gambar di atas adalah model pengikatan (-) efedrin pada situs reseptor [3].



Sedangkan **(+)-Pseudoefedrin**, selain memiliki aktivitas agonis tidak langsung, efek samping SSP Pseudoefedrin lebih rendah dibanding efedrin [2].

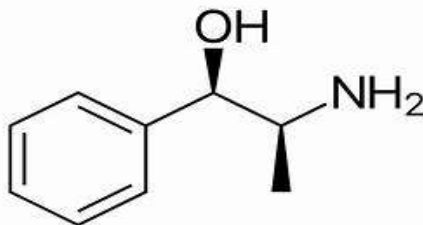
## 2. Golongan fenilpropanolamin

### a. (+)-Fenilpropanolamin

Strukturnya berhubungan dengan efedrin, merupakan agonis adrenergik amin yang mempunyai aktivitas vasopresor sedikit lebih besar dibanding efedrin.

Ketiadaan gugus metil pada bagian ujung amina membuat fenilpropanolamin tidak memiliki aktivitas agonis pada reseptor  $\beta_2$  sebagaimana pada efedrin. Fenilpropanolamin agak kurang lipofilik sehingga tidak dapat melewati sawar darah otak dan mempengaruhi SSP sebagaimana efedrin. Sehingga, efek rangsangan sistem saraf pusat dan toksisitas yang lebih rendah dibanding efedrin sehingga dapat digunakan secara luas sebagai dekongestan hidung.

Fenilpropanolamin mirip dengan efedrin yaitu, terdiri dari enantiomer *eritro* dengan aktivitas campuran agonis langsung dan tidak langsung.



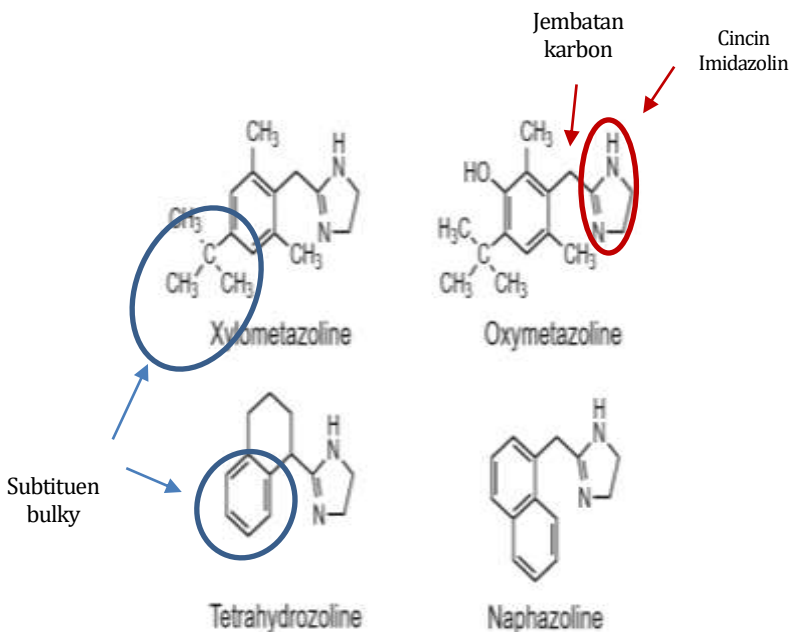
Fenilpropanolamin

## 3. Golongan 2-arilimidazolin

Selain derivat feniletanolamin, derivat imidazolin juga memiliki aktivitas agonis selektif  $\alpha_1$  dan derivat ini disebut juga

sebagai vasokonstriktor/vasopressor. Turunan golongan ini memiliki satu jembatan karbon pada atom C2 cincin imidazolin (pKa: 10-11) dan substituen fenil. Oleh karena itu, struktur dasar feniletilamin masih terdapat dalam derivat imidazolin ini [2].

Pensubstitusian lipofilik pada posisi orto cincin fenil dengan gugus metil diperlukan untuk aktivitas agonis reseptor  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$ . Dan substitusi gugus lipofilik yang besar/*bulky* pada posisi meta dan para menyediakan selektivitas terhadap reseptor  $\alpha_1$  dan mengurangi aktivitasnya pada reseptor  $\alpha_2$  [2]. Zat-zat turunan imidazolin ini sukar masuk ke dalam SSP karena senyawa ini bersifat sangat ionik sehingga berada dalam bentuk terionisasi pada pH fisiologis. Hal ini disebabkan karena cincin imidazolin yang sangat basa [3].

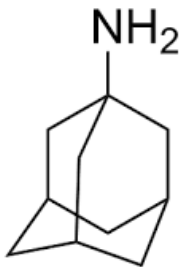


Secara luas hanya digunakan dalam bentuk sediaan drops hidung dan mata. Secara sistemik, senyawa-senyawa ini adalah vasokonstriktor kuat [2]. Durasi kerja obat-obat ini kurang lebih 4-6 jam [1]. Turunan senyawa imidazolin terdiri dari: xylometazolin, Oxymetazolin, Tetrahydrozolin dan Naphazolin.

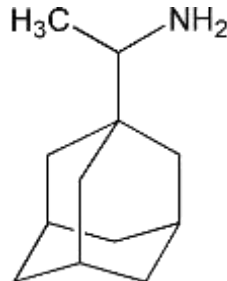
## 4.2 Hubungan Struktur Aktivitas Antivirus Influenza Tipe A Dan B [3]

### 1. Inhibitor M2

Amantadin dan rimantadin merupakan senyawa-senyawa amin trisiklik yang berstruktur kurungan yang tidak lazim, yaitu berstruktur sebagai berikut :



Amantadin



Rimantadin

Kedua senyawa ini secara spesifik akan menghambat replikasi virus influenza tipe A pada konsentrasi yang rendah. Rimantadin umumnya 4-10 kali lebih aktif daripada amantadine dengan efek samping pada system saraf pusat yang lebih rendah. Tempat kerja biokimia yang utama adalah protein M2 virus influenza tipe A, yang merupakan protein membrane integral yang berfungsi sebagai saluran ion. Saluran M2 merupakan sistem tranpor proton.

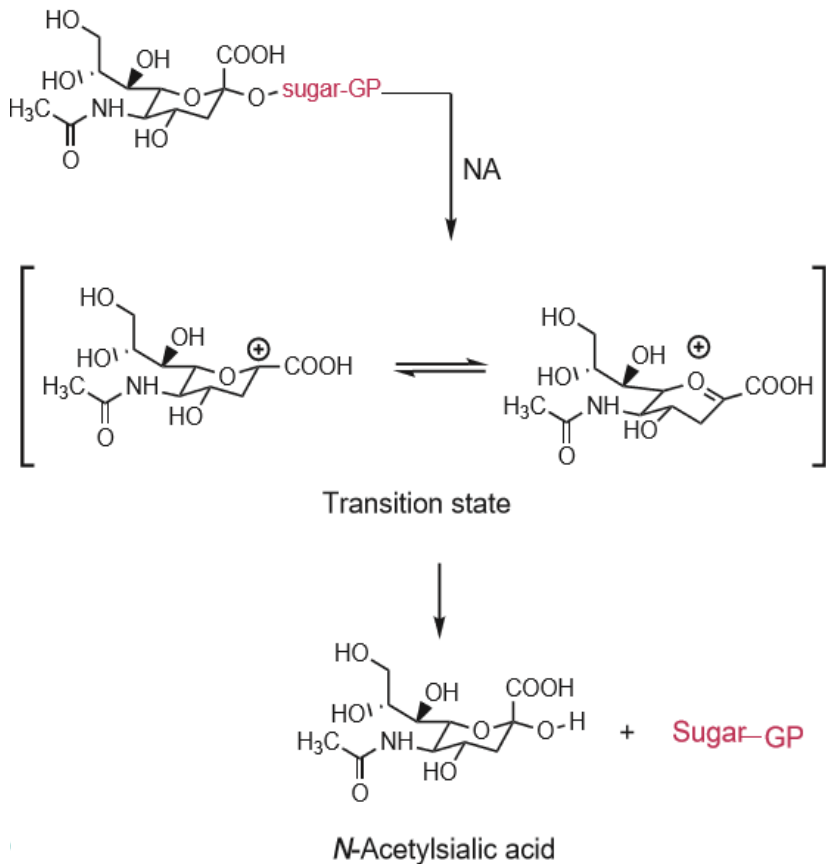
Absorpsi amantadine dalam saluran cerna cukup baik (kurang lebih 98 %), dosis oral pencegahan influenza A: 100 mg 2 dd.

## **2. Neuroamidase Inhibitor**

Neuroamidase adalah enzim yang ditemukan pada virus influenza A dan B yang terlibat dalam pemutusan ikatan glikosidik antara residu asam sialat terminal dan gula pada hemaglutinin. Pemutusan ikatan ini memfasilitasi penyebaran virus melalui peningkatan absorpsi ke reseptor di permukaan sel dan kemudian meningkatkan level infeksi virus. Neuroamidase juga berperan mencegah inaktivasi virus oleh mukus pada saluran pernafasan.

Penemuan mengenai peran enzim ini kemudian mengarahkan pengembangan obat-obat penghambat neuroamidase untuk mencegah penyebaran virus pada pengobatan influenza A dan B.

Hasil kristallografi menunjukkan bahwa enzim neuroamidase virus berbeda satu sama lain. Namun situs pengikatan asam sialat memiliki kemiripan antar virus influenza A dan virus influenza B.



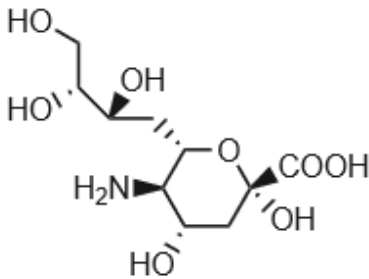
Pada awalnya, dikembangkan senyawa penghambat fase transisi yaitu berupa senyawa yang mirip dengan senyawa pada fase transisi (*transition state*) asam sialat berupa derivat karbosiklik asam sialat yaitu senyawa DANA (2-deoksi-2,3-dehidro-*N*-asetilneuronaminat). Senyawa DANA ini aktif sebagai inhibitor neuroamidase namun aktivitasnya kurang spesifik untuk neuroamidase virus.

Kemudian, dengan adanya penemuan struktur neuroamidase dan pengukuran situs pengikatan asam sialat kemudian mengantarkan pada penemuan zanamivir dan oseltamivir.

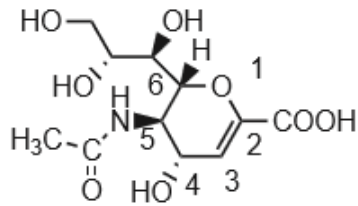
a. Zanamivir

Hasil studi kristalografi menunjukkan bahwa ikatan DANA pada enzim neuroamidase dapat menjelaskan mengenai porsi situs reseptor neuroamidase yang mengikat asam sialat. Sehingga, substitusi 4 hidroksi dengan gugus amino atau gugus guanidin yang lebih besar seharusnya meningkatkan pengikatan inhibitor pada enzim neuroamidase. Hasil dari penggantian gugus ini menyebabkan terjadinya peningkatan kapasitas pengikatan yang signifikan pada turunan 4-amino dan 4-guanidino (zanamivir) terhadap enzim neuroamidase. Gugus karboksilat juga penting dalam pengikatan Zanamivir pada enzim neuroamidase.

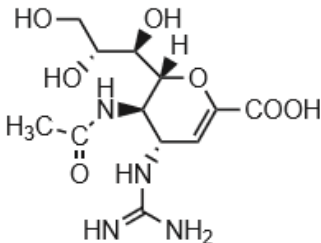
Zanamivir hanya aktif ketika diberikan melalui hidung, intraperitoneal, dan rute intravena namun tidak aktif ketika diberikan secara oral. Hal ini dikarenakan gugus guanidine pada Zanamivir bersifat basa kuat, jika dikonsumsi secara oral, akan menghasilkan struktur yang bermuatan positif sehingga tidak dapat diambil dari usus. Masalah ini kemudian mendorong penemuan senyawa inhibitor Neuroamidase yang dapat diberikan secara oral yaitu oseltamivir.



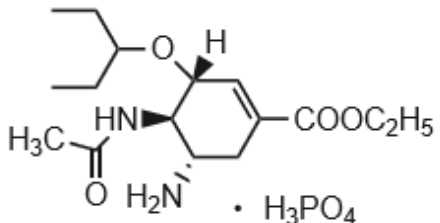
Asam sialat



DANA



Zanamivir



Osetalmivir

#### b. Osetalmivir

Berdasarkan kesuksesan penemuan Zanamivir, saintis kemudian ingin mengembangkan antivirus yang dapat diberikan secara oral.

Hasil eksperimen mengindikasikan bahwa rantai samping C-6 yang terhidroksilasi ternyata tidak penting dan dapat digantikan dengan gugus yang kurang polar berupa 3-pentiloksi. Substitusi ini menunjukkan pengikatan yang maksimum pada neuroamidase. Juga ditemukan bahwa cincin sikloheksen bekerja lebih baik dibandingkan cincin yang teroksigenasi pada Zanamivir [4]. Selanjutnya,

esterifikasi atom C-1 menyebabkan senyawa efektif jika diberikan secara oral. Sehingga Osetalmivir dapat diabsorpsi dengan baik pada saluran gastrointestinal

Osetalmivir merupakan *pro-drug*. Ketika senyawa memasuki saluran darah dan disirkulasikan melalui liver maka bagian ester akan terhidrolisis menghasilkan gugus karboksilat sehingga dapat berikatan dengan enzim neuroamidase pada virus influenza A dan B sebagaimana Zanamivir.



## DAFTAR PUSTAKA

- Siswandono dan Bambang S. *Kimia Medisinal Edisi 2*. Airlangga University Press: 2008 hal: 389-406
- Lemke, T.L., dkk. *Foye's Principles of Medical Chemistry Edisi 7*. Lippincott William & Wilkins: 2013 hal: 341-355
- Beale, J. M. dan John. H. B. *Wilson and Gisvold's textbook of Organic Medical and Pharmaceutical Chemistry Eleventh Edition*. Lippincott William & Wilkins: 2012. Hal: 587
- <https://home.cc.umanitoba.ca/~hultin/chem2220/Support/SoolStuff/Influenza/euroamidaseInhibitor2.htm> (diakses tanggal 29/9/2019 pukul 08:23 WITA)



# **BAB 5**

## **OBAT METABOLISME**

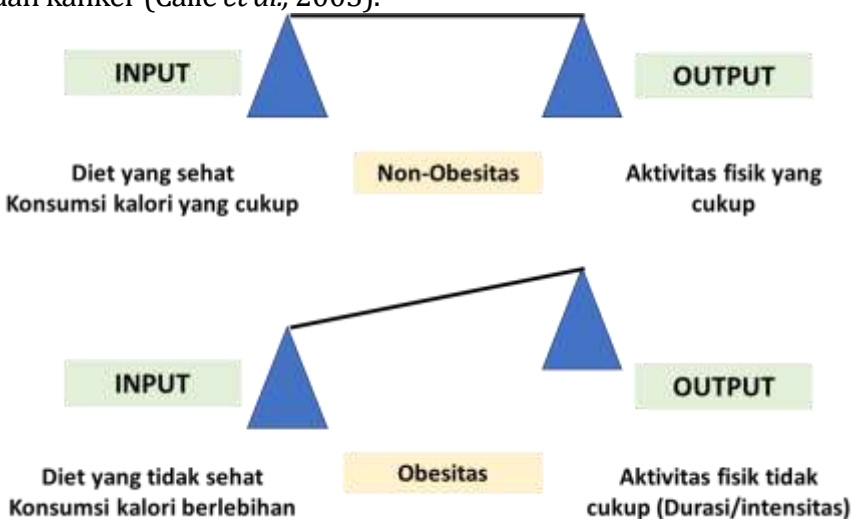
*Oleh Iksen*

### **5.1 Pendahuluan**

Dengan banyaknya kemajuan di dunia biomedis, perubahan besar sedang terjadi dalam pengetahuan kita terutama tentang aspek fisiologis dari hampir semua jaringan dan organ tubuh manusia. Salah satu topik diskusi yang paling umum adalah pertanyaan tentang metabolisme tubuh dan pengaruhnya terhadap perubahan fisik tubuh manusia terutama obesitas. Pada saat ini, tren obesitas meningkat pada tingkat yang belum pernah terjadi sebelumnya secara global, dan dampak keseluruhan dari obesitas pada berbagai sistem organ tubuh baru mulai disadari sepenuhnya (Hruby dan Hu, 2015). Karena segudang efek baik secara langsung maupun tidak langsung dari obesitas yang menyebabkan disfungsi beberapa jaringan dan organ, kemungkinan akan ada heterogenitas dalam penyajian efek obesitas pada populasi tertentu. Secara bersama-sama, kenyataan ini membuat semakin sulit untuk memahami interaksi kompleks antara efek obesitas pada berbagai organ, termasuk otak. Fokus dari tinjauan ini adalah untuk memberikan pandangan komprehensif tentang gangguan metabolisme yang terjadi pada obesitas serta bagaimana farmakoterapi yang ideal baik yang memberikan efek langsung dan tidak langsungnya pada sistem organ tubuh yang berbeda termasuk golongan = termasuk golongan =.

## 5.2 Pengaturan homeostatis metabolisme energi dan obesitas

Obesitas sering dianggap sebagai hasil dari konsumsi kalori yang berlebihan (asupan makanan) dan/atau pengeluaran kalori yang tidak cukup atau tidak memadai (aktivitas metabolisme dan fisik) (Gambar 5.1). Obesitas adalah penyakit tidak menular yang kompleks dan kronis yang menyerang lebih dari sepertiga populasi dunia (Hruby dan Hu, 2015). Telah terbukti bahwa obesitas pada usia paruh baya dapat mempersingkat harapan hidup hingga 4-7 tahun (Peeters et al., 2003). Masalah utama dengan obesitas adalah beragam komplikasi terkait kesehatan yang ditimbulkannya termasuk hipertensi, diabetes, peningkatan resiko kardiovaskular, dan kanker (Calle *et al.*, 2003).



**Gambar 5.1.** Skema yang menggambarkan bagaimana ketidakseimbangan antara input dan output mengarah pada obesitas sebagai hasil akhir.

Alat yang paling umum digunakan untuk mengukur obesitas saat ini adalah indeks massa tubuh (BMI), yang

didefinisikan sebagai berat badan seseorang dalam kilogram dibagi tinggi badannya dalam meter kuadrat. Menurut perhitungan, seseorang dengan BMI kurang dari 25 dianggap tidak obesitas atau “normal”, orang dengan BMI antara 25 dan 29,9 didefinisikan sebagai kelebihan berat badan, dan orang dengan BMI 30 atau lebih dianggap obesitas. BMI lebih dari 40,0 patut mendapat perhatian khusus karena mewakili obesitas yang tidak wajar (juga dikenal sebagai obesitas parah atau ekstrim) (Apovian, 2016). Indeks ini memberikan perkiraan lemak tubuh yang masuk akal, dan lebih akurat daripada pengukuran lipatan kulit. Namun, penggunaan BMI memiliki batasan tertentu, karena tidak membedakan antara massa kurus dan lemak, juga tidak menunjukkan apapun tentang distribusi lemak. Dalam hal ini, *computed tomography* atau *magnetic resonance imaging* adalah metode paling akurat untuk mengukur jumlah lemak *visceral* (Zang, Zhu, and Yu, 2022). Sayangnya, tes ini mahal dan membutuhkan peralatan canggih.

Lingkar pinggang, metode yang lebih mudah tetapi lebih dapat diandalkan untuk mengukur adipositas perut, telah menjadi alat yang semakin penting untuk mengklasifikasikan obesitas (Hu, 2007). Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa banyak faktor risiko terkait obesitas terutama bergantung pada distribusi lemak tubuh daripada kelebihan berat badan itu sendiri. Oleh karena itu, penting untuk mempertimbangkan bagaimana lemak tubuh didistribusikan pada seseorang, misalnya, antara lemak subkutan versus lemak *visceral* (atau intra-abdomen).

Obesitas ditandai dengan kelebihan jaringan adiposa. Keseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi diatur dengan ketat. Jaringan homeostatis mempertahankan simpanan energi melalui interaksi yang kompleks antara pusat pengaturan makan di sistem saraf pusat (SSP), khususnya di hipotalamus dan penyimpanan dan mobilisasi simpanan lemak yang diatur yang mempertahankan simpanan energi tubuh (Edholm, 1977).

Hipotalamus adalah pusat saraf utama yang mengendalikan asupan makanan. Daerah ini memiliki dua area utama yang memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis energi normal tubuh dengan mengendalikan pusat rasa lapar dan kenyang. Bagian *ventro-medial* (VMN) dimana merupakan bagian dari hipotalamus, dikenal sebagai 'pusat kenyang'. Stimulasi VMN menyebabkan supresi asupan makanan, sedangkan lesi VMN bilateral menginduksi hiperfagia (kondisi dimana sering merasakan lapar terus-menerus padahal sudah makan) dan obesitas (Rabin, 1972). Area hipotalamus lateral dikenal sebagai pusat lapar, dan stimulasinya dapat menginduksi rangkaian respons yang berlawanan. Berbagai neuropeptida (misalnya melanokortin, neuropeptida Y) dan neurotransmitter (misalnya serotonin, dopamin, dan noradrenalin) bersama dengan molekul insulin dan leptin berfungsi di hipotalamus dan dengan demikian mengoordinasikan respons perilaku, fisiologis, dan metabolik (Horio and Liberles, 2022). Elemen-elemen respons ini menjaga keseimbangan energi melalui jalur asupan dan pengeluaran. Selain sinyal adipositas jangka panjang ini, sinyal terkait makanan jangka pendek juga ditransmisikan ke SSP melalui saraf aferen atau peptida yang disekresikan oleh usus (misalnya cholecystokinin, ghrelin. Neuron di SSP juga secara langsung merasakan karbohidrat dan lemak.

### **5.3 Obesitas dan dampaknya bagi kesehatan**

Obesitas juga dikenal sebagai gangguan inflamasi tingkat rendah kronis yang menghasilkan faktor pemicu untuk banyak gangguan metabolisme dan inflamasi lainnya. Respon inflamasi terkait obesitas mencakup banyak komponen dari respon inflamasi klasik, yaitu peningkatan sekresi faktor inflamasi yang bersirkulasi, rekrutmen leukosit ke jaringan dan organ yang meradang, dan aktivasi leukosit ini. Namun, metaflamasi yang diamati pada obesitas memiliki ciri khas. Misalnya, diketahui bahwa peradangan

tingkat rendah kronis berakhir dengan mempengaruhi homeostasis metabolik dalam jangka panjang. Juga, dampak terhadap multi-organ yang diamati sebagai akibat dari hasil peradangan terkait obesitas menjadi unik (Lumeng dan Saltiel, 2011). Jaringan adiposa, yang terutama dianggap sebagai depot penyimpanan trigliserida belaka, sekarang dianggap sebagai organ kekebalan yang memainkan peran penting sebagai tempat peradangan primer secara *in vivo* pada obesitas. Memang, jaringan adiposa juga memainkan peran endokrin yang penting karena jumlah faktor sekretori turunan adiposit yang terus meningkat yang telah dijelaskan.

Bukti substansial mendukung bahwa banyak adipokin (sitokin yang diproduksi oleh jaringan adiposa) yang bersirkulasi mungkin bertanggung jawab atas peradangan perifer yang diamati pada pasien obesitas, yang termasuk *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), leptin, dan berbagai interleukin. Yang penting, disregulasi pola sekresi adipokin telah dikaitkan dengan obesitas dan semua gangguan metabolisme terkait obesitas seperti penyakit diabetes tipe-2, kardiovaskular, hipertensi, dll (Zorena et al., 2020). Selain itu, perubahan jumlah atau kuantitas adipokin yang disekresikan mampu mempengaruhi berbagai sistem organ tubuh yang vital untuk homeostasis energi. Penting untuk dicatat bahwa normalisasi pola sekresi adipokin terkait penurunan berat badan terkait dengan normalisasi parameter metabolik yang berbeda, memperkuat gagasan bahwa adipokin sangat penting untuk homeostasis metabolik seluruh tubuh.

## 5.4 Obat metabolisme

Salah satu masalah utama gangguan metabolisme energi di dalam tubuh adalah obesitas. Tujuan pengobatan obesitas adalah untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat. Ini meningkatkan kesehatan secara keseluruhan dan menurunkan risiko komplikasi terkait obesitas (Jackson *et al.*, 2015). Pasien

obesitas mungkin perlu bekerja sama dengan tim profesional Kesehatan termasuk ahli diet, konselor perilaku, atau spesialis obesitas untuk membantu pasien memahami dan mengubah kebiasaan makan dan aktivitas harian. Tujuan perawatan awal biasanya adalah penurunan berat badan yang sederhana dimana standar ideal adalah 5% hingga 10% dari total berat badan. Artinya, jika berat pasien obesitas 100 kilogram, pasien obesitas hanya perlu menurunkan sekitar 5 sampai 10 kilogram agar kesehatan pasien obesitas mulai membaik (Jackson et al., 2015). Namun, semakin banyak berat badan yang pasien obesitas turunkan, semakin besar manfaatnya.

Semua program penurunan berat badan membutuhkan perubahan kebiasaan makan dan peningkatan aktivitas fisik. Metode perawatan yang tepat untuk pasien obesitas bergantung pada tingkat keparahan obesitas yang terdapat pada pasien. Yang terpenting pada terapi obesitas adalah kesediaan pasien terapi untuk berpartisipasi dalam rencana penurunan berat badan pasien obesitas. Pasien obesitas harus melakukan perubahan pola diet yang ketat yang bertujuan untuk mengurangi jumlah kalori yang dikonsumsi (Bray *et al.*, 2016). Mengurangi kalori dan mempraktikkan kebiasaan makan yang lebih sehat sangat penting untuk mengatasi obesitas. Meskipun pada awalnya pasien obesitas mungkin menurunkan berat badan dengan cepat, penurunan berat badan yang stabil dalam jangka panjang dianggap sebagai cara paling aman untuk menurunkan berat badan dan cara terbaik untuk mempertahankannya secara permanen. Perubahan pola makan untuk mengobati obesitas meliputi: Pembatasan jumlah kalori, merasa kenyang dengan jumlah yang lebih sedikit (pengurangan konsumsi makanan tinggi gula dengan buah-buahan, membuat pilihan yang lebih sehat, membatasi makanan tertentu, mengganti makanan tertentu dengan makan rendah kalori (Jackson et al., 2015). Selain pengaturan diet, peningkatan aktivitas fisik atau olahraga merupakan bagian penting dari pengobatan

obesitas. Namun apabila pengaturan diet dan olahraga fisik kurang berhasil, pasien obesitas dapat menggunakan terapi farmakologi berupa obat-obatan untuk membantu pengurangan berat badan pada pasien obesitas. Secara umum, penggunaan terapi untuk gangguan metabolisme energi dapat dibagi menjadi tiga golongan yakni golongan anoreksigenum (penekan nafsu makan), dietikum (memperbaiki status gizi), dan elektrolit.

#### **5.4.1 Golongan anoreksigenum (Penekan nafsu makan)**

Obat anoreksigenum atau penekan nafsu makan adalah sejenis obat penurun berat badan yang mempengaruhi atau menekan dorongan otak untuk makan. Obat golongan anoreksigenum, dapat mengendalikan rasa lapar atau membuat pasien obesitas merasa lebih cepat kenyang dengan jumlah makanan yang lebih sedikit (Mashford, 1985). Akibatnya, pasien obesitas akan mengonsumsi lebih sedikit kalori dan menurunkan berat badan. Namun demikian, pasien obesitas harus menggabungkan obat penekan nafsu makan dengan perubahan gaya hidup sehat yang berupa diet bergizi dan olahraga untuk pengurangan berat badan yang lebih optimal terutama untuk mencapai target 5-10% dari target berat badan awal. Pemberian obat anoreksigenum hanya dapat diberikan kepada pasien obesitas yang memiliki BMI lebih dari 30 atau 27 ke atas yang meliputi komplikasi diabetes atau tekanan darah tinggi. Beberapa penekan nafsu makan yang dapat dibeli bebas dapat berinteraksi dengan obat-obatan atau menyebabkan masalah kesehatan.

Berdasarkan keputusan *Food and Drug Administration* Amerika Serikat, berbagai jenis obat anoreksigenum telah mendapatkan persetujuan dan pembelian obat harus disertai dengan resep dokter. Terdapat berbagai obat penekan nafsu makan, misalnya Diethylpropion, Liraglutide, Naltrexone-bupropion, Phendimetrazine, Phentermine, dan Phentermine/topiramate, Orlistat, dan Lorcaserin. Penggunaan obat golongan anoreksigenum tersebut untuk penurunan berat

badan pasti melalui salah satu dari tiga mekanisme utama: (i) pengurangan asupan kalori dengan membatasi nafsu makan atau menekan keinginan untuk makan, (ii) mencegah penyerapan lemak makanan melalui penghambatan lipase pankreas, atau (iii) menekan rasa lapar dengan merangsang reseptor serotonin. Informasi yang lebih lengkap tentang berbagai jenis obat anoreksigenum terdapat pada Tabel 5.1.

**Tabel 5.1.** Rangkuman berbagai jenis obat anoreksigenum.

| <b>Jenis Obat</b>    | <b>Mekanisme Kerja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diethylpropion       | Diethylpropion adalah amfetamin yang merangsang neuron untuk melepaskan katekolamin. Kadar katekolamin yang tinggi cenderung menekan sinyal lapar dan nafsu makan.                                                                                                                                                                                                 |
| Liraglutide          | Liraglutide adalah agonis reseptor <i>Glucagon like peptide-1</i> (GLP-1) yang merangsang pelepasan insulin, menghambat sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung dan meningkatkan rasa kenyang setelah makan.                                                                                                                                            |
| Naltrexone-bupropion | Alpha-MSH mengaktifkan reseptor melanocortin-4 (MC4R), yang menyebabkan penurunan asupan makanan, peningkatan pengeluaran energi, dan penurunan berat badan. Beta-endorphin mengurangi aktivitas sel pro-opiomelanocortin (POMC) dengan mengikat reseptor mu-opioid penghambat (MOP-R). Bupropion meningkatkan produksi sel POMC dan pelepasan alpha-MSH dan beta- |

## Jenis Obat

## Mekanisme Kerja

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | <p>endorphin. Naltrexone, antagonis opioid, memblokir MOP-R, sehingga mengganggu umpan balik penghambatan beta-endorphin pada sel POMC. Kombinasi naltrexone/bupropion meningkatkan efek pensinyalan POMC lebih kuat dibandingkan satu obat saja.</p>                                          |
| Phendimetrazine        | <p>Phendimetrazine menekan nafsu makan dan meningkatkan laju metabolisme sehingga merasa kurang lapar dan membakar lebih banyak kalori. Phendimetrazine bekerja dengan meningkatkan level noradrenalin meningkatkan sistem saraf simpatik.</p>                                                 |
| Phentermine            | <p>Phentermine adalah stimulan saraf pusat yang dapat digunakan untuk mengobati obesitas. Phentermine memiliki mekanisme kerja yang belum jelas, terutama merangsang neuron untuk melepaskan neurotransmitter dopamin dan norepinefrin, yang mungkin menyebabkan efek penekan nafsu makan.</p> |
| Phentermine/topiramate | <p>Topiramate mengurangi jumlah leptin, yaitu hormon yang berkaitan dengan hormon stres kortisol. Leptin mengatur nafsu makan, dan ketika rendah, itu bisa menyebabkan rasa kurang lapar. Topiramate dapat meningkatkan kadar dan efek phentermine sehingga efek</p>                           |

## Jenis Obat

## Mekanisme Kerja

dalam menurunkan berat badan lebih poten.

Orlistat

Orlistat adalah inhibitor ampuh dan selektif dari berbagai enzim lipase yang bertanggung jawab untuk metabolisme lemak. Kerjanya di saluran gastrointestinal (GI) melalui ikatan kovalen dengan residu serin yang terletak di tempat aktif lipase lambung dan pankreas. Ketika orlistat diambil dengan makanan yang mengandung lemak, sebagian menghambat hidrolisis trigliserida. Ini menurunkan penyerapan asam lemak bebas yang berkontribusi pada penurunan berat badan.

Lorcaserin

Lorcaserin merangsang reseptor 5-HT<sub>2C</sub> pada sel POMC yang menyebabkan pelepasan alpha-MSH sehingga menekan nafsu makan.

### 5.4.2 Golongan dietikum

Dietikum merupakan golongan obat atau suplemen yang dapat memperbaiki status gizi dan menambah nafsu makan yang berakibat peningkatan berat badan. Istilah nafsu paling sering digunakan untuk merujuk pada keinginan untuk makan makanan. Ada beberapa hal yang dapat menyebabkan penurunan nafsu makan, termasuk tahap perkembangan atau kondisi medis. Penurunan nafsu makan dapat menyebabkan penurunan jumlah makanan yang dikonsumsi sehingga dapat berakibat pada fisik tubuh. Untuk mengatasi masalah penurunan nafsu makan, tenaga kesehatan mungkin merekomendasikan perangsang nafsu makan

jika nafsu makan menurun ke titik di mana kekurangan nutrisi. Dietikum ataupun stimulan nafsu makan adalah obat yang dapat meningkatkan nafsu makan. Dalam beberapa kasus, pasien juga bisa merangsang nafsu makan dengan perubahan gaya hidup. Beberapa vitamin, mineral, dan herbal mungkin efektif dalam merangsang nafsu makan. Namun, jika melihat penurunan nafsu makan untuk diri sendiri atau seseorang yang Anda sayangi, sebaiknya hindari diagnosis dan pengobatan sendiri dan bicarakan dengan dokter atau profesional kesehatan lainnya terlebih dahulu. Ada banyak penyebab penurunan nafsu makan, dan profesional kesehatan paling siap untuk melihat masalah seperti efek samping resep, perkembangan, dan kondisi yang mendasarinya. Beberapa suplemen yang dapat disarankan oleh profesional perawatan kesehatan untuk Anda coba meliputi:

1. Zinc/Seng

Kekurangan zinc bisa menyebabkan hilangnya nafsu makan dan penurunan berat badan, di antara masalah lainnya. Penyebab ini sering ditampilkan sebagai alasan utama beberapa orang dewasa yang lebih tua mengalami penurunan nafsu makan (Nissensohn *et al.*, 2016).

2. Tiamin/Vitamin B1

Tiamin penting untuk pertumbuhan dan metabolisme energi. Kekurangan vitamin B1 dapat menyebabkan hilangnya nafsu makan serta masalah saraf, penurunan berat badan, dan kebingungan. Jika Anda didiagnosis kekurangan vitamin B1, Anda mungkin disarankan untuk mengonsumsi suplemen vitamin B1. Namun, ini biasanya hanya berfungsi jika orang tersebut kekurangan nutrisi ini.

3. Minyak ikan

Minyak ikan mengandung dua omega-3 yang disebut asam *docosahexaenoic* (DHA) dan asam *eicosapentaenoic* (EPA). Minyak ikan dapat merangsang nafsu makan. Pemberian suplementasi yang mengandung omega-3

dilaporkan dapat meningkatkan rasa lapar, keinginan untuk makan, dan keinginan untuk makan makanan manis serta dapat meningkatkan asupan karbohidrat mereka (Albracht-Schulte *et al.*, 2018).

Selain suplemen, terdapat berbagai jenis obat yang dapat meningkatkan nafsu makan seperti Dronabinol, Megestrol, dan Oxandrolone. Tabel 5.2 merangkum berbagai jenis obat dietikum dan mekanisme kerjanya.

**Tabel 5.2.** Rangkuman berbagai jenis obat dietikum.

| <b>Jenis Obat</b> | <b>Mekanisme Kerja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dronabinol        | Dronabinol adalah obat cannabinoid. Ini berarti ia bekerja pada reseptor cannabinoid di otak. Dronabinol membantu mengurangi mual pada penderita kanker dan merangsang nafsu makan pada penderita HIV.                                                                                                                                                     |
| Megestrol         | Megestrol merupakan bentuk sintetik dari progesteron. Mekanisme kerja Megestrol belum sepenuhnya dapat dijelaskan dalam hal peningkatan nafsu makan. Salah satu hipotesis yang mendukung adalah Megestrol meningkatkan jumlah produksi neuropeptida Y di bagian hipotalamus lateral yang kemungkinan besar mampu meningkatkan nafsu makan dan massa tubuh. |
| Oxandrolone       | Oxandrolone diindikasikan sebagai terapi tambahan untuk meningkatkan berat badan setelah penurunan berat badan dan memiliki mekanisme yang hampir sama dengan Megestrol dalam memulihkan nafsu makan.                                                                                                                                                      |

### 5.4.3 Golongan elektrolit

Elektrolit adalah mineral yang penting bagi tubuh untuk berfungsi dan beraktivitas, mengatur kadar pH dan membentuk otot, mencegah dehidrasi, dan banyak lagi. Karena itu, mengonsumsi elektrolit yang cukup dalam makanan penting untuk kesehatan (Von Duvillard et al., 2004). Secara selular, elektrolit sangat esensial untuk fungsi dasar kehidupan seperti menjaga netralitas listrik dalam sel serta membangkitkan dan menghantarkan potensial aksi di saraf dan otot. Elektrolit yang signifikan bagi tubuh meliputi natrium, kalium, klorida, magnesium, kalsium, fosfat, dan bikarbonat. Elektrolit dapat berasal dari makanan dan cairan yang kita konsumsi. Elektrolit yang tidak seimbang dapat mengarah ke tingkat keparahan yang tinggi atau rendah. Tingkat elektrolit yang tinggi atau rendah mengganggu fungsi tubuh normal dan dapat menyebabkan komplikasi yang mengancam jiwa.

Natrium merupakan kation yang aktif secara osmotik, dan merupakan salah satu elektrolit penting dalam cairan ekstraseluler. Natrium bertanggung jawab untuk menjaga volume cairan ekstraseluler dan mengatur potensi membran sel. Natrium dipertukarkan bersama dengan kalium melintasi membran sel sebagai bagian dari transpor aktif. Di antara gangguan elektrolit, hiponatremia adalah yang paling sering terjadi. Hiponatremia didiagnosis ketika kadar natrium serum kurang dari 135 mmol/L. Hiponatremia memiliki manifestasi neurologis. Pasien mungkin datang dengan sakit kepala, kebingungan, mual, dan delirium. Hipernatremia terjadi ketika kadar natrium serum lebih besar dari 145 mmol/L. Gejala hipernatremia termasuk takipnea, kesulitan tidur, dan gelisah (Strazzullo and Leclercq, 2014).

Kalium merupakan salah satu komponen ion intraseluler yang penting. Pompa natrium-kalium adenosin trifosfatase bertanggung jawab untuk mengatur homeostasis antara natrium dan kalium, yang memompa keluar natrium sebagai ganti kalium,

yang bergerak ke dalam sel. Gangguan kalium dapat menyebabkan aritmia jantung. Hipokalemia terjadi ketika kadar kalium serum di bawah 3,6 mmol/L. Ciri-ciri hipokalemia meliputi kelemahan, kelelahan, dan otot berkedut. Kelumpuhan hipokalemik adalah kelemahan tubuh umum yang dapat bersifat familial atau sporadis. Hiperkalemia terjadi ketika kadar kalium serum di atas 5,5 mmol/L, yang dapat menyebabkan aritmia. Kram otot, kelemahan otot, rhabdomyolysis, dan mioglobinuria dapat menunjukkan tanda dan gejala hiperkalemia (Jomova *et al.*, 2022).

Kalsium memiliki peran fisiologis yang signifikan dalam tubuh. Ini terlibat dalam mineralisasi kerangka, kontraksi otot, transmisi impuls saraf, pembekuan darah, dan sekresi hormon. Makanan adalah sumber utama kalsium. Kalsium adalah kation ekstraseluler yang dominan. Diagnosis hipokalsemia memerlukan pemeriksaan kadar albumin serum untuk mengoreksi kalsium total. Hipokalsemia didiagnosis ketika kadar kalsium total serum yang dikoreksi kurang dari 8,8 mg/dL, seperti pada defisiensi vitamin D atau hipoparatiroidisme. Hiperkalsemia adalah ketika kadar kalsium total serum terkoreksi melebihi 10,7 mg/dL, seperti yang terlihat pada hiperparatiroidisme primer (Jomova *et al.*, 2022).

Bikarbonat mengatur tingkat keasaman darah. Ginjal terutama mengatur konsentrasi bikarbonat dan menjaga keseimbangan asam-basa. Ginjal menyerap kembali bikarbonat yang disaring dan menghasilkan bikarbonat baru dengan ekskresi asam bersih, yang terjadi dengan ekskresi asam dan amonia yang dapat dititrasi. Diare biasanya mengakibatkan hilangnya bikarbonat, menyebabkan ketidakseimbangan dalam pengaturan asam-basa. Banyak gangguan terkait ginjal dapat mengakibatkan metabolisme bikarbonat yang tidak seimbang yang menyebabkan kelebihan bikarbonat dalam tubuh (Shrimanker and Bhattarai, 2023).

Magnesium termasuk bagian kation intraseluler. Magnesium terutama terlibat dalam metabolisme *adenosine triphosphate* (ATP), fungsi otot yang tepat, fungsi neurologis, dan pelepasan neurotransmitter. Ketika otot berkontraksi, pengambilan kembali kalsium oleh ATPase yang diaktifkan kalsium dari retikulum sarkoplasma disebabkan oleh magnesium. Hipomagnesemia terjadi ketika kadar magnesium serum kurang dari 1,46 mg/dL. Gangguan penggunaan alkohol, kondisi gastrointestinal, dan kehilangan ginjal yang berlebihan dapat menyebabkan hipomagnesemia. Ini biasanya muncul dengan aritmia ventrikel, yang meliputi torsades de pointes. Hipomagnesemia juga dapat terjadi akibat penggunaan obat-obatan tertentu, seperti omeprazole (Jomova *et al.*, 2022).

Klorida adalah anion yang ditemukan terutama dalam cairan ekstraseluler. Ginjal terutama mengatur kadar klorida serum. Sebagian besar klorida, disaring oleh glomerulus, diserap kembali oleh tubulus proksimal dan distal (terutama oleh tubulus proksimal) melalui transpor aktif dan pasif. Hiperkloremia dapat terjadi karena kehilangan bikarbonat gastrointestinal. Hipokloremia muncul dalam kehilangan gastrointestinal seperti muntah atau kelebihan air seperti gagal jantung kongestif.

Fosfor adalah kation cairan ekstraseluler. Delapan puluh lima persen dari total fosfor tubuh ada di tulang dan gigi dalam bentuk hidroksiapatit; jaringan lunak mengandung 15% sisanya. Fosfat memainkan peran penting dalam jalur metabolisme. Ini adalah komponen dari banyak perantara metabolisme dan, yang paling penting, ATP dan nukleotida. Vitamin D3, PTH, dan kalsitonin mengatur fosfat secara bersamaan dengan kalsium. Ginjal adalah jalur utama ekskresi fosfor. Ketidakseimbangan fosfat paling sering disebabkan oleh salah satu dari tiga proses: gangguan asupan makanan, gangguan pencernaan, dan gangguan ekskresi ginjal (Shrimanker and Bhattarai, 2023).

## DAFTAR PUSTAKA

- Albracht-Schulte, K., Kalupahana, N. S., Ramalingam, L., Wang, S., Rahman, S. M., Robert-McComb, J., & Moustaid-Moussa, N. 2018. 'Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update', *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 58, 1–16.
- Apovian C. M. 2016. 'Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden', *The American Journal of Managed Care*, 22(7 Suppl), s176–s185.
- Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. 2016. 'Management of obesity', *Lancet*, 387(10031), 1947–1956.
- Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). 'Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults', *The New England Journal of Medicine*, 348(17), 1625–1638.
- Edholm O. G. 1977. 'Energy balance in man studies carried out by the Division of Human Physiology, National Institute for Medical Research', *Journal of Human Nutrition*, 31(6), 413–431.
- Horio, N., & Liberles, S. D. 2021. 'Hunger enhances food-odour attraction through a neuropeptide Y spotlight', *Nature*, 592(7853), 262–266.
- Hu F. B. 2007. 'Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight', *Archives of Internal Medicine*, 167(9), 875–876.
- Hruby, A., & Hu, F. B. 2015. 'The Epidemiology of obesity: A big picture', *PharmacoEconomics*, 33(7), 673–689.
- Jackson, V. M., Breen, D. M., Fortin, J. P., Liou, A., Kuzmiski, J. B., Loomis, A. K., Rives, M. L., Shah, B., & Carpino, P. A. 2015. 'Latest approaches for the treatment of obesity', *Expert Opinion on Drug Discovery*, 10(8), 825–839.

- Jomova, K., Makova, M., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., Rhodes, C. J., & Valko, M. 2022. 'Essential metals in health and disease', *Chemico-Biological Interactions*, 367, 110173.
- Lumeng, C. N., & Saltiel, A. R. 2011. 'Inflammatory links between obesity and metabolic disease', *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2111–2117.
- Mashford M. L. 1985. 'Appetite suppressant drugs', *The Medical Journal of Australia*, 143(12-13), 605–607.
- Nissensohn, M., Sánchez-Villegas, A., Fuentes Lugo, D., Henríquez Sánchez, P., Doreste Alonso, J., Peña Quintana, L., Ruano, C., Lowe, N. L., Hall Moran, V., Skinner, A. L., Warthon-Medina, M., & Serra-Majem, L. 2016. 'Effect of Zinc Intake on Growth in Infants: A Meta-analysis', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(3), 350–363.
- Peeters, A., Barendregt, J. J., Willekens, F., Mackenbach, J. P., Al Mamun, A., Bonneux, L., & NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. 2003. 'Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis'. *Annals of Internal Medicine*, 138(1), 24–32.
- Shrimanker, I., & Bhattarai, S. 2023. *Electrolytes*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Strazzullo, P., & Leclercq, C. 2014. 'Sodium', *Advances in Nutrition*, 5(2), 188–190.
- Rabin B. M. 1972. 'Ventromedial hypothalamic control of food intake and satiety: a reappraisal', *Brain Research*, 43(2), 317–342.
- Von Duvillard, S. P., Braun, W. A., Markofski, M., Beneke, R., & Leithäuser, R. 2004. 'Fluids and hydration in prolonged endurance performance', *Nutrition*, 20(7-8), 651–656.

- Zang, W., Zhu, F., & Yu, Y. 2022. 'Computed Tomography Image Analysis of Body Fat Based on Multi-Image Information', BioMed Research International, 2022, 8265211.
- Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. 2020. 'Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications', International Journal of Molecular Sciences, 21(10), 3570.

# **BAB 6**

## **OBAT SISTEM ENDOKRIN**

*Oleh Nur Rezky Khairun Nisaa*

### **6.1 Pendahuluan**

Sistem endokrin atau kerap juga disebut sebagai sistem hormonal merupakan suatu sistem yang berjalan di dalam tubuh makhluk hidup khususnya manusia yang berfungsi untuk menghasilkan senyawa kimia berupa hormon yang nantinya akan digunakan dan dikirimkan pada organ tertentu. Organ endokrin tersusun dari sel-sel sekretori yang dapat dibedakan menjadi dua macam yaitu sel endokrin sejati dan neurosekretori.

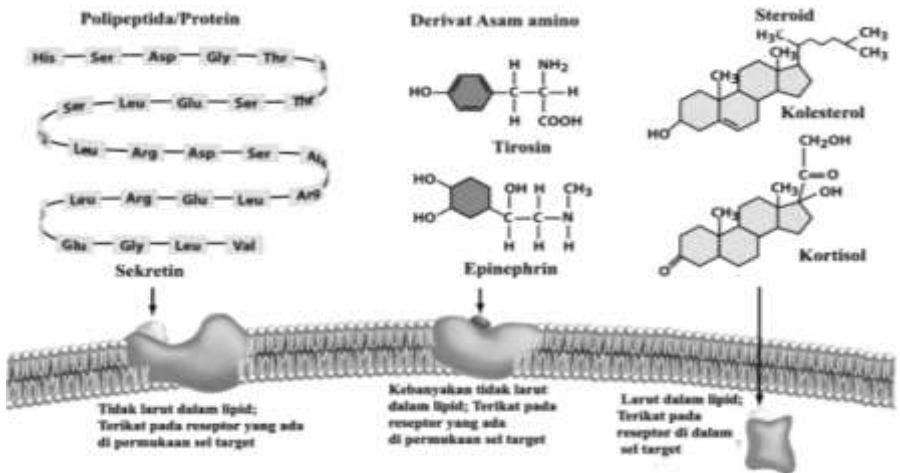
Sel-sel endokrin sejati dikenal juga dengan nama sel endokrin klasik. Sel ini berfungsi menghasilkan hormon dan bentuknya khas dan berbeda dengan sel saraf baik berupa uni seluler maupun multiseluler. Hormon yang dihasilkan oleh kelenjar ini akan langsung dialirkan kedalam aliran darah. Neurosekretori adalah sel yang bentuknya menyerupai sel saraf tetapi mampu menghasilkan hormon. Sel-sel neurosekretori yang menghasilkan hormon dapat disebut sebagai neuroendokrin, contohnya adalah sel-sel neuroendokrin yang dapat ditemui di hipotalamus.

Organ yang terkait dengan sistem endokrin terdiri dari hipofisis, hipotalamus, tiroid, paratiroid, pankreas, adrenal, timus, ovarium, dan testis. Ketika terjadi peningkatan atau penurunan sistem endokrin, tubuh akan mengalami berbagai masalah tergantung pada bagian organ mana yang mengalami kerusakan. Ketika terjadi penurunan sistem endokrin pada kelenjar tiroid akan disebut dengan istilah hipotiroidisme sedangkan jika terjadi peningkatan maka disebut sebagai hipertiroidisme.

## 6.2 Hormon

Hormon sendiri adalah kata yang berasal dari bahasa Yunani yang berarti 'menggerakkan atau menimbulkan'. Hormon berfungsi dalam mengantarkan pesan berupa zat kimia tertentu yang akan dibawa melalui aliran darah ke sel, jaringan atau organ yang membutuhkan. Hormon juga berfungsi dalam mengatur dan mengendalikan fungsi tubuh baik pada proses pertumbuhan, metabolisme, sistem reproduksi dan juga dalam kinerja organ.

Hormon diproduksi dalam kelenjar endokrin yang pengaturannya diatur dan berpusat pada hipotalamus. Hormon dapat dibagi kedalam tiga kelompok yang berbeda berdasarkan struktur kimianya, yaitu steroid peptida, dan amina. Amina merupakan hormon yang berasal dari jenis asam amino tirosin yang berhubungan dengan kelenjar tiroid, epinefrin dan norepinefrin. Peptida merupakan rantai asam amino pendek, hormon ini berhubungan dengan insulin yang berasal dari pankreas, hormon pertumbuhan yang berasal dari kelenjar hipofisis anterior. Sedangkan untuk steroid merupakan hormon yang berhubungan dengan kortisol dan aldosteron, estrogen dan progesteron serta testosteron.



**Gambar 6.1.** Penggolongan hormon berdasarkan struktur kimia (Nugroho, 2016)

Selain berdasarkan struktur kimia, hormon juga dapat dikelompokkan berdasarkan kelarutannya. Hormon yang dapat larut dalam air dan hormon yang larut dalam lemak. Jenis hormon yang dapat larut dalam lemak seperti hormon reproduksi (estrogen, testosteron dan progesteron), hormon pengatur elektrolit dalam darah (aldosteron), hormon yang berperan dalam penyimpanan energi (kortisol, dan lain-lain).

Sedangkan hormon yang larut dalam air yaitu peptida (misal insulin, glukagon, hormon adrenokortikotropik, gastrin) dan katekolamin (dopamin, norepinefrin, epinefrin). Kelarutan hormon tersebut berpengaruh pada mekanisme kerja yang dimiliki masing-masing hormon tersebut. Hormon yang larut dalam lemak dapat langsung menembus membran sel (*first-messenger*), sedangkan hormon yang larut air bekerja dengan bantuan *second-messenger*.

Produksi hormon terjadi pada beberapa organ tubuh. Lambung akan memproduksi mukosa gastrointestinal yang akan menghasilkan hormon gastrin, enterogastrol, dan lain-lain yang

akan digunakan dalam proses pencernaan makanan. Ginjal akan menghasilkan hormon erythropoietin yang berfungsi merangsang sumsum tulang untuk menghasilkan sel darah merah. Pada sistem saraf, zat kimia seperti epinefrin yang dihasilkan oleh neurotransmitter juga dapat berperan sebagai hormon dalam keadaan tertentu.

**Tabel 6.1.** Beberapa jenis hormon dan fungsinya

| <b>Hormon</b>                            | <b>Jaringan/<br/>kelenjar</b> | <b>Struktur<br/>kimia</b> | <b>Fungsi</b>                                                                 |
|------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Thyrotropin-releasing hormone (TSH)      | Hipotalamus                   | peptida                   | Menstimulasi pelepasan TSH dan prolaktin                                      |
| Growth hormone-releasing hormone (GHRH)  | Hipotalamus                   | peptida                   | Menyebabkan pelepasan hormon pertumbuhan                                      |
| Growth hormone inhibitory hormone (GHIH) | Hipotalamus                   | peptida                   | Menghambat pelepasan hormon pertumbuhan                                       |
| Growth hormone                           | Pituitari anterior            | peptida                   | Menstimulasi sintesis protein dan pertumbuhan sel dan jaringan secara umum    |
| Thyroid stimulating hormone (TSH)        | Pituitari anterior            | peptida                   | Menstimulasi sintesis dan sekresi hormon tiroid (tiroksin dan triiodotirokin) |

| <b>Hormon</b>                            | <b>Jaringan/<br/>kelenjar</b> | <b>Struktur<br/>kimia</b> | <b>Fungsi</b>                                                                                       |
|------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prolaktin                                | Pituitari anterior            | peptida                   | Membantu pertumbuhan payudara wanita dan sekresi ASI                                                |
| Antidiuretic hormone (ADH)/ vasoprasin   | Pituitari posterior           | peptida                   | Meningkatkan reabsorpsi air oleh ginjal, vasokonstriktor, meningkatkan tekanan darah                |
| Oksitosin                                | Pituitari posterior           | peptida                   | Menstimulasi pengeluaran air susu dari payudara dan kontraksi uterus                                |
| Thyroxine (T3) dan triiodothyronine (T4) | Tiroid                        | amina                     | Meningkatkan kecepatan reaksi kimi pada sel secara umum sehingga meningkatkan kecepatan metabolisme |
| Kortisol                                 | Korteks adrenal               | Steroid                   | Kontrol metabolisme protein, karbohidrat dan lemak                                                  |
| Aldosteron                               | Korteks adrenal               | Steroid                   | Meningkatkan reabsorpsi ginjal pada Na, sekresi K dan H                                             |
| insulin                                  | Pankreas                      | Peptida                   | Meningkatkan aliran glukosa darah ke dalam sel target                                               |

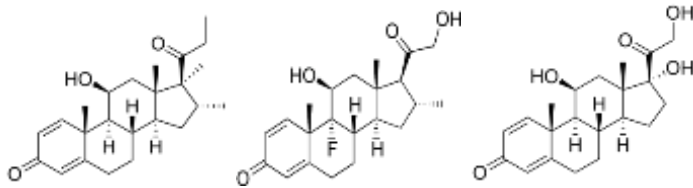
| <b>Hormon</b> | <b>Jaringan/<br/>kelenjar</b> | <b>Struktur<br/>kimia</b> | <b>Fungsi</b>                                                  |
|---------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Glukagon      | Pankreas                      | Peptida                   | Meningkatkan sintesis dan pelepasan glukosa                    |
| Testosteron   | Testis                        | Steroid                   | Sistem reproduksi pada pria dan seksual sekunder pada wanita   |
| Estrogen      | Ovarium                       | Steroid                   | Sistem reproduksi pada wanita dan seksual sekunder pada wanita |
| Progesteron   | Ovarium                       | Steroid                   | Menstimulasi sekresi susu uterus dan perkembangan payudara     |

Sumber : (Suharto, 2021)

Dengan banyaknya hormon yang dapat ditemukan dalam tubuh, ketika terjadi penurunan atau peningkatan kadar hormon tertentu akan menyebabkan gangguan. Ketika hal tersebut terjadi maka perlu dilakukan upaya untuk mengatasi hal tersebut, misalnya dengan pemberian obat. Obat hormon digunakan untuk mengobati gangguan hormon, seperti kencing manis, osteoporosis, dan kebotakan. Beberapa obat hormon mengubah kadar hormon dalam tubuh, sementara yang lainnya mencegah reaksi yang menyebabkan gejala penyakit.

Misalnya pada penyakit Addison yang menggambarkan peran hormon adrenokortikoid, terutama aldosterone, bagi tubuh. Meningkatnya ekskresi ion natrium dan kalium, hipoglikemia, penurunan berat badan, hipotensi, lemah, sensitivitas terhadap insulin, dan penurunan lipolisis adalah gejala penyakit ini.

Glukokortikoid banyak digunakan sebagai anti inflamasi secara oral, topical, dan parenteral untuk mengobati penyakit kolagen vascular seperti RA dan lupus. Selain itu, digunakan untuk mengurangi gejala alergi, dermatitis, eczema, asma, dan lainnya.



Prednisone

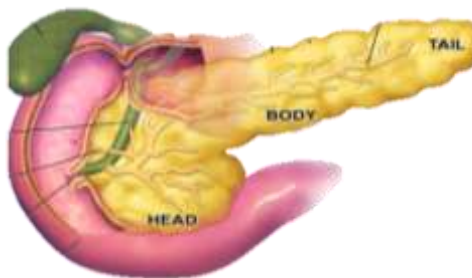
Deksametason

Rimexolone

**Gambar 6.2.** Beberapa Glukokortikoid dalam sediaan optalmik

### 6.3 Diabetes Melitus (Pankreas)

Diabetes melitus termasuk dalam gangguan yang disebabkan oleh adanya gangguan dalam sistem endokrin. Ini dikarenakan adanya gangguan ataupun kerusakan yang terjadi pada kelenjar pankreas. Kelenjar pankreas sendiri merupakan organ terletak dibelakang lambung (rongg abdomen) yang berfungsi menghasilkan atau memproduksi beberapa jenis hormon. Organ pankreas memiliki 3 bagian yaitu kepala, badan serta bagian ekor.

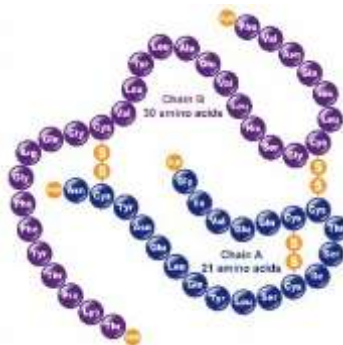


**Gambar 6.3.** Pankreas

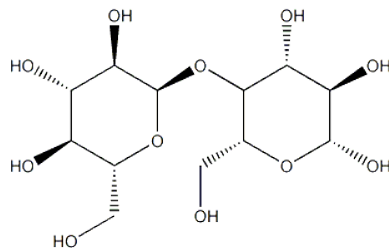
Pankreas memiliki 4 jenis sel yang bertugas untuk menghasilkan berbagai jenis hormon, yaitu:

1. Sel  $\alpha$  (Alpha) yaitu sel yang berjumlah kurang lebih 17% yang dapat mensekresi glukagon
2. Sel  $\beta$  (Beta) yaitu sel yang berjumlah sekitar 70% dan bertugas untuk mensekresi insulin.
3. Sel  $\Delta$  (delta) yaitu sel yang berjumlah sekitar 7% dan bertugas untuk mensekresi somatostatin
4. Sel F merupakan sisa sel yang berada di pankreas dan bertugas mensekresikan polipeptida

Fungsi sistem endokrin yang berperan penting pada pankreas adalah mengenai pengaturan hormon insulin dan glukagon. Hormon insulin diatur oleh sel  $\beta$ -pankreas, sel ini akan mengeluarkan insulin ketika terjadi kelebihan kadar glukosa didalam darah untuk kemudian disimpan di hati. Insulin tersusun atas 2 rantai peptida yang dihubungkan melalui ikatan yang disebut ikatan disulfida. Rantai A dan B insulin terdiri dari asam amino, dimana rantai A tersusun oleh 21 asam amino, sedangkan rantai tersusun atas 30 asam amino.



(a)

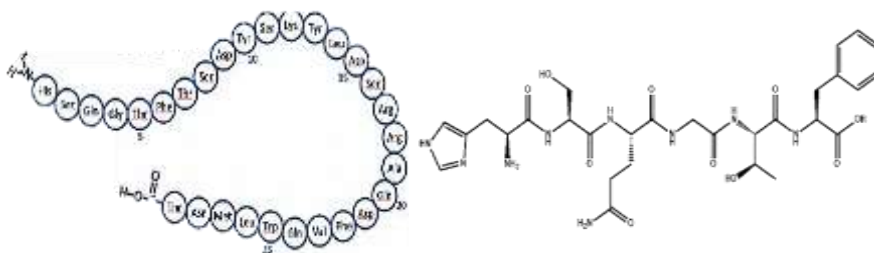


(b)

**Gambar 6.4.** a. Rantai Insulin; b. Rumus struktur insulin

Insulin akan bekerja dengan mekanisme meningkatkan aliran glukosa didalam darah menuju sel yang dituju dengan meningkatkan permeabilitas sel terhadap glukosa. Glukosa akan digunakan oleh sel sebagai bahan bakar pembentuk energi. Glukosa yang masuk kedalam tubuh akan diubah menjadi glikogen agar dapat disimpan menjadi cadangan energi yang sewaktu-waktu dapat diubah kembali ketika dibutuhkan. Proses perubahan tersebut disebut peristiwa glikogenesis.

Selain insulin, pankreas juga dapat mensekresi hormon yang disebut sebagai glukagon. Hormon ini akan diproduksi oleh sel  $\alpha$  ketika kadar gula dalam darah menurun. Glukagon merupakan antagonis dari insulin yang tersusun atas 29 asam amino. Hormon glukagon akan bekerja dengan mengirimkan sinyal ke hati untuk memecah simpanan glukosa yang disimpan dalam bentuk glikogen dan kemudian akan diedarkan kembali ke dalam sirkulasi darah.



(a) (b)

**Gambar 6.5.** a. Rantai glukogen; b. Rumus struktur glukogen

Ketika tubuh mengalami peningkatan kadar glukosa didalam darah, hormon insulin akan disekresi oleh sel  $\beta$  untuk dapat menurunkan kadar glukosa tersebut. Tetapi ketika terjadi peningkatan kadar glukosa yang terus menerus (hiperglikemik), pankreas tidak akan mampu menyeimbangkan kadar glukosa

dalam darah sehingga dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan suatu kondisi dimana tubuh tidak mampu mengekskresikan insulin sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah. Kondisi ini terjadi akibat terjadinya gangguan atau kerusakan pada pankreas sehingga produksi insulin terganggu (baik dalam kadar yang rendah atau tidak dapat menghasilkan insulin).

Diabetes melitus dibagi dalam beberapa kategori, yaitu:

1. Diabetes Melitus tipe 1, yaitu kondisi dimana sel-sel  $\beta$  pankreas mengalami kerusakan sehingga tidak dapat menghasilkan insulin.
2. Diabetes Melitus tipe 2, yaitu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas insulin atau terjadi penurunan produksi insulin oleh pankreas
3. Diabetes melitus gestasional, yaitu kondisi dimana terjadi peningkatan kadar glukosa selama masa kehamilan, biasanya terjadi pada trimester 2 atau 3.

Penyakit diabetes melitus termasuk gangguan yang terkait dengan sistem endokrin. Dalam mengatasi penyakit diabetes, ada banyak cara yang dapat digunakan. Baik melalui pengobatan maupun perubahan pola hidup dan pola makan, tergantung pada kondisi dan jenis penyakit diabetes yang dialami. Misalnya pada penderita diabetes tipe 1 diberikan intervensi dengan terapi suntikan insulin. Hal ini diberikan agar kebutuhan insulin dapat terpenuhi, sehingga diharapkan kadar glukosa darah dapat menurun.

Dalam pemberian terapi medikamentosa pada pasien diabetes dibagi menjadi 2 kelas utama yaitu terapi insulin (untuk pasien DM tipe 1 dan 2) dan obat hipoglikemik oral (untuk pasien DM tipe 2). Pada pengobatan diabetes tipe 2 terdapat beberapa golongan antidiabetes oral, seperti biguanid, sulfonil urea, Inhibitor  $\alpha$ -Glukosidase, thiazolidine-dione, penghambat dipeptidyl

peptidase IV (DPP-IV) dan penghamba SGLT-2 (*sodium glucose co-transporter 2*). Mekanisme kerja golongan obat tersebut juga berbeda, ada yang bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin yaitu obat golongan sulfonil urea (glibenklamid, glimepirid, glipizid) dan glinid.

Golongan lain bekerja dengan menekan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas insulin seperti pada golongan biguanid (metformin) dan thiazolidine-dione (pioglitazone). Pada golongan penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase bekerja dengan menghambat absorpsi glukosa (acarbose). Penghambat dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon. Penghamba SGLT-2 (*sodium glucose co-transporter 2*) bekerja dengan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus distal (ginjal).

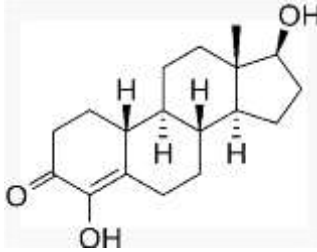


**Gambar 6.6.** Rumus struktur beberapa obat antidiabetes oral

Glibenklamid bekerja dengan merangsang sekresi hormon insulin dari granula sel-sel  $\beta$  pulau-pulau Langerhans pankreas. Interaksinya dengan ATP - sensitive K channel pada membran sel-sel  $\beta$  menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Metformin adalah antihiperglikemia oral golongan biguanid. Mekanisme kerjanya adalah menurunkan kadar glukosa guna menimbulkan penurunan glukoneogenesis hati. Acarbose mempunyai mekanisme menghambat kerja enzim alfa glukosidase dan menghambat alfa-amilase pankreas.

## 6.4 Reproduksi

Pada organ reproduksi, terdapat beberapa hormon yang termasuk dalam sistem endokrin seperti hormon estrogen, progesteron dan testosteron. Hormon testosteron atau dengan nama lain prohormon merupakan hormon yang dapat ditemui pada pria (testis), termasuk kedalam golongan steroid dan merupakan prekursor dari kolesterol. Testosteron biasanya terikat dengan protein, sekitar 60% dengan protein globulin dan 38% dengan protein albumin.



**Gambar 6.7.** Rumus struktur steroid

Hormon androgen seperti testosterone dan dihidrotestosterone terutama diproduksi oleh testis, tetapi juga oleh korteks adrenal dan ovarium dalam jumlah yang lebih kecil. Hormon androgen melakukan beberapa tugas fisiologis pada laki-laki, termasuk mengontrol perkembangan dan pemeliharaan organ kelamin, memengaruhi kemampuan seksual, berkontribusi pada pertumbuhan otot dan tulang rangka, dan merangsang masa pertumbuhan pubertas.

Hormon androgen digunakan sebagian besar untuk pengobatan kondisi ketidakcukupan hormon pada laki-laki, seperti hipogonadisme, hipopituitarisme, impotensi, osteoporosis, dan tumor payudara. Hormon androgen juga digunakan sebagai anabolic steroid untuk meningkatkan pertumbuhan anak-anak karena mempercepat anabolisme protein dan merangsang hematopoiesis untuk pengobatan anemia. Androgen, dalam dosis

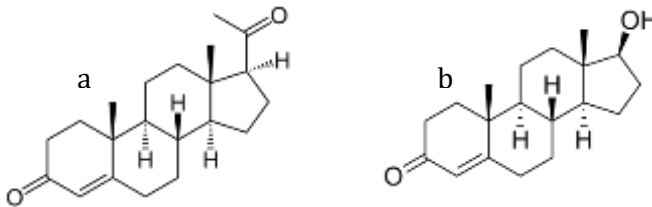
rendah, kadang-kadang digunakan untuk mengobati dismenorhu, menghambat laktasi, dan frigiditas pada wanita.

Contoh obat pada kasus pria yang kekurangan androgen, testosteron enantat, atau Testoviron-Depot, adalah obat terbaik untuk mengobati hipogonadisme dan memelihara atau mengembangkan karakteristik seksual sekunder. Praobat testosteron enantat memiliki efek jangka panjang. Obat terhidrolisis secara bertahap melepaskan testosteron aktif di tubuh. Dalam waktu dua hingga tiga hari setelah pemberian intramaskuler, kadar darah mencapai puncaknya. Dosis IM adalah 200mg, tetapi 400mg dapat diberikan setiap bulan atau dua minggu. Dibandingkan dengan ester testosteron lainnya, testosteron propionat bekerja lebih cepat dan bertahan lebih lama. Dosis IM adalah 25 mg tiga kali seminggu.

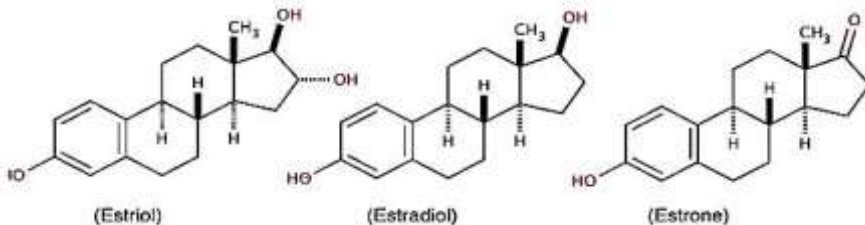
Halotestin, atau fluoksimesteron, adalah androgen yang sangat aktif, 5-10 kali lebih aktif daripada testosteron. Untuk pria yang kekurangan androgen, ini biasanya diberikan secara oral. Dosis oral adalah 2-10 kali sehari. Mesterolone, juga dikenal sebagai proviron, adalah androgen yang dapat digunakan secara oral. Untuk pengobatan impotensi pada laki-laki, dosis oral awal adalah 25mg 3 dd, dan dosis pemeliharaan adalah 25mg 1 dd. Metiltestosteron sering dikombinasikan dengan vitamin (Androtol, Neotestophos, Hormovition). Dosis oral adalah 5 mg per hari.

Progesteron merupakan hormon yang dapat ditemui pada pria dan wanita, tetapi jumlahnya lebih 2 kali lipat lebih banyak pada wanita. Progesteron termasuk dalam golongan steroid yang dapat ditemukan pada ovarium, kelenjar adrenal dan plasenta. Selain testosteron dan progesteron, terdapat juga hormon estrogen. Hormon estrogen adalah salah satu hormon steroid dengan 18 atom karbon dengan cincin A (aromatik) yang tidak tersaturasi. Estrogen dapat ditemukan pada wanita dalam 3 bentuk, yaitu estron (E1), estradiol (E2) dan estriol (E3). Estron diproduksi

ketika masa menopause, estradiol ditemukan pada wanita yang tidak sedang hamil dan estriol ditemukan pada wanita hamil.



**Gambar 6.8.** Rumus struktur progesteron (a) dan testosteron (b)



**Gambar 6.9.** Rumus struktur bentuk hormon estrogen

Salah satu jenis pengobatan yang digunakan untuk membantu mengembalikan fungsi utama hormon adalah terapi hormon. Hormon pertumbuhan, hormon reproduksi, seperti estrogen, progesterone, testosterone, hormon tiroid, hormon kortisol, dan hormon peluteine, adalah beberapa dari banyak hormon tubuh yang melakukan fungsinya masing-masing. Terapi hormon diklaim dapat membantu mengatasi gejala yang muncul saat memasuki masa premenopause dan menopause. Terapi ini juga dapat membantu mengurangi risiko terkena osteoporosis dan menunda penuaan dengan mempertahankan peremajaan kulit, tetapi terapi ini tidak dapat mencegah efek penuaan lainnya. Terapi hormon dapat menyebabkan kanker, menurut beberapa penelitian.

Terapi hormon pria dapat dilakukan dengan berbagai cara. Suntikan adalah metode yang paling umum. Hormon suntikan dapat berlangsung selama 7 hingga 22 hari dan diulang setiap dua minggu. Kemudian ada jenis terapi hormon lainnya, seperti gel yang meresap melalui kulit dan kemudian masuk ke aliran darah. Obat lain ditempelkan ke gusi dan larut dalam air liur, lalu masuk ke aliran darah. Kondisi pria seperti hipogonadisme atau penurunan produksi sperma membutuhkan terapi ini. Laki-laki dapat menderita kondisi ini sejak lahir, tetapi ada juga orang yang menderitanya setelah dewasa. Penurunan gairah seksual yang signifikan, testis yang mengecil, osteoporosis, dan penurunan jumlah rambut di tubuh adalah gejala hipogonadisme yang umum.

Estrogen juga membantu kesehatan secara keseluruhan; terapi hormon diperlukan untuk wanita pada masa memasuki dan selama menopause, dan terapi ini juga dapat membantu mengurangi risiko osteoporosis. Terapi hormon dapat membantu mengurangi gejala menopause seperti flashes panas, panas dingin, dan vagina mengering. Terapi ini juga dapat memperbaiki masalah ovarium. Selain itu, dapat mencegah pengeroposan tulang dan melindungi kesehatan tulang. Beberapa obat terapi hormon yang biasa digunakan antara lain estradiol Valerate, Estrogen Conjugated, Estriol, Progesteron, Kombinasi Estrogen dan Progesteron dan Raloxifene.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Muqsith. 2016. 'Sistem Endokrin', *Buku Ajar Ilmu Bedah* [Preprint].
- Biswas, J. *et al.* 2004. 'Efficacy and safety of 1% rimexolone versus 1% prednisolone acetate in the treatment of anterior uveitis - A randomized triple masked study', *International Ophthalmology*, 25(3). Available at: <https://doi.org/10.1007/s10792-004-5195-2>.
- dr. Meva Nareza. 2022. *Terapi Penggantian Hormon*, [alodokter.com](http://alodokter.com).
- IPB, F.K.H. 2015. 'Sistem Endokrin', *Buku Ajar Ilmu Bedah* [Preprint].
- Joong, D. 2015. 'Sistem Endokrin', *Buku Ajar Ilmu Bedah* [Preprint].
- McKay, T.B., Priyadarsini, S. and Karamichos, D. 2022. 'Sex Hormones, Growth Hormone, and the Cornea', *Cells*. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells11020224>.
- Nugroho, R.A. 2016. *Dasar-Dasar Endokrinologi*, Mulawarman University Press. Samarinda.
- NUTRISI, D. 2019. 'TERAPI HORMON Insulin', *Penyakit Infeksi di Indonesia Solusi Kini & ...* [Preprint].
- Ojogoro, J.O., Scrimshaw, M.D. and Sumpter, J.P. 2021. 'Steroid hormones in the aquatic environment', *Science of the Total Environment*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148306>.
- Ren, B. and Zhu, Y. 2022. 'A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females', *International Journal of Molecular Sciences*. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23052708>.
- Rivera Diaz, P.A., Ortiz, C.P. and Delgado, D.R. 2021. 'The crucial role of estrogen/androgen hormones and their receptors in male infertility risk', *Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation*, 1.

- S, M. 2018. 'Anatomi Fisiologi Sistem Endokrin', *Vera Kartawijaya* [Preprint], (2504).
- Setiawan, M. 2021. *Sistem Endokrin & Diabetes Mellitus, Universitas Muhammadiyah Malang*.
- Shruthi, B.N. *et al.* 2022. 'Androgen Insensitivity Syndrome', *International Journal of Anatomy and Research*, 10(2). Available at: <https://doi.org/10.16965/ijar.2022.165>.
- Suharto, S. perdanan I. 2021. 'Fisiologi Sistem Endokrin', *Fisiologi sistem endokrin* [Preprint].
- Widjosono, G. 2017. 'Sistem Endokrin', *Buku Ajar Ilmu Bedah* [Preprint].



# **BAB 7**

## **OBAT SSP (ANALGETIK, ANTIEPILEPTIKUM, HIPNOTIKUM)**

*Oleh Vera Estefania Kaban*

### **7.1 Pendahuluan**

Sebagian besar obat menghasilkan respons farmakologis yang diperlukan dengan mengubah sel fungsi atau struktur sel dengan cara yang bergantung pada konsentrasi dan reversibel. Kecuali jaringan target seperti darah, obat diberikan secara intravena atau intra-arterial, respon farmakologi tergantung pada distribusi obat ke jaringan target dalam konsentrasi terapeutik yang relevan untuk jangka waktu yang cukup untuk menghasilkan respon yang diinginkan secara klinis (Chen *et al.*, 2019).

Masalah yang berkaitan dengan penyerapan obat dan distribusi jaringan sering diabaikan dalam proses pendistribusian obat. *Throughput* tinggi digunakan untuk mengidentifikasi senyawa dengan aktivitas farmakologis. Namun untuk SSP senyawa aktif, pertimbangan tersebut sangat penting karena adanya penghalang darah-otak dan darah-cairan tulang belakang otak, yang membatasi perjalanan sebagian besar senyawa ke dalam otak. (Yavarpour-Bali *et al.*, 2019).

Masalah yang terkait dengan pengiriman molekul besar ke otak dalam konsentrasi terapeutik yang relevan telah lama diakui. Namun, kesalahpahaman tentang kemampuan molekul kecil untuk menembus lapisan sistem saraf dan keefektifan molekul kecil dalam mengobati. Patologi terkait SSP telah berkontribusi pada kurang dihargainya pentingnya penghantaran obat ke otak. Dengan demikian, pencarian pengobatan baru dan efektif untuk penyakit

SSP harus berkonsentrasi tidak hanya pada target obat di dalam SSP tetapi juga pada pengiriman molekul yang efisien ke tempat aksi di dalamnya otak (Hanif *et al.*, 2020).

Obat yang bekerja di sistem saraf pusat (SSP) termasuk obat-obatan yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi neurologis dan kejiwaan serta obat-obatan yang menghilangkan rasa sakit, menekan mual, dan mengurangi demam, di antara gejala lainnya. Selain itu, banyak obat yang bekerja pada SSP digunakan tanpa resep untuk meningkatkan rasa sejahtera (Roberti *et al.*, 2021).

Karena kerumitannya, mekanisme kerja berbagai obat di SSP tidak selalu dipahami dengan jelas. Namun, dalam beberapa dekade terakhir, kemajuan dramatis telah dibuat dalam metodologi farmakologi SSP. Sekarang dimungkinkan untuk mempelajari aksi obat pada neuron individu dan bahkan reseptor tunggal di dalam sinapsis. Informasi yang diperoleh dari studi tersebut merupakan dasar bagi beberapa perkembangan besar dalam studi SSP. Pertama, jelas bahwa hampir semua obat dengan efek SSP bekerja pada reseptor spesifik yang memodulasi transmisi sinaptik. Sementara beberapa agen seperti anestesi umum dan alkohol mungkin memiliki tindakan nonspesifik pada membran (walaupun pengecualian ini tidak sepenuhnya diterima), bahkan tindakan yang dimediasi non-reseptor ini menghasilkan perubahan yang dapat dibuktikan dalam transmisi sinaptik.

## **7.2 Analegtik**

Dalam menentukan kapan dan seberapa banyak seseorang mengalami rasa sakit, persepsi masyarakat akan hal itu memainkan peran yang sangat penting. Penjualan obat-obatan tanpa resep, terutama pereda nyeri membuat banyak masyarakat bisa ketergantungan akan hal tersebut tanpa memikirkan efek samping yang timbul. Karena masyarakat kurang memahami tentang obat dan cara pemanfaatannya.

Analgesik adalah obat yang digunakan untuk meredakan nyeri. Mereka juga dikenal sebagai obat penghilang rasa sakit atau pereda nyeri. Secara teknis, istilah analgesik mengacu pada obat yang menghilangkan rasa sakit tanpa membuat Anda tertidur atau membuat Anda kehilangan kesadaran. Banyak jenis obat yang berbeda memiliki khasiat pereda nyeri, dan para ahli cenderung mengelompokkan obat-obatan yang bekerja dengan cara serupa. Dua kelompok pembunuh rasa sakit yang paling umum adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan opioid (narkotika), tetapi masih banyak lagi (Baldo & Rose, 2020).

Golongan obat analgesic dapat dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu analgetik opioid/narkotik dan analgetik non – narkotik.

### **7.2.1 Analgetik Opioid**

Opioid atau opiat termasuk dalam kategori depresan karena diketahui memiliki efek narkotika. Obat ini adalah obat yang berfungsi untuk mengurangi aktivitas fungsional organisme. Dalam dunia kedokteran, opioid dapat bermanfaat sebagai obat penghilang rasa sakit yang menimbulkan rasa tenang, damai, bahkan menyebabkan tidur dan kehilangan kesadaran. Contoh dari obat ini adalah heroin, morfin, metadon, dan codein.

Salah satu jenis obat opioid yang didapat secara alami adalah getah *Papaver somniferum* L. yang telah dikeringkan. Selain itu ada opioid golongan semisintetis yaitu heroin yang berasal dari sintesis morfin. Heroin adalah jenis obat opioid yang memiliki pengaruh yang sangat kuat dalam memberikan efek ketergantungan yang paling besar. Pemberian heroin yang paling umum diberikan secara intravena agar efek yang didapatkan lebih cepat.

Penggunaan opioid adalah penggunaan obat yang mampu memberikan efek ketergantungan. Sel otak terdiri dari berbagai macam zat kimia yang disebut neurotransmitter. Zat kimia ini bekerja pada sambungan sel saraf yang satu dengan sel saraf lainnya (sinaps). Beberapa di antara neurotransmitter itu memiliki efek yang hampir sama dengan narkotika jika di ekskresikan.

Semua zat psikoaktif napza dapat mengubah perilaku, perasaan dan pikiran seseorang melalui pengaruhnya terhadap salah satu atau beberapa neurotransmitter. Neurotransmitter yang paling berperan dalam terjadinya ketergantungan adalah dopamine (Dania & Novziransyah, 2020).

### **7.2.2 Analgetik Non – Narkotik**

Analgesik non-opioid adalah salah satu obat yang paling banyak digunakan karena kemanjurannya untuk berbagai kondisi nyeri dan inflamasi. Dalam bidang farmakologi, obat pereda nyeri yang tidak mengandung narkotika biasa disebut sebagai analgesik non narkotik atau analgesik perifer. Analgesik non-narkotika yang bersifat perifer dan tidak memiliki mekanisme aksi sentral.

Beberapa contoh obat analgesik non narkotik yang sering digunakan antara lain : parasetamol, aspirin, ibuprofen, dan masih banyak lainnya. Selain AINS, kortikosteroid juga dapat memberikan efek anti inflamasi.

Analgesik non narkotik menimbulkan efek analgesik dengan cara menghambat secara langsung dan selektif enzim-enzim pada sistem saraf pusat yang mengkatalis biosintesis prostaglandin, seperti siklooksigenase sehingga mencegah sensitisasi reseptor rasa sakit oleh mediator- mediator rasa sakit, seperti bradikinin, histamine. Non opioid diketahui dapat menghambat COX2 dan beberapa diantaranya dapat menghambat FAAH. Non-opioid juga memodulasi sintesis NO dan AMT mungkin dihambat oleh asetaminofen. Akhirnya, penghambatan COX dapat mengakibatkan pergeseran metabolisme AA menuju sintesis endocannabinoid.

## **7.3 Antiepileptikum**

Antiepileptikum adalah obat antiepilepsi yang bekerja pada sistem saraf pusat (SSP). Obat antiepilepsi adalah obat yang digunakan untuk mengendalikan kejang. Kejang pada penderita

epilepsi wajib dikendalikan agar penderita epilepsi menjalani kehidupan yang normal (Dichter & Brodie, 1996).

### **7.3.1 Obat Untuk Epilepsi**

Pengembangan Obat untuk Epilepsi untuk waktu yang lama diasumsikan bahwa satu obat dapat dikembangkan untuk pengobatan segala bentuk epilepsi, tetapi penyebab epilepsi sangat beragam, meliputi genetik dan cacat perkembangan dan proses penyakit infeksi, traumatis, neoplastik, dan degeneratif, dan terapi obat sampai saat ini menunjukkan sedikit bukti spesifisitas etiologi. Namun, ada beberapa spesifisitas menurut jenis kejang. Ini paling jelas terlihat dengan kejang umum.

#### **1. Penitoin**

Phenytoin adalah obat antiseizure nonsedatif tertua, diperkenalkan pada tahun 1938 setelah sistematis evaluasi senyawa seperti fenobarbital yang mengubah kejang yang diinduksi secara elektrik pada hewan laboratorium. Itu dikenal selama beberapa dekade sebagai diphenylhydantoin (Richens & Dunlop, 1975).

#### **2. Karbamazepin**

Karbamazepin terkait erat dengan imipramine dan antidepresan lainnya, karbamazepin adalah senyawa trisiklik efektif dalam pengobatan depresi bipolar. Awalnya dipasarkan untuk pengobatan trigeminal neuralgia tetapi telah terbukti bermanfaat untuk epilepsi juga (Alrashood, 2016).

#### **3. Oxcarbazepine**

Oxcarbazepine terkait erat dengan carbamazepine dan berguna dalam jenis kejang yang sama, tetapi mungkin saja memiliki profil toksisitas yang lebih baik. Oxcarbazepine memiliki waktu paruh hanya 1-2 jam. Aktivitasnya, oleh karena itu, berada hampir secara eksklusif dalam metabolit 10-hidroksi, yang dengan cepat dikonversi dan yang memiliki waktu paruh yang mirip

dengan karbamazepin, yaitu 8-12 jam. Obatnya kebanyakan diekskresikan sebagai glukuronida dari metabolit 10-hidroksi. Oxcarbazepine kurang kuat dibandingkan carbamazepine, baik pada model hewan epilepsi maupun pada pasien epilepsi; dosis klinis oxcarbazepine mungkin perlu 50% lebih tinggi daripada carbamazepine untuk mendapatkan kejang yang setara kontrol (Shorvon, 2000).

#### **4. Phenobarbital**

Fenobarbital adalah obat antiseizure tertua yang tersedia saat ini. Meskipun telah lama dianggap sebagai salah satu agen antiseizure yang paling aman, penggunaan lainnya obat dengan efek sedatif yang lebih rendah telah didesak. Banyak yang menganggap barbiturat sebagai obat pilihan untuk kejang hanya pada bayi (Kwan & Brodie, 2004).

### **7.4 Hipnotikum**

Hipnotik, sering dikenal sebagai obat tidur, adalah obat yang diberikan dalam jumlah terapeutik dengan tujuan meningkatkan keinginan alami tubuh untuk tidur dan meningkatkan atau menginduksi tidur. Obat ini biasanya diberikan pada malam hari. Obat penenang adalah nama yang diberikan untuk obat ini ketika digunakan untuk menenangkan orang di siang hari dalam dosis yang lebih rendah.

Obat hipnotis harus membuat pengguna merasa mengantuk dan meningkatkan permulaan dan pemeliharaan tidur. Berbeda dengan sedasi, efek hipnotis membutuhkan depresi sistem saraf pusat yang lebih mendalam, yang dapat diperoleh dengan sebagian besar obat dalam keluarga ini hanya dengan menaikkan dosis. Sedatif-hipnotik dikenal dengan pengurangan aktivitas sistem saraf pusat yang bergantung

pada dosis. Namun, hubungan antara dosis dan tingkat depresi sistem saraf pusat bervariasi di antara obat-obatan.

Ada beberapa kategori di mana hipnotik dapat ditempatkan, termasuk benzodiazepin, seperti flurazepam, lorazepam, temazepam, dan triazolam; barbiturat, seperti fenobarbital, thiopental, dan butobarbital; hipnotik sedatif, seperti chloralhydrate, ethchlorvinol, glutethimide dan metiprilone.

Contoh obat hipnotik dapat dibagi menjadi :

1. Zolpidem.

Zolpidem adalah obat hipnotis kelas baru dengan profil neurofarmakologis yang berbeda dan susunan kimiawi dari yang sudah ada di pasaran. Pada dosis yang jauh lebih rendah daripada yang diperlukan untuk tindakan myorelaxant dan antikonvulsan, obat ini memiliki efek sedatif/hipnotis pada hewan pengerat. Secara klinis, zolpidem diresepkan untuk mengobati insomnia sementara (Darcourt et al., 1999).

2. Benzodiazepin

Benzodiazepin dan agonis reseptor benzodiazepin nonbenzodiazepin memiliki sejarah panjang digunakan dalam insomnia karena sifat hipnotis mereka, namun mereka menyebabkan perbaikan minimal dalam latensi dan durasi tidur. Selain itu, penggunaannya memiliki beberapa kelemahan termasuk peningkatan risiko gangguan kognitif, delirium, jatuh dan patah tulang, kecelakaan kendaraan bermotor; efek sisa ('mabuk'), terutama dengan agen yang bekerja lebih lama; dan berpotensi menimbulkan efek putus zat, ketergantungan, dan toleransi.

3. Dexmedetomidine hydrochloride

Dexmedetomidine Hydrochloride adalah bentuk garam hidroklorida dari dexmedetomidine, turunan imidazol dan isomer-d aktif medetomidine dengan aktivitas analgesik, ansiolitik, dan sedatif. Dexmedetomidine secara selektif

mengikat dan mengaktifkan adrenoseptor alfa-2 presinaptik yang terletak di otak, sehingga menghambat pelepasan norepinefrin dari vesikel sinaptik. Hal ini menyebabkan penghambatan aktivasi adrenoseptor postinaptik, yang menghambat aktivitas simpatis, sehingga menyebabkan analgesia, sedasi, dan ansiolisis (Shen et al., 2020).

## DAFTAR PUSTAKA

- Alrashood, S. T. 2016. Carbamazepine. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 41, 133–321.
- Baldo, B. A., & Rose, M. A. 2020. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: A mechanistic and clinical review. *British Journal of Anaesthesia*, 124(1), 44–62.
- Chen, D., Huang, C., & Chen, Z. 2019. A review for the pharmacological effect of lycopene in central nervous system disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 791–801.
- Dania, I. A., & Novziransyah, N. 2020. ANTAGONIS RESEPTOR OPIOID. *Jurnal Kedokteran Ibnu Nafis*, 9(2), 45–55.
- Darcourt, G., Pringuey, D., Salliere, D., & Lavoisy, J. 1999. The safety and tolerability of zolpidem—An update. *Journal of Psychopharmacology*, 13(1), 81–93.
- Dichter, M. A., & Brodie, M. J. 1996. New antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine*, 334(24), 1583–1590.
- Hanif, S., Muhammad, P., Chesworth, R., Rehman, F. U., Qian, R., Zheng, M., & Shi, B. 2020. Nanomedicine-based immunotherapy for central nervous system disorders. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(7), 936–953.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. 2004. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: A critical review. *Epilepsia*, 45(9), 1141–1149.
- Richens, A., & Dunlop, A. 1975. Serum-phenytoin levels in management of epilepsy. *The Lancet*, 306(7928), 247–248.
- Roberti, R., De Caro, C., Iannone, L. F., Zaccara, G., Lattanzi, S., & Russo, E. 2021. Pharmacology of cenobamate: Mechanism of action, pharmacokinetics, drug–drug interactions and tolerability. *CNS Drugs*, 35(6), 609–618.

- Shen, Q., Li, H., Zhou, X., & Yuan, X. 2020. Dexmedetomidine in the prevention of postoperative delirium in elderly patients following non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 47(8), 1333–1341.
- Shorvon, S. 2000. Oxcarbazepine: A review. *Seizure*, 9(2), 75–79.
- Yavarpour-Bali, H., Ghasemi-Kasman, M., & Pirzadeh, M. 2019. Curcumin-loaded nanoparticles: A novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. *International Journal of Nanomedicine*, 4449–4460.

# BAB 8

## PSIKOTROPIKUM

*Oleh Haty Latifah Priatni*

### 8.1 Pendahuluan

Psikotropikum adalah zat atau obat yang menurunkan fungsi otak dan merangsang system saraf pusat menimbulkan reaksi halusinasi, ilusi, gangguan cara berpikir, perubahan suasana hati yang tiba-tiba dan menimbulkan rasa candu bagi pemakainya. Psikotropikum terdiri dari antidepresan, anestetik, antimigrain, dan transquillizer.

### 8.2 Antidepresan

Antidepresan adalah obat-obat yang bisa memperbaiki suasana hati dengan cara meringankan gejala kecemasan. Depresi adalah gangguan kesehatan mental dengan ditandai rasa sedih, cemas, khawatir yang berlebihan dan tidak ingin melakukan kegiatan seperti biasanya (Tjay, T dan Raharja, 2010).

Penyebabnya terjadi ketidakseimbangan antara neurotransmitter di otak, kekurangan serotonin (5-hidroksitriptamin=5HT), penurunan fungsi serotonin serta faktor genetis.

Selain penanganan untuk depresi, antidepresan juga bisa digunakan untuk mengatasi gangguan obsesif kompulsif (OCD), gangguan stress pascatrauma (PTSD), fobia, binge eating disorder, gangguan kecemasan umum dan bulimia.

#### **Mekanisme Kerja**

Antidepresan menghambat re uptake serotonin dan NA di ujung saraf otak.

## **Jenis depresi**

1. Depresi manis dengan ciri bipolar yaitu dengan dua fase. Fase pada saat fase depresi, pasien mengalami perasaan sedih mendalam dan kemudian diselingi fase manis dengan suasana hati yang berbunga-bunga dan aktifitas yang berlebihan.  
Pengobatannya dengan memberikan antipsikotika klorpromazin, haloperidol dan pimozida selama 2 – 3 bulan. ESO obat tersebut adalah toksisitas bagi ginjal dan tiroid pada overdosis.
2. Depresi vital ( depresi berat) dengan ciri :
  - a. Gangguan khas, tertidur dengan mudah dan malam hari terbangun dengan letih, rasa gelisah, sedih, apatis,takut.
  - b. Suasana hati yang bervariasi sepanjang hari
  - c. Terlihat murung tidak bahagia dan tidak peduli dengan sekitar (Tjay, T dan Raharja, 2010).

## **Obat Antidepresan**

1. Antidepresan klasik (trisiklik dan tetrasiklik). Obat ini menghambat resorpsi kembali dari serotonin dan noradrenalin (NA) dari sela sinaps di ujung-ujung syaraf. Obat ini bekerja mengaktifkan dan menimbulkan risiko bunuh diri selama minggu-minggu pertama terapi.  
Contoh obat trisiklik yaitu Amitriptylline, Doksepin, Dosulepin, imipramin, desipramin, klomipramine. Obat tersebut mempunyai struktur cincin tiga. (mirip dengan kelompok fenotiazin dan thioxanten)  
Contoh obat tetrasiklik yaitu Maprotilin dan mianserin, mitrazapin dengan struktur tetrasiklis.
2. Antidepresan generasi kedua  
Obat tersebut sedikit efek sampingnya berkurangnya efek jantung dan kerja antikolinergis, maka aman pada overdose dan pasien lansia.

Obat antidepresan generasi kedua terdiri ada 2 macam

- a. SSRI (*Selective Serotonin Re-uptake inhibitors*)  
Contoh obatnya adalah Sitalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamin, Paroksetin, Sertraline. Trazodon juga menghambat re-uptake serotonin
- b. SNRI (*Selective Noradrenali Re-uptake inhibitors*). Obat SNRI tidak berkhasiat selektif, menghambat re-uptake dari baik serotonin maupun noradrenalin, tetapi obat ini lebih aktif daripada obat SSRI.  
Contoh obat adalah : Fenflavoxine dan Duloxetine

### 3. MAO-blokers

Obat ini menghambat enzim mono-amin-oksidas (MAO), zat monoamin terurai setelah selesai aktivitas. Obat ini diberikan bila obat lain tidak ampuh (BPOM, 2015).

Obatnya yaitu : *fenelzin* dan *tranylcypromin* (parnate)

Hubungan Struktur Aktivitas

- a. Substitusi inti aromatik, contoh gugus metoksi/metil dan hidrogenasi cincin akan menurunkan aktivitas penghambat MAO dan analeptic.
- b. N-asilasi dan N-alkilasi dari gugus hidrazin akan menurunkan aktivitas.
- c. Substitusi gugus fenil dengan cincin heterosiklik akan mengurangi aktivikasi MAOI dan menghilangkan aktivitas analeptik.
- d. Penambahan/pengurangan panjang rantai antara gugus gugus fenil dan hidrazin menimbulkan variasi dari aktivitas MAO dan analeptika.

### Efek Samping Obat (ESO)

ESO antidepresan banyak sekali, dengan mayoritas efeknya hanya sementara dan hilang dengan sendirinya.

Menurut penelitian (Nurfahanum, 2022), penggunaan Amitriptin sebanyak 86,3% dan sertraline 13,6%. Pasien usia 25-54 tahun mendapatkan terapi antidepresan klasik sebagai salah satu metode manajemen gejala perilaku dan psikologis depresi.

Hasil penelitian (Kusumaningtyas, 2015) menunjukkan bahwa obat utama yang digunakan dalam kasus gangguan jiwa seperti depresi adalah amitriptilin (9%), maprotilin (5%), dan fluoxetine (82%). Dosis dan frekuensinya sesuai literatur yaitu dosis amitriptilin 12,5-25 mg sekali sampai tiga kali sehari, dosis maprotiline 25 mg sekali sehari, dan dosis fluoxetine 10-20 mg sekali sampai dua kali sehari.

## **8.3 Anestetika**

Anestetika artinya keadaan tanpa rasa sakit berasal dari bahasa Yunani (an=tanpa, aisthesis=perasaan). Anestetika dikelompokkan menjadi 2 yaitu anestetika umum dan anestika lokal.

Anestetika umum (Narkosa) adalah tindakan menghilangkan nyeri secara sentral dengan hilangnya kesadaran yang dapat pulih kembali. Anestesi umum menimbulkan mati rasa karena obat ini masuk ke jaringan otak dengan tekanan setempat yang tinggi (Pramono, 2017).

### **8.3.1 Anestetika Umum**

Anestetika umum berfungsi menekan SSP dengan pola bertingkat terdiri dari 4 taraf narkosa yaitu :

1. Analgesia : kesadaran berkurang, rasa nyeri hilang, euforia (rasa nyaman) disertai halusinasi. Eter dan nitrogen monoksida memberi analgesia baik pada taraf ini.
2. Eksitasi : kesadaran hilang dan timbul kegelisahan
3. Anestesia : pernapasan dangkal, cepat dan teratur (seperti tidur biasa) pernapasan perut, gerakan mata dan refleks mata hilang, otot menjadi lemas.

4. Kelumpuhan sumsum tulang: aktifitas pernapasan dan jantung terhenti (tahap ini dihindarkan) (Tjay, T dan Raharja, 2010).

### **Persyaratan anestetika umum**

1. Berbau enak dan tidak merangsang selaput lendir.
2. Kerja cepat tanpa efek samping
3. Analgetik berkhasiat baik dengan melemaskan otot.
4. Selama pembedahan tidak terjadi pendarahan kapiler

Penggolongan menurut penggunaannya anestetika umum terbagi 2 yaitu:

1. Anestetika injeksi, contoh obatnya thiopental, diazepam, midazolam, ketamine, propofol.
2. Anestetika inhalasi, diberikan sebagai uap melalui saluran pernapasan, contohnya: eter, halotan, gas tertawa, enfluran, isoflurane, sevofluran.
3. Kombinasi kedua teknik tersebut, pemilihan teknik harus diperhatikan yaitu kecepatan induksi dan pemulihan, stabilitas hemodinamik, efek samping, serta biaya (Brunton LL, 2008).

### **Efek Samping**

Hampir semua anestetik mengakibatkan sejumlah efek samping yaitu:

1. menekan pernapasan, paling kecil pada N<sub>2</sub>O, eter, trikloretilan
2. Merusak hati, (senyawa klor /kloroform, tidak dipakai lagi)
3. Merusak ginjal (metoksifluran).
4. Mengurangi kontraksi jantung, selama halotan dan metoksifluran yg paling ringan pada eter ( Hoan tjay, K dan kirana Raharja, 2015).

## **Cara pemberian anestesi umum**

1. Parenteral : Dipakaikan untuk tindakan yang singkat/induksi anestesi (Tiopental), pada kasus tertentu digunakan ketamine, diazepam.
2. Perrektal : induksi anestetik /tindakan singkat pada anak.
3. Anestetik inhalasi : menggunakan gas atau cairan anestesi yang mudah menguap melalui pernapasan (campuran gas dengan O<sub>2</sub>).

Metode pemberian anestetik umum dengan cara oral, cara lidah, mukosa pipi, intramuscular, subkutan, intravena, rektal, transdermal, inhalasi, spinal dan epidural (Nuraini, 2019).

## **Interaksi obat anestetik umum adalah**

1. Farmasetikal : dua atau lebih obat sering tercampur dalam satu kantung infus, sehingga bereaksi secara kimia menghasilkan efek samping. Contohnya thiopental-suksinil cenderung menjadi inaktif, triklor-etilen dengan soda lime menghasilkan zat baru yang toksik.
2. Farmakokinetik : penyerapan obat peroral disebabkan obat lain yg diberikan bersama.
3. Farmakodinamik : interaksi ditemui saat dilapangan, zat anestetik abar (volatile) dengan opiod menyebabkan peningkatan depresi napas, sedangkan pelumpuh otot non depolarisasi dan prostigmin relaksasi otot.

**Tabel 8.1.** Sediaan Obat Anestetika Umum  
(sumber : (Tjay, T dan Raharja, 2010)

| <b>Sediaan</b>        | <b>Indikasi</b>                               | <b>Kontra indikasi</b>                        | <b>Efek samping</b>                                                       |
|-----------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Dinitrogen Monoksida  | Anestesi inhalasi                             | -                                             | -                                                                         |
| Enfluran              | Anestesi inhalasi (pasien tak tahan eter)     | -                                             | Gelisah, mual, dan Menekan pernapasan                                     |
| Halotan               | Anestesi inhalasi                             | -                                             | Hipotensi, aritmia, dan dropridolmenekan pernapasan                       |
| Dropridol             | Anestesi inhalasi                             | -                                             | -                                                                         |
| Eter                  | Anestesi inhalasi                             | -                                             | Merangsang mukosa saluran pernapasan                                      |
| Ketamine Hidroklorida | Anestesi inhalasi                             | -                                             | Halusinasi, tekanan darah naik, menekan saluran pernapasan (dosis tinggi) |
| Thiopental            | Anestesi injeksi pada operasi kecil (dimulut) | Insufisiensi sirkulasi jantung dan hipertensi | Menekan pernapasan                                                        |

### 8.3.2 Anestetika Lokal

Anestetika local adalah tindakan hilangnya rasa sakit untuk sementara pada beberapa bagian tubuh tanpa disertai hilang kesadaran . Anestetika local terbagi dua yaitu golongan ester dan golongan amida. Mekanisme kerja obat melalui hambatan hantaran dan konduksi impuls saraf. ESO dapat mempengaruhi beberapa organ yaitu: kardiovaskuler, paru-paru, SSP, musculoskeletal, dan alergi (Tjay, T dan Raharja, 2010).

Anestesi lokal dikatakan ideal bila memiliki beberapa persyaratan sebagai berikut :

- a. Tidak merangsang jaringan
- b. Tidak mengakibatkan kerusakan permanen terhadap susunan saraf sentral
- c. Toksisitas sistemis rendah
- d. Efektif pada penyuntikan dan penggunaan lokal pada selaput lendir
- e. Mula kerja sesingkat mungkin dan bertahan untuk jangka waktu cukup lama
- f. Larut dalam air dengan menghasilkan larutan stabil dan tahan pemanasan (proses sterilisasi) (Tjay, T dan Raharja, 2010).

Penggolongan anestesi lokal secara kimia terbagi menjadi 3 kelompok :

1. Senyawa ester, contohnya prokain, benzokain, buvakain, tetrakain dan oksibuprokain
2. Senyawa amida, contohnya lidokain, prilokain, mepivakain, bupivikain, cinchokain,
3. Lainnya, fenil, benzylalkohol dan etil klorida (hoan tjay dan Raharja, 2010).

## Efek Samping

Efek samping penggunaan anestesi lokal terjadi akibat khasiat efek depresi terhadap SSP dan efek defresifnya (menekan fungsi jantung) dengan gejala penghambatan pernapasan dan sirkulasi darah, dermatitis alergi.

Penggunaan anestesi lokal umumnya digunakan secara parenteral, misalnya operasi kecil dimana pemakaian anestesi umum tidak dibutuhkan. Berdasarkan cara penggunaanya Anestesi lokal terbagi 6 jenis :

1. Anestesi LOKAL, digunakan secara lokal untuk melawan rasa nyeri dan gatal, misalnya larutan atau tablet hisap untuk menghilangkan rasa nyeri di mulut atau leher, tetes mata untuk mengukur tekanan intramokuler mata atau mengeluarkan benda asing di mata, juga sebagai salep untuk gatal dan nyeri luka bakar dan dalam bentuk supp. Untuk anti wasir.
2. Anestesi infiltrasi, yaitu suntikan yang diberikan ditempat yang dibius ujung-ujung sarafnya, misalnya pada daerah kulit dan gusi (pencabutan gigi).
3. Anestesi konduksi (penyaluran saraf), injeksi di tulang belakang, yaitu dengan penyuntikan di suatu tempat dimana banyak saraf terkumpul, sehingga mencapai anestesia dr suatu daerah yang luas, misal pada pergelangan tangan atau kaki, jg unt mengurangi nyeri yang hebat.
4. Anestesi spinal (intratechal)/injeksi punggung, dicapai pembiusan dari kaki sampai tulang dada hanya dalam beberapa menit. Kesadaran penderita tdk dihilangkan dan selesai pembedahan tidak terasa mual.
5. Anestesi epidural, termasuk injeksi punggung. Obat disuntikan diruang epidural. Tergantung pd efek yg dikehendaki, injeksi diberikan dilokasi yang berbeda : secara lumbal (untuk Sectio caesarea), obstreti dan

pembedahan perut bagian bawah, secara servical mencapai hilang rasa ditengkuk; secara thoracal untuk pemotongan di paru-paru dan perut bagian atas.

6. Anestesi permukaan, sebagai suntikan banyak digunakan sbg penghilang rasa oleh dokter gigi untuk mencabut geraham dan untuk pembedahan kecil, spt menjahit luka pada kulit.
7. Dipakaikan untuk bronkoskopi, gastroskopi, dan sitoskopi (Tjay, T dan Raharja, 2010).

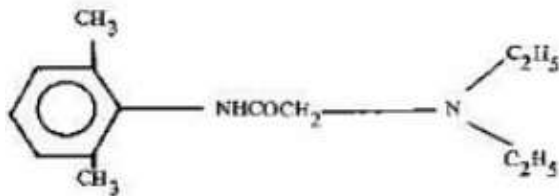
### Hubungan struktur aktivitas

Anestesi local terdiri dari lipofilik (cincin benzene) dan hidrofilik (amin tersier). Bagian lipofilik penting untuk aktivitas obat anestesi, secara terapeutik berguna untuk obat anestesi local yang membutuhkan keseimbangan yang bagus antara kelarutan lipid dan air (Putera, 2015).

**Tabel 8.2.** Sediaan obat anestetika lokal

| <b>Sediaan</b> | <b>Indikasi</b>                                         | <b>Efek<br/>Samping</b>                 | <b>Kontradiksi</b> |
|----------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| Bupivikain     | Anestesi lokal                                          | -                                       | -                  |
| Etil Klorida   | Anestesi lokal                                          | Menekan<br>pernapasan,<br>mual, gelisah | -                  |
| Lidokain       | Anestesi<br>infiltrasi dan<br>permukaan,<br>antiaritmia | Mengantuk                               | -                  |
| Benzokain      | Anestesi<br>permukaan<br>dan<br>menghilangkan<br>nyeri  | -                                       | -                  |

| Sediaan                                         | Indikasi                                                   | Efek Samping                | Kontradiksi                                   |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| Prokain                                         | Anestesi infiltrasi dan permukaan.                         | Hipersensitasi dan kematian | -                                             |
| Tetrakain<br>(obat tetes mata dan tablet hisap) | Anestesi filtrasi, lokal                                   | -                           | -                                             |
| benzilalkohol                                   | Menghilangkan rasa gatal, sengatan matahari dan cabut gigi | Menekan pernapasan          | Insufisiensi sirkulasi jantung dan hipertensi |



Sumber : <https://www.google.com/url.obat-obat-anestesi-lokal>.

### Hubungan Struktur Aktivitas anesteka lokal

Struktur umum terdiri dari 3 bagian penting yaitu cincin aromatic, rantai antara (linker) dan gugus amin (pKa 7,5 - 9,0).

1. Cincin aromatic adalah bagian lipofilik yang membantu penetrasi ke dalam merman biologis, adanya substituent lipofilik dapat meningkatkan sifat lipofilik dari cincin sehingga meningkatkan aktivitas.
2. Linker adlah suatu ester/gugus amida sepanjang rantai hidrofobik, jika jumlah karbon pada linker meningkat,

maka kelarutan dalam lemak, ikatan protein, durasi, dan toksisitas juga meningkat.

3. Anestetika local umumnya mempunyai nitrogen tersier yaitu pKa 7,5-9,0). Pada pH fisiologis molekul dengan bentuk kation dan bentuk netral (Putera, 2015).

## 8.4 Anti Migrain

Migrain adalah nyeri kepala berulang dengan penampakan serangan selama 3 hari, dengan karakteristik nyeri kepala unilateral, berdenyut, intensitas sedang/berat. Menurut International Headache Society (IHS), migren adalah nyeri kepala berulang dengan manifestasi serangan selama 4-72 jam, karakteristik nyeri kepala unilateral, berdenyut, intensitas sedang atau berat, bertambah berat dengan aktivitas fisik yang rutin dan diikuti dengan mual dan atau fotofobia dan fonofobia, yang dapat didahului oleh aura (Kharisma, 2017).

Prevalensi migraine bervariasi menurut umur dan jenis kelamin, wanita lebih banyak mengalami migraine sekitar 18,2 % setelah umur 12 tahun dibanding pria kira-kira 2-3 kali.

### Teori terjadinya migraine :

1. Teori genetic : mutase spesifik yang menimbulkan nyeri kepala, contohnya sindrom MELAS, terdiri atas *encephalomyopathy mitochondrial*, asidosis laktat dan episode seperti stroke yang ditimbulkan oleh mutase basa adenine menjadi guanine pada gen mitokondria yang mengkode tRNA pada posisi nukleotida 3243 (Raskin, 2005).
2. Teori vascular : berdasarkan hipotesis vascular menurut Harold W, migraine adalah perubahan vascular kranial, selama masa prodromal, terjadi vasokonstriksi dari pembuluh interkranial, menimbulkan penampakan neurologi yang bervariasi menurut tempat terjadi vasokonstriksi.

**Migraine adalah nyeri kepala primer terdiri dalam 2 jenis yaitu :**

1. Migraine tanpa aura (migraine umum), yaitu tidak terjadi gangguan neurologic fokal yang diawali nyeri kepala, dengan ciri berdenyut secara mendadak .
2. Migraine dengan aura (migraine klasik), yaitu terjadi gangguan neurologic fokal negative maupun positif sebelum timbul nyeri kepala dan terjadi selama 5-20 menit sampai 60 menit. yang diawali nyeri kepala, dengan ciri berdenyut secara mendadak (Kharisma, 2017) .

Terapi/pengobatan pasien migraine harus diperhatikan pencetusnya yaitu hidup pasien, keluarganya dan pekerjaan pasien. Pengobatan migraine dapat dilakukan secara nonfarmakologik dan cara farmakologik. Secara nonfarmakologik hindari pencetus migraine dengan pendekatan nonfarmakologik, seperti istirahat, tidur sebaiknya diruangan gelap.

#### **Penyebab migraine**

1. Makanan : kafein, alkohol, coklat, pisang produk kalengan, MSG, sakarin, aspartate, Tiramin.
2. Lingkungan : ketinggian, asap rokok, cahaya terang, perubahan cuaca, suara bising.
3. Perubahan perilaku : kurang tidur, kecapean, PMS, Menopause, aktivitas yang melelahkan, Stress (S King, Deborah, 2005).

#### **Terapi farmakologik (terapi migraine akut)**

1. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID)  
Analgesic dikombinasi dengan kafein dan NSAID efektif untuk pengobatan akut ringan sampai sedang. NSAID dosis tinggi di kombinasi aspirin/asetaminofen, kodein/butalbital adalah pilihan yang efektif

2. Ergotamin tartat (ET)

ET mempunyai efektifitas tapi dilarang untuk ibu hamil dapat menimbulkan cacat lahir (Multum, 2020).

3. Sumatripan merupakan obat terapi antimigraine yang secara luas (Cerner Multum, 2020).

Efek samping obat antimigraine adalah mati rasa, kesemutan, kehangatan kemerahan/sensasi terbakar, pusing, mengantuk, merasa lemah/ atau lelah, mual muntah, sakit perut, nyeri tulang dan dada.

**Terapi pencegahan bila terjadi serangan**

1. NSAID sebaiknya diminum 1-2 hari sebelum onset terjadi nyeri. Mekanismenya mencegah nyeri dengan menghambat sintesis prostaglandin.
2. Antagonis B adrenergic, contohnya propranolol menaikkan ambang batas migraine yaitu memodulasi neurotransmitter adrenergic pada jalur kortikal mencegah dilatasi arteri ekstrakranial, memblok serotonin oleh platelet. Pemberian oral dengan dosis efektif 80-240 mg sehari.
3. Methysergide, ergot alkaloid semisintetik berperan menjadi antagonis reseptor 5-HT mampu menstabilkan neurotransmitter serotonin. Pemberian secara oral dengan level plasma bervariasi 20-40mg
4. Amitriptilin, adalah obat profilaksis yang efektif pada migraine berdasarkan efek antidepresinya serta menghambat serotonin dan norepinefrin neuron ke terminal saraf prasinaftik (S King, Deborah, 2005).

**Tabel 8.3.** Terapi Obat Antimigrain (Kharisma, 2017)

| <b>Terapi abortif</b> |                                | <b>Terapi Profilaksis</b> |                                           |
|-----------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Obat</b>           | <b>indikasi</b>                | <b>Obat</b>               | <b>indikasi</b>                           |
| Triptan               | Efektif CH                     | Verapamil                 | Pencegahan CH                             |
| Oksigen               | Terapi Cluster headache akut   | Lithium                   | Serangan cluster headache kronik          |
| Derivate ergotamin    | Serangan akut cluster headache | Ergotamine                | Pencegahan serangan cluster headache (CH) |
|                       |                                | Methysergide              | Efektif memperpendek CH                   |
|                       |                                | corticosteroid            | CH kronik yang sulit disembuhkan          |

## 8.5 Tranquillizer

*Tranquillizer* atau sedatif atau hipnotika dalam bahasa Yunani (hypnos : tidur) merupakan obat yang dalam dosis terapi diperuntukkan meningkatkan keinginan faali untuk tidur dan mempermudah tidur (hoan tjay and dan Raharja, 2010).

Perbedaan sedativa-Tranquillizer adalah pada prinsipnya. Sedativa-hipnotika berkhasiat menekan SSP jika dipakai dalam dosis meningkat dengan efek berturut-turut peredaanm, tidur, pembiusan total yaitu jika diberikan barbiturat. Dalam dosis lebih besar lagi dapat menimbulkan koma, depresi pernapasan, kematian. Penggunaan dalam jangka waktu dapat mengakibatkan ketagihan.

Tranquilizer/ataraktika/anxiolitikamerupakan

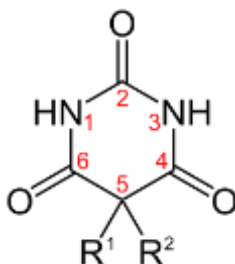
(latin.Tranquillus=tenang, anxious=kuatir, lysis=menguraikan, hilangkan; Yun.ataraktos=ketenangan).

Sedativa dan hipnotika adalah senyawa yang menekan sistem saraf pusat menyebabkan efek sedasi lemah sampai tidur lelap. Dosis tinggi, sedatif berguna menekan kekhawatiran yang disebabkan emosi memuncak dan pressure kronik yang ditimbulkan penyakit. Sedatif adalah obat penekan SSP (Siswandono dan Soekarjo Bambang, 2000).

Hipnotik berfungsi pengobatan gangguan tidur, contohnya insomnia. ESO dari golongan sedatif-hipnotik adalah mengantuk dan bad mood pada saat bangun. Overdosis dapat mengakibatkan koma dan kematian disebabkan depresi pusat medula yang vital di otak. Pengobatan jangka panjang menyebabkan ketergantungan fisik (hoan tjay and dan Raharja, 2010).

#### 1. Turunan barbiturat

Turunan barbiturat adalah sedatif yang sering digunakan sebelum ada turunan benzodiazepin. Mekanisme kerjanya menekan transmisi sinaptik pada sistem pengaktifan retikula di otak .



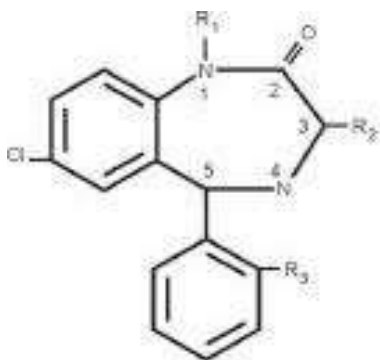
**Gambar 8.1.** Struktur kimia turunan barbiturat

**Tabel 8.4.** Contoh turunan Barbiturat (hoan tjay and dan Raharja, 2010)

| Nama Obat       | R1   | R2                             |
|-----------------|------|--------------------------------|
| Barbital        | -C-C | -C-C                           |
| Asam barbiturat | H    | H                              |
| Fenobarbital    | -C-C | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |
| Butabarbital    | -C-C | -C-(CH) <sub>2</sub> -C        |

## 2. Turunan benzodiazepin

Mekanisme kerja turunan benzodiazepin yaitu menekan transmisi sinaptik pada pengaktifan retikula di otak. Obat ini banyak dipakai sebagai sedatif-hipnotik sebab memiliki efikasi dan batas keamanan lebih besar dibandingkan yang lain. Efek turunan benzodiazepin dapat menghilangkan ketegangan (anxiolitik, tranquillizer minor), kegelisahan, dan insomnia. Efek sampingnya adalah amnesia, hipotensi, mata kabur, sembelit.



**Gambar 8.2.** Struktur Kimia Benzodiazepin(1,4-benzodizepin)(Tjay, T dan Raharja, 2010)

**Tabel 8.5.** Contoh turunan benzodiazepin

| <b>Nama Obat</b> | <b>R<sub>1</sub></b> | <b>R<sub>2</sub></b> | <b>R<sub>3</sub></b> |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Diazepam         | CH <sub>3</sub>      | H                    | H                    |
| Temazepam        | CH <sub>3</sub>      | OH                   | H                    |
| Lorazepam        | H                    | OH                   | Cl                   |
| Oksazepam        | H                    | OH                   | H                    |

## DAFTAR PUSTAKA

- BPOM. 2015. *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2008 Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia*.
- Brunton LL, P.K. 2008. *Inhalational anesthetics. Dalam: Lazo JS, penyunting. Goodman & Gilman's, Manual of pharmacology and therapeutics. Edisi ke11. McGraw Hill, Inc; 2008. hlm. 232-9.*
- Cerner Multum. 2020. *Drugs.com. Sumatriptan (injection). 2020.*
- hoan tjay, T. and dan Raharja, K. 2010. *obat-obat penting. Jakarta. Gramedia.*
- Kharisma, Y. 2017. 'Tinjauan Umum Penyakit Nyeri Kepala', *Neurology*, 46(6), pp. 202-204.
- Kusumaningtyas, N.A.A. 2015. 'Pola Penggunaan Antidepresan Pada Kasus Depresi (Studi Di Poli Jiwa RSUD Dr. Soetomo). Universitas Airlangga.'
- Multum, cermer. 2020. *Drugs.com. Caffeine and ergotamine (oral/rectal).*
- Nuraini. 2019. *Prodi div Keperawatan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta.*
- Nurfahanum, R. 2022. 'Gambaran Penggunaan Obat Antidepresan Pada Pasien Depresi Di RSUD Embung Fatimah Kota Batam Periode Januari - Desember 2020', *Jurnal Health Sains*, 3(3), pp. 477-487. Available at: <https://doi.org/10.46799/jhs.v3i3.446>.
- pramono, A. 2017. *buku kuliah anestesi. jakarta: EGC.*
- Putera, I.K.. 2015. *Anestesi. ilmu bedah veteriner.* Available at: [https://www.academia.edu/11986796/mekanisme\\_kerja\\_anestesi\\_lokal](https://www.academia.edu/11986796/mekanisme_kerja_anestesi_lokal).
- Raskin, N.H. 2005. *principles of internal medicine.*
- S King, deborah, K.C.H. 2005. *headache disorder in pharmacotherapy Pathophysiologic approach. McGraw-hill companies.*

- Siswandono dan Soekarjo Bambang. 2000. *kimia medisinal*. Jakarta: Airlangga. University.
- Tjay, T dan Raharja, K. 2010. *oabt-obat penting* . penerbit Gramedia Jakarta.

# **BAB 9**

## **OBAT SALURAN NAFAS (ANTIASMA, ANTITUSIVUM, ANTITUBERKULOSTIKUM)**

*Oleh Askur*

### **9.1 Pendahuluan**

Saluran napas adalah sistem tubuh manusia yang terdiri dari organ-organ yang terlibat dalam proses pernapasan. Organ-organ ini bekerja secara bersama-sama untuk memfasilitasi pertukaran oksigen dan karbon dioksida antara tubuh dan lingkungan. (Barrett *et al.*, 2010)

Saluran napas dimulai dari hidung atau mulut, di mana udara masuk ke dalam tubuh. Udara kemudian melewati faring (tenggorokan) dan laring (pengatur suara) sebelum mencapai trakea (pipa udara). Trakea terbagi menjadi dua bronkus utama yang masuk ke dalam paru-paru. Di dalam paru-paru, bronkus terus bercabang menjadi bronkiolus yang lebih kecil, yang akhirnya mencapai alveoli. (Barrett *et al.*, 2010)

Alveoli adalah struktur berbentuk gelembung di ujung saluran napas yang bertanggung jawab untuk pertukaran gas. Di sini, oksigen dari udara yang masuk melalui saluran napas diangkut ke dalam darah melalui pembuluh darah kapiler, sedangkan karbon dioksida yang dihasilkan oleh metabolisme diangkut dari darah ke alveoli untuk dikeluarkan melalui proses pernapasan. (Barrett *et al.*, 2010)

Selain itu, saluran napas juga dilengkapi dengan mekanisme pertahanan, seperti rambut hidung, lendir, dan silia, yang membantu menyaring partikel dan mengeluarkannya dari saluran napas. Sistem kekebalan tubuh juga terlibat dalam melindungi saluran napas dari infeksi dan penyakit. (Barrett *et al.*, 2010)

Saluran napas memiliki peran penting dalam menyediakan oksigen yang diperlukan oleh tubuh untuk proses metabolisme dan membuang karbon dioksida sebagai produk sampingan dari metabolisme. Proses pernapasan yang efisien dan sehat sangat penting untuk mempertahankan keseimbangan oksigen dan karbon dioksida dalam tubuh. (Barrett *et al.*, 2010)

Obat saluran napas adalah kelompok obat yang digunakan untuk mengobati gangguan saluran napas, termasuk asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), dan penyakit paru lainnya. Obat-obatan ini bertujuan untuk mengurangi peradangan, mengendurkan otot polos saluran napas, dan membuka saluran udara, sehingga memungkinkan aliran udara yang lebih baik ke paru-paru. Pengobatan yang tepat dapat membantu mengurangi gejala, mencegah serangan asma atau eksaserbasi PPOK, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. (Global Initiative for Asthma, 2019)

## **9.2 Saluran Nafas**

Saluran napas adalah sistem tubuh manusia yang terdiri dari organ-organ yang terlibat dalam proses pernapasan. Organ-organ ini membantu dalam mengambil oksigen dari udara dan mengeluarkan karbon dioksida yang dihasilkan oleh metabolisme. Berikut adalah teori-teori yang terkait dengan saluran napas:

### **9.2.1 Ventilasi**

Ventilasi teori ini menjelaskan bagaimana saluran napas mengatur aliran udara masuk dan keluar dari paru-paru. Proses ini melibatkan kontraksi dan relaksasi otot-otot pernapasan seperti diafragma dan otot-otot antara tulang rusuk. Ventilasi yang adekuat penting untuk mempertahankan tingkat oksigen dan karbon dioksida yang seimbang dalam tubuh.

### **9.2.2 Pertukaran Gas**

Pertukaran Gas teori ini menjelaskan bagaimana oksigen dan karbon dioksida dipindahkan antara udara yang masuk ke dalam paru-paru dan darah yang mengalir melalui kapiler di dinding alveoli paru-paru. Pertukaran gas ini terjadi melalui difusi, di mana oksigen masuk ke dalam darah dan karbon dioksida keluar dari darah.

### **9.2.3 Transportasi Oksigen**

Transportasi Oksigen teori ini menjelaskan bagaimana oksigen diangkut dalam darah dari paru-paru ke seluruh tubuh. Oksigen diikat oleh hemoglobin dalam sel darah merah dan diangkut ke jaringan-jaringan tubuh, di mana oksigen dilepaskan untuk digunakan dalam respirasi seluler. 03

### **9.2.4 Pengaturan Respirasi**

Pengaturan Respirasi teori ini menjelaskan bagaimana sistem saraf dan sistem hormonal mengatur frekuensi dan kedalaman pernapasan. Pusat pernapasan dalam otak mengatur ritme pernapasan berdasarkan tingkat karbon dioksida dan pH dalam darah (Global Initiative for Asthma, 2019)

Saluran napas terdiri dari serangkaian struktur yang membentang dari hidung atau mulut hingga paru-paru. Berikut adalah struktur-struktur utama dalam saluran napas: (West and Luks, 2017)

1. Hidung/Mulut adalah Saluran napas dimulai di hidung atau mulut. Udara masuk melalui hidung dan melewati rongga hidung yang dilapisi oleh rambut halus dan lendir untuk membersihkan dan memanaskan udara sebelum mencapai saluran napas yang lebih dalam.
2. Faring, atau tenggorokan adalah saluran udara dan makanan yang bersama-sama berfungsi. Udara melewati faring saat pernapasan dan mencapai saluran napas,

sedangkan makanan melewati faring dan mencapai kerongkongan.

3. Laring terletak di bawah faring dan merupakan struktur yang menghubungkan faring dengan trakea. Laring mengandung pita suara, yang menghasilkan suara saat udara melaluinya.
4. Trakea dikenal sebagai pipa udara, adalah saluran yang berbentuk tabung dan terletak di depan kerongkongan. Trakea terdiri dari cincin tulang rawan yang melindunginya dan membantu menjaga kepatenan saluran udara.
5. Bronkus adalah trakea bercabang menjadi dua bronkus utama yang masuk ke dalam paru-paru. Bronkus tersebut kemudian bercabang lagi menjadi bronkus yang lebih kecil yang disebut bronkiolus.
6. Bronkiolus adalah saluran udara yang lebih kecil yang terletak di dalam paru-paru. Mereka tidak memiliki cincin tulang rawan dan lebih fleksibel.
7. Alveoli adalah struktur yang sangat kecil dan berbentuk gelembung yang terdapat di ujung bronkiolus. Mereka merupakan tempat pertukaran gas antara udara dan darah. Alveoli dilapisi oleh pembuluh darah kapiler dan juga memiliki permukaan yang besar untuk memfasilitasi pertukaran oksigen dan karbon dioksida.
8. Paru-paru adalah organ utama dalam saluran napas. Mereka terdiri dari struktur-struktur yang disebut lobus dan dilapisi oleh pleura, yaitu lapisan tipis jaringan ikat. Paru-paru memungkinkan pertukaran oksigen dan karbon dioksida antara udara dan darah.

Struktur saluran napas ini membantu mengalirkan udara ke dalam dan keluar dari tubuh, memastikan pertukaran oksigen yang cukup, dan membuang karbon dioksida yang dihasilkan oleh metabolisme (West and Luks, 2017).

## **9.3 Kelas Terapi Obat Saluran Napas**

Kelas terapi obat saluran nafas mengacu pada kelompok-kelompok obat yang digunakan dalam pengobatan penyakit saluran nafas. Berikut ini adalah beberapa kelas terapi obat saluran nafas yang umum:

### **9.3.1 Kortikosteroid inhalasi**

Kortikosteroid inhalasi adalah jenis obat yang sering digunakan dalam pengobatan penyakit saluran nafas, terutama asma. Obat ini bekerja dengan mengurangi peradangan di saluran nafas, mengendalikan gejala asma, dan mencegah serangan asma yang parah. Kortikosteroid inhalasi bekerja dengan mengurangi peradangan di saluran nafas. Mereka berinteraksi dengan reseptor sitoplasma dalam sel target dan memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam proses peradangan. Ini mengurangi produksi dan pelepasan zat-zat inflamasi, seperti histamin dan leukotrien, serta menghambat migrasi sel radang ke saluran nafas. Kortikosteroid inhalasi digunakan sebagai terapi jangka panjang untuk mengendalikan gejala asma dan mencegah serangan asma yang parah. Mereka juga digunakan dalam pengobatan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dengan komponen peradangan yang signifikan. Kortikosteroid inhalasi biasanya memiliki efek samping yang minimal karena mereka digunakan dalam dosis rendah dan secara lokal di saluran nafas. Namun, penggunaan jangka panjang dosis tinggi dapat berisiko efek samping sistemik, seperti peningkatan risiko infeksi, osteoporosis, penurunan fungsi adrenal, katarak, dan pertumbuhan terhambat pada anak-anak. Dalam beberapa kasus, kortikosteroid inhalasi dapat dikombinasikan dengan bronkodilator dalam satu inhaler. Kombinasi ini dapat memberikan efek bronkodilator yang lebih baik dan pengendalian peradangan jangka panjang. (Global Initiative for Asthma, 2019)  
Berikut adalah beberapa contoh obat Kortikosteroid inhalasi :

1. Fluticasone propionate adalah salah satu obat kortikosteroid inhalasi yang digunakan untuk mengontrol gejala asma dan mengurangi peradangan di saluran napas.
2. Budesonide adalah obat kortikosteroid inhalasi yang sering digunakan untuk mengobati asma dan PPOK. Obat ini membantu mengurangi peradangan di saluran napas dan mengendalikan gejala pernapasan.
3. Beclomethasone dipropionate adalah obat kortikosteroid inhalasi yang digunakan untuk mengobati asma dan PPOK. Obat ini membantu mengurangi peradangan di saluran napas dan mengendalikan gejala pernapasan.
4. Ciclesonide adalah obat kortikosteroid inhalasi yang digunakan untuk mengendalikan gejala asma. Obat ini mengurangi peradangan di saluran napas dan membantu memperbaiki fungsi pernapasan.
5. Mometasone furoate adalah obat kortikosteroid inhalasi yang digunakan untuk mengobati asma dan alergi saluran napas. Obat ini membantu mengurangi peradangan dan gejala pernapasan (Global Initiative for Asthma, 2019).

### **9.3.2 Bronkodilator**

Obat bronkodilator adalah jenis obat yang digunakan untuk melebarkan saluran napas dengan cara mengendurkan otot-otot di sekitar saluran napas. Tujuannya adalah untuk memperlancar aliran udara ke dalam paru-paru dan membantu mengatasi penyempitan saluran napas yang terjadi pada kondisi seperti asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), dan bronkitis kronik. Ada dua jenis utama bronkodilator yaitu beta-agonis dan antikolinergik (Global Initiative for Asthma, 2019).

Obat beta-agonis, seperti salbutamol, terbutaline, dan formoterol, bekerja dengan merangsang reseptor beta-agonis di saluran napas. Hal ini mengakibatkan relaksasi otot polos di sekitar

saluran napas dan memperlancar aliran udara (Global Initiative for Asthma, 2019).

Obat antikolinergik, seperti ipratropium bromide dan tiotropium, bekerja dengan menghambat aksi neurotransmitter asetilkolin di saluran napas. Ini menghasilkan relaksasi otot-otot polos di saluran napas, membantu melebarkan saluran napas (Global Initiative for Asthma, 2019)

Berikut adalah beberapa contoh obat bronkodilator :

1. Salbutamol adalah bronkodilator yang termasuk dalam kelas beta-agonis. Obat ini digunakan untuk mengatasi penyempitan saluran napas pada kondisi seperti asma dan PPOK
2. Tiotropium adalah bronkodilator antikolinergik yang digunakan dalam pengobatan PPOK. Obat ini memberikan efek bronkodilasi yang berkelanjutan selama 24 jam
3. Formoterol adalah bronkodilator yang termasuk dalam kelas beta-agonis. Obat ini digunakan untuk mengendurkan otot-otot saluran napas dan membantu mengatasi gejala asma dan PPOK
4. Salmeterol adalah bronkodilator beta-agonis yang digunakan untuk mengendurkan otot-otot saluran napas dan membantu mengatasi gejala asma dan PPOK. Obat ini memiliki efek yang berkepanjangan (Global Initiative for Asthma, 2019).

### **9.3.3 Antagonis muskarinik**

Obat antagonis muskarinik, juga dikenal sebagai antikolinergik, bekerja dengan menghambat aksi neurotransmitter asetilkolin pada reseptor muskarinik di tubuh. Dengan melakukan ini, obat-obatan ini menghambat aktivitas sistem saraf parasimpatik atau sistem saraf kolinergik. Ini mengakibatkan berbagai efek farmakologis tergantung pada organ dan jaringan yang terlibat. Antagonis muskarinik sering digunakan dalam

pengobatan kondisi seperti asma, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), dan gangguan saluran kemih (Carnahan *et al.*, 2006).

Antagonis muskarinik, juga dikenal sebagai antikolinergik, bekerja dengan menghambat aksi neurotransmitter asetilkolin pada reseptor muskarinik di tubuh. Reseptor muskarinik adalah reseptor yang terdapat pada berbagai jaringan tubuh yang diaktivasi oleh asetilkolin. Penghambatan aksi asetilkolin pada reseptor muskarinik mengakibatkan berbagai efek farmakologis tergantung pada organ atau jaringan yang terlibat (Carnahan *et al.*, 2006).

Antagonis muskarinik dapat menghambat efek sistem saraf parasimpatik atau sistem saraf kolinergik. Sistem saraf parasimpatik bertanggung jawab untuk mengatur fungsi-fungsi seperti kontraksi otot polos, peristaltik usus, sekresi kelenjar, dan vasodilatasi. Dengan menghambat aksi asetilkolin pada reseptor muskarinik, antagonis muskarinik menghasilkan efek-efek berikut : (Carnahan *et al.*, 2006)

1. Relaksasi otot polos merupakan antagonis muskarinik menghambat kontraksi otot polos pada saluran udara, saluran pencernaan, dan kandung kemih. Hal ini menghasilkan pelebaran saluran udara dan saluran pencernaan serta mengurangi kontraksi tidak terkontrol pada kandung kemih.
2. Pengurangan sekresi merupakan antagonis muskarinik menghambat sekresi kelenjar seperti kelenjar saluran pencernaan, kelenjar hidung, dan kelenjar keringat. Ini dapat mengurangi produksi lendir, air mata, dan keringat berlebih.
3. Vasodilatasi merupakan beberapa antagonis muskarinik dapat menyebabkan vasodilatasi atau pelebaran pembuluh darah, yang dapat mempengaruhi aliran darah di berbagai jaringan tubuh. (Carnahan *et al.*, 2006)

Berikut adalah beberapa contoh obat bronkodilator :

1. Ipratropium bromide

Farmakologi Ipratropium bromide merupakan antagonis muskarinik yang menghambat aksi asetilkolin pada reseptor muskarinik di saluran napas, menghasilkan efek bronkodilatasi dan menghambat sekresi kelenjar.

Indikasinya digunakan untuk pengobatan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan asma.

Dosis yang umum adalah 1-2 semprotan (20-40 mikrogram) inhalasi, diberikan 3-4 kali sehari.

Interaksi obatnya tidak ada interaksi obat yang signifikan yang tercatat.

2. Tiotropium bromide

Farmakologinya tiotropium bromide merupakan antagonis muskarinik jangka panjang yang menghambat aksi asetilkolin pada reseptor muskarinik di saluran napas, menghasilkan efek bronkodilatasi.

Indikasinya obat ini digunakan untuk pengobatan PPOK dan asma.

Dosis yang umum adalah 1 kapsul (18 mikrogram) inhalasi sekali sehari.

Interaksi obatnya tidak ada interaksi obat yang signifikan yang tercatat. (Carnahan *et al.*, 2006)

### 9.3.4 Antagonis reseptor leukotrien

Antagonis reseptor leukotrien adalah kelompok obat yang digunakan dalam pengobatan penyakit saluran napas, terutama asma. Mereka bekerja dengan menghambat aksi leukotrien, senyawa yang terlibat dalam peradangan dan konstriksi saluran napas (Wilson *et al.*, 2001).

Leukotrien adalah senyawa yang dihasilkan oleh sel-sel inflamasi, seperti sel mast dan sel radang. Mereka berperan dalam

merangsang peradangan dan menyebabkan konstriksi saluran napas. Antagonis reseptor leukotrien bekerja dengan menghambat aksi leukotrien pada reseptor leukotrien di saluran napas. Ini mengurangi peradangan dan relaksasi otot polos, membantu memperlebar saluran napas (Wilson *et al.*, 2001)

Berikut adalah beberapa contoh obat bronkodilator : (Wilson *et al.*, 2001)

1. Montelukast adalah antagonis reseptor leukotrien yang bekerja dengan menghambat reseptor leukotrien tipe 1 (CysLT1) di saluran napas, mengurangi peradangan dan konstriksi saluran napas.

Indikasinya digunakan untuk pengobatan asma, termasuk asma persisten ringan hingga sedang pada anak dan orang dewasa, serta profilaksis asma yang terkait dengan aktivitas fisik.

Dosis yang umum untuk dewasa adalah 10 mg per hari, sedangkan untuk anak-anak tergantung pada usia dan berat badan. Konsultasikan dengan dokter untuk dosis yang sesuai.

Interaksi obat montelukast dapat berinteraksi dengan beberapa obat, termasuk fenobarbital, rifampisin, dan fenitoin. Konsultasikan dengan dokter atau apoteker mengenai potensi interaksi obat.

2. Zafirlukast adalah antagonis reseptor leukotrien yang menghambat reseptor leukotrien tipe 1 (CysLT1) di saluran napas, mengurangi peradangan dan konstriksi saluran napas.

Indikasinya digunakan untuk pengobatan asma persisten ringan hingga sedang pada orang dewasa dan anak-anak di atas 5 tahun.

Dosis yang umum untuk dewasa adalah 20 mg dua kali sehari. Untuk anak-anak, dosis tergantung pada berat

badan. Konsultasikan dengan dokter untuk dosis yang sesuai.

Interaksi obat zafirlukast dapat berinteraksi dengan beberapa obat, seperti warfarin dan teofilin. Konsultasikan dengan dokter atau apoteker mengenai potensi interaksi obat.

### **9.3.5 Obat antitusivum**

Antitusif adalah jenis obat yang digunakan untuk meredakan batuk yang bekerja dengan menghambat atau meredakan refleks batuk, yang dapat membantu mengurangi gejala batuk yang tidak produktif (batuk kering) yang tidak disertai dengan produksi lendir atau dahak. (Morice *et al.*, 2007)

Antitusif dapat digunakan untuk mengurangi ketidaknyamanan serta mengoptimalkan istirahat selama periode batuk. Penting untuk diingat bahwa batuk adalah respons alami tubuh untuk membersihkan saluran napas, dan penggunaan antitusif harus disesuaikan dengan penyebab dan karakteristik batuk yang mendasarinya. Konsultasikan dengan dokter atau apoteker untuk memilih antitusif yang tepat dan mengetahui dosis dan instruksi penggunaannya. (Morice *et al.*, 2007)

1. Antitusif opioid (Kodein, hidrokodon) Mekanisme kerja sebagai obat antitusif opioid bekerja dengan mengikat reseptor opioid di pusat batuk di sistem saraf pusat. Hal ini mengurangi aktivitas neuron yang bertanggung jawab atas refleks batuk.
2. Antitusif non-opioid (*Dekstrometorfan*, *benzonatat*). Mekanisme kerja sebagai obat antitusif non-opioid seperti dekstrometorfan bekerja dengan menghambat pelepasan substansi P, yaitu neuropeptida yang terlibat dalam merangsang refleks batuk.
3. Antitusif perifer (*Benzonatat*, *demulcent*). Mekanisme kerja sebagai obat antitusif perifer seperti benzonatat

bertindak dengan membentuk lapisan pelindung pada jaringan mukosa saluran napas, mengurangi iritasi dan meredakan batuk (Morice *et al.*, 2007).

### 9.3.5 Obat Antituberkulostikum

Antituberkulosis adalah obat yang digunakan untuk mengobati infeksi tuberkulosis, sebuah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Mekanisme kerja obat antituberkulosis (antituberkulostikum) beragam tergantung pada jenisnya.

Penggolongan umum obat-obatan TBC : (WHO, 2017)

1. Obat antituberkulosis utama yaitu *Isoniazid* (INH), *Rifampisin* (RIF), *Pirazinamid* (PZA), *Etambutol* (EMB)
2. Obat antituberkulosis tambahan (kadang-kadang digunakan) yaitu *Streptomisin* (SM), *Kanamisin* (KM), *Amikasin* (AMK), *Kapreomisin* (KAN), *Ofloksasin* (OFX), *Levofloksasin* (LVX), *Moksifloksasin* (MFX)
3. Obat antituberkulosis yang jarang digunakan yaitu *Protionamid* (PAS), *Cicloserin* (CS), *Terizidone* (TZD), *Linezolid* (LZD), *Bedakilin* (BDQ), *Delamanid* (DLM).

Berikut ini contoh obat antituberkulostikum beserta informasi mengenai mekanisme kerja, farmakologi, indikasi, dosis, interaksi obat sebagai berikut : (WHO, 2017)

1. Isoniazid (INH)

Mekanisme kerja Isoniazid bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, mikroorganisme penyebab tuberkulosis.

Farmakologinya INH diserap dengan cepat dan efisien oleh saluran pencernaan. Setelah diserap, INH diaktivasi menjadi bentuk aktif yang menghambat enzim yang terlibat dalam sintesis dinding sel bakteri TB. Indikasi Isoniazid digunakan sebagai bagian dari terapi kombinasi

dalam pengobatan TB aktif dan profilaksis TB pada individu yang terpapar dengan penderita TB.

Dosis umum INH untuk dewasa adalah 5 mg/kg berat badan hingga maksimal 300 mg per hari. Dosis dapat bervariasi tergantung pada kondisi pasien. Penting untuk berkonsultasi dengan dokter atau profesional kesehatan untuk dosis yang tepat.

Interaksi obat INH dapat berinteraksi dengan beberapa obat lain, seperti rifampisin, antikonvulsan, antikoagulan, dan antiretroviral. Perhatikan instruksi dokter atau apoteker mengenai potensi interaksi obat.

## 2. Rifampisin

Mekanisme kerja Rifampisin menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat RNA polimerase, enzim yang bertanggung jawab atas replikasi dan transkripsi DNA pada bakteri TB.

Farmakologi Rifampisin diserap dengan baik melalui saluran pencernaan. Obat ini juga dapat menembus jaringan dan cairan tubuh, termasuk cairan serebrospinal.

Indikasi Rifampisin digunakan sebagai bagian dari terapi kombinasi dalam pengobatan TB aktif, termasuk tuberkulosis resisten obat.

Dosis umum rifampisin untuk dewasa adalah 10 mg/kg berat badan hingga maksimal 600 mg per hari. Dosis dapat bervariasi tergantung pada kondisi pasien. Konsultasikan dengan dokter atau profesional kesehatan untuk dosis yang sesuai.

Interaksi obat Rifampisin dapat berinteraksi dengan berbagai obat, termasuk antikonvulsan, antikoagulan, antiretroviral, dan kontrasepsi hormonal. Perhatikan instruksi dokter atau apoteker mengenai potensi interaksi obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Barrett, K. E. *et al.* 2010. *Medical Physiology*. 23rd edn, *Mc Gram Hill Medical*. 23rd edn. New York: Mc Gram Hill. doi: 10.1111/j.1469-8749.1962.tb03197.x.
- Carnahan, R. M. *et al.* 2006. 'The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity', *Journal of Clinical Pharmacology*, 46(12), pp. 1481–1486. doi: 10.1177/0091270006292126.
- Global Initiative for Asthma. 2019. 'Global Strategy for Global Strategy for Asthma Management and Prevention', in *Global Initiative for Asthma*, pp. 1–201. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Morice, A. H. *et al.* 2007. 'ERS guidelines on the assessment of cough', *European Respiratory Journal*, 29(6), pp. 1256–1276. doi: 10.1183/09031936.00101006.
- West, J. B. and Luks, A. M. 2017. *West'S Pulmonary Pathophysiology: the Essentials*. 9th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- WHO. 2017. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*, *World Health Organization*. Switzerland. Available at: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb).
- Wilson, A. M. *et al.* 2001. 'Effects of leukotriene receptor antagonist therapy in patients with chronic rhinosinusitis in a real life rhinology clinic setting', *Rhinology*, 38(3), pp. 142–146.

# BAB 10

## OBAT SALURAN CERNA

*Oleh Nasri*

### 10.1 Pendahuluan

Kejang usus dan muntah adalah kontraksi yang terjadi pada otot-otot usus besar maupun usus kecil. Hal ini juga dapat terjadi dikarenakan perut kembung, diare maupun sembelit. Tindakan muntah (yang dikenal dengan emesis) melibatkan isi perut dipaksa untuk keluar melalui kerongkongan dan keluar dari mulut. Kedua ini merupakan gejala umum dari berbagai kondisi medis yang mendasarinya. Penyebab paling umum dari kejang usus adalah sindrom iritasi usus, gastroenteritis, alergi makanan, dan stres emosional. Muntah adalah gejala umum dari gastroenteritis, *morning sickness* pada awal kehamilan, keracunan makanan, mabuk perjalanan, sakit parah, migrain, vertigo, dan efek samping dari kemoterapi maupun anastesi. Hal ini akan menyebabkan dehidrasi yang dikarenakan muntah yang parah (Nigam dkk., 2019).

Perawatan yang paling efektif untuk kejang usus dan muntah adalah mengidentifikasi terlebih dahulu penyebab yang mendasari untuk dapat diberikan perawatan medis yang tepat. Ketika gejala tetap ada meskipun penyebab yang mendasari telah diobati, antiplasmodik dan antiemetik (pil antimual) dapat digunakan masing-masing untuk meredakan kejang usus dan muntah. Selain itu, antiemetik dapat digunakan untuk mencegah muntah pada situasi yang dapat diprediksi, seperti mabuk perjalanan, mual di pagi hari, kemoterapi, dan pembedahan (Chaffin dkk., 1992).

## 10.2 Antisplasmodik

Antiplasmodik meredakan nyeri spasmodic dengan mengendurkan otot-otot polos. Relaksan otot polos seperti *alverine* dan *mebeverine*, serta antikolinergik seperti hyoscine merupakan dua kategori utama dari antiplasmodik. Sebagian besar antiplasmodik adalah obat yang hanya tersedia di apotek atau hanya dengan resep dokter. Antiplasmodik tersedia dalam berbagai bentuk sediaan baik itu tablet, kapsul, sirup, suntikan dan *patch* (Annaházi dkk., 2014). Efek samping umum dan tindakan pencegahan antiplasmodik:

| Tabel 10.1. Jenis antiplasmodik, Efek samping dan tindakan pencegahan |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jenis antiplasmodik                                                   | Efek samping yang umum                                                                                            | Tindakan pencegahan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Relaksan otot polos                                                   | Mual<br>Sakit kepala<br><i>Dyspnoea</i><br>Pusing<br>Pruritus dan ruam                                            | Tidak boleh diberikan kepada pasien dengan ileus paralitik                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Antikolinergik                                                        | Mengantuk<br>Sembelit<br>Detak jantung cepat / tidak teratur<br>Retensi urin<br>Penglihatan kabur<br>Mulut kering | Digunakan secara hati-hati pada anak-anak dan orang tua<br>Digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit refluks gastro-esofagus, infark miokard akut, hipertensi, hipertiroidisme, dan yang rentan terhadap glaukoma sudut tertutup<br>Tidak boleh diberikan pada pasien dengan miastenia gravis, stenosis pilorus, ileus paralitik dan pembesaran prostat |

Sumber: (Maheshwari & Sood, 2023)

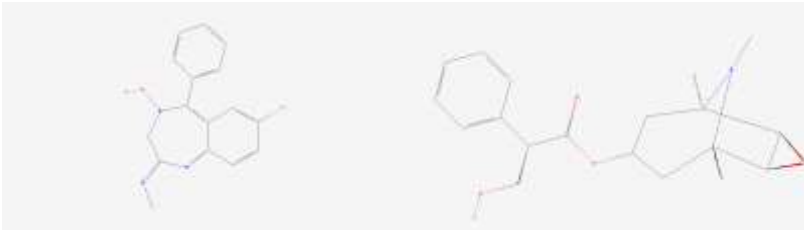
### **10.2.1 Rekomendasi Umum untuk penggunaan antispasmodik**

Penggunaan obat ini secara berlebihan harus dihindari karena penggunaan antispasmodik diutamakan untuk meredakan gejala tidak untuk penyembuhan secara permanen. Karena antispasmodik dapat menekan gejala dan menghambat diagnosis penyakit yang mendasarinya, obat ini tidak boleh dikonsumsi tanpa berkonsultasi terlebih dahulu dengan dokter. Konsekuensi yang terjadi dapat menyebabkan masalah yang serius akibat keterlambatan dalam mengobati penyakit yang mendasarinya. Sangat dianjurkan untuk meminum antispasmodik 30 sampai 60 menit sebelum makan atau sesuai dengan petunjuk dokter (Grundmann & Yoon, 2010).

### **10.2.2 Obat untuk Kejang Usus**

Perawatan untuk kram perut tergantung pada penyebab yang mendasarinya. Obat-obatan yang dapat diberikan antara lain:

1. Penyakit radang usus dapat diobati dengan kortikosteroid dan aminosalisilat
2. Antasida dan penghambat pompa proton dapat mengurangi jumlah asam lambung yang terkait dengan kejang terkait gastritis
3. Antibiotik dapat diberikan untuk gastritis dan gastroenteritis yang disebabkan oleh infeksi bakteri
4. Kram perut dapat diobati dengan obat antispasmodik seperti Hyoscine (1a), Chlordiazepoxide (1b), Mebeverine (1c), Belladonna (1d) dan Papaverin (1e). Obat-obatan ini hanya tersedia dengan resep dokter.
5. Pereda nyeri seperti paracetamol dan ibuprofen dapat membantu meredakan ketidaknyamanan dari kram perut (James, t.t.; Rani dkk., 2020).



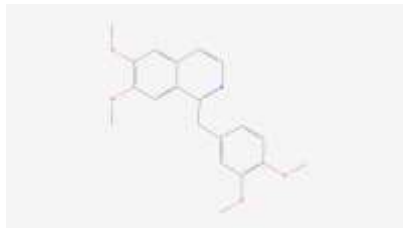
Gambar 10.1a. Hyoscine

Gambar 10.1b. Chlordiazepoxide



Gambar 10.1c. Mebeverine

Gambar 10.1d. Beladonna



Gambar 10.1e. Papaverin

**Gambar 10.1** a. Hyoscine, 1b. Chlordiazepoxide, 1c. Mebeverine, 1d. Beladonna, 1e. Papaverin.

Sumber: PubChem NCBI

### 10.3 Antiemetik

Fungsi antiemetik yaitu dengan menghambat situs reseptor yang berkaitan dengan muntah. Antihistamin (misalnya promethazine dan *dimenhydrinate*), antikolinergik (misalnya *hyoscine*), fenotiazin (misalnya *proklorperazin*), antagonis dopamine (misalnya *metoclopramide* dan *domperidone*), dan antagonis reseptor 5HT3 (misalnya *ondansetron* dan *granisetron*)

adalah antiemetik yang paling umum digunakan. Pemilihan antiemetik paling utama ditentukan oleh dasar penyebab terjadinya muntah. Misalnya, hyosin dan antihistamin adalah obat yang paling umum digunakan untuk mencegah mabuk perjalanan, sedangkan antagonis reseptor 5HT3 berguna untuk pengelolaan muntah pada pasien kemoterapi dan muntah paca operasi. Sebagian besar antiemetic yang umum digunakan adalah obat-obatan yang hanya tersedia di apotek atau hanya dengan resep dokter. Terdiri juga dari sediaan tablet, kapsul, sirup, suntikan, suppositoria, dan *pacth* yang tersedia (Kovac, 2000).  
Efek samping umum dan pencegahan antiemetik:

**Tabel 10.2.** Jenis antiemetik, Efek samping dan tindakan pencegahan

| Jenis antiemetik | Efek samping yang umum                                                                                            | Tindakan pencegahan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antikolinergik   | Mengantuk<br>Sembelit<br>Detak jantung cepat / tidak teratur<br>Retensi urin<br>Penglihatan kabur<br>Mulut kering | Digunakan secara hati-hati pada anak-anak dan orang tua<br>Digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit refluks gastro-esofagus, infark miokard akut, hipertensi, hipertiroidisme, dan yang rentan terhadap glaukoma sudut tertutup<br>Tidak boleh diberikan pada pasien dengan miastenia gravis, stenosis pilorus, ileus paralitik dan pembesaran prostat |
| Antihistamin     | Mengantuk                                                                                                         | Digunakan dengan hati-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| <b>Jenis antiemetik</b> | <b>Efek samping yang umum</b>                                                                                                               | <b>Tindakan pencegahan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | Sakit kepala<br>Mulut kering<br>Penglihatan kabur<br>Sembelit<br>Retensi urin                                                               | hati pada anak-anak dan orang tua<br>Digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan pembesaran prostat, retensi urin dan yang rentan terhadap glaukoma sudut tertutup.                                                                                                                                                                            |
| Fenotiazin              | Gerakan wajah dan tubuh yang tidak normal<br>Gerakan lidah, wajah, dan rahang yang ritmis dan tidak sengaja<br>Gemetar<br>Gelisah<br>Sedasi | Gunakan dengan hati-hati pada anak-anak dan lansia<br>Gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, penyakit parkinson, epilepsi, depresi, miastenia gravis, pembesaran prostat, dan yang rentan terhadap glaukoma sudut tertutup. Tidak boleh diberikan pada pasien dengan depresi sistem saraf pusat dan feokromositoma |
| Antagonis dopamin       | Gerakan wajah dan tubuh yang tidak normal<br>Mengantuk<br>Hiperprolaktinemia                                                                | <b>Untuk metoklopramid</b><br>Gunakan dengan hati-hati pada anak-anak, dewasa muda dan lansia<br>Gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan                                                                                                                                                                                                     |

| Jenis antiemetik        | Efek samping yang umum                      | Tindakan pencegahan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antagonis reseptor 5HT3 | Sembelit<br>Sakit kepala<br><i>Flushing</i> | hipertensi, gangguan konduksi jantung, dan epilepsi<br>Tidak boleh diberikan pada pasien dengan obstruksi gastro-intestinal, perforasi atau pendarahan dan feokromositoma                                                                                                                                                            |
|                         | Reaksi ditempat suntikan                    | <b>Untuk domperidon</b><br>Gunakan dengan hati-hati pada anak-anak<br>Sebaiknya tidak digunakan pada pasien prolaktinoma.<br>Gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan obstruksi usus sub akut atau yang rentan terhadap perpanjangan interval QT<br>Tidak boleh digunakan pada pasien dengan <i>congenital long QT syndrome</i> . |

Sumber: (Glare dkk, 2011; Mitchelson, 1992)

### 10.3.1 Rekomendasi Umum untuk penggunaan antiemetik

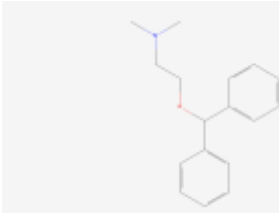
Karena antiemetik terutama digunakan untuk meredakan gejala dibandingkan dengan penyembuhan permanen, maka penggunaan obat ini secara berlebihan harus dihindari. Obat

antiemetik dapat menekan gejala dan menghalangi diagnosis penyakit yang mendasarinya, sehingga antiemetik tidak boleh dikonsumsi tanpa persetujuan dokter. Setelah mengonsumsi obat antiemetik sebaiknya jangan mengemudi atau mengoperasikan alat berat karena sebagian besar dapat menyebabkan kantuk. Mengonsumsi alkohol tidak boleh digabungkan dengan antiemetik karena sebagian besar antiemetik memiliki efek depresan pada sistem saraf pusat, sehingga bila digabung alkohol akan memperkuat efek depresan dan menyebabkan efek samping yang berbahaya. Menghindari makanan padat dalam beberapa jam setelah muntah, dan terus minum sedikit demi sedikit untuk mencegah dehidrasi. Hindari bau yang menyengat dan pemicu muntah lainnya (Drossman dkk., 2009; Pasricha, 2006).

### **10.3.2 Obat untuk Mual**

Obat antiemetik yang berbeda telah dirancang untuk mengatasi mual yang berasal dari beberapa penyebab yang berbeda. Berikut beberapa contoh obat antiemetik untuk beberapa penyebab yang berbeda:

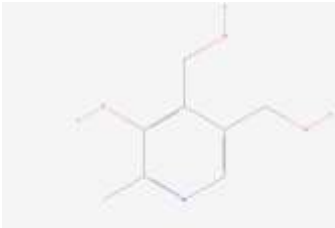
1. Antiemetik untuk mabuk perjalanan (difenhidramin (2a), meclizine, prometazine, dimenhydrinate)
2. Antiemetik untuk iritasi perut (natrium sitrat (2b), dekstrosa, fruktosa, asam ortofosfat, bismut subsalisilat)
3. Antiemetik selama kehamilan (dimenhydrinate, proklorperazin, prometazin, vitamin B6 (2c))
4. Antiemetik setelah operasi (deksametason, droperidol, granisetron, metoklopramid, ondansetron (2d))
5. Antiemetik untuk kanker dan kemoterapi (aprepitant, deksametason (2e), dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron, proklorperazin, rolapitant) (Handayany & Misbahuddin, 2010).



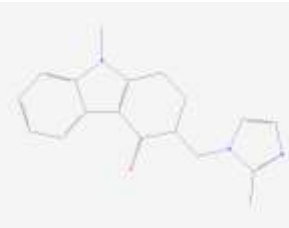
Gambar 10.2a. Difenhidramin



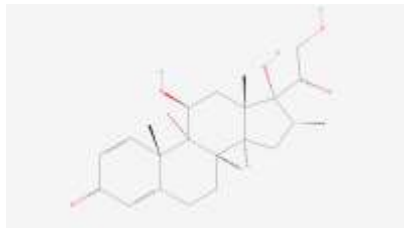
Gambar 10.2b. Natrium Sitrat



Gambar 10.2c. Vitamin B6



Gambar 10.2d. Ondansetron



Gambar 10.2.e. Deksametason

**Gambar 10.2.** a. Difenhidramin, b. Natrium Sitrat, c. Vitamin B6, d. Ondansetron, e. Deksametason.

Sumber: PubChem NCBI

## 10.4 Konstipasi

Konstipasi sulit untuk didefinisikan tetapi biasanya memiliki ciri-ciri sebagai berikut:

1. Jarang buang air besar
2. Harus memaksakan diri saat buang air besar
3. Feses keras dan kental
4. Menghalangi rasa disekitar anus

## 5. Nyeri saat buang air besar (Trads & Pedersen, 2015)

Konstipasi atau sembelit dapat menyebabkan ketidaknyamanan perut, kehilangan nafsu makan, ambeien (wasir), tinja berdarah dan bahkan nyeri punggung bawah. Penyebab konstipasi meliputi kebiasaan makan yang buruk (misalnya asupan makanan berserat dan air yang tidak memadai), kebiasaan olahraga yang buruk, dan kebiasaan menunda keinginan untuk buang air kecil. Selain itu sembelit juga bisa disebabkan oleh emosi, obat-obatan dan kondisi medis lain yang mendasarinya (Schnelle dkk., 2010).

### **10.4.1 Rekomendasi Perawatan pada Konstipasi**

Pada kebanyakan kasus konstipasi, perubahan sederhana dalam gaya hidup dapat memodifikasi pola makan dengan serat tinggi dan meningkatkan asupan cairan dapat membantu meredakan gejala konstipasi. Dalam kasus dimana konstipasi disebabkan oleh efek samping obat atau kondisi medis yang mendasarinya, segera konsultasikan dengan dokter apakah ada kebutuhan untuk beralih ke obat lain yang kemungkinan tidak menyebabkan konstipasi atau pertimbangkan untuk mengobati penyakit yang mendasarinya terlebih dahulu. Namun bila ini tidak efektif maka obat pencahar dapat digunakan dengan rekomendasi dari medis.

### **10.4.2 Klasifikasi Obat Pencahar**

Secara umum, obat pencahar dapat diklasifikasikan menjadi empat kategori utama yaitu pencahar massal, pencahar stimulan, pencahar osmotik dan pelunak feses.

#### **1. Obat pencahar massal**

Obat pencahar massal meredakan konstipasi dengan membentuk tinja yang lunak dan besar, dengan mengkontraksi otot pada usus. Obat ini umumnya dianggap paling aman dan sesuai untuk pasien dengan tinja keras dan kecil. Namun demikian, obat ini tidak bekerja sampai

setelah beberapa hari dikonsumsi dan pasien perlu minum banyak cairan. Contoh obat pencahar massal termasuk metilselulosa, dedak gandum, ispaghula, psyllium dan sterculia (Setiarto & Karo, 2021).

2. Obat pencahar stimulant

Obat ini mempercepat Gerakan usus dengan merangsang kontraksi otot pada usus. Contoh obat pencahar stimulant adalah bisacodyl, senna, gliserol dan sodium picosulfate. Obat ini memiliki onset kerja yang lebih cepat (sekitar 6 hingga 12 jam) daripada laksatif massal dan biasanya diberikan pada malam hari untuk membantu buang air besar keesokan paginya. Supositoria gliserol biasanya digunakan ketika buang air besar diperlukan dengan cepat, dengan mula kerja sekitar 15 sampai 30 menit (Chotimah & Puspitasari, 2020).

3. Obat pencahar osmotic

Obat ini menarik cairan ke dalam usus, dan memfasilitasi pergerakan usus dengan tinja yang besar dan lebih lembut (Siregar, 2004).

4. Pelunak feses

Obat pelunak feses menambah kelembapan pada feses dan membuatnya lebih lembut dan lebih mudah dikeluarkan dari tubuh. Obat pelunak feses memiliki nilai tambah bagi pasien wasir yang berpotensi berbahaya seperti pada orang tua atau orang yang memiliki penyakit kardiovaskular (Chotimah & Puspitasari, 2020).

Efek samping umum dan pencegahan obat pencahar:

**Tabel 10.3.** Jenis obat pencahar, Efek samping dan tindakan pencegahan

| Jenis obat pencahar    | Efek samping yang umum                                                                          | Tindakan pencegahan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obat pencahar massal   | Perut kembung<br>Distensi perut<br>Obstruksi atau impaksi gastrointestinal<br>Hipersensitivitas | Harus diminum dengan banyak air, jika tidak meningkatkan risiko obstruksi<br>Sebaiknya tidak diminum segera sebelum tidur<br>Gunakan dengan hati-hati pada orang lanjut usia atau pasien yang lemah, atau yang mengalami penyempitan usus atau penurunan motilitas<br>Hindari penggunaan pada pasien dengan kesulitan menelan, obstruksi usus dan impaksi feces |
| Obat pencahar stimulan | Kram peur<br>Mual dan muntah<br>Diare<br>Iritasi lokal                                          | Hindari penggunaan pada pasien dengan obstruksi usus, penyakit radang usus akut dan dehidrasi berat                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Obat pencahar osmotik  | Sakit perut<br>Perut kembung<br>Mual dan muntah                                                 | Hindari penggunaan laktulosa pada pasien dengan galaktosemia<br>Hindari penggunaan laktatif saline pada pasien dengan gangguan ginjal, hati dan gagal jantung (karena mengandung garam natrium)<br>Hindari penggunaan makrogol                                                                                                                                  |

| <b>Jenis obat<br/>pencahar</b> | <b>Efek samping<br/>yang umum</b> | <b>Tindakan pencegahan</b>                                                               |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                                   | pada pasien dengan kondisi peradangan parah pada saluran usus seperti kolitis ulserativa |
| Pelunak feses                  | Kram perut<br>Mual<br>Ruam kulit  | Hindari penggunaan pada pasien dengan obstruksi usus                                     |
| Sumber : (Sembiring, 2017)     |                                   |                                                                                          |

#### **10.4.3 Instruksi umum untuk mengonsumsi obat pencahar**

Beberapa instruksi umum yang harus diperhatikan dalam mengonsumsi obat pencahar adalah sebagai berikut:

1. Obat pencahar hanya boleh diminum sekali dan dalam jangka pendek
2. Penggunaan obat pencahar yang berlebihan dapat menyebabkan dehidrasi dan ketidakseimbangan kadar garam dan mineral dalam tubuh.
3. Penggunaan obat pencahar dalam jangka panjang dapat menyebabkan ketergantungan dan penurunan fungsi usus
4. Obat pencahar dengan banyak bahan mungkin tidak lebih efektif daripada obat dengan bahan tunggal, tetapi lebih mungkin menimbulkan efek samping.
5. Lakukan pola hidup sederhana untuk mencegah dan mengatasi konstipasi sebelum menggunakan obat apapun, seperti mengonsumsi makanan berserat tinggi, minum banyak cairan, dan berolahraga teratur (Oxorn & Forte, 2010; Tan, 2013).

## 10.5 Diare

Konsistensi feses yang encer dan berair, mengalami kram perut hal ini juga menunjukkan kemungkinan mengalami diare. Kejadian diare menyebabkan kehilangan banyak air dari tinja, sehingga menyebabkan tubuh menjadi lemah, disertai dengan sakit kepala maupun demam. Diare biasanya disebabkan oleh kebersihan makan yang buruk (misalnya makanan mentah dan terkontaminasi) dan minum dari sumber air yang tidak bersih. Kebersihan pribadi yang buruk dapat memperburuk masalah diare. Selain itu obat-obatan, emosi dan kondisi medis lain juga dapat mendasari terjadinya diare.

Perawatan diare, sebagian besar kasus diare bersifat self-limiting yang artinya diare dapat sembuh setelah beberapa hari tanpa pengobatan. Pada diare berat atau persisten, minum banyak cairan dan mengisi ulang elektrolit untuk menghindari dehidrasi adalah hal yang sangat penting (Purbayu, 2015).

### 10.5.1 Klasifikasi Antidiare

Antidiare dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama yaitu adsorben dan antimotilitas.

#### 1. Adsorben

Adsorben mengikat dan menonaktifkan toksin bakteri atau zat lain yang menyebabkan diare, namun kerjanya tidak spesifik dan juga menyerap nutrisi, enzim pencernaan atau obat-obatan dalam usus. Kaolin adalah salah satu contoh adsorben (Mustika, 2019)

#### 2. Antimotilitas

Obat antimotilitas bekerja dengan memperlambat pergerakan usus, yang memungkinkan lebih banyak air diserap dari tinja dan menghasilkan tinja yang lebih kencang dan frekuensi buang air besar menjadi lebih jarang. Contohnya loperamide dan diphenoxylate (Anief, 2018).

## Efek samping Umum dan Tindakan pencegahan antidiare:

**Tabel 10.4.** Jenis antidiare, Efek samping dan tindakan pencegahan

| Jenis antidiare    | Efek samping yang umum                                                                                          | Tindakan pencegahan                                                                                                                                  |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adsorben           | Sembelit<br>Kembung<br>Kepenuhan                                                                                | Tidak dianjurkan untuk diare akut                                                                                                                    |
| Obat antimotilitas | Perut kembung<br>Kram perut<br>Mual dan muntah<br>Mulut kering<br>Sembelit<br>Pusing<br>Mengantuk<br>Ruam kulit | Harus dihindari pada pasien dengan perut kembung atau kolitis terkait dengan antibiotik<br>Gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan hati |

Sumber : (Anief, 2018)

### 10.5.2 Instruksi umum untuk mengonsumsi antidiare

Beberapa instruksi umum yang harus diperhatikan dalam mengonsumsi antidiare adalah:

1. Antidiare hanya boleh diminum sesekali dan dalam jangka pendek
2. Obat antidiare digunakan untuk menghilangkan gejala diare dan tidak menyembuhkan
3. Larutan rehidrasi oral, meskipun bukan antidiare, sering digunakan sebagai pengobatan pertama untuk mengisi kembali cairan bagi pasien diare, terutama yang mengalami diare akut.
4. Menjalani pola hidup sehat untuk mencegah dan mengatasi diare sebelum menggunakan obat apapun seperti banyak

istirahat, menghindari makanan berlemak, pedas, dan minum banyak cairan untuk menggantikan cairan yang hilang (Mahanani, 2020; Mustofa & Rahmawati, 2018).

## DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. 2018. *Prinsip umum dan dasar farmakologi*. Ugm Press.
- Annaházi, A., Róka, R., Rosztóczy, A., & Wittmann, T. 2014. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(20), 6031–6043.
- Chaffin, M. K., Fuenteabla, I. C., Schumacher, J., Welch, R. D., & Edwards, J. F. 1992. Idiopathic muscular hypertrophy of the equine small intestine: 11 cases (1980–1991). *Equine Veterinary Journal*, 24(5), 372–378.
- Chotimah, C., & Puspitasari, L. 2020. EFEKTIFITAS STATIK KONTRAKSI OTOT DASAR PANGGUL DAN TRANSVERSUS ABDOMINIS UNTUK PERCEPATAN FLATUS POST SECTIO CAESAREA. *WIJAYAKUSUMA PROSIDING SEMINAR NASIONAL*, 1(1), 44–52.
- Drossman, D. A., Morris, C. B., Schneck, S., Hu, Y. J., Norton, N. J., Norton, W. F., Weinland, S., Dalton, C., Leserman, J., & Bangdiwala, S. I. 2009. International survey of patients with IBS: Symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *Journal of clinical gastroenterology*, 43(6), 541.
- Glare, P., Miller, J., Nikolova, T., & Tickoo, R. 2011. Treating nausea and vomiting in palliative care: A review. *Clinical interventions in aging*, 243–259.
- Grundmann, O., & Yoon, S. L. 2010. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(4), 691–699.
- Handayany, G. N., & Misbahuddin, M. 2010. *Farmakologi II*.
- James, G. (t.t.). *Pereda Nyeri*. Gilad James Mystery School.
- Kovac, A. L. 2000. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*, 59, 213–243.

- Mahanani, S. 2020. *Pemenuhan Kebutuhan Cairan dan elektrolit pada Anak yang mengalami Diare*. Pelita Medika.
- Maheshwari, A., & Sood, M. R. 2023. Drugs Acting on the Gut: Prokinetics, Antispasmodics, Laxatives. Dalam *Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal Motility Disorders and Disorders of Gut Brain Interaction in Children* (hlm. 555–571). Springer.
- Mitchelson, F. 1992. Pharmacological agents affecting emesis: A review (part I). *Drugs*, 43, 295–315.
- Mustika, S. 2019. *Keracunan Makanan: Cegah, Kenali, Atasi*. Universitas Brawijaya Press.
- Mustofa, F. I., & Rahmawati, N. 2018. Studi etnofarmakologi tumbuhan obat yang digunakan oleh penyehat tradisional untuk mengatasi diare di Sulawesi Selatan. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 11(2), 17–32.
- Nigam, Y., Knight, J., & Williams, N. 2019. Gastrointestinal tract 5: The anatomy and functions of the large intestine. *Nursing Times*, 115(10), 50–53.
- Oxorn, H., & Forte, W. R. 2010. *Ilmu kebidanan: Patologi dan fisiologi persalinan*. Penerbit Andi.
- Pasricha, P. J. 2006. Treatment of disorders of bowel motility and water flux; antiemetics; agents used in biliary and pancreatic disease. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 983–1008.
- Purbayu, H. 2015. Diare Kronik. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Ed. 2: *Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya*, 234.
- Rani, A., Widyastuti, S., Sumaryono, W., & Lesmana, H. 2020. Bauran Pemasaran Hyaluronic Acid untuk Pengobatan Penyakit Ulcerative colitis. *JRB-Jurnal Riset Bisnis*, 4(1), 101–113.

- Schnelle, J. F., Leung, F. W., Rao, S. S., Beuscher, L., Keeler, E., Clift, J. W., & Simmons, S. 2010. A controlled trial of an intervention to improve urinary and fecal incontinence and constipation. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(8), 1504–1511.
- Sembiring, L. P. 2017. Konstipasi pada Kehamilan. *Jurnal Ilmu Kedokteran (Journal of Medical Science)*, 9(1), 7–10.
- Setiarto, R. H. B., & Karo, M. S. D. M. B. 2021. *Pengantar Kuliah Mikrobiologi Klinis*. GUEPEDIA.
- Siregar, C. T. 2004. *Kebutuhan dasar manusia eliminasi BAB*.
- Tan, H. T. 2013. *Obat-obat sederhana untuk gangguan sakit sehari-hari*. Elex Media Komputindo.
- Trads, M., & Pedersen, P. U. 2015. Constipation and defecation pattern the first 30 days after hip fracture. *International journal of nursing practice*, 21(5), 598–604.



## **BIODATA PENULIS**



### **Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M.Farm.**

Dosen Program Studi S-1 Farmasi  
STIKES Dirgahayu Samarinda

Penulis lahir di Samarinda tanggal 17 April 1995. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi S-1 Farmasi di STIKES Dirgahayu Samarinda. Menyelesaikan pendidikan S-1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S-2 pada Jurusan Ilmu Farmasi dengan Kelompok Keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi. Penulis memfokuskan bidang riset mengenai modifikasi molekular obat, karakterisasi material obat, dan pengembangan formulasi sediaan farmasi.

## **BIODATA PENULIS**



**Elianasari, S.Si., M.Sc.**

Dosen Program Studi D3 Farmasi  
Akademi Farmasi Cendikia Farma Husada

Penulis lahir di Lampung Selatan tanggal 18 Juni 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi, Akademi Farmasi Cendikia Farma Husada Lampung. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung Tahun 2012 dan melanjutkan S2 pada Jurusan Kimia FMIPA Universitas Gadjah Mada pada Tahun 2013 melalui program Beasiswa Calon Dosen dari Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi (DIKTI) dan lulus pada Tahun 2015. Penulis menekuni bidang Menulis.

## **BIODATA PENULIS**



**Hariyadi Dharmawan Syahputra, M. Farm., apt.**

Dosen Pendidikan Farmasi

Program Studi Sarjana Farmasi STIKES Senior Medan

Penulis lahir di Kisaran, Kabupaten Asahan tanggal 18 Juli 1994. Penulis adalah dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Sarjana Farmasi di Universitas Sumatera Utara, Medan melanjutkan S2 pada Jurusan Magister Ilmu Farmasi dan profesi Apoteker di Universitas Sumatera Utara, Medan. Penulis menekuni bidang Penelitian dan Pengajaran terfokus dalam bidang Kimia Medisinal; Biofarmasetika, Farmakokinetika dan Farmakodinamika; Sintesis Obat; dan Farmasi Komunitas dan Industri.

## BIODATA PENULIS



**Iksen, S. Farm., M.Si., Ph.D.**

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi  
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senio Meda

Penulis lahir di Medan tanggal 22 Agustus 1993. Penulis tercatat sebagai lulusan program Sarjana dan Magister Ilmu Farmasi dari Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara dan lulusan program Doktor Ilmu Farmasi bidang Farmakologi dan Toksikologi dari Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University, Thailand dengan bidang keahlian farmakologi kanker secara *in vitro* dan *in vivo* serta aplikasi bioinformatik. Sejak tahun 2017, penulis aktif melakukan publikasi ilmiah di jurnal-jurnal nasional terindeks SINTA dan terindeks internasional pada Web of Science dan/atau Scopus serta mempunyai faktor dampak (*Impact Factor*). Saat ini, penulis terdaftar sebagai reviewer dan editorial board di berbagai jurnal nasional dan internasional bereputasi. Penulis juga aktif sebagai dosen tetap di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan sejak tahun 2018. Pada tahun 2022, penulis berhasil meraih berbagai penghargaan sebagai presenter terbaik dalam berbagai konferensi internasional dan nasional serta menjadi invited speaker di Fakultas Farmasi *Ton Duc Thang University*, Vietnam. Saat ini, penulis telah menulis berbagai buku

referensi di bidang farmasi dan toksikologi. E-mail:  
ikseniksen08@gmail.com.

## **BIODATA PENULIS**



**Nur Rezky Khairun Nisaa, S. Farm., M. Si**  
Dosen Universitas Mulawarman

Lahir di Kota Kendari pada tanggal 10 Desember 1993. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Ilmu Farmasi di Universitas Muslim Indonesia (2015) kota Makassar kemudian melanjutkan pendidikan jenjang S2 di Universitas Hasanuddin Makassar (2020) di Fakultas Farmasi dengan peminatan Herbal Medicine.

Saat ini penulis merupakan salah satu dosen di Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman sejak tahun 2022 dengan bidang keilmuan Biologi Farmasi. Penulis berfokus dalam bidang pencarian dan pengembangan obat tradisional, farmakognosi, fitokimia dan beberapa kali terlibat dalam penelitian tanaman obat tradisional yang salah satunya telah dimuat dalam buku "Penerapan Teknologi Tepat Guna Pembuatan Kapsul Herbal Terstandar Mahoni Sebagai Kandidat Antidiabetes".

Email Penulis: [khairunnisaa635@gmail.com](mailto:khairunnisaa635@gmail.com)

## **BIODATA PENULIS**



**apt. Vera Estefania Kaban, M. Farm.**

Dosen Program Studi Farmasi  
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Penulis lahir di Medan pada tanggal 20 September 1992. Penulis adalah seorang dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Sumatera Utara. Melanjutkan studi ke jenjang pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Sumatera Utara kemudian mengambil pendidikan program Magister Farmasi di Universitas Sumatera Utara. Saat ini penulis aktif dalam menulis jurnal publikasi baik dalam skala nasional maupun internasional.

## BIODATA PENULIS



**Haty Latifah Priatni, S.Pd., M.Farm.**

Dosen Program Studi D3 Farmasi  
Stikes Muhammadiyah Kuningan

Penulis lahir di Kuningan Jawa Barat tanggal 25 September 1980. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi STIKES Muhammadiyah Kuningan. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Pendidikan Jurusan Kimia di UIN Bandung dan melanjutkan S2 dengan konsentrasi Analisis Farmasi Kimia Medisinal (AFKM) Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran Bandung. Sejak menjadi Dosen dari tahun 2018, penulis menekuni mata kuliah Kimia Farmasi, kimia dasar, kimia organik, kimia anorganik, kimia medisinal, dan kimia analisis instrumental.

## **BIODATA PENULIS**



### **ASKUR**

Dosen Poltekkes Kemenkes Mamuju

Askur lahir di Mamuju, pada 14 Desember 1987. Lulusan Universitas Setia Budi Surakarta tahun 2012. Pria yang kerap disapa Askur ini adalah anak ke 6 dari pasangan Masruddin Djamaluddin (ayah) dan Dasriah (ibu). Lulus Sarjana Farmasi tahun 2010 di Universitas Pancasakti Makassar, Lulus Profesi Apoteker Pada Tahun 2012 di Universitas Setia Budi Surakarta dan Lulus Magister Manajemen Farmasi Rumah Sakit pada tahun 2012 di Universitas Setia Budi Surakarta. Bekerja menjadi dosen di Stikes Fatimah Mamuju pada tahun 2013 dan Stikes Andini Persada Mamuju, Poltekkes Kemenkes Mamuju pada tahun 2016 sampai sekarang.

## BIODATA PENULIS



**apt. Nasri, M.Farm**

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi  
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Penulis lahir di Medan tanggal 1 Mei 1997. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2019. Melanjutkan Pendidikan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2021, serta menyelesaikan Pendidikan profesi di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2022. Penulis juga telah menyelesaikan berbagai pelatihan dan sertifikasi dalam rangka peningkatan soft skill dan hard skill berupa *Certified Hypnotist* (CH), *Certified Hypnotherapist* (CHt), *Certified Public Speaking* (CPS), *Certified Public Speaking Professional* (CPSP), *Certified Riset Reviewer* (CRR), *Certified Leadership Management Associate* (CLMA), *Certified Excellent Trainer Professional* (CETP), *Certified Hypnosis for Teaching* (CHTc) dan *Certified Neuro Linguistic Programming for Teaching* (CNLPTc). Saat ini penulis juga aktif menulis pada jurnal baik nasional maupun internasional terakreditasi dan non terakreditasi juga menulis buku ajar maupun buku monograf. Memiliki H-index

Scopus 3 dan H-index Google Scholar 8. ID Scopus: 57223298392.  
ID Sinta: 6788872. ID Google Scholar:  
<https://scholar.google.com/citations?user=9jpE12sAAAAJ&hl=id>.