



YAYASAN PERGURUAN CIKINI
INSTITUT SAINS DAN TEKNOLOGI NASIONAL

Jl. Moh. Kahfi II, Bhumi Srengseng Indah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12640 Telp. (021) 727 0090, 787 4645, 787 4647 Fax. (021) 786 6955
<http://www.istn.ac.id> E-mail: rektorat@istn.ac.id

SURAT PENUGASAN TENAGA PENDIDIK
Nomor : 193/03.1-H/III/2023
SEMESTER GENAP TAHUN AKADEMIK 2022/2023

Nama : apt. Amelia Febriani, S. Farm, M.Si. **Status** : Tetap.
Nik : 01.181491 **Program Sarjana Prodi Farmasi**
Jabatan Akademik : Lektor

Untuk melaksanakan tugas sebagai berikut:

Bidang	Perincian Kegiatan	Tempat	Jam/ Minggu	Kredit (SKS)	Keterangan
I PENDIDIKAN DAN PENGAJARAN	MENGAJAR DI KELAS (KULIAH/RESPONSI DAN LABORATORIUM)				
	Farmakognosi 1 (B)	Ruang HC-5		2	Jumat, 12:30-14:10
	Farmasetika Dasar (C)	Ruang HC-6		2	Selasa, 10:00-11:40
	Teknologi Kosmetika (A)	Ruang HC-3		2	Rabu, 10:00-11:40
	Compounding dan Dispensing (B)	Ruang HC-1		2	Kamis, 08:00-09:40
	Teknologi Sediaan Semisolid & Liquid (A)	Ruang HC-4		2	Kamis, 13:00-14:40
	Bimbingan Skripsi dan PKPA			3 Jam/Minggu	1
Menguji Tugas Akhir/ Komprehensif			3 Jam/Minggu	1	
II PENELITIAN	Penulisan Karya Ilmiah		3 Jam/Minggu	1	
	Penulisan Buku		3 Jam/Minggu	1	
III PENGABDIAN DAN MASYARAKAT	Pelathan dan Penyuluhan		3 Jam/Minggu	1	
IV UNSUR UNSUR PENUNJANG	Pertemuan Ilmiah		3 Jam/Minggu	1	
	Jumlah Total			16	

Kepada yang bersangkutan akan diberikan gaji/honorarium sesuai dengan peraturan penggajian yang berlaku di Institut Sains dan Teknologi Nasional
Penugasan ini berlaku dari tanggal 01 Maret 2023 sampai dengan tanggal 31 Agustus 2023

Tembusan :

1. Direktur Akademik - ISTN
2. Direktur Non Akademik - ISTN
3. Ka. Biro Sumber Daya Manusia - ISTN
4. Kepala Program Studi Farmasi Fak. Farmasi
5. Arsip



SERTIFIKAT

PENGHARGAAN

NO: 174/BC-SPI/VIII/2023

Penghargaan Sebesar-besarnya kami berikan kepada

apt. Amelia Febriani, M.Si

Atas kontribusinya sebagai **Penulis Buku**

dengan nomor ISBN: 978-623-8345-57-1

di penerbit Sonpedia Publishing Indonesia dengan judul:

FARMASETIKA

Dasar-dasar Ilmu Farmasi

Jambi, 26 Agustus 2023





FARMASETIKA



DASAR-DASAR ILMU FARMASI

Penulis:

apt. Heri Wijaya, S.Farm.,M.Si <> apt. Eka Siswanto Syamsul, S.Farm.,M.Sc
apt. Devi Ristian Octavia, M.Si <> apt. Lia Mardiana, M.Farm
apt. Triswanto Sentat, S.Si.,M.Farm-Klin
apt. Rusnaeni, S.Farm.,M.Si <> apt. Delladari Mayefis, M.Farm
apt. Rusdiati Helmidanora, M.Sc <> apt. Ika Ayu Mentari, M.Farm
apt. Deasy Nur Chairin Hanifa, M.Clin.Pharm
apt. Kurniawan, S.Si.,M.Farm <> Dr. apt. Yulistia Budianti Soemarie, M.Farm
apt. Nasrawati Basir, S. Farm.,M.Si <> apt. Juliyanti, M.Farm
apt. Afrilya Linda Praditasari, S.Farm.,M.Si
apt. Repining Tiyas Sawiji, S.Farm.,M.Si <> apt. Hayatus Sa'adah, M.Sc
apt. Amelia Febriani, M.Si <> apt. Karina Erlianti, M.Pharm.Sci
apt. Hasniah, M.Farm <> apt. Eka Kumala Retno, M.Si



SONPEDIA.COM

PT. Sonpedia Publishing Indonesia

FARMASETIKA

(DASAR- DASAR ILMU FARMASI)

Penulis :

apt. Heri Wijaya, S.Farm.,M.Si
apt. Eka Siswanto Syamsul, S.Farm.,M.Sc
apt. Devi Ristian Octavia, M.Si
apt. Lia Mardiana, M.Farm
apt. Triswanto Sentat, S.Si.,M.Farm-Klin
apt. Rusnaeni, S.Farm.,M.Si
apt. Delladari Mayefis, M.Farm
apt. Rusdiati Helmidanora, M.Sc
apt. Ika Ayu Mentari, M.Farm
apt. Deasy Nur Chairin Hanifa, M.Clin.Pharm
apt. Kurniawan, S.Si.,M.Farm
Dr. apt. Yulistia Budianti Soemarie, M.Farm
apt. Nasrawati Basir, S.Farm.,M.Si
apt. Juliyanti, M.Farm
apt. Afrilya Linda Praditasari, S.Farm.,M.Si
apt. Repining Tiyas Sawiji, S.Farm.,M.Si
apt. Hayatus Sa'adah, M.Sc
apt. Amelia Febriani, M.Si
apt. Karina Erlianti, M.Pharm.Sci
apt. Hasniah, M.Farm
apt. Eka Kumala Retno, M.Si

Penerbit:

SONPEDIA
Publishing Indonesia

FARMASETIKA

(DASAR-DASAR ILMU FARMASI)

Penulis :

apt. Heri Wijaya, S.Farm.,M.Si
apt. Eka Siswanto Syamsul, S.Farm.,M.Sc
apt. Devi Ristian Octavia, M.Si
apt. Lia Mardiana, M.Farm
apt. Triswanto Sentat, S.Si.,M.Farm-Klin
apt. Rusnaeni, S.Farm.,M.Si
apt. Delladari Mayefis, M.Farm
apt. Rusdiati Helmidanora, M.Sc
apt. Ika Ayu Mentari, M.Farm
apt. Deasy Nur Chairin Hanifa, M.Clin.Pharm
apt. Kurniawan, S.Si.,M.Farm
Dr. apt. Yulistia Budianti Soemarie, M.Farm
apt. Nasrawati Basir, S.Farm.,M.Si
apt. Juliyanti, M.Farm
apt. Afrilya Linda Praditasari, S.Farm.,M.Si
apt. Repining Tiyas Sawiji, S.Farm.,M.Si
apt. Hayatus Sa'adah, M.Sc
apt. Amelia Febriani, M.Si
apt. Karina Erlianti, M.Pharm.Sci
apt. Hasniah, M.Farm
apt. Eka Kumala Retno, M.Si

ISBN : 978-623-8345-57-1

Editor : Efitra & Sepriano
Penyunting : Windi Gustiani & Nur Safitri
Desain sampul dan Tata Letak : Yayan Agusdi
Penerbit : PT. Sonpedia Publishing Indonesia
Redaksi : Jl. Kenali Jaya No 166 Kota Jambi 36129 Tel +6282177858344
Email : sonpediapublishing@gmail.com Website: www.sonpedia.com

Anggota IKAPI : 006/JBI/2023

Cetakan Pertama, Agustus 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara
Apapun tanpa ijin dari penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa, telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku ini dengan baik. Buku ini berjudul *"FARMASETIKA: Dasar-dasar Ilmu Farmasi"*. Tidak lupa kami ucapkan terima kasih bagi semua pihak yang telah membantu dalam penulisan dan penerbitan buku ini.

Dalam era globalisasi dan kemajuan teknologi, ilmu farmasi memegang peranan yang semakin krusial dalam menjaga kesehatan dan kesejahteraan manusia. Pengetahuan tentang berbagai obat, pemahaman tentang interaksi obat dengan tubuh, serta peran farmasis dalam mengelola terapi obat menjadi esensial dalam upaya menjaga kesehatan dan meningkatkan kualitas hidup. Oleh karena itu, pemahaman yang kuat tentang farmasetika, yang merupakan ilmu tentang formulasi, produksi, pengujian, dan penggunaan obat-obatan, menjadi hal yang sangat penting.

Buku "FARMASETIKA : Dasar-dasar Ilmu Farmasi" adalah buku yang menawarkan wawasan mendalam mengenai farmasetika dalam ilmu farmasi. Buku ini dimulai dengan memberikan pengantar tentang peran krusial farmasetika dalam industri farmasi serta sejarah perkembangannya dari masa ke masa. Pembaca akan memperoleh pemahaman yang komprehensif mengenai berbagai bentuk sediaan farmasi seperti tablet, kapsul, salep, dan teknologi farmasi terkini yang digunakan dalam pembuatan dan pemurnian obat. Stabilitas sediaan farmasi dan metode evaluasi juga dijelaskan dengan rinci, membantu pembaca memahami bagaimana memastikan keamanan dan efektivitas sediaan obat selama masa simpan dan penggunaan.

Dalam buku ini pembaca akan diperkenalkan pada sediaan farmasi parenteral, inhalasi, mata, dan telinga. Buku ini juga memberikan penjelasan komprehensif mengenai Pulvis & Pulveres, Capsula,

Tablet, Pill, Suppositoria, Salep, Cream, Gell, Solutio, Suspensi, dan Emulsi. Dengan informasi yang lengkap dan terstruktur, buku ini menjadi panduan berharga bagi mahasiswa dan praktisi farmasi untuk memahami farmasetika dan berbagai sediaan obat dalam praktik pengobatan modern.

Buku ini mungkin masih terdapat kekurangan dan kelemahan. Oleh karena itu, saran dan kritik para pemerhati sungguh penulis harapkan. Semoga buku ini dapat menginspirasi pembaca untuk menjelajahi lebih dalam dunia farmasi dan berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup melalui pemahaman yang lebih baik tentang ilmu farmasi.

Samarinda, Agustus 2023
Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI.....	iv
BAGIAN 1 PENGANTAR DAN PERAN FARMASETIKA DALAM ILMU FARMASI.....	1
A. DEFINISI ILMU FARMASI	1
B. PENGANTAR FARMASETIKA.....	2
C. PERAN FARMASETIKA DALAM ILMU FARMASI.....	4
BAGIAN 2 SEJARAH PERKEMBANGAN FARMASETIKA	12
A. DEFINISI FARMASI DAN FARMASETIKA	12
B. SEJARAH AWAL PENGOBATAN	13
C. TOKOH-TOKOH YANG BERJASA	16
D. SEJARAH PENGOBATAN DI INDONESIA	18
E. PERKEMBANGAN FARMASETIKA	24
BAGIAN 3 BENTUK SEDIAAN FARMASI	26
A. PENGERTIAN BENTUK SEDIAAN FARMASI.....	26
B. KEBUTUHAN UNTUK BENTUK SEDIAAN	27
C. MACAM – MACAM BENTUK SEDIAAN OBAT.....	28
BAGIAN 4 PENGANTAR TEKNOLOGI FARMASI	41
A. PENGERTIAN TEKNOLOGI FARMASI	41
B. INOVASI PENGHANTARAN OBAT	44
C. NANOTEKNOLOGI DALAM FARMASI	45
D. TEKNOLOGI PEMBUATAN DAN PENGUJIAN OBAT	51
E. PEMANFAATAN TEKNOLOGI DIGITAL DALAM FARMASI	53
F. TANTANGAN DAN ETIKA DALAM PENGGUNAAN TEKNOLOGI FARMASI	57
BAGIAN 5 STABILITAS SEDIAAN FARMASI	59
A. PENGERTIAN STABILITAS SEDIAAN FARMASI	59
B. STABILITAS KIMIA	61
C. STABILITAS FISIK	65
D. STABILITAS MIKROBIOLOGIS	67
E. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS SEDIAAN FARMASI	67

F. UJI STABILITAS SEDIAAN FARMASI	69
BAGIAN 6 BAHAN BAKU OBAT	72
A. PENGERTIAN BAHAN BAKU OBAT	72
B. TATA NAMA	75
C. KARAKTERISTIK KIMIA DAN FISIKA	75
D. MEKANISME KERJA OBAT	77
E. SELEKSI BAHAN OBAT DAN PENGGUNAANYA.....	78
F. EFEK OBAT YANG MERUGIKAN.....	79
G. DOSIS OBAT	79
BAGIAN 7 METODE EVALUASI SEDIAAN FARMASI	81
A. PENDAHULUAN.....	81
B. DASAR-DASAR EVALUASI SEDIAAN FARMASI	82
C. METODE EVALUASI FISIK SEDIAAN FARMASI	84
D. METODE EVALUASI KIMIA SEDIAAN FARMASI	86
E. METODE EVALUASI BIOLOGI SEDIAAN FARMASI	88
F. EVALUASI FISIKOKIMIA SEDIAAN FARMASI	90
BAGIAN 8 SEDIAAN FARMASI PARENTERAL.....	93
A. SEDIAAN PARENTERAL.....	93
B. FORMULASI SEDIAAN PARENTERAL	96
C. BEYOND USE DATE.....	102
BAGIAN 9 SEDIAAN FARMASI INHALASI	106
A. PENGERTIAN SEDIAAN FARMASI INHALASI	106
B. MACAM-MACAM SEDIAAN INHALASI	107
C. NEBULIZER	115
D. CARA PENGGUNAAN ALAT INHALASI	117
BAGIAN 10 SEDIAAN FARMASI MATA DAN TELINGA	120
A. PENDAHULUAN.....	120
B. MATA	121
C. TELINGA	127
D. BAHASA LATIN	131
BAGIAN 11 PULVIS & PULVERES.....	133
A. DEFINISI PULVIS (SERBUK)	133
B. KELEBIHAN DAN KELEMAHAN SEDIAAN SERBUK.....	134

C.	SYARAT-SYARAT SERBUK	138
D.	DERAJAT KEHALUSAN SERBUK DAN PENGAYAK.....	139
E.	PENGGOLONGAN SERBUK.....	144
F.	CARA MENCAMPUR SERBUK.....	145
G.	CARA PENGEMASAN SERBUK	146
BAGIAN 12 PENGANTAR KAPSUL (CAPSULA).....		148
A.	PENDAHULUAN.....	148
B.	JENIS – JENIS KAPSUL.....	149
C.	UKURAN KAPSUL	151
D.	KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN KAPSUL.....	153
E.	KOMPONEN KAPSUL.....	154
F.	PROSES PEMBUATAN KAPSUL	155
G.	PENYIMPANAN KAPSUL.....	156
H.	MANFAAT PENGGUNAAN KAPSUL DALAM DUNIA FARMASI....	156
BAGIAN 13 TABLET		159
A.	PENDAHULUAN.....	159
B.	KELEBIHAN DAN KEKURANGAN TABLET	159
C.	KOMPONEN TABLET	162
D.	METODE PEMBUATAN TABLET.....	171
E.	MASALAH YANG TIMBUL DALAM PEMBUATAN TABLET.....	172
F.	KLASIFIKASI TABLET BERDASARKAN RUTE PEMBERIAN	173
G.	EVALUASI TABLET	174
BAGIAN 14 PILL		175
A.	PENDAHULUAN.....	175
B.	JENIS-JENIS PIL.....	177
C.	KOMPONEN PIL DAN FUNGSINYA	178
D.	PRINSIP DASAR PEMBUATAN PIL.....	179
E.	KETENTUAN UMUM PEMBUATAN PIL.....	180
F.	PIL DENGAN BAHAN KHUSUS	182
G.	PERSYARATAN PIL.....	184
H.	PENGUJIAN KESERAGAMAN BOBOT PIL.....	184
I.	PENYIMPANAN PIL.....	185
J.	FORMULASI RESEP.....	185

BAGIAN 15 SUPPOSITORIA	189
A. PENGERTIAN SUPOSITORIA	189
B. MACAM-MACAM SUPOSITORIA.....	189
C. TUJUAN PENGGUNAAN OBAT BENTUK SUPOSITORIA	190
D. KEUNTUNGAN DAN KELEMAHAN SUPOSITORIA.....	191
E. BASIS SUPOSITORIA	192
F. BAHAN DASAR SUPPOSITORIA	193
G. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI ABSORPSI OBAT PER REKTAL.....	196
H. NILAI TUKAR.....	197
I. UJI BAHAN AKTIF	198
J. METODE PEMBUATAN.....	199
K. EVALUASI SEDIAAN	202
BAGIAN 16 SEDIAAN SALEP (UNGUENTUM)	205
A. PENGERTIAN SALEP	205
B. KUALITAS DASAR SALEP.....	206
C. DASAR SALEP (BASIS SALEP)	207
D. PEMILIHAN BASIS YANG TEPAT	212
E. METODE PEMBUATAN SALEP	213
F. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SALEP	214
G. BAHAN YANG DITAMBAHKAN TERAKHIR PADA SUATU MASSA SALEP.....	215
H. PENGAWETAN SALEP.....	215
I. PENGEMASAN DAN PENYIMPANAN SALEP	216
BAGIAN 17 SEDIAAN KRIM (CREAM)	218
A. PENGERTIAN KRIM	218
B. PENGGOLONGAN KRIM.....	219
C. KELEBIHAN DAN KEKURANGAN SEDIAAN KRIM	220
D. KOMPONEN SEDIAAN KRIM	221
E. METODE PEMBUATAN KRIM	228
F. EVALUASI MUTU FISIK SEDIAAN KRIM	229
BAGIAN 18 GELL	232
A. PENDAHULUAN.....	232

B.	SEJARAH PENGGUNAAN GEL DALAM FARMASI	232
C.	PENGGOLONGAN GEL	233
D.	KEGUNAAN GEL	238
E.	KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SEDIAAN GEL.....	239
F.	SIFAT DAN KARAKTERISTIK GEL	240
G.	KOMPONEN GEL	242
H.	EVALUASI SEDIAAN GEL.....	249
BAGIAN 19 PENGANTAR SOLUTIO.....		252
A.	PENGETIAN	252
B.	JENIS-JENIS LARUTAN	252
C.	KRITERIA KELARUTAN SUATU ZAT	254
D.	FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KELARUTAN	254
E.	BENTUK SEDIAAN SOLUTIO	256
F.	KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SOLUTIO.....	266
BAGIAN 20 PENGANTAR SUSPENSI		267
A.	PENGETIAN	267
B.	FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS SUSPENSI	268
C.	KOMPONEN SEDIAAN SUSPENSI	269
D.	PROSES PEMBUATAN SEDIAAN SUSPENSI.....	273
E.	KELEBIHAN DAN KEKURANGAN SEDIAAN SUSPENSI.....	274
F.	JENIS SEDIAAN SUSPENSI.....	276
BAGIAN 21 EMULSI.....		281
A.	DEFINISI EMULSI	281
B.	KOMPONEN EMULSI.....	282
C.	PROSES PEMBENTUKAN EMULSI.....	285
D.	STABILISASI EMULSI.....	288
E.	JENIS - JENIS EMULSI	291
F.	KARAKTERISASI EMULSI.....	292
G.	APLIKASI EMULSI DALAM INDUSTRI	293
H.	KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SEDIAAN EMULSI.....	294
DAFTAR PUSTAKA		296
TENTANG PENULIS		317

BAGIAN 1
PENGANTAR DAN PERAN FARMASETIKA
DALAM ILMU FARMASI

A. DEFINISI ILMU FARMASI

Farmasi adalah bidang ilmu yang mempelajari berbagai aspek terkait dengan pembuatan, pencampuran, meracik formulasi obat, identifikasi, kombinasi, analisis, serta standarisasi atau pembakuan obat untuk pengobatan dan penggunaan yang aman. Dalam bahasa Yunani, farmasi disebut sebagai farmakon yang berarti medika atau obat. Selain itu, terdapat juga ilmu resep yang berfokus pada cara penyediaan obat-obatan menjadi bentuk tertentu atau proses meracik hingga siap digunakan sebagai obat.

Berdasarkan anggapan tertentu, ilmu resep dianggap memiliki unsur seni, sehingga dapat diartikan sebagai ilmu yang mempelajari seni meracik obat, khususnya untuk memenuhi resep dari dokter. Oleh karena itu, profesi farmasi merupakan bidang yang menggabungkan seni dan ilmu dalam proses penggolongan bahan sumber alam dan bahan sintesis yang cocok serta menyenangkan untuk didistribusikan dan digunakan dalam pengobatan dan pencegahan suatu penyakit.

Ilmu Farmasi berperan penting dalam menyediakan dukungan dan informasi mengenai obat-obatan kepada tenaga kesehatan dan masyarakat umum. Selain itu, ilmu ini juga memiliki tanggung jawab

etika dalam mengedukasi dan memberikan pelayanan obat secara rasional agar penggunaan obat lebih aman, efektif, dan efisien.

B. PENGANTAR FARMASETIKA

Farmasetika adalah salah satu cabang penting dalam ilmu farmasi yang memfokuskan pada proses pengembangan, formulasi, dan penyiapan obat agar dapat diaplikasikan dengan tepat, aman, dan efektif untuk penggunaannya oleh pasien. Farmasetika berkaitan dengan ilmu dan teknologi pembuatan dan pengembangan sediaan farmasi (obat-obatan) serta pemahaman mengenai karakteristik fisik, kimia, dan biologi obat. Melalui farmasetika, obat yang awalnya berbentuk bahan aktif dapat diubah menjadi berbagai bentuk sediaan yang dapat dikonsumsi atau digunakan oleh pasien sesuai dengan kebutuhan terapi medis mereka. Dengan kata lain, farmasetika berfungsi sebagai jembatan penting yang menghubungkan obat dengan pasien, memastikan obat dapat memberikan manfaat yang maksimal dengan risiko efek samping yang minimal.

Secara lebih rinci, farmasetika mencakup beberapa aspek penting:

- 1. Formulasi Obat:** Membahas cara penyusunan bahan-bahan obat menjadi berbagai bentuk sediaan yang tepat, seperti tablet, kapsul, sirup, salep, dan lain sebagainya. Tujuan dari formulasi adalah untuk memberikan obat dalam bentuk yang mudah dikonsumsi oleh pasien dan memberikan efek terapeutik yang diinginkan.

2. **Stabilitas Obat:** Mempelajari bagaimana sediaan obat harus dirancang agar tetap stabil dan mempertahankan kualitasnya selama masa simpan yang ditentukan.
3. **Biofarmasetika:** Mempelajari pengaruh sifat fisikokimia dari suatu obat terhadap ketersediaan biologisnya. Ketersediaan biologis (bioavailabilitas) mengukur kecepatan dan jumlah obat yang aktif yang mencapai sirkulasi darah. Tujuan dari biofarmasetika adalah mengatur pelepasan obat secara tepat sehingga mencapai pengobatan optimal dalam kondisi klinis tertentu.
4. **Farmakokinetika:** Mempelajari pergerakan obat di dalam tubuh manusia. Farmakokinetika mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi dari obat dan metabolitnya di dalam darah dan jaringan sebagai fungsi dari waktu. Farmakokinetik terdiri dari 4 proses, yaitu proses absorpsi (proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah), distribusi (proses obat dihantarkan dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh), metabolisme (proses tubuh mengubah komposisi obat sehingga menjadi lebih larut air untuk dapat dikeluarkan dari tubuh) dan ekskresi (eliminasi atau pembuangan obat dari tubuh).
5. **Farmakodinamika:** Mempelajari efek farmakologis dari obat pada tubuh manusia dan bagaimana obat bekerja pada target biologis. Respon obat bisa menimbulkan efek fisiologis primer atau sekunder, atau keduanya. Efek primer adalah efek yang diharapkan, sementara efek sekunder dapat diinginkan atau tidak diinginkan. Tindakan farmakodinamik mencakup:

- a. Stimulasi aktivitas dengan menghambat reseptor secara langsung dan efek berlanjutnya.
 - b. Penekanan aktivitas dengan menghambat reseptor secara langsung dan efek berlanjutnya.
 - c. Antagonis atau pemblokiran reseptor melalui pengikatan tetapi tanpa mengaktifkannya.
 - d. Tindakan stabilisasi, di mana obat tampaknya tidak bertindak sebagai agonis atau antagonis.
 - e. Reaksi kimia langsung (membawa manfaat dalam terapi dan dapat menjadi efek samping juga).
- 6. Kontrol Kualitas:** Mempelajari metode dan teknik untuk menguji dan memastikan kualitas obat sebelum dilepaskan ke pasar.
- 7. Farmakovigilans:** Memantau dan melaporkan efek samping obat untuk memastikan keselamatan pasien. Farmakovigilans bertanggung jawab atas pemantauan dan pelaporan yang mencakup:
- a. Keamanan obat, dengan tujuan mendeteksi, menilai, memahami, dan mencegah efek samping atau masalah lain terkait penggunaannya.
 - b. Perubahan dalam profil manfaat-risiko obat; dan/atau
 - c. Aspek mutu yang berdampak pada keamanan obat.

C. PERAN FARMASETIKA DALAM ILMU FARMASI

Farmasetika melibatkan studi dan pengembangan formulasi obat, serta aspek teknis dan praktis yang berhubungan dengan pembuatan,

penyimpanan, dan penggunaan obat. Berikut adalah beberapa peran farmasetika dalam ilmu farmasi:

1. Pengembangan Sediaan Farmasi

Farmasetika mempelajari berbagai teknik formulasi untuk mengembangkan berbagai bentuk sediaan obat, seperti tablet, kapsul, sirup, krim, salep, dan lain-lain. Tujuan dari pengembangan sediaan farmasi adalah untuk meningkatkan stabilitas obat, memfasilitasi penyerapan dalam tubuh, dan memastikan kualitas produk yang dihasilkan. Proses pengembangan sediaan farmasi melibatkan beberapa tahapan yang rumit dan cermat guna memastikan bahwa obat dapat memberikan efek terapeutik yang diinginkan.

- a. **Penentuan Bahan Aktif:** Tahap pertama dalam pengembangan sediaan farmasi adalah menentukan bahan aktif (active pharmaceutical ingredient/API) yang akan digunakan. Bahan aktif adalah substansi obat yang memiliki efek terapeutik terhadap penyakit atau kondisi tertentu.
- b. **Pemilihan Bahan Bantu (Excipients):** Selain bahan aktif, sediaan farmasi juga mengandung bahan bantu atau excipients. Bahan bantu ini berperan dalam membantu memberikan bentuk, stabilitas, kelarutan, dan penyerapan obat. Farmasetika memilih excipients dengan cermat untuk memastikan kualitas dan kemanjuran obat.
- c. **Formulasi Obat:** Setelah bahan aktif dan excipients ditentukan, farmasetika melakukan formulasi obat. Formulasi adalah proses mencampurkan bahan-bahan obat dalam

proporsi tertentu untuk membentuk sediaan yang diinginkan, seperti tablet atau kapsul. Tujuan dari formulasi adalah menciptakan sediaan yang stabil, mudah digunakan, dan memudahkan pasien dalam mengonsumsi obat.

- d. **Evaluasi Kualitas Sediaan:** Setelah formulasi selesai, farmasetika melakukan evaluasi kualitas sediaan farmasi. Ini melibatkan berbagai pengujian fisik dan kimia untuk memastikan bahwa sediaan memenuhi standar kualitas yang ditetapkan, seperti kelarutan, kestabilan, dan keamanan.
- e. **Studi Biofarmasetika:** Farmasetika juga mempelajari biofarmasetika, yang melibatkan studi tentang bagaimana sediaan obat tersebut berinteraksi dengan tubuh setelah diberikan kepada pasien. Studi biofarmasetika membantu memahami kinerja obat dalam tubuh manusia dan memberikan informasi penting untuk dosis dan jadwal pemberian obat yang tepat

Dengan pengembangan sediaan farmasi yang tepat, farmasetika berperan penting dalam memastikan bahwa obat dapat diolah menjadi bentuk yang sesuai dengan kebutuhan pasien dan memberikan manfaat kesehatan yang optimal. Keselamatan dan efektivitas obat sangat tergantung pada proses pengembangan sediaan farmasi yang baik.

2. Optimalisasi Penyerapan Obat

Farmasetika membantu dalam memilih bahan-bahan bantu yang sesuai dan teknik formulasi yang tepat untuk meningkatkan

kelarutan dan penyerapan obat oleh tubuh. Ini dapat menghasilkan sediaan yang memberikan efek terapeutik yang lebih baik dan lebih cepat. Penyerapan obat adalah proses di mana bahan aktif dari sediaan obat masuk ke dalam aliran darah pasien melalui saluran pencernaan (misalnya, dari saluran usus) atau melalui cara administrasi lain seperti injeksi. Proses penyerapan ini merupakan langkah kritis dalam terapi obat, karena penyerapan yang baik akan memastikan bahwa bahan aktif mencapai target dalam tubuh dan memberikan efek terapeutik yang diinginkan. Berikut adalah beberapa aspek yang melibatkan optimalisasi penyerapan obat:

- a. **Peningkatan Kelarutan:** Beberapa bahan aktif obat memiliki masalah kelarutan yang rendah dalam cairan tubuh, seperti air. Hal ini dapat menghambat penyerapan obat. Farmasetika bertugas untuk mencari cara-cara untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif ini melalui formulasi dan penggunaan bahan bantu tertentu.
- b. **Penggunaan Teknik Formulasi Tepat:** Farmasetika mempertimbangkan berbagai teknik formulasi seperti penggunaan nanopartikel, mikrokapsul, atau sistem penghantaran khusus lainnya untuk memaksimalkan penyerapan obat.
- c. **Penggunaan Bahan Tambahan yang Tepat:** Pemilihan bahan tambahan yang tepat dapat mempengaruhi penyerapan obat. Bahan bantu tersebut membantu dalam meningkatkan kelarutan, permeabilitas, dan stabilitas obat.

d. **Penggunaan Metode Administrasi yang Tepat:** Selain dari sediaan oral, farmasetika juga berperan dalam pengembangan sediaan obat lain seperti sediaan injeksi, sediaan transdermal (melalui kulit), dan sediaan lain yang mempengaruhi cara penyerapan obat oleh tubuh.

3. Pengembangan sediaan obat

Peran farmasetika dalam penyediaan obat yang tepat, terutama melalui pengembangan sistem penghantaran obat yang sesuai. Sistem penghantaran obat merupakan teknologi yang digunakan untuk mengantarkan bahan aktif obat ke target yang diinginkan di dalam tubuh, sehingga dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi efek samping. Berikut adalah beberapa aspek peran farmasetika dalam pengembangan sistem penghantaran obat yang tepat:

- a. **Pemilihan bentuk sediaan yang tepat:** Farmasetika memilih bentuk sediaan obat yang sesuai dengan kebutuhan dan karakteristik pasien. Misalnya, bagi pasien yang sulit menelan, bentuk sediaan obat cair atau bentuk obat yang mudah dikunyah mungkin lebih cocok. Pemilihan bentuk sediaan yang tepat dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.
- b. **Pengembangan obat dengan pelepasan berkontrol:** Farmasetika dapat merancang sediaan obat yang melepaskan bahan aktif secara berkelanjutan atau berkontrol dalam tubuh. Ini bisa mengurangi frekuensi pemberian obat dan meningkatkan efisiensi terapi.

- c. **Sistem penghantaran terarah:** Salah satu kemajuan penting dalam farmasetika adalah pengembangan sistem penghantaran obat terarah. Farmasetika merancang sediaan obat yang dapat mengenali dan mengarahkan diri ke area target atau organ spesifik dalam tubuh, seperti tumor atau jaringan inflamasi. Sistem ini membantu mengurangi kerusakan pada jaringan sehat dan meningkatkan akumulasi obat di daerah yang membutuhkan pengobatan.
- d. **Penggunaan nanoteknologi:** Farmasetika juga menggali potensi nanoteknologi untuk pengembangan sistem penghantaran obat. Nanopartikel dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan penyerapan bahan aktif, sehingga meningkatkan efektivitas obat.
- e. **Pengembangan sistem transdermal:** Farmasetika merancang sistem penghantaran obat melalui kulit (transdermal) untuk menghindari proses pencernaan yang dapat mengubah struktur dan konsentrasi bahan aktif. Sistem transdermal memberikan keuntungan untuk penghantaran obat dengan dosis yang tepat dan konstan ke dalam aliran darah.
- f. **Evaluasi efektivitas:** Farmasetika melakukan evaluasi dan uji coba sistem penghantaran obat yang dikembangkan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya sebelum diaplikasikan dalam praktek klinis.

Dengan mengembangkan sistem penghantaran obat yang tepat, farmasetika berperan dalam meningkatkan efektivitas terapi,

mengurangi efek samping, dan memaksimalkan manfaat obat bagi pasien. Teknologi penghantaran obat yang inovatif ini memainkan peran penting dalam pengembangan obat yang lebih canggih dan terarah dalam upaya meningkatkan kualitas perawatan kesehatan.

4. Evaluasi Stabilitas Obat

Stabilitas obat merujuk pada kemampuan obat untuk tetap mempertahankan kualitas fisik, kimia, dan farmakologisnya selama masa simpan yang ditetapkan, terutama dalam kondisi penyimpanan yang sesuai. Evaluasi stabilitas obat dilakukan untuk memastikan bahwa obat dapat digunakan secara aman dan efektif oleh pasien selama umur simpannya. Beberapa aspek yang terlibat dalam evaluasi stabilitas obat meliputi:

- a. **Studi Stabilitas:** Farmasetika melakukan studi stabilitas yang sistematis dengan menyimpan sampel-sampel obat pada berbagai kondisi lingkungan, seperti suhu, kelembaban, dan cahaya yang berbeda. Sampel-sampel ini dievaluasi secara berkala selama periode waktu tertentu untuk mengamati perubahan fisik dan kimia yang terjadi dalam obat.
- b. **Uji Fisik dan Kimia:** Selama studi stabilitas, farmasetika menguji sediaan obat untuk memeriksa perubahan fisik seperti warna, bentuk, atau tekstur, serta perubahan kimia seperti kerusakan atau degradasi bahan aktif atau bahan bantu.
- c. **Uji Potensi Obat:** Farmasetika juga mengevaluasi potensi obat selama studi stabilitas untuk memastikan bahwa obat

tetap memiliki konsentrasi bahan aktif yang diinginkan dalam sediaan.

- d. **Penentuan Umur Simpan:** Berdasarkan hasil studi stabilitas, farmasetika menentukan umur simpan obat, yaitu jangka waktu di mana obat dianggap dapat dipertahankan dengan kualitas yang memadai dan efektifitasnya tidak menurun.
- e. **Penyimpanan yang Sesuai:** Farmasetika juga memberikan pedoman tentang kondisi penyimpanan yang tepat untuk obat, termasuk suhu dan kelembaban yang diperlukan untuk menjaga stabilitas produk.
- f. **Pengujian Pengemasan:** Farmasetika juga mengevaluasi pengaruh pengemasan terhadap stabilitas obat. Pengemasan yang tepat dapat melindungi obat dari cahaya, kelembaban, dan kontaminasi yang dapat mempengaruhi stabilitasnya.

BAGIAN 2

SEJARAH PERKEMBANGAN FARMASETIKA

A. DEFINISI FARMASI DAN FARMASETIKA

Kata Farmasi berasal dari kata *Pharmacon* yang merupakan bahasa Yunani yang berarti *racun* atau *obat*. Tenaga kefarmasian merupakan profesi kesehatan yang meliputi kegiatan di bidang penemuan, pengembangan, produksi, pengolahan, peracikan, informasi obat dan distribusi obat.

Tenaga kefarmasian terdiri dari Apoteker dan Tenaga Teknis Kefarmasian (PP 51 tahun 2009 Tentang Pekerjaan Kefarmasian, dan Undang-Undang No.36 tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan), sementara menurut Undang-Undang Kesehatan tahun 2023 Tenaga Kefarmasian di bagi menjadi 3 yaitu: Tenaga Vokasi Farmasi, Apoteker dan Apoteker Spesialis.

Farmasetika merupakan disiplin ilmu yang mempelajari pembuatan dan penyerahan obat, yang meliputi langkah-langkah pengumpulan, penambahan, penyimpanan, standarisasi bahan obat, pencampuran obat, dan penyediaan sediaan yang dapat digunakan sebagai obat.

Studi tentang farmasetika memberikan dasar ilmiah untuk mendesain dan penggunaan sediaan farmasi yang tepat dan sistem penghantaran obat. Bentuk sediaan (dosage form) adalah bentuk bagaimana kita meminum obat yang meliputi tablet, sirup, salep, dan suntikan. Konsep sistem penghantaran obat mencakup produk yang dirancang

untuk memberikan kontrol optimal atas pelepasan obat untuk mencapai peningkatan keamanan atau kemanjuran. Bentuk sediaan didefinisikan sebagai bentuk fisik dari dosis senyawa kimia yang digunakan sebagai obat atau obat yang dimaksudkan untuk pemberian atau konsumsi.

B. SEJARAH AWAL PENGOBATAN

Pengobatan secara tradisional menggunakan tumbuh-tumbuhan herbal dimulai pada 5,000 SM yang lalu pada bangsa Sumeria, seperti pohon salam, sejenis tanaman pewangi, dan sebagainya. Sekitar tahun 1500 SM para pendeta Mesir kuno telah mencatat bagaimana memformulasikan berbagai tanaman obat untuk pengobatan penyakit dengan komposisi tertentu, hal ini dapat dilihat pada *Papyrus Ebers* yang ditemukan di Mesir (Borchardt, 2002).

Papyrus Ebers, juga dikenal sebagai Papyrus Ebers, adalah sebuah lembaran medis mesir berasal sekitar tahun 1550 SM, namun diyakini telah disalin dari teks sebelumnya, mungkin sekitar 3400 SM.. Ditemukan sekitar tahun 1873-1874 oleh George Ebers. Saat ini disimpan di perpustakaan Universitas Leipzig di Jerman. Ebers Papyrus adalah naskah yang terdiri dari 110 halaman dan panjang sekitar 20 meter. Selain itu juga terdapat papyrus Edwin Smith (sekitar 1600 SM), papyrus Hearst (sekitar 1600 SM), papyrus Brugsch (sekitar 1300 SM), Papyrus Ebers diperkirakan merupakan yang tertua (Borchardt, 2002).



Gambar 2.1. Lembaran Papyrus Ebers

Orang-orang Yunani dan Romawi kuno juga telah melakukan pengobatan secara tradisional, beberapa tokohnya bermunculan antara lain: **Hippocrates** yang dikenal sebagai bapak kedokteran Dunia. Pengelompokan perkembangan ide-ide kedokteran dimulai dengan tulisan Hippocrates dari pulau Yunani pada abad ke-5 dan ke-4 sebelum masehi dan mencapai puncaknya pada karya **Galen** pada abad ke-2 sesudah masehi yang telah meletakkan dasar-dasar pengobatan eropa sampai era ilmu pengetahuan dan kerangka kerja untuk pengobatan hingga saat ini. Ilmu kefarmasian belum dikenal oleh dunia pada zaman itu. Pada peradaban itu seorang Dokter memiliki banyak tugas tidak hanya mendiagnosa suatu penyakit yang diderita oleh sang pasien, tetapi ia juga mempersiapkan ramuan atau racikan obat seperti halnya seorang apoteker. Dalam catatannya,

Hippocrates juga menganjurkan pola hidup sehat seperti istirahat dan diet yang wajar (Borchardt, 2002).

Dioscorides pada abad pertama sesudah masehi dengan upaya keras mengumpulkan informasi tentang 500 tanaman dan obat-obatan dalam perjalanan dengan tentara Romawi dan mengumpulkannya dalam *Materia Medikanya*. **Galen** mempunyai pandangan yang lebih luas sebagai poros ahli Yunani-Romawi dalam hal pengobatan. Ia merupakan tokoh yang memulai membuat penyarian dari tumbuhan obat (sediaan galenik) untuk membuat ramuan-ramuan. Ia juga telah menulis dengan luas tentang pandangannya (Syamsul, 2011).

Di temukan juga buku dari bangsa Yunani, *Historia Theophrastus Plantarum* yang penting bagi ahli pengobatan herbal dan ahli tumbuhan. Selain itu kebudayaan lain yang memiliki sejarah penggunaan pengobatan dengan menggunakan tanaman obat atau herbal adalah bangsa India, Cina, dan Islam di Jazirah Arab (Sanjotis, 2012). Oleh karena itu dibutuhkanlah seseorang yang dapat mendalami keahlian dalam pembuatan dan peracikan obat. Sehingga pada tahun 1240SM Raja Jerman Frederick menyadarinya dan memberikan perintah untuk memisahkan dengan resmi antara Kedokteran dan Farmasi. Perintah tersebut sekarang dikenal dengan *Dekrit Two Silices* (Ahmad, 2017).

C. TOKOH-TOKOH YANG BERJASA

Berikut ini adalah tokoh-tokoh besar yang berjasa terhadap terbentuknya ilmu farmasi :

1. Hippocrates (459-370 SM) yang dikenal dengan “bapak kedokteran” dalam praktek pengobatannya telah menggunakan lebih dari 200 jenis tumbuhan.
2. Claudius Galen (200-129 SM) menghubungkan penyembuhan penyakit dengan teori kerja obat yang merupakan bidang ilmu farmakologi.
3. Ibnu Al-Baitar, Lewat risalahnya yang berjudul Al-Jami fi Al-Tibb. Di dalam kitabnya itu, dia mengupas beragam tumbuhan berkhasiat obat (sekarang lebih dikenal dengan nama herbal) yang berhasil dikumpulkannya di sepanjang pantai Mediterania. Lebih dari dari seribu tanaman obat dipaparkannya dalam kitab itu.
4. Abu Ar-Rayhan Al-Biruni (973 M – 1051 M), Beragam ilmu pengetahuan dikuasainya, seperti astronomi, matematika, filsafat dan ilmu alam. Ilmuwan Muslim yang hidup di zaman keemasan Dinasti Samaniyah dan Ghaznawiyah itu turut memberi kontribusi yang sangat penting dalam farmasi. Melalui kitab As-Sydanah fit-Tibb, Al-Biruni mengupas secara lugas dan jelas mengenai seluk-beluk ilmu farmasi serta meneguhkan peran farmasi serta tugas dan fungsi yang diemban seorang farmasis (Saniotis, 2012).

5. Ibnu Sina (980-1037) telah menulis beberapa buku tentang metode pengumpulan dan penyimpanan tumbuhan obat serta cara pembuatan sediaan obat seperti pil, supositoria, sirup dan menggabungkan pengetahuan pengobatan dari berbagai negara yaitu Yunani, India, Persia, dan Arab untuk menghasilkan pengobatan yang lebih baik (Abdel-Halim, 2014).
6. Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim atau dikenal sebagai Paracelsus (1493-1541) berpendapat bahwa untuk membuat sediaan obat perlu pengetahuan kandungan zat aktifnya dan dia membuat obat dari bahan yang sudah diketahui zat aktifnya.
7. Johann Jakob Wepfer (1620-1695) berhasil melakukan verifikasi efek farmakologi dan toksikologi obat pada hewan percobaan. Ia adalah orang pertama yang melakukan penelitian farmakologi dan toksikologi pada hewan percobaan. Percobaan pada hewan merupakan uji praklinik yang sampai sekarang merupakan persyaratan sebelum obat diuji-coba secara klinik pada manusia.
8. Institut Farmakologi pertama didirikan pada th 1847 oleh Rudolf Buchheim (1820-1879) di Universitas Dorpat (Estonia).
9. Oswald Schiedeberg (1838-1921) bersama dengan pakar disiplin ilmu lain menghasilkan konsep fundamental dalam kerja obat meliputi reseptor obat, hubungan struktur dengan aktivitas dan toksisitas selektif. Konsep tersebut juga diperkuat oleh T. Frazer (1852-1921) di Scotlandia, J. Langley (1852-1925) di Inggris dan P. Ehrlich (1854-1915) di Jerman (Ahmad, 2017).

D. SEJARAH PENGOBATAN DI INDONESIA

Kita melihat minum jamu merupakan bagian dari budaya bangsa kita yang dilestarikan sampai sekarang, umumnya di Pulau Jawa yang paling banyak ditemui, tak heran bila Pabrik Jamu ditemukan banyak dinegara ini. Malahan kalau tidak berlebihan bila dikatakan “Negeri yang bernama JAMU itu Indonesia”. Tentu saja hal ini tak terpisahkan dari catatan sejarah yang menunjukkan bahwa di wilayah nusantara dari abad ke 5 sampai ke 19, tanaman obat merupakan sarana paling utama bagi masyarakat tradisional kita untuk pengobatan penyakit dan pemeliharaan kesehatan. Kerajaan di wilayah nusantara seperti Sriwijaya, Majapahit dan Mataram mencapai beberapa puncak kejayaan dan menyisakan banyak peninggalan yang dikagumi dunia, adalah produk masyarakat tradisional yang mengandalkan pemeliharaan kesehatannya dari tanaman obat (Syamsul, 2011).

Sejarah kefarmasian di Indonesia tidak dapat dipisahkan dari sejarah tradisi pengobatan di dunia. Tradisi ini telah berjalan ribuan tahun bahkan diperkirakan telah bersamaan dengan keberadaan manusia di alam semesta. Pengetahuan tabib dan pengobatan berkembang di Yunani, Mesir, Cina, India dan berbagai wilayah di Asia (Zarvandi dan Sadeghi, 2019).

Pada masa Majapahit kita mengenal nama Ra Tanca (Janggan – Ahli Pengobatan). Ra Tanca adalah seorang Dharmaputra yang merupakan ahli pengobatan istana, ia mampu meracik obat-obatan

dari berbagai jenis tumbuhan dan hewan untuk pengobatan yang di kenal waktu itu. Ra Tanca pandai dalam menentukan kandungan/unsur yang berguna bagi pengobatan dari berbagai jenis tanaman, obat dan ramuan yang dihasilkannya pun tetap ampuh dan mujarab untuk mengatasi berbagai macam penyakit. Adanya Prasasti Madhawapura dari zaman Majapahit menyebutkan adanya profesi 'tukang meracik jamu' yang disebut "Acaraki" merupakan bukti historis "ilmu farmasetikanya" zaman dahulu yang masih juga di gunakan turun temurun (Syamsul, 2011).

Selain artefak *Cobek* dan *Ulekan*, ditemukan juga bukti-bukti lain seperti alat-alat membuat jamu yang banyak ditemukan di Yogyakarta dan Surakarta, tepatnya di Candi Borobudur pada relief Karmawipangga, Candi Prambanan, Candi Brambang, dan beberapa lokasi lainnya.

Catatan yang terdapat pada relief Candi Borobudur (Prof. Dr. W.F. Stutterheim menyatakan bahwa arti Borobudur adalah 'biara di atas bukit', sedangkan Prof. J. G. De Casparis yang berpendapat bahwa Borobudur berasal dari kata *bhumisambharabudhara* yang artinya 'tempat pemujaan bagi arwah nenek moyang) (Syamsul, 2011).



Gambar 2.2. Relief pada Candi

Pada relief Karmawibhangga panil 18 menggambarkan seorang laki-laki mendapat perawatan beberapa wanita, ada yang memijat kepalanya, memegang tangan dan kakinya. Orang-orang di sekitarnya tampak bersedih. Pada panil 19 menunjukkan adegan beberapa orang yang sedang memberikan pertolongan pada seorang laki-laki yang sedang sakit. Ada yang memijat kepalanya, menggosok perut serta dadanya, juga ada seseorang yang membawa obat. Di sampingnya terdapat adegan yang memperlihatkan suasana bersyukur atas kesembuhan seseorang. Pada panil 78 juga terdapat adegan yang sama yaitu seorang wanita sedang memegang lengan laki-laki yang sedang sakit, sementara adegan yang lain beberapa orang sedang mengobati dua orang laki-laki sakit kepala dengan cara memegang kepalanya. Pada panil 3 terdapat adegan proses kelahiran, tampak seorang wanita hamil sedang dibantu beberapa wanita, diantaranya seorang dukun beranak. Relief kelahiran juga terdapat di Candi Brahma kompleks Candi Prambanan. Proses

kelahiran tersebut digambarkan dibantu oleh seorang wanita yang dianggap sebagai dukun beranak (Syamsul, 2011).

Sebuah naskah kuno berjudul "Ramalan tentang Gempa, Obat, Doa, Azimat". Meski tahun dan pengarangnya tak diketahui, naskah kuno ini berisi rangkuman pengetahuan bagaimana rempah digunakan sebagai pengobatan untuk menghadapi penyakit yang khas di Nusantara (Milton, 1999). Sebagai rangkuman, umur naskah ini kemungkinan sekitar 100-200 tahun, tetapi sebagai warisan tentu umurnya bisa sampai ribuan tahun. Naskah ini dituliskan dengan aksara Arab, tetapi berbahasa Melayu. Teks yang berisi obat-obatan membahas tentang obat sakit perut, sakit mata, batuk, sariawan, serta waktu-waktu baik untuk mengambil rempah-rempah dan dedaunan yang akan dijadikan obat (Milton, 1999).

Fasal atau bagian pertama pengobatan menjelaskan obat sakit perut yang manjur di antara segala obat pada masanya. Untuk membuat obat itu, diperlukan lada, jira hitam (jintan), jamuju (cemba-cemba), bawang putih, daun kurap, jamur kuping padi, halia merah (jahe), mangli, buah pala, lawing, daun jeumpa, dan berbagai rempah-rempah lainnya (Holil dkk, 2020). Lalu, dijelaskan juga bagaimana semua bahan itu dibagi, dipotong, dan dihaluskan untuk menjadi bahan minuman yang akan menyembuhkan sakit perut.

Ramuan ampuh penyakit lain adalah ramuan penyembuh batuk. Menurut naskah ini, dibutuhkan gandarukem (gandaria), jira hitam (jinten), halia (jahe), dan lada untuk menyembuhkan batuk.

Dijelaskan juga bahwa batuk ada beberapa jenis, yaitu batuk berdahak atau disebutkan batuk basah perangnya dan juga batuk kering atau sebutkan batuk kering perangnya (Holil dkk, 2020). Selain batuk dan sakit perut, dituliskan juga obat sariawan yang terbuat dari daun delima dan halia (jahe). Bahan-bahan itu harus disarikan dan ditempelkan pada sariawan sambil membaca beberapa doa.

Kutipan naskah kuno tersebut hanyalah contoh yang membuktikan betapa rempah-rempah adalah obat sehari-hari yang digunakan masyarakat Nusantara pra-modern. Rempah juga penawar bagi berbagai penyakit, bukan barang eksotis yang dipatrikan pada lemari kaca mewah. Justru kesehari-harian rempah dalam kehidupan masyarakat Nusantara adalah bukti menyatunya manusia dengan alam pada sebuah ikatan erat. Rusaknya alam dan hutan mengartikan rusaknya juga sumber obat-obatan dan pengetahuan lokal milik masyarakat Nusantara.



Gambar 2.3. Kutipan naskah tentang rempah

Selain itu kita mengenal juga ramuan madura yang juga merupakan warisan asli bangsa Indonesia. Jika mendengar “**Ramuan madura**”, bayangan orang adalah **obat kuat**, ramuan yang membuat **tahan lama dalam berhubungan seks** (Perkasa lelaki, Sari Rapet & Empot-empotan). Jamu lebih banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Madura sebagai sarana pemeliharaan kesehatan, meskipun beberapa jenis jamu juga dikenal sebagai obat untuk mengobati penyakit. Ramuan madura mempunyai kekhasan tersendiri antara lain rasanya pahit segar, bau harum yang beraroma khas rempah-rempah. Kemampuan meramu obat merupakan praktek ilmu farmasi yang dikenal juga farmasetika (Syamsul, 2011).

E. PERKEMBANGAN FARMASETIKA

Ruang lingkup dari praktik farmasi termasuk praktik farmasi tradisional seperti peracikan dan penyediaan sediaan obat, serta pelayanan farmasi modern yang berhubungan dengan layanan terhadap pasien di antaranya layanan klinik, evaluasi efikasi dan keamanan penggunaan obat, dan penyediaan informasi obat.

Sediaan farmasi ini merupakan suatu formulasi yang spesifik antara zat aktif dengan bahan tambahannya. Masing-masing formulasi memiliki komposisi yang unik. Tujuan utama dari desain bentuk sediaan adalah untuk mendapatkan respons terapeutik obat yang dapat diprediksi dalam suatu formulasi. Formulasi ini dapat diproduksi dalam skala besar dengan kualitas produk yang dapat dipertahankan. Secara umum dari sediaan farmasi ini adalah padat, semi padat, cair dan gas. Masing-masing bentuk sediaan memiliki keunikan dalam karakteristik fisik dan farmasetiknya (Syukri, 2018).

Bentuk sediaan (juga disebut dosis satuan) adalah produk obat farmasi dalam bentuk di mana mereka dipasarkan untuk digunakan, dengan campuran khusus bahan aktif dan komponen tidak aktif (eksipien). Misalnya, dua produk mungkin sama-sama asam mefenamat, tetapi satu dalam kapsul 500 mg dan satu lagi dalam tablet kunyah 250 mg. Tergantung pada metode/rute pemberian, bentuk sediaan berada dalam beberapa jenis yang meliputi jenis bentuk sediaan cair, padat, dan semipadat. Bentuk sediaan umum termasuk pil, tablet, atau kapsul, minuman atau sirup, dan bentuk

alami atau herbal seperti tanaman atau jenis makanan, di antara banyak lainnya. Khususnya, rute pemberian untuk penghantaran obat tergantung pada bentuk sediaan zat yang bersangkutan. Bentuk sediaan cair adalah bentuk cair dari dosis senyawa kimia yang digunakan sebagai obat atau obat yang dimaksudkan untuk pemberian atau konsumsi.

Pengembangan sediaan obat dari bahan alam merupakan tantangan tersendiri karena banyak faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan. Berbeda dengan zat murni, ekstrak adalah bahan baku yang mengandung beraneka ragam bahan aktif dengan jumlah yang kecil. Sebagian besar merupakan bahan-bahan sekunder yang dapat mempengaruhi teknologi pembuatan dan stabilitas sediaan farmasi (Syukri, 2018).

Gel dan patch yang mengandung ekstrak bawang dan allantoin aman dan efektif pada pasien dengan bekas luka dari berbagai asal dan tingkat keparahan. Penggunaan patch semalaman selama 4 minggu mampu meningkatkan pigmentasi, kelegaan, dan kelenturan bekas luka operasi caesar pada wanita yang telah menjalani operasi caesar sebelumnya, sehingga efektif dan aman dalam upaya pendekatan terapeutik untuk mengelola bekas luka operasi Caesar (Conti et al., 2020).

BAGIAN 3

BENTUK SEDIAAN FARMASI

A. PENGERTIAN BENTUK SEDIAAN FARMASI

Bentuk sediaan obat adalah sediaan farmasi dalam bentuk tertentu sesuai dengan kebutuhan, mengandung satu atau lebih zat aktif dalam basis yang digunakan untuk obat dalam ataupun obat luar. Setiap jenis obat memiliki peran penting dalam mencegah, mengurangi, dan menyembuhkan berbagai jenis penyakit. Jenis obat dapat dibedakan berdasarkan sediaan dan klasifikasi kegunaannya.

Zat aktif obat jarang diberikan sendiri-sendiri, tetapi lebih sering berupa formula kombinasi dari satu atau lebih zat bukan obat yang berkhasiat sebagai penunjang bentuk sediaan obat. Penggunaan bahan penunjang yang selektif dalam sediaan farmasi akan memberikan hasil sesuai yang diinginkan, misalnya melarutkan, mensuspensi, mewarnai, pewangi dan sebagainya sehingga hasil akhir sediaan farmasi menjadi lebih menarik dan manjur secara khasiat obat,

Formulasi obat dalam bentuk yang berbeda bertujuan untuk mendukung fungsi serta kemanjuran bahan dan zat aktif di dalamnya. Terdapat berbagai bentuk sediaan obat di bidang farmasi, yang dapat dikelompokkan berdasarkan wujud zat dan rute pemberian sediaan.

Bentuk sediaan obat diperlukan agar penggunaan senyawa obat/zat berkhasiat terapeutik dan dapat digunakan secara aman, efisien dan atau memberikan efek yang optimal.

B. KEBUTUHAN UNTUK BENTUK SEDIAAN

Sifat dan bentuk fisik dari bahan farmasi yang tersedia membutuhkan formulasi dengan bahan tambahan dan penunjang untuk menghasilkan bentuk sediaan farmasi yang sesuai dengan kebutuhan pasien.

Sebagian besar obat, diberikan dalam takaran dalam satuan milligram bahkan ada pula yang mikro, Obat harus diberikan pada takaran atau dosis yang tepat agar menghasilkan efek terapeutik yang optimal. Misal pada penggunaan obat untuk anak-anak, maka diperlukan penyesuaian dosis dan penyesuaian bentuk sediaan agar didapatkan manfaat dan takaran obat yang tepat.

Disamping menetapkan cara yang aman dan baik untuk penyerahan dosis yang tepat, bentuk sediaan membutuhkan hal-hal lain sebagai berikut:

1. Melindungi kerusakan zat obat dari pengaruh udara oksigen dan kelembaban (misalnya tablet salut, ampul tertutup)
2. Melindungi kerusakan zat obat dari pengaruh asam lambung setelah pemberian secara oral (Misalnya tablet salut enteric),
3. Menutupi rasa pahit, asin atau bau dari obat (Misalnya kapsul, sirup)

4. Menyediakan sediaan cair dari zat yang tidak larut atau tidak stabil (misalnya suspensi)
5. Menyediakan bentuk sediaan cair dari zat yang larut dari pembawa yang diinginkan (misalnya larutan)
6. Menyediakan obat dengan kerja yang luas, dengan cara mengatur pelepasan obat (misalnya tablet, kapsul)
7. Melengkapi kerja obat yang optimum berdasarkan penggunaan obat local atau topical (misalnya salep, krim, pasta)
8. Memberikan penembatan obat secara langsung kedalam aliran darah atau ke dalam jaringan tubuh (misalnya injeksi)
9. Memberikan obat kedalam lubang dari satu badan (misal suppositoria, ovulae)
10. Memberikan kerja obat yang optimum melalui inhalasi (misalnya aerosol).

C. MACAM – MACAM BENTUK SEDIAAN OBAT

Berdasarkan wujud zat, bentuk sediaan obat dapat digolongkan menjadi empat macam, sebagai berikut:

Bentuk padat / solida, contohnya: serbuk, tablet, pil, kapsul dan suppositoria

1. Bentuk setengah padat, contohnya: *unguentum*/salep, krim, pasta, certa, gel dan *ointment*
2. Banrtuk cair/larutan, contohnya: potio, sirup, eliksir, obat tetes mata, gargarisma, injeksi, infuse intravena
3. Bentuk gas, misalnya: inhalasi/spray/aerosol.

1. Bentuk Sediaan Padat / Solida

Perkembangan dalam bidang industri farmasi telah membawa banyak kemajuan khususnya dalam formulasi suatu sediaan, salah satunya adalah bentuk sediaan solida. Sediaan solida memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan sediaan bentuk cair, antara lain: takaran dosis yang lebih tepat, dapat menghilangkan atau mengurangi rasa tidak enak dari bahan obat, dan sediaan obat lebih stabil dalam bentuk padat sehingga waktu kadaluwarsa dapat lebih lama.

Menurut Ansel (2011) bentuk sediaan obat solida dibagi menjadi sediaan sebagai berikut:

- **Serbuk (Pulvis/Pulveres)**

Serbuk adalah campuran kering bahan obat atau zat kimia yang dihaluskan untuk pemakaian oral/dalam atau untuk pemakaian luar. Bentuk serbuk mempunyai luas permukaan yang lebih luas sehingga lebih mudah larut dan lebih mudah terdispersi daripada bentuk sediaan padatan lainnya (seperti kapsul, tablet, pil). Anak-anak dan orang dewasa yang sukar menelan kapsul atau tablet lebih mudah menggunakan obat dalam bentuk serbuk. Biasanya serbuk oral dapat dicampur dengan air minum. Pada pembuatan serbuk kasar, terutama simplisia nabati, digerus lebih dulu sampai derajat halus tertentu setelah itu dikeringkan pada suhu tidak lebih dari 50°C.

Serbuk oral dapat diberikan dalam bentuk terbagi (*pulveres/divided powder/chartulae*) atau tak terbagi

(pulvis/bulk powder). Serbuk oral tak terbagi terbatas pada obat yang relatif tidak poten seperti laksansia, antasida, makanan diet dan beberapa jenis analgetik tertentu, dan pasien dapat menakar secara aman dengan sendok teh atau penakar lainnya. Serbuk tak terbagi lainnya adalah serbuk gigi dan serbuk tabur yang keduanya digunakan untuk pemakaian luar. Umumnya serbuk terbagi dibungkus dengan kertas perkamen dan untuk lebih melindungi dari pengaruh lingkungan, serbuk ini dapat dilapisi dengan kertas selofan atau sampul polietilena.

1. Pulvis / Serbuk tak terbagi

Pulvis adalah serbuk yang tidak terbagi bagi dan pengelompokannya menjadi beberapa jenis, yaitu:

- **Pulvis *adpersorius* (serbuk tabur atau bedak)**

Pulvis *adpersorius* adalah serbuk yang ringan untuk pemakaian topikal. Pengemasan biasanya menggunakan wadah yang bagian atasnya memiliki lubang yang halus untuk mempermudah pemakaian pada kulit. Serbuk tabur ini harus bisa melewati alat ayakan berderajat halus 100 mesh. Hal ini untuk menghindari timbulnya iritasi pada area kulit yang peka.

- **Pulvis *dentrificius* (serbuk gigi)**

Serbuk ini memiliki kandungan carmin yang berperan sebagai pewarna yang terlebih dahulu dilarutkan ke kloroform atau etanol 90%.

- **Pulvis *sternutatorius* (serbuk bersin)**

Pulvis *sternutatorius* adalah serbuk untuk pemakaian hisapan hidung. Serbuk ini harus sangat halus untuk penggunaan pada hidung

- **Pulvis efervesen**

Pulvis efervesen adalah serbuk yang kita larutkan terlebih dahulu ke dalam air dingin atau hangat sebelum kita minum. Jenis pulvis ini akan menghasilkan gas CO₂ yang akan membuat larutan yang jernih. Serbuk ini adalah campuran senyawa asam (asam sitrat atau tartar) dengan senyawa basa (natrium karbonat atau bikarbonat).

Keuntungan sediaan bentuk pulvis (serbuk), antara lain:

Serbuk lebih mudah terdispersi dan lebih larut daripada sediaan yang dipadatkan. Anak-anak atau orang tua yang sukar menelan kapsul atau tablet lebih mudah menggunakan obat dalam bentuk serbuk. Masalah stabilitas yang sering dihadapi dalam sediaan cair, tidak ditemukan dalam sediaan serbuk. Obat yang tidak stabil dalam suspensi atau larutan air dapat dibuat dalam bentuk serbuk. Obat yang terlalu besar volumenya untuk dibuat tablet atau kapsul dapat dibuat dalam bentuk serbuk. Dokter lebih leluasa dalam memilih dosis yang sesuai dengan keadaan penderita.

Kerugian bentuk sediaan pulvis (serbuk), antara lain:

Tidak tertutupnya rasa dan bau yang tidak enak (pahit, sepet, lengket di lidah, amis, dan lain lain). Pada penyimpanan kadang terjadi lembap atau basah.

Syarat-syarat Serbuk

Secara umum syarat serbuk adalah sebagai berikut:

- Kering
- Halus
- Homogen
- Memenuhi uji keragaman bobot (seragam dalam bobot) atau keseragaman kandungan (seragam dalam zat yang terkandung) yang berlaku untuk serbuk terbagi/pulveres yang mengandung obat keras, narkotik, dan psikotropik.

2. Pulveres (Serbuk bagi)

Pulveres (serbuk bagi) adalah serbuk yang dibagi dalam bobot yang lebih kurang sama, dibungkus dengan kertas perkamen atau bahan pengemas lain yang cocok. Serbuk bagi atau pulveres merupakan serbuk yang dibagi dalam bobot yang lebih kurang sama, dibungkus dengan kertas perkamen atau bahan pengemas lain yang cocok untuk sekali minum.

- **Tablet**

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan yang sesuai. Tablet adalah sediaan padat,

dibuat secara kempa-cetak, berbentuk rata, atau cembung rangkap, umumnya bulat, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah.

Berdasarkan metode pembuatannya, tablet dapat digolongkan menjadi tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Sedangkan tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan.

- **Pil**

Berasal dari bahasa latin “pila” yang artinya bola. Pil adalah suatu sediaan berupa massa bulat, mengandung satu atau lebih bahan obat.

- **Kapsul**

Kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut. Cangkang umumnya terbuat dari gelatin tetapi dapat juga terbuat dari pati atau bahan lain yang sesuai. Kapsul tidak berasa, mudah pemberiannya, mudah pengisiannya tanpa

persiapan atau dalam jumlah yang besar secara komersil. Didalam praktek peresepan, penggunaan kapsul gelatin keras diperbolehkan sebagai pilihan dalam meresepkan obat tunggal atau kombinasi obat pada perhitungan dosis yang dianggap baik untuk pasien secara individual. Fleksibilitasnya lebih menguntungkan daripada tablet.

Macam-macam kapsul

a. *Capsul Gelatinosae Operculatae* (Kapsul Keras)

Kapsul keras terdiri dari wadah dan tutup. Cangkang kapsul keras dibuat dari campuran gelatin, gula dan air dan merupakan cangkang kapsul yang bening tak berwarna dan tak berasa. Kapsul harus disimpan pada tempat yang tidak lembab dan sebaliknya disimpan di wadah yang diberi zat pengering. Kapsul dapat diberi warna agar menarik dan dapat dibedakan dengan kapsul yang mengandung obat yang lain. Ukuran kapsul keras menurutukurannya dapat diberi nomor urut dari besar ke yang kecil yaitu 000; 00; 0; 1; 2; 3.

b. *Soft capsule* (Kapsul Lunak)

Kapsul lunak merupakan kapsul yang tertutup dan berisi obat yang pembuatan dan pengisian obatnya dilakukan dengan alat khusus. Cangkang kapsul lunak dibuat dari gekatun ditambah gliserin atau alkohol polihidris seperti Sorbitol untuk melunakan gelatin. Kapsul lunak diperlukan untuk wadah obat cair atau cairan obat seperti minyak levertan. Kapsul cangkang lunak tidak dipakai di apotik, tetapi diproduksi secara besar – besaran

didalam pabrik dan biasanya diisi dengan cairan. Kapsul lunak yang bekerjanya long acting umumnya berisi granula dan disebut Spansule.

2. Bentuk Sediaan Semi Padat / Semi Solida

- **Salep**

Unguenta (salep) adalah sediaan setengah padat ditunjukkan untuk pemakaian topical pada kulit atau selaput lender. Bahan obat harus larut atau terdispersi homogeny dalam dasar salep yang cocok.

- **Pasta**

Pasta adalah sediaan semi padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat yang digunakan secara topikal. Biasanya mengandung serbuk sampai 50% hingga pasta lebih kaku dan kental dan kurang berminyak dibandingkan salep. Pasta tidak melebur pada suhu tubuh dan memberi perlindungan berlebih pada daerah dimana pasta digunakan.

Berdasarkan jenisnya sediaan pasta dapat dibedakan menjadi beberapa bagian (Elmitra, 2017):

1. Pasta berlemak

Pasta berlemak adalah suatu salep yang mengandung lebih dari 50% zat padat (serbuk). Pasta berlemak ternyata kurang berminyak dan lebih menyerap dibandingkan dengan salep karena tingginya kadar obat yang mempunyai afinitas terhadap air. Pasta ini cenderung untuk menyerap

sekresi seperti serum dan mempunyai daya penetrasi dan daya maserasi lebih rendah dari salep

2. Pasta kering

Pasta kering adalah suatu pasta bebas lemak mengandung \pm 60% zat padat (serbuk).

3. Pasta pendingin

Pasta pendingin merupakan campuran serbuk minyak lemak dan cairan berair, dikenal dengan Salep Tiga Dara.

4. Pasta Dentifriciae (Pasta Gigi)

Dentifriciae (pasta gigi) adalah suatu campuran kental terdiri dari serbuk dan Glycerinum yang digunakan untuk pembersih gigi.

- **Gel**

Gel kadang-kadang disebut dengan jeli, merupakan system semi padat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel an organik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh satu cairan. Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai system dua fasa misalnya gel aluminium hidroksida. Dalam system dua fasa, jika ukuran partikel dan fase terdispersi relative besar, masa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma, misalnya magma betonit. Baik gel maupun magma dapat berupa tiksotropik, membentuk semi padat jika dibiarkan dan menjasi cair pada pengocokan. Sediaan harus dikocok dahulu sebelum digunakan untuk menjamin homogenitas dan hal ini tertera pada etiket. Gel fasa tunggal terdiri dari mikro molekul organik

yang tersebar serba sama dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dalam cairan. Gel fasa tunggal dapat dibuat dari makro molekul sintesis (misalnya karbomer) atau dari gom alam (misalnya tragakan). Sediaan tragakan disebut juga mucilago. Gel-gel umumnya mengandung air, etanol dan minyak dan dapat juga digunakan sebagai fasa pembawa. Gel dapat digunakan untuk obat yang diberikan secara topical atau dimasukkan ke dalam lubang tubuh.

- **Krim**

Krim adalah sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai atau sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi yang relatif cair diformulasikan sebagai emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air. Sekarang ini batasan tersebut lebih diarahkan untuk produk yang terdiri dari emulsi minyak dalam air atau disperse mikrokristal, asam lemak atau alkohol berantai panjang dalam air yang dapat dicuci dengan air dan lebih ditunjukkan untuk penggunaan kosmetik dan estetika.

- **Lotion**

Lotion merupakan sediaan farmasi khususnya kosmetika golongan emolien (pelembut) yang mengandung air lebih banyak. Sediaan ini memiliki beberapa sifat, yaitu sebagai pelembab kulit, memberi lapisan minyak yang hampir sama dengan sebum, membuat tangan dan badan menjadi lembut,

tetapi tidak terasa berminyak dan mudah dioleskan. Lotion dapat juga didefinisikan suatu sediaan dengan medium air yang digunakan pada kulit tanpa digosokkan. Biasanya mengandung substansi tidak larut yang tersuspensi, dapat pula berupa larutan dan emulsi dimana mediumnya berupa air. Biasanya ditambah gliserin untuk mencegah efek pengeringan, sebaliknya diberi alkohol untuk cepat kering pada waktu dipakai dan memberi efek penyejuknya.

Lotion dimaksudkan untuk pemakaian luar kulit sebagai pelindung. Konsistensi yang berbentuk cair memungkinkan pemakaian yang cepat dan merata pada permukaan kulit, sehingga mudah menyebar dan dapat segera kering setelah pengolesan serta meninggalkan lapisan tipis pada permukaan kulit.

3. Bentuk Sediaan Cair / Liquida

- **Potio**

Sediaan lukuid / cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang terlarut dimaksudkan untuk pemakaian dalam (peroral).

- **Sirup**

Sirup adalah sediaan cair yang mengandung sukrosa atau gula lain yang berkadar tinggi (sirup simpleks adalah sirup yang hampir jenuh dengan sukrosa). Kadar sukrosa dalam sirup adalah 64-66%, kecuali dinyatakan lain.

Berdasarkan bahan bakunya sirup dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu sebagai berikut:

1. Sirup Essence, yaitu sirup yang cita rasanya ditentukan oleh essence yang ditambahkan dan tanpa penambahan sari buah sama sekali.
 2. Sirup Glukosa, yaitu sirup yang mempunyai rasa manis saja, biasanya digunakan sebagai bahan baku industri minuman, saribuah, dan sebagainya.
 3. Sirup buah, yaitu sirup yang aroma dan rasanya ditentukan oleh bahan dasarnya, yakni sari buah segar yang digunakan.
- **Eliksir**

Sediaan larutan yang mengandung bahan obat dan bahan tambahan yang memiliki bau dan rasa yang sedap dan pelarut digunakan campuran air-etanol. Etanol yang digunakan etanol 90% dengan kadar 5–15%

- **Obat Tetes**

Sediaan cair berupa larutan emulsi atau suspensi yang dimaksudkan untuk obat dalam atau obat luar digunakan dengan cara meneteskan menggunakan penetes yang menghasilkan tetesan setara dengan tetesan dihasilkan penetes baku yang disebutkan dalam Farmakope Indonesia. 1 ml = 20 drops/tetes

1. *Guttae*: untuk penggunaan oral
2. *Guttae oris*: tetes mulut
3. *Guttae Auriculares*: Tetes telinga adalah obat yang digunakan dengan cara meneteskan obat kedalam telinga.

4. *Guttae Nasales*: Tetes hidung adalah obat bebas yang digunakan dengan cara meneteskan obat dalam rongga hidung yang mengandung zat suspensi, pendapar dan pengawet.
5. *Guttae Ophthalmicae*: Tetes mata adalah sediaan steril berupa larutan atau suspensi yang digunakan dengan cara meneteskan obat pada selaput lendir mata di sekitar kelopak mata dan bola mata.

4. Bentuk Sediaan Gas

Aerosol merupakan sediaan farmasi yang dikemas di bawah tekanan, mengandung zat aktif yang dilepas pada saat sistem katup yang sesuai ditekan. Sediaan ini dipakai untuk pemakaian luar pada kulit atau topical dan pemakaian local pada hidung (aerosol nasal), mulut (aerosol lingual), atau paru-paru (aerosol inhalasi)

BAGIAN 4

PENGANTAR TEKNOLOGI FARMASI

A. PENGERTIAN TEKNOLOGI FARMASI

Teknologi farmasi, juga dikenal sebagai galenika atau farmasi galenik, telah ada sejak zaman kuno. Pengembangan agen terapeutik molekul kecil untuk pengobatan dan pencegahan penyakit telah memainkan peran penting dalam praktik medis selama bertahun-tahun. Penggunaan ekstrak alami untuk tujuan pengobatan telah berlangsung selama ribuan tahun, namun baru dalam beberapa dekade terakhir pencarian obat-obatan baru mulai mengikuti metode ilmiah (Rick, 2009).

Pada akhir abad ke-19, penemuan dan pengembangan obat berkembang dengan menggunakan metode ilmiah, yang menyebabkan penemuan, pengujian, dan produksi obat semakin banyak. Setelah Perang Dunia II, industri farmasi dan laboratorium akademis mengalami kemajuan pesat dalam penemuan obat, terutama setelah "obat ajaib" seperti penisilin menjadi tersedia untuk masyarakat. Di Jepang, industri farmasi direkonstruksi pada tahun 1945, dan disertai dengan pengenalan ilmu-ilmu baru dalam farmasi seperti biokimia, biopharmacy, farmakologi, mikrobiologi, dan kimia fisik. Pada tahun 1950-an hingga 1960-an, perusahaan farmasi Jepang banyak mengimpor obat-obatan baru dan teknologi farmasi dari Amerika Serikat dan negara-negara Eropa. Industri ini terus berkembang dengan penggunaan teknologi baru seperti

bioteknologi. Saat ini, industri farmasi didorong untuk menciptakan produk inovatif guna mendorong kemajuan dan inovasi dalam bidang farmasi.

Teknologi farmasi memiliki peranan penting dalam industri kesehatan dan pelayanan kesehatan. Berbagai cara di mana teknologi telah berdampak pada industri farmasi dan kesehatan adalah sebagai berikut:

1. **Pengurangan biaya perawatan kesehatan:** Teknologi informasi kesehatan telah membantu sektor obat dalam mengurangi biaya perawatan kesehatan dan meningkatkan kualitas pasien (Pethe, 2018).
2. **Penyediaan solusi kesehatan yang lebih baik:** Dengan menggunakan teknologi mutakhir, industri farmasi dapat menjamin solusi kesehatan yang lebih baik untuk pasien.
3. **Peningkatan kepatuhan, kinerja operasional, regulasi, dan keuangan:** Teknologi dapat membantu industri farmasi meningkatkan kepatuhan, kinerja operasional, regulasi, dan keuangan dengan margin besar.
4. **Revolusi industri:** Teknologi baru seperti big data dan kecerdasan buatan sedang merevolusi industri farmasi. Perubahan ini mempengaruhi berbagai aspek, mulai dari interaksi pasien dengan sistem kesehatan hingga metode pengobatan yang diterapkan.
5. **Peningkatan pengalaman pasien:** Teknologi informasi farmasi memungkinkan perusahaan untuk mengotomatisasi proses

administratif sambil meningkatkan profitabilitas mereka. Perangkat lunak dalam industri ini memiliki banyak pilihan implementasi, termasuk distribusi obat, produksi obat, manajemen rantai pasokan, kontrol kualitas obat, dan lain-lain.

- 6. Pemanfaatan peluang dalam kesehatan digital:** Perusahaan farmasi dapat membantu meringankan beban sumber daya kesehatan dan hadir sebagai bagian dari solusi dalam deteksi dan manajemen kondisi Kesehatan. Teknologi kesehatan digital dapat digunakan di seluruh rantai nilai farmasi, termasuk aplikasi dan perangkat yang menjadi bagian integral dari uji klinis terdesentralisasi dan digunakan untuk pemantauan tanda-tanda vital, pengumpulan penilaian hasil klinis elektronik, memfasilitasi kunjungan virtual dengan penyidik, dan pemantauan ketaatan obat investigasi.

Teknologi farmasi memiliki peran yang sangat penting dalam industri kesehatan, dan dampaknya akan terus berkembang sejalan dengan perkembangan teknologi baru. Kemajuan teknologi farmasi telah membawa berbagai manfaat, termasuk pengurangan biaya perawatan kesehatan, penyediaan solusi kesehatan yang lebih baik, peningkatan kinerja industri farmasi, dan revolusi dalam metode pengobatan.

Teknologi farmasi memungkinkan identifikasi target potensial untuk obat yang lebih akurat, membuka peluang bagi pengembangan obat-obatan yang lebih efektif dan tepat. Selain itu, inovasi teknologi terbaru seperti blockchain, kecerdasan buatan, dan big data telah

membawa perubahan signifikan dalam efisiensi produksi dan distribusi obat, serta mempercepat transformasi industri farmasi. Dengan demikian, dampak kritis teknologi farmasi sangatlah besar dalam menciptakan obat-obatan yang lebih baik untuk meningkatkan kesehatan masyarakat.

B. INOVASI PENGHANTARAN OBAT

Teknologi penghantaran obat telah memberikan dampak yang signifikan dalam industri farmasi dengan meningkatkan efektivitas dan efisiensi pengadministrasian obat. Berbagai poin penting mengenai teknologi penghantaran obat yang canggih mencakup peningkatan efikasi terapi melalui sistem penghantaran obat canggih (DDS), yang telah terbukti meningkatkan hasil pengobatan dengan memastikan obat mencapai sasaran di dalam tubuh dan mengurangi efek samping (Coelho et al., 2010; Vargason et al., 2021). Selain itu, teknologi ini juga telah meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien karena proses administrasi obat yang lebih aman dan mudah.

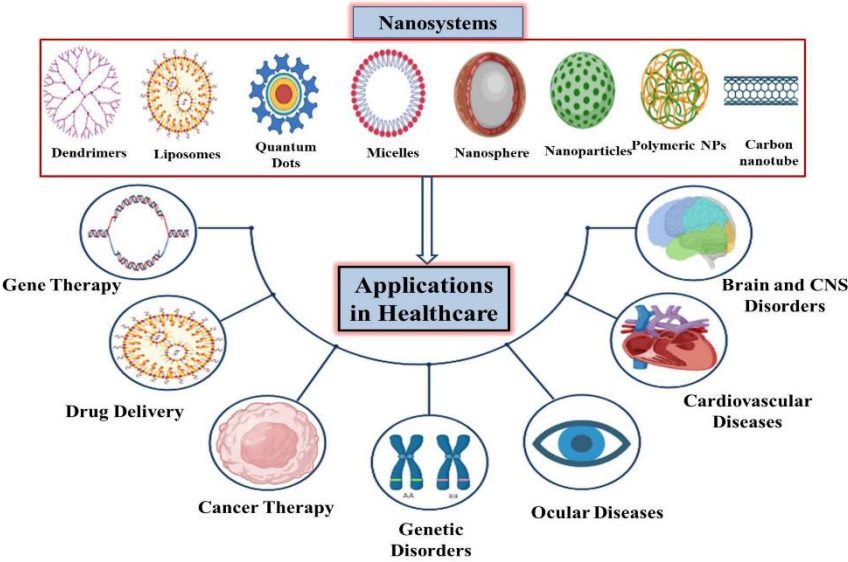
Kemampuan teknologi penghantaran obat untuk beradaptasi dengan berbagai macam jenis terapi, seperti molekul kecil, asam nukleat, peptida, protein, dan antibodi, telah membuka peluang untuk mengatasi tantangan khusus dalam penghantaran berbagai jenis terapi (Vargason et al., 2021). Sistem pelepasan terkendali dan berkelanjutan juga telah memberikan kontribusi dalam meningkatkan efek terapeutik berkelanjutan dari obat-obatan dan melalui penerapan pengetahuan ilmiah, teknologi penghantaran

obat mampu memanfaatkan mekanisme fisik dalam sistem biologis, seperti difusi, kapsulasi, targeting, dan pelepasan untuk memberikan hasil yang lebih tepat sasaran. Secara keseluruhan, inovasi yang berkelanjutan dalam bidang teknologi penghantaran obat menjanjikan masa depan yang cerah dengan penghantaran terapi yang semakin efektif, hasil pengobatan yang lebih baik, dan peningkatan kenyamanan serta kepatuhan pasien.

C. NANOTEKNOLOGI DALAM FARMASI

Nanoteknologi telah memberikan kontribusi yang signifikan dalam industri farmasi, terutama dalam pengembangan sistem penghantaran obat yang inovatif dan canggih. Dalam bidang pengobatan, penggunaan nanoteknologi telah memungkinkan pengembangan sistem penghantaran obat berbasis nano yang mampu meningkatkan efisiensi dan presisi dalam mengantarkan obat ke target yang diinginkan di dalam tubuh. Partikel nano dan struktur nano lainnya telah dirancang secara khusus untuk mengatasi berbagai hambatan dalam penghantaran obat, termasuk masalah kelarutan obat, hambatan biologis, dan efek samping sistemik. Dengan penghantaran yang lebih terkendali dan ditargetkan, obat dapat mencapai sasaran dengan lebih tepat, sehingga meningkatkan efek terapeutik dan mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan (Patra et al., 2018). Selain itu, nanoteknologi juga telah membuka peluang untuk repurposing obat-obatan yang sebelumnya ditolak karena kesulitan dalam administrasi, dengan meningkatkan kelarutan

dan bioavailabilitasnya melalui penggunaan sistem penghantaran berbasis nano (Ahmad et al., 2012). Di samping itu, inovasi dalam nanoteknologi juga telah memberikan kemajuan yang menjanjikan dalam diagnostik penyakit, memungkinkan deteksi dini yang lebih akurat dan pemantauan penyakit secara lebih efektif. Dengan demikian, penggunaan nanoteknologi dalam industri farmasi membuka peluang besar untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dan personalisasi dalam mengatasi berbagai tantangan dalam dunia kesehatan.



Gambar 4.1. Aplikasi Sistem Nano Dalam Bidang Kesehatan (Anjum et al., 2021)

Nanopartikel berperan penting dalam ilmu farmasi dengan berbagai aplikasinya yang menjanjikan. Beberapa jenis dan aplikasi nanoteknologi dalam ilmu farmasi antara lain:

1. Nanopartikel

Nanopartikel digunakan dalam pengembangan sistem penghantaran obat yang dapat menargetkan area spesifik di dalam tubuh, meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping (Doke, 2016; Mazayen et al., 2022; Rizvi & Saleh, 2018). Oleh karena itu, sistem-sistem ini juga memfasilitasi penghantaran obat-obatan yang sulit larut, membuka peluang bagi penggunaan kembali obat-obatan yang sebelumnya ditolak karena kesulitan administrasi (Ahmad et al., 2012).

2. Nanokristal

Nanokristal adalah salah satu bentuk nanoteknologi yang digunakan dalam ilmu farmasi untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat-obatan. Kelarutan yang rendah seringkali menjadi kendala dalam formulasi obat, karena obat yang sulit larut cenderung memiliki bioavailabilitas yang rendah, artinya tubuh sulit menyerap dan memanfaatkan obat tersebut secara efektif. Dengan menggunakan nanokristal, obat-obatan yang sulit larut dapat diubah menjadi bentuk partikel yang sangat kecil, biasanya dengan ukuran di bawah 1 mikrometer. Partikel-partikel ini memiliki luas permukaan yang besar dibandingkan dengan bentuk obat konvensional, sehingga meningkatkan laju kelarutan obat. Ketika obat lebih mudah larut, maka proses penyerapan dan distribusi dalam tubuh juga akan lebih efisien,

sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat (Kumar et al., 2020).

3. Liposom

Liposom adalah bentuk nanopartikel yang terdiri dari lapisan lipid yang mengelilingi obat-obatan. Liposom telah digunakan dalam ilmu farmasi untuk mengkapsulasi berbagai jenis obat dengan tujuan meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas obat tersebut (Doke, 2016). Liposom memungkinkan obat-obatan yang sulit larut dalam air, seperti beberapa jenis kemoterapi, untuk lebih mudah dihantarkan ke dalam tubuh. Selain itu, salah satu keunggulan utama liposom adalah kemampuannya untuk menjadi vektor penghantaran obat yang dapat diarahkan ke area tertentu dalam tubuh. Liposom dapat didesain untuk memiliki target spesifik, misalnya, memuat ligand atau antibodi yang dapat mengenali reseptor khusus pada sel-sel target. Dengan cara ini, liposom dapat menghantarkan obat langsung ke tempat di mana obat tersebut dibutuhkan, meningkatkan akurasi dan efisiensi terapi.

Kemampuan liposom untuk menghantarkan obat ke situs target dengan presisi juga membantu mengurangi dampak samping yang tidak diinginkan, karena obat tidak menyebar secara luas di seluruh tubuh. Selain itu, liposom juga dapat melindungi obat dari degradasi atau inaktivasi sebelum mencapai targetnya, sehingga meningkatkan efektivitas terapi. Dengan berbagai keunggulan ini, liposom menjadi pilihan menarik dalam

pengembangan sistem penghantaran obat yang lebih canggih dan efektif dalam ilmu farmasi. Terus berkembangnya teknologi dan inovasi dalam bidang ini diharapkan akan membawa manfaat besar bagi pengobatan dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

4. Dendrimer

Dendrimer adalah molekul berstruktur bercabang yang digunakan dalam ilmu farmasi untuk mengembangkan sistem penghantaran obat yang inovatif. Mereka memiliki kemampuan unik untuk menembus jaringan dan hambatan seluler dengan lebih efektif, memungkinkan obat untuk diabsorpsi oleh sel-sel dengan lebih baik dan meningkatkan penghantaran obat ke area target. Dendrimer dapat digunakan sebagai "*carrier*" untuk mengangkut obat ke dalam tubuh dengan aman, membantu melindungi obat dari degradasi sebelum mencapai targetnya (Kumar et al., 2020).

5. Nanopartikel emas

Nanopartikel emas adalah salah satu jenis partikel nano yang terbuat dari emas, dan saat ini telah menjadi fokus penelitian yang menarik dalam ilmu farmasi. Dengan sifat-sifat uniknya, nanopartikel emas memiliki manfaat penting dalam deteksi dan diagnostik penyakit. Salah satu kelebihan utama dari nanopartikel ini adalah kemampuannya sebagai alat diagnostik yang sangat sensitif dan spesifik. Penggunaan nanopartikel emas dalam deteksi dan diagnostik penyakit memberikan beberapa manfaat signifikan. Pertama, deteksi penyakit pada tahap awal memungkinkan intervensi medis yang lebih cepat dan tepat, yang

dapat mengurangi tingkat keparahan dan risiko komplikasi penyakit. Kedua, kemampuan sensitif dan spesifik dari nanopartikel emas memberikan hasil diagnostik yang akurat dan andal, sehingga memfasilitasi pengobatan yang lebih tepat dan efektif (Haleem et al., 2023). Dalam keseluruhan konteks ilmu farmasi, nanopartikel emas memiliki potensi besar sebagai alat diagnostik yang revolusioner. Penelitian dan pengembangan lebih lanjut di bidang ini akan memainkan peran kunci dalam peningkatan sistem deteksi penyakit yang canggih dan presisi, yang akan membawa manfaat besar bagi masyarakat dalam meningkatkan kualitas hidup dan kesehatan secara keseluruhan.

6. Nanotube karbon

Nanotube karbon memiliki peran penting dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Sistem ini digunakan untuk menciptakan sistem penghantaran obat yang mampu menembus hambatan biologis dalam tubuh, sehingga meningkatkan efektivitas penghantaran obat ke area target yang diinginkan. Dengan kemampuan khusus ini, nanotube karbon membuka potensi besar untuk meningkatkan akurasi dan presisi dalam menghantarkan obat ke lokasi yang tepat, mengurangi efek samping, serta meningkatkan hasil terapeutik. Keunggulan ini memberikan harapan baru dalam pengembangan terapi yang lebih efisien dan tepat sasaran dalam mengatasi berbagai penyakit (Mazayen et al., 2022).

Secara keseluruhan, nanoteknologi membawa berbagai manfaat dalam ilmu farmasi, meliputi sistem penghantaran obat, peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas, deteksi dan diagnostik penyakit, serta penembusan hambatan jaringan dan seluler. Inovasi berkelanjutan di bidang ini menjanjikan masa depan cerah bagi perkembangan ilmu farmasi.

D. TEKNOLOGI PEMBUATAN DAN PENGUJIAN OBAT

Teknologi pembuatan dan pengujian obat dalam industri farmasi telah mengalami kemajuan yang luar biasa dalam beberapa tahun terakhir, didorong oleh inovasi teknologi dan perubahan regulasi yang semakin ketat. Dalam proses pembuatan obat, pendekatan tradisional dengan proses batch telah menjadi lebih kompleks dengan persyaratan yang semakin ketat terhadap kualitas dan keamanan produk. Sebagai respons terhadap tuntutan ini, industri farmasi mulai beralih ke teknologi pembuatan berkelanjutan. Teknologi berkelanjutan ini memungkinkan produksi obat secara terus-menerus dan efisien, dengan menggabungkan berbagai tahap produksi dalam satu aliran kerja yang terintegrasi. Hal ini tidak hanya meningkatkan efisiensi produksi, tetapi juga mengurangi biaya dan waktu produksi, serta memungkinkan pemantauan data secara real-time untuk deteksi dan koreksi kesalahan lebih cepat.

Salah satu komponen kunci dalam teknologi pembuatan berkelanjutan adalah Teknologi Analitik Proses (PAT). Teknologi PAT memungkinkan pemantauan dan kontrol proses secara langsung

dan akurat dengan memanfaatkan sensor dan alat analitik yang canggih. Data yang dihasilkan dari teknologi PAT dapat digunakan untuk mengoptimalkan proses produksi dan memastikan konsistensi serta kualitas produk yang tinggi. Dalam produksi obat dengan bentuk sediaan padat, teknologi PAT dapat memberikan informasi mengenai ukuran partikel, kehomogenan, dan stabilitas produk secara real-time, sehingga meminimalkan risiko kesalahan dalam produksi (Domokos et al., 2021; Markarian, 2018).

Teknologi farmasi dalam bidang pengujian obat telah mengalami perubahan besar dengan adopsi kecerdasan buatan (AI) dan 3D printing. AI digunakan dalam analisis dan interpretasi data yang kompleks untuk mendukung penemuan obat baru, mempercepat proses penelitian dan pengembangan obat, serta mengidentifikasi potensi interaksi obat yang berbahaya. Di sisi lain, teknologi 3D printing telah membuka peluang baru dalam pembuatan sediaan obat yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Dengan teknologi ini, obat-obatan dapat dicetak dalam bentuk yang spesifik dan disesuaikan dengan dosis dan karakteristik pasien, meningkatkan efektivitas dan keselamatan pengobatan.

Pengujian obat juga mengalami perkembangan signifikan dengan penerapan teknik analitik yang canggih. Teknologi kromatografi, spektroskopi, dan imunokimia digunakan untuk menganalisis kualitas, kemurnian, dan kekuatan obat dengan tingkat sensitivitas yang tinggi. Metode pengujian ini memberikan informasi penting

mengenai keamanan dan efektivitas obat sebelum produk tersebut dipasarkan dan digunakan oleh pasien (Markarian, 2018).

Secara keseluruhan, teknologi pembuatan dan pengujian obat telah menjadi pilar utama dalam kemajuan industri farmasi. Inovasi seperti teknologi berkelanjutan, PAT, AI, 3D printing, dan teknik analitik canggih telah meningkatkan efisiensi, kualitas, dan keselamatan dalam produksi dan pengujian obat (FDA, 2023; Gao et al., 2021). Dengan terus berkembangnya teknologi dalam industri ini, masa depan teknologi farmasi menjanjikan terobosan lebih lanjut dalam penemuan dan pengembangan obat serta peningkatan keselamatan dan efektivitas dalam pengobatan berbagai penyakit.

E. PEMANFAATAN TEKNOLOGI DIGITAL DALAM FARMASI

Teknologi digital, kecerdasan buatan (AI), dan analisis big data telah menjadi alat penting dalam industri farmasi. Dalam penemuan dan pengembangan obat, kecerdasan buatan dan analisis big data membantu menyaring jutaan senyawa sebagai kandidat potensial, mempercepat proses penemuan obat, dan mengurangi biaya pengembangan obat baru. Selain itu, kecerdasan buatan juga digunakan untuk personalisasi pengobatan, menyesuaikan perawatan untuk pasien secara individual. Di bidang manufaktur, kecerdasan buatan sedang dieksplorasi untuk meningkatkan teknologi pengukuran, pemodelan, dan pengendalian dalam manufaktur farmasi, sementara analisis big data digunakan untuk meningkatkan efisiensi dan pengendalian kualitas. Kesehatan digital

memungkinkan pemantauan pasien secara real-time untuk mendeteksi dan mengobati masalah pada tahap awal guna meningkatkan hasil. Produk digital seperti wearable, aplikasi kesehatan, dispenser pil pintar, telah disetujui oleh FDA untuk memantau dan mengobati pasien. Di bidang farmasis digital, teknologi digital digunakan untuk menyediakan layanan farmasi klinis, seperti edukasi kesehatan, manajemen penyakit kronis, dan peninjauan obat. Pengecer farmasi di seluruh dunia juga memperbaiki infrastruktur digital dan kemampuan analisis data mereka untuk sepenuhnya memahami perilaku pelanggan dan memberikan pengalaman layanan kesehatan online dan offline yang unik dan personal bagi mereka.

Pemanfaatan telemedisin dan platform kesehatan digital memiliki peran penting dalam meningkatkan layanan farmasi. Beberapa contohnya antara lain:

1. Layanan telefarmasi

Telefarmasi memungkinkan farmasis memberikan layanan klinis secara jarak jauh menggunakan teknologi telekomunikasi, termasuk pemberian informasi obat online, konseling online, dan layanan resep online (Farid et al., 2022). Telefarmasi sangat bermanfaat untuk meningkatkan akses layanan farmasi, terutama di daerah terpencil dengan kekurangan farmasis (Nurul, 2023).

2. Reduksi kontak langsung

Telemedisin membantu mengurangi kontak langsung antara pasien dan penyedia layanan kesehatan, terutama selama

pandemi COVID-19. Dengan telemedisin, pasien dapat menerima layanan farmasi tanpa harus pergi ke apotek atau fasilitas kesehatan (Shinta Lestari, 2021).

3. Meningkatkan kepatuhan obat

Platform kesehatan digital digunakan untuk meningkatkan kepatuhan obat dengan memberikan pengingat dan peringatan kepada pasien. Hal ini membantu pasien mengingat untuk mengonsumsi obat sesuai jadwal dan dosis yang benar, sehingga dapat meningkatkan hasil pengobatan.

4. Meningkatkan manajemen obat

Platform kesehatan digital juga membantu meningkatkan manajemen obat dengan memberikan akses kepada pasien terhadap riwayat obat mereka, interaksi obat, dan efek sampingnya. Dengan informasi ini, pasien dapat membuat keputusan yang lebih tepat tentang penggunaan obat dan mengurangi risiko kejadian obat yang tidak diinginkan.

Telemedisin dan platform kesehatan digital memiliki potensi besar untuk meningkatkan layanan farmasi melalui peningkatan akses perawatan, pengurangan kontak langsung, peningkatan kepatuhan obat, dan peningkatan manajemen obat. Beberapa aplikasi seluler dan perangkat lunak yang dapat digunakan untuk memantau dan memastikan penggunaan obat yang tepat contohnya antara lain:

1. e-MESO Mobile

e-MESO Mobile merupakan aplikasi Android yang dikembangkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan

(BPOM) Indonesia untuk melaporkan reaksi obat yang tidak diinginkan. Aplikasi ini memungkinkan pengguna untuk melaporkan efek samping obat, sehingga membantu BPOM dalam memantau dan meningkatkan keamanan penggunaan obat.

2. PPID BPOM Mobile

PPID BPOM Mobile adalah aplikasi Android lain yang dikembangkan oleh BPOM yang memberikan informasi tentang tugas dan fungsi lembaga tersebut. Aplikasi ini berguna bagi mereka yang ingin mendapatkan informasi lebih lanjut tentang peraturan dan kebijakan obat di Indonesia.

3. BPOM Mobile

BPOM Mobile merupakan aplikasi yang tersedia di platform Android dan iOS yang menyediakan berita dan informasi terbaru dari BPOM. Selain itu, aplikasi ini juga memungkinkan pengguna untuk melakukan pemindaian kode QR atau barcode pada kemasan obat guna memverifikasi keasliannya serta melaporkan keluhan atau masalah terkait obat.

Aplikasi-aplikasi seluler ini dapat membantu meningkatkan keselamatan penggunaan obat dengan memungkinkan pengguna melaporkan reaksi obat yang tidak diinginkan, mengakses informasi tentang peraturan obat, dan memverifikasi keaslian obat.

F. TANTANGAN DAN ETIKA DALAM PENGGUNAAN TEKNOLOGI FARMASI

Implementasi teknologi farmasi dapat menimbulkan berbagai tantangan terkait infrastruktur, regulasi, akses, privasi, dan keamanan. Penting untuk mengatasi tantangan ini untuk memastikan bahwa teknologi farmasi digunakan dengan cara yang bermanfaat bagi pasien dan sesuai dengan standar profesional dalam bidang kesehatan.

Etika dalam penggunaan teknologi farmasi dan privasi pasien merupakan aspek kritis dalam layanan kesehatan. Apoteker dan penyedia layanan kesehatan memiliki tanggung jawab profesional untuk memastikan bahwa penggunaan teknologi farmasi sejalan dengan pedoman etika dan standar profesi. Penting untuk mendapatkan persetujuan informasi dari pasien sebelum data mereka dikumpulkan atau dibagikan, sambil menjelaskan tujuan, manfaat, dan risiko penggunaan teknologi tersebut. Selain itu, penggunaan teknologi farmasi harus memperhatikan keadilan dan aksesibilitas, memastikan bahwa semua pasien memiliki kesempatan yang setara untuk memanfaatkannya. Perlindungan data pasien juga harus diutamakan dengan menerapkan sistem keamanan yang aman dan menghormati kerahasiaan informasi pasien. Transparansi dalam penggunaan teknologi farmasi juga menjadi penting untuk membangun kepercayaan pasien dan memungkinkan mereka membuat keputusan informasi yang berdasarkan tentang perawatan kesehatan mereka. Dengan mematuhi prinsip-prinsip etika dan

privasi pasien ini, penggunaan teknologi farmasi dapat diarahkan secara etis dan bertanggung jawab, sehingga memberikan manfaat maksimal bagi pasien dan keselamatan dalam pelayanan kesehatan.

Peran regulasi dan lembaga pengawas sangat krusial dalam mengawasi penggunaan teknologi farmasi untuk menjamin keamanan, kualitas, dan efektivitas obat dan makanan yang digunakan oleh masyarakat. Beberapa peran utama yang dimiliki oleh regulasi dan lembaga pengawas dalam mengawasi penggunaan teknologi farmasi antara lain adalah menyusun standar, regulasi, dan kebijakan terkait produksi, proses distribusi, dan penggunaan obat dan makanan. Selain itu, mereka juga bertugas melakukan pengawasan setelah produk obat dan makanan beredar di pasaran melalui sampling, pemeriksaan sarana produksi dan distribusi, serta pemantauan farmakovigilans. Kerjasama yang baik dengan pemerintah dan non-pemerintah juga menjadi bagian penting dalam pengawasan ini, termasuk peran aktif pelaku usaha dalam memastikan produk memenuhi syarat. Dalam konteks kefarmasian, badan pengawas obat dan makanan (BPOM), dinas kesehatan, dan lembaga lain yang terkait memiliki peran penting dalam mengawasi obat dan obat tradisional. Dalam pelaksanaan pengawasan, peraturan perundang-undangan juga mengatur tugas dan tanggung jawab pengawas dalam menjalankan fungsi pengawasan. Dengan adanya regulasi dan lembaga pengawas yang efektif, diharapkan penggunaan teknologi farmasi dapat dilakukan dengan aman dan memberikan manfaat yang optimal bagi masyarakat.

BAGIAN 5

STABILITAS SEDIAAN FARMASI

A. PENGERTIAN STABILITAS SEDIAAN FARMASI

Sediaan Farmasi yang stabil adalah sediaan obat memiliki karakteristik kimia, fisika, mikrobiologi, terapeutik, dan toksikologi yang tidak berubah dari spesifikasi yang sudah ditetapkan oleh pabrik obat, baik selama penyimpanan maupun penggunaan, di dalam kondisi penyimpanan dan penanganan yang ditentukan. Sediaan ini mengandung suatu bahan obat dengan kadar tertentu yang memberikan khasiat dalam kurun waktu wajar (bukan tidak terbatas) di bawah pengaruh berbagai faktor lingkungan selama penyimpanan dan penggunaannya, seperti seperti suhu, kelembaban, dan cahaya. Praktisi farmasi sangat berperan dalam menentukan stabilitas sediaan farmasi, dimulai dari perancangan awal sediaan obat, pengujian untuk bahan obat atau umur simpan sediaan obat, pengemasan sediaan dan kondisi penyimpanan yang direkomendasikan, serta menyampaikan informasi stabilitas untuk kepentingan pasien yang menggunakan sediaan farmasi.

Penting bagi apoteker dan ilmuwan farmasi untuk mempelajari, memahami, dan menginterpretasikan kondisi stabilitas stabilitas farmasi yang tidak memadai serta mampu menawarkan solusi untuk stabilisasi produk tersebut. Pabrik farmasi secara rutin menggunakan uji stabilitas produk sediaanannya untuk menjamin kualitas dengan konsisten; namun, dengan maraknya peracikan kembali sediaan

farmasi, penting bagi apoteker untuk memahami stabilitas produk obat juga. Jika apoteker komunitas diminta untuk meracik produk resep, ada banyak faktor yang harus dia pertimbangkan. Apoteker harus menyadari bahwa perubahan stabilitas dapat terjadi ketika suatu produk obat dikombinasikan dengan bahan lain. Sebagai contoh, jika tiamin hidroklorida (vitamin B1), yang paling stabil pada pH 2 sampai 3 dan tidak stabil di atas pH 6, dicampur dengan pembawa didapar pada pH 8 atau 9, maka tentu vitamin B1 ini dengan cepat menjadi tidak aktif.

Pasien berharap bahwa sediaan farmasi akan memiliki umur simpan yang cukup lama. Meskipun produsen farmasi memberi label produk obat resep dan obat bebas dengan tanggal kedaluwarsa atau expiration date (tanggal yang dicantumkan pada label wadah suatu produk obat yang menyatakan sebelum tanggal tersebut produk masih diharapkan memenuhi spesifikasi yang ditentukan ,dan setelah tanggal tersebut produk obat tidak boleh digunakan) untuk memandu pasien/konsumen dalam hal ini, namun konsumen/pasien dapat menyimpan produk ini pada suatu tempat di ruangan yang kelembapan dan suhunya lebih tinggi daripada tempat penyimpanan yang tertulis pada label kemasan. obat-obatan. Ketidaksengajaan ini terjadi karena pasien tidak memahami mengapa hal tempat menyimpan mempengaruhi umur simpan produk. Seorang praktisi farmasi komunitas harus dapat memahami hal ini dan memberi saran kepada pasien tentang hal ini.

Secara umum stabilitas produk farmasi merupakan aspek kompleks yang melibatkan beberapa faktor: Stabilitas Kimia; Stabilitas Fisik; dan Stabilitas Mikrobiologis.

B. STABILITAS KIMIA

Kecepatan reaksi degradasi kimiawi dari bahan obat berbanding terbalik dengan stabilitasi kimia produk obat. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kestabilan kimia antara lain suhu, kelembaban, cahaya, oksigen, dan pH.

1. Suhu

Laju reaksi bahan obat sebanding dengan jumlah tumbukan antarmolekul per satuan waktu. Jumlah tumbukan meningkat dengan meningkatnya suhu, laju reaksi akan meningkat dengan meningkatnya suhu. Perubahan hasil sistem dari reaktan ke produk membutuhkan suatu energi aktivasi secara empiris, dan energi ini berbanding lurus dengan suhu. Kecepatan reaksi kimia meningkat dua hingga tiga kali lipat dengan setiap kenaikan suhu 10°C dikenal dengan koefisien Q_{10} , nilai Q_{10} dapat bervariasi tergantung pada sistem yang spesifik.

Pengaruh suhu terhadap laju reaksi pertama kali dikemukakan oleh ilmuwan Swedia, Svante Arrhenius, pada akhir abad ke-19. Dengan semakin tinggi energi aktivasi, semakin rendah laju reaksinya, dan sebaliknya. Peningkatan suhu akan meningkatkan laju reaksi dengan memberikan lebih banyak energi kinetik kepada molekul, sehingga memungkinkan lebih banyak molekul

mencapai atau melebihi energi aktivasi. Namun persamaan yang dilakukan Arrhenius adalah generalisasi dan mungkin tidak selalu tepat untuk setiap reaksi kimia, terutama pada suhu yang sangat tinggi atau sangat rendah. Suhu yang tinggi dapat mempercepat degradasi dan mengurangi umur simpan produk farmasi. Oleh karena itu, penyimpanan pada suhu yang sesuai sangat penting untuk menjaga stabilitas.

2. Kelembaban

Kelembaban berlebihan dapat mempengaruhi produk farmasi dengan beberapa cara, termasuk:

- **Degradasi Kimia:** Kelembaban dapat mempercepat degradasi kimia dalam beberapa obat. Misalnya, beberapa molekul obat dapat mengalami hidrolisis, yaitu reaksi kimia yang melibatkan air, yang dapat mempercepat degradasi molekul obat tersebut.
- **Penggumpalan dan Perubahan Fisik:** Kelembaban tinggi dapat menyebabkan obat dalam bentuk padat, seperti tablet dan kapsul, menyerap air dan mengalami perubahan fisik. Ini dapat mengakibatkan tablet menjadi lengket atau hancur, atau kapsul menjadi lembek. Selain itu, kelembaban tinggi juga dapat menyebabkan penggumpalan bubuk.
- **Pertumbuhan Mikroorganisme:** Kelembaban tinggi dapat mendorong pertumbuhan jamur dan bakteri, yang dapat merusak obat dan mengakibatkan kontaminasi.

Produsen menentukan kondisi penyimpanan untuk memastikan stabilitas optimal selama distribusi dan penyimpanan. Oleh karena

itu, sangat penting untuk menyimpan produk farmasi di tempat yang kering dan sejuk. Banyak obat juga dikemas dalam kemasan yang kedap udara dan dilengkapi dengan penyerap kelembaban untuk membantu menjaga stabilitas obat selama masa penyimpanannya.

3. Cahaya

Paparan cahaya, khususnya sinar ultraviolet (UV), dapat menyebabkan degradasi sediaan farmasi tertentu, yang menyebabkan berkurangnya efektivitas dan kemungkinan terbentuknya pengotor yang berbahaya. Energi cahaya tidak hanya berfungsi sebagai katalis panas dalam reaksi kimia, seperti yang sering terjadi dalam reaksi autoksidasi, tetapi cahaya itu sendiri merupakan reagen. Jika sumber radiasi dihilangkan, maka reaksi fotodegradasi yang sebenarnya akan berhenti. Sebaliknya, reaksi yang dikatalisis cahaya, setelah dimulai, tidak akan berhenti ketika sumber cahaya dihilangkan. Radiasi dengan frekuensi yang tepat dan energi yang cukup harus diserap untuk mengaktifkan molekul substrat. Satuan energi radiasi dikenal sebagai foton dan setara dengan satu kuantum energi. Reaksi fotokimia tidak bergantung pada suhu untuk aktivasi molekul; oleh karena itu, laju aktivasi dalam reaksi semacam itu tidak bergantung pada suhu. Namun, setelah sebuah molekul menyerap sejumlah energi radiasi, ia mungkin bertabrakan dengan molekul lain, meningkatkan energi kinetiknya, dan karenanya suhu sistem akan meningkat. Reaksi fotokimia awal seringkali diikuti oleh reaksi termal (nonfotokimia).

Beberapa obat sensitif terhadap paparan cahaya dan dapat mengalami degradasi setelah terpapar panjang gelombang cahaya tertentu seperti Nifedipin. Pengujian fotostabilitas dilakukan untuk mengevaluasi kerentanan produk obat terhadap degradasi akibat cahaya. Untuk melindungi obat dari efek berbahaya cahaya, banyak sediaan farmasi dikemas dalam kemasan yang tidak transparan atau menggunakan botol berwarna gelap. Selain itu, instruksi penyimpanan seringkali mencakup petunjuk untuk menjaga produk terlindung dari cahaya langsung.

4. Oksigen

Beberapa obat sensitif terhadap oksidasi, yang dapat mengakibatkan perubahan kimiawi dan penurunan stabilitas. Oksidasi umumnya dipercepat oleh paparan udara, terutama oksigen, serta oleh panas dan cahaya. Dalam beberapa kasus, oksidasi juga bisa dipromosikan oleh kelembaban.

Oksidasi adalah proses kimia di mana suatu molekul, atom, atau ion kehilangan elektron. Dalam konteks sediaan farmasi, oksidasi dapat merusak bahan aktif dalam obat, mengurangi efektivitasnya dan dalam beberapa kasus, dapat membentuk senyawa baru yang berpotensi berbahaya.

Untuk mencegah oksidasi, banyak sediaan farmasi dikemas dalam wadah yang kedap udara dan dilindungi dari cahaya. Selain itu, beberapa sediaan farmasi mungkin juga mengandung antioksidan, yang berfungsi untuk melindungi obat dari kerusakan oksidasi. Antioksidan ini bekerja dengan menyumbangkan elektron mereka

ke spesies oksigen reaktif, sehingga mencegah molekul obat lainnya dari oksidasi.

5. pH

Banyak obat memiliki struktur kimia yang stabil hanya dalam kisaran pH tertentu, di luar kisaran tersebut maka obat mengalami degradasi kimia lebih cepat. Khususnya dalam sediaan farmasi bentuk cair, banyak obat dapat mengalami reaksi hidrolisis, yang dapat dipercepat dalam lingkungan asam atau basa. pH suatu formulasi obat dapat mempengaruhi kestabilannya, terutama untuk obat yang sensitif terhadap kondisi asam atau basa. Sediaan farmasi yang stabil dirancang untuk memiliki pH sediaan pada pH optimum dengan menggunakan larutan dapar atau penyangga untuk membantu mempertahankan pH yang stabil sepanjang masa simpan produk.

C. STABILITAS FISIK

Stabilitas fisik sediaan farmasi merujuk pada kemampuan suatu produk untuk mempertahankan kondisi fisiknya sepanjang masa penyimpanan. Produk farmasi dapat mengalami berbagai perubahan fisik yang merugikan, seperti perubahan warna, tekstur, bentuk, ukuran partikel, atau homogenitas. Gangguan stabilitas fisik sediaan farmasi secara umum, sebagai berikut:

1. **Penggumpalan atau pengendapan:** Dalam sediaan cair seperti suspensi atau emulsi, partikel padat atau tetesan minyak mungkin mengendap seiring waktu. Hal ini dapat dihindari atau

diminimalkan dengan formulasi yang tepat dan / atau penggunaan stabilisator yang sesuai.

2. **Perubahan warna:** Sediaan farmasi bisa berubah warna karena berbagai alasan, seperti degradasi kimia, reaksi dengan oksigen, atau paparan cahaya. Perubahan warna mungkin tidak selalu mempengaruhi efektivitas obat, tetapi dapat mempengaruhi penampilan dan penerimaan produk oleh pasien.
3. **Perubahan tekstur:** Sediaan padat seperti tablet atau kapsul, atau sediaan semisolid seperti krim atau salep, mungkin mengalami perubahan tekstur seiring waktu. Misalnya, tablet mungkin menjadi lebih keras atau lebih lunak, atau krim mungkin menjadi lebih kasar atau lebih berminyak.
4. **Pembentukan kristal:** Beberapa sediaan farmasi, terutama yang mengandung bahan aktif dalam bentuk terlarut, dapat mengalami pembentukan kristal jika bahan aktif tersebut mengkristal seiring waktu. Hal ini dapat mengurangi konsentrasi bahan aktif dalam sediaan dan dapat mempengaruhi penyerapan obat oleh tubuh.

Untuk menjaga stabilitas fisik sediaan farmasi, penting untuk memilih kondisi penyimpanan yang tepat dan untuk merancang formulasi dengan mempertimbangkan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas fisik. Hal ini dapat mencakup penggunaan bahan penstabil (misal penggunaan surfaktan seperti emulgator pada sediaan emulsi), penyesuaian pH (penggunaan larutan dapar), penggunaan antioksidan (pada sediaan yang digunakan berulang kali) atau pilihan metode pengemasan yang tepat.

D. STABILITAS MIKROBIOLOGIS

Stabilitas mikrobiologi sediaan farmasi merujuk pada kemampuan produk untuk menahan kontaminasi atau pertumbuhan mikroorganisme selama periode waktu tertentu. Ini adalah aspek penting dari stabilitas produk karena kontaminasi atau pertumbuhan mikroorganisme dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas produk. Banyak sediaan farmasi mengandung bahan pengawet yang dirancang untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Efektivitas pengawet ini dapat berkurang seiring waktu, yang dapat mempengaruhi stabilitas mikrobiologis produk.

Proses pembuatan dan pengemasan produk dapat mempengaruhi risiko kontaminasi mikrobiologis. Pembuatan sediaan secara Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) mulai dari bahan baku, proses produksi, peralatan, fasilitas dan personalia yang sesuai standar, dengan pengendalian kualitas secara terus menerus merupakan suatu usaha yang mengurangi risiko kontaminasi mikrobiologis pada sediaan farmasi.

E. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS SEDIAAN FARMASI

Stabilitas sediaan farmasi adalah faktor penting yang menentukan efektivitas dan keamanan obat. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi stabilitas sediaan farmasi, di antaranya:

1. Komposisi dan Formulasi Obat

Komposisi dan formulasi obat dapat mempengaruhi stabilitasnya. Sebagai contoh, aditif tertentu dapat membantu dalam menjaga stabilitas obat, sementara bahan lain mungkin memiliki efek sebaliknya.

2. Metode Pembuatan

Proses dan metode yang digunakan dalam pembuatan obat juga dapat mempengaruhi stabilitasnya. Misalnya, tekanan tinggi atau suhu tinggi hanya digunakan dalam proses pembuatan bahan obat yang stabil pada kondisi khusus ini.

3. Metode Pengemasan

Jenis kemasan (wadah – penutup) dan bahan kemasan juga dapat mempengaruhi stabilitas obat. Bahan pengemas terutama kemasan primer yang langsung berhubungan dengan sediaan haruslah tidak berpengaruh secara kimiawi bahkan melindungi dari faktor lingkungan yang merugikan. Misalnya, kemasan yang tidak kedap udara dapat mengakibatkan masuknya oksigen yang dapat merusak obat.

4. Kondisi Penyimpanan

Kondisi penyimpanan juga memiliki pengaruh besar terhadap stabilitas obat baik selama distribusi, penyimpanan dan penggunaan oleh pasien. Kondisi penyimpanan yang sesuai (seperti temperatur, cahaya, kelembapan, dan sekuritas) harus dicantumkan pada label sediaan berada dalam kondisi yang sesuai.

Untuk memastikan stabilitas obat, perusahaan farmasi melakukan serangkaian uji stabilitas selama proses pengembangan produk. Uji ini dirancang untuk mengetahui efek dari berbagai faktor lingkungan terhadap obat, dan membantu menentukan kondisi penyimpanan yang optimal dan periode kedaluwarsa. Pengujian ini diwajibkan oleh Balai POM bagi produsen sediaan farmasi sebagai syarat untuk mendapatkan dan mempertahankan izin untuk memproduksi dan menjual obat-obatan.

F. UJI STABILITAS SEDIAAN FARMASI

Uji stabilitas sediaan farmasi adalah serangkaian prosedur yang dirancang untuk memeriksa bagaimana kualitas dalam berbagai parameter (seperti konsentrasi bahan aktif, kemurnian, potensi, warna, dan tekstur) dari suatu produk farmasi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seiring berjalannya waktu. Uji stabilitas sediaan farmasi adalah proses yang dilakukan untuk menentukan sejauh mana produk farmasi mempertahankan kualitas dan efektivitasnya selama masa penyimpanan di bawah kondisi yang ditentukan. Proses ini penting untuk menentukan periode kedaluwarsa produk dan kondisi penyimpanan yang optimal. Ada beberapa jenis uji stabilitas yang umum dilakukan, termasuk:

1. Uji Stabilitas Jangka Panjang

Uji stabilitas yang dilakukan pada kondisi penyimpanan yang direkomendasikan untuk jangka waktu tertentu (biasanya 12 sampai 36 bulan). Tujuannya adalah untuk memeriksa apakah

produk masih memenuhi spesifikasi kualitasnya selama jangka waktu yang sesuai dengan siklus hidup.

2. Uji Stabilitas yang Dipercepat

Uji ini dilakukan pada kondisi suhu dan kelembaban yang lebih ekstrem daripada yang direkomendasikan. Tujuannya adalah untuk mensimulasikan laju degradasi yang dipercepat sehingga prediksi stabilitas jangka panjang dapat dibuat dalam waktu yang lebih singkat. Penentuan tanggal kedaluwarsa suatu sediaan farmasi dapat dihitung dengan uji ini lebih singkat, hal ini sangat menguntungkan karena bila uji stabilitas di bawah kondisi penyimpanan normal membutuhkan siklus waktu tunggu yang lebih lama. Selain memperhitungkan waktu paruh dan umur simpan obat (sediaan farmasi) juga dapat menemukan kondisi penyimpanan yang disarankan

3. Uji Stabilitas “*In Use*”

Uji ini dilakukan untuk memeriksa stabilitas produk setelah kemasannya dibuka. Uji stabilitas “*in use*” mungkin dilakukan pada produk seperti sirup, salep, krim, dan injeksi multi-dosis yang mungkin tidak digunakan habis sekaligus. Uji ini berhubungan dengan konteks sediaan farmasi yang disiapkan oleh apoteker, seperti sediaan yang diracik atau diisi ulang dimana tanggal kedaluwarsa tidak berlaku lagi melainkan *Beyond Use Date* (BUD). *Beyond Use Date* adalah periode waktu suatu produk obat diharapkan masih memenuhi spesifikasi yang disetujui untuk digunakan, sepanjang produk obat itu disimpan dalam kondisi

yang disebutkan pada label wadah. Biasanya BUD lebih pendek dari tanggal kedaluwarsa asli.

4. Uji Stabilitas Siklus Suhu

Pengujian ini melibatkan pengeksposan produk ke perubahan suhu yang berulang untuk meniru kondisi di mana produk mengalami fluktuasi suhu selama distribusi atau penyimpanan. Secara khusus uji Freeze-Thaw digunakan pada sediaan farmasi bentuk larutan, suspensi, emulsi atau gel, yang dapat bereaksi terhadap siklus pembekuan dan pencairan berulang. Selama uji Freeze-Thaw, sampel produk dibiarkan membeku pada suatu suhu tertentu (biasanya -20°C atau lebih rendah) dan kemudian dibiarkan mencair pada suhu kamar atau suhu yang lebih tinggi. Siklus pembekuan dan pencairan ini biasanya diulangi beberapa kali, dan setelah setiap siklus, sampel diperiksa untuk setiap perubahan fisik atau kimia.

BAGIAN 6

BAHAN BAKU OBAT

A. PENGERTIAN BAHAN BAKU OBAT

Bahan baku adalah bahan yang digunakan dalam membuat produk dimana bahan tersebut secara menyeluruh tampak pada produk jadinya (atau merupakan bagian terbesar dari bentuk barang). Penyimpanan merupakan salah satu hal penting yang berperan di dalam menjaga mutu produk. Produk obat yang dihasilkan oleh industri farmasi harus dapat memberikan efek yang diinginkan yaitu menyembuhkan suatu penyakit atau meningkatkan derajat kesehatan orang banyak, maka dari itu penanganan bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi di industri farmasi harus dilakukan sebaik mungkin mengikuti aturan yang berlaku. Ketidaksesuaian prosedur atau kondisi penyimpanan dapat berakibat pada ketidakefektifan obat bahkan sampai menyebabkan kerusakan obat yang dapat merugikan bagi perusahaan dan tentunya bagi pasien yang akan mengkonsumsi obat tersebut. Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi kualitas suatu bahan atau obat yang disimpan. Salah satu elemen yang mempengaruhi kondisi penyimpanan yaitu suhu. Produk farmasi harus disimpan pada suhu yang sesuai untuk mencegah atau meminimalisir terjadinya degradasi obat yang akan mempengaruhi kualitas dan keamanan obat (CPOB, 2012).

Warren (2016), persediaan (Inventory) adalah barang dagang yang dapat disimpan untuk kemudian dijual dalam operasi bisnis perusahaan dan dapat digunakan dalam proses produksi atau dapat digunakan untuk tujuan tertentu. Rudianto (2015) persediaan adalah sejumlah barang jadi, bahan baku, dan barang dalam proses yang dimiliki perusahaan dengan tujuan untuk dijual atau diproses lebih lanjut. Kieso at al, (2008) persediaan (inventory) adalah pos-pos aktiva yang dimiliki oleh perusahaan untuk dijual dalam operasi bisnis normal, atau barang yang akan digunakan atau dikonsumsi dalam membuat barang yang akan dijual. Dapat disimpulkan persediaan adalah yang dapat disimpan dan dapat digunakan oleh perusahaan dalam suatu proses yang dilakukan oleh perusahaan yang dapat diproses untuk tujuan tertentu. ,

Harus diingat pula banyak hasil produksi Farmasi, khususx yang berupa kombinasi dari bahan berkhasiat, tidak mengikuti monografi formulasi atau bentuk sediaan yang terdapat dalam kompendia resmi. Akan tetapi komponen dari hasil produksi tersebut secara masing-masing mengikuti dan sesuai dengan monografi yang ada dalam kompendia atau sebaliknya telah disahkan sebagai bagian dari obat-obat yang diajukan permohonan pengesahannya oleh sipembuat dan tercantum dalam diatur Food and Drug Administration, sehingga bersama dengan produk yang telah disahkan memenuhi standar yang telah ditetapkan.

Contoh monografi yang khas dari obat yang ditampilkan dalam adalah unsur terapeutik klorambusil, Salinan dan monografi pada

gambar 2-1, menunjukkan corak informasi biasa ditampilkan untuk bahan obat organik.

Klorambusil

$(\text{CLCH}_2\text{CH})_2\text{N}-----\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

Setelah nama resmi atau nama kimia berikut atau nama rumus bangundisajikan seluruhnya dengan rumus empirisnya, berat molekulnya, nama-nama kimia yang telah ditetapkan dan nomor pendaftaran obat pada Chemical Abstracts Service (CAS), Nomor pendaftaran CAS untuk identifikasi setiap komponen secara khusus dalam sistem mendapatkan kembali informasi dengan orientasi komponen CAS, Berikutnya ditampilkan dalam monografi pernyataan kemurnian kimiawi, pernyataan peringatan yang menggambarkan sifat racun dari bahan, petunjuk tentang pengemasan, penyimpanan serta pengujian secara fisika dan kimia, juga ditentukan metode pengujian kadar untuk memperkuat indentifikasi dan kemurnian bahan kimia.

Tiap monografi standar yang dinyatakan adalah khusus untuk bahan terapeutik masing-masing. Kebutuhan farmasetik atau bentuk sediaan obat bermacam-macam persyaratan yang khusus untuk menjamin kemurniaan, kekuatan potensi keselerahannya.

B. TATA NAMA

Bagian pertama dari monografi tiap obat terdiri dari nama resmi atau nama dari obat, unsur farmasetik atau bentuk preparat. Nama resmi untuk sediaan terdiri dari nama komponen utama atau komponen yang mempunyai ciri istimewa dan jenis bentuk sediaan seperti, *Tablet klorambusil*.

Obat-obat atau unsur-unsur yang berasal dari hewan ataupun tumbuhan-tumbuhan diberi nama sesuai dengan peraturan yang ditentukan oleh international Zoological Congress. Garam anorganik diberi nama sesuai dengan ketentuan yang ditetapkan mengikuti urutan kation-kation seperti natrium klorida. Dalam hal bidang pemberian nama pada bahan kimia organik murni sintetis atau yang berasal dari alam usaha mengarahkan tata nama sedang dikerahkan sekarang dan selama kelompok ini menggambarkan sumber nama obat yang paling tersebar pada masa kini.

C. KARAKTERISTIK KIMIA DAN FISIKA

Setiap bahan Obat memiliki ciri-ciri Kimiawi dan fisika tersendiri yang menjadikannya unik. Ciri-ciri ini digunakan dalam menyusun standar identifikasi bahan dan untuk pengujian. Untuk setiap unsur obat dan untuk bentuk dosis sebangsanya, monografi resmi menunjukkan standar fisika dan kimia yang tepat, uji dan tatacara pengujian yang harus dipenuhi.

Ciri-ciri kimiawi dan fisika yang unik dari suatu bahan obat ditentukan bukan oleh uji analisis dan metode yang digunakan untuk identifikasinya serta pengujiannya, tapi mempunyai sangkut paut dengan formulasi, bentuk sediaan, kestabilan, efektifitas dan keamanan. Bahan obat harus tetap stabil untuk jangka waktu umur produk yang sesuai dengan yang ditentukan,, harus sesuai secara kimia dan fisika dengan semua komponen- komponen lainnya dan formulasi dan harus terpelihara aktivitas biologinya seperti yang telah ditetapkan. Diantara bahan-bahan obat yang termasuk fisikokimia yang dipertimbangkan dalam pembuatan formulasi bentuk-bentuk sediaan sebagai berikut :

1. Daya Larut

Dalam pengkajian kelarutan seseorang harus mempertimbangkan kelarutan Obat dalam bentuk lemak dan efek ini biasanya, misalnya garam hidroklorida suatu bahan obat dapat cukup besar.

2. Koefisien Partisi dan pKA

Koefisien partisi minyak/air merupakan ukuran sifat lipofilik suatu molekul, ini merupakan rujukan untuk sifat fase hidrofilik atau lipofilik.

3. Bentuk Obat dan Laju Larut

Kecepatan melarut suatu obat sediaan pembawa dibandingkan rujukannya dengan laju larutnya, data laju larut apabila kelarutan obat, karakteristik partisi dan konstanta kelarutan dipandang termasuk dalam data, maka ia akan memberikan petunjuk tentang potensi penyerapan obat setelah pemakaian obat tersebut.

4. Stabilitas

Stabilitas fisik dan kimia bahan obat baik tersendiri maupun bersama-sama dengan bahan-bahan formulasi merupakan kriteria yang paling penting untuk berhasilnya suatu produk Obat. Melakukan pengaturan hak akses terhadap basis data beserta objek-objek di dalamnya dan menentukan operasi-operasi apa saja yang boleh dilakukan.

D. MEKANISME KERJA OBAT

Pada umumnya obat memasukkan pengaruhannya melalui salah satu dari tiga cara ;

1. Dengan mendesak secara fisik

Seperti pengaruh perlindungan dari salep dan obat cuci (lotio) pada permukaan yang kenakannya.

2. Dengan cara menimbulkan reaksi Kimia di luar sel-sel tubuh

Misalnya antasida untuk meniadakan, melawan kelebihan keasaman dalam lambung atau antibiotika untuk melawan serangan patogenik organisme.

3. Dengan mengubah (modifikasi)

Aktifitas metabolisme sel-sel tubuh kebanyakan obat yang dipakai pada waktu ini menempuh cara ketiga dengan mempengaruhi sel-sel khusus otak , hati, jantung, pembuluh darah, ginjal, syaraf ganglion atau ujung syaraf dan jaringan-jaringan lainnya.

Kemampuan memilih dan kekhususan obat-obatan pada jaringan tubuh misalnya obat-obatan yang bekerja terutama pada syaraf,

jantung atau ginjal dihubungkan pada tempat-tempat tertentu pada atau didalam sel yang hanya atau menerima bahan kimia dengan standar dan konfigurasi tertentu saja. Komponen sel-sel terlihat langsung dalam kerja suatu obat dan disebut sebagai *reseptor*. Kelompok bahan kimia yang ikut dalam gabungan *reseptor* obat dan bagian *reseptor* yang berdampingan yang membantu atau yang menghalangi jalan masuk obat kedalam kelompok aktif ini dikenal dengan nama kelompok *reseptor* atau tempat *reseptor*.

E. SELEKSI BAHAN OBAT DAN PENGGUNAANYA

Terapi Obat Rasional, merupakan tujuan semua pihak yang berkepentingan dalam penulisan resep penyaluran dan penggunaan obat-obatan. Termasuk dalam konsep ini hal-hal sebagai berikut :

1. Bahan obat yang paling tepat dipilih berdasarkan suatu diagnosis yang akurat dan disajikan kepada pasien sesuai dengan rencana pengobatan yang dirancang dengan baik.
2. Pembuat resep dan ahli farmasi mempunyai pengetahuan yang menyeluruh tentang farmakologi bahan obat, termasuk manfaat dan bahaya pemakaiannya.
3. Bahan obat disajikan dalam bentuk kimia yang tepat (garam, ester dan sebagainya) dan diberikan dalam bentuk sediaan yang paling maju, pada dosis yang benar dan dosis interval selama pengobatan
4. bagi si pasien (anggota famili pasien) diberikan petunjuk tentang pemakaian obat yang tepat dengan yang tepat dengan tekanan

pada kenyamanan pasien dan kebutuhan untuk melaporkan tanda-tanda obat yang tidak efektif.

5. bahan obat cocok dengan semua makanan dan obat-obatan lain yang dimakan dalam waktu bersamaan oleh pasien.
6. Pengaruh obat dipantau dan pasien dinilai pada waktu-waktu yang tepat selama terapi untuk menentukan kemanjuran obat.

F. EFEK OBAT YANG MERUGIKAN

Tidak ada obat yang tidak berbahaya, dalam beberapa hal secara potensial semuanya beracun dan harus ditetapkan serta digunakan secara hati-hati. Bagaimana juga bahannya obat sangat dapat dikurangi dengan cara mengikuti ketentuan-ketentuan standar mutu obat yang tinggi, penerapan terapi obat yang normal dan penggunaan obat penggunaan obat yang normal dan penggunaan obat yang tepat oleh pasien.

G. DOSIS OBAT

Untuk obat-obatan tertentu suatu dosis awal dosis pertama atau dosis muat mungkin dibutuhkan guna tercapainya konsentrasi obat yang diinginkan dalam darah atau jaringan, yang kemudian dapat ditahan sepanjang jadwal yang telah diatur dosis perawatan setelah penggunaannya. Digoxin suatu unsur kardiotonik merupakan suatu contoh obat yang bagus dipakai dengan cara ini, Tujuan pertama terapi dengan digoxin untuk mencapai tingkat digoxin yang

diinginkan pada pasien sesudah pemakaian obat pertama empat kali sehari atau lebih. Kemudian dosis tunggal tiap harinya dapat diberikan untuk memelihara kadar obat dalam darah yang diperlukan.

BAGIAN 7

METODE EVALUASI SEDIAAN FARMASI

A. PENDAHULUAN

Dalam dunia farmasi, penyediaan sediaan obat yang berkualitas tinggi sangat penting untuk menjamin efektivitas, keamanan, dan keberlanjutan terapi bagi pasien. Sediaan farmasi mencakup berbagai bentuk seperti tablet, kapsul, sirup, salep, dan banyak lagi. Sediaan ini harus diproduksi sesuai dengan standar yang ketat untuk memastikan bahwa setiap unit dosis dari sediaan tersebut memiliki kualitas yang konsisten.

Metode evaluasi sediaan farmasi merupakan pilar utama dalam upaya memastikan kualitas produk farmasi. Evaluasi ini melibatkan serangkaian uji dan analisis yang dilakukan untuk menilai karakteristik fisik, kimia, mikrobiologi, dan fisikokimia dari sediaan obat. Dengan menggunakan metode evaluasi yang andal, para ahli farmasi dan tenaga produksi dapat memastikan bahwa sediaan obat memenuhi persyaratan kualitas yang ditetapkan oleh otoritas regulasi dan organisasi kesehatan.

Pendahuluan dalam buku ini akan membahas secara komprehensif tentang metode evaluasi sediaan farmasi yang menjadi landasan penting dalam industri farmasi. Buku ini akan memberikan panduan praktis dan jelas tentang berbagai teknik dan prosedur evaluasi yang digunakan dalam menilai kualitas sediaan farmasi.

Pentingnya metode evaluasi sediaan farmasi tidak hanya terletak pada kepatuhan terhadap regulasi dan standar yang berlaku, tetapi juga berdampak langsung pada efektivitas terapi bagi pasien. Kualitas produk farmasi yang buruk dapat menyebabkan risiko kegagalan pengobatan, efek samping yang tidak diinginkan, atau bahkan bahaya bagi kesehatan pasien. Oleh karena itu, para profesional farmasi perlu memiliki pengetahuan mendalam tentang metode evaluasi yang tepat guna untuk memastikan bahwa produk yang dihasilkan berkualitas tinggi.

B. DASAR-DASAR EVALUASI SEDIAAN FARMASI

Dasar-dasar Evaluasi Sediaan Farmasi mencakup serangkaian prosedur dan analisis untuk menilai kualitas, efektivitas, dan keselamatan produk farmasi. Evaluasi ini penting untuk memastikan bahwa sediaan obat yang diproduksi memenuhi standar kualitas yang ketat dan aman digunakan oleh pasien. Beberapa poin utama dalam Dasar-dasar Evaluasi Sediaan Farmasi adalah:

- 1. Identifikasi Bahan Baku:** Evaluasi dimulai dengan mengidentifikasi dan memilih bahan baku farmasi yang berkualitas tinggi. Bahan baku harus memenuhi standar kualitas sebelum digunakan dalam produksi.
- 2. Uji Fisik:** Uji fisik dilakukan untuk mengevaluasi penampilan dan karakteristik fisik sediaan, seperti bentuk, ukuran, warna, dan tekstur. Parameter ini penting untuk menilai keseragaman produk.

3. **Uji Bobot Isi dan Keseragaman Dosis:** Uji bobot isi dilakukan pada sediaan padat, sedangkan uji keseragaman dosis pada sediaan cair dan semisolid. Tujuannya adalah memastikan setiap unit dosis mengandung bahan obat yang sesuai dengan dosis yang tertera pada label.
4. **Uji Kelarutan dan pH:** Evaluasi kelarutan sediaan obat sangat penting dalam menentukan kemampuan penyerapan oleh tubuh. Uji pH dilakukan untuk mengetahui tingkat keasaman atau kebasaan sediaan, yang dapat mempengaruhi stabilitas dan ketersediaan obat.
5. **Uji Kandungan Obat (Assay):** Uji ini bertujuan untuk menentukan kadar bahan obat yang terkandung dalam sediaan. Hasil uji dibandingkan dengan spesifikasi yang ditetapkan untuk memastikan kualitas produk.
6. **Uji Mikrobiologi:** Uji mikrobiologi penting untuk menilai tingkat kebersihan dan bebas kontaminasi mikroba pada sediaan farmasi. Uji sterilitas dilakukan untuk sediaan steril, sedangkan uji kebersihan mikroba total untuk sediaan non-steril.
7. **Uji Stabilitas:** Uji stabilitas dilakukan untuk memantau perubahan kualitas sediaan farmasi selama masa simpan. Hal ini penting untuk memastikan bahwa produk tetap berkualitas selama umur simpan yang ditetapkan.

Evaluasi sediaan farmasi sangat penting dalam industri farmasi untuk memastikan kualitas produk dan keamanan pasien. Dengan melibatkan berbagai metode uji dan analisis, evaluasi sediaan farmasi

membantu menciptakan produk yang aman, efektif, dan berkualitas tinggi bagi masyarakat.

C. METODE EVALUASI FISIK SEDIAAN FARMASI

Metode evaluasi fisik sediaan farmasi adalah serangkaian prosedur yang digunakan untuk menilai karakteristik fisik suatu sediaan obat. Evaluasi fisik ini sangat penting dalam memastikan bahwa sediaan farmasi memenuhi standar kualitas dan keamanan yang ditetapkan. Proses evaluasi fisik melibatkan pengujian dan analisis berbagai parameter fisik, seperti bentuk, ukuran, warna, tekstur, serta penampilan secara umum dari sediaan farmasi. Beberapa poin penting dalam materi Metode Evaluasi Fisik Sediaan Farmasi meliputi:

1. Penampilan dan Identifikasi Sediaan

Bagian ini membahas tentang tampilan fisik sediaan, termasuk bentuk, ukuran, dan warna. Evaluasi ini penting karena penampilan yang baik akan meningkatkan akseptabilitas sediaan oleh pasien. Identifikasi sediaan berdasarkan kode warna, bentuk, ukuran, dan label produk juga menjadi bagian penting dalam evaluasi fisik. Evaluasi fisik sediaan farmasi dimulai dengan pemeriksaan penampilan produk. Aspek-aspek seperti bentuk, ukuran, dan warna sediaan diperiksa untuk memastikan kesesuaian dengan standar yang telah ditetapkan. Identifikasi sediaan juga dilakukan berdasarkan kode warna, bentuk, ukuran, dan label produk. Identifikasi yang tepat penting untuk

memastikan produk yang benar-benar sesuai dengan yang dimaksudkan.

2. Uji Bobot Isi dan Keseragaman Dosis

Uji bobot isi merupakan uji yang dilakukan pada sediaan padat untuk menilai jumlah bahan obat yang terdapat dalam satu unit dosis. Hasil uji bobot isi dihubungkan dengan spesifikasi yang telah ditetapkan untuk memastikan setiap unit dosis mengandung bahan obat yang sesuai. Selain itu, untuk sediaan cair dan semisolid, uji keseragaman dosis dilakukan untuk memastikan setiap dosis memberikan konsentrasi bahan obat yang konsisten.

Uji bobot isi adalah proses untuk menilai jumlah bahan obat yang terdapat dalam satu unit dosis sediaan padat, seperti tablet atau kapsul. Uji ini penting untuk memastikan bahwa setiap unit dosis mengandung jumlah bahan obat yang sesuai dengan standar atau spesifikasi yang telah ditetapkan. Selain itu, untuk sediaan cair dan semisolid, uji keseragaman dosis dilakukan untuk memastikan bahwa setiap dosis mengandung konsentrasi bahan obat yang seragam.

3. Uji pH dan Kelarutan

Pengujian pH dilakukan untuk menentukan tingkat keasaman atau kebasaan sediaan farmasi. Nilai pH yang tepat menjadi faktor penting dalam stabilitas dan ketersediaan bahan obat. Selain itu, uji kelarutan dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan sediaan larut dalam media tertentu yang relevan dengan kemampuan penyerapan oleh tubuh. Uji pH adalah uji

untuk menentukan tingkat keasaman atau kebasaan sediaan. Nilai pH yang tepat menjadi faktor penting dalam stabilitas dan ketersediaan bahan obat dalam sediaan. Selain itu, uji kelarutan dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan sediaan larut dalam media tertentu yang relevan dengan penyerapan bahan obat oleh tubuh. Kelarutan yang baik mempengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapi.

D. METODE EVALUASI KIMIA SEDIAAN FARMASI

Metode evaluasi kimia sediaan farmasi adalah serangkaian prosedur dan analisis yang digunakan untuk mengukur dan mengevaluasi komponen kimia yang terdapat dalam suatu produk farmasi. Evaluasi kimia ini merupakan bagian penting dari penilaian kualitas dan keamanan sediaan farmasi sebelum dijual dan digunakan oleh konsumen atau pasien.

Metode evaluasi kimia melibatkan penggunaan teknik analisis kimia yang canggih untuk mengidentifikasi, mengukur, dan membandingkan kandungan bahan obat dan bahan lain dalam sediaan.

Poin-poin utama dalam materi Metode Evaluasi Kimia Sediaan Farmasi adalah sebagai berikut:

1. Identifikasi dan Karakterisasi Bahan Kimia

Metode evaluasi kimia dimulai dengan identifikasi dan karakterisasi bahan kimia yang terdapat dalam sediaan farmasi.

Proses ini melibatkan analisis untuk mengidentifikasi komponen aktif (bahan obat) dan bahan pendukung lainnya seperti eksipient, zat tambahan, atau bahan pelarut yang mungkin ada dalam sediaan. Teknik analisis spektroskopi dan kromatografi sering digunakan dalam langkah ini.

2. Uji Kualitatif dan Kuantitatif

Setelah identifikasi, metode evaluasi kimia melanjutkan dengan uji kualitatif dan kuantitatif. Uji kualitatif bertujuan untuk memastikan kehadiran atau ketiadaan bahan kimia tertentu dalam sediaan. Sementara itu, uji kuantitatif bertujuan untuk mengukur jumlah atau konsentrasi bahan kimia yang ada dalam sediaan. Hasil uji kuantitatif akan dibandingkan dengan spesifikasi yang telah ditetapkan untuk memastikan kesesuaian produk.

3. Validasi Metode Analisis

Sebelum digunakan dalam evaluasi produk, metode analisis kimia harus divalidasi dengan baik. Validasi ini bertujuan untuk memastikan keandalan, ketepatan, dan konsistensi dari metode analisis yang digunakan. Proses validasi mencakup verifikasi parameter seperti presisi, akurasi, linearitas, batas deteksi, dan batas kuantifikasi.

4. Penentuan Kandungan Bahan Obat

Salah satu aspek utama dalam evaluasi kimia adalah penentuan kandungan bahan obat dalam sediaan. Metode analisis yang tepat digunakan untuk mengukur jumlah bahan obat yang terkandung dalam satu unit dosis sediaan. Hasil uji dibandingkan

dengan spesifikasi untuk memastikan kecocokan dan keamanan dosis obat yang dihasilkan.

5. Uji Stabilitas dan Degradasi Produk

Metode evaluasi kimia juga mencakup uji stabilitas untuk mengevaluasi perubahan kimia yang terjadi dalam sediaan selama masa simpan. Hal ini bertujuan untuk memahami perubahan kualitas sediaan seiring berjalannya waktu dan memastikan kestabilan produk.

Melalui metode evaluasi kimia sediaan farmasi, kita dapat memastikan bahwa produk yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan kualitas dan keamanan, serta memberikan manfaat terapeutik yang diharapkan bagi pasien.

E. METODE EVALUASI BIOLOGI SEDIAAN FARMASI

Metode evaluasi biologi sediaan farmasi adalah serangkaian uji dan analisis yang digunakan untuk mengevaluasi respons biologis dari sediaan farmasi pada sistem biologi, seperti hewan uji atau sel-sel kultur. Evaluasi ini merupakan bagian penting dari penilaian kualitas, efikasi, dan keamanan sediaan farmasi sebelum digunakan pada manusia. Metode evaluasi biologi bertujuan untuk memahami bagaimana sediaan berinteraksi dengan sistem biologi, apakah memiliki efek terapi yang diinginkan, dan apakah aman digunakan tanpa menimbulkan efek samping yang berbahaya.

Poin-poin utama dalam materi Metode Evaluasi Biologi Sediaan Farmasi adalah sebagai berikut:

1. Uji Toksisitas dan Keamanan

Metode evaluasi biologi melibatkan uji toksisitas untuk menilai tingkat keamanan suatu sediaan farmasi. Uji ini dilakukan pada hewan uji untuk mengevaluasi potensi efek toksik atau efek samping dari bahan obat atau komponen lain yang terkandung dalam sediaan. Hasil uji toksisitas digunakan untuk menentukan dosis yang aman dan tingkat keparahan efek samping yang mungkin terjadi.

2. Uji Efikasi Terapeutik

Evaluasi biologi juga mencakup uji efikasi terapeutik untuk menilai sejauh mana sediaan farmasi dapat memberikan efek terapi yang diinginkan. Uji ini melibatkan penggunaan hewan uji atau sel-sel kultur yang mewakili kondisi penyakit tertentu untuk menilai respons terhadap pengobatan dengan sediaan tersebut.

3. Uji Farmakokinetik

Metode evaluasi biologi juga mencakup uji farmakokinetik untuk memahami bagaimana sediaan farmasi diabsorpsi, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan oleh tubuh. Uji ini membantu memahami profil farmakokinetik sediaan dan bagaimana interaksi dengan sistem biologi manusia.

4. Uji Biodistribusi

Uji biodistribusi dilakukan untuk memahami bagaimana sediaan farmasi didistribusikan di dalam tubuh setelah pemberian. Uji ini melibatkan pemeriksaan distribusi dan konsentrasi obat dalam organ dan jaringan tubuh untuk menilai perjalanan obat dalam tubuh.

5. Uji In Vitro dan In Vivo

Evaluasi biologi dapat dilakukan menggunakan pendekatan in vitro dan in vivo. Uji in vitro melibatkan penggunaan sel-sel kultur untuk memahami interaksi sediaan dengan sel-sel tubuh. Sementara itu, uji in vivo melibatkan pengujian pada hewan uji atau organisme hidup untuk memahami respons biologis yang lebih komprehensif.

Melalui metode evaluasi biologi sediaan farmasi, kita dapat memastikan bahwa produk yang dihasilkan memiliki efikasi terapeutik yang diinginkan, aman digunakan oleh pasien, serta memahami interaksi dan dampaknya pada sistem biologi manusia.

F. EVALUASI FISIKOKIMIA SEDIAAN FARMASI

Metode evaluasi fisikokimia sediaan farmasi adalah serangkaian uji dan analisis yang digunakan untuk mengkarakterisasi dan mengevaluasi sifat fisik dan kimia dari suatu produk farmasi. Evaluasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa sediaan farmasi memenuhi standar kualitas, kesesuaian terapeutik, dan keamanan yang diperlukan sebelum diperkenalkan ke pasaran atau digunakan oleh pasien. Metode evaluasi fisikokimia mencakup berbagai parameter yang melibatkan sifat fisik, stabilitas kimia, dan kompatibilitas bahan dalam sediaan.

Poin-poin utama dalam materi Metode Evaluasi Fisikokimia Sediaan Farmasi adalah sebagai berikut:

1. Uji Identifikasi Bahan Kimia

Metode evaluasi fisikokimia dimulai dengan uji identifikasi bahan kimia yang terkandung dalam sediaan farmasi. Uji ini menggunakan berbagai teknik analisis kimia, seperti spektroskopi inframerah (IR), spektroskopi ultraviolet-vidisibel (UV-Vis), dan kromatografi, untuk mengidentifikasi komponen bahan obat dan eksipien yang ada dalam sediaan.

2. Uji Kelarutan dan Disolusi

Uji kelarutan dilakukan untuk mengevaluasi sejauh mana suatu zat larut dalam pelarut tertentu. Uji disolusi digunakan untuk memahami kecepatan pelepasan bahan obat dari sediaan, khususnya dalam bentuk tablet dan kapsul. Informasi ini membantu memastikan ketersediaan obat dan dosis yang tepat ketika sediaan digunakan.

3. Uji Kestabilan Kimia

Evaluasi fisikokimia melibatkan uji stabilitas kimia untuk menilai perubahan kualitas bahan obat atau sediaan selama masa simpan. Uji ini memberikan informasi tentang kemungkinan degradasi bahan obat dan memastikan bahwa sediaan farmasi tetap stabil dan efektif selama umur simpan yang ditentukan.

4. Uji pH dan Keasaman atau Kebasaan

Uji pH sediaan farmasi penting untuk memahami karakteristik keasaman atau kebasaan. Nilai pH yang tepat dapat mempengaruhi stabilitas dan penyerapan bahan obat dalam tubuh. Uji ini membantu memastikan bahwa pH sediaan sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan.

5. Uji Bobot Isi dan Keseragaman Dosis

Uji bobot isi dilakukan untuk memastikan bahwa setiap unit dosis dalam sediaan padat memiliki bobot yang sesuai dengan spesifikasi. Selain itu, untuk sediaan cair dan semisolid, uji keseragaman dosis dilakukan untuk memastikan konsistensi dosis pada setiap pemberian.

Melalui metode evaluasi fisikokimia sediaan farmasi, kita dapat memastikan bahwa produk yang dihasilkan memiliki kualitas yang konsisten dan sesuai dengan persyaratan kualitas dan keamanan yang berlaku.

BAGIAN 8

SEDIAAN FARMASI PARENTERAL

A. SEDIAAN PARENTERAL

Sediaan parenteral dapat diartikan semua obat yang diberikan secara injeksi dimana sebagian besar injeksi diberikan secara intravena terutama cairan infus. Sediaan parenteral memberikan kecepatan respons yang lebih cepat dibandingkan dengan obat yang diberikan secara oral. Ketika waktu sangat penting, seperti dalam situasi darurat atau pengobatan kritis, penggunaan sediaan parenteral dapat memberikan efek obat yang lebih cepat karena obat langsung masuk ke dalam aliran darah. Beberapa obat memiliki mekanisme aksi yang memerlukan pengiriman langsung ke dalam pembuluh darah untuk memberikan efek yang diinginkan. Sediaan parenteral memungkinkan obat untuk menghindari pencernaan dan metabolisme pertama di hati, sehingga dapat meningkatkan efektivitasnya. Terdapat keterbatasan karena tidak semua pasien dapat mengonsumsi obat melalui mulut karena mungkin ada masalah pencernaan, muntah, atau masalah lain yang mencegah penyerapan obat secara efektif. Sediaan parenteral menjadi pilihan alternatif untuk memberikan terapi kepada pasien yang tidak dapat mengonsumsi obat secara oral. Penggunaan sediaan parenteral memerlukan keterampilan atau dukungan dari profesional kesehatan untuk administrasi obat. Cara pemberian ini dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan pasien terhadap pengobatan, terutama jika pasien

merasa tidak nyaman dengan proses penyuntikan. Sediaan parenteral melibatkan penetrasi kulit, yang meningkatkan risiko infeksi jika tidak dilakukan dengan benar. Sterilitas dan teknik yang tepat harus diikuti untuk mengurangi risiko infeksi. Beberapa obat parenteral mungkin lebih mahal daripada bentuk oralnya, dan keberadaan obat parenteral tidak selalu tersedia di semua tempat perawatan kesehatan. Tidak semua obat dapat disiapkan dalam bentuk parenteral. Beberapa obat tidak stabil atau tidak cocok untuk penyuntikan dan hanya dapat diberikan secara oral atau dalam bentuk lain.

1. Rute Pemberian

Injeksi parenteral dapat dimasukkan ke dalam tubuh melalui sejumlah rute pemberian, rute yang paling umum adalah intravena, subcutan, intramuscular dan intratekal. Teknik dan sterilisasi yang tepat sangat penting untuk mencegah komplikasi dan risiko infeksi.

a. Rute intravena

Intravena rute pemberian obat parenteral yang paling umum dan secara langsung obat masuk ke sirkulasi sistemik. Pemilihan rute ini untuk mendapatkan efek obat yang cepat, kadar serum yang tepat dan obat yang tidak stabil atau sukar di serap pada saluran cerna. Rute ini juga merupakan pilihan untuk pasien yang tidak dapat menerima obat secara per oral karena mual muntah yang parah dan perubahan status mental. Mengingat lokasinya yang superfisial pada kulit, vena perifer memberikan akses mudah ke sistem peredaran darah

dan sering digunakan dalam pemberian obat secara parenteral.

b. Rute subcutan

Subcutan diberikan ke lapisan kulit yang disebut kutis, tepat di bawah lapisan dermis dan epidermis. Jaringan subkutan memiliki sedikit pembuluh darah oleh karena itu, obat yang disuntikkan mengalami penyerapan pada tingkat yang lambat dan berkelanjutan. Rute ini digunakan untuk obat dengan ukuran molekul besar untuk diserap efektif pada usus atau bioavailabilitas yang lebih baik dan penyerapan lebih cepat dari rute oral. Obat subkutan dapat diberikan pada area luar lengan atas dan perut, menghindari lingkaran 2 inci di sekitar pusar, bagian depan paha, punggung atas, atau area pantat atas di belakang tulang pinggul. Obat umum yang diberikan secara subkutan termasuk insulin, heparin, dan antibodi monoklonal.

c. Rute intramuscular

Intramuscular diberikan pada otot tubuh. Dorsogluteal adalah tempat yang umum dipilih untuk injeksi intramuscular. Pilihan rute ini dipilih karena obat yang diberikan secara per oral penyerapannya tidak menentu atau tidak lengkap (polania et.al.,2023) obat mengalami efek metabolisme lintas pertama yang tinggi atau pasien yang tidak patuh. Rute pemberian ini memiliki kekurangan nyeri pada tempat suntikan, jumlah obat harus disesuaikan dengan massa otot, peptide dapat terdegradasi secara local dan komplikasi berupa hematoma,

abses, cidera syaraf perifer, dan menyebabkan pemberian intravascular yang tidak sengaja karena tusukan jarum pada pembuluh darah.

d. Rute intratekal

Intratekal obat akan diberikan pada daerah sumsum tulang belakang. Rute ini digunakan ketika obat diperlukan untuk menghasilkan efek yang cepat atau lokal pada otak, sumsum tulang belakang, atau lapisan jaringan yang menutupi, misalnya untuk mengobati infeksi dari struktur ini. Anestesi dan analgesik (seperti morfin) kadang-kadang diberikan dengan cara ini.

B. FORMULASI SEDIAAN PARENTERAL

Formulasi sediaan parenteral adalah proses pembuatan komposisi obat dalam bentuk yang sesuai untuk diberikan melalui rute parenteral, seperti injeksi intramuskular, subkutan, atau intravena. Formulasi ini melibatkan pemilihan bahan aktif (obat), bahan penambah (pengisi), bahan pembawa, dan bahan pelengkap lainnya yang dibutuhkan untuk menciptakan sediaan parenteral yang stabil, aman, dan efektif.

1. Teknik Aseptis

Teknik aseptis dalam pembuatan sediaan parenteral (yang dimaksudkan untuk injeksi) sangat penting untuk mencegah kontaminasi dan menjaga keamanan pasien. Aseptis berarti bebas dari mikroorganisme patogen, seperti bakteri, virus, dan jamur.

Sediaan parenteral masuk langsung ke dalam jaringan tubuh, melewati sistem pertahanan tubuh (sistem kekebalan), sehingga kebersihan dan sterilitas sangat penting untuk mencegah infeksi serius.

Beberapa teknik aseptis yang umum digunakan dalam pembuatan sediaan parenteral:

- **Ruang Steril**

Seluruh proses pembuatan sediaan parenteral harus dilakukan area steril dengan aliran udara yang diatur baik dan dilengkapi dengan filter HEPA (High-Efficiency Particulate Air) untuk menangkap partikel-partikel kecil.

- **Pemakaian Pakaian Pelindung**

Pakaian pelindung yang mencakup topi, masker, kaca mata pelindung, baju lengan panjang, sarung tangan steril, dan alas kaki tertutup. Pakaian ini bertujuan untuk melindungi produk dari kontaminasi yang mungkin dibawa oleh operator.

- **Sterilisasi peralatan**

Peralatan harus disterilkan sebelum digunakan. Sterilisasi dapat dilakukan dengan berbagai metode, termasuk pemanasan dengan uap, oksidasi kimia, atau radiasi. Penggunaan alat sekali pakai juga umum untuk menghindari risiko kontaminasi silang.

- **Persiapan Bahan Baku**

Semua bahan baku yang digunakan harus dicek dengan ketat untuk memastikan kebersihan dan kecocokan.

- **Teknik Pengisian dan Pengemasan**

Pengisian harus dilakukan dengan hati-hati dan menggunakan peralatan yang tepat, seperti filling machine, yang sudah disterilkan. Wadah dan tutup harus steril sebelum diisi dan ditutup.

- **Validasi dan Pemantauan**

Validasi secara berkala dilakukan untuk memastikan bahwa teknik aseptis yang digunakan masih memenuhi standar. pemantauan lingkungan dan proses untuk mengidentifikasi potensi risiko kontaminasi.

- **Penyimpanan**

Sediaan parenteral yang telah dibuat harus disimpan dengan kondisi yang sesuai untuk mempertahankan sterilitasnya hingga digunakan.

2. Sediaan Parenteral Volume Kecil Dan Besar

- **Sediaan Parenteral Volume Kecil**

Sediaan parenteral volume kecil adalah sediaan yang mengandung jumlah obat atau cairan yang relatif kecil. Sediaan ini biasanya digunakan untuk memberikan obat-obatan atau nutrisi dalam jumlah yang lebih sedikit, seperti dosis tunggal atau dosis. Contoh sediaan parenteral volume kecil adalah sediaan yang diberikan secara Intramuskular, Subkutan, Intravena, Intradermal, Intraartikular dan Intraokular. Sediaan parenteral volume kecil juga digunakan untuk situasi atau kondisi klinis yang membutuhkan pemberian dosis obat atau cairan yang tepat dan terukur. Keuntungan dari sediaan

volume kecil termasuk minimnya risiko over-hydration (kelebihan cairan).

- **Sediaan Parenteral Volume Besar**

Sediaan parenteral dengan volume besar adalah sediaan yang mengandung jumlah obat yang lebih besar dibandingkan dengan sediaan parenteral standar. Contoh sediaan parenteral volume besar meliputi : Larutan Elektrolit, Larutan Dextrose, Parenteral Nutrition (Nutrisi Parenteral Total), Darah atau Produk Darah. Sediaan parenteral volume besar biasanya diberikan melalui infus intravena (IV) menggunakan selang infus dan kateter yang lebih besar untuk memungkinkan aliran cairan yang cepat dan jumlah yang signifikan masuk ke dalam pembuluh darah pasien.

3. Tonisitas

Tonisitas adalah suatu istilah yang digunakan untuk menggambarkan kemampuan suatu larutan untuk menyebabkan pergerakan air di antara dua sisi membran sel. Ini tergantung pada perbedaan konsentrasi zat terlarut di dalam dan di luar sel. Tonisitas hal yang penting dalam pemberian obat melalui berbagai rute, seperti infus intravena, injeksi, dan pemberian obat secara oral. Ada tiga istilah tonisitas yang umum digunakan yaitu hipertonis, isotonis dan hipotonis.

- **Hipertonis**

Larutan hipertonis memiliki konsentrasi zat terlarut yang lebih tinggi daripada konsentrasi zat terlarut di dalam sel. Ketika sel

ditempatkan dalam larutan hipertonis, air akan keluar dari sel untuk menyeimbangkan konsentrasi, yang dapat menyebabkan sel mengalami pengkerutan atau dehidrasi. Larutan hipertonis digunakan untuk berbagai tujuan: meningkatkan tekanan osmotik dalam kasus dehidrasi; Penggunaan solusi garam hipertonis untuk membersihkan luka dengan tujuan menarik cairan dan debris dari luka; Pemberian obat-obatan tertentu yang memerlukan penyerapan lambat, di mana larutan hipertonis dapat membantu obat diabsorpsi lebih baik.

- **Isotonis**

Larutan isotonis memiliki konsentrasi zat terlarut yang sama dengan konsentrasi zat terlarut di dalam sel. Larutan ini digunakan karena kemampuannya untuk mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh dan menghindari perubahan volume sel yang tidak diinginkan. Contoh penerapan larutan isotonis antara lain: Larutan infus isotonis seperti larutan Ringer Laktat dan larutan NaCl 0,9% yang digunakan untuk menggantikan cairan tubuh, mengatasi dehidrasi, dan menjaga tekanan darah; Produk larutan obat injeksi yang diatur menjadi isotonis agar tidak menyebabkan kerusakan sel saat diberikan melalui injeksi; Pemberian cairan oral isotonis dalam beberapa kasus dehidrasi ringan atau kehilangan cairan.

- **Hipotonis**

Larutan hipotonis memiliki konsentrasi zat terlarut yang lebih rendah daripada konsentrasi zat terlarut di dalam sel. Ketika sel ditempatkan dalam larutan hipotonis, air akan masuk ke dalam sel untuk menyeimbangkan konsentrasi, yang dapat menyebabkan sel mengalami pembengkakan atau lisis (pecah). Larutan hipotonis digunakan untuk berbagai tujuan, Rehidrasi, larutan garam hipotonis atau air digunakan untuk rehidrasi pasien yang mengalami dehidrasi; Beberapa obat harus dilarutkan dalam larutan hipotonis agar dapat diserap dengan lebih baik oleh tubuh;Pemeliharaan sel dan jaringan dalam laboratorium.

4. **Osmolaritas**

Osmolaritas adalah ukuran konsentrasi total zat terlarut dalam larutan, diukur dalam osmol per liter (osmol/L). Ini mencakup semua partikel terlarut, termasuk ion, molekul, dan senyawa yang tidak dapat melewati membran sel. Osmolaritas penting dalam menjaga keseimbangan air dan elektrolit dalam tubuh. Sediaan parenteral yang memiliki osmolaritas tinggi dapat menyebabkan efek iritasi pada jaringan di sekitar tempat injeksi dan dapat mempengaruhi penyerapan obat serta keseimbangan cairan dalam tubuh.

Contoh: Perhitungan Osmolaritas Larutan Natrium Klorida (NaCl).

Natrium klorida (NaCl) akan terionisasi menjadi dua partikel terlarut yaitu natrium (Na⁺) dan klorida (Cl⁻). Setiap molekul NaCl akan menghasilkan dua partikel terlarut. Oleh karena itu, jumlah partikel terlarut dalam larutan natrium klorida (NaCl) adalah 2.

Osmolaritas dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Osmolaritas (osmol/L)} = \frac{(\text{Konsentrasi} \times \text{Jumlah Partikel Terlarut})}{\text{Berat Molekul}}$$

Konsentrasi NaCl = 0,9% = 0,009 (dalam pecahan)

Berat Molekul NaCl = 22,99 g/mol (natrium) + 35,45 g/mol (klorida) = 58,44 g/mol

Osmolaritas = $(0,009 \times 2) / 58,44 = 0,000308$ osmol/L atau sekitar 308 mOsmol/L

Jadi, osmolaritas larutan natrium klorida (NaCl) dengan konsentrasi 0,9% adalah sekitar 308 mOsmol/L.

C. BEYOND USE DATE

1. Pengantar Beyond Use Date

Beyond Use Date (BUD) adalah istilah yang digunakan dalam farmasi untuk menentukan batas waktu penggunaan sediaan obat atau produk farmasi setelah proses pembuatan atau rekonstitusi. BUD berkaitan erat dengan stabilitas kimia dan mikrobiologis dari sediaan tersebut. BUD menentukan berapa lama sediaan tersebut dapat digunakan dengan aman dan efektif. Untuk sediaan parenteral, termasuk larutan injeksi, suspensi injeksi, dan bubuk

untuk injeksi yang direkonstitusi, Beyond Use Date (BUD) mengacu pada batas waktu aman penggunaan sediaan tersebut setelah proses pembuatan atau rekonstitusi. BUD sangat penting dalam menjaga keamanan dan efektivitas sediaan parenteral karena sediaan ini masuk langsung ke dalam tubuh dan dapat menyebabkan masalah serius jika tidak steril atau sudah tidak stabil secara kimia.

BUD untuk sediaan parenteral ditentukan berdasarkan hasil uji stabilitas fisik, kimia, dan mikrobiologis yang dilakukan oleh produsen atau apoteker. Proses penentuan BUD melibatkan pemantauan berbagai parameter untuk memastikan bahwa sediaan tetap aman dan efektif selama periode tertentu, termasuk: Stabilitas kimia, stabilitas fisik dan stabilitas mikrobiologis.

Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam menentukan BUD adalah jenis obat atau produk farmasi yang digunakan, Metode pembuatan dan rekonstitusi sediaan, kompatibilitas, pH, Bahan-bahan dan konsentrasi yang digunakan dalam pembuatan sediaan, Jenis dan bahan kemasan yang digunakan, kondisi penyimpanan.

2. Contoh Perhitungan Beyond Use Date

Berikut adalah contoh perhitungan BUD untuk sediaan obat cairan infus yang dibuat di apotek:

1. Identifikasi bahan-bahan yang digunakan dalam campuran obat cairan infus.
Misalnya, membuat campuran obat cairan infus dengan menggunakan berbagai bahan seperti larutan garam, antibiotik, dan larutan gula.
2. Periksa data stabilitas masing-masing bahan.
Data stabilitas berisi informasi tentang berapa lama bahan tetap stabil dan aman untuk digunakan setelah campuran dilakukan. Data mengacu pada sumber literatur terpercaya atau informasi yang disediakan oleh pabrikan obat untuk mengetahui masa simpan masing-masing bahan. Misalnya, data stabilitas larutan garam menunjukkan bahwa setelah diencerkan dalam air steril, larutan garam tetap stabil selama 24 jam, antibiotik stabil selama 48 jam, dan larutan gula stabil selama 72 jam.
3. Tentukan masa simpan paling pendek dari semua bahan.
Contohnya antibiotik memiliki masa simpan paling pendek yaitu 48 jam.
4. Tetapkan Beyond Use Date (BUD) untuk campuran obat.
Sebagai aturan umum, BUD untuk campuran obat tidak boleh melebihi dua kali masa simpan bahan paling pendek yang digunakan dalam campuran tersebut. Jadi, dalam contoh ini, BUD untuk campuran obat cairan infus adalah $2 \times 48 \text{ jam} = 96 \text{ jam}$ (4 hari).
5. Beri label dengan jelas tanggal pembuatan dan tanggal kadaluarsa (BUD) pada sediaan obat cairan infus.

Pastikan untuk memberi label dengan jelas tentang tanggal pembuatan dan tanggal kadaluarsa (BUD) pada sediaan obat cairan infus. Juga, simpan obat di tempat yang sesuai dengan persyaratan penyimpanan untuk memastikan kualitas dan keamanan obat.

BAGIAN 9

SEDIAAN FARMASI INHALASI

A. PENGERTIAN SEDIAAN FARMASI INHALASI

Inhaler merupakan alat yang digunakan untuk pemberian obat secara inhalasi, dan digunakan untuk mengobati gangguan pernafasan (seperti: asma atau *chronic obstructive Pulmonary Disease*). Penggunaan sediaan inhaler dirancang untuk meningkatkan kemudahan pengguna, memberikan efek secara langsung ke target organ di paru-paru serta mengurangi efek samping.

Inhalasi adalah proses pengobatan dengan cara menghirup obat yang target organya adalah paru-paru. Sediaan inhalasi adalah sediaan obat yang diberikan melalui saluran napas hidung atau mulut untuk memperoleh efek lokal dan sistemik. Berdasarkan farmakope Edisi 5 (2014) inhalasi adalah sediaan obat atau larutan atau suspensi terdiri atas satu atau lebih bahan obat yang diberikan melalui saluran napas hidung atau mulut untuk memperoleh efek lokal atau sistemik. Pada sediaan inhalasi, ukuran partikel obat harus lebih kecil daripada 10 μm dan juga mengandung bahan aktif terapi (obat zat) terlarut atau tersuspensi dalam larutan atau campuran excipien (misalnya, pengawet, pengubah viskositas, pengemulsi, bahan penyangga) didispenser tanpa tekanan yang memberikan semprotan yang mengandung dosis terukur dari bahan aktif. Dosisnya bisa diukur dengan pompa semprot atau bisa juga pre-meter selama pembuatan.

Kriteria Inhaler Ideal akan bermacam-macam tergantung pada obat yang diberikan serta situasi klinis. Adapun karakteristik sediaan obat inhalasi antara lain:

1. Ukuran partikel yang optimal untuk penghantaran obat ke dalam paru-paru
2. Memiliki penghantaran dosis yang akurat dan seragam dalam berbagai laju inspirasi
3. Mudah digunakan, dibawa, mengandung dosis ganda, melindungi obat dari kelembaban.
4. Stabilitas produk dalam inhaler

Ada tiga tipe penghantaran obat secara inhalasi yang ada hingga saat ini yaitu, *Metered dose inhaler (MDI)*, *MDI dengan Spacer* dan *Dry Powder Inhaler (DPI)*.

B. MACAM-MACAM SEDIAAN INHALASI

a. *Metered Dose Inhaler (Mdi)*

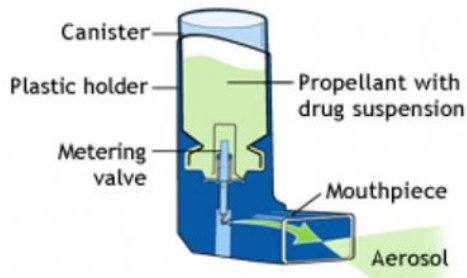
Metered dose inhaler (MDI) disebut juga sebagai inhaler dosis terukur. MDI mengandung propelan yang membantu obat keluar dari sediaan menuju mulut dan paru-paru. Biasanya propelan yang digunakan adalah chlorofluorocarbons (CFC) dan mungkin freon/asrchon. Propelan mempunyai tekanan uap tinggi sehingga dalam tabung (*canister*) tetap berbentuk cairan. Kecepatan MDI rata-rata 30 m/detik atau 100 km/jam. Kesalahan umum yang terjadi pada penggunaan MDI adalah kurangnya koordinasi,

terlalu cepat inspirasi, tidak menahannapas selama 10 detik dan tidak mengocok *canister* sebelum digunakan.



Gambar 9.1 Metered dose inhaler (MDI)

MDI terdiri dari corong (*mouthpiece*), tutup pelindung dan tabung bertekanan. Tabung pada sediaan MDI bisa berisi obat, surfaktan, pelarut dan propelan cair.



Gambar 9.2 Bagian MDI

b. MDI dengan *Spacer*

Fungsi dari *spacer* adalah menahan aerosol pada *reservoir spacer*, sehingga kesulitan dalam sinkronisasi penekanan canister dan

menghirup aerosol dapat diatasi. Ruang antara (*spacer*) akan menambah jarak antara akuator dengan mulut, yang menyebabkan kecepatan aerosol saat dihirup berkurang dan akan menghasilkan partikel berukuran kecil yang masuk ke saluran respiratori yang kecil (*small airways*). Penggunaan *spacer* dapat meningkatkan deposisi aerosol pada paru-paru khususnya saluran pernafasan bawah, dengan prinsip memperlambat droplet-droplet kecil hingga 2 detik yang dapat memberikan waktu ke propelan sekitar partikel obat untuk menguap dan meningkatkan jumlah partikel kecil untuk mencapai saluran pernafasan yang lebih rendah. Pada anak-anak dan orang dewasa penggunaan MDI dengan *spacer* memberikan efek bronkodilatasi yang lebih baik, kekurangan yang terdapat pada sediaan MDI dengan *spacer* yaitu aktuasi yang banyak tanpa menunggu atau mengocok alat pada saat diantara dosis, obat yang ada didalam *spacer* tidak dihirup secara maksimal.



Gambar 9.3 MDI dengan *Spacer*

Penggunaan *spacer* dianjurkan kepada:

- Pasien yang tidak mampu menahan nafas selama 4 detik sehingga penggunaan *specer* dapat mencapai dosis yang lebih adekuat
- Pasien yang tidak dapat menggunakan MDI dengan benar yang mungkin dikarenakan cacat fisik atau permasalahan koordinasi fisik
- Pasien yang memerlukan bantuan dalam mengelola obat inhalasi seperti kognitif deficit
- Pasien yang tidak bisa menutup mulutnya denga *mouthpiece*
- Pasien yang menggunakan obat kortikosteroid dengan dosis tinggi untuk mencegah candidiasis orofaringeal

- **Ukuran Partikel Pada MDI**

Ukuran partikel MDI sesuai dengan FDA kisaran 1-5 mikron. Ditsribusi ukuran partikel dipengaruhi oleh karakteristik semprotan dari produk obat, serta faktor-faktor lainnya yang tidak hanya di tentukan oleh ukuran partikel obat dalam formulasi. Faktor terpenting yang menentukan lokasi pengendapan aerosol MDI adalah melalui ukuran pertikel. Untuk mencapai target sasaran harus menghasilkan partikel diameter aerodinamis 0,5 sampai 35 mikron. Dibawah ini adalah kategori partikel ukuran obat dan target sasaran:

- Partikel > 10 mikron terdeposiy di orofaring
- Partikel 5-10 mikron terdeposit di trakea dan bronkus
- Partikel 1-5 mikron dapat mencapai bronkiolus

- Partikel $<0,5$ mikron bertindak sebagai gas dan keluar kembali saat di hembuskan
- **Mekanisme Deposisi pada Partikel Aerosol**

Ada tiga mekanisme deposisi yang terjadi ketika partikel aerosol masuk dalam saluran pernapasan yaitu:

 - **Sedimentasi**

Terjadi karena adanya partikel aerosol yang mengendap secara gravitasi hal ini menyebabkan kecepatan saat aerosol masuk sebanding dengan ukuran partikel ($5-10 \mu\text{m}$) yang masuk di saluran nafas bawah, dan $1-5 \mu\text{m}$ terdeposit di aveoli.
 - **Difusi**

Difusi terjadi ketika ukuran aerosol $<1 \mu\text{m}$ yang menyebabkan partikel obat akan bertabrakan dengan molekul gas dan air. Partikel yang bertabrakan ini akan diserap secara konstan dipermukaan paru-paru sehingga membentuk gradient difusi kearah dinding saluran napas.
 - **Inersia**

Umumnya terjadi ketika ukuran aerosol $>10 \mu\text{m}$, partikel yang besar ini akan terdeposit di orofaring akibat partikel gas yang memiliki momentum sehingga partikel aerosol berubah arah dan saling bertubrukan
- **Memeriksa Ketersediaan Obat dalam Kanister**

Untuk memeriksa ketersediaan obat dalam canister (Tabung penyimpanan obat) di MDI tersedia penghitung dosis (*dose*)

counter) dan alat *puff minder* yang juga berfungsi untuk mengetahui sisa obat dalam sediaan. Jika pada sediaan MDI tidak tersedia *dose counter* dan *puff minder* maka bisa dilakukan perhitungan obat secara manual dengan cara:

- Kalikan jumlah isapan *puff* yang digunakan dengan jumlah menggunakan inhaler setiap hari.
- Untuk melihat jumlah total *puff* bisa dilihat pada brosur sediaan



(a)



(b)

Gambar 9.4 (a) *Puff minder*, (b) *Dose Counter*

c. DPI (*Dry Powder Inhaler*)

Inhaler jenis ini tidak mengandung propelan sehingga memiliki kelebihan dibandingkan dengan MDI. Inhaler jenis ini zat aktifnya serbuk kering yang akan tertarik masuk ke paru-paru saat pengguna menarik nafas. Penggunaan DPI pada anak <5 tahun lebih mudah dilakukan daripada MDI karena kurang memerlukan koordinasi dibandingkan dengan MDI sehingga dengan cara ini obat yang masuk kedalam paru-paru lebih besar dan konstan.

Penggunaan DPI juga tidak perlu menggunakan *Spacer* sebagai alat bantu. Jenis DPI ada 4 macam yaitu:

- *Single unit capsule dose (reusable)*. Pada jenis ini pasien harus mengisi satu kapsul gelatin kedalam alat sebelum digunakan. Contoh dari sediaan ini adalah : Handihaler®
- *Single unit capsule dose (disposable)*. Alat ini digunakan hanya bisa satu kali atau dengan kata lain dosis tunggal yang sudah ditentukan sebelumnya. Contoh dari sediaan ini adalah: cricket®
- *Multiple unit-dose per-metered unit (replaceable set)*. Alat multiunit ini memberikan dosis individual dari *per-metered replaceable blisters atau tube*. Contoh dari sediaan ini adalah : Diskus®
- *Multiple-unit dose, reservoir*. Alat ini mengandung serbuk obat dalam jumlah besar dengan mekanisme yang terpasang untuk mengukur dosis tunggal dan dosis individual yang diberikan dengan masing-masing t. Contoh dari sediaan ini adalah : turbuhaler®

- **Kelebihan dan Kelemahan DPI**

Kelebihan sediaan DPI yaitu

- Tidak memerlukan *spacer* sebagai alat bantu
- Penggunaan DPI tidak perlu dikocok terlebih dahulu seperti MDI karena DPI tidak memerlukan propelan dalam mendistribusikan obat. Adanya proses turbulensi pada saat pasien menarik nafas mengakibatkan terjadinya deagregasi

formulasi pada partikel obat. Karena partikel obat segera terlepas dalam beberapa milidetik pertama, inhalasi cepat dan kuat diperlukan untuk memastikan obat mencapai target organ.

- Penggunaan DPI tidak memerlukan koordinasi bersamaan antara menekan kanister dengan menarik nafas seperti MDI. DPI berbentuk kompak, cepat digunakan, dan tidak memerlukan koordinasi serumit MDI.

Kekurangan sediaan DPI yaitu:

- Tidak dapat diunakan pada anak dibawah umur 5 tahun dan pasien dengan kondisi paru-paru yang lemah
- Sediaan DPI sangat rentan terhadap kelembaban dan ini akan berakibat pada agregasi serbuk serta mempengaruhi jumlah obat yang terlepas dari sediaan DPI
- Sebelum menggunakan DPI pasien perlu menarik nafas yang dalam sehingga tidak cocok jika digunakan pada keadaan darurat.

Dibawah ini merupakan hal-hal yang perlu diperhatikan saat penggunaan sediaan DPI agar tidak terjadi kesalahan dalam penggunaannya, antara lain:

1. Pemakaian single dose seperti pada HandiHaler harus diperhatikan bahwa kapsul single dose tidak boleh ditelan. Dalam sediaan tersebut berisi kapsul tiotropium bromida yang mekanisme kerjanya merelaksasikan otot polos yang ada di paru-paru. Kapsul tidak boleh tertelan karena tidak dapat di

absorbs di lambung dan tujuan terapi di paru-paru tidak tercapai juga.

2. Penggunaan inhaler DPI ini juga harus diperhatikan agar pasien tidak mengklik berkali-kali pada sediaan DPI yang multidose. jika terklik berulang kali akan menyebabkan double dose yang dapat meningkatkan kemungkinan efek samping yang tidak diinginkan.
3. Untuk mencegah serbuk tertiuap pada mouthpiece DPI pasien tidak diperbolehkan untuk menghembuskan napas pada sediaan
4. Adanya laktosa pada sediaan DPI yang berfungsi sebagai pembawa mengakibatkan rentanya sediaan ini mengalami kelembaban. Jika sediaan mengalami kelembaban maka akan memperburuk sifat aliran serbuk obat sehingga tidak dapat mencapai efek terapi yang maksimal.

C. NEBULIZER

Alat nebulizer dapat mengubah bentuk obat menjadi aerosol secara terus menerus, dengan bantuan gelombang ultrasonic atau tenaga yang berasal dari udara yang dipadatkan. Partikel aeorosol yang dihasilkan oleh alat nebulizer berkisar 2-5 μm sehingga dapat langsung dihirup oleh penderitanya dengan bantuan alat masker ataupun *mouthpiece*. Tujuan terbentuknya aeorosol sendiri adalah aerosol akan mengubah suspensi berbentuk cair maupun padat menjadi gas yang akan menghantarkan obat ke target organ sasaran dengan menimbulkan efek samping yang minimal.

Terdapat dua jenis nebulizer yang umum digunakan yaitu:

1. Nebulizer ultrasonic: dengan menggunakan vibrasi ultrasonic yang dipicu secara elektronik yang dapat memecah larutan obat menjadi aerosol, tetapi nebulizer ultrasonic cenderung memiliki sifat memanaskan obat, hal ini menimbulkan kekhawatiran tentang adanya kerusakan protein tapi tidak mempengaruhi obat yang biasanya di hirup.
2. Nebulizer jet: menggunakan jet gas terkompresi (udara atau oksigen) untuk memecah larutan obat menjadi aerosol. Jenis nebulizer ini sering digunakan karena memiliki harga yang paling terjangkau. Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi sediaan dari nebulizer jet ini adalah, arus dan tekanan gas, volume isi dan volume mati, densitas gas, kelembaban dan suhu, pola pernapasan dan perangkat antarmuka

Nebulizer lebih disukai untuk beberapa alasan, antara lain:

1. Anak-anak, orang lanjut usia, dan pasien yang lemah mungkin kesulitan menggunakan MDI dan DPI secara benar
2. Beberapa pasien membutuhkan dosis yang lebih tinggi daripada yang dapat dihantarkan oleh MDI dan DPI, misalnya pada pasien asma kronik, serangan akut PPOK dan sistik fibrosis.
3. Untuk pengobatan sendiri di rumah, dimana pasien membutuhkan dosis yang lebih besar daripada yang dapat diberikan menggunakan MDI.
4. Bisa digunakan pada serangan asma akut

Kelebihan dan kekurangan alat nebulizer

Kelebihan penggunaan alat nebulizer antara lain

- Alat nebulizer bisa menghantarkan berbagai larutan obat, baik campuran atau tunggal dalam bentuk aerosol.
- Bisa mengatur kebutuhan Konsentrasi dan dosis obat
- Tidak perlu membutuhkan kemampuan koordinasi dan kooperasi dari pasien, serta pasien tidak perlu menahan nafas seperti penggunaan pada MDI atau DPI. Alat nebulizer ini juga bisa diperuntukan untuk segala usia

Kekurangan penggunaan alat nebulizer antara lain

- Perawatan nebulizer umumnya memakan waktu sekitar 10-20 menit serta membutuhkan sumber listrik
- Membutuhkan peralatan yang besar dan tidak praktis, dan obat sangat memungkinkan untuk mengenai mata jika penggunaanya dengan masker wajah
- Jika pemersihan dan penanganan obat yang tidak tepat maka akan berisiko menyebabkan kontaminasi.

D. CARA PENGGUNAAN ALAT INHALASI

a. MDI

- Membuka tuotp inhaler
- Memegang inhaler tegak lurus dan mengocok tabung inhaler
- Bernapas dengan pelan
- Meletakan *mouthpiece* diantara gigi tanpa menutup bibir hingga *mouthpiece* tertutup rapat

- Mulai inhilasi dan menahan napas sampai 10 detik
- Ketika sedang menahan napas, keluarkan inhaler dari mulut, ekshilasi dengan pelan dari mulut
- Menutup kembali inhaler dan berkumur-kumur setelah menggunakan inhaler.

b. MDI dengan *spacer*

- Membuka tutup inhaler
- Memegang inhaler tegak lurus dan mengocok tabung inhaler
- Memasang inhaler tegak lurus dengan *spacer*
- Meletakkan *mouthpiece* diantara gigi tanpa menutup bibir hingga *mouthpiece* tertutup rapat
- Pertahankan posisi inhaler dan tekan canister
- Mulai inhalasi dan ekshalasi secara normal untuk 4 kali napas
- Keluarkan inhaler dari mulut dan ekshalasi dengan pelan dari mulut
- Menutup kembali inhaler dan berkumur-kumur setelah menggunakan inhaler

c. DPI (turbuhaler)

- Putar dan buka tutupnya
- Posisi inhaler tegak lurus sambil memutar pegangan dan putar kembali sampai terdengar klik
- Bernapas dengan pelan
- Meletakkan *mouthpiece* diantara gigi tanpa menutup bibir hingga *mouthpiece* tertutup rapat
- Inhalasi dengan kuat dan dalam dan mengeluarkan inhaler dari mulut

- Ekshlasi dengan pelan dari mulut dan menutup kembali dengan inhaler
- Menutup kembali inhaler dan berkumur-kumur setelah menggunakan inhaler

d. Nebulizer

- Mencuci tangan sebelum menyiapkan obat untuk penggunaan nebulizer
- Buka tutup tabung obat nebulizer, mengukur dosis obat dengan benar dan masukkan obat kedalam tabung nebulizer
- Menghubungkan selang dari masker uap pada kompresor nebulizer, dan mengenakan masker uap ke mulut, katupkan bibir hingga rapat
- Tekan tombol on dan bernapas perlahan ketika menghirup uap yang keluar dan uap dihirup sampai habis
- Setelah selesai, tekan tombol *off*

BAGIAN 10

SEDIAAN FARMASI MATA DAN TELINGA

A. PENDAHULUAN

Undang-undang nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan menjelaskan bahwa sediaan farmasi merupakan obat, bahan obat, obat tradisional, dan kosmetika. Obat merupakan bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia. Penggunaan suatu obat tidak hanya ditujukan pada bagian tubuh yang umum, tetapi juga dapat digunakan pada bagian yang lebih spesifik dan selektif yang melibatkan organ tubuh, jaringan, dan sel tertentu, seperti pada bagian mata dan telinga.

Secara umum, obat mempunyai berbagai macam bentuk, karakteristik dan tujuan penggunaan. Bentuk sediaan obat ditentukan oleh rute pemberian dan target lokasi penggunaannya. Semua obat diformulasikan khusus demi tercapainya efek terapi yang diinginkan. Pada formulasi sediaan obat umumnya mengandung tidak hanya zat aktif, tetapi juga bahan tambahan atau eksipien yang berfungsi meningkatkan stabilitas, penampilan (estetika), membantu dalam proses pembuatan, dan lain-lain.

B. MATA

Mata merupakan salah satu bagian tubuh yang berperan penting dalam kehidupan manusia. Mata terdiri dari bagian-bagian yang memiliki fungsi yang berbeda-beda. Bagian luar mata seperti kelopak mata dan alis, sedangkan bagian dalam mata seperti kornea, retina dan pupil. Sebagai Indera penglihatan, mata berpotensi mengalami gangguan terkait tajam penglihatan atau visus. Visus merupakan suatu kemampuan mata atau daya refraksi mata untuk melihat suatu objek. Sehingga dalam bidang farmasi juga memformulasikan sediaan obat yang ditujukan untuk penggunaan di daerah mata.

Sediaan obat yang diformulasikan untuk dapat digunakan di daerah mata umumnya bertujuan sebagai antimikroba, antihistamin, dekonjestan, *mydriatics*, *miotics* dan agen *cycloplegic*. Bentuk sediaan obat yang digunakan untuk mata diformulasikan dalam bentuk obat tetes, salep, dan larutan yang bersifat lokal. Penyerapan obat melalui kornea mata. Obat diserap di kantung konjungtiva yang selanjutnya didistribusikan ke dalam sirkulasi sistemik.

Pada formulasi sediaan farmasi umum digunakan bahan tambahan atau eksipien, seperti bahan antimikroba, bahan dasar farmasetik, penyalut, perasa, pengawet, penstabil, pembawa, dan lainnya. Penambahan bahan tersebut bertujuan untuk meningkatkan stabilitas, penampilan (estetika) dan membantu dalam proses pembuatan. Khususnya bahan pewarna tidak dapat digunakan pada

sediaan untuk mata. Pada tahapan pembuatan sediaan obat untuk mata terdapat beberapa faktor yang perlu diperhatikan, yaitu:

1. Steril

Kondisi steril merupakan persyaratan yang paling utama dalam proses pembuatan sediaan farmasi untuk mata. Proses pembuatan sediaan yang tidak memperhatikan sterilitasnya dapat menyebabkan adanya kontaminasi dari mikroorganisme hidup yang dapat merusak mata hingga kebutaan. Cairan pada mata tidak seperti darah yang mengandung antibodi, sehingga mata sangat rentan terinfeksi atau terluka jika ada cairan non steril yang masuk ke mata dan membawa mikroorganisme.

2. Jernih

Sediaan farmasi yang ditujukan untuk penggunaan di mata harus bebas dari partikel padat, sehingga dalam tahapannya dilakukan penyaringan menggunakan alat penyaring Jenaer Fritten ukuran G3 atau G5.

3. Bahan pengawet

Sediaan farmasi yang diformulasikan untuk mata harus dalam kondisi steril, sehingga diperlukan tambahan bahan pengawet yang tepat untuk menjaga dan menjamin sterilitas selama pemakaian. Bahan pengawet yang dapat digunakan dalam formulasi tersebut, seperti thiomersal 0,002%; garam fenilmerkuri 0,002%; garam alkonium dan garam benzalkonium 0,002-0,01% yang dikombinasinya dengan natrium edetat 0,1%; klorheksidin 0,005-0,01%; klorbutanol 0,5%; dan benzalkonium 0,5-1%.

4. Tonisitas

Sediaan farmasi yang digunakan untuk mata harus memiliki tekanan osmotik yang sama dengan darah dan cairan jaringan pada mata. Besarnya tekanan osmotik tersebut adalah 0,65-0,8 M pa (6,5-8 atmosfer), penurunan titik bekunya terhadap air 0,52^oK atau konsentrasinya sama dengan larutan NaCl 0,9% dalam air. Sediaan farmasi untuk mata yang bersifat hipertonis relatif lebih dapat diterima daripada hipotonis. Khusus obat mata untuk mata luka atau pasca operasi harus menggunakan larutan yang bersifat isotonis.

5. Stabilitas

Stabilitas suatu sediaan farmasi dapat dipengaruhi dengan adanya pendapar dan pengukuran viskositas.

a. Pendaparan

Nilai pH mata sama dengan nilai pH darah, yaitu 7,4. Formulasi sediaan farmasi yang baik dan tidak menimbulkan rasa nyeri jika memiliki nilai pH dengan rentang 7,3-9,7. Namun, secara umum formulasi sediaan farmasi dengan rentang pH 5,5-11,4 masih dapat diterima. Cuna menstabilkan atau mengatur pH dari formulasi sediaan dapat ditambahkan zat pendapar, seperti Dapar Na-asetat asam borat dan Dapar fosfat.

b. Viskositas

Sediaan mata dalam bentuk obat tetes dengan pelarut air memiliki kekurangan, yaitu dapat tertekan keluar dari mata atau keluar dari mata saat mata ditutup. Oleh karena itu, perlu

dilakukan peningkatan viskositas atau kelarutan agar bahan aktif dalam sediaan tersebut dapat terdistribusi secara menyeluruh, serta durasi kontak dengan mata dapat lebih lama. Bahan yang digunakan untuk meningkatkan viskositas, yaitu metilselulosa, polivinilpirolidon (PVP), dan polivinilalkohol (PVA) 1-2%. Viskositas sediaan tetes mata yang ideal berkisar 40-50 cp (dengan rata-rata 5-15 cp) untuk menghindari penyumbatan saluran air mata. Sebagai suspensi dapat ditambahkan Tween 80, span 40, stearat dan benzalkonium klorida atau bromida.

Formulasi sediaan farmasi untuk mata dibagi menjadi beberapa jenis, antara lain:

1. Larutan *ophthalmic*

Larutan *ophthalmic* merupakan larutan topikal yang digunakan pada daerah mata dengan cara meneteskannya pada kelopak mata bagian dalam. Tujuan formulasi sediaan ini untuk menghilangkan rasa nyeri ataupun inflamasi pada bagian kornea mata.

2. Larutan irigasi

Larutan irigasi merupakan sediaan topikal yang penggunaannya pada bagian luar tubuh seperti mata maupun bagian yang terluka. Cara penggunaan sediaan ini, yaitu dengan mengalirkan larutan irigasi pada bagian mata maupun bagian luka. Tujuan formulasi sediaan ini untuk membersihkan bagian yang dialiri dari kotoran,

3. Larutan collirium

Larutan collirium digunakan pada bagian mata dengan cara membasuhkan mata dalam kondisi terbuka dengan larutan ini. Larutan collirium dikenal sebagai larutan cuci mata. Tujuan formulasi sediaan ini untuk menghilangkan kotoran yang ada pada mata.

4. Obat tetes mata (*guttae ophthalmicae*)

Obat tetes merupakan sediaan cair berupa larutan, emulsi atau suspensi. Obat ini diformulasikan sebagai obat dalam atau obat luar. Obat ini digunakan dengan cara meneteskan menggunakan penetes yang menghasilkan tetesan setara dengan tetesan yang dihasilkan penetes baku sesuai dengan aturan Farmakope Indonesia.

Adapun petunjuk penggunaan obat tetes mata, sebagai berikut:

- a. Sebelum menggunakan obat tetes mata usahakan untuk mencuci tangan terlebih dahulu.
- b. Buka tutup segel obat tetes mata.
- c. Kepala ditengadahkan atau melihat bagian atas seperti langit-langit.
- d. Gunakan jari telunjuk untuk membuka dan menarik kelopak mata bagian bawah.
- e. Teteskan obat tetes mata pada kantung konjungtiva dan mata ditutup selama 1-2 menit, Hindari untuk mengedipkan mata.

- f. Cuci tangan setelah pemakaian obat tetes mata untuk menghilangkan obat yang mungkin terpapar pada tangan.
- g. Ujung alat penetes jangan tersentuh oleh benda apapun (termasuk mata) dan selalu ditutup rapat setelah digunakan.

6. Obat salep mata

Salep mata merupakan salah satu sediaan yang bersifat steril baik dalam proses pembuatan maupun penyimpanan di wadahnya. Salep mata harus mengandung bahan atau campuran bahan yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan atau memusnahkan mikroba yang dapat masuk secara tidak sengaja saat wadah dibuka pada waktu penggunaan, kecuali dinyatakan lain. Bahan obat yang ditambahkan ke dalam dasar salep berbentuk larutan atau serbuk halus. Salep mata harus bebas dari partikel kasar dan harus memenuhi syarat kebocoran dan partikel logam,

Adapun petunjuk pemakaian obat salep mata, sebagai berikut:

- a. Sebelum menggunakan obat salep mata usahakan untuk mencuci tangan terlebih dahulu.
- b. Buka tutup segel obat salep mata.
- c. Kepala ditengadahkan atau melihat bagian atas seperti langit-langit.
- d. Gunakan jari telunjuk untuk membuka dan menarik kelopak mata bagian bawah.

- e. Tekan tube obat salep mata hingga salep masuk dalam kantung konjungtiva dan mata ditutup selama 1-2 menit. Gerakkan bola mata ke arah kiri-kanan dan atas-bawah.
- f. Cuci tangan setelah pemakaian obat salep mata untuk menghilangkan obat yang mungkin terpapar pada tangan.
- g. Ujung tube salep jangan tersentuh oleh benda apapun (termasuk mata).
- h. Setelah digunakan, ujung kemasan salep diusap dengan tissue bersih dan jangan dicuci dengan air, serta wadah salep ditutup rapat.

C. TELINGA

Telinga merupakan organ indera pendengaran. Setiap bagian telinga memiliki peranan penting dalam menyediakan informasi bunyi ke otak. Telinga terbagi atas telinga luar, telinga tengah dan telinga dalam. Telinga juga dapat mengalami gangguan atau masalah. Sehingga diperlukan formulasi sediaan farmasi untuk mencegah dan mengobati masalah tersebut. Salah satu bentuk sediaan yang terdapat dipasaran dengan tujuan terapi untuk daerah telinga adalah obat tetes telinga (*guttae auriculares*). Pada Farmakope Indonesia edisi IV, tetes telinga digunakan untuk mengobati dan mencegah infeksi telinga, khususnya infeksi pada telinga bagian luar dan saluran telinga (otitis eksterna).

Obat tetes telinga merupakan obat tetes yang digunakan untuk telinga dengan cara meneteskan obat ke dalam telinga, kecuali

dinyatakan lain. Obat tetes telinga diformulasikan menggunakan cairan pembawa bukan air, seperti gliserin, gliserol, propilenglikol, etanol, heksilenglikol dan minyak lemak nabati. Pada formulasi obat tetes telinga juga ditambahkan zat pensuspensi, seperti sorbitan, polisorbitat atau surfaktan lain yang sesuai dengan komposisi dari formulasi.

Desain formulasi dari obat ini harus kental agar dapat menempel dengan baik di dinding telinga. Tetes telinga berbentuk larutan, suspensi atau salep yang diteteskan atau dimasukkan dalam jumlah kecil ke dalam saluran telinga untuk melepaskan kotoran telinga atau untuk mengobati infeksi, peradangan atau rasa sakit. Tetes telinga memiliki efek terapi secara lokal. Adapun persyaratan dalam pembuatan obat tetes telinga, yaitu steril, isohidris, isotonis, dan memiliki pH berkisar antara 5,0 sampai 6,0. Pada sediaan tetes telinga, sifat fisika kimia dari sediaan harus diperhatikan, seperti:

1. Kelarutan

Kandungan zat aktif obat yang digunakan untuk pengobatan pada telinga harus larut pada cairan pembawa yang ada pada formulasi tetes telinga. Jika senyawa obat tersebut tidak larut, maka perlu dimodifikasi, salah satunya dapat dirubah menjadi sediaan suspensi.

2. Viskositas

Viskositas pada sediaan tetes telinga menentukan lamanya durasi kontak zat aktif obat dengan saluran dalam telinga.

3. Sifat surfaktan

Penambahan surfaktan pada formulasi sediaan tetes telinga dapat membantu proses penyebaran sediaan obat dan melepaskan kotoran pada telinga.

4. Pengawet

Pada beberapa formulasi tetes telinga perlu ditambahkan zat pengawet. Namun untuk sediaan yang telah menggunakan zat pembawa berupa gliserin dan propilen glikol tidak perlu ditambahkan zat pengawet.

5. Sterilisasi

Pada sediaan tetes telinga tidak perlu dilakukan proses sterilisasi. Hal yang paling utama harus dijamin adalah kebersihannya.

6. Nilai pH

Nilai pH untuk sediaan farmasi yang digunakan pada telinga yaitu antara 5-7,8. Nilai pH dapat mempengaruhi efektivitas obat di telinga. Ketika pH telinga berubah dari asam menjadi alkali, bakteri dan fungi akan mudah tumbuh dan lebih cepat menginfeksi, sehingga penggunaan pH alkali sangat dihindari.

Adapun petunjuk penggunaan obat tetes telinga, sebagai berikut:

- a. Sebelum menggunakan obat tetes telinga usahakan untuk mencuci tangan terlebih dahulu.
- b. Bersihkan telinga bagian luar dengan menggunakan air hangat atau kain lembab dengan hati-hati, kemudian dikeringkan.
- c. Hangatkan obat tetes telinga hingga mendekati suhu tubuh dengan memegang botolnya menggunakan tangan selama

- beberapa menit. Jika tetes telinga merupakan suspensi yang berkabut, kocok botol dengan baik selama 10 detik.
- d. Pastikan kondisi ujung botol atau pipet tetes tidak rusak atau pecah.
 - e. Tarik obat ke dalam pipet tetes.
 - f. Miringkan kepala hingga telinga yang akan diberikan obat menghadap ke atas.
 - g. Pada orang dewasa, tarik daun telinga ke atas dan ke belakang untuk meluruskan saluran telinganya. Pada anak di bawah 3 tahun, tarik daun telinga ke bawah dan ke belakang untuk meluruskan saluran telinganya.
 - h. Hindari menyentuh ujung pipet tetes atau apapun, tetes telinga dan penetesnya harus tetap terjaga bersih.
 - i. Teteskan obat sesuai dengan dosis pemakaian pada lubang telinga.
 - j. Pertahankan posisi kepala 2-3 menit. Lalu tekan secara lembut kulit penutup kecil telinga atau gunakan kapas steril untuk menyumbat lubang telinga agar obat dapat mencapai dasar saluran telinga.
 - k. Tutup kembali wadah botol tetes telinga dengan rapat. Usakan untuk tidak menyeka atau membilas ujung botol tetes.
 - l. Cucilah tangan kembali dengan air dan sabun untuk membersihkan sisa obat yang mungkin menempel pada tangan.

D. BAHASA LATIN

Bahasa latin merupakan salah satu bahasa universal atau internasional yang banyak digunakan dalam ilmu medis, seperti bidang kedokteran dan farmasi. Bahasa latin merupakan kategori bahasa mati yang berarti bahasa ini tidak dapat digunakan dalam percakapan sehari-hari dan tidak dapat dikembangkan menjadi kosakata baru. Khususnya dalam bidang farmasi, penggunaan bahasa latin banyak digunakan di dalam resep dan etiket obat. Penggunaan bahasa latin bertujuan untuk menjaga kerahasiaan resep dan menghindari terjadinya pemaknaan ganda dalam pengertian bahan atau zat yang dituliskan di dalam resep. Adapun istilah bahasa latin yang umum digunakan pada sediaan farmasi yang ditujukan pada penggunaan di daerah mata dan telinga dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Bahasa Latin yang digunakan pada sediaan farmasi mata dan telinga

Singkatan	Bahasa Latin	Makna
ad.aur	<i>Ad aurem</i>	Pada telinga
gtt	<i>Guttae</i>	Tetes
gtt aur	<i>Guttae auriculares</i>	Obat tetes telinga
gtt ophth	<i>Guttae ophthalmicae</i>	Obat tetes mata
narist.	<i>Naristillae</i>	Obat tetes hidung

oculent	<i>Oculenta</i>	Salep mata
o.d	<i>Occulus dexter</i>	Mata kanan
o.d.s	<i>Occulus dexter et sinister</i>	Mata kanan dan kiri
o.s	<i>Occulus sisister</i>	Mata kiri
o.u	<i>Occulus uterque</i>	Kedua mata
oc	<i>Occulus</i>	Mata
u.e	<i>Usus externus</i>	Pemakaian luar

BAGIAN 11

PULVIS & PULVERES

A. DEFINISI PULVIS (SERBUK)

Serbuk (Pulvis) merupakan campuran yang kering dari suatu zat kimia atau bahan obat yang dihaluskan, dimaksudkan untuk penggunaan luar dan penggunaan oral (dalam). Pulvis memiliki luas permukaan yang luas sifatnya lebih mudah terdispersi dan juga lebih mudah larut dibandingkan bentuk sediaan lainnya yang dipadatkan. Untuk orang dewasa dan anak-anak yang mengalami kesulitan meminum obat dalam bentuk kapsul dan tablet akan lebih mudah menggunakan obat dalam bentuk serbuk (Pulvis). Serbuk oral untuk pemakaian dalam biasanya diberikan dalam bentuk tidak terbagi (pulvis) dan juga terbagi (pulveres). Serbuk oral tidak terbagi hanya untuk obat yang penggunaannya relatif tidak poten seperti antasida, makanan diet, laksansia, dan sebagian jenis obat analgetik, pasien bisa menakar dengan sendok tertentu dan juga penakar lain secara aman. Serbuk pulvis lainnya adalah serbuk tabur.

Derajat halus dari suatu serbuk dapat ditetapkan dengan satu nomor dan dua nomor. Bila derajat halus serbuk ditetapkan satu nomor, artinya bahwa semua serbuk dapat melalui pengayak dengan nomor tertentu. Apabila ditetapkan dengan dua nomor, diartikan bahwa sejumlah 40% serbuk melalui pengayak dengan nomor tertinggi dan semua serbuk bisa melewati pengayak dengan nomor terendah.

Yang dimaksud istilah berikut ini adalah :

1. Serbuk sangat halus, yaitu serbuk (120) : 200/300
2. Serbuk halus, yaitu serbuk (65)=120
3. Serbuk agak halus yaitu serbuk (44/85)
4. Serbuk agak kasar yaitu serbuk (22/60)
5. Serbuk kasar, yaitu serbuk (10/40)
6. Serbuk sangat kasar, yaitu serbuk (5/8)

B. KELEBIHAN DAN KELEMAHAN SEDIAAN SERBUK

Kelebihan suatu sediaan bentuk serbuk diantaranya sebagai berikut :

- Serbuk akan lebih mudah terdispersi dan lebih larut dari sediaan padat.
- Stabilitas sediaan lebih baik jika dibandingkan dengan sediaan cair
- Bagi anak-anak dan orang tua yang mengalami kesulitan menelan tablet dan kapsul akan lebih mudah menggunakan sediaan serbuk
- Lebih leluasa dalam menentukan dosis yang disesuaikan dengan kondisi pasien
- Penyerapan lebih cepat dibandingkan sediaan padat.
- Obat dengan volumenya yang terlalu besar untuk dibuat tablet dan juga kapsul dapat dipilih dengan bentuk serbuk,

Kelemahan bentuk sediaan serbuk diantaranya adalah sebagai berikut:

- Stabilitas sediaan tidak lebih baik dari sediaan padat

- Tidak dapat menutupi rasa tidak enak di lidah misalnya pahit dan lengket, tetapi bisa diatasi dengan menambahkan *corrigens saporis*.
- Penyimpanannya menjadi lebih lembab.
- Peracikannya relatif lama

Jenis-jenis Serbuk :

1. Serbuk terbagi (Pulveres)

Pulveres merupakan serbuk yang dapat dibagi dalam jumlah dengan berat yang memang hampir sama, dibungkus dengan menggunakan kertas perkamen dan bahan pengemas lainnya yang sesuai.

Biasanya penulisan resep pada serbuk bagi ini terdiri dari dua cara yaitu:

- Ditimbang dengan sejumlah obat untuk seluruh serbuk kemudian dibagi menjadi beberapa bungkus, misalnya :

R/ Paracetamol 10

m.f. pulv No XX

Pada cara ini ditimbang 10 gram paracetamol kemudian masukkan mortir dan digerus, setelah itu dibagi menjadi 20 bungkus

- Disiapkan dulu jumlah untuk setiap bungkus serbuknya dan dikalikan sesuai dengan yang dikehendaki kemudian baru membuat beberapa bungkus, contohnya :

R/ Paracetamol 0,5

m.f pulv dtd No XX

Cara ini yaitu dengan ditimbang sebanyak 20x0,5 gram kemudian digerus baru dibagi sebanyak 20 bungkus.

Supaya terbagi dengan tepat, maka campuran serbuk biasanya ditambahkan zat yang sifatnya netral seperti *Saccharum lactis*, *Saccharum album* hingga bobot serbuk tiap bungkusnya 500mg. *Saccharum album* juga memiliki rasa manis yang berfungsi memberi rasa, tetapi dapat mengakibatkan serbuk menjadi lebih mudah lembek dan tidak sesuai pada penderita diabetes. Serbuk ini memang dibagi tanpa penimbangan, supaya pembagian tetap sama, jika lebih dari 20 bungkus maka serbuk harus dibagi dua lebih dahulu dan dengan ditimbang sama banyak secara seksama kemudian dilanjutkan untuk dibagi.

Perhitungan Dosis Obat Pada Anak dan Balita

a. Rumus Young

Perhitungan dengan rumus ini, umumnya digunakan untuk anak usia 8 tahun dan balita 1-5 tahun. Adapun rumusnya adalah :

$$Dosis\ anak = \frac{n+12}{n} \times Dosis\ dewasa\ (mg)$$

Keterangan :

n = usia anak dalam tahun

12 = Ketetapan Young

b. Rumus Dilling

Perhitungan dosis obat pada rumus ini biasanya digunakan pada anak usia 8 tahun ke atas, yaitu :

$$Dosis\ anak = \frac{n}{20} \times Dosis\ dewasa$$

Keterangan :

n = usia anak dalam tahun

20= Ketetapan Dilling

c. Rumus Fried

Perhitungan dosis obat menggunakan rumus ini, biasanya digunakan untuk bayi yang kurang dari 1 tahun, yaitu :

$$Dosis\ anak = \frac{n}{150} \times Dosis\ dewasa$$

Keterangan :

n = usia anak dalam bulan

20= Ketetapan Dilling

d. Rumus Perhitungan Dengan Berat Badan

Perhitungan dengan cara ini lebih mudah dilakukan baik pada anak, balita dan bayi karena tidak diperlukan perhitungan yang rumit, yaitu :

$$Dosis\ anak = Dosis\ obat \times Berat\ badan$$

Misalnya: Seorang balita usia 4 tahun dengan berat badan 15kg mendapatkan obat paretamol yaitu 10mg/kgBB. Berapakah dosis yang seharusnya dikonsumsi untuk menurunkan demam ?

$$Dosis\ anak = 10mgKgBB \times 15kg = 150mg$$

Maka dosis obatnya adalah 150mg untuk setiap konsumsi.

e. Serbuk tidak terbagi (Pulvis)

Sediaan serbuk (pulvis) terdiri dari pulvis adspersorius, pulvisdentrificus, pulvis sternutatorius dan pulvis effervescent.

C. SYARAT-SYARAT SERBUK

Persyaratan Serbuk adalah Persyaratan serbuk yang baik bila tidak dinyatakan lain serbuk harus homogen, kering dan memenuhi ketentuan derajat halus tertentu.

1. Syarat Serbuk Bagi (Pulveres)

Memenuhi keseragaman bobot : Timbang isi dari 20 bungkus satu persatu, campurkan isi ke 20 bungkus tersebut dan ditimbang sekaligus, dihitung bobot isi rata-rata. Penyimpangan penimbangan satu persatu terhadap bobot rata-rata adalah tidak lebih dari 15% tiap 2 bungkus dan tidak lebih dari 10% tiap 18 bungkus

2. Syarat Serbuk Oral Tidak Terbagi (Pulvis)

Serbuk ini biasanya digunakan untuk jenis obat yang relatif tidak poten, misalnya makanan diet, laksan, antasida dan beberapa obat analgesik tertentu sehingga pasien dapat menggunakan sendok tertentu dan juga penakar yang lain

3. Syarat serbuk tabur

Prinsipnya serbuk tabur harus dapat melalui ayakan dengan derajat halus 100 mesh, tujuannya supaya tidak mengakibatkan iritasi dibagian kulit yang peka

D. DERAJAT KEHALUSAN SERBUK DAN PENGAYAK

Derajat kehalusan serbuk merupakan ukuran kasar atau halusnya suatu serbuk. Hal tersebut dapat ditentukan dengan menggunakan alat yaitu saringan atau pengayak. Pengayak terdiri dari serangkaian saringan dengan ukuran variasi tertentu dan lubang-lubang, dimulai dari yang terbesar hingga kemudian ke yang terkecil. Serbuk yang akan diuji ditaburkan diatas pengayak terbesar kemudian ditepuk-tepuk untuk memisahkan partikel-partikel yang berukuran besar. Proses ini dilakukan secara berurutan dengan pengayak yang lebih kecil yang pada akhirnya hanya partikel-partikel serbuk tersisa yang mampu melalui saringan terkecil. Derajat kehalusan serbuk ditetapkan dalam persentase berat partikel yang mampu melalui saringan dari yang terbesar ke yang terkecil.

Menurut *Materia Medika Indonesia*

Derajat halus serbuk dapat ditetapkan dengan nomor pengayak. Apabila derajat halus suatu serbuk ditetapkan dengan satu nomor, tujuannya supaya semua serbuk dapat melalui pengayak dengan nomor itu. Tetapi bila derajat halus serbuk ditetapkan dengan dua nomor, berarti bahwa tidak lebih dari 40% melalui pengayak dengan nomor tertinggi, dan semua serbuk dapat melalui pengayak dengan nomor terendah.

Dalam penetapan derajat halus, baik serbuk *simplesia hewani* dan *nabati*, tidak ada bagian dari suatu obat yang dibuang selama proses penggilingan dan pengayakan, kecuali telah ditetapkan lain dalam

suatu monografi. Pada penetapan keseragaman derajat halus suatu bahan kimia dan serbuk obat, caranya adalah dengan memakai pengayak baku yang telah memenuhi persyaratan, menghindari proses penggoyangan terlalu lama yang dapat menimbulkan kenaikan derajat halus serbuk selama proses tersebut. Pada serbuk yang sangat kasar, setengah kasar dan kasar, masukkan 25-100g serbuk uji di pengayak baku yang sesuai dengan panci penampung dan juga penutup yang sesuai. Goyangkan pengayak dengan putaran searah horizontal dan ketukkan dengan keras secara vertikal selama praktis sempurna kurang lebih 20 menit. Timbang dengan seksama jumlah yang masih tertinggal di pengayak dan pada panci penampung.

Jika serbuk sangat halus atau halus dilakukan cara yang mirip seperti serbuk kasar, kecuali contoh tidak lebih dari 25g dan pengayak yang digunakan digoyangkan selama 30 menit atau sampai praktis sempurna dalam pengayakan.

Apabila serbuk halus atau sangat halus, dan serbuk berminyak atau serbuk lain yang menggumpal dan dapat menyumbat lubang, sikat pengayak secara berkala dan hati-hati selama penetapan. Gumpalan yang ada pada saat pengayakan dihancurkan. Derajat halus serbuk bahan kimia dan serbuk obat dapat ditetapkan dengan cara yaitu melewatkan pada pengayak yang dapat digoyang secara mekanik dan memberikan gerakan berputar dan ketukan dengan gerakan mekanik yang seragam dengan mengikuti petunjuk dari pabrik pembuat pengayaknya. Pengayak dinyatakan dalam uraian yang

dikaitkan dengan nomor pengayak baku, yang disebutkan seperti yang tertera pada tabel berikut ini:

Klasifikasi Serbuk	Simplisia Nabati dan Hewani			Bahan Kimia		
	Nomor serbuk (1)	Batas derajat halus (2)		Nomor serbuk (1)	Batas derajat halus (2)	
		%	No Pengayak		%	No Pengayak
Halus	60	40	100	80	60	120
Sangat halus	80	100	80	120	80	120
Kasar	20	40	60	20	40	60
Setengah kasar	40	40	80	40	40	60
Sangat kasar	8	20	60			

Keterangan :

1. Semua partikel serbuk dapat melewati pengayak dengan nomor angka tertentu
2. Batas jumlah persentase yang melalui pengayak dengan ukuran yang sudah ditentukan

Dalam pertimbangan praktis, bahwa pengayak ditujukan untuk pengukuran derajat halus serbuk yang sebagian besar untuk

kepentingan farmasi meskipun pemakaiannya tidak hanya untuk mengukur rentang ukuran partikel tetapi untuk meningkatkan absorpsi obat di saluran cerna.

Derajat Kehalusan serbuk ditetapkan dengan nomor pengayak. Artinya bila derajat kehalusan serbuk ditetapkan dengan 1 nomor, artinya bahwa semua serbuk bisa melalui pengayak dengan nomor itu. Apabila ditetapkan dengan 2 nomor, artinya bahwa serbuk tidak lebih dari 40% melalui pengayak nomor tertinggi dan semua serbuk bisa melewati pengayak dengan nomor terendah. Sebagai contoh serbuk 22/60, artinya bahwa serbuk tidak lebih dari 40% melalui pengayak nomor 60 dan bisa melewati pengayak nomor 22 seluruhnya.

Pengayak untuk pengujian yaitu anyaman kawat, kecuali untuk ukuran nomor 230, 270, 325 dan 400 terbuat dari baja tahan karat, kuningan, perunggu atau kawat lain yang sesuai dan tidak disepuh atau dilapisi. Dalam penetapan derajat halus serbuk simplisia hewani dan simplisia nabati tidak ada bagian obat yang dibuang selama proses penggilingan dan juga pengayakan, kecuali dinyatakan lain pada tiap-tiap monografi. Tabel berikut menetapkan ukuran rata-rata tiap lubang pengayak baku anyaman kawat:

Penandaan Pengayak	
Nomor nominal	Ukuran lubang pengayak
2	9,5 mm
3,5	5,6 mm
4	4,75 mm
8	2,36 mm
10	2,00 mm
14	1,40 mm
16	1,18 mm
18	1,00 mm
20	850 μm
25	710 μm
45	355 μm
50	300 μm
60	250 μm
70	212 μm
80	180 μm
100	150 μm
120	125 μm

200	75 μm
230	63 μm
270	53 μm
325	45 μm
400	38 μm

E. PENGGOLONGAN SERBUK

1. Pulvis Adspersorius (Serbuk Ringan)

Pulvis adspersorius yaitu serbuk bebas dari butiran kasar, ringan dan ditujukan untuk pemakaian obat luar. Biasanya dikemas dalam kemasan yang bagian atasnya berlubang halus agar penggunaannya mudah pada kulit

2. Pulvis Dentifricius (Serbuk Gigi)

Pulvis dentifricius atau serbuk ringan dengan ditambahkan pewarna yang dilarutkan terlebih dahulu dalam etanol 90% dan khloroform misalnya carmin

3. Pulvis Sternutatorius (Serbuk Bersin)

Pulvis sternutatorius yaitu serbuk bersin yang pemakaiannya dihisap dengan hidung, sehingga serbuknya harus tetap halus sekali.

4. Pulvis Effervescent (Serbuk Biasa)

Pulvis effervescent adalah serbuk biasa yang sebelum ditelan dilarutkan dulu dalam air hangat atau air dingin, dari proses pelarutan tersebut akan menghasilkan gas karbondioksida, lalu akan membentuk larutan yang biasanya jernih. Serbuk ini merupakan campuran antara senyawa asam (asam tartrat atau asam sitrat) dengan suatu senyawa basa yakni natrium karbonat atau natrium bikarbonat.

Interaksi basa dan asam dalam air tersebut akan mengakibatkan suatu reaksi yang menimbulkan gas karbondioksida. Jika dalam campuran itu ditambahkan zat berkhasiat maka akan segera dibebaskan dan memberikan efek farmakologi dengan cepat. Pada proses pembuatan basa dan asam tersebut harus dikeringkan secara terpisah.

F. CARA MENCAMPUR SERBUK

Pada proses pencampuran serbuk hendaknya dilakukan secara hati-hati, dijaga supaya tidak ada yang menempel di dinding mortir, utamanya pada serbuk yang berkhasiat keras dan dalam jumlah yang kecil. Hal-hal yang harus diperhatikan dalam proses ini adalah sebagai berikut :

1. Obat dengan khasiat keras dan dengan jumlah sedikit, dapat dicampur dengan zat penambah (konstituen) dalam mortir.

2. Obat yang bentuknya bongkahan yang besar atau berbentuk Kristal sebaiknya digerus terlebih dahulu.
3. Obat yang jumlahnya sedikit dan volumenya yang kecil agar dimasukkan lebih dulu
4. Obat dengan warna berlainan diaduk bersamaan supaya terlihat bahwa serbuk sudah mulai homogeny

G. CARA PENGEMASAN SERBUK

Secara umum cara pengemasan serbuk ada dua, yaitu untuk kemasan serbuk terbagi (*Pulveres*) dan kemasan serbuk tidak terbagi (*Pulvis*). Serbuk untuk pemakaian oral bisa diberikan dalam bentuk *pulvis* dan juga *pulveres*.

1. Kemasan serbuk terbagi (*Pulveres*)

Biasanya menggunakan kertas perkamen, bisa juga dengan kertas selofan atau sampul polietilena yang dapat melindungi serbuk dari pengaruh lain. *Pulveres* dapat dibagi langsung tanpa perlu penimbangan sebelum dibungkus, tiap bungkus berisi serbuk yang kurang lebih sama jumlahnya.

2. Kemasan Serbuk tidak terbagi (*Pulvis*)

Penggunaan biasanya untuk pemakain luar, serbuk *Pulvis* dikemas dengan wadah kaleng berlubang-lubang atau sejenis ayakan untuk memudahkan, misalnya pada bedak tabur. Disimpan dalam wadah botol bermulut lebar agar mudah keluar dengan cepat misalnya pada serbuk antasida dan obat laksan. Kemasan dari gelas jika serbuk bersifat mudah menguap dan

higroskopis. Jika serbuk yang sifatnya sensitif terhadap cahaya dapat menggunakan wadah gelas berwarna hijau.

BAGIAN 12

PENGANTAR KAPSUL

(CAPSULA)

A. PENDAHULUAN

Kapsul merupakan salah satu sediaan farmasi dalam bentuk padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat didalam cangkang yang terbuat dari gelatin. Penggunaan kapsul sudah digunakan sejak lama dimana kapsul mengalami perkembangan dibidang teknologi seperti *swelling*, *cracking* hingga mekanisme pelepasan bahan aktifnya. Kapsul berada pada urutan pertama dalam perkembangannya, hal ini karena produksinya dinilai sederhana jika dibandingkan dengan sediaan oral yang lain. *Bioavailibilitas* dari kapsul juga tinggi dan mirip seperti *immediate-release* tablet (tablet lepas segera). Bentuk sediaan kapsul memerlukan cangkang yang biasanya terbuat dari gelatin sapi ataupun babi. Cangkang kapsul ini memiliki kelebihan yaitu dapat terlarut dengan cepat setelah adanya kontak dengan cairan gastrointestinal (GI), hal inilah yang menyebabkan terjadinya pelepasan bahan aktif obat dari kapsul tersebut.

Gelatin yang merupakan bahan dasar dalam pembuatan cangkang kapsul terbuat dari gelatin yang merupakan hasil hidrolisis kolagen. Cangkang kapsul gelatin banyak digunakan dipasaran, karena dalam pembuatannya murah dan mudah di produksi. Namun, cangkang

kapsul juga memiliki kekurangan seperti tidak stabil pada lingkungan berair sehingga akan terjadi *swelling* dan *crackings* serta menyebabkan terjadinya efek efikasi obat. Cangkang kapsul gelatin juga memiliki modifikasi dengan penambahan *crosslinker* yang berfungsi untuk meningkatkan ketahanan mekanik dari kapsul tersebut. Metode *crosslinker* juga dapat membantu mengurangi kelarutan membran dalam air.

B. JENIS – JENIS KAPSUL

Kapsul terbagi menjadi dua jenis, yaitu:

1. Kapsul Keras

Kapsul ini terbuat dari cangkang kapsul gelatin keras. Kapsul dari gelatin memiliki sifat kekuatan gel relatif tinggi dibandingkan dengan kapsul gelatin cangkang lunak. Cangkang kapsul keras terbagi menjadi beberapa bagian yaitu badan cangkang kapsul dan penutup cangkang (lebih pendek dari badan cangkang kapsul).



Gambar 12.1: Contoh Kapsul Keras

2. Kapsul Lunak

Kapsul lunak terbuat dari gelatin lunak (*softgel* atau elastis) yang terdiri dari satu bagian badan cangkang lunak tertutup rapat. Kapsul dengan gelatin lunak dibuat dengan menambahkan *plasticizer*, yaitu terdiri dari gliserin atau *polyhydric alkohol* (sorbitol) hingga gelatin. *Plasticizer* berfungsi meningkatkan elastisitas dan ketahanan gelatin. Bentuk kapsul lunak yang terdapat dipasaran seperti bentuk bulat, lonjong, elips dan bentuk khusus (ada dan tanpa adanya *twist off*). Kapsul gelatin ini sangat penting untuk bahan obat yang memiliki sifat mudah menguap atau bahan obat yang rentan terhadap udara (*higroskopis*).



Gambar 12.2: Contoh Kapsul Lunak

Dibawah ini, perbedaan kapsul keras dan kapsul lunak (Tabel 1.)

Tabel 1. Perbedaan kapsul keras dan kapsul lunak (Syamsuni, 2006)

Kapsul Keras	Kapsul Lunak
Terdiri atas tubuh dan tutup	Satu kesatuan
Tersedia dalam bentuk kosong	Selalu sudah terisi
Isi biasanya padat, dapat juga cair	Isi biasanya cair, dapat juga padat
Cara pakai oral	Bisa oral, vaginal, rectal dan topical
Bentuk hanya satu macam	Bentuknya bermacam - macam

C. UKURAN KAPSUL

Kapsul gelatin dibuat dengan berbagai macam ukuran (panjang dan diameter) untuk menyesuaikan isi dari bahan obat yang akan dimasukkan kedalam cangkang kapsul. Ukuran kapsul paling kecil adalah no. 5 dan ukuran paling besar dengan no. 000, kecuali cangkang kapsul untuk hewan. Untuk ukuran yang paling besar dapat diberikan pada manusia adalah ukuran 00. Kapsul gelatin keras dapat dipakai untuk menampung massa bahan obat (bahan aktif dan tambahan) sekitar 65 mg – 1 gram. Bahan tambahan yang cocok diperlukan untuk menambah volume kapsul, biasanya digunakan laktosa. Volume dan ukuran kapsul dapat dilihat pada Tabel 2 dan bobot serta ukuran kapsul dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Volume dan Ukuran Kapsul (Syamsuni, 2006)

Tujuan Pemakaian	Nomor Ukuran	Volume (milliliter)
Manusia	000	1,7
	00	1,2
	00	0,85
	1	0,62
	2	0,52
	3	0,36
	4	0,27
	5	0,19
Hewan	10	30
	11	15
	12	7,5

Tabel 3. Bobot dan Ukuran Kapsul (Syamsuni, 2006)

Nomor Ukuran	Asetosal (gram)	Na-bikarbonat (gram)	Nitras bismuth basa (gram)
000	1	1,4	1,7
00	0,6	0,9	1,2
0	0,5	0,7	0,9
1	0,3	0,5	0,6
2	0,25	0,4	0,5
3	0,2	0,3	0,4
4	0,15	0,25	0,25
5	0,1	0,12	0,12

Keterangan:

- a. Kapsul ukuran 000 merupakan kapsul dengan ukuran terbesar. Ukuran ini memiliki kapasitas isi yang sangat besar dan biasanya

digunakan untuk formulasi dosis yang tinggi atau obat-obatan dengan volume besar.

- b. Kapsul Ukuran 00 merupakan kapsul dengan kategori ukuran besar, tetapi lebih kecil dari pada kapsul ukuran 000. Kapsul ukuran 00 umum digunakan untuk formulasi dosis yang cukup besar dan cocok untuk obat dengan volume sedang hingga besar.
- c. Kapsul ukuran 0 merupakan kapsul dengan ukuran besar yang masih dapat menampung jumlah isi yang signifikan. Kapsul ukuran 0 umum digunakan untuk formulasi dosis sedang hingga besar.
- d. Kapsul ukuran 1 merupakan kapsul dengan kategori ukuran sedang dan digunakan untuk kapsul dengan dosis sedang hingga besar.
- e. Kapsul ukuran 2 merupakan kapsul dengan kategori ukuran sedang hingga kecil. Kapsul ukuran 2 biasanya digunakan untuk dosis yang lebih rendah.
- f. Kapsul ukuran 3 merupakan kapsul dengan kategori ukuran kecil dan umumnya digunakan untuk dosis yang kecil.
- g. Kapsul ukuran 4 merupakan kapsul dengan kategori ukuran kapsul terkecil yang digunakan untuk dosis yang sangat kecil.

D. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN KAPSUL

Bentuk sediaan kapsul memiliki beberapa keuntungan, antara lain:

- a. Bentuk kapsul menarik, bervariasi dan praktis
- b. Bentuk sediaan kapsul dapat menutupi obat yang memiliki rasa dan bau tidak enak

- c. Mudah ditelan dan cepat terlarut dalam cairan gastrointestinal (GI) sehingga memiliki kemudahan dalam proses absorpsi
- d. Dokter dapat mengkombinasikan beberapa macam bahan obat dengan dosis yang berbeda-beda sesuai dengan keperluan pasien.
- e. Pengisian kapsul dapat dilakukan dengan cepat.

Selain keuntungan, kapsul juga memiliki beberapa kerugian antara lain:

- a. Cangkang kapsul tidak dapat digunakan untuk zat-zat yang mudah menguap, hal ini dikarenakan pori-pori kapsul tidak tahan penguapan.
- b. Tidak tahan untuk bahan obat yang memiliki sifat higroskopis
- c. Tidak dapat digunakan untuk zat yang mudah bereaksi dengan cangkang kapsul
- d. Tidak dapat diberikan untuk usia balita
- e. Tidak dapat dibagi-bagi

E. KOMPONEN KAPSUL

Pada kapsul terdapat beberapa komponen penting, antara lain:

1. Tubuh (Badan) Kapsul

Tubuh (badan) kapsul ini berfungsi sebagai wadah untuk mengisi dan mengemas bahan obat, baik bahan aktif maupun bahan tambahan. Tubuh (badan) kapsul ini juga melindungi obat dari cahaya, kelembaban dan oksigen yang dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas obat dalam kapsul. Selain itu, tubuh

(badan) kapsul juga memudahkan dalam penggunaan (*secara per ora*) dibandingkan tablet yang memiliki ukuran atau rasa yang tidak disukai oleh pasien. Fungsi lainnya adalah untuk memastikan pengiriman obat yang tepat ke saluran pencernaan sehingga dapat diabsorpsi dengan baik oleh tubuh.

2. Tutup Kapsul

Berfungsi sebagai penutup dan pelindung bagian atas tubuh (badan) kapsul. Tutup kapsul juga membantu menjaga isi kapsul tetap aman dan terlindungi dari kontaminasi serta memungkinkan kapsul untuk ditutup rapat sehingga bahan obat tidak bocor atau terlepas saat disimpan.

F. PROSES PEMBUATAN KAPSUL

Proses pembuatan kapsul dapat dilakukan dengan cara, sebagai berikut:

1. Persiapan isi kapsul

Bahan obat diserbuk, kemudian dicampur dengan bahan tambahan yang diperlukan, atau diubah menjadi bentuk yang cocok untuk dimasukkan kedalam kapsul.

2. Pengisian Kapsul

Proses ini melibatkan pengisian kapsul dengan isi obat, dimana kapsul bisa diisi secara manual atau menggunakan mesin otomatis.

3. Penutupan Kapsul

Setelah pengisian, kedua ujung kapsul (tutup kapsul) ditekan (terkunci) agar tertutup rapat.

G. PENYIMPANAN KAPSUL

Kapsul yang terbuat dari cangkang gelatin keras memiliki kandungan air sekitar 10 – 15%. Penyimpanan akan sangat mempengaruhi mutu fisik dari kapsul, dimana bila disimpan ditempat yang lembab, kapsul akan menjadi lunak serta lengket antara kapsul satu dengan yang lainnya. Sebaliknya, jika kapsul disimpan di lingkungan yang terlalu kering, maka kapsul akan kehilangan kandungan airnya dan menjadikan kapsul rapuh (retak) serta mudah pecah.

Penyimpanan kapsul yang baik, yaitu:

1. Kondisi yang tidak terlalu lembab dan tidak terlalu kering
2. Adanya bahan tambahan lain yang dapat menyerap kelembaban ketika kapsul disimpan, seperti *silica gel*.
3. Kapsul dapat disimpan dalam wadah botol plastik dan kaca serta tertutup rapat.
4. Kapsul juga dapat disimpan pada wadah yang terbuat dari *aluminium foil* dalam *blister* atau bentuk *strip*.

H. MANFAAT PENGGUNAAN KAPSUL DALAM DUNIA FARMASI

Penggunaan kapsul dalam dunia farmasi menawarkan berbagai manfaat yang penting, termasuk kemudahan administrasi bagi pasien, dosis yang akurat, stabilitas obat yang terjaga dan pilihan yang lebih baik bagi pasien. Kapsul merupakan salah satu bentuk sediaan yang sangat efektif dan luas penggunaannya dalam

menyampaikan obat-obatan kepada pasien secara aman dan efisien. Seiring perkembangan teknologi dan inovasi di industri farmasi, kapsul menjadi pilihan yang unggul dalam pengiriman obat yang optimal. Selain beberapa hal diatas, manfaat penggunaan kapsul dalam dunia farmasi antara lain:

- Proteksi dan stabilitas obat

Kapsul berfungsi sebagai pelindung bagi obat didalamnya, dengan menjaga kualitas dan stabilitas zat aktif dari paparan udara, cahaya dan kelembaban. Cangkang yang terbuat dari gelatin membantu melindungi obat dari degradasi dan mempertahankan potensi obat dalam jangka waktu yang lebih lama.

- Pemberian dosis yang tepat

Kapsul memungkinkan penyediaan dosis yang akurat dan konsisten

- Mudah dalam penggunaan

Kapsul memiliki bentuk yang lebih ramping dan halus dibandingkan tablet, sehingga mudah ditelan oleh pasien terutama oleh anak-anak atau orang dewasa yang mengalami kesulitan menelan tablet.

- Tampilan dan identifikasi yang mudah

Kapsul seringkali memiliki warna dan bentuk yang berbeda untuk mengidentifikasi jenis dan dosis obat. Hal ini membantu petugas medis dan pasien untuk mengenali obat dengan lebih mudah dan mengurangi resiko kesalahan dalam pemberian obat.

- Menghindari reaksi alergi atau sensitivitas

Gelatin yang merupakan bahan umum untuk cangkang kapsul, cenderung memiliki efek reaktivitas yang berarti kemungkinan adanya reaksi alergi atau sensitivitas terhadap cangkang relatif rendah.

BAGIAN 13

TABLET

A. PENDAHULUAN

Tablet merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang berbentuk padat kompak, pipih atau sirkular, kedua permukaan rata atau cembung, yang mengandung satu jenis bahan obat atau lebih dengan atau tanpa bahan tambahan (*eksipien*) dan dibuat dengan cara dicetak atau dikempa. Ukuran dan bentuk sediaan tablet saat ini menjadi salah satu aspek yang diperhatikan dalam formulasi sediaan tablet.

Metode pembuatan dan cara pemakaian tablet berbeda-beda, sehingga setiap tablet memiliki berbagai macam ukuran, bentuk, bobot, kekerasan, karakteristik disintegrasi, karakteristik disolusi dan aspek yang lain, bergantung pada tujuan penggunaan dan metode manufaktur.

B. KELEBIHAN DAN KEKURANGAN TABLET

Hampir sebagian besar bentuk sediaan farmasi terdapat dalam bentuk tablet (hampir 60%), sehingga tablet menjadi sediaan yang paling banyak digunakan sebagai terapi secara oral. Hal ini didukung oleh beberapa keunggulan atau kelebihan yang dimiliki oleh tablet :

- a. Tablet dapat diproduksi dalam skala besar dan dengan kecepatan produksi yang sangat tinggi sehingga lebih murah
- b. Bentuk sediaan yang paling ringan dan paling kompak sehingga mudah dibawa, mudah diberikan, dan ekonomis.
- c. Mengandung zat aktif besar tetapi volumenya kecil.
- d. Memiliki ketepatan dosis tiap tablet/tiap unit pemakaian, sehingga memberi kemudahan dalam pemberian dosis yang akurat apabila tablet dipotong menjadi dua bagian atau lebih untuk pemberian pada anak-anak.
- e. Stabilitas kimia, mekanik, dan mikrobiologinya tinggi dibandingkan dengan sediaan lainnya, karena tidak mudah ditumbuhi mikroba sebab sediaan tablet dalam bentuk kering dengan kadar air yang rendah.
- f. Tablet dapat disalut dengan tujuan untuk melindungi zat aktif, menutupi rasa dan bau yang tidak enak.
- g. Sediaan tablet dapat diformulasikan untuk memberi kemungkinan pelepasan zat aktif tertentu, seperti sediaan enterik atau pelepasan diperlambat atau lepas terkendali.
- h. Pengemasan dan pengiriman sediaan tablet paling mudah dan murah.
- i. Produk dengan mudah dapat diidentifikasi, dengan memberi tanda/logo di punch atau dengan printing.
- j. Dapat dengan mudah digunakan sendiri oleh pasien tanpa bantuan tenaga medis.

Selain berbagai keunggulan ataupun keuntungan yang dimiliki, tablet juga memiliki berbagai kelemahan, di antaranya :

- a. Bahan aktif dengan dosis yang besar dan tidak kompresibel sulit dibuat tablet karena tablet yang dihasilkan akan besar sehingga tidak *acceptable*
- b. Terdapat kendala dalam memformulasikan zat aktif yang cair atau higroskopis, disolusi rendah, sulit terbasahi dan tidak larut, sukar untuk diformulasikan karena memerlukan prosedur tertentu dan waktu lama untuk membuat tabletnya
- c. Efek terapi secara umum lebih lambat dibandingkan dengan sediaan lainnya, karena zat aktif tidak langsung diabsorpsi dan harus dilepaskan terlebih dahulu dari bentuk sediaannya.
- d. Absorpsi zat aktif dari tablet tergantung pada faktor fisiologi seperti kecepatan pengosongan lambung dan adanya variasi antar pasien.
- e. Pemberian tablet pada kelompok tertentu seperti anak-anak, orang tua atau pasien lanjut usia, pasien yang menjalani radioterapi, dan tidak sadar, merupakan suatu permasalahan karena kesulitan untuk menelan tablet.
- f. Tablet dengan bentuk dan warna menarik, dengan bau dan rasa yang enak dapat menarik perhatian anak-anak sehingga bila diberikan melebihi dosis akan menyebabkan keracunan ataupun penyakit lainnya.

Suatu tablet harus memenuhi standar kualitas dan persyaratan fisik, meliputi :

- a. Memenuhi persyaratan resmi yang berlaku sesuai Farmakope Indonesia
- b. Ketahanan fisik yang cukup terhadap gangguan mekanis pada waktu proses produksi, pengemasan, dan transport
- c. Bebas dari kerusakan fisik yaitu tidak retak, berkeping dan tidak terkontaminasi dengan zat lain
- d. Mampu melepaskan zat aktif yang sama dari tiap tablet dalam kondisi yang dikehendaki.

Kriteria tersebut meliputi keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan, ketebalan, dan disintegrasi.

C. KOMPONEN TABLET

Komponen yang harus ada pada tablet terdiri dari bahan aktif obat dan bahan tambahan (*eksipien*). Keduanya merupakan zat-zat yang akan membentuk tablet.

1) Bahan Aktif Obat

Bahan Aktif Obat (BAO) merupakan tiap bahan atau campuran bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat, maka akan menjadi zat aktif obat tersebut. Bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Pada proses pemilihan bahan aktif obat, diperlukan berbagai data penunjang yang diperoleh dari kajian preformulasi, yang meliputi:

- a. Ukuran partikel, berpengaruh terhadap keseragaman pencampuran dan mempengaruhi disolusi.
- b. Kemurnian zat aktif, Sifat fisika dan kimia seperti kelarutan, kestabilan, bentuk garam dan polimorfisme, titik lebur, derajat keasaman serta struktur kimia
- c. Sifat absorbability-nya seperti pKa, koefisien partisi
- d. Farmakokinetika
- e. Ketersediaan hayati, kekompakan dan sifat alir

Dengan demikian, ketika obat dikombinasikan kemungkinan memerlukan teknik khusus untuk mencegah ketidakcampuran sifat kimia dan fisika obat.

Zat aktif dalam tubuh yang diberikan per oral akan memberikan efek lokal atau efek sistemik. Ada 2 kelompok bahan aktif atau zat aktif obat yang diberikan secara oral dalam bentuk tablet, yaitu :

- 1. Zat aktif obat yang tidak larut** : diharapkan bekerja lokal di saluran cerna. Zat aktif yang tidak larut ini biasanya efeknya sangat dipengaruhi oleh fenomena luas permukaan, makin luas permukaan maka makin mudah larut sehingga mudah terdisolusi dan mudah diabsorpsi. Misalnya antasida, norit, dan obat cacing
- 2. Zat aktif obat yang larut** : diharapkan mempunyai efek sistemik, dimana zat aktif terdisolusi dalam saluran cerna yang dilanjutkan dengan absorpsi masuk ke darah dan seluruh

tubuh. Zat aktif yang ditujukan untuk pemakaian sistemik harus diketahui benar dimana terabsorpsinya paling baik (optimal). Sehingga desain sediaan yang cepat terdisintegrasi dan melarut mungkin merupakan hal yang kritis tergantung pada lokasi absorpsi dan sifat kelarutan pada atau sebelum lokasi absorpsi.

Jika zat aktif berkhasiat keras yang kelarutannya sangat terbatas tetapi ukuran partikel dan distribusi merata didalam tablet sangat mempengaruhi disolusi dan absorpsi serta homogenitasnya.

2) Bahan Tambahan (Eksipien)

Bahan tambahan (eksipien) berperan penting dalam memformulasikan sediaan tablet. Eksipien dapat membantu meningkatkan stabilitas sediaan dalam proses pembuatan tablet saat dikempa. Manfaat lainnya, eksipien dapat membantu menjaga efektifitas dari bahan aktif selama proses distribusi dan proses penggunaan, serta dapat memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas massa kempa yang tidak memenuhi standar persyaratan yang ditetapkan.

Dasar pemilihan eksipien untuk sediaan tablet adalah kompatibilitas yaitu zat aktif dan zat tambahan harus dapat tercampurkan baik secara fisik dan secara kimia. Oleh karena itu dalam pemilihannya harus mendukung pemenuhan beberapa syarat, seperti : harus dapat melepaskan zat aktif, tidak boleh mempersulit penetapan kadar zat aktif

1. Harus mendukung stabilitas fisik dan kimia zat aktif

2. Harus dapat menghasilkan granul yang mempunyai sifat aliran dan kompresibilitas yang dikehendaki

Terdapat 7 kelompok besar eksipien yang digunakan dalam pembuatan tablet. Eksipien yang mempengaruhi karakteristik tablet adalah pengisi, pengikat, pelubrican, antiadheren dan glidan, sedangkan bahan tambahan yang mempengaruhi biofarmasetika, stabilitas dan keperluan marketing adalah disintegrant, zat warna dan pemanis.

1. Bahan Pengisi (*diluent*)

Bahan pengisi adalah bahan yang ditambahkan untuk memperbesar volume dan massa tablet apabila jumlah bahan aktif sedikit dan tidak mencukupi bobot total tablet. Selain itu, bahan pengisi dapat memberikan sifat tablet yang lebih baik seperti meningkatkan daya kohesi dan memperbaiki aliran. Bahan aktif yang bersifat hidrofobik atau kelarutan rendah dalam air, dapat menggunakan bahan pengisi yang larut dalam air.

Pengisi yang sering digunakan adalah berasal dari bahan organik (Dekstrosa, laktosa, maltosa, sukrosa, starch (pati atau amilum), Avicel atau Mikrokrystalin selulosa (MCC) dan anorganik (Kalsium karbonat, Dikalsium fosfat, Kalsium trifosfat, Magnesium karbonat, Natrium klorida).

2. Bahan Pengikat (*Binder*)

Bahan pengikat merupakan bahan untuk mengikat serbuk menjadi granul pada tablet, yang berperan penting dalam

menentukan kualitas tablet dan tergantung pada jenis, jumlah dan cara pengikat ditambahkan.

Konsentrasi dari bahan pengikat akan berpengaruh terhadap kekerasan dan kerapuhan tablet. Contoh bahan pengikat yaitu akasia, turunan selulosa (hidroksipropilmetilselulosa (HPMC), hidroksipropilselulosa (HPC), mikrokristalin selulosa (MCC)), gelatin, sukrosa, povidon, pasta pati, tragakan, natrium alginate.

3. Bahan Penghancur (*disintegran*)

Disintegran bekerja dalam formulasi tablet untuk membantu pecahnya tablet menjadi granul saat berada dalam saluran cerna. Fungsi disintegran dalam formula tablet sangat berlawanan dengan fungsi bahan pengikat (binder). Makin kuat daya ikat bahan pengikat maka dipilih bahan penghancur dengan daya hancur yang juga semakin besar. Bahan penghancur mendorong terjadinya penetrasi air ke dalam tablet untuk memulai proses disintegrasi.

Berdasarkan waktu penambahan penghancur kedalam proses pembuatan tablet, dibedakan menjadi dua yaitu :

1. Bahan penghancur dapat diberikan sebelum granulasi dan dikenal sebagai penghancur dalam atau intragranular.
2. Selama masa lubrikasi sebelum pengempaan disebut sebagai penghancur luar atau extragranular.

Setiap bahan penghancur memiliki mekanisme aksi yang berbeda-beda. Beberapa mekanisme aksi bahan penghancur:

a) Aksi Kapiler (*capillary action*)

Suatu tablet memiliki pori-pori kapiler yang merupakan hasil dari pengempaan granul. Apabila tablet kontak dengan medium air maka air akan berpenetrasi masuk ke dalam pori-pori tablet, maka tablet akan pecah karena ikatan antar partikel menjadi lemah. Contoh disintegran dengan mekanisme ini adalah amilum, dan avicel (MCC).

b) Pengembangan (*swelling*)

Bahan ini bekerja dengan cara mengembang pada saat menyerap air, sehingga menyebabkan tablet menjadi pecah. Mekanisme aksi terjadi apabila tablet terkena air maka bahan penghancur akan mengembang dan mendesak granul atau partikel penyusun tablet untuk pecah dan hancur. Contoh disintegran dengan mekanisme ini adalah selulosa, crospovidone, clays, dan alginate, natrium *starch glycolate*.

c) Menghasilkan gas (*Produce gas*)

Bahan ini bekerja dengan cara menghasilkan gas pada saat berkontak dengan air, sehingga merusak atau memecah tablet. Bahan ini biasanya digunakan bila diinginkan penghacuran dan kelarutan yang cepat dari tablet. Mekanisme ini terjadi karena dalam formulasinya terdapat kombinasi antara asam sitrat atau asam tartrat dengan basa karbonat ataupun bikarbonat.

Tablet ini biasanya disebut tablet effervescent. Bahan ini sangat peka terhadap perubahan kelembaban. Contoh disintegran dengan mekanisme ini yaitu Natrium bikarbonat.

d) Panas Pembasahan (*heat of wetting*)

Beberapa bahan penghancur penyusun tablet yang memiliki sifat eksotermik akan menghasilkan panas apabila terkena air dan mengakibatkan ekspansi udara terperangkap dalam struktur pori tablet. Hal ini disebabkan karena penekanan udara oleh air dalam kapiler atau pori-pori tablet. Mekanisme tersebut mengakibatkan tablet terdesak oleh udara dan struktur tablet akan pecah sehingga tablet cepat hancur.

4. Lubrikan

Lubrikan merupakan bahan yang digunakan untuk mengurangi gesekan antara granul dan dinding lobang atau dinding die cetakan selama proses pengempaan atau pencetakan dan pengeluaran tablet, sehingga memudahkan proses pentabletan. Penampilan dari tablet penting untuk persyaratan farmakope dan konsumen dengan demikian, lubrikan yang tidak memadai akan menyebabkan tablet akan tertolak dari bets. Ada dua kategori utama dari lubrikan:

(1) Tidak larut air : Lubrikan tidak larut air ditambahkan pada tahapan pencampuran akhir sebelum pencetakan tablet.

Contoh lubrikan ini : asam stearat, magnesium stearate, talk, glyceryl behenate, dan glyceryl palmitostearate.

(2) Larut air : Penggunaan lubrikan larut air dapat mengatasi masalah pada waktu hancur dan disolusi tablet yang kemungkinan diakibatkan oleh pengaruh yang tidak baik dari lubrikan tidak larut air. Namun lubrikan yang sering digunakan adalah yang tidak larut air, hal ini karena lubrikan ini efektif pada konsentrasi yang rendah. Sedangkan lubrikan larut air hanya digunakan pada saat akan membuat tablet yang larut air dengan sempurna sebelum diminum, contohnya tablet effervescent. Contoh lubrikan larut air adalah Polietilen glikol (PEG) khususnya PEG 4000, 6000 dan 8000, garam lauril sulfat, asam borat, natrium benzoate, natrium klorida dan sebagainya.

5. Glidan

Glidan berfungsi untuk meningkatkan sifat alir dengan mengurangi gesekan dari serbuk dalam penampungan serbuk/granul pada mesin cetak (hopper) menuju lobang pencetakan (die) pada proses pencetakan tablet. Contoh dari glidan yaitu talkum, pati jagung, Cab-O-sil (Colloidal silicon dioxide), syloid dan aerosol.

6. Anti Adherent

Anti adherent merupakan bahan yang mencegah pelekatan pada punch dan dinding die. Contohnya talk, magnesium stearat, dan pati jagung merupakan bahan antiadherent yang terbaik.

7. Eksepien lain yang digunakan pada formulasi tablet

Bahan Pemanis dan Pengaroma

Pengaroma atau pemanis umumnya digunakan untuk memperbaiki rasa dari tablet dan sangat penting jika tablet konvensional mengandung obat dengan rasa pahit atau, yang lebih penting, jika tablet itu adalah tablet kunyah. Pengaroma biasanya diperoleh dari bahan alam ataupun secara sintetik. Pemanis ditambahkan utamanya pada tablet kunyah contohnya manitol, laktosa, sukrosa, dan dekstrosa tetapi kurang menutupi rasa, sehingga biasanya ditambahkan lagi dengan sacharin dan aspartame.

Adsorben

Penyerap atau adsorbent seperti silicon dioksida (Syloid, Cab-O-Sil, Aerosil) dapat menahan sejumlah cairan tanpa menyebabkan basah. Bahan lain yang potensial sebagai adsorben yaitu bentonit, kaolin, magnesium silikat, tricalcium fosfat, magnesium karbonat, dan magnesium oksida. Bahan cair yang akan ditambahkan dalam formula tablet terlebih dahulu dicampurkan dengan adsorben.

Pewarna

Pewarna ditambahkan untuk nilai estetika sehingga menarik perhatian pasien. Pewarna yang digunakan haruslah yang disetujui oleh atau terdapat pada daftar FD&C.

D. METODE PEMBUATAN TABLET

Pada proses pembuatan tablet dapat dilakukan dengan metode granulasi (metode granulasi basah, granulasi kering) atau kempa langsung.

a) **Metode Granulasi** : merupakan proses yang kompleks diawali dengan pembentukan granul dari campuran serbuk, berikut granul yang dihasilkan dicetak menjadi tablet.

Metode ini dibagi 2 berdasarkan kestabilan zat aktifnya terhadap air dan pemanasan. **Granulasi basah** cocok untuk zat aktif yang tahan terhadap air dan pemanasan. Sedangkan **Granulasi kering**, dilakukan pada zat aktif yang rusak oleh air dan atau pemanasan.

b) **Metode Kempa langsung dan Cetak Langsung** : Metode kempa dilakukan dengan cara mengempa bahan-bahan yang akan diformulasikan, mengandung bahan obat, dan pengisi atau bahan tambahan lain yang membantu dalam pembuatan dan sifat dari bahan obat. Tablet yang dibuat dengan metode kempa dilakukan dengan menggunakan mesin yang mampu menekan bahan bentuk serbuk atau granul dengan menggunakan berbagai bentuk dan ukuran dari punch dan die. Sedangkan tablet cetak dibuat dengan tangan atau alat mesin tangan dengan cara menekan bahan tablet kedalam cetakan, kemudian bahan tablet yang telah terbentuk dikeluarkan dari cetakan dan dikeringkan.

E. MASALAH YANG TIMBUL DALAM PEMBUATAN TABLET

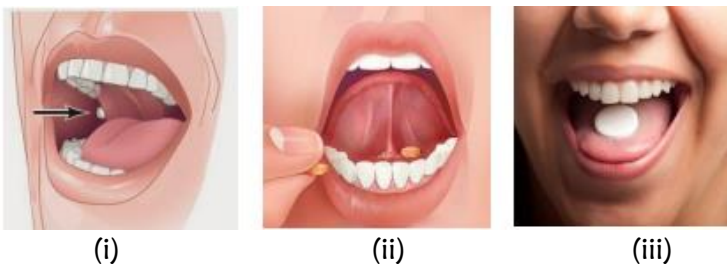
Pada proses pembuatan tablet terjadi bermacam-macam permasalahan, baik permasalahan pada formulasi, peralatan pencetak atau kombinasi keduanya. Beberapa masalah yang timbul adalah:

- a) **Binding**, adalah terikat pada die atau sulit dikeluarkan hal ini biasanya terjadi karena kurangnya lubrikan.
- b) **Sticking**, adalah pelekatan biasanya terjadi karena lubrikasi yang tidak tepat sehingga terjadi pelekatan dengan tablet dengan punch. Hal ini menyebabkan permukaan tablet menjadi tidak mengkilap dan berlubang-lubang. **Picking**, adalah bagian dari sticking dalam jumlah yang lebih kecil. **Filming**, adalah pengelupasan yang disebabkan karena kelembaban yang berlebih pada saat granulasi, temperatur yang tinggi.
- c) **Capping**, adalah istilah yang digunakan untuk menguraikan sebagian atau secara lengkap pemisahan bagian atas atau bawah dari mahkota tablet dari bagian utamanya. Sedangkan **Laminating**, adalah pemisahan tablet mejadi dua atau lebih lapisan.
- d) **Chipping**, adalah tablet menjadi pecah sebagian, biasanya disekitar pinggiran. Hal ini disebabkan karena alat yang rusak. Sedangkan **Cracking** adalah retak ditengah-tengah dari tablet.
- e) **Mottling**, adalah keadaan dimana distribusi warna tablet tidak merata, dengan terdapatnya bagian-bagian terang dan gelap pada permukaan.

F. KLASIFIKASI TABLET BERDASARKAN RUTE PEMBERIAN

Tablet umumnya didesain dengan bobot 50 mg hingga 750 mg. Tablet oral biasanya berukuran 3/16 - 1/2 inc dengan berat tablet berkisar antara 120 - 700 mg \geq 800 mg dan berdiameternya 1/4 – 7/6 inci. Dosis obat yang sangat besar dapat diformulasi menjadi dua unit tablet. *United States Food and Drug Agencies* (US FDA) merekomendasikan bahwa ukuran tablet tidak boleh melebihi 22 mm. Berdasarkan rute pemberian tablet dapat diklasifikasikan menjadi:

- 1) **Tablet oral untuk dimakan atau Rute per oral**, diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, yaitu tablet kompresi konvensional, tablet kompresi berlapis, tablet salut enterik, tablet salut film, tablet salut gula, tablet dengan aksi berulang (*sustained release*), tablet dengan aksi yang diperlama (*prolonged release*), tablet kunyah (chewble tablets), dan tablet effervescent.
- 2) **Tablet yang digunakan dalam rongga mulut** : terdiri dari tablet bukal, tablet sublingual, tablet orodispersibel, troches atau lozenges dan dental cones.



Gambar 13.1. Lokasi penggunaan sediaan: (i) Tablet bukal;
(ii). Tablet sublingual; (iii) Tablet orodispersibel

3) **Tablet yang diberikan dengan rute lain** : terdiri dari tablet implantasi dan tablet vaginal

G. EVALUASI TABLET

Evaluasi atau pemeriksaan kualitas tablet dilakukan untuk mengetahui mutu fisik dari tablet yang dihasilkan, yang meliputi: Uji keseragaman ukuran, uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, uji waktu hancur dan uji disolusi.

BAGIAN 14

PILL

A. PENDAHULUAN

1. Definisi

Pil atau *Pillulae* adalah salah satu sediaan farmasi yang memiliki bentuk seperti bola kecil. Sediaan farmasi yang berbentuk bola tersebut memiliki beragam bobot, dimana setiap perbedaan bobot tersebut pil memiliki nama yang berbeda-beda. Menurut Farmakope Indonesia Edisi III, pil merupakan suatu sediaan yang mempunyai massa bulat yang mengandung satu atau lebih bahan obat yang ditujukan untuk pengobatan oral (pengobatan dalam) yang memiliki bobot 50-300 mg.

2. Perkembangan Pil

Sebelum kapsul dan tablet, pil menjadi sediaan pilihan untuk pengobatan. Pil merupakan sediaan pilihan untuk obat-obat tradisional. Masyarakat pada zaman dahulu memilih sediaan pil dibandingkan sediaan serbuk atau cairan untuk pengobatan tradisional, karena obat tradisional/jamu yang dibuat dalam bentuk pil dapat menutupi rasa pahit pada obat, dan sediaan pil juga mudah untuk ditelan.

Teknologi farmasi yang semakin berkembang dan semakin canggih menjadikan dunia farmasi menghasilkan sediaan-sediaan farmasi yang semakin beragam, ini menjadi salah satu alasan

kenapa saat ini pil sudah jarang menjadi pilihan pengobatan. Padahal secara fungsi pengobatan pil memiliki beberapa keuntungan dalam pembuatannya. Pil merupakan sediaan farmasi yang mudah dalam proses pembuatannya dan dosis obat dapat ditentukan bersamaan pembuatan massa pil. Pil merupakan sediaan farmasi yang banyak menjadi pilihan untuk obat-obat tradisional atau jamu, hal ini karena pembuatan pil yang sederhana dengan basis pil yang terdiri dari bahan-bahan yang sederhana.

Sediaan pil yang mempunyai fungsi dapat menutupi rasa pahit pada obat dikembangkan menjadi sediaan farmasi lainnya seperti tablet, dan kapsul. Hal ini menyebabkan pil menjadi sediaan farmasi yang sudah jarang ditemui.

3. Keuntungan dan Kekurangan Sediaan Pil

Setiap sediaan farmasi yang dibuat memiliki kekurangan dan kelebihan masing-masing, begitu juga dengan sediaan farmasi pil. Pil dipilih karena memiliki beberapa keuntungan seperti:

- a. Mudah ditelan dan mudah digunakan
- b. Dapat menutupi rasa yang tidak nyaman seperti rasa pahit
- c. Lebih stabil jika dibandingkan dengan sediaan serbuk atau larutan
- d. Baik untuk sediaan yang penyerapan yang diinginkan lambat

Namun, selain kelebihan yang dimiliki pil juga memiliki kekurangan. Adapun kekurangan sediaan pil adalah tidak tepat digunakan jika efek terapi yang diinginkan cepat dan beberapa

obat yang dibuat dalam bentuk pil dapat mengiritasi lambung ketika mengandung larutan pekat.

B. JENIS-JENIS PIL

Menurut Farmakope Indonesia ada 4 jenis pil berdasarkan perbedaan bobotnya, antara lain adalah:

1. Bolus

Bolus atau Boli merupakan pil memiliki bobot lebih dari 300 mg. Sediaan obat yang dibuat dengan bobot lebih dari 300 mg biasanya pil yang ditujukan untuk pengobatan hewan.

2. Pil

Pil merupakan obat berbentuk bulat yang memiliki bobot normal yang dibuat dengan tujuan pengobatan oral untuk manusia. Bobot ideal untuk obat yang dibuat dalam bentuk pil adalah 50-300 mg.

3. Granula

Menurut Farmakope Indonesia Edisi III, granul atau granula merupakan pil yang memiliki bobot pil maksimal 30 mg dan jika tidak dinyatakan lain, zat aktif yang terdapat didalam granul sebanyak 1 mg. Granul dibuat dengan campuran Radix Liquiritae dan Succus, dimana sebanyak 60 granul dibutuhkan 300 mg Succus dan 1,2 gram Radix Liquiritae. Massa pil lalu dibasahi dengan Aqua Glicerinata sampai diperoleh massa pil yang plastis.

4. Parvul

Parvul atau *parvule* merupakan jenis pil memiliki bobot paling kecil, bobot jenis pil ini adalah kurang dari 20 mg per buah.

C. KOMPONEN PIL DAN FUNGSINYA

Pil merupakan sediaan yang dibuat dengan mencampurkan bahan aktif dengan bahan pengikat dan bahan pembasah sebagai bahan tambahan.

Komponen dalam pembuatan pil adalah sebagai berikut:

1. Zat Utama

Zat utama merupakan zat yang memiliki aktifitas pengobatan yang terbukti secara farmakologis pada tubuh manusia. Zat utama dalam pembuatan pil berupa bahan obat yang harus memenuhi persyaratan farmakope misalnya parasetamol, asetosal, garam ferro, dan lain-lain.

2. Zat Pengisi

Zat pengisi dalam sediaan pil berfungsi untuk memperbesar volume massa pil agar mudah dibuat. Contoh bahan yang digunakan sebagai zat pengisi adalah akar manis (*Radix Liquiritae*), bolus alba, atau bahan lain yang cocok seperti amilum, glukosa dan lain-lain.

3. Zat Pengikat

Zat pengikat digunakan dalam campuran pembuatan pil dengan tujuan untuk meningkatkan daya lekat antar bahan dengan cara meningkatkan daya kohesi dan daya adhesi massa pil,

peningkatan daya kohesi dan daya adhesi ini akan menjadikan massa pil yang kompak dan kalis. Contoh zat pengikat antara lain adalah gom akasia, tragakan, campuran bahan tersebut (PGS) atau bahan lain yang cocok seperti glukosa, musilago, adeps, dan lain-lain.

4. Zat/Bahan Penabur

Zat penabur dalam hal ini berfungsi untuk memperkecil gaya gesekan yang terjadi antara molekul sejenis dan yang tidak sejenis, sehingga massa pil tidak saling melekat, massa pil tidak lengket pada alat pembuatan pil dan pil satu dengan pil lain tidak melekat. Contoh zat penabur adalah talcum, lycopodium.

5. Zat/Bahan Pembasah

Zat pembasah berfungsi menjadikan massa pil basah dan lembek sehingga mudah untuk dibentuk. Contoh zat pembasah ini adalah aquadest, aqua gliserinata, gliserin, sirup, madu, atau bahan lain yang cocok.

6. Zat penyalut

Zat penyalut berfungsi untuk menutupi rasa dan bau yang tidak nyaman, menjaga stabilitas pil agar tidak rusak karena udara, agar pil dapat pecah dalam usus tidak di lambung. Contoh zat penyalut adalah tolu balsem, keratin, sirlak, gelatin, gula, dan lain-lain.

D. PRINSIP DASAR PEMBUATAN PIL

Secara umum pembuatan pil dengan cara mencampur serbuk obat atau zat aktif, zat pengisi, zat pengikat sampai homogen yang

kemudian ditetesi dengan bahan pembasah yang biasanya digunakan aqua gliserinata sambil digerus dan ditekan sampai diperoleh masa yang kalis/plastis. Massa pil yang sudah plastis dan kohesif tersebut dibuat bentuk batang dengan cara menekan sampai massa pil memenuhi panjang alat pemotong pil yang dikehendaki, kemudian dilakukan pemotongan pil sesuai jumlah pil yang dikehendaki. Penambahan bahan penabur dilakukan pada massa pil, pada alat pencetak pil, pada alat penggulung pil, hal ini bertujuan agar massa pil tidak melekat pada alat dalam proses pembuatan. Penyalutan pil dapat ditambahkan jika perlu, penambahan bahan penyalut pil dilakukan pada saat pil sudah kering. Pengeringan pil dilakukan di dalam alat pengering atau ruang pengering, dan saat penyalutan bahan penabur yang masih menempel pada pil harus dibersihkan terlebih dahulu.

E. KETENTUAN UMUM PEMBUATAN PIL

1. Bobot Pil

Bobot tiap pil berkisar 100-150 mg dengan rata-rata 120 mg. Jika jumlah zat aktif dan zat tambahan yang beragam, campuran massa pil tersebut harus memenuhi bobot yang ditentukan. Persyaratan ini kadang tidak dapat terpenuhi jika didalam formulasi pembuatan pil memiliki lebih dari satu zat aktif, dan beragam zat tambahan.

2. Pemilihan Zat Pengisi

Pemilihan zat pengisi sebaiknya dipilih Radix Liquiritae jika memungkinkan, karena zat pengisi tersebut dapat menjadikan masa pil menjadi lebih kenyal, yang jika dibuat dengan sejumlah zat pengikat yang tepat maka akan mudah pecah di lambung. Zat Pengisi Radix Liquiritae dipilih terutama jika pil yang akan dibuat memiliki jumlah zat yang sedikit. Jika penggunaan Radix Liquiritae menimbulkan reaksi maka zat pengisi dapat diganti menjadi bolus alba. Radix Liquiritae biasa digunakan sebanyak dua kali dari jumlah zat pengikat (biasanya Succus Liquiritae). Saat jumlah obat yang sedikit maka dapat menggunakan istilah *Pulvis pro pilulis* (PPP) yaitu campuran dari Radix Liquiritae dan Succus Liquiritae yang jumlahnya sama banyak.

3. Pemilihan Zat Pengikat

Zat pengikat yang dipilih dalam proses pembuatan pil biasanya adalah Succus Liquiritae, dalam pembuatan 60 pil dibutuhkan 2 g Succus Liquiritae. Jumlah tersebut selalu cukup jika zat aktif yang digunakan dalam jumlah sedikit, namun jika zat aktif yang digunakan banyak maka perlu penambahan dari zat pengikat yang jumlahnya sama banyak. Jika dengan Succus Liquiritae terjadi reaksi maka dapat diganti dengan adeps, dimana adeps selain sebagai pengikat juga dapat berfungsi sebagai pembasah.

4. Penggunaan Zat Pengikat Lain Selain Succus Liquiritae

Zat pengikat yang lain seperti Pulvis Gommosus. Pulvis Gommosus adalah campuran dari Saccharum, Gummi arabicum, dan Tragacanth dalam jumlah yang sama. Dibutuhkan 500 mg

pulvis gommosus untuk 60 pil. Namun, Pulvis gommosus akan menghasilkan pil yang lebih keras dan sukar pecah.

5. Penggunaan Adeps Lanae dan Vaselineum Album sebagai Pengikat

Dalam kasus tertentu, jika dalam pembuatan pil tidak diperbolehkan ada kandungan air atau cairan yang mengandung air, maka zat pengikat yang dipilih adalah Adeps Lanae dan Vaselineum Album. Kedua zat tersebut digunakan dalam kondisi, ketika zat aktif yang digunakan mudah terurai dengan air seperti pembuatan pil Folia Digitalis.

6. Penggunaan Zat Penabur

Massa pil yang sudah dibuat, maka massa pil tersebut digulung dan dipotong sesuai jumlah pil yang diinginkan. Massa pil yang sudah terpotong kemudian dibulatkan, pada proses pemotongan dan pembulatan perlu diberikan zat penabur untuk mencekahkan massa pil menempel pada alat dan pil yang sudah terbentuk saling menempel. Zat penabur yang digunakan biasanya talk atau lycopodium. Setelah proses pembuatan pil selesai, jumlah pil perlu dihitung ulang.

F. PIL DENGAN BAHAN KHUSUS

Pil dengan bahan aktif khusus, memiliki teknik pemilihan bahan tambahan yang berbeda serta teknik pembuatan pil yang khusus. Pil dengan bahan khusus tersebut antara lain adalah:

1. Pil Dengan Bahan Higroskopis

Bahan-bahan yang bersifat higroskopis antara lain adalah Salicylas Natrius, besi (II) chlorida, chloralhydrat dan Acetas kalicus. Bahan-bahan yang bersifat higroskopis seringkali menarik air yang ada didalam Radix Liquiritae sehingga tidak perlu lagi penambahan pembasah. Bahan-bahan yang higroskopis dapat menyebabkan pil menjadi basah dan pecah sebelum dikonsumsi, sehingga perlu ditambahkan zat pembalut.

2. Pil Dengan Senyawa Oksidator

Senyawa oksidator seperti KMnO_4 , KNO_3 , FeCl_3 , AgNO_3 , atau garam Pb dalam pembuatan pil dapat dengan zat pengisi Bolus Alba, dan bahan pengikat Adeps Lanae atau Vaseline.

3. Pil Dengan Senyawa Carbo Adsorbens

Pil dengan senyawa ini perlu lebih banyak zat pengikat. Penambahan zat pengikat perlu dilakukan untuk pembuatan pil yang biasanya tidak membutuhkan zat pengikat, hal ini dilakukan agar diperoleh pil yang baik, seperti pil dengan *Saccharomyces Cerevisiae* yang dalam pembuatannya hanya membutuhkan air tanpa zat pengikat, dalam hal ini jika terdapat senyawa Carbo Adsorbens maka pembuatan pil *Saccharomyces Cerevisiae* perlu penambahan zat pengikat yaitu Succus Liquiritae.

4. Pil Dengan Sari-Sari Cair

Pil yang mengandung sari-sari cair dalam jumlah yang sedikit dapat menggunakan radix sebagai pengisi dan succus sebagai pengikat seperti biasa. Jika sari-sari cair yang digunakan dalam

jumlah besar, maka perlu dilakukan penguapan terlebih dahulu, kemudian ditambahkan radix secukupnya.

G. PERSYARATAN PIL

Pil yang baik, harus memenuhi persyaratan dibawah ini:

1. Memiliki waktu hancur yang memenuhi syarat yang tertera pada tablet pada Farmakope Indonesia edisi III. Waktu hancur pil yang disarankan adalah tidak lebih dari 15 menit, dan untuk pil yang bersalut waktu hancur tidak lebih dari 60 menit.
2. Memenuhi syarat keseragaman bobot sesuai Farmakope Indonesia Edisi III
3. Selama penyimpanan, bentuk pil tidak mengalami perubahan, pil tidak begitu keras, dan diharapkan dapat hancur pada saluran pencernaan.

H. PENGUJIAN KESERAGAMAN BOBOT PIL

Sebanyak 20 pil ditimbang satu per satu, kemudian hitung bobot rata-rata pil tersebut. Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi III, standar penyimpangan bobot rata-rata pil dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 14.1. Penyimpangan Bobot Rata-Rata Pil

Bobot rata-rata	Penyimpangan terbesar terhadap bobot rata-rata yang diperbolehkan (%)	
	18 Pil	2 Pil
100-250 mg	10%	20%
251-500 mg	7,5%	15%

I. PENYIMPANAN PIL

Penyimpanan pil sama halnya penyimpanan tablet yang disesuaikan dengan sifat zat aktif dan zat tambahan yang terkandung didalamnya.

J. FORMULASI RESEP

Dibawah ini merupakan beberapa formulasi resep pil yang mungkin dapat dibuat dalam pengobatan:

1. Resep 1

R/ folia digitalis	1,5
M.f.pil. dtd	No. XXX
S.l. dd. Pil 1	
Pro	: Bp. Sunarno
Usia	: 50 tahun

Resep diatas merupakan pil dengan menggunakan Adeps Lanae sebagai pengikatnya. Cara kerja pembuatan pil pada resep 1 adalah sebagai berikut:

- a. Timbang Folia Digitalis 1,5 gr sebagaimana yang tertera pada resep
- b. Timbang Adeps Lanae sebanyak 2 gr sebagai bahan pengikat, secukupnya
- c. Masukkan Folia Digitalis ke dalam mortir, gerus sampai halus
- d. Ditambahkan Adeps Lanae bertahap, digerus dan diberi tekanan sedikit sampai homogen sampai terbentuk massa pil yang plastis. Jika terdapat sisa Adeps Lanae, timbang sisa Adeps Lanae tersebut.
- e. Cetak massa pil diatas pillen plan yang sudah dibersihkan, bentuk massa pil memanjang sesuai panjang 30 pil, kemudian potong.
- f. Bulatkan massa pil yang sudah terpotong tadi dengan pembulatan, yang sebelumnya sudah ditaburi talk sebagai zat penabur untuk mencegah ada massa pil yang menempel pada alat dan mencegah pil yang sudah terbentuk saling menempel.
- g. Masukkan pil yang sudah terbentuk kedalam wadah melalui lubang yang ada pada alat pembulatan, dihitung jumlah pil dalam wadah dan diberi etiket sesuai pada resep

2. Resep 2

R/ Ekstrak Belladon	50 mg
Quinini HCl	100 mg
M. f. pil. dtd.	No. XXX
Pro	: Raditya
Usia	: 10 tahun
Alamat	: jl. Bunga

Resep diatas adalah resep pembuatan pil dengan ekstrak kental. Terdapat ekstrak belladon yang dalam pembuatannya dibuat dalam mortir hangat/panas. Cara kerja pembuatan pil pada resep 2 adalah sebagai berikut:

- a. Timbang seluruh bahan
- b. Masukkan Ekstrak Belladon kedalam mortir yang sudah dipanaskan/dihangatkan, tetesi spiritus dilutus dan keringkan menggunakan Radix Liquiritae.
- c. Masukkan Quinini HCl dalam campuran diatas, aduk sampai homogen
- d. Tambahkan Succus Liquiritae sebagai zat pengikat kedalam mortir, aduk hingga homogen. Kemudian ditetesi sedikit demi sedikit Aqua Glycerinata sebagai zat pembasah hingga terbentuk massa pil yang plastis.

- e. Cetak massa pil diatas pillen plan yang sudah dibersihkan, bentuk massa pil memanjang sesuai panjang 30 pil, kemudian potong.
- f. Bulatkan massa pil yang sudah terpotong tadi dengan pembulatan, yang sebelumnya sudah ditaburi talk sebagai zat penabur untuk mencegah ada massa pil yang menempel pada alat dan mencegah pil yang sudah terbentuk saling menempel.
- g. Masukkan pil yang sudah terbentuk kedalam wadah melalui lubang yang ada pada alat pembulat, dihitung jumlah pil dalam wadah dan diberi etiket sesuai pada resep

BAGIAN 15

SUPPOSITORIA

A. PENGERTIAN SUPPOSITORIA

Supositoria menurut Farmakope Indonesia Edisi VI adalah sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk, yang diberikan melalui rektal, vagina atau uretra. Umumnya meleleh, melunak atau melarut pada suhu tubuh. Supositoria dapat dapat bertindak sebagai pelindung jaringan setempat, sebagai zat pembawa terapanik yang bersifat lokal atau sistemik. Bahan dasar supositoria yang umum digunakan adalah lemak coklat, gelatin tergliserinasi, minyak nabati terhidrogenasi, campuran polietilen glikol berbagai bobot molekul dan ester asam lemak polietilen glikol.

B. MACAM-MACAM SUPPOSITORIA

1. Supositoria untuk rectum (rectal)

Supositoria untuk rektum biasanya disebut dengan supositoria saja. Supositoria rectum biasanya berbentuk silinder/lonjong, panjangnya ± 32 mm (1,5 inchi). Bergantung pada berat jenis bahan obat dan basis yang digunakan, bentuk supositoria yang diberikan secara rektal berupa peluru atau torpedo. Supositoria bentuk peluru beratnya kurang lebih 2gram (Ansel, 1998). Supositoria rektal bentuk torpedo mempunyai keuntungan yaitu,

bila bagian yang besar masuk melalui jaringan otot penutup dubur, maka supositoria akan tertarik masuk dengan sendirinya.

2. Supositoria untuk vagina (vaginal)

Supositoria vaginal umumnya berbentuk bulat atau bulat telur, dan berbobot lebih kurang 5gram. Supositoria vaginal dibuat dari zat pembawa yang larut dalam air, atau yang dapat bercampur dalam air, seperti polietilen glikol atau gelatin tergliserinasi.

3. Supositoria untuk saluran urin (uretra)

Supositoria uretra atau bougies bentuknya seperti pensil dengan tujuan dimasukkan ke dalam uretra pria maupun Wanita. Supositoria uretra untuk pria memiliki diameter 3-6 mm dengan Panjang 125-140 mm dan bobot 4 gram. Sedangkan untuk wanita panjangnya 50-70 mm dan massanya 2 g (setengah ukuran laki-laki).

Bougies dapat digunakan untuk terapi disfungsi ereksi pada pria dan penggunaannya menggunakan aplikator (Remington, 2006).

C. TUJUAN PENGGUNAAN OBAT BENTUK SUPOSITORIA

1. Untuk penggunaan secara lokal, seperti pengobatan wasir atau ambeien dan penyakit menular lainnya. Karena dapat diserap oleh selaput lendir di rectum, supositoria juga dapat digunakan untuk efek sistemik. Ketika pemberian obat oral bukanlah suatu pilihan, seperti dalam kasus pasien yang sering muntah ataupun pingsan.

2. Aksi kerja awal akan mudah diperoleh, karena obat diserap oleh mukosa rectum dan langsung masuk dalam sirkulasi pembuluh darah,
3. Mencegah kerusakan obat oleh enzim di dalam saluran gastrointestinal dan perubahan obat secara biokimia di dalam hati (Syamsuni, 2005).

D. KEUNTUNGAN DAN KELEMAHAN SUPOSITORIA

Keuntungan penggunaan obat Supositoria dibandingkan dengan peroral, yaitu:

- ❖ Dapat menghindari terjadinya iritasi pada lambung.
- ❖ Dapat menghindari kerusakan obat oleh enzim pencernaan dan asam lambung.
- ❖ Obat dapat langsung masuk dalam saluran darah sehingga obat dapat berefek lebih cepat daripada penggunaan obat peroral.
- ❖ Cocok untuk pasien yang muntah atau pasien yang sedang tidak sadarkan diri (Syamsuni, 2005).

Kelemahan Supositoria adalah:

- ❖ Supositoria tidak nyaman digunakan untuk pasien.
- ❖ Absorpsi obat sering kali tidak teratur.

E. BASIS SUPOSITORIA

Bahan dasar Supositoria yang digunakan sangat berpengaruh pada pelepasan zat terapeutik. Lemak coklat cepat meleleh pada suhu tubuh dan tidak tercampurkan dengan cairan tubuh, oleh karena itu menghambat difusi obat yang larut dalam lemak pada tempat yang diobati.

Polietilen glikol adalah bahan dasar yang sesuai untuk beberapa antiseptik. Jika diharapkan bekerja secara sistemik, lebih baik menggunakan bentuk ionik daripada nonionik, agar diperoleh ketersediaan hayati yang maksimum. Meskipun obat bentuk nonionik dapat dilepas dari bahan dasar yang dapat dicampur dengan air, seperti gelatin tergliserinasi dan polietilen glikol, bahan dasar ini cenderung sangat lambat larut sehingga menghambat pelepasan.

Bahan pembawa berminyak seperti lemak coklat jarang digunakan dalam sediaan vagina, karena membentuk residu yang tidak dapat diserap, sedangkan gelatin tergliserinasi jarang digunakan melalui rektal karena disolusinya lambat. Lemak coklat dan penggantinya (lemak keras) lebih baik untuk menghilangkan iritasi, seperti pada sediaan untuk hemoroid internal.

Basis Suppositoria yang ideal harus mempunyai sifat sebagai berikut:

1. Tidak menyebabkan iritasi dan tidak beracun.
2. Dapat bercampur dengan bermacam-macam obat.
3. Stabil dalam penyimpanan, tidak berubah warna, bau dan pemisahan obat.
4. Kadar air cukup.
5. Untuk basis lemak, bilangan asam, bilangan iodium dan bilangan penyabunan harus jelas.
6. Padat pada suhu kamar, sehingga dapat dibentuk/dicetak. Tetapi akan melunak pada suhu rektal dan dapat bercampur dengan cairan tubuh.

F. BAHAN DASAR SUPPOSITORIA

1. Bahan dasar berlemak: oleum cacao

Lemak coklat merupakan trigliserida dari asam oleat, asam stearate, asam palmitat dengan bau has, warna kekuningan, dan bentuk kristal yang beragam. Lemak coklat meleleh pada suhu 31°-34°C. Lemak coklat juga mudah tengik, sebaiknya disimpan dalam wadah /tempat sejuk, kering dan terlindung dari Cahaya. Lemak coklat dengan pemanasan tinggi dapat menunjukkan polimorfisme dari bentuk kristalnya. Diatas titik leburnya, lemak coklat akan benar-benar meleleh seperti minyak dan akan kehilangan inti kristal stabil yang berguna untuk membentuk kristalnya kembali.

- ❖ Keuntungan oleum cacao sebagai basis supositoria:
 1. Tidak mengiritasi.
 2. Mudah dibersihkan.
 3. Tidak meninggalkan bekas.
 4. Stabil.
 5. Dapat bercampur dengan banyak obat.
 6. Mampu meleleh Ketika mencapai suhu tubuh.
 7. Pada suhu kamar dapat memadat.
- ❖ Kelemahan oleum cacao sebagai basis supositoria:
 1. Jika memanaskan oleum cacao diatas suhu leburnya maka akan mengalami polimorfisme(bentuk kristal).
 2. Suhu lebur akan turun jika terdapat bahan yang tidak larut.
 3. Didaerah tropis/panas oleum cacao cepat melebur.
 4. Tengik pada penyimpanan yang lama.
 5. Bocor (keluar dari rectum karena mencair) selama pemakaian.

Pemakaian air sebagai pelarut obat dengan bahan dasar oleum cacao sebaiknya dihindari karena menyebabkan reaksi antara obat-obat dalam supositoria, mempercepat tengiknya oleum cacao, bila airnya menguap, obat akan mengkristal Kembali dan dapat keluar dari supositoria.

2. PEG (Polietilenglikol)

PEG merupakan polimer dari etilen glikol dan air. Dipasaran terdapat PEG 400 (carbowax 400), PEG 1000 (carbowax 1000), PEG 1500 (carbowax 1500), PEG 4000 (carbowax 4000), dan PEG 6000 (carbowax 6000). PEG di bawah 1000 berbentuk cair, sedangkan di atas 1000 berbentuk padat lunak seperti malam. Macam-macam kombinasi dari PEG bisa digabung dengan cara melebur, dengan memakai dua jenis atau lebih untuk memperoleh basis supositoria yang diinginkan konsistensi dan sifat khasnya (Ansel, 1989).

Supositoria dengan PEG tidak melebur ketika terkena suhu tubuh, tetapi perlahan-lahan melarut dalam cairan tubuh.

Keuntungan menggunakan PEG sebagai basis supositoria, antara lain:

1. Tidak membuat iritasi.
2. Jika dibandingkan dengan minyak kakao, titik leburnya tidak menjadi masalah.
3. Tetap kontak dengan lapisan mukosa karena tidak meleleh dengan suhu tubuh.
4. Dapat disimpan di luar lemari es.

Kerugian jika digunakan sebagai basis supositoria, antara lain:

1. Menarik cairan dari jaringan tubuh setelah dimasukkan, sehingga mengakibatkan rasa perih. Hal ini dapat diatasi

dengan cara mencelupkan supositoria ke dalam air sebelum digunakan.

2. Dapat memperpanjang waktu disolusi sehingga menghambat pelepasan obat.

Seperti saat menggunakan lemak cacao sebagai bahan dasar, supositoria yang dibuat dengan PEG dibuat dengan cara melelehkan bahan dasarnya lalu dituangkan ke dalam cetakan.

G. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI ABSORPSI OBAT PER REKTAL

Rektum adalah bagian akhir dari saluran cerna yang terdiri atas dua bagian yaitu bagian superior yang cembung dan bagian inferior yang cekung. Panjang total rektum pada manusia dewasa rata-rata adalah 15-19 cm. 12-14 cm bagian pelvinal dan 5-6 cm bagian perineal. Rektum memiliki dua peran mekanik, yaitu sebagai tempat penampungan feces dan mendorongnya saat pengeluaran.

Rektum mengandung sedikit cairan dengan PH 7,2 dan kapasitas dapar rendah. Epitel rektum sifatnya berlipoid (berlemak) maka diutamakan permeabel terhadap obat yang tidak terionisasi (obat yang mudah larut lemak).

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat dalam rektum pada pemberian obat dalam bentuk sediaan supositoria dapat dibagi

menjadi dua kelompok besar yaitu faktor fisiologis dan faktor fisika kimia obat dan bahan dasarnya (Ansel, 1998).

Faktor fisiologis antara lain pelepasan obat dari basis atau bahan dasar, difusi obat melalui mukosa, detoksifikasi atau metabolisme, distribusi dicairan jaringan dan terjadinya ikatan protein di dalam darah atau cairan jaringan.

Faktor fisika kimia obat dan basis antara lain: kelarutan obat, kadar obat dalam basis, ukuran partikel dan basis suppositoria (Syamsuni, 2005).

H. NILAI TUKAR

Nilai tukar adalah nilai yang digunakan untuk mengurangi kadar zat aktif. Pengurangan bahan aktif bertujuan untuk mengurangi overdosis yang ditimbulkan. Penggunaan zat aktif untuk per rektal harus dikurangi karena kadar zat aktif yang tertera pada literatur merupakan kadar zat aktif yang digunakan secara oral. Hal ini berhubungan dengan proses farmakokinetik di dalam tubuh. Proses obat lokal (suppositoria) tidak melalui ADME, melainkan langsung diserap oleh permukaan mukosa rektal, kemudian masuk ke pembuluh darah selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah. Untuk proses obat oral melewati ADME. Oleh karena itu, dikhawatirkan pasien akan mendapatkan dosis yang berlebihan jika zat aktif tersebut masih diberikan dengan perhitungan secara oral.

Volume supositoria harus diperbaiki saat menggunakan cetakan untuk membuatnya. Jumlah jenis dapat diabaikan, seperti ekstrak *Belladonea* dan garam alkaloid yang mempengaruhi berat dengan cara berbeda.

Nilai tukar digunakan untuk menghitung berat minyak kakao, yang memiliki volume yang sama dengan 1g obat.

Dalam praktik, kecuali garam bismut dan zincy oxydum, beberapa obat sebenarnya memiliki nilai tukar 0,7. Untuk larutan nilai tukarnya dianggap satu. Jika supositoria mengandung banyak obat atau padatan, jumlah pengisian cetakan berkurang, dan jika diisi dengan campuran massa, akan diperoleh lebih banyak obat dari dosis yang ditentukan. Untuk itu, perhitungan nilai tukar dapat digunakan untuk menghasilkan supositoria yang tepat.

I. UJI BAHAN AKTIF

1. Titik lebur

Suhu dimana zat yang diuji mulai meleleh seluruhnya yang ditunjukkan saat fase padat menghilang dengan cepat, dikenal sebagai titik leleh. Titik lebur adalah alat utama dalam analisis farmasi untuk mengidentifikasi pengotor dan mengkarakterisasi sifat senyawa. Melting Point Apparatus (MPS), alat yang digunakan untuk mengamati atau mengukur titik lebur suatu zat.

2. Bobot jenis

Bobot jenis adalah perbandingan bobot jenis udara pada suhu 25 terhadap bobot air dengan volume dan suhu yang sama. Bobot jenis suatu zat adalah hasil yang diperoleh dengan membagi bobot jenis dengan bobot air dalam piknometer. Dinyatakan lain dalam monografi keduanya ditetapkan pada suhu 25 (FI IV hal 1302).

Bobot jenis dapat digunakan untuk:

- ❖ Mengetahui kepekaan suatu zat
- ❖ Mengetahui kemurnian suatu zat
- ❖ Mengetahui jenis zat

Piknometer untuk menentukan bobot jenis zat padat dan zat cair.

J. METODE PEMBUATAN

Bahan dasar pembuatan supositoria dipilih agar meleleh pada suhu tubuh atau dapat larut dalam bahan dasar, jika perlu dipanaskan. Jika obat sulit larut dalam bahan dasarnya, harus dibuat serbuk halus. Tuang campuran obat dan bahan dasar yang telah dicairkan ke dalam cetakan supositoria, kemudian dinginkan.

Cetakan supositoria terbuat dari besi yang dilapisi nikel atau logam lainnya tetapi sebagian cetakan supositoria terbuat dari plastik. Untuk mengatasi masa yang hilang karena melekat pada cetakan, supositoria harus dibuat berlebih (sekitar $\pm 10\%$), dan sebelum digunakan, cetakan wajib dibasahi dahulu dengan parafin cair, minyak lemak, ataupun spiritus sapotanus (Soft Soap Liniment) guna

mencegah sediaan menempel pada cetakan dan kehilangan massa karena melekat. Spiritus sapotanus tidak boleh digunakan untuk supositoria yang mengandung garam logam karena akan bereaksi dengan sabunya dan sebagai pengganti digunakan oleum recini dalam etanol. Pelumas cetakan tidak diperlukan untuk supositoria yang dibuat dengan bahan dasar PEG dan Tween karena bahan dasar ini dapat mengerut, sehingga mudah untuk dilepas dari cetakan pada proses pendinginan.

Terdapat 3 metode yang dapat digunakan dalam pembuatan supositoria, yaitu pencetakan dengan tangan, kompresi, dan cetak tuang (Remington, 2006).

1. Pencetakan dengan Tangan

Pencetakan dengan tangan merupakan metode tertua dan paling sederhana dibandingkan dengan metode lain pada pembuatan supositoria. Pencetakan dengan tangan biasanya digunakan pada supositoria yang berbasis lemak coklat, dengan tujuan menghindari adanya pemanasan lemak coklat. Pembuatan dilakukan dengan mencampurkan lemak coklat yang telah dihancurkan dengan bahan aktif di dalam mortir. Kemudian dibentuk menjadi bentuk bola dengan tangan, dan digulung menjadi bentuk silinder dengan menggunakan spatula yang besar atau papan kecil yang datar. Bentuk silinder ini kemudian dipotong menjadi beberapa bagian dan salah satu ujungnya diruncingkan seperti kerucut dengan menggunakan spatula atau tangan (Remington, 2006).

2. Cetak Kompresi

Metode kompresi merupakan metode pembuatan supositoria dengan cara mencampurkan basis supositoria yang telah dihangatkan dengan bahan aktif kemudian dilakukan penekanan atau kompresi menggunakan alat. Masa dari supositoria ditekan oleh mulut piston sehingga masa terdorong ke dalam cetakan dan terbentuk supositoria. Pada skala besar, mesin kompresi dingin menggunakan *water-jacketed* untuk proses pendinginan (Remington, 2006).

3. Cetak Tuang

Metode cetak tuang dilakukan dengan melelehkan basis supositoria terlebih dahulu kemudian mendispersikan obat ke dalam basis tersebut. Campuran ini kemudian dituang ke dalam cetakan supositoria, dibiarkan dingin, dan dikeluarkan dari cetakan. Keuntungan dari penggunaan metode ini adalah dapat menghasilkan supositoria dalam jumlah besar pada satu waktu. Metode cetak tuang dapat digunakan pada berbagai tipe dan ukuran supositoria (Remington, 2006).

Pengemasan Supositoria bertujuan untuk :

1. Mencegah perubahan kelembapan pada isi supositoria. Supositoria gliserin dan supositoria gelatin gliserin biasanya dikemas dalam wadah kaca tertutup.
2. Mencegah lengket, supositoria berbahan dasar oleum kakao biasanya dibungkus satu persatu pada slot di dalam kotak atau diberi jarak.

3. Supositoria yang dibungkus secara individual dengan kandungan obat yang sedikit lebih pekat biasanya terbuat dari bahan buram, seperti (aluminium foil).

K. EVALUASI SEDIAAN

Pengujian sediaan supositoria dilakukan sebagai berikut:

1. Uji Organoleptis

Uji Organoleptis dilakukan secara visual meliputi warna, bau, bentuk dan karakteristik permukaan supositoria termasuk melihat adanya celah, bintik atau noda, eksudat, dan adanya migrasi zat aktif.

Pemeriksaan bentuk supositoria bertujuan untuk melihat konsistensi masa supositoria apakah sudah berbentuk seperti torpedo atau bentuk lain yang sesuai. Pemeriksaan kondisi permukaan meliputi adanya keretakan, daerah yang gelap, lubang, dan gelembung udara. Pengamatan warna dilakukan dengan melihat intensitas serta homogenitas warna, sedangkan pemeriksaan bau supositoria dimaksudkan untuk mengetahui adanya kemungkinan perubahan bau karena degradasi selama proses produksi (Allen, 2008).

2. Uji Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan untuk mengevaluasi kekuatan mekanis supositoria saat diberi tekanan dan dilakukan dengan menggunakan alat uji kekerasan supositoria.

3. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui keseragaman bobot pada masing-masing sediaan supositoria. Adanya variasi bobot antar supositoria dapat terjadi karena proses pembuatan yang tidak konsisten, penutupan cetakan yang tidak sempurna, dan proses pengerokan sediaan yang tidak merata (Lachman *et al.*, 1994).

Uji ini dilakukan dengan menimbang 10 supositoria dan dihitung bobot rata-ratanya. Simpangan rata-rata 10 supositoria yang baik adalah $\pm 5\%$. Apabila bobot yang dihasilkan terlalu kecil, perlu dilakukan pemeriksaan homogenitas (keseragaman kandungan) meskipun cetakan sudah terisi sempurna. Pemeriksaan dilakukan karena kemungkinan terdapat gelembung udara di dalam supositoria atau muncul surfaktan yang tidak diinginkan pada sediaan.

4. Uji Homogenitas.

Uji homogenitas dilakukan untuk memastikan apakah bahan aktif dapat bercampur secara merata dengan bahan dasar supositoria. Jika tidak tercampur, maka proses absorpsi dalam tubuh akan terpengaruh. Homogenitas dapat diperiksa di bawah mikroskop dengan cara mengambil 3 titik bagian supositoria (atas-tengah-bawah atau kanan-tengah-kiri) masing-masing bagian diletakkan pada kaca objek kemudian diamati. selanjutnya menguji kadarnya dilakukan dengan titrasi.

5. Uji Bentuk

Bentuk supositoria sangat mendukung karena akan memberikan keyakinan pada pasien bahwa sediaan tersebut supositoria. Jika bentuknya berbeda dari bentuk supositoria standar, orang yang tidak ahli mungkin salah mengira bahwa sediaan tersebut bukanlah obat. Supositoria adalah sediaan padat yang berbentuk torpedo.

6. Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur menggunakan media air karena Sebagian besar tubuh manusia mengandung cairan. Uji waktuhancur ini dilakukan untuk mengetahui berapa lama sediaan tersebut dapat hancur dalam tubuh. Cara uji waktu hancur dengan dimasukkan dalam air yang di set sama dengan suhu tubuh manusia, kemudian pada sediaan yang berbahan dasar PEG 1000 waktu hancurnya ± 15 menit, sedangkan untuk oleum kakao dingin 3menit. Jika melebihi syarat tersebut maka sediaan belum memenuhi syarat untuk digunakan dalam tubuh.

7. Volume Distribusi (Vd)

Volume distribusi (Vd) merupakan parameter untuk menunjukkan volume penyebaran obat dalam tubuh dengan kadar plasma atau serum. Volume distribusi ini hanyalah perhitungan volume sementara yang menggambarkan luasnya distribusi obat dalam tubuh. Tubuh dianggap sebagai 1 kompartemen yang terdiri dari plasma dan serum, dan Vd adalah jumlah obat dalam tubuh dibagi dengan kadarnya dalam plasma atau serum.

BAGIAN 16

SEDIAAN SALEP (UNGUENTUM)

A. PENGERTIAN SALEP

Menurut Allen *et al.*, (2013), salep adalah sediaan semisolid yang ditujukan untuk penggunaan eksternal pada kulit atau membran mukosa yang mengandung bahan obat atau tidak. Menurut Farmakope Indonesia edisi III (1979), salep atau unguentum adalah sediaan setengah padat yang mudah dioleskan dan digunakan sebagai obat luar dengan bahan obat yang harus terlarut atau terdispersi secara homogen dalam dasar salep yang cocok. Sedangkan menurut Farmakope Indonesia edisi IV (1995), menyatakan bahwa salep merupakan sediaan setengah padat yang ditujukan untuk pemakaian topical pada kulit atau selaput lendir (mukosa), dengan syarat tidak boleh berbau tengik (kecuali dinyatakan lain) dan kadar bahan obat keras golongan narkotika adalah 10%.

Salep berfungsi sebagai pelembab kulit (*emollients*), bahan pembawa obat dalam pengobatan kulit, pelindung kulit yaitu mencegah kontak permukaan kulit dengan rangsang kulit, serta dapat digunakan tanpa adanya zat aktif didalamnya. Salep harus memenuhi kualitas dasar salep yang ideal yaitu stabil, selama penggunaan harus bebas dari inkompatibilitas, tidak terpengaruh oleh suhu dan kelembapan kamar, bersifat netral sesuai dengan pH kulit, lunak dan homogen,

mudah digunakan atau dioleskan, basis salep yang cocok, tidak mengiritasi kulit dan dapat terdistribusi secara merata.

Faktor – faktor yang mempengaruhi pemilihan basis untuk sediaan salep diantaranya adalah efek terapi yang diinginkan, sifat bahan aktif yang dicampurkan, ketersediaan hayati bahan aktif, stabilitas dan ketahanan sediaan jadi. Untuk mencapai stabilitas sediaan yang dibutuhkan, harus dilakukan pemilihan basis salep yang sesuai (WHO, 2014).

B. KUALITAS DASAR SALEP

- Stabil, selama masih digunakan maka salep harus bebas dari inkompatibilitas, stabil pada suhu kamar dan kelembapan.
- Bersifat lunak, semua zat dalam keadaan halus dan seluruh sediaan menjadi lunak dan homogen, dikarenakan salep digunakan untuk kulit yang iritasi.
- Mudah digunakan, umumnya salep tipe emulsi adalah salep yang paling mudah digunakan dan dicuci.
- Dasar salep yang cocok yaitu dasar salep harus kompatibel secara fisika dan kimia dengan obat yang dikandungnya. Dasar salep tidak boleh merusak atau menghambat aksi terapi dari obat yang mampu melepas obatnya pada daerah yang diobati.
- Terdistribusi merata, obat harus terdistribusi merata melalui dasar salep padat atau cair pada pengobatan.
- Lembut, mudah dioleskan serta mudah melepaskan zat aktif.

C. DASAR SALEP (BASIS SALEP)

Kualitas fisik sediaan salep tidak terlepas dari pemilihan basis yang cocok. Antara basis salep satu dengan yang lainnya memiliki sifat yang berbeda dikarenakan komposisi bahan yang berbeda, sehingga pemilihan basis sangat penting sebab akan berpengaruh terhadap pelepasan obat. Pelepasan obat dari salep dipengaruhi oleh konsentrasi obat (dosis obat) dalam basis, jenis basis salep, kelarutan obat dalam basis, waktu difusi dan viskositas. Jika kelarutan obat dalam basis tinggi maka afinitasnya kuat, yang artinya koefisien difusi rendah sehingga pelepasan obat menjadi sangat lambat dan sebaliknya.

Menurut Farmakope Indonesia IV (1995), dasar salep yang digunakan sebagai pembawa dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu dasar salep senyawa hidrokarbon, dasar salep serap, dasar salep yang dapat dicuci dengan air, dan dasar salep larut dalam air. Setiap sediaan salep menggunakan salah satu dasar salep diatas.

1. Basis Salep Hidrokarbon (Oleaginous)

Basis salep hidrokarbon diklasifikasikan sebagai basis oleaginous (basis berminyak), bersama dengan minyak tumbuhan dan lemak hewan. Basis hidrokarbon bersifat melunakkan lapisan kulit (*emollient*) karena bersifat *occlusive* (meninggalkan lapisan dipermukaan kulit) sehingga akan meningkatkan hidrasi lapisan kulit dengan menghambat penguapan air pada lapisan kulit. Akibat hidrasi pada lapisan kulit, mungkin juga akan meningkatkan aktivitas obat. Dasar salep ini dapat bertahan pada

kulit dalam jangka waktu yang cukup lama dan memungkinkan untuk menjaga kelembapan kulit. Jenis basis ini tidak menyerap ke dalam kulit, sehingga tidak dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit hanya digunakan sebagai penutup atau pelindung kulit. Kebanyakan jenis basis ini kurang disukai karena sifatnya yang berminyak. Basis hidrokarbon juga dapat digunakan untuk *skin-moisturizing effect*. Contoh basis hidrokarbon adalah vaselin flavum dan vaselin album.

Tipe basis hidrokarbon terbagi menjadi 3, yaitu:

- **Fat & Oils**

Memiliki sifat lebih cair dan mudah tengik sehingga perlu adanya penambahan antioksidan dan pengawet. Umumnya digunakan pada sediaan topical dan kosmetik sebagai campuran basis soft petrolatum, dapat dibuat gel dengan penambahan polietilen.

Contoh : Lanolin oil, olive oil, lard

- **Petrolatum/ paraffin**

Paraffin adalah campuran hidrokarbon yang diperoleh dari minyak mineral, tidak memiliki rasa, tidak berbau, berwarna coklat sampai putih, tidak mudah tengik, bersifat menimbulkan rasa berminyak, serta kompatibel dengan banyak obat seperti antibiotik karena bersifat anhydrous yang dapat meningkatkan stabilitas. Paraffin terdiri dari 3 jenis yaitu bentuk padat (hard), semipadat (soft), dan bentuk cair (liquid). Paraffin padat memiliki tekstur seperti lilin (wax), biasa digunakan untuk

mengeraskan salep sebab memiliki titik lebur yang tinggi. Sering dicampurkan ke soft petrolatum untuk meningkatkan konsistensi dan tidak digunakan sebagai basis utama. Soft petrolatum terbagi menjadi dua macam yaitu vaselin album (putih) dan vaselin flavum (kuning). Vaselin adalah campuran hidrokarbon setengah padat, yang diperoleh dari minyak mineral. Vaselin banyak digunakan sebagai dasar salep. Paraffin cair terbagi menjadi 2 macam yaitu yang memiliki viskositasnya encer dan viskositas kental. Viskositas encer digunakan untuk pembuatan vanishing cream, viskositas kental digunakan untuk pembuatan cold cream.

Contoh : White petrolatum USP, white petrolatum 95% (W/V), white wax 5%.

- **Synthetic Esters**

Merupakan hasil esterifikasi dari minyak tumbuhan ataupun hewan. Minyak tumbuhan ditambahkan ke dalam dasar salep sebagai pelumas, untuk melunakkan dasar salep, mengurangi efek pengeringan, dan untuk menurunkan titik lebur. Banyak digunakan dalam sediaan kosmetik.

Contoh : glyceryl monostearate, isopropyl myristate, butyl stearate. Alkohol rantai Panjang contohnya cetyl alkohol, stearyl alkohol, PEG juga dapat digunakan.

2. Basis Absorpsi (Anhydrous)

Basis absorpsi bersifat hidrofilik, lebih banyak mengandung air dibandingkan basis hidrokarbon, tidak mudah tercuci dengan air sehingga memiliki waktu tinggal yang lama. Basis absorpsi digunakan sebagai bahan tambahan farmasi untuk mencampurkan sejumlah kecil larutan mengandung air ke dalam basis hidrokarbon. Dasar salep ini dapat dibagi menjadi dua tipe. Tipe pertama terdiri atas basis yang memungkinkan untuk dicampurkan dengan larutan mengandung air menghasilkan bentuk emulsi air dalam minyak (*non-emulsified base*). Contoh basis tipe pertama ini antara lain paraffin hidrofilik dan lanolin anhidrat.

Tipe kedua dari basis absorpsi adalah basis yang masih memungkinkan penambahan bahan berair setelah basis terbentuk (basis emulsi), yang artinya basis dibuat terlebih dahulu baru kemudian ditambahkan dengan bahan berair. Contoh basis tipe ini adalah lanolin dan krim pendingin yang merupakan emulsi air dalam minyak (W/O emulsion) yang dibuat dari lilin setil ester, lilin putih, minyak mineral, natrium borat, dan air murni.

a. NonEmulsified Based

- **Adeps Lanae/ wool fat/ anhydrous lanolin**

Adeps lanae merupakan lemak bulu domba yang mengandung kolesterol kadar tinggi dalam bentuk ester dan alcohol, sehingga dapat mengabsorpsi air. Dahulu sering dipakai sebagai campuran basis hydrophilic

petrolatum karena dapat melunakkan kulit, akan tetapi banyak yang alergi terhadap adeps lanae. Disamping itu adeps lanae bertendensi menjadi tengik dan baunya kurang menyenangkan sehingga perlu ditambahkan antioksidan.

- **Hydrophilic Petrolatum**

Kombinasi white petrolatum dengan 8% beeswax, 3% stearyl alcohol, dan 3% kholesterol. Campuran ini kemudian ditambahkan dengan agen pengemulsi W/O. Contoh : Aquaphor

b. W/O Emulsion Base

- **Lanolin/ Hydrous wool fat**

Merupakan emulsi W/O yang mengandung air yang ditambahkan. Lanolin mampu menyerao air sampai 30%. Digunakan sendiri sebagai *emollient* dan bersifat *occlusive*.

- **Cold cream**

Emulsi W/O yang dibuat dengan meleburkan cera alba/ white wax, spermaceti, dan almon oil yang kemudian ditambahkan larutan sodium borate yang telah dihangatkan, aduk hingga dingin.

3. Basis Larut air

Kelompok basis ini disebut juga dasar salep tak berlemak dan terdiri dari komponen yang larut dengan air. Basis ini dapat dicuci dengan air secara sempurna. Basis ini akan menjadi lebih lembut dengan penambahan air, sehingga penambahan air dalam jumlah banyak tidak efektif. Sangat cocok jika dicampurkan dengan

bahan padat (Allen, 2013). Contoh basis larut air adalah polietilenglikol (PEG) atau campurannya.

4. Basis Tercuci dengan air

Basis tercuci merupakan emulsi minyak dalam air mirip dengan krim. Dasar salep ini mudah dicuci dari kulit, sehingga lebih dapat diterima untuk bahan dasar kosmetik. Beberapa bahan obat dapat menjadi lebih efektif ketika diformulasikan dengan menggunakan dasar salep ini. Keuntungan lain penggunaan dasar salep ini adalah dapat diencerkan dengan air dan mudah menyerap air pada kelainan dermatologik.

D. PEMILIHAN BASIS YANG TEPAT

Pemilihan basis digunakan dalam formulasi salep bergantung pada beberapa faktor, diantaranya :

1. Kecepatan pelepasan bahan obat dari basis salep yang diinginkan. Parameter kecepatan pelepasan obat dari sediaan salep adalah uji disolusi. Disolusi didefinisikan sebagai proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Pelepasan zat aktif dari salep dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam basis, jenis basis salep, kelarutan obat dalam basis, waktu difusi, dan viskositas.
2. Absorpsi obat topikal atau percutan yang diinginkan. Sistem penghantaran obat topikal dengan cara obat berpenetrasi ke dalam kulit secara optimal. Sifat basis yang digunakan dan

kelarutan bahan obat sangat berpengaruh dalam memperoleh sediaan salep yang baik. Pemilihan basis yang tepat sangat menentukan tercapainya tujuan pengobatan.

3. Stabilitas obat dalam basis salep. Stabilitas obat penting untuk diperhatikan karena berdampak pada efektifitas, keamanan dan mutu obat.
4. Kemudahan hilangnya basis melalui pencucian dengan air yang diinginkan

E. METODE PEMBUATAN SALEP

Sediaan salep dibuat dengan dua metode umum, yaitu pencampuran dan peleburan, tergantung dari sifat komponen penyusunnya.

1. Metode Pencampuran

Komponen dari salep dicampur hingga tercapai sediaan yang homogen. Dalam skala kecil, metode ini dilakukan menggunakan mortir dan stamper atau spatula untuk menghomogenkan komponen. Bahan padat yang akan ditambahkan dalam basis harus melalui penggerusan terlebih dahulu untuk menghindari tekstur salep yang kasar. Pengecilan ukuran partikel dapat dilakukan dengan cara levigasi yaitu mencampurkan bahan padat pada pembawa yang tidak melarutkan bahan atau dengan cara melarutkan bahan pada pelarut yang sesuai. Penambahan cairan atau larutan obat pada basis salep harus memperhatikan kapasitas maksimal jumlah air yang dapat ditambahkan dalam basis. Untuk

basis hidrokarbon, jumlah air yang dapat ditambahkan lebih sedikit bila dibandingkan dengan basis salep hidrofilik (basis salep tercuci air).

2. Metode Peleburan

Pada metode peleburan, semua atau beberapa komponen dari salep dicampurkan dengan meleburkan bahan secara bersama-sama dan didinginkan dengan pengadukan yang konstan sampai mengental. Komponen – komponen yang tidak dicairkan biasanya ditambahkan pada cairan yang sedang mengental setelah didinginkan. Bahan-bahan yang tidak boleh dilebur adalah bahan yang mudah menguap dan tidak tahan terhadap pemanasan. Bahan yang mudah menguap ditambahkan terakhir bila temperatur dari campuran telah cukup rendah dan tidak menyebabkan penguraian atau penguapan dari komponen.

F. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SALEP

1. Keuntungan

- a) Dapat diatur daya penetrasi dengan memodifikasi basisnya
- b) Kontak sediaan dengan kulit lebih lama
- c) Lebih sedikit mengandung air sehingga sulit ditumbuhi bakteri
- d) Mudah digunakan tanpa menggunakan alat bantu

2. Kerugian

- a) Sediaan salep mudah tengik, terutama untuk sediaan dengan basis lemak tak jenuh

- b) Mudah terbentuk kristal atau keluarnya fase padat dan basisnya
- c) Mudah terjadi perubahan warna

G. BAHAN YANG DITAMBAHKAN TERAKHIR PADA SUATU MASSA SALEP

1. Ichtyol, jika ditambahkan pada massa salep yang panas atau digerus terlalu lama dapat menyebabkan terjadinya pemisahan.
2. Balsam-balsem dan minyak atsiri, balsam merupakan campuran damar dan minyak atsiri, jika digerus terlalu lama akan keluar damarnya sedangkan minyak atsiri akan menguap.
3. Air berfungsi sebagai pendingin dan untuk mencegah permukaan mortir menjadi licin.
4. Gliserin, ditambahkan kedalam dasar salep yang dingin sebab tidak bisa dicampur dengan bahan dasar salep yang sedang mencair dan ditambahkan sedikit-sedikit karena tidak bisa diserap dengan mudah oleh dasar salep.

H. PENGAWETAN SALEP

Suatu preparat sediaan semi padat seperti salep, sering memerlukan penambahan pengawet kimia sebagai antimikroba, untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme yang terkontaminasi. Pengawet-pengawet ini termasuk hidrosibenzoat, fenol-fenol, asam benzoate, asam sorbat, garam ammonium kuartener dan campuran lainnya.

Preparat semi padat harus dilindungi melalui kemasan dan penyimpanan yang sesuai dari pengaruh kerusakan oleh udara, Cahaya, uap air (lembab), dan panas serta kemungkinan terjadinya interaksi kimia antara preparat dengan wadah.

I. PENGEMASAN DAN PENYIMPANAN SALEP

Salep dikemas baik dalam botol atau wadah tube. Botol dapat dibuat dari bahan gelas tidak berwarna, warna hijau, atau buram dan porselen putih. Botol plastic juga dapat digunakan. Wadah dari gelas buram dan berwarna berguna untuk salep yang mengandung obat yang peka terhadap cahaya langsung. Sedangkan wadah tube dibuat dari kaleng atau plastic, beberapa diantaranya diberi tambahan kemasan dengan alat bantu khusus bila salep akan digunakan untuk dipakai melalui mata, rectum, vagina, telinga, atau hidung.

Tube umumnya diisi dengan bertekanan alat pengisi dari bagian ujung belakang yang terbuka (ujung yang berlawanan dari ujung tutup) dari tube yang kemudian ditutup dengan disegel. Tube salep untuk pemakaian topikal lebih sering tersedia dalam ukuran 5 sampai 30 gr. botol salep dapat diisi dalam skala kecil oleh ahli farmasi dengan mengemas sejumlah salep yang sudah ditimbang ke dalam botol dengan memakai spatula dengan menekannya kebawah, sejajar melalui tepi botol guna menghindari kemungkinan terperangkapnya udara dalam botol. Penggunaan tube lebih mudah pemakaiannya oleh pasien dan tidak mudah menimbulkan

keracunan. Pengisian dalam tube juga mengurangi terkena udara dan menghindari kontaminasi dari mikroba. Oleh karena itu akan lebih stabil dan dapat tahan lama dibandingkan dengan salep dalam kemasan botol.

Penyimpanan salep harus disimpan pada temperature dibawah 30°C untuk mencegah sediaan menjadi lembek karena dasar salep bersifat dapat mencair.

BAGIAN 17

SEDIAAN KRIM (CREAM)

A. PENGERTIAN KRIM

Sediaan krim farmasetik merupakan salah satu bentuk sediaan semisolid yang mudah dioleskan dan digunakan sebagai obat luar.

Farmakope Indonesia edisi ke-VI menyebutkan bahwa krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Istilah ini secara tradisional telah digunakan untuk sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi relatif cair diformulasi sebagai emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air. Sekarang ini batas tersebut lebih diarahkan untuk produk yang terdiri dari emulsi minyak dalam air atau dispersi mikrokristal asam-asam lemak atau alkohol berantai panjang dalam air, yang dapat dicuci dengan air dan lebih ditujukan untuk penggunaan kosmetika dan estetika. Krim juga dapat digunakan untuk pemberian obat melalui vaginal.

Sifat umum sediaan semi padat terutama krim ini adalah mampu melekat pada permukaan tempat pemakaian dalam waktu yang cukup lama sebelum sediaan ini dicuci atau dihilangkan. Krim yang digunakan sebagai obat umumnya digunakan untuk mengatasi penyakit kulit seperti jamur, infeksi ataupun sebagai anti radang yang disebabkan oleh berbagai jenis penyakit.

B. PENGGOLONGAN KRIM

Penggolongan sediaan krim umumnya didasarkan pada beberapa kriteria, seperti tujuan penggunaan, komposisi, dan karakteristik fisiknya. Berikut adalah penggolongan sediaan krim berdasarkan beberapa aspek:

1. Berdasarkan Tujuan Penggunaan:
 - a. Krim Terapeutik: Sediaan krim dengan zat aktif yang dirancang untuk memberikan efek terapeutik dalam perawatan medis, seperti krim antiinflamasi, antijamur, kortikosteroid, dan krim untuk pengobatan kondisi kulit tertentu.
 - b. Krim Kosmetik: Sediaan krim yang digunakan untuk perawatan kulit, misalnya krim pelembap, krim anti-penuaan, atau krim untuk mencerahkan kulit.
2. Berdasarkan Komposisi:
 - a. Krim Emulsi (O/W atau W/O): Krim emulsi yang terdiri dari air dan minyak yang dicampur bersama dengan bantuan emulgator. Krim emulsi O/W memiliki fase air sebagai fase eksternal, sedangkan krim emulsi W/O memiliki fase minyak sebagai fase eksternal.
 - b. Krim Gel: Sediaan krim yang memiliki basis gel, biasanya mengandung hidrokoloid untuk memberikan tekstur gel.
3. Berdasarkan Karakteristik Fisik:
 - a. Krim Semisolid: Krim berbentuk setengah padat dengan tekstur lembut dan dapat menyebar dengan mudah pada kulit.

- b. Krim Lipofilik: Krim dengan sifat yang lebih mengutamakan fase minyak, umumnya digunakan untuk mengirimkan zat aktif yang lebih mudah larut dalam minyak.
- c. Krim Hidrofilik: Krim dengan sifat yang lebih mengutamakan fase air, umumnya digunakan untuk mengirimkan zat aktif yang lebih mudah larut dalam air.

C. KELEBIHAN DAN KEKURANGAN SEDIAAN KRIM

1. Kelebihan

- a. Mudah menyebar rata.
- b. Praktis.
- c. Tidak lengket dan lebih mudah dibersihkan atau dicuci dengan air terutama tipe M/A (minyak dalam air).
- d. Cara kerja langsung pada jaringan setempat.
- e. Aman digunakan dewasa maupun anak-anak.
- f. Memberikan rasa dingin, terutama pada tipe A/M (air dalam minyak).
- g. Bisa digunakan untuk mencegah lecet pada lipatan kulit terutama pada bayi, pada fase A/M (air dalam minyak) karena kadar lemaknya cukup tinggi.
- h. Bisa digunakan untuk kosmetik, misalnya mascara, krim mata, krim kuku, dan deodorant.
- i. Bisa meningkatkan rasa lembut dan lentur pada kulit, tetapi tidak menyebabkan kulit berminyak.

2. Kekurangan

- a. Seringkali mudah kering dan mudah rusak khususnya tipe A/M (air dalam minyak) karena terganggu sistem campuran terutama disebabkan karena perubahan suhu dan penyimpanan.
- b. Susah dalam pembuatannya, karena pembuatan krim harus dalam keadaan panas.
- c. Mudah lengket, terutama tipe A/M (air dalam minyak).
- d. Mudah pecah, disebabkan dalam pembuatan formulanya tidak pas.

D. KOMPONEN SEDIAAN KRIM

Krim merupakan bentuk emulsi dengan konsistensi semisolid sehingga mempunyai viskositas yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan cair. Secara umum komponen emulsi dapat digolongkan menjadi dua macam, yaitu:

1. **Komponen dasar**, yaitu bahan pembentuk emulsi yang harus terdapat di dalam emulsi, terdiri atas:
 - a. Fase dispers/fase internal/fase diskontinu/fase terdispersi/ fase dalam, yaitu zat cair yang terbagi-bagi menjadi butiran kecil di dalam zat cair lain.
 - b. Fase eksternal/fase kontinu/fase pendispersi/fase luar, yaitu zat cair dalam emulsi yang berfungsi sebagai bahan dasar (bahan pendukung) emulsi tersebut.

c. Emulgator, adalah bagian dari emulsi yang berfungsi untuk menstabilkan emulsi.

2. Komponen tambahan, adalah bahan tambahan yang sering ditambahkan ke dalam emulsi untuk memperoleh hasil yang lebih baik. Misalnya *corrigen saporis, odoris, colouris*, pengawet (*preservative*), dan anti oksidan.

Adapun komponen bahan tambahan dalam sediaan krim meliputi:

1. Basis

Basis krim adalah bagian terbesar dari suatu bentuk sediaan krim. Umumnya basis bertendensi memperlambat absorpsi obat menembus epidermis dan permukaan mukosa. Basis krim mempunyai pengaruh besar terhadap efektivitas obat yang obat dibawanya.

Berdasarkan karakteristik fisik bahan, USP mengklasifikasikan basis dalam 4 kelompok sebagai berikut:

a. Basis Hidrokarbon

Basis hidrokarbon juga dikenal sebagai basis berminyak, bebas air, inkorporasi air hanya dalam jumlah kecil dan dengan kondisi yang cukup sulit. Peran utama dari basis tipe ini meliputi efek emoliensa (melunakkan), dapat bertahan pada kulit untuk periode cukup lama, mencegah penguapan kelengasan/kelembaban dari kulit menuju atmosfer, dan tidak mudah tercuci. Basis hidrokarbon bekerja pula sebagai

pembalut oklusif sehingga meningkatkan hidrasi kulit dengan cara menurunkan kecepatan hilangnya air permukaan. Juga tidak mengering atau berubah pada proses penuaan. Basis hidrokarbon semisolida meliputi hidrokarbon cair C_{16} sampai C_{30} rantai lurus dan bercabang, terperangkap dalam matriks kristal halus dari hidrokarbon solida berbobot molekul tinggi. Contoh basis ini adalah vaselin putih (*vaselin album*), vaselin kuning (*vaselin flavum*), cera, mineral oil (paraffin cair).

b. Basis Absorpsi (*Absorption base*)

Basis absorpsi bersifat hidrofilik, material anhydrous atau basis hidrous (emulasi A/M) yang mempunyai kemampuan mengabsorpsi air tambahan. Dengan penambahan lanolin, lanolin isolate, kolesterol, lanosterol atau sterol terasetilasi membuat basis hidrokarbon menjadi hidrofil. Campuran hidrofil tersebut dikenal sebagai basis absorpsi. Contoh basis ini adalah lemak bulu domba (*adeps lanae*), campuran 30 bagian malam kuning dan 70 bagian minyak wijen.

c. Basis tercuci air (*Water removable, water washable creams*)

Kelompok ini merupakan basis emulsi yang luas digunakan karena dapat dicuci dari kulit atau pakaian dengan air. Dapat mengandung komponen larut air atau tidak larut air. Basis tercuci air membentuk lapis tipis (*film*) semipermeabel pada lokasi aplikasi sesudah penguapan air. Dalam hal ini basis terdiri dari 3 bagian komponen: fasa minyak,

pengemulsi dan fasa air. Contoh basis ini adalah *vanishing cream (cream base M/A)*

d. Basis larut air (*water soluble bases*)

Basis ini hanya mengandung komponen larut air. Basis larut air diacu juga sebagai bebas lemak (minyak) karena tidak mengandung minyak (*oleagenious*). Inkorporasi larutan air sulit dilakukan karena sistem akan segera melunak dengan penambahan air, baik digunakan untuk bahan nonair maupun bahan padat. Mayoritas komponen basis terdiri dari polietilenglikol yang merupakan basis larut air.

2. Emulgator

Emulgator adalah senyawa yang memiliki aktifitas permukaan (*surface active agent*) sehingga emulgator dapat menurunkan tegangan dipermukaan suatu sediaan (*surface tension*) antara cairan-cairan yang terdapat dalam suatu system. Kemampuan emulgator dalam menurunkan tegangan dipermukaan merupakan suatu hal yang menarik karena emulgator mempunyai struktur kimia yang mampu menyatukan senyawa satu dengan senyawa lain yang berbeda polaritasnya.

Emulgator dapat dikelompokkan menjadi:

a. Emulgator Anionik

Bagian yang aktif dari kelompok pengemulsi ini adalah anion. Pada umumnya pengemulsi ini lebih stabil dalam suasana asam sehingga memungkinkan pengaturan pH emulsi pada daerah pH 4,5 - 6,5. Contoh meliputi natrium

sulfat dan sabun seperti trietanolamin stearat (TEAS). Trietanolamin stearat adalah salah satu pengemulsi paling populer untuk krim dan losion yang digunakan saat ini. Biasanya dipreparasi secara in situ selama manufaktur asam stearat pada fasa minyak panas dan trietanolamin pada fasa panas. Jumlah trietanolamin (TEA) mengontrol tingkat pH dari produk yang dihasilkan.

b. Emulgator Kationik

Senyawa kationik sangat aktif permukaan, tetapi jarang digunakan sebagai pengemulsi. Bagian kation dari molekul biasanya adalah garam amonium kuarterner yang meliputi turunan suatu asam lemak, seperti dilauril dimetil amonium klorida. Pengemulsi ini sangat mengiritasi kulit dan mata dan menunjukkan sejumlah inkompatibilitas termasuk material anionik.

c. Emulgator Nonionik

Kelompok pengemulsi nonionik ini menunjukkan kompatibilitas pH dan elektrolit yang baik dalam emulsi disebabkan oleh fakta bahwa senyawa tidak terionisasi dalam larutan. Walaupun rentang pengemulsifikasi ini berada di antara kelompok lipofilik sampai hidrofilik, suatu sistem pengemulsi tipikal/spesifik (dapat) merupakan campuran, baik dari satu senyawa lipofilik maupun dari satu kelompok senyawa hidrofilik - lipofilik (HLB).

Setiap jenis emulgator memiliki harga keseimbangan yang besarnya tidak sama: Harga keseimbangan ini dikenal dengan istilah "HLB" (*Hydrophyl Lipophyl Balance*), yaitu angka yang menunjukkan perbandingan antara kelompok hidrofil dengan kelompok lipofil. Semakin besar harga HLB, berarti semakin banyak kelompok yang suka air, artinya emulgator tersebut lebih mudah larut dalam air dan demikian sebaliknya. Dalam tabel di bawah ini dapat dilihat kegunaan suatu emulgator ditinjau dari harga HLB-nya.

Untuk menentukan komposisi emulgator sesuai dengan nilai HLB yang dikehendaki, dapat dilakukan dengan menggunakan rumus berikut:

a. Cara dengan rumus 1:

$$A\% b = \frac{(X - \text{HLB } b)}{(\text{HLB } a - \text{HLB } b)} \times 100\%$$

$$B\% a = (100\% - A\%)$$

Keterangan: X = harga HLB yang diminta (HLB butuh)

A = Harga HLB yang tinggi

B = Harga HLB yang rendah

b. Cara dengan rumus 2:

$$\begin{aligned} (B_1 \times \text{HLB}_1) + (B_2 \times \text{HLB}_2) \\ = (B_{\text{campuran}} \times \text{HLB}_{\text{campuran}}) \end{aligned}$$

Keterangan: B = Bobot Emulgator

3. Humektan

Humektan adalah suatu bahan yang bisa atau dapat memepertahankan air pada sediaan. Humektan sendiri berfungsi untuk memepbaiki stabilitas sediaan dalam waktu yang lama selain itu humektan berfungsi untuk melindungi bahan – bahan yang terdapat dalam sediaan, humektan yang sering digunakan adalah gliserin.

Humectan juga ditambahkan dalam sediaan topikal dimaksudkan untuk meningkatkan hidrasi kulit. Hidrasi pada kulit menyebabkan jaringan menjadi lunak, mengembang dan tidak berkeriput sehingga penetrasi zat akan lebih efektif. Contoh zat tambahan ini adalah: gliserin, PEG, sorbitol. Gliserin merupakan komponen higroskopis dapat mengikat air dan dapat mengurangi air yang meninggalkan kulit.

4. Pengawet

Emulsi sering mengandung bahan seperti karbohidrat, sterol, protein, dan campuran lemak dan air yang dapat memicu pertumbuhan mikroorganisme, penambahan suatu pengawet adalah hal yang perlu dalam proses formulasi. Golongan paraben merupakan golongan yang paling sering digunakan dalam sediaan farmasi. Metil paraben dan propil paraben adalah pilihan pengawet yang sering digunakan dalam sediaan emulsi.

5. Pendapar

Pendapar dimaksudkan untuk mempertahankan pH sediaan untuk menjaga stabilitas sediaan. pH dipilih berdasarkan stabilitas bahan aktif. Pemilihan pendapar harus diperhitungkan ketercampurannya dengan bahan lainnya yang terdapat dalam sediaan, terutama pH efektif untuk pengawet.

6. Anti Oksidan

Antioksidan dimaksudkan untuk mencegah terjadinya ketengikan akibat oksidasi oleh cahaya pada minyak tidak jenuh yang sifatnya autooksidasi,

7. Peningkat Penetrasi

Zat tambahan ini dimaksudkan untuk meningkatkan jumlah zat yang terpenetrasi agar dapat digunakan untuk tujuan pengobatan sistemik lewat dermal (kulit).

E. METODE PEMBUATAN KRIM

Pembuatan sediaan krim meliputi proses peleburan dan proses emulsifikasi. Biasanya komponen yang tidak bercampur dengan air seperti minyak dan lilin dicairkan bersama-sama di penangas air pada suhu 70-75°C, sementara itu semua larutan berair yang tahan panas, komponen yang larut dalam air dipanaskan pada suhu yang sama dengan komponen lemak.

Kemudian larutan berair secara perlahan ditambahkan ke dalam campuran lemak yang cair dan diaduk secara konstan, temperatur dipertahankan selama 5-10 menit untuk mencegah kristalisasi dari lilin/lemak.

Selanjutnya campuran perlahan lahan didinginkan dengan pengadukan yang terus menerus sampai campuran mengental. Bila larutan berair tidak sama temperaturnya dengan leburan lemak, maka beberapa lilin akan menjadi padat, sehingga terjadi pemisahan antara fase lemak dengan fase cair.

F. EVALUASI MUTU FISIK SEDIAAN KRIM

1. Organoleptik

Organoleptik adalah penilaian suatu mutu produk berdasarkan panca indera manusia. Penilaian dengan panca indera banyak dilakukan oleh para peneliti untuk menilai mutu suatu produk terutama produk pertanian dan makanan. Kriteria yang biasa digunakan untuk menilai suatu produk yaitu dengan meliputi rasa, bau, warna dan tekstur.

2. Daya sebar

Daya sebar adalah kemampuan suatu sediaan untuk menyebar ditempat dimana sediaan itu diaplikasikan dan salah satu karakteristik yang bertanggung jawab dalam efektivitas sediaan. Persyaratan daya sebar krim yaitu 5 cm – 7 cm. Penentuan daya sebar dilakukan dengan extensometer, yaitu dimana sampel

diletakkan dengan volume tertentu dipusat antara dua lempeng gelas, dimana lempeng atasnya dibebani dengan anak timbangan yang diletakkan di atasnya.

3. pH

pH merupakan bagian penting yang ada di setiap sediaan yang bertujuan untuk mengukur keasaman suatu sediaan. Permukaan kulit memiliki pH pada rentang 4,5 – 6,5 oleh karena itu pH sediaan yang akan dibuat memiliki rentang tersebut. Pada rentang tersebut bahan aktif lebih stabil dan dapat mengurangi bahan pengawet yang digunakan.

4. Viskositas

Viskositas adalah gesekan interval, gaya viskos melawan gerakan sebagai fluida relatif terhadap yang lain. Viskositas memiliki alat ukur yang disebut sebagai viskometer yang berfungsi untuk mengukur koefisien zat. Persyaratan untuk nilai viskositas krim adalah 2000 – 50000 cP.

5. Daya Lekat Krim

Daya lekat krim diukur untuk mengetahui kualitas suatu sediaan krim yang melekat pada kulit. Hal ini dilakukan karena krim akan berhubungan dengan lamanya kontak krim dengan kulit untuk mendapatkan efek terapi yang tercapai. Nilai yang baik untuk daya lekat krim adalah 2 – 300 detik.

6. Homogenitas

Homogenitas dilakukan untuk melihat penyebaran zat aktif pada suatu sediaan krim. Uji homogenitas dilakukan dengan cara mengamati warna sediaan secara visual dan memperhatikan

apakah ada bagian-bagian yang tidak tercampur dengan baik di dalam suatu sediaan krim. Krim dinyatakan homogen jika terdapat persamaan warna yang merata secara keseluruhan dan tidak ada partikel di dalam krim.

7. Tipe krim

Krim digunakan untuk sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi relatif cair pada formulasi. Krim terdiri dari emulsi minyak dalam air atau dispersi mikrokristal asam-asam lemak atau alkohol berantai panjang dalam air yang dapat dicuci dengan air dan lebih ditujukan untuk pemakaian kosmetika dan estetika. Ada dua tipe krim yaitu tipe a/m atau air terdispersi dalam minyak dan tipe m/a yaitu minyak terdispersi dalam air.

BAGIAN 18

GELL

A. PENDAHULUAN

Menurut Farmakope Indonesia, gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. gel kadang – kadang disebut jeli.

Sediaan gel adalah sistem koloid yang terdiri dari fase padat terdispersi dalam fase cair. Gel memiliki tekstur setengah padat yang kental dan lunak. Fase padat dalam gel umumnya merupakan polimer atau agen pembentuk gel lainnya, sedangkan fase cair berfungsi sebagai media penyebaran untuk fase padat. Gel biasanya memiliki sifat viskoelastis, artinya dapat menyesuaikan bentuknya ketika diberi tekanan tetapi tetap mempertahankan integritasnya setelah tekanan dihilangkan

B. SEJARAH PENGGUNAAN GEL DALAM FARMASI

Sejarah penggunaan sediaan gel dalam farmasi dimulai pada zaman kuno. Di banyak budaya kuno, bahan-bahan alami seperti getah tumbuhan, lendir hewan, dan gum arabic digunakan untuk pembuatan gel. Namun, perkembangan sediaan gel modern dimulai pada abad ke-19. Pada tahun 1847, ahli farmasi Jerman, Heinrich

Wilhelm Ferdinand Otto, menemukan metode pembuatan gel dengan menggunakan hidrogel yang terbuat dari agar-agar (sejenis polisakarida yang diekstraksi dari alga laut). Penemuan ini menjadi landasan awal dalam pengembangan gel modern.

Pada akhir abad ke-19 dan awal abad ke-20, penemuan lain di bidang farmasi membantu memperluas penggunaan sediaan gel. Salah satu contoh penting adalah penggunaan karbomer, sejenis polimer sintesis, sebagai bahan dasar pembuatan gel. Karbomer ditemukan pada tahun 1950-an dan sejak itu menjadi bahan yang umum digunakan dalam berbagai sediaan

C. PENGGOLONGAN GEL

a. Berdasarkan asal komponennya

Penggolongan gel berdasarkan asal komponennya dapat dibedakan menjadi dua jenis utama: gel organik dan gel anorganik. Berikut adalah penjelasan singkat mengenai keduanya:

1. Gel Organik:

Gel organik dibentuk oleh komponen organik sebagai bahan dasar pembentuk jaringan atau matriks gel umumnya berupa senyawa karbon, seperti protein, polisakarida, lipid, atau polimer organik lainnya. Contoh gel organik yang umum adalah gelatin, agar-agar, selulosa, dan beberapa hidrogel yang digunakan dalam bidang medis.

2. Gel Anorganik:

Gel anorganik, di sisi lain, dibentuk oleh komponen anorganik sebagai bahan dasar pembentuk jaringan gel yang melibatkan unsur-unsur tanpa karbon, seperti silika, alumina, atau logam lainnya. Gel anorganik memiliki aplikasi luas dalam berbagai industri, termasuk material konstruksi, katalisis, dan elektronika. Contoh gel anorganik termasuk gel silika, gel alumina, serta gel logam seperti gel besi atau gel titanium.

b. Berdasarkan sifat pelarut

1. Hidrogel

Hidrogel adalah jenis gel yang terbentuk ketika polimer atau polisakarida larut dalam air atau pelarut lain yang bersifat hidrofilik. Dalam hidrogel, air menjadi fase pelarut yang mendominasi, dan jaringan gel ini mampu menahan banyak air. Hidrogel memiliki sifat yang menyerupai jaringan alami, sehingga sering digunakan dalam aplikasi biomedis, seperti perawatan luka, pembedahan, dan pembenihan sel. Hidrogel juga digunakan dalam banyak aplikasi farmasi dan kosmetik.

Berikut contoh hidrogel

- a. Gelatin: Hidrogel ini dibuat dari protein kolagen yang diekstraksi dari jaringan hewan seperti kulit dan tulang. Gelatin memiliki banyak aplikasi dalam industri makanan dan farmasi, termasuk dalam pembuatan kapsul obat, pembuatan makanan penutup, dan pembuatan lapisan pelindung pada produk makanan.

b. Polyacrylamide: Hidrogel ini dibuat dari monomer acrylamide dan crosslinker bisacrylamide. Polyacrylamide digunakan dalam berbagai aplikasi, seperti dalam elektroforesis gel untuk analisis molekul biologis, pembuatan lensa kontak, dan material biomedis

2. Organogel:

Organogel adalah jenis gel yang terbentuk ketika *gelling agent* larut dalam pelarut organik, bukan air. Organogel memiliki fase dispersi yang padat dalam bentuk partikel atau struktur fibrosa di dalam fase pelarut organik. Jenis gel ini seringkali terbentuk dari senyawa organik, seperti molekul kecil, lipid, atau surfaktan, yang dapat membentuk struktur jaringan dalam pelarut organik tertentu. Organogel memiliki beragam aplikasi, termasuk dalam bidang farmasi, kosmetik, dan bahan bakar biodiesel. Contoh organogel yaitu Oleogel dan palstibase. Oleogel adalah organogel yang terbentuk ketika minyak atau lemak dipadatkan oleh bahan penggeling organik, seperti lipid atau surfaktan.

3. Xerogel

Xerogel adalah jenis gel yang dibuat melalui proses pengeringan dari gel basah dengan menghilangkan sebagian besar pelarut yang ada. Hal ini menyebabkan struktur padat yang tersisa, yang memiliki porositas tinggi dan luas. Xerogel sering digunakan dalam berbagai aplikasi, seperti katalisis, adsorpsi, dan sebagai material dengan luas permukaan yang besar. Contoh xerogel yaitu silika xerogel yang terbentuk dari

pengeringan gel silika basah.

c. Berdasarkan struktur gel

Penggolongan gel berdasarkan struktur gel berfokus pada karakteristik morfologis dan mikrostruktur gel, seperti struktur kumparan acak, heliks, batang, dan bangunan kartu. Berikut adalah penjelasan singkat tentang masing-masing jenis struktur gel:

1. Kumparan Acak (*Random Coil*)

Struktur kumparan acak menggambarkan gel dengan struktur polimer yang terkendali secara acak. Polimer dalam gel ini memiliki konformasi yang tidak beraturan dan tidak memiliki pola yang teratur dalam penataan rantai. Struktur ini cenderung lebih longgar dan fleksibel.

2. Heliks:

Struktur heliks mengacu pada gel dengan polimer yang membentuk heliks, yaitu struktur spiral dengan konformasi yang beraturan. Struktur heliks ini sering ditemukan dalam gel yang mengandung molekul-molekul yang memiliki struktur sekunder berbentuk heliks.

3. Batang:

Struktur batang menggambarkan gel dengan polimer yang membentuk batang atau serat panjang dengan tata letak yang teratur. Struktur ini sering ditemukan dalam gel dengan polimer yang mempunyai struktur tersusun, seperti gel dengan serat-serat yang saling berjaln.

4. Bangunan Kartu (*Lamellar Structure*):

Struktur bangunan kartu menggambarkan gel dengan polimer yang tersusun dalam lapisan-lapisan datar dan teratur. Struktur ini sering ditemukan dalam gel yang terdiri dari membran atau lapisan yang tipis.

d. Berdasarkan jenis fasa terdispersi

Penggolongan gel berdasarkan jenis fase terdispersi dapat dibagi menjadi dua kategori utama: gel sistem satu fasa dan gel sistem dua fasa. Berikut penjelasan singkat tentang keduanya:

1. Gel Sistem Satu Fasa:

Gel sistem satu fasa merupakan gel di mana fase terdispersi dan fase dispersan membentuk satu fasa yang homogen. Dalam gel ini, partikel padat atau struktur yang membentuk matriks gel terdispersi secara merata dalam fase cair atau pelarut. Gel sistem satu fasa biasanya lebih stabil dan memiliki sifat homogen.

2. Gel Sistem Dua Fasa:

Gel sistem dua fasa merupakan gel di mana fase terdispersi dan fase dispersan membentuk dua fase yang terpisah. Dalam gel ini, fase terdispersi (biasanya fase padat) berada dalam bentuk partikel atau struktur yang tersebar dalam fase dispersan (biasanya fase cair atau pelarut). Gel sistem dua fasa sering memiliki sifat tidak stabil dan dapat memisah menjadi dua lapisan.

D. KEGUNAAN GEL

Berikut Gel memiliki berbagai kegunaan dan manfaat yang luas di berbagai bidang, termasuk dalam industri farmasi, kosmetik, medis, makanan, teknologi, dan banyak lagi. Beberapa manfaat utama dari penggunaan gel antara lain:

1. Penghantaran Obat: Gel farmasi digunakan sebagai sistem penghantaran obat yang efektif. Dan pelepasan obat yang terkendali dan berkelanjutan, serta memberikan kenyamanan dalam pemberian obat.
2. Penggunaan Topikal: Gel kosmetik dan perawatan kulit digunakan untuk penggunaan topikal, seperti krim, lotion, atau masker wajah, karena konsistensi gel dapat memberikan rasa segar dan nyaman saat diaplikasikan pada kulit.
3. Hydrogel Biomedis: Hydrogel yang berbasis hidrogel sangat berguna dalam berbagai aplikasi biomedis, termasuk dalam perawatan luka, pembenihan sel, dan penggantian jaringan.
4. Pangan dan Minuman: Gel pangan, seperti agar-agar dan pektin, digunakan untuk memperbaiki tekstur, menjaga stabilitas, dan memberikan sensasi mulut yang unik pada makanan dan minuman.
5. Elektroforesis: Gel poliakrilamida digunakan dalam elektroforesis gel sebagai alat untuk memisahkan molekul berdasarkan muatan dan ukuran mereka.

E. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SEDIAAN GEL

Sediaan gel memiliki sejumlah keuntungan dan kerugian yang perlu dipertimbangkan tergantung pada aplikasi dan tujuan penggunaannya. Berikut adalah beberapa keuntungan dan kerugian sediaan gel:

a. Keuntungan sediaan gel

1. **Kenyamanan Penggunaan:** Sediaan gel biasanya memiliki tekstur yang lembut, dingin, dan mudah diaplikasikan. Ini membuatnya nyaman digunakan pada kulit atau jaringan sensitif.
2. **Pelepasan obat yang terkontrol:** Dalam bidang farmasi, sediaan gel dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat yang terkontrol. Mereka dapat melepaskan obat secara perlahan dan berkelanjutan, meningkatkan efisiensi dan konsistensi pengobatan.
3. **Pembentukan lapisan pelindung:** Beberapa gel dapat membentuk lapisan pelindung pada kulit atau permukaan lainnya, melindungi dari kerusakan lingkungan atau paparan bahan kimia.
2. **Kemampuan memuat bahan bioaktif:** Gel dapat menjadi media yang baik untuk memuat bahan bioaktif, seperti peptida, protein, atau DNA, yang dapat digunakan dalam aplikasi biomedis.

b. Kerugian sediaan gel:

1. Beberapa sediaan gel cenderung mengalami pengeringan dan perubahan tekstur jika tidak disimpan atau digunakan dengan benar.
2. Sediaan gel dapat rentan terhadap kontaminasi jika tidak ditangani dengan baik atau jika kemasannya tidak higienis.
3. Beberapa gel mungkin membutuhkan pelarut khusus untuk pembentukannya, dan keterbatasan pelarut dapat mempengaruhi sifat dan aplikasi gel.
4. Meskipun banyak gel adalah biokompatibel, beberapa bahan yang digunakan untuk membentuk gel dapat menyebabkan reaksi alergi atau reaksi lain pada beberapa individu.
5. Beberapa gel mungkin cenderung kurang stabil dan dapat mengalami perubahan fisik dan kimia seiring waktu atau dalam kondisi lingkungan tertentu.
6. Beberapa gel mungkin memiliki permeabilitas yang rendah, sehingga pelepasan obat atau zat lainnya bisa menjadi lambat.
7. Sensitivitas: Beberapa individu mungkin mengalami reaksi alergi atau sensitivitas terhadap bahan-bahan tertentu dalam gel.

F. SIFAT DAN KARAKTERISTIK GEL

Sifat dan karakteristik gel adalah sebagai berikut

1. Swelling

Gel dapat mengembang karena komponen pembentuk gel dapat

mengabsorpsi larutan sehingga terjadi penambahan volume. Pelarut akan berpenetrasi diantara matriks gel dan terjadi interaksi antara pelarut dengan gel. Pengembangan gel kurang sempurna bila terjadi ikatan silang antar polimer di dalam matriks gel yang dapat menyebabkan kelarutan komponen gel berkurang.

2. Sineresis.

Suatu proses yang terjadi akibat adanya kontraksi di dalam massa gel. Cairan yang terjat akan keluar dan berada di atas permukaan gel. Pada waktu pembentukan gel terjadi tekanan yang elastis, sehingga terbentuk massa gel yang tegar.

3. Pengaruh Lingkungan

Sifat gel bisa dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti suhu, pH, dan konsentrasi ion. Perubahan dalam lingkungan ini dapat mempengaruhi viskositas dan struktur gel.

4. Efek elektrolit.

Konsentrasi elektrolit yang sangat tinggi akan berpengaruh pada gel hidrofilik dimana ion berkompetisi secara efektif dengan koloid terhadap pelarut yang ada dan koloid digaramkan (melarut). Gel yang tidak terlalu hidrofilik dengan konsentrasi elektrolit kecil akan meningkatkan rigiditas gel dan mengurangi waktu untuk menyusun diri sesudah pemberian tekanan geser.

5. Elastisitas dan rigiditas

Sifat ini merupakan karakteristik dari gel gelatin agar dan nitroselulosa, selama transformasi dari bentuk sol menjadi gel terjadi peningkatan elastisitas dengan peningkatan konsentrasi pembentuk gel.

6. Rheologi

Larutan pembentuk gel (*gelling agent*) dan dispersi padatan yang terflokulasi memberikan sifat aliran pseudoplastis yang khas, dan menunjukkan jalan aliran non Newton yang dikarakterisasi oleh penurunan viskositas dan peningkatan laju aliran.

G. KOMPONEN GEL

a. Gelling Agents

Gelling agent, juga dikenal sebagai zat pengental, adalah bahan yang ditambahkan ke dalam fase cair untuk membentuk struktur gel. Gelling agent memiliki kemampuan untuk membentuk ikatan antarmolekul atau jaringan tiga dimensi, yang mengakibatkan peningkatan viskositas dan kekakuan dalam fase cair tersebut.

Berikut ini adalah beberapa contoh gelling agent

1. Polimer (gel organik)

a. Gum alam (*natural gums*)

Umumnya bersifat anionik (bermuatan negatif dalam larutan atau dispersi dalam air), meskipun dalam jumlah kecil ada yang bermuatan netral, seperti guar gum. Gum alam mudah terurai secara mikrobiologi dan menunjang pertumbuhan mikroba. Oleh karena itu, sistem cair yang mengandung gum harus mengandung pengawet dengan konsentrasi yang cukup. Pengawet yang bersifat kationik inkompatibel dengan gum yang bersifat anionik sehingga

penggunaannya harus dihindari.

Beberapa contoh gum alam:

i. Natrium alginat

Natrium alginat adalah senyawa garam natrium dari alginat, yang merupakan polisakarida alami yang ditemukan dalam alga coklat. Alginat adalah polimer yang terdiri dari unit-unit guluronat dan manuronat yang terikat bersama. Natrium alginat 1,5-2% digunakan sebagai lubrikan, dan 5-10% digunakan sebagai pembawa. Garam kalsium dapat ditambahkan untuk meningkatkan viskositas dan kebanyakan formulasi mengandung gliserol sebagai pendispersi.

ii. Karagenan

Karagenan adalah sejenis zat yang dihasilkan dari ekstraksi alga merah (Rhodophyta). Ini adalah polisakarida yang terdiri dari unit-unit galaktosa dan sulfat yang terikat bersama. Konsentrasi karagenan dalam formulasi sediaan dapat berkisar antara 0,1% - 2%

iii. Tragakan

Tragakan dikenal sebagai ekstrak gum kering dari *Astragalus gummifer* Labillardie, atau spesies Asia dari *Astragalus* yang merupakan polisakarida kompleks yang terdiri dari beberapa jenis gula yang terkait bersama. Tragakan memiliki kemampuan untuk membentuk gel saat dicampur dengan air dan digunakan sebanyak 2-3% sebagai lubrikan, dan 5% sebagai pembawa.

iv. Pektin

Pektin adalah sejenis polisakarida alami yang ditemukan dalam sel-sel dinding tumbuhan, terutama dalam buah-buahan dan sayuran. Ini adalah bahan yang memiliki kemampuan pengentalan yang kuat saat dicampur dengan air dan dikombinasikan dengan keasaman. Konsentrasi pektin yang digunakan berkisar antara 0,5% hingga 5%.

b. Derivat selulosa

Gelling agent derivat selulosa adalah senyawa yang berasal dari selulosa, yang merupakan polisakarida yang ditemukan dalam dinding sel tanaman. Derivat selulosa ini diubah secara kimia untuk menghasilkan sifat pengental atau gelling agent yang berguna dalam berbagai aplikasi industri. Berikut adalah beberapa contoh gelling agent derivat selulosa:

i. Metil Selulosa (MC)

Metil selulosa adalah derivat selulosa yang dimodifikasi dengan gugus metil (-CH₃). Biasanya digunakan dalam kisaran 1% hingga 3% tergantung pada aplikasi dan kompatibel dalam rentang pH 3 hingga 11.

ii. Hidroksipropil metil selulosa (HPMC)

HPMC adalah derivat selulosa yang dimodifikasi dengan gugus hidroksipropil (-OCH₂CHOHCH₃). Ini adalah gelling agent yang umum digunakan dalam industri farmasi dan kosmetik. HPMC juga sering digunakan dalam produk perawatan mata, tetes mata, dan produk

farmasi lainnya. Persentase penggunaan bervariasi tergantung pada aplikasi, bisa mulai dari 0,5% hingga 5% atau lebih dan kompatibel dalam rentang pH 3 hingga 11.

iii. Etil Selulosa (EC):

Etil selulosa adalah derivat selulosa yang dimodifikasi dengan gugus etil (-CH₂CH₃). Etil selulosa sering digunakan dalam pembuatan tablet obat dan dalam produk makanan yang memerlukan peningkatan viskositas dan umumnya digunakan dalam kisaran 1% hingga 3% tergantung pada aplikasi. Rentang pH Etil selulosa yang sesuai biasanya berkisar antara 4 hingga 8.

iv. Hidroksipropil Selulosa (HPC)

Hidroksipropil selulosa adalah derivat selulosa yang dimodifikasi dengan gugus hidroksipropil. Ini digunakan sebagai gelling agent dalam berbagai produk farmasi dan kosmetik. HPC juga digunakan dalam sediaan obat transdermal. Persentase penggunaan bervariasi tergantung pada aplikasi, bisa mulai dari 0,5% hingga 5% atau lebih.

HPMC adalah pengental serbaguna dengan kompatibilitas pH yang luas (4-11) sehingga memberikan stabilitas dan viskositas yang baik dalam berbagai produk.

v. Karboksimetil Selulosa (CMC)

Karboksimetil selulosa adalah derivat selulosa yang dimodifikasi dengan gugus karboksimetil (-CH₂COOH). Meskipun lebih umum digunakan sebagai pengental dan bahan pengemulsi, CMC juga dapat berperan sebagai gelling agent dalam beberapa aplikasi. Persentase penggunaa dapat digunakan dalam kisaran 0,5% hingga 2% tergantung pada aplikasi. Rentang pH CMC biasanya berkisar antara 6 hingga 9.

c. Polimer sintetis (Karbomer/karbopol)

Karbomer merupakan gelling agent yang kuat dan merupakan gelling agent yang kuat, sehingga hanya diperlukan dalam konsentrasi kecil membentuk gel pada konsentrasi sekitar 0,5 – 1 %. pH harus dinetralkan karena karakter gel yang dihasilkan dipengaruhi oleh proses netralisasi atau pH yang tinggi. Rentang pH yang sesuai untuk karbopol biasanya berkisar antara 2 hingga 7. Di bawah pH 2, karbopol cenderung membentuk gel yang lebih lemah atau bahkan tidak membentuk gel sama sekali karena gaya repulsif elektrostatis antara partikel karbopol terlalu kuat. Di atas pH 7, terutama di atas 10, karbopol bisa mengalami depolimerisasi atau pengendapan, yang dapat merusak struktur gel dan kinerja produk.

d. Polietilen (gelling oil)

Digunakan dalam gel hidrofobik likuid, akan dihasilkan gel

yang lembut, mudah tersebar, dan membentuk lapisan/film yang tahan air pada permukaan kulit. Untuk membentuk gel, polimer harus didispersikan dalam minyak pada suhu tinggi (di atas 800 °C) kemudian langsung didinginkan dengan cepat untuk mengendapkan kristal yang merupakan pembentukan matriks.

e. Koloid padat terdispersi

Mikrokristalin selulosa dapat berfungsi sebagai gellant dengan cara pembentukan jaringan karena gaya tarik-menarik antar partikel seperti ikatan hidrogen.

f. Surfaktan

Gel yang jernih dapat dihasilkan oleh kombinasi antara minyak mineral, air, dan konsentrasi yang tinggi (20-40%) dari surfaktan anionik. Kombinasi tersebut membentuk mikroemulsi. Karakteristik gel yang terbentuk dapat bervariasi dengan cara meng-adjust proporsi dan konsentrasi dari komposisinya. Bentuk komersial yang paling banyak untuk jenis gel ini adalah produk pembersih rambut.

g. Gellants lain

Banyak wax yang digunakan sebagai gellants untuk media nonpolar seperti beeswax, carnauba wax, setil ester wax.

h. Polivinil alkohol

Unuk membuat gel yang dapat mengering secara cepat. Film yang terbentuk sangat kuat dan plastis sehingga memberikan kontak yang baik antara obat dan kulit. Tersedia dalam beberapa grade yang berbeda dalam viskositas dan angka

penyabunan.

i. Clays (gel anorganik)

Digunakan sebanyak 7-20% sebagai basis. Mempunyai pH 9 sehingga tidak cocok digunakan pada kulit. Viskositas dapat menurun dengan adanya basa. Magnesium oksida sering ditambahkan untuk meningkatkan viskositas. Bentonit harus disterilkan terlebih dahulu untuk penggunaan pada luka terbuka. Bentonit dapat digunakan pada konsentrasi 5-20%. Contohnya : Bentonit, veegum, laponite

2. Bahan tambahan

a. Pengawet

Meskipun beberapa basis gel resisten terhadap serangan mikroba, tetapi semua gel mengandung banyak air sehingga membutuhkan pengawet sebagai antimikroba. Pada umumnya pengawet dibutuhkan oleh sediaan yang mengandung air. Biasanya digunakan pelarut air yang mengandung metilparaben 0,075% dan propilparaben 0,025% sebagai pengawet.

Beberapa contoh pengawet yang biasa digunakan dengan gelling agent:

- Tragakan : metil hidroksi benzoat 0,2 % w/v dgn propil hidroksi benzoat 0,05 % w/v
- Na alginate : metil hidroksi benzoat 0,1- 0,2 % w/v, atau klorokresol 0,1 % w/v atau asam
- benzoat 0,2 % w/v

- Pektin : asam benzoat 0,2 % w/v atau metil hidroksi benzoat 0,12 % w/v atau klorokresol 0,1-0,2 % w/v
- Starch glyserin : metil hidroksi benzoat 0,1-0,2 % w/v atau asam benzoat 0,2 % w/v
- MC : fenil merkuri nitrat 0,001 % w/v atau benzalkonium klorida 0,02% w/v
- Na CMC : metil hidroksi benzoat 0,2 % w/v dgn propil hidroksi benzoat 0,02 % w/v
- Polivinil alkohol : klorheksidin asetat 0,02 % w/v

b. Bahan higroskopis

Bertujuan untuk mencegah kehilangan air. Contohnya gliserol, propilenglikol dan sorbitol dengan konsentrasi 10-20 %

c. Chelating agent

Bertujuan untuk mencegah basis dan zat yang sensitive terhadap logam berat. Contohnya EDTA

H. EVALUASI SEDIAAN GEL

a. Pengamatan organoleptis

Pada pemeriksaan organoleptis biasa dilakukan secara makroskopis atau dengan melihat langsung dengan parameter pengujian terhadap warna, bentuk, penampilan, aroma, rasa serta tekstur

b. Pengukuran pH

Pengujian pH bertujuan untuk menghindari iritasi pada kulit maka nilai yang ideal pada sediaan topikal harus sama dengan pH kulit berkisar antara 4,5 – 6,5. Uji pH dapat menggunakan pH indicator universal atau dapat juga menggunakan pH meter

c. Pengamatan homogenitas

Bertujuan melihat suatu partikel gel yang sudah terdispersi secara merata atau belum dengan pengamatan melalui kasat mata tanpa alat bantu serta dapat juga dengan object glass. Uji homogenitas dapat dilakukan dengan cara mengoleskan sedikit sediaan gel pada kaca transparan lalu diamati, sediaan gel dikatakan homogen jika terdapat warna yang merata serta tidak ditemukannya partikel – partikel yang berbeda

d. Uji daya sebar

Daya sebar dapat mempengaruhi kemampuan sediaan gel untuk menyebar pada lokasi pemakaian jika sediaan tersebut digunakan. Parameter sediaan gel dikatakan baik jika memiliki daya sebar dengan diameter berkisar antara 3 – 5 cm.

e. Uji daya lekat

Bertujuan untuk mengetahui seberapa besar kemampuan gel dapat melekat pada kulit dalam waktu tertentu sehingga dapat berfungsi secara maksimal pada penghantaran obat. Tidak adanya persyaratan yang khusus mengenai daya lekat sediaan semipadat, tetapi sebaiknya daya lekat sediaan semipadat adalah lebih dari 1 detik

f. Uji daya proteksi

Uji daya proteksi ini digunakan untuk mengetahui kekuatan sediaan gel dalam melindungi kulit dari pengaruh luar. Uji daya proteksi dilakukan dengan cara mereaksikan reagen Fenolftalein (PP) sebagai indikator dan Natrium Hidroksida (NaOH

g. Uji viskositas

Pengujian viskositas sangat penting dilakukan karena viskositas suatu sediaan dapat mempengaruhi parameter daya sebar serta pelepasan zat aktif dari gel, suatu gel yang memiliki viskositas yang optimal mampu menahan zat aktif sehingga akan tetap terdispersi di dalam basis gel dan dapat meningkatkan konsentrasi dari sediaan gel tersebut. Viskositas pada sediaan gel yaitu berkisar 200 – 400 dPas

BAGIAN 19

PENGANTAR SOLUTIO

A. PENGERTIAN

Solutio atau sediaan larutan merupakan sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat terlarut. Molekul-molekul dalam sediaan larutan akan terdispersi secara merata, sehingga sediaan larutan akan memberikan jaminan keseragaman dosis serta memiliki ketelitian yang baik apabila larutan diencerkan atau dicampur. Zat terlarut akan terdispersi secara molekuler dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang saling bercampur. Zat yang digunakan sebagai pelarut disebut solvent, sedangkan zat yang terlarut didalam pelarutnya disebut solute.

B. JENIS-JENIS LARUTAN

1. Jenis Larutan Berdasarkan Senyawa Terlarut

Larutan dapat dibedakan menjadi beberapa jenis berdasarkan konsentrasi senyawa terlarutnya, yaitu :

- a. Larutan dengan senyawa terlarut dalam konsentrasi kecil disebut larutan encer
- b. Larutan dengan senyawa terlarut dalam konsentrasi besar disebut larutan pekat

- c. Larutan dengan senyawa terlarut dalam konsentrasi maksimal yang dapat larut dalam zat pelarut pada suhu tertentu disebut larutan jenuh
 - d. Larutan dengan kandungan senyawa terlarut dalam konsentrasi melebihi batas maksimal yang dapat larut pada suhu tertentu sehingga terdapat senyawa yang tidak larut disebut larutan lewat jenuh.
2. Jenis-jenis Larutan Berdasarkan Penggunaan
- Jenis larutan berdasarkan penggunaannya terbagi menjadi larutan steril, larutan tidak steril dan larutan antiseptic.



Gambar 19.1. Contoh Sediaan Larutan

Sumber : <https://heyhealthiest.com/farmasetika-bentuk-sediaan-obat-cair/>

C. KRITERIA KELARUTAN SUATU ZAT

Pembuatan sediaan larutan harus memperhatikan beberapa hal yaitu kelarutan, stabilitas, pengawetan, kekentalan, serta peampilan sediaan larutan tersebut secara keseluruhan yaitu warna, aroma dan rasa (untuk sediaan larutan oral). Kelarutan merupakan faktor yang sangat penting dalam pembuatan sediaan larutan. Kelarutan obat akan berkaitan dengan laju ansorpsi dan menghasilkan efek terapeetik. Berikut merupakan kriteria kelarutan suatu zat (Tabel 1)

Tabel 1. Kriteria Kelarutan Suatu Zat

Deskripsi	Bagian Solvent yang Dibutuhkan/bagian solute
Sangat Larut	<1
Mudah Larut	1-10
Larut	10-30
Agak Sukar Larut	30-100
Sukar Larut	100-1000
Sangat Sukar Larut	1000-10,000
Praktis Tidak Larut	>10.000

D. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KELARUTAN

Kelarutan dari suatu zat padat menurut Martin dkk dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

- Intensitas Pengadukan

Aliran tidak bergerak pada pengadukan yang rendah. Zat padat tidak bergerak dan kecepatan pelarutannya bergantung pada bagaimana zat padat tersebut menghambur dari dasar wadah. Pada pengadukan yang tinggi sistem menjadi turbulenta. Gaya sentrifugal dari putaran cairan mendorong partikel ke arah luar dan atas.

- pH

Sebagian besar obat adalah elektrolit lemah. Obat-obat tersebut bereaksi dengan kelompok asam dan basa kuat serta menghasilkan ion yang biasanya larut dalam air pada pH tertentu. Ini menunjukkan bahwa pH larutan sangat memengaruhi kelarutan elektrolit lemah.

- Suhu

Peningkatan suhu dapat meningkatkan kelarutan zat padat yang menyerap panas apabila dilarutkan.

- Komposisi Cairan Pelarut

Campuran pelarut seringkali lebih dapat melarutkan suatu zat dibandingkan apabila hanya menggunakan pelarut Tunggal. Hal tersebut dikenal dengan melarut Bersama (kosolvensi) dan kombinasi pelarut menaikkan kelarutan dari zat terlarut disebut kosolven.

- Ukuran Partikel

Ukuran partikel berpengaruh terhadap kelarutan. Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaannya akan semakin besar sehingga kemungkinan suatu partikel terdistribusi akan semakin

besar. Penurunan ukuran partikel menjadi kurang dari $1\mu\text{m}$ diyakini dapat meningkatkan tekanan solvasi dan mengakibatkan gangguan interaksi pada zat terlarut, sehingga memudahkan proses kelarutan.

- Pengaruh Surfaktan

Obat asam dan basa lemah yang sukar larut dapat dilarutkan dengan bantuan surfaktan. Surfaktan bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan antara zat terlarut dan mediumnya.

- Pembentukan Kompleks

Pembentukan kompleks menurut Voight biasanya digunakan untuk meningkatkan kelarutan, tetapi juga dapat menyebabkan perlambatan kelarutan dalam beberapa situasi

- Tekanan

Tekanan mempengaruhi kemampuan suatu zat untuk larut dalam suatu pelarut tertentu. Namun peningkatan tekanan tidak akan mengubah kelarutan padatan dalam cairan secara signifikan, kecuali dalam larutan dengan gas terlarut seperti ammonia

E. BENTUK SEDIAAN SOLUTIO

1. Bentuk Sediaan Solutio Berdasarkan Cara Pemberiannya

a. Larutan Oral

Larutan oral merupakan sediaan cair yang ditujukan untuk pemakaian oral. Larutan oral mengandung satu atau lebih zat terlarut dengan atau tanpa zat tambahan berupa pengaroma, pemanis, atau pewarna yang larut dalam air atau campuran air

dengan pelarut lain yang sesuai. Larutan oral juga dapat mengandung bahan-bahan pembantu lainnya seperti pengawet antimikroba, antioksidan, bahan pendispersi, bahan pensuspensi, bahan pengemulsi, bahan penstabil, bahan peningkat viskositas, serta bahan yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan. Larutan oral terdiri dari berbagai bentuk sediaan yaitu:

- Potio

Potio adalah sediaan cair untuk diminum yang dibuat sedemikian rupa hingga dapat digunakan sebagai dosis Tunggal dalam volume yang besar, umumnya 50 ml.

- Sirup

Sirup merupakan larutan oral dengan kandungan sukrosa atau gula lainnya dengan konsentrasi yang tinggi yaitu 64%-66%. Sediaan sirup merupakan sediaan yang menyenangkan karena dapat menutupi rasa yang tidak menyenangkan dan merupakan sediaan yang efektif untuk pemberian obat kepada anak-anak. Sediaan sirup harus digunakan dengan hati-hati pada penderita diabetes karena mengandung gula dengan konsentrasi yang tinggi. Sirup yang diformulasikan untuk dapat digunakan penderita diabetes menggunakan bahan pemanis buatan seperti sorbitol dan aspartame, serta dapat menggunakan bahan pengental berupa gom selulosa. Zat-zat tambahan yang digunakan dalam sediaan sirup selain sukrosa atau gula yaitu:

- ✓ **Anti Caploking Agent**
Anti caploking agent digunakan untuk mencegah pembentukan kristal dari gula yang terdapat pada sediaan sirup. Bahan yang dapat digunakan sebagai anti caploking agent yaitu sorbitol, gliserol dan propilen glikol
- ✓ **Flavouring Agent**
Flavouring agent digunakan untuk menutupi rasa tidak enak agar dapat diterima oleh pasien terutama anak-anak.
- ✓ **Zat Pewarna**
Pewarna digunakan untuk memperbaiki penampilan sediaan. Warna yang digunakan harus sesuai dengan flavour yang digunakan.
- ✓ **Pengawet**
Pengawet pada sediaan sirup digunakan untuk mengurangi kontaminasi mikroorganisme. Pengawet yang digunakan pada sediaan sirup biasanya merupakan kombinasi beberapa pengawet agar dapat meningkatkan spektrum antimikroba serta menimbulkan efek yang sinergis sehingga pengawet dapat ditambahkan dalam konsentrasi yang kecil. Penambahan pengawet dengan konsentrasi yang kecil akan menurunkan kemungkinan toksisitasnya dan mengurangi terjadinya resistensi.
- ✓ **Antioksidan**

Zat antioksidan ditambahkan untuk mencegah oksidasi pada sediaan agar sediaan tetap stabil selama masa penyimpanan. Reaksi oksidasi dapat terjadi karena sediaan larutan mengandung air ataupun pelarut lainnya yang mengandung sejumlah oksigen. Reaksi oksidasi dapat meningkat pada sediaan larutan yang mengandung vitamin dan golongan obat fenotiazin. Zat antioksidan yang dapat digunakan adalah yang bersifat non toksik, non iritan, stabil, larut dalam pelarut yang digunakan serta dapat efektif pada konsentrasi rendah.

Sediaan sirup terdiri dari tiga jenis yaitu, sirup simplex yang mengandung 65% gula dan nipagin, sirup obat yang mengandung zat aktif berkhasiat sebagai obat Tunggal atau kombinasi dan digunakan untuk terapi suatu penyakit, serta sirup pewangi yang tidak mengandung obat namun mengandung zat pewangi atau zat penyedap lainnya.

- Elixir



Gambar 19.2. Contoh Sediaan Larutan Oral “Elixir”

Sumber :

<https://www.alodokter.com/aloshop/products/batugin-elixir-300-ml/5fb3795341ab59059e867db9>

Sediaan larutan oral yang menggunakan pelarut berupa etanol disebut eliksir. Elikzir merupakan larutan hidroalkohol yang jernih dan manis. Elikzir biasanya ditambah perasa untuk menutupi rasa yang tidak enak dari zat aktif, pelarut dan bahan tambahan lainnya. Pelarut lain seperti gliserin dan propilen glikol dapat digunakan sebagai pelarut tambahan bersama dengan etanol. Elikzir biasanya kurang manis serta kurang kental karena mengandung kadar gula yang lebih rendah dibandingkan sediaan sirup, sehingga sehingga kurang efektif dalam menutupi rasa dan aroma dari zat aktif atau komponen lain yang kurang menyenangkan.

b. Larutan Topikal

Larutan topikal merupakan sediaan larutan yang diformulasikan dengan pelarut air atau pelarut lain seperti etanol dan poliol dengan tujuan pemakaian secara topikal pada kulit maupun mukosa mulut. Sediaan larutan maupun suspensi yang digunakan secara topikal biasanya disebut sebagai lotio.

c. Larutan Otik

Larutan yang mengandung air atau gliserin maupun pelarut lain yang cocok serta bahan pendispersi, dengan tujuan

penggunaan dalam telinga luar disebut sebagai larutan otik. Misalnya larutan otik benzokain dan antipirin, larutan otik neomisin dan polimiksin B sulfat dan larutan otik hidrokortison

d. Larutan Optalmik

Larutan optalmik merupakan larutan yang digunakan pada mata. Larutan optalmik merupakan larutan steril, bebas partikel asing, isohidris dan isotonis serta merupakan sediaan yang dibuat dan dikemas sedemikian rupa sehingga sesuai untuk digunakan pada mata. Beberapa larutan optalmik perlu dibuat hipertonis untuk meningkatkan daya serap dan menyediakan kadar zat aktif yang cukup tinggi untuk menghasilkan efek obat yang cepat dan efektif. Larutan optalmik dapat berupa tetes mata ataupun collyrium. Collyrium adalah larutan jernih dan steril yang digunakan untuk membersihkan mata. Collyrium biasanya dibuat hipertonis agar cairan mata dapat keluar bersamaan dengan kotoran pada mata. Collyrium yang dibuat dengan bahan pengawet dapat digunakan untuk 7 hari setelah wadah dibuka, sedangkan yang tanpa pengawet adalah 24 jam setelah dibuka. Etiket untuk larutan otik memuat informasi mengenai lama masa penggunaan setelah kemasan dibuka dan tertulis “obat cuci mata” untuk sediaan collyrium.



Gambar 19.3. Contoh Sediaan Larutan Optalmik “Collyrium”

Sumber : <https://www.arrowasiaindonesia.com/product/obat-cuci-mata-y-rins/>

e. Larutan Untuk Hidung

Sediaan larutan yang ditujukan untuk pemakaian pada hidung terdiri dari larutan cuci hidung (collunarium), obat tetes hidung (guttae nasales) dan larutan inhalasi. Collunarium adalah larutan yang digunakan untuk obat cuci hidung yang ditujukan untuk membersihkan rongga hidung. Obat tetes hidung merupakan larutan isotonis atau hampir isotonis yang digunakan dengan cara meneteskan pada rongga hidung. Larutan inhalasi merupakan larutan yang digunakan dengan cara disedot melalui hidung maupun mulut atau dengan cara disemprotkan dalam bentuk kabut ke dalam saluran pernapasan.

f. Larutan Parenteral

Sediaan larutan yang digunakan secara parenteral disebut injeksi, yaitu sediaan berupa larutan steril, isotonis dan

isohidris. Sediaan injeksi digolongkan menjadi beberapa jenis yaitu injeksi intradermal atau intrakutan, injeksi subkutan atau hipoderma, injeksi intramuscular serta injeksi intravena.

g. Larutan untuk Rektal dan Vagina



Gambar 19.4. Contoh Sediaan Larutan "Vaginal Douche"

Sumber : <https://www.pyfa.co.id/product/betadine-vaginal-douche/>

Larutan yang digunakan pada rektal yaitu lavement/cylsma/enema merupakan larutan yang dimaksudkan untuk merangsang pengeluaran kotoran (feses) memberikan efek terapi lokal atau sistemik.

Larutan yang digunakan pada vagina, yaitu douche merupakan larutan yang dimaksudkan dengan suatu alat kedalam vagina, baik untuk pengobatan maupun membersihkan. Vaginal douche biasanya mengandung larutan antiseptic, seperti povidone iodine.

h. Larutan Oral Topikal



Gambar 19.5 Contoh Sediaan Larutan Oral Topikal

“Gargarisma”

Sumber : <https://doktersehat.com/obat-dan-vitamin/mulut-dan-tenggorokan/enkasari-120ml/>

Larutan oral topikal merupakan sediaan larutan yang ditujukan untuk pemakaian pada mukosa mulut ataupun bibir. Contoh sediaan yang termasuk dalam larutan oral topikal yaitu collutorium (obat cuci mulut), litus oris (oba toles bibir), guttae oris (obat tetes mulut), dan gargarisma (obat kumur). Etiket gargarisma harus tertera “hanya untuk kumur, jangan ditelan” serta “encerkan sebelum digunakan” untuk obat kumur yang harus diencerkan sebelum digunakan.

2. Bentuk Sediaan Solutio Berdasarkan Sistem Pelarut dan Zat Terlarut

Bentuk sediaan solution berdasarkan system pelarut dan zat terlarut terdiri dari berbagai bentuk sediaan yaitu:

a. Spirit

Spirit merupakan suatu larutan yang terdiri dari etanol maupun hidroalkohol dari zat yang mudah menguap, yang biasanya digunakan sebagai bahan pengaroma. Sediaan spirit harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus Cahaya agar tidak terjadi penguapan dan mencegah resiko oksidasi.

b. Tingtur

Tingtur merupakan larutan yang mengandung etanol atau hidroalkohol yang dibuat dari bahan tumbuhan atau senyawa kimia. Tingtur dapat dibuat dengan cara perkolasi maupun maserasi. Tingtur harus dibuat dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus Cahaya, dan harus terhindar dari sinar matahari langsung dan panas.

c. Air Aromatik

Air aromatik adalah larutan jernih dan jenuh dalam air, dari minyak mudah menguap atau senyawa aromatik, atau bahan mudah menguap lainnya, yang dibuat dengan cara destilasi.

F. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SOLUTIO

Bentuk sediaan solution memiliki beberapa keuntungan dan kerugian yaitu:

1. Keuntungan

- a. Sediaan larutan merupakan campuran yang homogen
- b. Dosis dalam sediaan larutan mudah diubah-ubah atau disesuaikan dalam pembuatan
- c. Sediaan larutan dapat diberikan dalam larutan encer
- d. Zat aktif akan lebih cepat diabsorpsi sehingga onset obat juga akan lebih cepat
- e. Sediaan larutan dapat ditambahkan pemanis, perasa, pengaroma dan pewarna sehingga lebih disukai oleh pasien terutama anak-anak
- f. Larutan yang ditujukan untuk pemakaian luar mudah digunakan

2. Kerugian

- a. Sediaan larutan memiliki volume yang besar
- b. Tidak semua zat aktif stabil dalam larutan
- c. Tidak semua zat aktif dapat ditutupi rasa dan baunya dalam larutan.

BAGIAN 20

PENGANTAR SUSPENSI

A. PENGERTIAN

Suspensi adalah sediaan farmasi yang mengandung obat atau bahan lain yang terdiri dari partikel-partikel padat yang tidak larut dan terdispersi merata dalam cairan pembawanya. Partikel kecil terbentuk dari partikel padat yang tidak larut secara sempurna pada medium cair, menurut Farmakope Indonesia Edisi VI suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang tersebar dalam fase cair. Sediaan seperti ini hanya dianggap sebagai suspensi seperti yang disebutkan di atas dan tidak termasuk kategori suspensi yang lebih khusus seperti suspensi oral atau topikal.

Persyaratan sediaan suspensi menurut Farmakope Edisi III yaitu zat yang tersebar harus halus dan tidak boleh cepat mengendap, jika dikocok perlahan-lahan endapan harus segera tersebar kembali, kekentalan suspensi tidak boleh terlalu tinggi agar sediaan mudah dikocok dan mudah dituang. Sediaan suspensi cenderung mengendap atau terpisah dari cairan pembawanya pada saat didiamkan tetapi apabila dikocok maka partikel padat akan tersebar secara merata.

Suspending agent atau agen pengemulsi digunakan dalam melakukan pembuatan sediaan suspensi untuk mencegah pengendapan serta memastikan agar partikel tersebar secara sempurna. Suspensi dibagi

menjadi 2 jenis, ada yang dapat digunakan secara langsung dan ada juga sediaan padat halus yang harus dikonstitusikan dulu dengan larutan pembawa yang sesuai sebelum digunakan. Macam suspensi dapat berupa suspensi oral, topikal, tetes telinga, optalmik, parenteral suspensi tidak dapat digunakan untuk injeksi intravena dan intratekal.

B. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS SUSPENSI

1. Ukuran partikel

Ukuran partikel sangat hubungannya dengan luas permukaan partikel serta daya tekan ke atas dari cairan pensuspensi tersebut. Luas partikel berbanding terbalik dengan partikel. Semakin kecil ukuran dari suatu partikel maka luas permukaan partikel tersebut akan semakin besar. Sedangkan semakin besar luas permukaan partikel maka daya tekan ke atas cairan akan semakin kecil, sehingga ukuran partikel suspensi dapat bervariasi tergantung pada tujuan penggunaannya.

2. Jumlah partikel (konsentrasi)

Jumlah partikel berpengaruh pada pergerakan partikel di dalam suspensi. Semakin banyak partikel suatu obat, semakin tinggi konsentrasi obat, sehingga kemungkinan partikel akan mengendap di permukaan sediaan akan semakin besar.

3. Sifat partikel

Sifat partikel pada suspensi terdiri dari lebih dari satu senyawa kimia yang masing-masing memiliki sifat unik. Interaksi antara bahan-bahan dalam suspensi dapat terjadi karena perbedaan tersebut. Interaksi ini dapat mempengaruhi kestabilan fisik suspensi dan menentukan apakah bahan-bahan tersebut dapat larut satu sama lain atau tidak.

4. Kekentalan (viskositas)

Kekentalan (viskositas) akan mempengaruhi kecepatan alir suatu cairan. Nilai viskositas suatu cairan lebih tinggi sedangkan kecepatan alirnya lebih rendah. Kecepatan alir cairan akan mempengaruhi gerakan partikel yang terdapat didalamnya.

Stabilitas fisik suspensi didefinisikan sebagai kondisi di mana partikel yang ada di dalam suspensi tidak mengumpul dan terdistribusi secara merata. Ketika partikel dalam suspensi mengendap, mereka akan mudah didistribusikan secara merata lagi saat dikocokkan ringan. Stabilitas fisik suspensi sangat dipengaruhi oleh ukuran partikelnya.

C. KOMPONEN SEDIAAN SUSPENSI

Selain zat aktif, larutan pembawa, pengawet dan bahan lainnya, suspensi juga memerlukan bahan tambahan yang disebut suspending agent memiliki fungsi untuk mendispersikan partikel yang tidak larut dalam zat pembawa atau pelarut dan meningkatkan viskositas sehingga kecepatan sedimentasi (pengendapan) berkurang.

Memperbesar viskositas suspensi adalah cara kerjanya, tetapi terlalu besar viskositas akan membuat zat lebih sulit dipisahkan saat dikocok, dan sediaan suspensi akan sulit dikeluarkan dari botol. Bahan pensuspensi atau suspending agent terbagi menjadi dua kategori:

1. Bahan pensuspensi dari alam

Bahan pensuspensi yang berasal dari bahan alam disebut gom atau hidrokoloid, jenis pensuspensi ini dapat mengembang atau mengikat air untuk membentuk mucilago atau lendir, terbentuknya mucilago meningkatkan viskositas suspensi dan stabilitas sediaan suspensi. Panas, pH, dan proses fermentasi bakteri dapat memengaruhi viskositas mucilago. Ada penelitian yang dapat dilakukan untuk menunjukkan variabel yang dapat memengaruhi mucilago. Simpan mucilago yang sama dalam dua botol. Botol pertama dipenuhi dengan asam dan dipanaskan, botol kedua tidak diberikan perlakuan. Kedua botol disimpan di tempat yang sama setelah itu. Botol pertama menurunkan viskositasnya lebih cepat daripada botol kedua setelah observasi beberapa hari. Dikenal bahwa suhu yang semakin tinggi akan berdampak pada penurunan viskositas suatu zat, yang termasuk dalam golongan gom adalah :

- a. Acasia (Pulvis Gummi Arabici)

Acasia adalah bahan yang diperoleh dari eksudat tanaman acasia sp, bersifat asam dan dapat larut dalam air tetapi tidak larut dalam alkohol. Kekentalannya yang ideal 13 mucilago adalah antara pH 5-9. Jika suatu zat mengubah pH menjadi

lebih rendah dari pH 5-9, itu akan menyebabkan penurunan viskositas. Kekekentalan musilago akasia dengan kadar 35% hampir sama dengan gliserin. Penggunaannya memerlukan zat pengawet karena gom ini mudah dirusak oleh bakteri.

b. Tragakan

Tragakan adalah eksudat tanaman *Astragalus gummifera*. Pemanasan biasanya digunakan untuk mempercepat hidrasi karena tragakan mengalami hidrasi yang sangat lambat. Tidak seperti mucilago akasia, mucilago tragakan lebih kental. Mucilago tragakan tidak sebagai emulgator dan hanya sebagai stabilisator suspensi.

c. Algin

Algin didapat dari beberapa spesies ganggang laut dan dijual dalam bentuk garam yaitu natrium alginat. Karena senyawa organiknya mudah di fermentasi oleh bakteri, suspensi 14 dengan algin membutuhkan bahan pengawet. Kadar pensuspensi biasanya 1-2%.

d. Chondrus

Chondrus bahan ini berasal dari tanaman *chondrus crispus*, juga disebut *gigartina mamilosa* bersifat basa, tetapi tidak larut dalam alkohol. Karagen adalah sebutan dari ekstrak chondrus, banyak digunakan dalam industri makanan. Penggunaan membutuhkan bahan pengawet karena derivate polisakarida mudah dirusak oleh bakteri.

Tanah liat adalah salah satu bahan alami yang digunakan untuk pensuspensi selain dari golongan gom. Veegum, bentonite, dan hectorite adalah tiga jenis tanah liat yang sering digunakan untuk meningkatkan stabilitas suspensi. Tanah liat dilakukan pengojokan akan mengembang dan mudah bergerak jika dimasukkan ke dalam air. Proses ini dikenal sebagai tiksotrofi. Setelah peristiwa tersebut kekentalan cairan akan meningkat dan meningkatkan stabilitas suspensi. Sifat ketiga tanah liat tersebut tidak larut dalam air, jadi bahan tersebut harus dicampur dengan campuran suspensi. Karena tanah liat adalah senyawa anorganik bukan golongan karbohidrat, suspensi dari tanah liat tidak terpengaruh oleh panas atau suhu atau fermentasi bakteri.

2. Bahan pensuspensi dari sintesis

a. Turunan Selulosa

Selulosa termasuk dalam kategori ini adalah hidroksi-metil selulosa, karboksi metil selulosa (CMC), dan metil selulosa (methosol, tylose). Di belakang nama biasanya ada angka atau nomor, seperti methosol 1500. Angka-angka ini menunjukkan bahwa cairan pelarut memiliki kemampuan untuk meningkatkan viskositasnya. Kemampuannya sebanding dengan angkanya. Jenis ini banyak digunakan dalam produksi makanan karena tidak diabsorpsi oleh usus halus dan tidak beracun. Selain digunakan sebagai bahan pensuspensi juga digunakan sebagai laksansia dan penghacur atau desintegrator saat pembuatan tablet.

b. Golongan organik polimer

Golongan organik polimer yang paling terkenal dalam kelompok ini adalah carbopol 934[®] (nama dagang suatu pabrik). Organik polimer berupa serbuk putih, bereaksi asam, sedikit larut dalam air, tidak beracun dan tidak mengiritasi kulit, serta sedikit pemakaiannya sehingga bahan tersebut banyak digunakan sebagai bahan pensuspensi. Untuk memperoleh viskositas yang baik diperlukan kadar +1%. Carbopol sangat peka terhadap panas dan elektrolit. Hal tersebut akan mengakibatkan penurunan viskositas larutannya.

D. PROSES PEMBUATAN SEDIAAN SUSPENSI

Suspensi dapat dengan metode sebagai berikut:

1. Metode dispersi

Metode ini adalah metode pembuatan suspensi di mana serbuk bahan obat ditambahkan ke dalam mucilago yang telah terbentuk kemudian diencerkan. Metode ini digunakan karena partikel dalam pembuatan suspensi harus benar-benar terdispersi dalam fase air, dan serbuk yang terbagi harus terdispersi dengan baik dalam cairan pembawa. Karena udara, lemak, dan kontaminan lainnya membuat mendispersi zat-zat yang tidak larut dalam air lebih sulit, air biasanya digunakan sebagai pembawa.

2. Metode presipitasi

Metode ini adalah teknik pembuatan suspensi dimana pelarut organik digunakan untuk melarutkan zat yang tidak larut dalam

pembawa air. Setelah zat larut dalam pelarut organik, larutan zat ini kemudian diencerkan dengan larutan pensuspensi dalam air, menyebabkan endapan halus tersuspensi dengan bahan pensuspensi. Hampir semua sistem suspensi terpisah saat disimpan. Oleh karena itu, tujuan utama pembuatan sediaan suspensi bukan untuk menghilangkan pemisahan, tetapi untuk menahan laju pengendapan dan membuat partikel yang mengendap tersuspensi kembali dengan mudah. Untuk menjamin keseragaman dosis obat setelah dikocok sebelum dituang, suspensi yang baik harus homogen. Hal penting untuk pembuatan sediaan suspensi adalah memastikan bahwa partikel terdispersi dengan baik dalam cairan pembawa, memastikan bahwa partikel kecil tidak mengendap, dan mencegah partikel-partikel ini caking saat terjadi pengendapan.

E. KELEBIHAN DAN KEKURANGAN SEDIAAN SUSPENS

Penggunaan sediaan suspensi menawarkan sejumlah kelebihan dan kekurangan yang membuatnya menjadi pilihan yang baik dalam berbagai aplikasi.

Berikut adalah beberapa kelebihan penggunaan sediaan suspensi:

1. Suspensi oral adalah bentuk sediaan yang mudah digunakan untuk anak-anak atau orang dewasa yang kesulitan meminum tablet atau kapsul.

2. Penggunaan suspensi oral dengan zat tambahan yang sesuai disukai anak-anak karena dapat mengurangi rasa obat yang tidak enak.
3. Suspensi merupakan sediaan obat yang memiliki kestabilan kimia yang baik.
4. Durasi dan onset obat dapat dikontrol.
5. Perluasan permukaan partikel obat yang bersentuhan dengan saluran cerna membuatnya lebih mudah diabsorpsi.
6. Sediaan suspensi dapat diberikan dalam dosis yang sesuai bisa dosis yang lebih besar atau lebih kecil untuk anak-anak

Berikut adalah beberapa kekurangan penggunaan sediaan suspensi:

1. Sedimentasi dapat terjadi sehingga terjadi ketidakseragaman bobot dan dosis obat
2. Apabila terbentuk caking, akan sulit didistribusikan dengan sempurna, menyebabkan homogenitasnya terganggu
3. Apabila viskositanya terlalu tinggi menyebabkan sediaan obat sukar dituang
4. Sedimentasi dapat menyebabkan ketepatan dosis yang rendah dalam suspensi.
5. Ada kemungkinan perubahan dalam sistem disperse jika proses dan lingkungan penyimpanan obat tidak tepat.
6. Untuk memastikan dosis yang diinginkan dengan tepat, suspensi harus dikocok terlebih dahulu.

F. JENIS SEDIAAN SUSPENSI

Ada beberapa jenis sediaan suspensi berdasarkan karakteristik fisik dan tujuan penggunaannya di antaranya yaitu:

1. Suspensi Oral

Suspensi oral adalah sediaan yang mengandung obat yang terdiri dari partikel padat yang tidak larut dan terdispersi merata dalam cairan pembawanya. Jenis suspensi ini digunakan untuk diminum melalui mulut dan biasanya digunakan untuk zat yang sulit larut dalam air atau yang membutuhkan dosis yang disesuaikan dengan pasien. Suspensi oral ada yang dapat digunakan langsung dan ada juga dalam bentuk serbuk kering yang dikonstitusikan dengan air sebelum digunakan.



Gambar 20.1. Contoh sediaan suspensi oral dapat digunakan langsung

Sumber: <https://apotek24jam.id/obat/antasida-doen-suspensi-60-ml/>



Gambar 20.2. Contoh sediaan suspensi oral serbuk kering

Sumber: <https://kliniksenggang.id/produk/amoxicillin-trihydrate-sirup-kering-125-mg-5-ml/>

2. Suspensi Topikal

Suspensi topikal digunakan untuk diterapkan pada kulit. Jenis suspensi ini terdiri dari gel, krim, salep, atau gel yang mengandung bahan aktif yang dihaluskan dan terdispersi dalam cairan pembawanya. Suspensi topikal digunakan pada kulit atau permukaan tubuh lainnya.



Gambar 20.3. Contoh sediaan suspensi Topikal

Sumber: <https://aido.id/health-articles/calamine/detail>

3. Suspensi Parenteral

Suspensi parenteral adalah ketika obat tidak dapat diberikan secara oral atau perlu diserap cepat oleh tubuh, suspensi parenteral sering digunakan, dimaksudkan untuk diberikan langsung ke dalam tubuh melalui jalur parenteral (non-oral), Suspensi parenteral adalah suspensi serbuk dalam medium cair yang sesuai yang hanya dapat disuntikkan intramuskular atau subkutan karena obat akan diabsorpsi perlahan ke dalam pembuluh darah, tidak boleh disuntikkan secara intravena atau ke dalam larutan spinal. Suspensi terkonstitusi adalah suspensi padat kering dengan bahan pembawa yang sesuai untuk membentuk suspensi.



Gambar 20.3. Contoh sediaan injeksi suspensi

Sumber: <https://www.hexpharmjaya.com/ceftriaxone>

4. Suspensi Optalmik

Suspensi optalmik adalah sediaan cair steril yang terdiri dari partikel yang terdispersi dalam cairan pembawa dan dimaksudkan untuk digunakan pada mata. Untuk menghindari iritasi atau goresan kornea digunakan syarat untuk suspensi optalmik, obat

harus dalam bentuk termikronisasi agar tidak menimbulkan iritasi atau goresan pada kornea, jika terjadi massa yang mengeras atau penggumpalan, serta perubahan warna pada sediaan suspensi obat mata tidak boleh digunakan



Gambar 20.4. Contoh sediaan Optalmik

Sumber: <https://www.halodoc.com/obat-dan-vitamin/cendo-xitrol-eye-drop-5-ml>

5. Suspensi Tetes Telinga

Sediaan suspensi tetes telinga biasanya digunakan untuk mengobati infeksi telinga hewan peliharaan seperti anjing dan kucing. Suspensi tetes telinga adalah sediaan cair yang mengandung partikel halus yang dirancang untuk diteteskan ke dalam rongga telinga bagian luar.



Gambar 20.5. Contoh suspensi tetes telinga

Sumber: <https://northamerica.covetrus.com/Product/printdetails?sku=009607>

Setiap jenis sediaan suspensi memiliki formulasi dan karakteristik yang berbeda tergantung pada tujuan penggunaannya. Formulasi sediaan suspensi harus mempertimbangkan stabilitas partikel padat dalam cairan pembawa, tingkat penyerapan dan distribusi dalam tubuh, dan faktor lain yang memastikan bahwa sediaan suspensi tersebut efektif dan aman digunakan.

BAGIAN 21

EMULSI

A. DEFINISI EMULSI

Emulsi merupakan sistem dua fase, yang salah satu cairannya terdispersi dalam cairan yang lain, dalam bentuk tetesan kecil. Jika minyak yang merupakan fase terdispersi dan larutan air merupakan fase pembawa maka sistem ini disebut emulsi minyak dalam air. Sebaliknya jika air atau larutan air yang merupakan fase terdispersi dan minyak atau bahan seperti minyak merupakan fase pembawa, maka sistem ini disebut emulsi air dalam minyak

Emulsi terbagi menjadi 4 tipe yaitu:

- a. **Oil in Water (O/W)** : fase minyak terdispersi sebagai tetesan dalam keseluruhan fase luar yaitu air
- b. **Water in Oil (W/O)** : fase air terdispersi sebagai tetesan dalam fase luar yaitu minyak
- c. **Oil in Water in Oil (O/W/O)** : merupakan tetesan minyak yang terdispersi dalam tetesan air yang kemudian terdispersi dalam fase minyak secara kontinyu
- d. **Water in Oil in Water (W/O/W)** : merupakan fase air yang terdispersi dalam fase air yang mengandung polimer kemudian membentuk emulsi air dalam minyak (W/O). emulsi yang terbentuk kemudian ditambahkan ke fase berair kedua (mengandung surfaktan) dan diaduk secara terus menerus untuk membentuk emulsi

Contoh aplikasi emulsi dalam kehidupan sehari-hari yaitu: susu, mayones, cream, margarin, mentega, cat emulsi, obat-obatan.

B. KOMPONEN EMULSI

Emulsi dapat digolongkan menjadi dua tipe berdasarkan fase terdispersinya, yaitu:

- a) Emulsi tipe O/W (oil in water) atau M/A (minyak dalam air), yaitu emulsi yang fase terdispersinya adalah minyak dan fase pendispersinya adalah air. Contoh: susu, mayones, krim wajah.
- b) Emulsi tipe W/O (water in oil) atau A/M (air dalam minyak), yaitu emulsi yang fase terdispersinya adalah air dan fase pendispersinya adalah minyak. Contoh: mentega, margarin, krim malam

Komponen emulsi fase cair terdiri dari tiga macam, yaitu :

1. Fase terdispersi atau fase internal, yaitu cairan yang terbagi-bagi menjadi butiran kecil dalam cairan lain. Contoh: minyak dalam air, air dalam minyak.
2. Fase pendispersi atau fase eksternal, yaitu cairan yang berfungsi sebagai bahan dasar atau pendukung dari emulsi. Contoh: air, minyak.
3. Emulgator atau surfaktan, yaitu zat yang digunakan untuk menstabilkan emulsi agar tidak terjadi pemisahan antara dua cairan yang tidak larut. Emulgator memiliki sifat amfifilik, yaitu memiliki bagian hidrofilik (berafinitas dengan air) dan bagian

hidrofobik (berafinitas dengan minyak). Contoh: sabun, lesitin, tween, span. Fase air (air sebagai dispersi).

Sifat air dalam emulsi tergantung pada tipe emulsi yang dibentuk. Ada dua tipe emulsi yang umum, yaitu:

- a. Emulsi minyak dalam air (M/A) atau oil in water (O/W), yaitu emulsi yang fase airnya sebagai fase pendispersi atau fase luar, dan fase minyaknya sebagai fase terdispersi atau fase dalam. Dalam emulsi ini, air merupakan medium utama yang menentukan sifat-sifat fisik dan kimia dari emulsi. Contoh produk yang termasuk emulsi M/A adalah susu, mayones, dan krim wajah.
- b. Emulsi air dalam minyak (A/M) atau water in oil (W/O), yaitu emulsi yang fase minyaknya sebagai fase pendispersi atau fase luar, dan fase airnya sebagai fase terdispersi atau fase dalam. Dalam emulsi ini, minyak merupakan medium utama yang menentukan sifat-sifat fisik dan kimia dari emulsi. Contoh produk yang termasuk emulsi A/M adalah mentega, margarin, dan krim malam.

Sifat air dalam emulsi juga dipengaruhi oleh adanya zat pengemulsi atau surfaktan, yaitu zat yang dapat menurunkan tegangan antarmuka antara dua cairan yang tidak larut dan membantu membentuk dan menstabilkan emulsi. Zat pengemulsi memiliki bagian hidrofilik yang berinteraksi dengan air dan bagian hidrofobik yang berinteraksi dengan minyak. Zat pengemulsi dapat berupa sabun, lesitin, tween, span, dan lain-lain.

Komponen emulsi fase minyak adalah zat-zat yang membentuk emulsi, yaitu campuran dari dua cairan yang tidak larut satu sama lain.

Sifat-sifat minyak dalam emulsi tergantung pada jenis emulsi yang dibentuk yaitu:

- a. Emulsi minyak dalam air (M/A) atau oil in water (O/W), yaitu emulsi yang fase minyaknya sebagai fase terdispersi atau fase dalam, dan fase airnya sebagai fase pendispersi atau fase luar. Dalam emulsi ini, minyak merupakan zat aktif yang didispersikan dalam air sebagai medium. Sifat-sifat minyak dalam emulsi M/A antara lain.
- b. Minyak memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sehingga membutuhkan zat pengemulsi untuk membentuk dan menstabilkan emulsi.
- c. Minyak memiliki densitas yang lebih rendah dari air, sehingga cenderung mengapung di permukaan emulsi.
- d. Minyak memiliki viskositas yang lebih tinggi dari air, sehingga mempengaruhi kekentalan dan aliran dari emulsi.
- e. Minyak memiliki titik leleh yang lebih tinggi dari air, sehingga mempengaruhi stabilitas termal dari emulsi.
- f. Minyak dapat mengandung zat-zat yang bersifat hidrofobik atau tidak larut dalam air, seperti lemak, vitamin, dan antioksidan

C. PROSES PEMBENTUKAN EMULSI

Emulsifikasi adalah proses pencampuran dua zat cair yang tidak dapat bercampur, seperti minyak dan air, untuk membentuk emulsi. Emulsi adalah sistem koloid dengan fase terdispersi berupa zat cair. Emulsi dapat dibentuk dengan bantuan zat pengemulsi yang berfungsi sebagai stabilizer penggabungan. Ada tiga metode umum dalam pembuatan emulsi, yaitu:

1. Metode gom kering atau metode continental: Zat pengemulsi (misalnya gom arab) dicampur dengan minyak, kemudian ditambahkan air secara perlahan untuk membentuk corpus emulsi, lalu diencerkan dengan sisa air yang tersedia.
2. Metode gom basah atau metode Inggris: Zat pengemulsi (misalnya gom arab) dimasukkan ke dalam air untuk membentuk mucilago (polimer alam), kemudian minyak dituangkan secara perlahan ke atas air untuk menyatu dan membentuk emulsi.
3. Metode botol atau metode botol forbes: Minyak dan air dicampur dalam botol, kemudian dikocok kuat-kuat sampai terbentuk emulsi

Surfaktan dan emulsifier adalah dua jenis zat yang dapat digunakan untuk membentuk emulsi, yaitu campuran dua zat cair yang tidak dapat bercampur, seperti minyak dan air. Surfaktan dan emulsifier berfungsi sebagai stabilizer penggabungan, yaitu zat yang dapat menurunkan tegangan antarmuka antara dua fase cair yang berbeda polaritasnya. Surfaktan dan emulsifier dapat digunakan dalam

berbagai bidang, seperti industri pangan, farmasi, kosmetik, dan bahan bakar.

Energi yang diperlukan dalam pembentukan emulsi adalah energi mekanik yang dihasilkan oleh alat-alat seperti homogenizer, agitator, atau penyemprot. Energi mekanik ini berfungsi untuk mengurangi tegangan permukaan antara dua fase cair yang tidak bercampur dan memecahnya menjadi tetesan-tetesan kecil yang tersebar dalam fase kontinu. Energi mekanik ini juga disebut sebagai energi shear. Energi mekanik ini harus dipasok secara terus-menerus selama proses pembentukan emulsi berlangsung.

Agitasi mekanis adalah salah satu cara untuk memberikan energi mekanik yang diperlukan dalam pembentukan emulsi. Agitasi mekanis berfungsi untuk mengaduk dua fase cair yang tidak bercampur dengan kecepatan tinggi sehingga terjadi pengurangan ukuran partikel cair dan peningkatan luas antarmuka. Agitasi mekanis juga membantu dalam mendispersikan tetesan-tetesan cair yang terbentuk dalam fase kontinu.

Peran agitasi mekanis dalam emulsi sangat penting karena dapat mempengaruhi sifat-sifat fisik dan kimia emulsi, seperti stabilitas, viskositas, dan distribusi ukuran partikel. Agitasi mekanis yang terlalu lemah dapat menyebabkan emulsi tidak terbentuk atau cepat pecah karena tidak ada cukup energi untuk mengatasi gaya-gaya antara partikel cair. Agitasi mekanis yang terlalu kuat dapat menyebabkan emulsi menjadi terlalu halus atau berbusa karena adanya peningkatan

tekanan dan gesekan. Oleh karena itu, agitasi mekanis harus disesuaikan dengan jenis dan konsentrasi bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan emulsi, serta tujuan dan aplikasi emulsi itu sendiri

Faktor-faktor yang mempengaruhi agitasi mekanis dalam emulsi adalah sebagai berikut:

a. Jenis alat pengaduk

Alat pengaduk yang digunakan harus sesuai dengan sifat dan viskositas bahan-bahan yang akan diemulsikan. Alat pengaduk yang umum digunakan adalah homogenizer, agitator, atau penyemprot.

b. Kecepatan pengadukan

Kecepatan pengadukan menentukan seberapa cepat dan seberapa banyak energi mekanik yang disalurkan ke dalam sistem emulsi. Kecepatan pengadukan yang terlalu rendah dapat menyebabkan emulsi tidak terbentuk atau tidak stabil karena kurangnya energi untuk mengatasi gaya-gaya antara partikel cair. Kecepatan pengadukan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan emulsi menjadi terlalu halus atau berbusa karena adanya peningkatan tekanan dan gesekan.

c. Waktu pengadukan

Waktu pengadukan menentukan seberapa lama energi mekanik diberikan ke dalam sistem emulsi. Waktu pengadukan yang terlalu pendek dapat menyebabkan emulsi tidak terbentuk atau tidak stabil karena kurangnya waktu untuk mencapai kesetimbangan antara fase-fase cair. Waktu pengadukan yang terlalu lama dapat

menyebabkan emulsi mengalami degradasi atau koalesensi karena adanya kerusakan pada zat pengemulsi atau perubahan sifat fisikokimia.

d. Suhu pengadukan

Suhu pengadukan menentukan seberapa besar energi termal yang ada dalam sistem emulsi. Suhu pengadukan yang terlalu rendah dapat menyebabkan emulsi tidak terbentuk atau tidak stabil karena meningkatnya viskositas dan menurunnya kelarutan zat-zat cair. Suhu pengadukan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan emulsi mengalami degradasi atau koalesensi karena adanya perubahan bentuk, struktur, atau aktivitas zat pengemulsi atau komponen-komponen lain dalam emulsi.

e. Volume pengadukan

Volume pengadukan menentukan seberapa besar jumlah bahan-bahan yang akan diemulsikan. Volume pengadukan yang terlalu kecil dapat menyebabkan emulsi tidak terbentuk atau tidak stabil karena kurangnya kontak antara fase-fase cair. Volume pengadukan yang terlalu besar dapat menyebabkan emulsi mengalami degradasi atau koalesensi karena adanya penurunan kualitas alat pengaduk, peningkatan gesekan, atau perubahan rasio fase-fase cair

D. STABILISASI EMULSI

Stabilitas emulsi adalah kemampuan emulsi untuk tetap terdispersi tanpa mengalami perubahan yang tidak diinginkan, seperti

koalesensi, flokulasi, creaming, atau pemisahan fase. Stabilitas emulsi dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti ukuran dan distribusi droplet, viskositas, sifat permukaan, dan kondisi lingkungan. Untuk meningkatkan stabilitas emulsi, biasanya digunakan bahan tambahan yang disebut emulgator. Emulgator yang digunakan harus sesuai dengan nilai HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) dari minyak yang diemulsikan. Nilai HLB adalah ukuran keseimbangan antara gugus hidrofilik dan lipofilik pada molekul emulgator. Nilai HLB yang lebih tinggi menunjukkan bahwa emulgator lebih cocok untuk membentuk emulsi tipe oil in water (O/W), sedangkan nilai HLB yang lebih rendah menunjukkan bahwa emulgator lebih cocok untuk membentuk emulsi tipe water in oil (W/O).

Mekanisme stabilitas emulsi adalah proses yang melibatkan beberapa faktor, seperti:

a. Tegangan antarmuka.

Emulgator dapat menurunkan tegangan antarmuka antara fase minyak dan air, sehingga memudahkan pembentukan dan pelestarian emulsi. Emulgator dapat membentuk lapisan monomolekuler di sekitar droplet emulsi, yang mencegah droplet saling bergabung atau berkoalesensi.

b. Ukuran dan distribusi droplet.

Droplet emulsi yang lebih kecil dan lebih seragam cenderung lebih stabil, karena memiliki luas permukaan yang lebih besar dan potensi koalesensi yang lebih rendah. Ukuran dan distribusi

droplet dipengaruhi oleh metode emulsifikasi, viskositas, dan kecepatan pengadukan.

c. Viskositas.

Viskositas adalah ukuran dari hambatan aliran suatu cairan. Viskositas yang lebih tinggi dapat meningkatkan stabilitas emulsi, karena mengurangi gerakan Brownian dan sedimentasi droplet. Viskositas dipengaruhi oleh konsentrasi, suhu, dan jenis bahan pembentuk emulsi.

b. Sifat permukaan.

Sifat permukaan adalah ukuran dari daya tarik antara molekul-molekul di permukaan suatu cairan. Sifat permukaan yang lebih tinggi dapat menurunkan stabilitas emulsi, karena meningkatkan energi bebas permukaan dan kecenderungan untuk berkoalesensi. Sifat permukaan dipengaruhi oleh jenis minyak, air, dan emulgator yang digunakan.

c. Kondisi lingkungan.

Kondisi lingkungan seperti pH, suhu, elektrolit, asam, dan alkohol dapat mempengaruhi stabilitas emulsi, karena dapat mengubah sifat kimia dan fisika dari bahan-bahan pembentuk emulsi.

Lapisan surfaktan berfungsi untuk menstabilkan emulsi dengan cara menurunkan tegangan antarmuka antara dua fase cairan, mencegah koalesensi atau penyatuan tetesan-tetesan cairan, dan meningkatkan fluiditas antarmuka. Lapisan surfaktan ini biasanya terdiri dari gugus hidrofobik (tidak suka air) dan gugus hidrofilik (suka air). Gugus hidrofobik akan mengarah ke dalam tetesan cairan yang terdispersi,

sedangkan gugus hidrofilik akan mengarah ke luar ke dalam cairan pembawa. Contoh surfaktan yang digunakan sebagai bahan pengemulsi adalah garam alkana sulfonat, garam alkil trimetil amonium, ester gliserin, dan asam amino

Partikel-partikel yang menyebabkan emulsi menjadi tidak stabil, seperti kotoran, bakteri, atau partikel-partikel lain yang dapat mengganggu film pengemulsi. Partikel-partikel ini dapat menyebabkan fenomena seperti kremasi, flokulasi, atau koalesensi, yang berarti pemisahan atau penggabungan dari tetesan-tetesan emulsi.

Stabilisasi emulsi sangat penting dalam aplikasi dan penyimpanan emulsi, karena dapat mencegah fenomena-fenomena yang dapat merusak kualitas emulsi, seperti kremasi, flokulasi, atau koalesensi. Fenomena-fenomena ini dapat mengubah sifat fisik, kimia, dan biologis emulsi, seperti warna, aroma, rasa, viskositas, pH, dan aktivitas antioksidan. Oleh karena itu, stabilisasi emulsi sangat diperlukan untuk menjaga konsistensi dan kualitas emulsi selama aplikasi dan penyimpanan

E. JENIS - JENIS EMULSI

Jenis-jenis emulsi adalah sebagai berikut:

- a) Emulsi minyak dalam air (O/W): Emulsi ini terdiri dari tetesan minyak yang tersebar dalam larutan air. Contoh emulsi O/W

adalah susu, mayones, krim dingin, dan cat emulsi. Emulsi O/W bersifat mudah dicuci dengan air dan memiliki rasa dingin saat disentuh.

- b) Emulsi air dalam minyak (W/O): Emulsi ini terdiri dari tetesan air yang tersebar dalam larutan minyak. Contoh emulsi W/O adalah mentega, margarin, krim malam, dan salep. Emulsi W/O bersifat sulit dicuci dengan air dan memiliki rasa hangat saat disentuh.

Emulsi dapat dibedakan berdasarkan sifat-sifat fase terdispersi dan fase pendispersinya. Untuk menentukan jenis emulsi, dapat dilakukan beberapa metode, seperti metode pengenceran, metode konduktivitas listrik, metode pewarnaan, dan metode mikroskopis

F. KARAKTERISASI EMULSI

Beberapa karakteristik emulsi adalah:

- a. Tipe emulsi menunjukkan fase mana yang terdispersi dan fase mana yang kontinu. Ada dua tipe emulsi utama, yaitu emulsi minyak dalam air (O/W) dan emulsi air dalam minyak (W/O).
- b. Ukuran droplet
- Ukuran droplet adalah diameter tetesan cairan yang terdispersi dalam emulsi. Ukuran droplet mempengaruhi stabilitas, viskositas, dan penampilan emulsi.

c. Stabilitas emulsi.

Stabilitas emulsi adalah kemampuan emulsi untuk mempertahankan keadaan terdispersinya dalam jangka waktu tertentu. Stabilitas emulsi dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti suhu, pH, kehadiran elektrolit, dan proses penyimpanan.

d. Sifat-sifat fisik dan kimia

Sifat-sifat fisik emulsi yang berhubungan dengan kualitas dan kinerja emulsi, seperti viskositas, densitas, indeks bias, dan titik leleh.

e. Sifat-sifat kimia emulsi

Sifat - sifat yang berhubungan dengan nilai gizi dan efektivitas emulsi, seperti kandungan lemak, protein, air, abu, antioksidan, pengawet.

Ada beberapa metode analisis emulsi yaitu metode mikroskopi, metode analisis ukuran partikel, Metode viskositas, metode PH, Metode kestabilan

G. APLIKASI EMULSI DALAM INDUSTRI

Emulsi memiliki banyak aplikasi dalam kehidupan sehari-hari, terutama dalam bidang makanan, kosmetik, farmasi, dan industri. Berikut adalah beberapa contoh aplikasi emulsi dalam kehidupan sehari-hari yaitu :

- 1) Makanan yang kita konsumsi sehari-hari seperti: susu, mentega, mayones, saus salad, krim, es krim, dan lain-lain. Emulsi

memberikan tekstur, rasa, penampilan, dan nilai gizi yang diinginkan pada produk makanan tersebut. Beberapa pengemulsi alami yang digunakan dalam makanan adalah kuning telur, gelatin, lemak susu, dan protein.

- 2) Kosmetik yang kita gunakan sehari-hari seperti lotion, krim, sabun, sampo, kondisioner, dan lain-lain. Emulsi memberikan kelembaban, kehalusan, kebersihan, dan perlindungan pada kulit dan rambut kita. Beberapa pengemulsi sintetis yang digunakan dalam kosmetik adalah alkohol lemak, ester gliserol, polimer sintetis, dan surfaktan.
- 3) Obat-obatan yang kita minum atau oleskan sehari-hari seperti sirup batuk, salep mata, krim antibiotik, vaksin, dan lain-lain. Emulsi memberikan efektivitas, stabilitas, bioavailabilitas, dan kontrol pelepasan pada obat-obatan tersebut. Beberapa pengemulsi farmasi yang digunakan adalah asam lemak, lesitin kedelai, polisorbitat 80 (Tween 80), dan span 80

H. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SEDIAAN EMULSI

Beberapa keuntungan dari penggunaan emulsi yaitu :

- a. Sifat terapeutik dan kemampuan menyebar konstituen lebih meningkat
- b. Rasa dan bau dari minyak dapat ditutupi
- c. Absorpsi dan penetrasi lebih mudah dikontrol
- d. Aksi dapat diperpanjang dan efek emollient lebih besar

Kerugian dalam pembuatan dan penggunaan emulsi.

Emulsi secara termodinamika tidak stabil hal ini dikarenakan oleh tingginya energi bebas permukaan yang terbentuk. Hal ini disebabkan pada proses pembuatan emulsi luas permukaan salah satu fase akan bertambah dan berlipat ganda sedangkan seluruh sistem umumnya cenderung Kembali kepada posisinya yang paling stabil, yaitu pada saat energi bebasnya paling rendah. oleh karean itu globul yang bergabung akan memisah kembali.

Beberapa sebutan untuk menandakan ketidakstabilan emulsi yaitu

- a. Creaming dan flokulasi terjadi karena penggabungan kembali globul terdispersi yang disebabkan oleh adanya energi bebas permukaan.
- b. Koalesen adalah kejadian dimana terjadinya penggabungan globul- globul menjadi lebih besar, sementara demulsifikasi adalah proses lanjutan dari koalesen. Pada kejadian ini tidak dapat diperbaiki dengan pengocokan.
- c. Ketidakstabilan emulsi terjadinya inversi fase, inversi fase terjadi apabila emulsi yang semula merupakan emulsi minyak dalam air berubah menjadi emulsi air dalam minyak. Inversi fase terjadi karena jumlah fase terdispersi ditingkatkan hingga mencapai atau melebihi batas maksimum yaitu 74% dari volume total, perubahan suhu, atau penambahan bahan yang dapat mengganggu kestabilan emulsi. Inversi fase juga dapat terjadi karena penggunaan peralatan yang kotor atau prosedur pencampuran yang salah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abate, M. and Abel, S. 2006. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st ed. Edited by L. Williams and Wilkins. University of The Sciences, Philadelphia. Available as PDF file.
- Abdel-Halim. 2014. The role of Ibn Sina (Avicenna)'s medical poem in the transmission of medical knowledge to medieval Europe. *Urology Annals*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.127010>.
- ACCSQ-PPWG. 2005. ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Products 9th.
- Adedokun M.O. and Itiola O.A., 2011, Disintegrant Activities of Natural and Pregelatinized Trifoliolate Yams, Rice and Corn Starches in Paracetamol Tablets, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 01 (10), 200–206.
- Agoes G.. 2008. Pengembangan Sediaan Farmasi. Bandung: Institut Teknologi Bandung Press
- Agoes, G. & Darijanto, S.T., 1993. Teknologi Farmasi Likuida dan Semi Solida. Pusat Antar Universitas Bidang Ilmu Hayati. ITB. Bandung.
- Agoes, G., 2008. Pengembangan Sediaan Farmasi. Penerbit ITB. Bandung.
- Ahmad, Islamudin. 2017. Pengantar Ilmu Farmaai dalam Tinjauan Filsafat dan Historis. Yogyakarta: PENERBIT DEEPUBLISH.
- Ahmad, M. U., Ali, S. M., & Ahmad, I. (2012). Applications of nanotechnology in pharmaceutical development. In *Lipids in Nanotechnology*. AOCs Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-9818936-7-9.50010-X>
- Akash, M.S.H & Rehman, K. 2020. Drug Stability and Chemical Kinetics. Jerman: Springer Nature Singapore.

- Alfauziah, T.Q. 2018. Fakta Dibalik Label “Kocok Dahulu” pada Obat Bentuk Sediaan Suspensi. *Majalah Farmasetika*; 3(4): 73-76.
- Allen, L. V. & Ansel, H. C. 2014. *Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53).
- Allen, L. V., & Ansel, H. C. (2014). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Allen, L.V., Nicholas, G.P., Ansel, H.C., 2011. *Ansel’s pharmaceutical dosage form and drug delivery system*, diterjemahkan oleh Lucia Hendriati, Kuncoro Foe, EGC, Jakarta, Hal. 289
- Allen, L.V., Popovich, N.G., Ansel, H.C., 2013. *Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 9th Ed*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Amanda Archangela, K. (2021) ‘Formulasi dan Karakterisasi Minuman Emulsi Virgin Coconut Oil dengan Penambahan Jahe Merah (*Zingiber Officinale* VAR. *Rubrum*) dan Sereh (*Cymbopogon Nardus* L. Rendle)’, *Jurnal MIPA*, 10(2), p. 70. Available at: <https://doi.org/10.35799/jmuo.10.2.2021.34183>.
- Anief M., 2006. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press,
- Anief M., 2007, *Farmasetika*, UGM Press, Yogyakarta
- Anief, M, 1993. *Farmasetika*, Yogyakarta : UGM Press.
- Anief, M. 2005. *Farmasetika*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press.
- Anief, M. 2015. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: UGM PRESS
- Anief, M., 2010, *Ilmu Meracik Obat Edisi ketiga belas*: Yogyakarta, Gajah Mada University Press,
- Anief, Moh, 2000, *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik*, Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.

- Anief, Moh. 2012. Farmasetika. Yogyakarta : Universitas Gajah Mada
- Anjum, S., Ishaque, S., Fatima, H., Farooq, W., Hano, C., Abbasi, B. H., & Anjum, I. (2021). Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare Systems : Grand Challenges and Perspectives. 1–26.
- Anonim, 1995, Farmakope Indonesia edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
- Anonim, 2009, Undang-undang nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.
- Anonim, 2020, Farmakope Indonesia edisi V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
- Anonim, 2020, Farmakope Indonesia, Edisi VI, Departemen Kesehatan RI, Jakarta
- Anonim. 1979. Farmakope Indonesia. edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Anonim. 2020. Farmakope Indonesia. edisi VI. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Ansel H.C., Allen I.V. and Popovich N.G., 2010, Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat, Edisi IX. Diterjemahkan Hendriati L., Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Ansel Howard C. Edisi Keempat, 1985: Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Universitas Indonesia (UI). Press, 1989
- Ansel, C, H. 2005. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi Keempat : Jakarta: UI Press.
- Ansel, H.C, 2008. Pengantar bentuk Sediaan Farmasi, Ed IV, Alih bahasa Ibrahim, F. Jakarta : UI Press.
- Ansel, H.C. (2008) Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi Keempat. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

- Ansel, H.C. 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi Keempat. Jakarta: UI Press Lachman.
- Ansel, H.C. 2008. Pengantar bentuk Sediaan Farmasi. Ed IV. Alih bahasa Ibrahim, F. Jakarta: UI Press
- Ansel, H.C., 2008. Pengantar bentuk Sediaan Farmasi, Ed IV, Alih bahasa Ibrahim, F. Jakarta : UI Press
- Ansel, Howard C 1998, Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi IV, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Jakarta Universitas Indonesia Press.
- Anwar, E., 2012, Eksipien dalam Sediaan Farmasi; Karakterisasi dan Aplikasi, Edisi I, Dian Rakyat, Jakarta
- Anwar, E., 2012. Eksipien dalam Sediaan Farmasi: Karakterisasi dan Aplikasi. Dian Rakyat, Jakarta.
- Apsari, K., Chaerunisa, A.y., 2020, Review Jurnal : Upaya Peningkatan Kelarutan Obat, Farmaka, Vol 18 : 56-68.
- ascendiapharma.com, (November 10, 2021). Formulation Development: Why It's So Important. Diakses pada 26 Juli 2023, dari <https://ascendiapharma.com/newsroom/2021/11/10/formulation-development>
- Augsburger, L. L., & Hoag, S. W. (2017). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Vol. 3). CRC Press.
- Augsburger, L. L., & Hoag, S. W. 2008. Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets. In Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Vol. 2, p. 570).
- Aulton, M. E., & Taylor, K. (2013). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier Health Sciences.
- Aulton, M. E., & Taylor, K. M. (2017). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier Health Sciences.

- Aulton, M.E., Taylor, K.M.G., 2013. *Aulton's Pharmaceutics : The Design and Manufacture of Medicines* 4th Ed, Edinburgh: Chuchill Livingstonem.
- Authority of The USP Convention, 2009, *The United States Pharmacopeia (USP)32 - The National Formulary (NF)27*, United Book Press, Baltimore, Maryland
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2006. *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Jakarta.
- Baddar SA, Al-Rawas OA, Al-Riyami KA, Worthing EA, Hanssens YI, Taqi AM, AlRiyami BMS. Metered-dose inhaler technique among healthcare providers practising in Oman. *squ journal for scientific research: Medical Sciences*. 2001:1:39–43.
- Bahtiar, Akmal. 2022. Materi Sediaan Krim (Cream) Farmasi: Farmasi dan Linieritas Keilmuannya, BioFar.ID, <https://biofar.id/krim/>
- Banker, G. S., & Rhodes, C. T. (Eds.). (2002). *Modern pharmaceuticals* (Vol. 122, p. 125). CRC Press.
- Belal, T. S., Abo-Ashour, M. F., Moustafa, M. A., Elmansi, H., & Gadkariem, E. A. (2015). *Analytical chemistry: methods and applications*. BoD–Books on Demand.
- Borchardt, John K. 2002. "The Beginnings of Drug Therapy: Ancient Mesopotamian Medicine". *Drug News & Perspectives*. 15 (3): 187–192. <https://doi.org/10.1358/dnp.2002.15.3.840015>.
- B POM. 2009. *Aneks 8 Pedoman: Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat Yang Baik (Guideline On Good Manufacturing Practices For Active Pharmaceutical Ingredients)*, Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan RI.
- Brinker, C. J., & Scherer, G. W. (1990). *Sol-gel science: The physics and chemistry of sol-gel processing*. Academic Press.
- Brumberg, H. L., & Ramachandran, R. (2017). Polymeric hydrogels for burn wound care: Advanced skin wound dressings and regenerative templates. *Burns & Trauma*, 5(1), 1-10.

- Chasanah, N. Trisharyanti, dkk. 2012. Formulasi Suspensi Doksisisiklin Menggunakan Suspending Agent Pulvis Gummi Arabici: Uji Stabilitas Fisik dan Daya Antibakteri. Surakarta: UMM Press
- Chouaibi, M., Mejri, J., Rezig, L., Abdelli, K., Hamdi, S., Experimental study of quercetin microencapsulation using water in oil in water (W1/O/W2) double emulsion. *Journal of Molecular Liquids* 2019 .273, 183,191
- Coelho, J. F., Ferreira, P. C., Alves, P., Cordeiro, R., Fonseca, A. C., Góis, J. R., & Gil, M. H. (2010). Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *EPMA Journal*, 1(1), 164–209. <https://doi.org/10.1007/s13167-010-0001-x>
- Conti, V., Corbi, G., Iannaccone, T., Corrado, B., Giugliano, L., Lembo, S. Guida, M. (2020). Effectiveness and Tolerability of a Patch Containing Onion Extract and Allantoin for Cesarean Section Scars. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 569514. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569514>
- Dashora, K. 2013. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets Atenolol. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 113–119.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, Farmakope Indonesia, Edisi IV Jakarta : Direktorat Jendral POM.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006, Pedoman Penggunaan Obat Bebas Dan Bebas Terbatas. Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia. Edisi ke-3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi ke-4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- Departemen Kesehatan RI (2014). Farmakope Indonesia Edisi V. Jakarta. Departemen Kesehatan RI
- Depkes RI. 1995. Farmakope Indonesia Edisi IV, Depkes RI, Jakarta
- Depkes RI. 2020. Farmakope Indonesia. Edisi VI. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Desai P.M., Celine V.L., and Paul Wan S.H., 2016, Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105 (9), 2545–2555.
- Deshmukh, S. P., & Kadam, V. J. (2012). Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review. *Der Pharmacia Lettre*, 4(2), 412-423.
- Dey, A. 2023. Handbook on Active Pharmaceutical Ingredients (API), Drugs & Pharmaceutical Products. Niir Project Consultancy Services.
- Dickinson, E., & Stainsby, G. (2002). Hydrocolloids at interfaces and the influence on the properties of dispersed systems. *Food Hydrocolloids*, 16(1), 25-39.
- Ditjen POM. 1979. Farmakope Indonesia, Edisi III. Depkes RI, Jakarta.
- Ditjen POM. 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Depkes RI, Jakarta.
- Doke, S. Y. (2016). Applications of nanotechnology in pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 37(2), 49–62.
- Domokos, A., Nagy, B., Szilágyi, B., Marosi, G., & Nagy, Z. K. (2021). Integrated Continuous Pharmaceutical Technologies - A Review. *Organic Process Research and Development*, 25(4), 721–739. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00504>
- Edition. Philippines Ansel, H.C., Prince, S.J. 2006. Kalkulasi Farmasetik Panduan untuk Apoteker, Aisyah., C., Elviana, E.,

Penerjemah; Syarief W.R.,; editor. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran. Terjemahan dari: *Pharmaceutical Calculations The Pharmacist Handbook*.

Elmitra, M.Farm., Apt.2017. *Dasar-dasar Farmasetika dan Sediaan Semi Solid*. Yogyakarta: Grup penerbitan CV BUDI UTAMA.

Elmitra. 2017. *Buku Dasar-dasar Farmasetika dan Sediaan Semi Solid*. Yogyakarta: Penerbit Deepublish

Elmitra. 2017. *Dasar-dasar Farmasetika dan Sediaan Semi Solid*, Deepublish. Yogyakarta.

European Pharmacopoeia 5.0. *Preparations For Inhalation*, 01/2005:0671. p618-621; 2005.

Farid, A., Firdausy, A., Sulaiman, A., Simangunsong, D., Sulistyani, F., Varianti, F., Ong, K., Kristiany, L., Mustika, N., Febiani, N., Komalasari, S., Salsabila, S., Azzahra, S., Zulfah, Y., & Aryani, T. (2022). Efektivitas Penggunaan Layanan Telefarmasi di Era Pandemi COVID-19 dari Perspektif Masyarakat. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 9(2), 152–157. <https://doi.org/10.20473/jfk.v9i2.32924>

FDA. (2023). *Artificial Intelligence in Drug Manufacturing*. FDA-2023-N-12345. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/ai-drug-manufacturing>

Florence, A. T., & Attwood, D. (Eds.). (2017). *Physicochemical Principles of Pharmacy* (6th ed.). Pharmaceutical Press.

Food and Drug Administration. 2008. *Guidance for industry: orally disintegrating tablets*. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), (December), 1–3.

Gao, G., Ahn, M., Cho, W., Kim, B., & Cho, D. (2021). *3D Printing of Pharmaceutical Application : Drug Screening and Drug Delivery*. 1–35.

Gavali, S.M. Pecharane, S.P. Sankpal, S.V. et.al. 2011. *Liquid solid compact:: A new technique for enhancement of drug*

dissolution. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*; 1:705-713

Ge, Z., & Liu, S. (2017). Functional block copolymer assemblies responsive to tumor and intracellular microenvironments for site-specific drug delivery and enhanced imaging performance. *Chemical Society Reviews*, 46(21), 6433-6469.

Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. 2005;50(10):1313-21

Gennaro, Alfonso R., ed. 1995. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Easton, PA: Mack Publishing Company.

Groves, M. J. 2014. *Parenteral Products: The Preparation and Quality Control of Products for Injection*. Britania Raya: Elsevier Science.

Gunatilake S.K., Samaratunga S.S. and Folahan A.A., 2016, Effects of Binder on the Physico-chemical Properties and the Quality of Paracetamol Tablets, *Der Pharma Chemica*, 8 (4), 237–242.

HadisoewignyoL. dan FudholiA., 2013, *Sediaan Solida*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.

Haeria, H. H, Dhuha, N. S, and Azhariyani, A. R. 2017 Potensi Pati Umbi Tire (*Amorphopallus onchopyllus*) Pregelatinasi Paut Silang Sebagai Bahan Tambahan Tablet Kempa Langsung. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. (1); 52–61.

Haleem, A., Javaid, M., Singh, R. P., Rab, S., & Suman, R. (2023). Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Global Health Journal*, 7, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2023.02.008>

Hausler, O., Bihan, L.G., Dambrine, L., and Bigot, S. 2023. Comparison of Different Sorbitol Sorbitan Solutions as Gelatin Plasticizer. *Roquette*.

- Herawati, H. (2018) 'Potensi Hidrokolloid sebagai Bahan Tambahan pada Produk Pangan dan Non Pangan Bermutu', *Jurnal Litbang Pertanian*, 37, pp. 17–25
- Hidayanti, N. D. 2006. *Formulasi dan Uji Sediaan Pil Ekstrak Rimpang Temu Kunci (Boesenbergia Pandurata L.)*. pp. 1-5.
- Hidayat, C.L. 2015. *Analisa Profil Protein Glatin Babi dan gelatin Sapi cangkang kapsul Lunak Menggunakan Metode SDS-PAGE (Sodium Deodecyl Suphate poly Acrylamide Gel Electrophoresis)*. Jakarta : UIN Press.
- Hirani, J. J., Rathod, D. a., & Vadalia, K. R. 2009. *Orally Disintegrating Tablets: A Review*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 161–172.
- Hisprastin, Y. and Nuwarda, R.F. (2018) 'Perbedaan Emulsi Dan Mikroemulsi Pada Minyak Nabati', *Farmaka*, 16(1), pp. 133–140
- Hoffman, A. S. (2002). *Hydrogels for biomedical applications*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 3-12.
- Holil, Munawar. 2020. *Alih Aksara Naskah Kuno Kebencanaan Koleksi Perpustakaan Nasional Republik Indonesia*. Jakarta: Perpusnas Press.
- Hua S. *Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations*. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 16;10:1196. doi: 10.3389/fphar.2019.01196. PMID: 31680970; PMCID: PMC6805701.
- Ikranegara, Tira. 2008. *Asal mula candi borobudur*. Jakarta: Bintang indonesia.
- Jain KK. *An Overview of Drug Delivery Systems*. *Methods Mol Biol*. 2020;2059:1-54. doi: 10.1007/978-1-4939-9798-5_1. PMID: 31435914.
- Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- Jones, B. E., Basit, A. W., and Tulueu, C. 2012. The Desintegration Behaviour of Capsules in Fed Subjects : a Comparison of Hypromellose (carrageenan) Capsules and Standard Gelatin Capsules. *International Journal Of Pharmaceutics*. 424 (1-2), 40 – 43
- Junghanns, J.U.A., Müller, R.H. 2008, Nanocrystal Technology, Drug Delivery And Clinical Applications, *Int J Nanomed*, Vol 3:295–310.
- Juniarto, Haetani, K, and Maulina, I. 2013. Karakteristik Cangkang kapsul yang Terbuat dari Gelatin Tulang Ikan. *Jurnal Akuatika*, 4 (1), 46 - 54
- Juwita, Anisa Puspa., Yamlean, Paulina V.Y., Edy, Hosea Jaya., 2013. FORMULASI KRIM EKSTRAK ETANOL DAUN LAMUN (*Syringodium isoetifolium*). *Pharmacon*. Vol. 2. No. 2. <https://doi.org/10.35799/pha.2.2013.1414>
- Kadir, R., Dalvi, S. V., & Siril, P. F. (2020). Nanoparticle-based Drugs and Formulations : Current Status and Emerging Applications
Nanoparticle-based Drugs and Formulations : Current Status and and Emerging Applications.
- Katdare, A & Chaubal, M.V. 2006. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. Britania Raya: CRC Press.
- Kemenkes RI, 2020. Farmakope Indonesia, Edisi VI, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Kementerian Kesehatan RI, 2020, Farmakope Indonesia Edisi VI,
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020, Farmakope Indonesia, Edisi VI Jakarta : Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Kim J, De Jesus O. Obat Rute Administrasi. [Diperbarui 2023 Feb 12]. Di dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):

Penerbitan StatPearls; 2023 Jan-. Tersedia dari:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>

- Kumar S.K.P., Debjit B., Srivastava S., Paswan S., Dutta AS. 2012. Sustained Release Drug Delivery system potential, *The Pharma innovation*.1(2):48-60
- Lachman L., Herbert, A. L. & Joseph, L. K. 2008. *Teori dan Praktek Industri Farmasi Edisi III*, 1119-1120, Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.
- Lachman, L., & Lieberman, H. A., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri, Edisi Kedua*, 1091-1098, UI Press, Jakarta
- Lalani NS. A study of knowledge assessment and competence in asthma and inhaler technique of nurses employed at university teaching hospital. *theHealth* 2012;3(1):16- 18.
- Le J., 2022. *Introduction to Administration and Kinetics of Drugs*, MSD Manual Consumer Version
- Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2012). Hydrogels for tissue engineering. *Chemical Reviews*, 101(7), 1869-1880.
- Li, Y., Tan, H., Li, L., & Tan, W. (2018). Recent advances in gelators for organic gelation and related applications. *Chemical Reviews*, 118(10), 5257-5325.
- Loftsson, Thorsteinn. 2014. *Drug Stability for Pharmaceutical Scientists*. Academic Press.
- Lu, Y., Shi, J., & Fan, L. (2012). Supramolecular hydrogels formed by self-assembling peptides and proteins. *Soft Matter*, 8(20), 5728-5744.
- Lumentut, Nadia., Edi, Hosea Jaya., & Rumondor, Erladys Melindah., 2018. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Etanol Kulit Buah Pisang Goroho (*Musa acuminata* L.) Konsentrasi 12.5 % Sebagai Tabir Surya. *Jurnal MIPA*. 9(2). FMIPA Universitas Sam Ratulangi Manado

- M. Lazuardi, 2020, Bagian Khusus Ilmu Farmasi Veteriner Edisi 1, Surabaya : Airlangga University Press
- Marino M, Jamal Z, Zito PM. Pharmacodynamics. [Updated 2023 Jan 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK507791/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
- Markarian, J. (2018). Modernizing pharma manufacturing. In *Pharmaceutical Technology Europe* (Vol. 30, Nomor 4).
- Martin, A. and Swarbrick, J. (1993) *Farmasi Fisik 2*. Jakarta: Universitas Indonesia .
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (Eds.). (2008). *Physical pharmacy: Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Mazayen, Z. M., Ghoneim, A. M., Elbatanony, R. S., Basalious, E. B., & Bendas, E. R. (2022). Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00400-0>
- McClements David Julian, Jafari Seid Mahdi, Improving emulsion formation, stability and performance using mixed emulsifiers: A review, *Advances in Colloid and Interface Science* (2017)
- Mendham, J., Denney, R. C., Barnes, J. D., & Thomas, M. (2000). *Vogel's textbook of quantitative chemical analysis*. Prentice Hall.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2017, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 9 Tahun 2017 tentang Apotek.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2017, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 9 Tahun 2017 tentang Apotek.

- Milton, Giles. 1999. Nathaniel's Nutmeg Or, The True and Incredible Adventures of the Spice Trader Who Changed the Course of History. New York: Farrar, Straus, and Giroux.
- Mingming Zhang,dkk.2018.Direct emulsification of crude glycerol and bio-oil without addition of surfactant via ultrasound and mechanical agitation.Departemen Teknik Kimia, Universitas Curtin, GPO Box U1987, Perth, WA 6845, Australia
- Murtini, G., 2016, Farmasetika Dasar, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
- Musbah, M., Fitrawati, R.A. and Adel, Y.S. (2021) 'Emulsion High Content of Omega-3 and Squalene From Cobination Sardine and Shark Oil', 3(1), pp.16–21.
- Nagabandi, V.K. Ramarao, T. and Jayaveera, K.N. 2011. Liquid-solid compacts: A novel approach to enhance bioavailability of poorly soluble drugs. International Journal of Pharmacy and Biological Sciences; 1:89-102
- Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. Progress in Polymer Science, 32(8-9), 762-798.
- Nareswari, T.L. 2022. Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat Oral. Lampung: ITERA Press.
- Nema, S., & Ludwig, J.D. (Eds.). (2010). Pharmaceutical Dosage Forms - Parenteral Medications: Volume 2: Facility Design, Sterilization and Processing (3rd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.3109/9781420086461>
- Newman PS. Principles of Metered Dose Inhaler Design. Respire Care. 2005;50(9):1177-1188.
- Niazi, S.K., 2004, Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation Liquid Products volume 3, Boca Raton, London, New York, Washington, D.C. : CRC Press.

- Niazi, S.K., 2007. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation Semi Solida Products, vol. 4, 2nd ed., Informa Healthcare Inc. New York, London.
- Nicoll LH, Hesby A. Intramuscular injection: an integrative research review and guideline for evidence-based practice. *Appl Nurs Res.* 2002 Aug;15(3):149-62. doi: 10.1053/apnr.2002.34142. PMID: 12173166.
- Noviza Deni, M.Si., Apt.2018. Penuntun Praktikum Farmasi Praktis I. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang.
- Nurdianti L., Setiawan, F., 2022, Teknologi Sediaan Farmasi Semi Solida dan Likuid, Penerbit PRCI, Tasikmalaya.
- Nurul, A. (2023). Peran Apoteker pada Layanan Telefarmasi di Apotek - Blog Apotek Digital. <https://blog.apotekdigital.com/peran-apoteker-pada-layanan-telefarmasi-di-apotek/>
- Parfati,N., Rani, K.C. 2018. Sediaan Tablet Orodispersibel. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
- Parihar, Nikhita., Saini, Mahendra., Soni, Shankar Lal., Sharma, Vandana., 2020. Emulgel: A Topical Preparation. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development.* Vol, 8. No. 3. <https://www.ajprd.com/index.php/journal/article/view/765>
- Patel, R. P., Patel, M. A., & Chokshi, A. I. (2017). An Overview on Gels. *International Journal of PharmTech Research*, 10(2), 324-336.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., Diaz-Torres, L. A., Grillo, R., Swamy, M. K., Sharma, S., Habtemariam, S., & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>

- Pethe, A. (2018). The role of technology in evolving pharmaceutical sector. In Saffron Media. <http://pharmabiz.com/ArticleDetails.aspx?aid=141925&sid=9>
- Piazza, R. (2012). Gelation of colloidal particles. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 17(3), 244-251.
- Polania Gutierrez JJ, Munakomi S. Intramuscular Injection. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32310581.
- POM, D. (2020) Farmakope Indonesia edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Prakoso Yusuf, Roki. 2012. Bahan Baku Serta Cara Penyimpanannya Di Farmasi : Vol 18 Nomor 1: Farmaka.
- Rabadiya, B and Rabadiya P. 2013. review : Capsule Shell Material From Gelatin To Non Animal Origin Material. *Pharmaceutical Research and Bio-Science*, Vol 2(3), pp : 42 – 71
- Raj, S. 2015. Soft Gelatin Capsules (Softgels). *PharmaTutor*, Vol. 3 (10), pp : 16 - 18
- Rau JL. The Inhalation of Drugs: Advantages and Problems. *Respiratory Care*. 2005. 50(3):367-382.
- Reddy CS, Swain K, Shivakumar HG, et al. Past And Present Trends of Dry Powder Inhaler Devices: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2014;4(1):97- 107.
- Remington, J. P. 2006. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Britania Raya: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rick, N. (2009). History of Drug Discovery and Development. *Drugs: From Discovery to Approval*, 2, 391–397.
- Rizvi, S. A. A., & Saleh, A. M. (2018). Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharmaceutical*

Journal, 26(1), 64–70.
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.012>

- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E. (Eds.). (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E., & Quinn, M. E. (Eds.). (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press.
- Rowland, M., Tozer, T. N., & Riegelman, S. (2010). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications. Lippincott Williams & Wilkins.
- Rwei, A. Y., Paris, J. L., Wang, B., Wang, C. H., & Axelsen, P. H. (2015). Hydrogels for delivery of hydrophobic bioactive agents. *Journal of Controlled Release*, 220(Pt B), 583-591.
- Saniotis, Arthur. 2012. Islamic Medicine and Evolutionary Medicine: A Comparative Analysis. *Journal of the Islamic Medical Association of North America*, 44(1).
<https://doi.org/10.5915/44-1-8780>
- Sari, D.K. and Sauqi, N. (2020) 'P Pengaruh Demulsifier a Dan Demulsifier B Terhadap Crude Oil Bentayan Dengan Metode Bottle Test Demulsifier' *Jurnal Teknik Patra Akademika*, 10(02), pp.23–30. Available at:
<https://doi.org/10.52506/jtpa.v10i02.91>.
- Shargel L, Yu Andrew BC. *Applied BioPharmaceutics And Pharmacokinetics Seventh Edition*. 7th ed. 2016
- Shargel, L., Yu, A., and Wu, S., 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika terapan edisi kedua*, airlangga university press. Surabaya
- Sharma, B. K. (2017). *Instrumental methods of chemical analysis*. Krishna Prakashan Media.
- Shinta Lestari, D. G. (2021). Narrative Review: Telemedicine Dan Implementasinya Dalam Membantu Perawatan Pasien Corona

Virus Disease 2019. Jurnal Teknologi Perangkat Medis, 19(Covid-19),63–72.

<https://journal.unpad.ac.id/farmaka/article/download/34918/pdf>

Sinko, P.J. 2017. MARTIN'S PHYSICAL PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES : Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences, Edisi 7, Wolters Kluwer, Philadelphia

Sirait, M. 1987. Analisa Obat Tradisional. Jilid I. Penerbit Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Siregar, C.J.P., dan Wikarsa, S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet DasarDasar Praktis, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 54 – 55, 98 – 115.

Soegiantoro, D. H. 2023. Pengantar Ilmu Resep(dalam Perspektif Tiologi Kristen). Jakarta: Scifintech Andrew Wijaya

Soena, N.M, 2015. Evaluasi Fisik Sediaan Suspensi Dengan Kombinasi Suspending Agent Pga (Pulvis Gummi Arabici) DAN CMC-Na (Carboxymethylcellulosum Natrium). Denpasar: Jurnal Ilmiah Medicamento

Sukmawati, Anita., Laeha, Nur-Ainee., & Suprpto, S. (2019). Efek Gliserin sebagai Humectan Terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Vitamin C dalam Sabun Padat. Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia, 14(2), 40–47. <https://doi.org/10.23917/pharmacon>

Sulaiman, T.N.S., 2007, Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 56 – 59, 198 – 215.

Suparman A., 2019. Karakterisasi dan Formulasi Cangkang Kapsul dari Tepung Pektin Kulit Buah Cokelat (Theobroma cacao L.). J ilm Farm Farmasyifa. doi : 10.29313/jiff.v2i2.4646

Suryono, C., Ningrum, L., & Dewi, T. R. 2018. Uji Kesukaan dan Organoleptik Terhadap 5 Kemasan Dan Produk Kepulauan

Seribu Secara Deskriptif. *Jurnal Pariwisata*, 5(2), 95–106.
<https://doi.org/10.31311/par.v5i2.3526>

Sweetman, S. C. (Ed.). (2009). *Martindale: The complete drug reference*. Pharmaceutical Press.

Syamsul, Eka Siswanto. 2011. *Tumbuhan obat berkhasiat afrodisiaka: Penambah Vitalitas Pria (Cet. 1.)*. Yogyakarta: jogja mediautama.

Syamsuni, 2005, *Farmasetika Dasar dan Hitungan farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

Syamsuni, H. A. 2007. *Ilmu Resep*. Jakarta. EGC.

Syamsuni, H.A. 2006. *Ilmu Resep*, Jakarta: Kedokteran EGC

Syamsuni, H.A. 2006. *Ilmu Resep*, Kedokteran EGC, Jakarta

Syukri, Y., Ningsih, T.R., Prabawa, H., 2009., *The effect of Cassava Starch (Manihot utilissima, Pohl.) as a Binder on Physicochemical Characteristics of Acetaminophen Tablet Formulation*, *Proceeding International Conference*, Jogjakarta

Syukri, Yandi 2018. *Teknologi Sediaan Obat dalam Bentuk Solid*. Yogyakarta: Penerbit Universitas Islam Indonesia.

Tan, C., Liu, Y., & Guo, X. (2020). Self-assembled gelators based on natural amino acids and small peptides for supramolecular hydrogel preparation. *RSC Advances*, 10(58), 35350-35365.

Tania, D., Marchaban, & Kuswahyuning, R. (2020). Water-in-Oil-in Water (W / O / W) Double Emulsion Formulations using Variation Concentration of Carboxymethyl Cellulose Sodium. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 1-10

Traynor, M., Burke, R. and Frias, J.. (2018) 'Formation and stability of an oil in water emulsion containing lecithin, xanthan gum and sunflower oil', *International Food Research Journal*, 20(5), pp. 2173–2181.

- United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF). (2021). United States Pharmacopeial Convention.
- United States Pharmacopeial Convention. 2006. The United States Pharmacopeia 29. The National Formulary 24. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc.
- USP Convention, Copyright 2009. Topical and Transdermal Drug Products in Dissolution Technologies, vol. 17.4
- Vargason, A. M., Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2021). The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nature Biomedical Engineering*, 5(9), 951–967. <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00698-w>
- Voight, R, 1995, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, diterjemahkan oleh Soendari Noerono, Yogyakarta : UGM Press.
- Voigt, R., 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Gajah Mada University Press: Yogyakarta.
- Wardani, T.S, 2021. Farmasetika 1 Dasar Ilmu Farmasetika, Yogyakarta : Pustaka Baru Press.
- Wardani, T.S., 2021. Farmasetika 1 Dasar Ilmu Farmasetika. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Weiss, R. G. (Ed.). (2006). *Organogels: Thermodynamics, structure, solvent role, and properties*. Springer Science & Business Media.
- WHO, 2014, International Pharmacopoeia 4th edition, WHO Medicines.
- Wijayanti Rina.2013. Syarifah Muslukhatus. Goenarwo Edijanti. Pengaruh Basis Salep Terhadap Sifat Fisik Sediaan Salep Ekstrak Kelopak Bunga Rosella (*hibiscus sabdariffa* l). Semarang. Media Farmasi Indonesia Vol 9 No 2.
- Wikantyasning, E.R., Nurwaini, S., Sukmawati, A, Farmasetika Dasar, 2021, Surakarta : Muhammadiyah University Press.

- Williams, D. F. (2008). On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, 29(20), 2941-2953.
- Wiyani, L., Aladin, A., Sabara, Z., Mustafiah, M., & Rahmawati. (2020). The Effect of Time and Speed of Homogenization on Virgin Coconut Oil-Sari Jeruk Emulsion with Arabic Gum Emulsifier. *Journal of Chemical Process Engineering*
- Wulandari, R., Indriana, D. and Amalia, A.N. (2019) 'Kajian Penggunaan Hidrokoloid Sebagai Emulsifier Pada Proses Pengolahan Cokelat', *Jurnal Industri Hasil Perkebunan*, 14(1), p. 28. Available at:<https://doi.org/10.33104/jihp.v14i1.4660>.
- Xing, R., Jiao, T., & Ma, K. (2018). Recent advances in functional nucleic acid-based hydrogels: materials development and biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(6), 881-896.
- Yamakawa, K. (1995). Historical sketch of modern pharmaceutical science and technology (Part 4). Post World War II 50 years. *Yakushigaku Zasshi*, 30(2), 75-90. PMID: 11613536.
- Yamlean, P. V. Y. 2020) *Buku Ajar FARMASETIKA*. Klaten: Lakeisha.
- Zaki, T., Zuki, A. bakar and Maznah, I. (2019) Characterization and stability evaluation of thymoquinone nanoemulsions prepared by high pressure homogenization. Malaysia: Universitas Putra Malaysia.
- Zarvandi, Mahdi., and Sadeghi, Ramin. 2019. Exploring the roots of clinical trial methodology in medieval Islamic medicine. *Clinical Trials*, 16(3), 316–321. <https://doi.org/10.1177/1740774519830396>.

TENTANG PENULIS



apt. Heri Wijaya, S.farm., M.Si

Seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Samarinda. Lahir di Samarinda, 06 Desember 1984 Kalimantan Timur. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Sukamto dan Ibu alm. Diah Purbandari. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Setia Budi (USB) Surakarta prodi Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Setia Budi (USB) Surakarta prodi Farmasi konsentrasi di bidang Manajemen Farmasi Rumah Sakit. Saat ini sedang studi lanjut Doctor of Philosophy (PhD) in Pharmacy di Lincoln University Malaysia.



apt. Eka Siswanto Syamsul, S.Farm, M.Sc.

Lahir di Samarinda 8 Maret 1982. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 (Sarjana) di Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia (UII) Lulus tahun 2004, Profesi Apoteker di Universitas Indonesia (UI) Jakarta lulus tahun 2005, Pendidikan Magister Farmasi di Universitas Gadjah Mada (UGM) Lulus tahun 2012. Mulai tahun 2021 sampai sekarang penulis masih menempuh Pendidikan Doktor Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Andalas (UNAND) Padang. Tercatat sebagai dosen tetap pada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Samarinda (STIKSAM) Kalimantan Timur. Sejak tahun 2016-sekarang menjabat sebagai Ketua Badan Penjaminan Mutu (BPM) STIKSAM. Pernah menjabat sebagai Ketua Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Kota Samarinda tahun 2019 sd 2023. Saat ini juga aktif di Pengurus Daerah IAI Kaltim, Tim

Media Nasional Pengurus Pusat IAI, Koalisi Organisasi Profesi Indonesia untuk penanggulangan TB (KOPI-TB) Kaltim, Pengurus DPP Ikapakarti Kaltim, Pengurus Saka Bakti Husada Samarinda, Pengurus Majelis Ulama Indonesia (MUI) Kota Samarinda, Pengurus Asosiasi Dosen Indonesia (ADI) Kaltim, Tim Kendali Mutu Kendali Biaya BPJS Kesehatan Samarinda,



apt. Devi Ristian Octavia, M. Si

Seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi Universitas Muhammadiyah Lamongan. Lahir di Lamongan, 03 Oktober 1986. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Muhammadiyah Surakarta prodi Sarjana Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Setia Budi Surakarta prodi Magister Ilmu Farmasi.



apt. Lia Mardiana, M.Farm

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al-Banjari, Banjarmasin, Kalimantan Selatan. Lahir di Tanah Bumbu, 20 Desember 1995 Kalsel. Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara. Menamatkan pendidikan program Sarjana (S1), Pasca Sarjana (S2), dan Profesi Apoteker di Universitas Setia Budi Surakarta, Fakultas Farmasi, Jawa Tengah, Indonesia. Penulis tengah menempuh studi lanjut Program Doktor (S3) Farnasi di bidang Teknologi Farmasi dan Biologi Farmasi Universitas Padjadjaran, Jawa Barat.



apt. Triswanto Sentat, S.Si., M.Farm-Klin.

Seorang Penulis dan Dosen Prodi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Samarinda. Lahir di Samarinda, 20 Februari 1980 Kaltim. Penulis merupakan anak keenam dari enam bersaudara dari pasangan bapak Sentat Tangkas dan Ibu Rusmiwati. Menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) dan Profesi (apt.) di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (2002) menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) Magister Farmasi di Universitas Surabaya (2011) di bidang Farmasi Klinis. Sedang menempuh program Doktorat by Research di Universitas Andalas Padang (2021 s/d sekarang) di Konsentrasi Bidang Farmakokinetik Farmasi Klinik.



apt. Rusnaeni S.farm., M.Si

Seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Cenderawasih. Lahir di desa Tamarupa, 05 April 1980 Sulawesi Selatan. Penulis merupakan anak kedua dari empat bersaudara dari pasangan bapak Muhammad Alwi Akib dan Ibu Siti Zubaedah. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Muslim Indonesia prodi Farmasi dan menyelesaikan program Profesi Apoteker dan Pasca Sarjana (S2) di Universitas Setia Budi Prodi Farmasi di bidang Manajemen Farmasi.



apt. Delladari Mayefis, S.Farm., M.Farm

Penulis di lahirkan di Padang pada tanggal 11 Maret 1989. Ketertarikan penulis terhadap ilmu farmasi dimulai pada tahun 2006 silam. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan ke Perguruan Tinggi dan berhasil menyelesaikan studi S1 di prodi FARMASI UNIVERSITAS ANDALAS pada tahun 2010. Dua tahun kemudian, penulis menyelesaikan studi Profesi Apoteker dan S2 di prodi Magister Farmasi UNIVERSITAS ANDALAS.

Penulis memiliki kepakaran dibidang Farmasi. Dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang kepakarannya tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi dan juga Kemenristek DIKTI. Selain peneliti, penulis juga aktif menulis buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi bangsa dan negara yang sangat tercinta ini.

Email Penulis: dellamayefis@gmail.com



apt. Rusdiati Helmidanora, M.Sc

Seorang Penulis dan Dosen Prodi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Samarinda. Lahir di Samarinda, 07 Maret 1979 Kalimantan Timur. Penulis merupakan anak kedua dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Manto (alm) dan Ibu Mariyani. Pendidikan Sarjana Farmasi dan Apoteker di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dan Pasca Sarjana di Universitas Gadjahmada Yogyakarta.



Apt. Ika Ayu Mentari., M.Farm

Seorang Penulis dan Dosen Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur. Lahir di Samarinda 21 Januari 1992. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana S1 Di universitas Mulawarman, Program profesi apoteker di universitas setia budi solo dan menyelesaikan program pasca sarjana (S2) di universitas Airlangga surabaya



apt. Deasy Nur Chairin Hanifa, M.Clin.Pharm

Seorang Penulis dan Dosen Prodi S1 Farmasi Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur. Lahir di Kota Samarinda, 23 Januari 1992 Kalimantan Timur. Penulis menamatkan pendidikan Program Sarjana (S1) Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Islam Indonesia, serta menyelesaikan Program Pasca Sarjana (S2) Farmasi Klinik di Universitas Gadjah Mada.

Penulis aktif melakukan penelitian dan pengabdian kepada Masyarakat.



apt. Kurniawan, S.Si., M.Farm

Seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Darussalam Gontor Ponorogo. Lahir di Kendal, 24 Agustus 1979. Penulis merupakan anak ketiga dari lima bersaudara dari pasangan bapak Alm. H. Sa'ari dan Ibu Hj, Kalsum. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Ahmad Dahlan

Yogyakarta. Menamatkan S2 Farmasi di Universitas Muhammadiyah

Surakarta. Di organisasi profesi apoteker sebagai Ketua PC IAI Sragen periode 2018-2022 dan periode 2022-2026. Selain itu sebagai anggota Bidang Pengmas PD IAI Jawa Tengah periode 2022-2026. Ketua Takmir Masjid Al Mabur Desa Taraman Sidoharjo Sragen.



Dr. apt. Yulistia Budianti Soemarie, M.Farm

Seorang Penulis dan Dosen Prodi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Albanjari Banjarmasin (Uniska MAB) di Kalimantan Selatan. Lahir di Samarinda, 17 Januari 1985. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan bapak H. Surya Budi Soemarie dan Ibu Hj. Djumiah, S.Pd. Penulis menamatkan pendidikan program Strata Satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember, profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, program Magister (S2) di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan program Doktor di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran.



apt. Nasrawati Basir, S.Farm., M.Si

Seorang Penulis dan Dosen Prodi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Megarezky Makassar. Lahir di Takalar, 12 September 1992 Sulsel. Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan bapak H. Basir Dini, S.Pd (alm) dan Ibu Hj. Satriani, S.Pd. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Islam Negeri Alaudin Makassar dan menyelesaikan profesi Apoteker (apt) dan program Pasca Sarjana (S2) dan di Universitas Hasanuddin Makassar. Padang prodi konsentrasi di bidang Farmasi Klinik.



apt. Juliyanti., M.Farm

Seorang Dosen Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Nahdlatul Ulama Kalimantan Timur. Lahir di Samarinda, 10 Juli 1992 Kalimantan Timur. Penulis merupakan anak kedua dari tiga bersaudara dari pasangan bapak H. Supiansyah dan Ibu Hj. Isnawati. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1), program Profesi Apoteker , dan program Pasca

Sarjana di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.



apt. Afrilya Linda Praditasari, S.Farm., M.Si

Seorang Praktisi Kesehatan di Rumah Sakit di kota Solo. Lahir di Klaten 23 April 1987 Jawa Tengah. Penulis merupakan putri pertama dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Lasno Agung Mulyono (Alm) dan Ibu Sri Mulyani. Penulis merupakan seorang ibu dari satu orang putri dan istri dari Beny Septo Aji. Penulis menyelesaikan Pendidikan Program Pasca Sarjana (S2) di

Universitas Setia Budi Surakarta di bidang Ilmu Farmasi. Ini adalah karya pertamanya, semoga bermanfaat.



apt. Repining Tiyas Sawiji, S.Farm., M.Si

Seorang Dosen di PTS Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha di Kota Denpasar. Lahir di Lumajang, 12 Oktober 1987 Jawa Timur. Penulis merupakan putri pertama dari dua bersaudara dari pasangan bapak Bibit Sawiji dan Ibu Mucharromah. Penulis merupakan seorang ibu dari 2 orang anak dan istri dari Muhammad Zaenal Muttaqin Syamsu. Ia menamatkan

pendidikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Setia Budi Surakarta di bidang ilmu Farmasi.



apt. Hayatus Sa`adah, M.Sc

Lahir di Banjarmasin 27 Desember 1977. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) Farmasi, Profesi Apoteker dan Program Magister Ilmu Farmasi di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis merupakan Dosen Prodi Diploma Tiga Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Samarinda dengan bidang ilmu yang ditekuni adalah bidang Teknologi Farmasi.



apt. Amelia Febriani, M.Si

Merupakan seorang penulis dan dosen pada Prodi Farmasi dan Apoteker, Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional sejak tahun 2016. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) pada tahun 2004 dan Profesi Apoteker pada tahun 2005 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Indonesia, prodi Farmasi Herbal pada tahun 2014. Penulis dapat dihubungi melalui email: ameliafebriani@istn.ac.id



apt. Karina Erlianti, M.Pharm.Sci

Penulis merupakan Dosen Prodi S1 Farmasi Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin. Penulis lahir di Gunung Makmur pada tanggal 23 Desember 1991. Penulis menyelesaikan Pendidikan Program Sarjana (S1) Farmasi dan Profram Studi Profesi Apoteker (PSPA) di Universitas Islam Indonesia

Yogyakarta dan S2 Farmasi di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.



Apt. Hasniah, M. Farm

Seorang Dosen Prodi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin. Lahir di desa Batulicin, 12 Maret 1990 Kabupaten Tanah Bumbu, merupakan anak bungsu dari delapan bersaudara dari pasangan bapak H. M. Ruslan alm dan Ibu Hj. Musyarah. ia menamatkan pendidikan Sarjana Farmasi serta menyelesaikan profesi apoteker di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung dan melanjutkan Pendidikan Magister Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta.



apt. Eka Kumala Retno S.farm., M.Si

Seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi universitas Mulia Balikpapan. Lahir di Tamboli, 02 Juni 1986 Sulawesi Tenggara. Penulis merupakan anak pertama dari Empat bersaudara dari pasangan Bapak Alm. Ir.,H.,Suharso dan Ibu H. Tini. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Muslim Indonesia Makassar prodi Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Setia Budi (USB) Surakarta prodi Farmasi konsentrasi di bidang Manajemen Farmasi Rumah Sakit.

Penerbit :

PT. Sonpedia Publishing Indonesia

Buku Gudang Ilmu, Membaca Solusi
Kebodohan, Menulis Cara Terbaik
Mengikat Ilmu. Everyday New Books

SONPEDIA.COM
PT. Sonpedia Publishing Indonesia

Redaksi :

Jl. Kenali Jaya No 166

Kota Jambi 36129

Tel +6282177858344

Email: sonpediapublishing@gmail.com

Website: www.sonpedia.com

SERTIFIKAT

PENGHARGAAN

NO: 132/BC-SPI/VII/2023

Penghargaan Sebesar-besarnya kami berikan kepada

apt. Amelia Febriani, M.Si

Atas kontribusinya sebagai **Penulis Buku**

dengan nomor ISBN: 978-623-09-4615-8

di penerbit Sonpedia Publishing Indonesia dengan judul:

Pengantar Farmakologi : Konsep dan Teori

Jambi, 17 Juli 2023





Pengantar FARMAKOLOGI

TEORI DAN KONSEP

Penulis:

apt. Putu Dian Marani Kurnianta, S.Farm.,M.Sc.P
apt. Suci Wulan Sari, M.Farm
apt. Silfera Indra Yanti, M.Farm
apt. Wiwin Alfianna, S.Si.,M.Farm
apt. Ridayatus Solihah, S.Farm.,M.Si
apt. Ni Putu Desy Ratna Wulan Dari, S.Farm.,M.Farm
Sari Defi Okzelia, M.Si
Dr. dr. Dona Suzana, M.Si
Esti Febri Fatwami, M.Farm
apt. Iin Ruliana Rohenti, S.Si.,M.Farm
apt. Made Asmarani Dira, S.Farm.,M.Biomed
apt. Amelia Febriani, M.Si
apt. Lia Puspitasari, S.Farm.,M.Biomed
apt. Ani Pahriyani, M.Sc
apt. Anwar Rosyadi, M.Farm
apt. Maratun Shoaliha, M.Farm
Dian Islamiyati, M.Farm
Fujianti, M.MSc.,Ph.D
Fajar Amirulah, S.Si.,M.Farm
apt. Putu Indrayoni, M.Farm
apt. April Nuraini, S.Farm.,M.Farm

SONPEDIA.COM

PT. Sonpedia Publishing Indonesia

PENGANTAR FARMAKOLOGI (Konsep dan Teori)

Penulis :

apt. Putu Dian Marani Kurnianta, S.Farm.,M.Sc.P
apt. Suci Wulan Sari, M.Farm
apt. Silfera Indra Yanti, M.Farm
apt. Wiwin Alfianna, S.Si.,M.Farm
apt. Ridayatus Solihah, S.Farm.,M.Si
apt. Ni Putu Desy Ratna Wulan Dari, S.Farm.,M.Farm
Sari Defi Okzelia, M.Si
Dr. dr. Dona Suzana, M.Si
Esti Febri Fatwami, M.Farm
apt. Iin Ruliana Rohenti, S.Si.,M.Farm
apt. Made Asmarani Dira, S.Farm.,M.Biomed
apt. Amelia Febriani, M.Si
apt. Lia Puspitasari, S.Farm.,M.Biomed
apt. Ani Pahriyani, M.Sc
apt. Anwar Rosyadi, M.Farm
apt. Maratun Shoaliha, M.Farm
Dian Islamiyati, M.Farm
Fujianti, M.MSc.,Ph.D
apt. Fajar Amirulah, S.Si.,M.Farm
apt. Putu Indrayoni, M.Farm
apt. April Nuraini, S.Farm.,M.Farm

Penerbit:

SONPEDIA
Publishing Indonesia

PENGANTAR FARMAKOLOGI

(Konsep dan Teori)

Penulis :

apt. Putu Dian Marani Kurnianta, S.Farm.,M.Sc.P
apt. Suci Wulan Sari, M.Farm
apt. Silfera Indra Yanti, M.Farm
apt. Wiwin Alfianna, S.Si.,M.Farm
apt. Ridayatuz Solihah, S.Farm.,M.Si
apt. Ni Putu Desy Ratna Wulan Dari, S.Farm.,M.Farm
Sari Defi Okzelia, M.Si
Dr. dr. Dona Suzana, M.Si
Esti Febri Fatwami, M.Farm
apt. Iin Ruliana Rohenti, S.Si.,M.Farm
apt. Made Asmarani Dira, S.Farm.,M.Biomed
apt. Amelia Febriani, M.Si
apt. Lia Puspitasari, S.Farm.,M.Biomed
apt. Ani Pahriyani, M.Sc
apt. Anwar Rosyadi, M.Farm
apt. Maratun Shoaliha, M.Farm
Dian Islamiyati, M.Farm
Fujianti, M.MSc.,Ph.D
apt. Fajar Amirulah, S.Si.,M.Farm
apt. Putu Indrayoni, M.Farm
apt. April Nuraini, S.Farm.,M.Farm

ISBN : 978-623-09-4615-8

Editor : Putu Intan Daryaswanti

Penyunting : Andra Juansa

Desain sampul dan Tata Letak: Yayan Agusdi

Penerbit :

PT. Sonpedia Publishing Indonesia

Redaksi :

Jl. Kenali Jaya No 166 Kota Jambi 36129 Tel +6282177858344

Email: sonpediapublishing@gmail.com

Website: www.sonpedia.com

Anggota IKAPI : 006/JBI/2023

Cetakan Pertama, Juli 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara
Apapun tanpa ijin dari penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat, karunia, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan buku ini dengan baik dan lancar yang berjudul "**Pengantar Farmakologi : Konsep dan Teori**" yang membahas topik penting yang dibutuhkan dalam dunia kesehatan.

Dalam dunia medis, farmakologi memegang peranan penting dalam pemahaman dan penggunaan obat-obatan. Sebagai ilmu yang mempelajari interaksi antara zat-zat kimia dengan organisme, farmakologi menjadi fondasi utama dalam pengembangan, pengujian, dan penggunaan obat-obatan yang aman dan efektif.

Buku ini hadir sebagai panduan yang komprehensif dalam memahami konsep-konsep dasar dan teori-teori yang melandasi farmakologi. Dalam buku ini akan mengulas berbagai topik terkait dasar farmakologi seperti dasar farmakologi, aspek legal etik farmakologi di Indonesia, bentuk sediaan obat, penggolongan obat, serta proses farmakokinetika dan farmakodinamik merupakan hal utama yang perlu diketahui khususnya proses obat dalam tubuh.

Buku ini juga membahas persiapan obat baru dimulai dari sumber bahan obat, dan tahapan pra klinik dan klinik obat sebelum obat dipasarkan. Dan buku ini dilengkapi beberapa golongan obat seperti antibiotic, antivirus, anthelmintic, antimalaria, antifungi, anti hipertensi, obat emergency, obat psikotropika, obat analgesic, obat antipiretik, obat antiemetic dan obat anti amuba yang diulas secara jelas dan detail.

Tim Penulis berharap bahwa buku ini dapat menjadi panduan yang berharga bagi mahasiswa kedokteran, farmasi, dan ilmu kesehatan lainnya. Selain itu, buku ini juga bermanfaat bagi para profesional medis dan praktisi farmasi yang ingin memperdalam pengetahuan mereka dalam bidang farmakologi.

Buku ini jauh dari sempurna, masukan dan kritik yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan. Tidak lupa kami ucapkan terimakasih bagi semua pihak yang telah membantu dalam penulisan dan penerbitan buku ini.

Akhir kata, semoga buku "Pengantar Farmakologi: Konsep dan Teori" ini mampu memberikan wawasan yang luas dan memperkaya pengetahuan pembaca tentang farmakologi modern.

Denpasar, Juli 2023

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI.....	iv
BAGIAN 1 DASAR FARMAKOLOGI	1
A. DEFINISI FARMAKOLOGI	1
B. SEJARAH FARMAKOLOGI	2
C. RANAH ILMU DAN KONSEP UTAMA FARMAKOLOGI.....	7
D. TERMINOLOGI TERKAIT KONSEP FARMAKOLOGI.....	9
BAGIAN 2 PENGGOLONGAN OBAT.....	11
A. PENGGOLONGAN BERDASARKAN PENANDAAN	11
B. PENGGOLONGAN BERDASARKAN NAMA.....	17
C. PENGGOLONGAN OBAT TRADISIONAL.....	18
BAGIAN 3 BENTUK SEDIAAN OBAT.....	20
A. PENDAHULUAN.....	20
B. FAKTOR - FAKTOR PEMILIHAN SEDIAAN OBAT.....	20
C. PERTIMBANGAN DALAM MEMILIH BENTUK SEDIAAN OBAT ...	21
D. MACAM MACAM BENTUK SEDIAAN OBAT.....	23
BAGIAN 4 ASPEK LEGAL ETIK FARMAKOLOGI DI INDONESIA	32
A. STANDAR ETIK PENELITIAN.....	32
B. ASPEK ETIK UJI KLINIK.....	37
C. REGULASI UJI KLINIK DI INDONESIA.....	38
D. ETIK KESEJAHTERAAN HEWAN COBA	39
BAGIAN 5 FARMAKOKINETIKA.....	42
A. PENGERTIAN FARMAKOKINETIKA.....	42
B. EKSPONEN DAN LOGARITMA	42
C. KALKULUS	43
D. GRAFIK	44

E.	MODEL-MODEL KOMPARTEMEN	44
F.	LAJU DAN ORDE REAKSI.....	45
G.	PERAN PARAMETER FARMAKOKINETIK DALAM TERAPI	46
H.	PENGGUNAAN OBAT PADA KEHAMILAN DAN MENYUSUI.....	47
BAGIAN 6 FARMAKODINAMIK		52
A.	PENGERTIAN FARMAKODINAMIK.....	52
B.	MEKANISME KERJA OBAT	52
C.	RESEPTOR OBAT	54
D.	TRANSMISI SINYAL BIOLOGIS	55
E.	INTERAKSI OBAT – RESEPTOR.....	56
F.	AGONIS DAN ANTAGONISME	58
G.	KERJA OBAT YANG TIDAK DIPERANTARAI RESEPTOR.....	60
BAGIAN 7 SUMBER BAHAN OBAT		62
A.	SUMBER HAYATI	62
B.	SUMBER MINERAL	68
C.	SUMBER GEOGRAFIS	69
D.	REKAYASA GENETIKA	69
E.	SEMI-SINTETIS, SINTETIS DAN BIOSINTETIS.....	70
BAGIAN 8 TAHAPAN PRA-KLINIK DAN KLINIK OBAT.....		73
A.	TAHAP PRA-KLINIK.....	73
B.	TAHAP PENEMUAN DAN PENGEMBANGAN OBAT.....	74
C.	UJI INVITRO.....	76
D.	UJI TOKSISITAS.....	80
E.	UJI FARMAKOKINETIK PRAKLINIK	81
BAGIAN 9 CARA PENGGUNAAN OBAT.....		86
A.	PERJALANAN OBAT DI DALAM TUBUH.....	86
B.	MACAM-MACAM BENTUK SEDIAAN OBAT	87
C.	PENGGUNAAN OBAT SECARA ORAL.....	89
D.	PENGGUNAAN OBAT SECARA PARENTERAL.....	91

E.	PENGGUNAAN OBAT SECARA TOPIKAL	92
BAGIAN 10 GOLONGAN OBAT ANTIBIOTIK.....		95
A.	PENDAHULUAN.....	95
B.	PENGGOLONGAN ANTIBIOTIK	95
BAGIAN 11 GOLONGAN OBAT ANTIVIRUS.....		106
A.	PENDAHULUAN OBAT ANTIVIRUS	106
B.	PENGOLONGAN OBAT ANTIVIRUS.....	106
C.	OBAT ANTINONRETROVIRUS	108
D.	OBAT ANTIRETROVIRUS.....	111
BAGIAN 12 GOLONGAN OBAT ANTHELMINTIK		115
A.	PENDAHULUAN.....	115
B.	MEKANISME KERJA.....	118
C.	KLASIFIKASI DAN CONTOH ANTHELMINTIK	120
D.	FARMAKOKINETIKA OBAT ANTHELMINTIK.....	124
E.	RESISTENSI OBAT ANTHELMINTIK	125
BAGIAN 13 GOLONGAN OBAT ANTIMALARIA.....		126
A.	PENDAHULUAN.....	126
B.	SIKLUS HIDUP PLASMODIUM	127
C.	KLASIFIKASI ANTIMALARIA	128
D.	KLOROKUIN DAN TURUNANNYA	131
E.	PIRIMETAMIN	133
F.	PRIMAKUIN	134
G.	KININ	135
H.	PROGUANIL.....	136
I.	MEFLOKUIN	137
BAGIAN 14 GOLONGAN OBAT ANTIFUNGI		138
A.	TINJAUAN UMUM.....	138
B.	PENYAKIT YANG DISEBABKAN OLEH FUNGI	138
C.	KLASIFIKASI OBAT ANTIFUNGI	139

BAGIAN 15 GOLONGAN OBAT ANTI HIPERTENSI	149
A. LATAR BELAKANG	149
B. PENGERTIAN HIPERTENSI	150
C. PATOLOGI HIPERTENSI	151
D. DIAGNOSIS HIPERTENSI	152
E. TATA LAKSANA HIPERTENSI	152
F. TERAPI FARMAKOLOGI HIPERTENSI	154
G. PEMILIHAN OBAT HIPERTENSI	154
H. KOMBINASI OBAT HIPERTENSI	157
I. ALGORITMA OBAT HIPERTENSI	157
BAGIAN 16 GOLONGAN OBAT EMERGENCY	159
A. PENDAHULUAN.....	159
B. PENGGUNAAN OBAT EMERGENCY	162
C. DAFTAR OBAT-OBAT EMERGENCY	168
BAGIAN 17 GOLONGAN OBAT PSIKOTROPIKA	169
A. PENGERTIAN PSIKOTROPIKA	169
B. GOLONGAN OBAT PSIKOTROPIKA	170
C. OBAT PSIKOTROPIKA GOLONGAN I	171
D. OBAT PSIKOTROPIKA GOLONGAN II	172
E. OBAT PSIKOTROPIKA GOLONGAN III	173
F. OBAT PSIKOTROPIKA GOLONGAN IV	173
BAGIAN 18 GOLONGAN OBAT ANALGESIK	179
A. PENGERTIAN	179
B. PENGGOLONGAN.....	180
BAGIAN 19 GOLONGAN OBAT ANTIPIRETIK.....	197
A. PENGERTIAN DEMAM.....	197
B. EFEK METABOLIK DARI DEMAM	197
C. KLASIFIKASI DEMAM.....	197
D. PATOGENESIS DEMAM	198

E.	PENGERTIAN GOLONGAN OBAT ANTIPIRETIK.....	199
F.	JENIS – JENIS GOLONGAN OBAT ANTIPIRETIK.....	199
BAGIAN 20 GOLONGAN OBAT ANTIEMETIK.....		206
A.	PENDAHULUAN.....	206
B.	ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI.....	206
C.	GOLONGAN OBAT ANTIEMETIK DAN MEKANISME AKSINYA .	208
D.	EFEK SAMPING ANTIEMETIC.....	211
E.	KONTRAINDIKASI ANTIEMETIC	213
F.	PENANGANAN PENYEBAB KHUSUS NAUSEA DAN MUNTAH .	215
BAGIAN 21 GOLONGAN ANTI AMUBA.....		217
A.	PENDAHULUAN.....	217
B.	AMUBA	218
C.	JENIS-JENIS AMUBA PENYEBAB INFEKSI.....	220
D.	FARMAKOLOGI DARI ANTI AMUBA	224
DAFTAR PUSTAKA		227
TENTANG PENULIS		247

BAGIAN 1

DASAR FARMAKOLOGI

A. DEFINISI FARMAKOLOGI

Istilah farmakologi diserap dari bahasa asing dan didefinisikan berdasarkan akar katanya. Farmakologi merupakan terjemahan dari bahasa Inggris, yaitu *pharmacology*. Akar kata istilah ini berasal dari bahasa Yunani yang terdiri dari *pharmakon* dan *logos*. Kata *pharmakon* memiliki makna obat, sedangkan *logos* berarti ilmu. Secara ringkas, farmakologi berarti ilmu yang mempelajari tentang obat (Edmunds, 2016).

Seperti halnya farmakologi, definisi obat dalam bahasa Indonesia juga dapat diambil dari perspektif asal bahasanya. Obat dalam bahasa Inggris disebut sebagai *drug*. *Drug* sejatinya berakar dari bahasa Belanda, yaitu *droog* yang berarti *dry* atau kering. Dasar ini mewakili pengertian bahwa obat adalah bahan-bahan yang dikeringkan untuk digunakan dalam mengatasi permasalahan kesehatan sejak jaman dahulu (Edmunds, 2016). Lebih spesifik, obat adalah senyawa yang menghasilkan respon biologis di dalam tubuh. Obat dapat digunakan secara disengaja untuk mengubah atau meningkatkan kondisi patologi tertentu (Moini, 2018).

Kata *medicine* dan *medication* adalah istilah lain yang sering digunakan sebagai penyebut kata obat dalam bahasa Inggris. Istilah *medicine* diartikan sebagai obat yang digunakan untuk mencegah atau mengobati penyakit (Edmunds, 2016). Sementara itu, istilah *medication* bermakna secara positif ketika obat dimasukkan ke dalam tubuh untuk memberikan efek fisiologis. Kedua istilah *medicine* dan *medication* pada dasarnya merujuk pada obat yang sudah diformulasikan dengan bahan tambahan lain menjadi sediaan

tertentu untuk meningkatkan stabilitas, rasa, atau bentuk fisiknya dalam upaya penggunaannya yang sesuai (Moini, 2018; Seifert, 2019).

Pemahaman lebih dalam terhadap definisi dari ilmu farmakologi dapat mencakup berbagai aspek obat yang lebih detail. Farmakologi mempelajari obat sebagai suatu senyawa yang berinteraksi dengan makhluk hidup melalui proses kimiawi seperti ikatan obat dengan molekul, sehingga terjadi pengaktifan atau penghambatan proses tertentu (Katzung, 2018). Goodman Gillman pada tahun 1941 memperkenalkan farmakologi sebagai subjek yang mempelajari secara luas mengenai sumber, sifat fisika-kimia, senyawa, aksi fisiologis, absorpsi, nasib, ekskresi, dan manfaat terapeutik obat-obatan (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2018). Berdasarkan penjelasan-penjelasan di atas, maka farmakologi melibatkan pemanfaatan senyawa obat dalam praktik Kesehatan.

B. SEJARAH FARMAKOLOGI

Perkembangan riwayat farmakologi telah bermula sejak zaman prasejarah dimana praktik pengobatan berasal dari tanaman. Bahkan, farmakologi diduga sebagai disiplin tertua dalam bidang ilmu kesehatan. Walaupun demikian, istilah farmakologi baru muncul pertama kali secara tertulis pada abad ke-17 Masehi (Barrett, Page, & Michel, 2019). Lebih jelasnya, berikut ini perkembangan ilmu farmakologi yang dipaparkan secara kronologis berdasarkan masanya, yaitu:

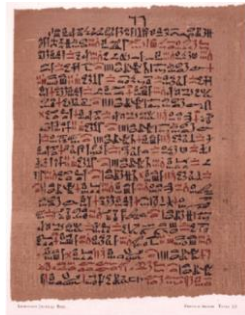
1. Zaman prasejarah (periode sebelum Masehi)
2. Zaman pertengahan sejarah (periode abad Masehi)
3. Menuju abad dua puluhan (awal era modern hingga saat ini)

Pada zaman prasejarah, awal mula praktik pengobatan yang berasal dari tanaman mengaitkan perjalanan historis farmakologi dengan

sejarah dalam bidang farmakognosi. Farmakognosi adalah ilmu yang mempelajari obat-obat dari herba dan bahan alam lainnya, sehingga kemudian akan diketahui bagaimana hasil pemurnian bahan alam dapat berinteraksi dengan tubuh (Moini, 2018). Hal ini mendukung bahwa penemuan manfaat bahan-bahan alam untuk kesehatan pada zaman dahulu sebetulnya merupakan cikal bakal temuan obat yang digunakan saat ini. Meskipun farmakognosi yang disebut juga sebagai ilmu *materia medica* baru dipertegas terminologinya pada periode prasejarah menuju periode sejarah (Katzung, 2018), catatan-catatan arkeologi telah meninggalkan bukti bahwa pengobatan empiris dengan bahan alam dipraktikkan oleh manusia sejak abad ke-16 sebelum masehi (SM) (Heinrich, Barnes, Gibbons, & Williamson, 2012).

Sejauh catatan prasejarah yang terkoleksi untuk memahami perkembangan farmakologi, farmakognosi, dan ilmu kesehatan secara umum, dokumentasi penting diwakili oleh beberapa benua di dunia, seperti Eropa dan Asia. Catatan tertua yang mengabadikan praktik medis diduga berasal dari tradisi Mesopotamia di Eropa-Arab dan ditemukan di Irak, seperti pada situs peninggalan Shanidar IV. Catatan serupa juga direkam oleh bangsa Mesir pada kertas dari tumbuhan lahan basah yang disebut *papyrus*. Diantaranya, “Ebers Papyrus” (Gambar 1.1) merupakan dokumen pengobatan yang paling signifikan, karena menjabarkan berbagai penyakit dan pengobatan empiris dengan simbol-simbol khusus. Dokumen tersebut berasal sejak tahun 1500 SM, tetapi baru dipublikasikan setelah ditemukan oleh Georg Ebers pada tahun 1873 Masehi (M). Sekitar ratusan dekade berikutnya (tahun 500 SM), terlahir sebuah ensiklopedia pengobatan bernama “*Samhita*” yang berakar dari pengobatan *ayurvedha* sejak tahun 1200 SM di India. *Ayurvedha* mengajarkan ilmu tentang kehidupan yang telah diwariskan dari ilmu pengobatan India kuno (Heinrich, Barnes, Gibbons, & Williamson, 2012).

Masih di kawasan Eropa dan Asia, praktik pengobatan semakin berkembang dan terungkap menjelang Masehi. Sistematika pengobatan dalam buku “*Samhita*” di India diperkirakan telah menjadi inspirasi terhadap perkembangan pengobatan yang kemudian tercatat oleh ahli farmakognosi Pedanius Dioscorides di Yunani dalam jurnal “*Materia Medica*”. Disisi lain, Bapak Kedokteran Hippocrates yang juga berasal dari Yunani telah mencatat tradisi pengobatan barat sejak abad ke-4 SM dalam dokumen berjudul “*Corpus Hippocraticum*”. Namun demikian, “*Materia Medica*” menjadi catatan yang paling berpengaruh sejak abad ke-1 SM terhadap praktik farmakologi barat. Popularitas “*Materia Medica*” menyebabkannya terus menerus disalin dan diterjemahkan di seluruh bagian Eropa hingga abad pertengahan Masehi (Heinrich, Barnes, Gibbons, & Williamson, 2012).



Gambar 1.1 Catatan Ebers Papyrus (Jones, 2011)

Menuju zaman sejarah, dokumentasi warisan praktik pengobatan tradisional semakin jelas dapat ditemukan. Hal ini terutama merupakan tradisi yang dilakukan secara turun-temurun di Asia, terlebih oleh bangsa Cina. Sebuah catatan berjudul “*Shen nong ben cao jing*” menjadi dokumen pengobatan tradisional Cina klasik yang paling komprehensif pada tahun 200 SM (Heinrich, Barnes, Gibbons, & Williamson, 2012). Di dalamnya, disebutkan bahwa salah satu herba dari spesies *Artemisia annua* (*qinghaosu*) digunakan sebagai antiinflamasi pada zaman dahulu. Saat ini *qinghaosu*

berpotensi dikembangkan menjadi antimalaria (Graziose, Lila, & Raskin, 2010). Kompilasi catatan-catatan “*Shen nong ben cao jing*” kemudian terus berlanjut dalam beberapa volume hingga sekitar abad ke-16 M.

Pencatatan istilah farmakologi pertama kalinya pada abad ke-17 M menandakan pertengahan sejarah farmakologi yang merupakan hasil postulat maupun eksperimen oleh para tokoh penting pengobatan. Praktisi kedokteran Swiss, Theophrastus Bombastus zu Hohenheim (Paracelsus), pernah mengusulkan konsep hubungan antara dosis zat aktif dari sediaan obat maupun bahan alam dengan besaran efek terapeutiknya atau bahkan efek toksiknya pada abad ke-16 (tahun 1564 M) (Barrett, Page, & Michel, 2019). Kemudian pada kisaran abad ke-18 hingga 19 M, dokter ahli fisiologi François Magendie dan muridnya Claude Bernard dari Perancis melakukan berbagai eksperimen berdasarkan hukum kimia-fisika yang mengarah pada pembuktian farmakologi secara fisiologi (Katzung, 2018). Sementara itu pada tahun 1805 di Jerman, seorang asisten apoteker Friedrich Wilhelm Serturmer berhasil mengisolasi alkaloid morfin dari opium mentah yang berefek narkotik (Jones, 2011). Sejak publikasi studi eksperimen farmakologi pertamanya pada tahun 1809, Magendie mulai menekuni terkait mekanisme dan lokasi aksi obat untuk mempelajari proses fisiologi. Magendie juga menjalin kolaborasi riset dengan Serturmer sejak tahun 1817, karena meyakini bahwa farmakologi dan pengobatan melibatkan ilmu fisiologi dan kimia (Bickel, 2000).

Farmakologi resmi menjadi disiplin ilmu baru sejak perkembangan pesatnya melalui institusi pendidikan dan publikasi penelitian farmakologi secara luas. Pada pertengahan abad ke-19 M, yaitu tahun 1847, institut farmakologi pertama didirikan di Universitas Dorpat (Tartu), Jerman oleh seorang profesor *materia medica*, Rudolf Buchheim. Beratnya perjuangan Buchheim dalam melahirkan disiplin ilmu farmakologi tercermin dari laboratorium

eksperimentalnya yang sempat berlokasi di bawah rumah Buccheim selama beberapa tahun. Namun demikian, ilmu farmakologi akhirnya dapat dihargai oleh dunia akademik melalui konsep metodologis Buccheim yang kemudian diteruskan oleh muridnya, Oswald Schmiedeberg (Gambar 1.2). Terlebih lagi, riset-riset farmakologi terkait efek alkaloid terhadap tubuh yang dilakukan Schmiedeberg telah dipublikasikan dalam jurnal-jurnal ilmiah, sehingga berperan dalam penyebaran dan reputasi farmakologi secara global pada masa itu hingga masa modern di abad duapuluh (Barrett, Page, & Michel, 2019).



Gambar 1.2 Tokoh Buccheim dan Schmiedeberg (Jones, 2011)

Perkembangan farmakologi modern di abad duapuluh digambarkan oleh ekspansi riset-riset aplikatif berdasarkan ilmu hayati dan temuan-temuan obat yang bermanfaat secara klinis. Pada tahun 1928, temuan Florey dan Fleming di London terkait aktivitas antibakteri metabolit jamur, yaitu benzilpenisilin, menjadi salah satu temuan yang paling berpengaruh terhadap persepsi dan pemanfaatan bahan alam dalam bidang pengobatan (Heinrich, Barnes, Gibbons, & Williamson, 2012). Sekitar tahun 1940-1950 ditemukannya konsep reseptor obat telah membuka jalan pada perkembangan farmakologi yang lebih molekuler (Katzung, 2018). Proses sintesis senyawa kimia untuk menjadi agen pengobatan juga semakin banyak dilakukan, sehingga ditemukanlah obat-obat yang dipatenkan setelah berhasil diuji secara klinis (Jones, 2011). Beberapa contoh temuan obat pada masa itu meliputi aspirin, barbiturat, parasetamol, penisilin, dan hormon steroid yang

memicu perkembangan pesat industri farmasi hingga saat ini (Eder & Herrling, 2016).

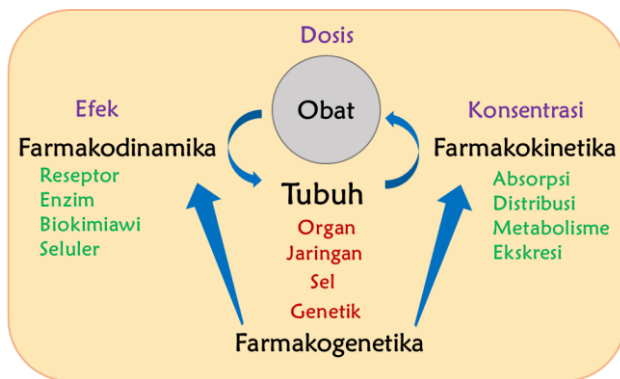
C. RANAH ILMU DAN KONSEP UTAMA FARMAKOLOGI

Sebagai cabang ilmu kesehatan terkait penggunaan obat untuk tubuh, secara mendasar ruang lingkup farmakologi terbagi dalam tiga ranah utama (Gambar 1.3). Pertama, farmakokinetika mempelajari bagaimana proses yang dialami obat sejak masuk ke dalam tubuh. Kedua, efek obat berdasarkan aksinya terhadap tubuh dialami pada ranah yang disebut farmakodinamika. Farmakokinetika dan farmakodinamika tidak hanya membahas efek positif obat, tetapi juga berkaitan dengan efek merugikan obat terhadap tubuh. Oleh karena itu, dua ranah ini juga menjadi dasar dalam cabang farmakologi yang berupa ilmu toksikologi terkait efek toksik suatu senyawa atau obat (Katzung, 2018). Ranah ketiga dalam ruang lingkup farmakologi adalah farmakogenetika yang mempelajari farmakologi pada tingkat gen, yaitu pengaruh aspek genetika terhadap perbedaan efek obat (Wecker, Taylor, & Theobald Jr., 2019).

Kerja obat dalam tubuh sangat bergantung pada aspek-aspek yang terlibat dalam ranah farmakokinetika dan farmakodinamika. Aksi obat hanya akan muncul ketika sejumlah tertentu obat telah mencapai konsentrasi minimalnya dalam darah. Untuk mencapai konsentrasi efektif tersebut, obat melalui beberapa tahapan farmakokinetika, yaitu absorpsi (penyerapan ke dalam cairan tubuh), distribusi (peredaran menuju lokasi aksi), metabolisme (perubahan wujud senyawa), dan ekskresi (pengeluaran dari dalam tubuh). Ketika senyawa aktif obat mencapai lokasi target pada konsentrasi yang cukup untuk memberikan efek, maka obat akan berinteraksi dengan reseptor secara farmakodinamika. Selain dengan reseptor, farmakodinamika obat juga mencakup mekanisme

aksi obat terhadap enzim, sel, atau jaringan yang menyebabkan perubahan patologi secara biokimiawi maupun fisiologi (Wecker, Taylor, & Theobald Jr., 2019).

Farmakogenetika adalah ranah farmakologi dalam level lanjutan, dimana penemuan konsepnya memberikan kemajuan terhadap aplikasi farmakokinetika dan farmakodinamika dalam praktik klinis. Perbedaan faktor genetika individu ternyata mempengaruhi keunikan parameter-parameter farmakokinetika dan target farmakodinamika tiap-tiap pasien. Oleh karena itu, obat-obat tertentu dapat bekerja secara efektif pada satu individu, namun tidak pasti sama efektifnya pada individu yang lain. Begitu pula dampaknya terkait efek samping yang muncul pada tiap-tiap individu, walaupun obat diberikan dalam dosis yang sama (Wecker, Taylor, & Theobald Jr., 2019). Konsep dari ketiga ranah farmakologi ini tentunya berperan secara klinis sebagai upaya pengobatan berdasarkan keunikan biologis masing-masing individu.



Gambar 1.3 Diagram ranah farmakologi

D. TERMINOLOGI TERKAIT KONSEP FARMAKOLOGI

Berdasarkan uraian pengantar terkait farmakologi di atas, berikut merupakan sejumlah terminologi penting yang perlu diketahui dalam memahami konsep dasar farmakologi.

1. Dosis, jumlah obat yang masuk kedalam tubuh
2. Dosis sediaan (*dosage form*), obat yang telah diformulasikan menjadi sediaan tertentu (padat, cair, semipadat, dsb.)
3. Konsentrasi, jumlah obat yang beredar dalam fisiologi tubuh
4. Nama obat: kimia, nama berdasarkan penamaan struktur kimia
5. Nama obat: generik (*international non-proprietary name*), nama umum berdasarkan kelas atau mekanisme aksi obat yang diakui secara internasional
6. Nama obat: merk dagang (*brand, proprietary name*), nama eksklusif yang dipatenkan oleh industri obat
7. Reseptor, komponen sel yang berinteraksi dengan obat untuk dapat memulai proses hingga obat kemudian menimbulkan efek
8. Interaksi agonis, interaksi yang mengaktifkan reseptor setelah obat berikatan dengan reseptor
9. Interaksi antagonis, ikatan obat dengan reseptor yang tidak dapat meneruskan sinyal, sehingga mengganggu kerja agonis untuk proses aktivasi reseptor
10. Efek obat, Pengaruh yang diberikan oleh sejumlah konsentrasi obat tertentu pada lokasi aksi dan selanjutnya memberikan respon
11. Potensi, jumlah obat yang dibutuhkan untuk menimbulkan respon
12. Efikasi (efek farmakologi), kekuatan respon akibat obat menempati reseptor
13. Efektivitas (efek terapeutik), kemampuan obat untuk menghasilkan respon maksimum yang diharapkan, sehingga berdampak secara klinis

14. Efek toksik, efek tidak diinginkan dari zat toksik atau obat yang merusak fisiologi normal individu
15. Indeks terapeutik (batas keamanan), rasio antara dosis yang menghasilkan efek tidak diinginkan (efek toksik) dengan dosis yang menghasilkan respon terapi sesuai harapan
16. Biotransformasi, istilah lain dari metabolisme, yaitu perubahan senyawa obat menjadi bentuk yang lebih aktif untuk dapat beraksi, atau lebih tidak aktif agar dapat dieliminasi dari tubuh
17. Volume distribusi, ukuran ruang tersedia dalam tubuh yang tersedia untuk mengandung obat
18. Klirens (*clearance*), ukuran kemampuan tubuh mengeliminasi obat atau mengeluarkannya dari dalam tubuh
19. Waktu paruh (*half-life*), waktu ketika jumlah obat atau kadarnya dalam tubuh telah berkurang separuh dari jumlah awalnya akibat proses eliminasi atau ekskresi
20. Konsentrasi efektif minimum (KEM)/ *minimum effective concentration* (MEC), konsentrasi yang perlu dicapai obat dalam darah untuk dapat memberikan efek atau memulai onsetnya
21. Konsentrasi toksik minimum (KTM)/ *minimum toxic concentration* (MTC), konsentrasi minimum obat dalam darah yang jika dilewati akan menimbulkan efek toksik
22. Klinis, berkaitan dengan dampaknya terhadap pasien atau praktik yang dilakukan di klinik Kesehatan

BAGIAN 2

PENGGOLONGAN OBAT

A. PENGGOLONGAN BERDASARKAN PENANDAAN

1. Obat Bebas

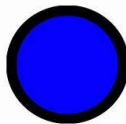
Obat bebas merupakan obat yang dapat dibeli secara bebas tanpa memerlukan resep dokter, atau yang biasa disebut dengan obat OTC (Over The Counter). Menurut (Menteri Kesehatan RI, 1983) tanda khusus untuk obat bebas adalah lingkaran berwarna hijau dengan garis tepi berwarna hitam. Contoh obat bebas seperti Ranitidin, antacida, paracetamol, multivitamin,



Gambar 2.1 Logo Obat Bebas

2. Obat Bebas Terbatas

Obat bebas terbatas merupakan obat-obatan yang dapat dibeli tanpa resep dokter dengan jumlah tertentu dengan syarat obat tersebut dijual / diberikan dengan bungkus aslinya dari pabrik yang memproduksinya. Menurut (Menteri Kesehatan RI, 1983) tanda khusus untuk obat bebas terbatas adalah lingkaran berwarna biru dengan garis tepi berwarna hitam dengan mencantumkan tanda peringatan berwarna hitam, berukuran Panjang 5 cm dengan lebar 2cm yang berisikan pemberitahuan berwarna putih.



Gambar 2.2 Logo Obat Bebas Terbatas



Gambar 2.3 Contoh Tanda Peringatan

3. Obat Keras

Obat keras merupakan obat yang dapat dibeli dengan resep dokter. Pada bungkus luar obat tersebut tercantum tulisan bahwa obat hanya boleh diserahkan dengan resep dokter. Menurut (Menteri Kesehatan RI, 1983) tanda khusus untuk obat keras adalah lingkaran bulat berwarna merah dengan garis tepi berwarna hitam dengan huruf K yang menyentuh garis tepi. Contoh : Lidocain, benzocaine, antibiotik.



Gambar 2.4 Logo Obat Keras

4. Obat Wajib Apotek

Obat wajib apotek merupakan obat-obatan yang termasuk ke dalam golongan obat keras yang dapat diserahkan oleh apoteker di

apotek tanpa resep dokter. Menurut keputusan Menteri Kesehatan nomor 1176/Menkes/SK/X/1999 tentang daftar obat wajib apotek no 3 (Menteri Kesehatan RI, 1999) menjelaskan bahwa daftar obat wajib apotek untuk meningkatkan kemampuan masyarakat dalam menolong dirinya sendiri guna mengatasi masalah kesehatan. Peningkatan pengobatan sendiri secara tepat, aman dan rasional dapat dicapai melalui peningkatan penyediaan obat yang dibutuhkan untuk pengobatan sendiri yang sekaligus menjamin penggunaan obat secara tepat, aman dan rasional.

Tabel 2.1 Contoh Obat Wajib Apotek no 1

Kelas Terapi	Nama Obat	Indikasi	Jumlah Obat per Pasien
Oral Kontrasepsi	Tunggal: Linastrenol	Kontrasepsi	1 siklus
Obat Saluran Cerna	Anti Mual: Metoklopramid HCL	Mual, muntah	Maksimal 20 tablet
Obat Mulut dan Tenggorokan	Triamcinolone acetonide	Sariawan berat	Maksimal 1 tube
Obat saluran nafas	Obat Asma: Aminoilin supp	Asma	Maksimal 3 supp

Tabel 2.2 Contoh Obat Wajib Apotek no 2

Nama Obat	Indikasi	Jumlah Obat per Pasien
Bacitracin	Infeksi kulit	1 tube
Ketokonazole	Infeksi Jamur	1 tube
Hydrocortison	Obat luar inflamasi	1 tube
Silver sulfadiazin	Sebagai obat luar untuk infeksi bakteri pada kulit	1 tube

Tabel 2.3 Obat Wajib Apotek no 3

Kelas Terapi	Nama Obat	Indikasi	Jumlah Obat per Pasien
Saluran pencernaan dan metabolisme	Ranitidin	Antiulkus peptik	Maksimal 10 tablet
Obat Kulit	Asam Fusidat	Antimikroba	Maksimal 1 tube
Sistem Muskuloskeletal	Alopurinol	Anti gout	Maksimal 10 tablet 100mg
Sistem saluran pernafasan	setirizin	Antihistamin	Maksimal 10 tablet

5. Obat Psikotropika

Psikotropika adalah zat/bahan baku atau obat, baik alamiah maupun sintetis bukannya Narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku (BPOM RI, 2021).

Label Psikotropika memuat informasi dalam bentuk gambar berupa lingkaran berwarna merah dengan garis tepi berwarna hitam dengan huruf K yang menyentuh garis tepi (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2023).

Psikotropika digolongkan menjadi

- a. Psikotropika golongan I
- b. Psikotropika golongan II
- c. Psikotropika golongan III
- d. Psikotropika golongan IV

Psikotropika golongan I hanya dapat digunakan untuk tujuan ilmu pengetahuan dan tidak digunakan dalam terapi. Psikotropika golongan I termasuk sebagai bahan-bahan terlarang, yang mempunyai potensi yang sangat kuat dalam menyebabkan ketergantungan. Psikotropika golongan I dilarang diproduksi

dan/atau digunakan dalam proses produksi. Psikotropika golongan I hanya dapat disalurkan oleh pabrik obat dan pedagang besar farmasi kepada lembaga penelitian dan/atau lembaga pendidikan guna kepentingan ilmu pengetahuan (Presiden RI, 1997). Contoh psikotropika golongan I desikloroketamin, 2F-desikloroketamin, flubromazolam, flualprazolam, klonzolam.

Psikotropika golongan II dapat digunakan dalam terapi dan untuk tujuan ilmu pengetahuan. Golongan ini memiliki khasiat sebagai pengobatan dan memiliki potensi kuat dalam menyebabkan ketergantungan. Psikotropika golongan II amineptina, metilfenidat, secobarbital, etilfenidat, etizolam, diclazepam.

Psikotropika golongan III merupakan golongan yang banyak digunakan untuk terapi dan ilmu pengetahuan karena memiliki khasiat pengobatan dan memiliki potensi ketergantungan yang sedang. Psikotropika golongan III amobarbital, butalbitol, flunitrazepam, glutetimida, katina, pentazosina, pentobarbital, siklobarbital.

Psikotropika golongan IV merupakan golongan yang sangat luas digunakan dalam terapi / pengobatan dan ilmu pengetahuan karena memiliki khasiat sebagai pengobatan dan memiliki potensi ketergantungan yang ringan. Psikotropika golongan IV alprazolam, barbital, bromazepam, diazepam, estazolam, fenobarbital, klordiazepoksida, lorazepam.

6. Obat Narkotika

Narkotika adalah obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintetis maupun semi sintetis, yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri dan dapat menimbulkan ketergantungan (BPOM RI, 2021).

Label Narkotika memuat informasi dalam bentuk gambar berupa palang medali merah dalam lingkaran berwarna putih dengan garis tepi berwarna merah (BPOM RI, 2021).



Gambar 2.5 Logo Obat Narkotika

Narkotika hanya dapat digunakan untuk kepentingan pelayanan kesehatan dan / atau pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi. Narkotika dibedakan menjadi 3 golongan :

- a. Narkotika golongan I
- b. Narkotika golongan II dan
- c. Narkotika Golongan III

Narkotika golongan I tidak boleh digunakan dalam pelayanan Kesehatan. Narkotika golongan I hanya dapat digunakan untuk kepentingan pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi dan untuk reagensia diagnostik, serta reagensia laboratorium setelah mendapatkan persetujuan Menteri atas rekomendasi Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (Presiden RI, 2009). Contoh narkotika golongan I adalah Tanaman Papaver Somniferum L dan semua bagian-bagiannya termasuk buah dan jeraminya, kecuali bijinya, opium mentah, opium masak, tanaman koka, daun koka, kokain, tanaman ganja, heroina.

Narkotika golongan II dan golongan III yang berupa bahan baku, baik alami maupun sintetis, yang digunakan untuk produksi obat diatur dengan peraturan menteri pengobatan dan berdasarkan indikasi medis, dokter dapat memberikan Narkotika Golongan II atau Golongan III dalam jumlah terbatas dan sediaan tertentu kepada pasien sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. (Presiden RI, 2009). Contoh narkotika golongan II

(fentanyl, metadona, morfina, petidina). Contoh narkotika golongan III (Kodeina, etilmorfina, nikokodina, propiram).

B. PENGGOLONGAN BERDASARKAN NAMA

1. Obat Paten

Obat paten merupakan obat yang memiliki hak paten atas penemuan obat baru dalam jangka waktu tertentu. Hak paten yang diberikan berlaku selama 20 tahun, sebelum masa patennya habis obat tersebut tidak boleh diproduksi oleh industry farmasi lain. Setelah lewat masa paten, obat ini boleh diproduksi oleh industry farmasi lainnya. Industri farmasi yang menemukan obat baru dapat memasarkan obat tersebut dengan nama dagang. Nama dagang yang digunakan ini biasanya mudah diingat oleh konsumen. Contoh obat paten : Norvask (amlodipine), Lipitor (Atorvastatin), Ponstan (Asam Mefenamat), Viagra (Sildenafil)

2. Obat Generik

Obat generik merupakan obat dengan nama resmi yang telah ditetapkan dalam farmakope Indonesia dan INN (International Non-proprietary Names) dari WHO (World Health Organization) untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Contohnya Ibuprofen, Piroksikam, Loratadin, Cefadroksil, Mikonazole. Obat-obat ini diproduksi setelah masa hak paten dari suatu obat telah habis.

3. Obat Generik Bermerek / OGB

Obat generik bermerek merupakan merek dagang yang diberikan oleh pabrik pembuat obat yang mencerminkan nama dari pabrik pembuat obat, disebut juga sebagai merek terdaftar. Contohnya sanmol, pamol, fasidol, proris.

C. PENGGOLONGAN OBAT TRADISIONAL

Obat Tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat (BPOM RI, 2020). Obat tradisional dapat dibedakan menjadi jamu, obat herbal terstandar dan fitofarmaka.

1. Jamu

Jamu adalah obat tradisional Indonesia, jamu harus memenuhi kriteria aman sesuai dengan persyaratan yang khusus untuk itu, klaim khasiat dibuktikan berdasarkan data empiris yang ada, dan memenuhi persyaratan mutu yang khusus (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2010). Contoh jamu woods naturals, kuldon, batugin, enkasari, herbakof.



Gambar 2.6 Logo Jamu

2. Obat Herbal Terstandar

Obat herbal terstandar adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah di standarisasi (BPOM, 2005). Contoh obat herbal terstandar seperti lelap, diapet, kiranti pegal linu, kiranti sehat datang bulan, tolak angin, virugon cream.



Gambar 2.7 Logo Obat Herbal Terstandar

3. Fitofarmaka

Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik, bahan baku dan produk jadinya telah di standarisai (BPOM, 2005). Contoh fitofarmaka stimuno, tensigard, xgra, nodiar, inlacin, vipalbumin plus, rheumaneer.



Gambar 2.8 Logo Fitofarmaka

BAGIAN 3

BENTUK SEDIAAN OBAT

A. PENDAHULUAN

Setiap melakukan terapi yang menggunakan obat, maka perlu dipilih dan ditetapkan bentuk sediaan obat dari masing-masing jenisnya secara tepat. Untuk hal tersebut, kita perlu memperhatikan faktor-faktor yang terkait dalam proses pengobatan. Perlu dipahami agar pemilihan bentuk sediaan obatnya betul-betul tepat sesuai dengan penyakit, obat dan penderitanya. (Lestari. et.al, 2013)

Apabila seorang dokter telah menentukan obat pilihannya (tepat obat), kemudian memilih bentuk sediaannya yang tepat untuk mendapatkan efek semaksimal mungkin, efek samping seminimal mungkin, rasa yang enak, mudah serta praktis bagi penderita. (Lestari. et.al, 2013; Nazizar, 2008).

B. FAKTOR - FAKTOR PEMILIHAN SEDIAAN OBAT

Untuk itu perlu memperhatikan faktor-faktor yang terkait dalam proses pengobatan, yaitu faktor penderita, faktor penyakit dan obatnya sendiri. (Lestari. et.al, 2013)

a. Faktor Penderita

Hal yang perlu diperhatikan berdasarkan faktor penderita, yaitu:

- 1) Memperhatikan umur penderita
 - a) Untuk bayi, dipilih bentuk tetes
Untuk anak-anak, dipilih pulveres, sirup
 - b) Untuk dewasa semua bentuk sediaan obat bisa dipilih
- 2) Memperhatikan keadaan penderita
Penderita tidak sadar, muntah, habis operasi atau penderita tidak bisa minum obat, dipilih bentuk sediaan obat bukan per oral seperti suppositoria atau injeksi.

3) Memperhatikan keadaan sosial ekonomi penderita
Penderita yang kurang mampu sebaiknya bentuk sediaan puyer, jangan sirup yang harganya relative mahal

b. Faktor Penyakit

1) Memperhatikan berat ringannya penyakit

Bila keadaan penyakitnya berat/akut, perlu pengobatan atau efek yang cepat, maka bentuk sediaan obat pilihannya adalah injeksi. Bila keadaan pasien ringan/kronis bisa memilih bentuk sediaan obat peroral misalnya tablet, kapsul dan lain-lain

2) Memperhatikan lokasi penyakit

Untuk pengobatan lokal, bentuk sediaan obat yang dipilih tergantung jenis penyakitnya, misalkan lokasi penyakitnya dikulit, bentuk sediaan obat yang dipilih salep, krim, Bila lokasi penyakitnya di anus, bentuk sediaan obat pilihan suppositoria (Lestari et al. 2000)

c. Faktor Obat

1) Obat-obat yang rasanya tidak enak (pahit), dipilih bentuk sediaan obat emulsi.

2) Obat-obat yang sangat merangsang lambung/rusak oleh asam lambung atau enzim pencernaan, dipilih bentuk sediaan obat yang bukan peroral, melainkan suppositoria, injeksi.

C. PERTIMBANGAN DALAM MEMILIH BENTUK SEDIAAN OBAT

Dalam memilih bentuk sediaan obat, perlu dipertimbangkan hal hal berikut ini: (Sumarsono, 2019; Haeria, 2017)

1. Pertimbangan terapeutik

Supaya efek terapi yang diinginkan bisa optimal, pemilihan bentuk sediaan harus benar-benar dipertimbangan dengan seksama, beberapa faktor yang perlu diperhatikan antara lain:

a. Umur Pasien

- 1) Untuk bayi dan anak-anak di bawah 5 tahun dan lansia, pemberian peroral lebih disukai untuk obat berbentuk cairan.
 - 2) Pada permulaan masa anak-anak, obat diformulasi sebagai tablet yang mudah dikunyah dan pecah dalam mulut sebelum ditelan.
 - 3) Bagi orang dewasa, umumnya suka kemudahan, lebih menyukai dalam bentuk sediaan padat.
- b. Cara Pemberian Obat
- 1) Oral: Bentuk sediaan yang banyak digunakan: tablet, kapsul, suspensi, emulsi, dan berbagai larutan sediaan farmasi. Absorpsi obat setelah penggunaan melalui mulut dapat terjadi pada berbagai tubuh antara rongga mulut dan anus. Makin tinggi absorpsi suatu obat sepanjang saluran makanan, kerjanya akan lebih cepat.
 - 2) Rektal: Obat sering diberikan secara rektal untuk efek lokal dan jarang untuk efek sistemik.
 - 3) Parenteral: secara subkutan, intramuskular, dan intravena.
 - 4) Epikutan: obat melalui kulit meningkat jika obat berada dalam larutan.

2. Pertimbangan Biofarmasetik

Bioavailabilitas adalah persentase zat aktif yang ada di dalam darah dibandingkan dengan dosis yang diberikan. Pemberian secara oral dapat mempengaruhi kondisi zat aktif. Flora usus, enzim, makanan, dan minuman merupakan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi konsistensi kimia, laju transpor gastrointestinal, atau laju absorpsi. Pada saat ditelan, obat-obatan yang diberikan secara oral, melewati anatomi dan lingkungan fisiologis yang sangat berbeda dalam perjalanannya. Nilai pH, misalnya, perubahan dari 1-3 di perut menjadi 5-7 di dalam duodenum, dan 7-8 di dalam ileum. Luas permukaan spesifik juga berubah secara drastis dari perut hingga usus kecil, di mana absorpsi terjadi. (Depkes RI, 2014)

3. Pertimbangan Fisikokimia

a. Kelarutan dan kecepatan disolusi

Disolusi adalah persyaratan utama untuk dapat melewati dinding usus pada tahap pertama. Disolusi tidak sempurna atau metabolisme pada lumen usus atau oleh enzim pada dinding usus adalah penyebab absorpsi yang buruk.

b. Koefisien partisi antara barrier lipid dan media fisiologi air. Koefisien partisi minyak/air suatu molekul obat akan mempengaruhi absorpsi secara difusi pasif.

c. Stabilitas dan/atau kecepatan penguraian dalam cairan fisiologis. Obat yang akan diberikan secara oral dan dapat terurai cepat pada pH rendah memerlukan perlindungan dari pengaruh lingkungan asam lambung.

d. Kemudahan terhadap inaktivasi metabolik. Inaktivasi metabolik suatu senyawa setelah pemberian secara oral dapat terjadi pada lumen lambung, mukosa lambung, atau hati. (Depkes. RI, 2014)

D. MACAM MACAM BENTUK SEDIAAN OBAT

1. Bentuk Sediaan Padat

Bentuk sediaan padat terdiri dari sediaan pulveres, pulvis, tablet, kapsul (Ansel, 2013; Haeria, 2017)

a. Pulveres dan pulvis (Serbuk)

Bahan atau campuran obat yang homogen dengan atau tanpa bahan tambahan berbentuk serbuk dan relatif stabil serta kering. Serbuk dapat digunakan untuk obat luar dan obat dalam.

1) Pulveres (serbuk terbagi)

Pulveres (serbuk yang terbagi berupa bungkus-bungkus kecil dalam kertas dengan berat umumnya 300mg sampai 500mg dengan vehiculum umumnya *Saccharum lactis.*), Penggunaan untuk pemakaian dalam, cocok untuk obat

yang tidak stabil dalam bentuk cairan, absorpsi obat lebih cepat dibanding dalam bentuk tablet. Pulveres tidak cocok dibuat untuk obat yang mempunyai rasa tidak menyenangkan, dirusak dilambung, mengiritasi, dan mempunyai dosis terapi yang rendah.

- 2) Pulvis (pulvis adpersorius/serbuk tabur/serbuk tidak terbagi)

Pulvis adpersorius biasanya diberikan untuk luka terbuka sehingga sediaan harus steril. Vehiculum umumnya talcum, digunakan sebagai pelumas sehingga harus bebas dari organisme patogen. Karena alasan stabilitas, sediaan ini sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup rapat, ditempatkan sejuk dan terlindung dari sinar matahari.

b. Tablet

Tablet adalah sediaan obat yang digunakan secara oral (lewat mulut) berbentuk padat yang kompak, dibuat secara kempa cetak, berbentuk pipih dengan kedua permukaan rata atau cembung, dan mengandung satu atau beberapa bahan obat, dengan atau tanpa zat tambahan. Yang mempunyai berat antara 300-600 mg. Dalam perdagangan terdapat tablet yang berbentuk silindris yang dikenal dengan sebutan kaplet. (Haeria, 2017)

Macam-macam sediaan tablet:

- 1) Tablet Hisap (Lozenges)

Tablet hisap merupakan bentuk sediaan padat berbentuk cakram yang mengandung satu atau lebih bahan obat, umumnya dengan bahan dasar ber-aroma dan manis, yang dimaksudkan untuk secara perlahan-lahan dapat membuat tablet melarut atau hancur dalam mulut. Bentuk sediaan ini merupakan pilihan lain untuk terapi lokal batuk atau sumbatan nasal. Sesuai diberikan untuk pasien yang sukar menelan, dan cocok untuk anak-anak.

2) Trochisi

Tablet hisap yang dibuat dengan cara kempa, tablet ini disimpan dalam suhu kamar 28°C. Tablet ini berbentuk seperti donat untuk mencegah pengguna tersedak. Rasanya manis sehingga mudah diberikan pada anak-anak. Tablet harus mudah hancur dalam mulut dan bereaksi langsung pada mukosa mulut, faring dan saluran napas bagian atas.

3) Tablet Sublingual.

Tablet yang digunakan dengan cara meletakkan tablet dibawah lidah, sehingga zat aktif diserap secara langsung melalui mukosa mulut. Daya kerja cepat karena kelarutan dalam air tinggi dan efek obat dapat bertahan lama. Untuk alasan kenyamanan, obat ini tidak cocok diberikan untuk obat yang rasanya pahit.

4) Tablet Kunyah (Chewable)

Tablet kunyah adalah tablet yang lembut, penggunaannya dengan dikunyah, memberikan residu dengan rasa enak dalam rongga mulut, mudah ditelan dan tidak meninggalkan rasa pahit, memiliki sifat tertentu sehingga mampu melepas zat aktif secara cepat sehingga obat cepat bekerja.

5) Tablet *Effervescent*

Tablet effervescent adalah tablet buih yang dibuat dengan cara di kompresi (tekanan), selain mengandung zat aktif, juga mengandung campuran asam (asam sitrat, asam tartrat) dan Natrium bikarbonat, apabila dilarutkan dalam air akan menghasilkan karbondioksida (CO₂) yang akan memberikan rasa segar, mengandung zat aktif obat yang mudah terabsorpsi dan dapat mengurangi iritasi lambung. Tablet ini cukup digemari tetapi dari segi harga relative mahal, mengingat biaya produksi memerlukan teknik khusus.

6) Tablet Salut

Tablet yang disalut dengan selaput tipis polimer dibuat dengan tujuan untuk melindungi zat dari udara, kelembaban dan atau cahaya. Penyalut juga berfungsi untuk menutupi rasa dan bau tidak enak. Tablet ini dirancang untuk hancur dan melepaskan zat aktif dan terabsorpsi dalam saluran cerna.

Berdasarkan bahan penyalutnya, tablet salut dibagi menjadi:

a) Tablet Salut Gula

Tablet salut gula adalah tablet yang disalut dengan zat penyalut yang cocok yang dimaksudkan untuk menghilangkan rasa yang tidak enak dimulut atau untuk melindungi obat dari kontaminasi dengan udara dan kelembaban.

b) Tablet salut film

Tablet salut film adalah tablet kempa yang disalut dengan salut tipis, berwarna atau tidak dari bahan polimer yang larut dalam air yang hancur cepat di dalam saluran cerna (Depkes RI, 1979). Bersifat lebih stabil juga dibanding tablet biasa. Cocok untuk bahan obat yang rasa dan baunya tidak menyenangkan. (Ansel, 2013).

c) Tablet Salut Enterik

Tablet bersalut enterik adalah tablet yang disalut dengan zat penyalut yang relative tidak melarut atau hancur dalam asam lambung, tetapi larut dan hancur dalam lingkungan basa usus halus. Sediaan ini disalut dengan tujuan untuk menunda pelepasan obat sampai tablet telah melewati lambung.

c. Kapsul

Kapsul merupakan sediaan obat yang bahan aktifnya dapat berbentuk padat atau setengah padat dengan atau tanpa bahan

tambahan dan terbungkus cangkang yang umumnya terbuat dari gelatin proses pembuatan kapsul melalui proses hidrolisis sebagian kolagen yang diperoleh dari kulit, jaringan ikat putih, dan tulang binatang (sapi atau babi). Kapsul terdiri dari kapsul lunak (*Soft Capsule*) dan Kapsul keras (*Hard Capsule*).

2. Bentuk Sediaan Cair

Bentuk sediaan obat cair termasuk di dalamnya adalah larutan, eliksir, sirup, sistem dispersi padat (suspensi) dan sistem dispersi cair (emulsi), linimentum, gargarisma, tetes (*guttae*). (Haeria, 2017; Anief, 2007)

a. Solutio (larutan)

Larutan adalah sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang terlarut. Bagian dari larutan adalah solut (zat terlarut) dan solven (zat pelarut). Larutan ini dapat berupa gas dalam cairan, cairan dalam cairan ataupun padatan dalam cairan.

b. Sirup

Sirup adalah sediaan cair yang mengandung gula dengan kadar 64 – 66%, larutan sukrosa hampir jenuh dengan air, dibuat dengan pengental dan pemanis, termasuk suspensi oral Sifatnya homogen, lebih kental dan lebih manis dibandingkan sediaan solutio.

c. Suspensi

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung bahan padat dalam bentuk halus yang tidak larut tetapi terdispersi dalam cairan pembawa/*vehiculum*, umumnya mengandung stabilisator untuk menjamin stabilitasnya. Sediaan ini harus dikocok sebelum digunakan.

d. Elixir

Eliksir adalah larutan oral yang mengandung etanol sebagai kosolven. Untuk mengurangi jumlah etanol, dapat ditambahkan kosolven lain seperti gliserin dan propilenglikol, tetapi untuk dinyatakan sebagai eliksir, maka etanol harus ada.

Selain sebagai pelarut, etanol dalam eliksir juga berfungsi sebagai pengawet atau korigensia saporis.

e. Emulsi

Emulsi adalah suatu dispersi, dimana fase terdispersinya terdiri atas bulatan-bulatan kecil zat cair yang terdistribusi ke seluruh pembawa yang tidak tercampur. Dalam hal ini fase terdispersi dianggap sebagai fase dalam dan medium pendispersinya disebut sebagai fase luar atau fase kontinu.

f. Gargarisma

Gargarisma adalah larutan obat yang dikumur sampai ke tenggorokan dan tidak boleh ditelan.

g. Linimentum

Linimentum adalah suatu larutan alkohol berlemak atau emulsi yang terdiri atas macam-macam obat dengan tujuan untuk pemakaian pada kulit, biasanya dipakai dengan menggosokkan. dan juga linimentum banyak juga digunakan sebagai analgetik (penghilang rasa sakit dibagian kulit).

h. Guttae (obat tetes)

Guttae adalah sediaan cair yang pemakaiannya dengan cara meneteskan. Terdapat 4 sediaan tetes, yaitu: Tetes oral (guttae), tetes mata (guttae Optalmiceae), tetes telinga (guttae Auriculares) dan tetes hidung (Guttae Nasales).

3. Bentuk Sediaan Setengah Padat

Bentuk sediaan semi solid (setengah padat) umum dimaksudkan untuk pemakaian luar melalui kulit. Penyimpanan bentuk sediaan ini umumnya dalam wadah tertutup rapat, ditempat sejuk, kering dan terlindung dari cahaya matahari. (Sumarsono, 2019; Haeria, 2017).

a. Unguenta (salep)

Salep adalah sediaan farmasi setengah padat yang digunakan sebagai obat luar yang ditujukan untuk pemakaian pada kulit (topical) atau selaput lendir, yang tujuan utama pembuatan

sediaan salep adalah mendapatkan efek terapeutik pada bagian luar kulit (lapisan epidermik). Salep harus homogen atau terdispersi secara merata dalam vehikulum (pembawa). Salep mempunyai sifat penetrasi paling kuat bila dibandingkan dengan bentuk sediaan semi padat lainnya, Cukup stabil dalam penyimpanan dan transportasi. Tidak boleh digunakan untuk lesi seluruh tubuh.

b. Gel (*Jelly*)

Gel (*Jelly*) adalah sediaan farmasi semi padat yang konsistensinya sedikit cair, kental dan lengket, tetapi mencair ketika kontak dengan kulit, mengering sebagai suatu lapisan tipis, tidak berminyak. Sifat umum Obat dapat kontak dengan kulit dalam waktu cukup lama dan mudah kering, dapat berfungsi sebagai pendingin dan pembawa obat.

c. Krim (*Cream*)

Krim adalah sediaan semipadat yang banyak mengandung air, sehingga memberikan efek sejuk bila dioleskan pada kulit, sebagai vehikulum dapat berupa tipe minyak dalam air (m/a) atau tipe air dalam minyak (a/m). Sifat umum Absorpsi obat cukup baik dan mudah dibersihkan dari kulit, Kurang stabil dalam penyimpanan karena banyak mengandung air dan mudah timbul jamur bila sediaan dibuka segelnya.

d. Pasta

Pasta adalah massa lembek yang dibuat dengan mencampurkan bahan obat yang berbentuk serbuk dalam jumlah besar (40-60%), sebenarnya pasta sama dengan salep tetapi perbedaannya terletak pada kandungannya karena pada pasta bahan padatnya lebih banyak sehingga pasta akan lebih kental dan lebih kaku dibandingkan dengan salep. Tidak bisa digunakan untuk kulit yang berambut dan dermatosa yang eksudatif.

4. Bentuk sediaan khusus

a. Injeksi

Injeksi adalah sediaan steril berupa larutan, suspensi, atau serbuk yang dilarutkan atau disuspensikan lebih dahulu sebelum digunakan secara parenteral (disuntikkan). Cocok untuk penderita dalam keadaan tidak sadar, atau keadaan darurat, Onset lebih cepat, Cocok untuk obat yang tidak stabil oleh asam lambung, Untuk obat yang tidak stabil dalam bentuk larutan, dibuat dalam bentuk padatan kemudian disuspensikan sesaat sebelum diinjeksikan dan harga relatif lebih mahal. (Anief, 2017, Ansel, 2013)

b. Salep mata

Salep mata adalah salep steril untuk pengobatan mata menggunakan dasar salep yang cocok. Salep mata memberikan arti lain dimana obat dapat mempertahankan kontak dengan mata dan jaringan disekelilingnya tanpa tercuci oleh cairan air mata, sediaan ini harus steril dan dapat kontak dengan mata dalam waktu yang cukup lama sehingga lebih efektif bila dibandingkan dengan tetes mata, Cocok untuk penggunaan malam hari.

c. Suppositoria

Suppositoria adalah suatu bentuk sediaan padat yang mengandung obat, cara penggunaannya dengan memasukkannya melalui rektal (anus), bertujuan untuk memberikan efek lokal atau sistemik.

d. Bentuk Sediaan Vaginal

Sediaan ini dibuat untuk pemberian melalui vagina dalam bentuk cair, padat, setengah padat yang cara penggunaannya dengan menggunakan aplikator (alat khusus) dimasukkan ke dalam liang vagina sedalam-dalamnya. Untuk tablet vagina disebut dengan ovula. Bentuk sediaan ini dapat berefek lokal sebagai antiseptik atau antiinfeksi.

e. Aerosol

Aerosol adalah sediaan yang mengandung satu atau lebih zat berkhasiat dalam wadah yang diberi tekanan, berisi propelan yang cukup untuk memancarkan isinya hingga habis, sedangkan cara penggunaannya ditekan pada tutup botol sehingga memancarkan cairn atau padatan dalam media gas. Produk aerosol dirancang untuk mendorong keluar isinya dalam bentuk kabut halus, kasar, semprotan basah atau kering atau busa.

f. Obat Transdermal (Plester)

Plester merupakan massa padat di mana bahan yang terdapat pada permukaan kulit menembus beberapa lapisan kulit dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Cara penggunaannya tergantung bahan obat, ada yang ditempelkan pada punggung, lengan atas, pundak dan belakang telinga.

BAGIAN 4

ASPEK LEGAL ETIK FARMAKOLOGI DI INDONESIA

A. STANDAR ETIK PENELITIAN

Ilmu farmakologi memiliki peran penting dalam pengembangan obat baru, penggunaan obat yang rasional, dan pemahaman tentang efek obat pada tubuh manusia. Kebutuhan akan pengobatan yang efektif dan aman terus meningkat. Meskipun banyak obat yang berhasil digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, keterbatasan dan tantangan dalam hal efektivitas, efek samping, dan resistensi terhadap obat-obatan yang sudah beredar tetap ada. Penelitian farmakologi menjadi salah satu aspek utama dalam penemuan dan pengembangan obat yang efektif, aman dan efisien sebagai upaya meningkatkan kesehatan dan kualitas hidup manusia.

Dalam melakukan penelitian sebagai upaya untuk menemukan kebenaran ilmiah, peneliti harus berpegang pada prinsip integritas, kejujuran, dan keadilan, untuk dapat mempertanggungjawabkan penelitiannya. Agar dapat menjalankan penelitian dengan baik, peneliti harus memiliki kemampuan ilmiah, klinis, teknis, dan lain-lain yang berkaitan dengan topik penelitian. Selain itu, peneliti harus memahami standar etik penelitian, persyaratan hukum, dan peraturan lain atas subjek manusia maupun hewan baik yang berlaku di Indonesia maupun internasional dengan tujuan agar subjek penelitian terutama manusia tidak dirugikan.

Sebagai salah satu persyaratan dalam penelitian, wajib adanya perizinan dari Komisi Etik Penelitian terkait informasi penting penelitian. Komisi Etik Penelitian akan melakukan telaah

diantaranya mengenai protokol penelitian dan pernyataan peneliti menyangkut konflik kepentingan peneliti.

Dalam melakukan penelitian kesehatan, peneliti diharapkan memenuhi standar etik penelitian, yang terdiri dari tiga tahap berikut (Komite Etik Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nasional Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021):

1. Sebelum Memulai Penelitian

- a. Menguasai topik penelitian dengan kompetensi yang baik.
- b. Penelitian dengan subjek manusia, hanya dapat dilakukan oleh peneliti yang memiliki kualifikasi ilmiah dan di bawah pengawasan petugas medis yang memiliki kompetensi klinis.
- c. Memahami Deklarasi Helsinki bagi penelitian dengan subjek penelitian dengan manusia.
- d. Melakukan penilaian perbandingan risiko dan beban dengan manfaat yang dapat diprediksi pada subjek manusia atau pihak lain.
- e. Meminimalisir risiko dan ketidaknyamanan yang akan dialami subjek, serta memberikan perlindungan khusus kepada subjek yang rentan (*vulnerable*).
- f. Perlindungan kepada subjek meliputi;
 - Protokol penelitian sesuai kaidah ilmiah dan teknis yang mengutamakan kesejahteraan peserta di atas kepentingan ilmu pengetahuan dan masyarakat
 - Memberikan informasi kepada calon subjek tentang semua informasi yang diperlukan untuk mendapatkan persetujuan
 - Melindungi kerahasiaan subjek
 - Meminimalisir stigma dalam masyarakat setempat.
- g. Melakukan penelitian sesuai protokol yang telah disetujui, perubahan pada protokol harus mendapat persetujuan lebih dulu dari sponsor dan Komisi Etik Penelitian. Penelitian harus dilakukan dengan integritas;
 - Oleh pelatihan yang memadai, etik dan memastikan integritas data melalui ketaatan pada prosedur penelitian,

- transparan dalam identifikasi dan pengelolaan konflik kepentingan
- Mematuhi keputusan, ketentuan dan rekomendasi Komisi Etik Penelitian
 - Melakukan pelaporan terkait efek samping, atau masalah lain terkait penelitian yang berisiko terhadap subjek, termasuk pelanggaran protokol atau keluhan dari subjek penelitian kepada Komisi Etik Penelitian.
 - Tetap memberikan perlindungan kepada subjek penelitian setelah penelitian selesai, seperti pelayanan kesehatan, komplikasi atau memfasilitasi akses ke produk penelitian.
- h. Pada penelitian yang menggunakan hewan, hanya hewan yang diizinkan secara hukum yang dapat digunakan. Peneliti wajib mengetahui spesies hewan yang digunakan (termasuk galur/ras pada hewan coba tertentu, seperti tikus, mencit, kelinci, ayam, dan anjing) serta jumlah hewan yang diperlukan.
2. Saat Melaksanakan Penelitian
- a. Mengirimkan aplikasi telaahan etik penelitian kepada Komisi Etik Penelitian
- Peneliti wajib mengisi dan mengirim aplikasi telaahan etik protokol penelitian kepada Komisi Etik Penelitian.
 - Merumuskan protokol penelitian dengan jelas, penunjukkan Komisi Etik Penelitian sebaiknya harus independen dari peneliti, sponsor dan pengaruh lain.
 - Jika peneliti adalah peserta didik, pengisian dan pengiriman aplikasi telaahan etik menjadi tanggung jawab pengajar/pembimbing atau supervisor.
 - Informasi terkait telaahan etik penelitian harus ditulis lengkap termasuk jika terdapat pernyataan konflik penelitian peneliti.
 - Memenuhi perbaikan protokol yang diminta oleh Komisi Etik Penelitian, dan tidak melakukan kegiatan apapun

sebelum mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian (*ethical approval*) dan subjek penelitian (*informed consent*).

- g. Melakukan penelitian sesuai dengan protokol yang telah disetujui dalam lingkup yang diizinkan oleh hukum yang berlaku, mendahulukan kepentingan dan keselamatan para pihak yang terkait sesuai hak asasi manusia.
- h. Tidak melakukan perubahan protokol tanpa pemberitahuan dan persetujuan Komisi Etik Penelitian, kecuali terdapat kondisi berbahaya bagi subjek penelitian yang harus dilakukan tindakan segera. Peneliti harus melaporkan perubahan tersebut disertai penjelasannya. Perubahan protokol yang tidak berisiko pada subjek, dapat disampaikan dalam bentuk notifikasi kepada Komisi Etik Penelitian (contoh perubahan nomor telepon).
- i. Jika terdapat perubahan di tempat penelitian yang dapat memengaruhi jalannya penelitian, harus dilaporkan kepada Komisi Etik Penelitian (misal menurunkan proteksi, mengurangi keuntungan dan meningkatkan risiko pada subjek penelitian).
- j. Melaporkan keamanan selama pelaksanaan penelitian
 - Wajib melaporkan kejadian yang tidak diinginkan, atau kejadian serius yang berhubungan dengan penelitian terkait risiko bahaya terhadap subjek penelitian atau lainnya kepada Komisi Etik Penelitian dan/atau pihak penanggungjawab lain.
 - Pelaporan harus dilakukan kepada sponsor dalam waktu 1 x 24 jam untuk kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse event, SAE*) sejak pertama kali diketahui terjadi SAE, dilanjutkan dengan pelaporan kepada Komisi Etik Penelitian dan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dalam waktu secepat mungkin.

- Rekomendasi atau keputusan yang diberikan oleh Komisi Etik Penelitian terkait laporan masalah keamanan harus segera dilakukan.
- k. Melakukan laporan kemajuan penelitian dan tindak lanjut
- Laporan dikirimkan kepada Komisi Etik Penelitian secara berkala minimal sekali dalam setahun atau lebih cepat jika dibutuhkan
 - Jika penelitian dihentikan lebih cepat oleh peneliti atau sponsor, peneliti harus melaporkan alasan penghentian, memberikan laporan hasil penelitian dan menjelaskan kepada subjek tentang penghentian penelitian serta rencana perawatan tindak lanjut
 - Jika Komisi Etik Penelitian menghentikan atau membatalkan persetujuan, peneliti harus melaporkan kepada institusi penyelenggara penelitian, sponsor, dan pihak lain yang terkait.
- l. Informasi kepada subjek penelitian
- Peneliti bertanggung jawab menginformasikan kemajuan penelitian kepada subjek penelitian
 - Subjek penelitian berhak untuk menolak ikut dalam penelitian, dan dapat mengundurkan diri tanpa dampak negatif kapanpun.

3. Setelah Melaksanakan Penelitian

- a. Melaporkan kepada Komisi Etik Penelitian dan subjek penelitian dan memberi informasi hasil penelitian serta rencana perawatan setelah penelitian.
- b. Melakukan publikasi hasil penelitian dengan akurat
- Mengelola, melaksanakan, dan melaporkan hasil penelitian dengan bertanggungjawab. Baik hasil positif maupun negatif harus dipublikasi atau sekurang-kurangnya terbuka bagi publik. Namun, peneliti juga harus memahami ketentuan yang berlaku secara internasional bahwa semua

uji klinik terkait dengan pengembangan obat baru yang datanya akan digunakan untuk permohonan izin pemasaran bersifat konfidensial dan peneliti tidak diperkenankan melakukan publikasi sendiri-sendiri tanpa izin tertulis dari sponsor.

- Informasi pendalaman pemahaman ilmiah dan/atau pengetahuan baru yang didapat dari hasil penelitian dipublikasikan secara tertulis pertama kali dan sekali tanpa melakukan duplikasi atau berganda atau diulang-ulang.

Dengan mengikuti tiga tahap standar etik penelitian, peneliti diharapkan dapat menjaga keamanan dan memperlakukan subjek penelitian dengan baik.

B. ASPEK ETIK UJI KLINIK

Pedoman etik internasional yang digunakan untuk penelitian dengan subjek manusia adalah Deklarasi Helsinki, dirumuskan pertama kali tahun 1964 oleh World Medical Association dan telah direvisi ulang setiap beberapa tahun, pedoman terbaru yang digunakan saat ini adalah Council for International Organizations of Medical Sciences (*CIOMS*) tahun 2016. Petunjuk pelaksanaan dari Deklarasi Helsinki dibuat dalam bentuk Good Clinical Practice, GCP (Cara Uji Klinik yang Baik, CUKB). GCP merupakan instrumen yang sangat penting untuk pelaksanaan uji klinik dengan manfaat antara lain data yang dihasilkan akurat dan dapat dipercaya, dan jaminan keselamatan subjek penelitian. Di Indonesia, Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik diterbitkan oleh BPOM tahun 2016.

Aspek etik yang berkaitan dengan uji klinik, antara lain *informed consent*, hak subjek untuk undur diri, hak menolak, hak mendapat informasi baru, asuransi, penjagaan rahasia, komisi etik, pemusnahan sisa bahan biologik, penggunaan plasebo, penggunaan

vulnerable subjects, kelainan jiwa, kompetensi tim peneliti, dan honor subjek penelitian.

Prinsip etik lain yang diterapkan dalam etik uji klinik adalah prinsip Belmont yang menyatakan perlunya penerapan rasa hormat terhadap subjek penelitian (*respect for person*), tidak melakukan sesuatu yang merugikan subjek, memaksimalkan manfaat dan meminimalkan risiko (*beneficence*) dan keadilan (*justice*). Uji klinik yang dilakukan dengan desain Randomized Clinical Trial (RCT) menekankan adanya *equipoise*, yaitu keseimbangan.

C. REGULASI UJI KLINIK DI INDONESIA

BPOM menerbitkan Pedoman CUKB pertama kali pada tahun 2001 dan diperbarui terakhir kali pada tahun 2016 (edisi III) dengan ruang lingkup uji klinik pada produk obat, obat herbal, suplemen kesehatan, pangan olahan, dan kosmetika, yang terdiri dari uji klinik prapemasaran dan pascapemasaran. Regulasi yang terdapat dalam Pedoman CUKB secara garis besar antara lain (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2016):

1. Uji klinik harus mengacu kepada Pedoman CUKB
2. Pelaksanaan uji klinik harus mendapat persetujuan Komisi Etik dan Kepala Badan
3. Uji klinik untuk keperluan pendidikan tidak memerlukan persetujuan dan notifikasi kepada Kepala Badan, dan mengikuti ketentuan uji klinik prapemasaran
4. Peneliti utama yang melaksanakan uji klinik harus memiliki sertifikat CUKB
5. Organisasi Riset Kontrak (ORK), yaitu organisasi yang dikontrak oleh sponsor untuk melaksanakan satu atau lebih tugas dan fungsi dalam uji klinik harus berlokasi di Indonesia

Uraian yang lengkap mengenai CUKB dapat dibaca di buku Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik yang diterbitkan oleh BPOM tahun 2016.

D. ETIK KESEJAHTERAAN HEWAN COBA

Sejak tahun 1980 digunakan konsep 3R sebagai upaya meningkatkan mutu etik pada penggunaan hewan coba yaitu singkatan dari *replacement*, *reduction*, *refinement*, yang merupakan sarana untuk menghilangkan aspek yang tidak manusiawi (*inhumane*) pada penggunaan hewan coba. Konsep tersebut juga menjadi dasar dirumuskannya peraturan perundang-undangan di Indonesia antara lain Undang-Undang Nomor 18 Tahun 2009 tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan, yang diubah sebagian pada Undang-Undang Nomor 41 Tahun 2014. Penjelasan yang lebih rinci mengenai kesejahteraan hewan terdapat pada Peraturan Pemerintah Nomor 95 tahun 2012 tentang Kesehatan Masyarakat Veteriner dan Kesejahteraan Hewan (Wahyuwardani et al., 2020).

1. *Replacement*

Prinsip *replacement* mengacu pada metode yang menghindari penggunaan hewan dengan menggantinya dengan alternatif lain, seperti sel atau organisme yang lebih rendah. Pengembangan metode *replacement* yang memungkinkan adalah penggunaan non-hewan dalam penelitian, misalnya dengan non-mahluk hidup (*inanimate systems*), *in-vitro* dan hewan non-tradisional.

Terdapat 2 konsep *replacement* yaitu absolut menggunakan non-hewan, dan relatif menggunakan kelas/ordo lebih rendah atau mengganti hewan dengan organ/kultur jaringan hewan dari atau simulasi komputer. Penggunaan simulasi komputer sebagai alternatif menggantikan hewan saat ini antara lain, sebagai QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*), CoMFA

(*Comparative Molecular Field Analysis*), *Advance Biomedical Computing Centre* dan *Dissection Simulations*.

Meskipun terdapat alternatif metode in-vitro yang dapat digunakan, tidak semua metode in-vitro sudah mengalami validasi dan menunjukkan hasil yang sama dengan metode in-vivo.

2. *Reduction*

Reduction mengacu pada metode yang meminimalisir penggunaan hewan dan memungkinkan peneliti untuk mendapatkan data yang sebanding dari lebih sedikit hewan atau dari jumlah hewan yang sama tanpa meningkatkan rasa sakit atau kesusahan hewan. Beberapa cara untuk mengurangi jumlah hewan dalam penelitian adalah dengan menetapkan ukuran kelompok yang rasional, melakukan penelitian pendahuluan, menggunakan perhitungan statistik untuk menentukan jumlah populasi hewan termasuk menggunakan *power* analisis yang merujuk pada literatur yang relevan dan/atau pedoman yang berlaku.

Penelitian pendahuluan dapat memprediksi keberhasilan/kegagalan induksi hewan coba dan variasi respon induksi, mengantisipasi risiko kematian, derajat keparahan rasa nyeri/sakit danantisipasi dampak buruk. Pengurangan penggunaan hewan juga dapat dilakukan dengan memaksimalkan penggunaan hewan, misalnya dengan memanfaatkan jaringan dari beberapa peneliti (*tissue archive; tissue sharing*).

3. *Refinement*

Refinement mengacu pada metode yang meminimalisir atau mengurangi potensi kesakitan dan kesusahan serta meningkatkan kesejahteraan untuk hewan dengan melakukan modifikasi teknik/metode penelitian. Penerapan konsep *refinement* dapat dilakukan dengan memilih metode yang paling non invasif yang tidak menimbulkan rasa sakit, program manajemen rasa sakit (anestesia, analgesia), penggunaan metode yang sudah terstandar

dan habituasi terhadap prosedur pemeliharaan maupun prosedur penelitian, serta melibatkan personil yang terlatih dan kompeten.

Pada tahap *refinement*, peneliti harus memperhatikan metode pemeliharaan dan perlakuan dengan melihat asas kesejahteraan hewan (*animal welfare*) yang dikenal sebagai *5 Freedoms of Animal Welfare* disingkat menjadi 5F, yaitu sebagai berikut:

- a. *Freedom from hunger and thirst*, yaitu hewan bebas dari rasa lapar dan haus (hewan diberi kemudahan akses untuk minum dan pakan sesuai diet).
- b. *Freedom from discomfort*, hewan bebas dari rasa panas dan tidak nyaman (hewan diberi naungan yang nyaman untuk beristirahat).
- c. *Freedom from pain, injury and diseases*, berarti hewan bebas dari rasa nyeri, trauma dan penyakit (hewan diberikan pencegahan dan pengobatan yang sesuai dengan penanganannya).
- d. *Freedom from fear and distress*, hewan terhindar dari ketakutan dan stres jangka panjang (mencegah penderitaan hewan seminimal mungkin).
- e. *Freedom to express their normal behavior*, yang berarti hewan dapat mengekspresikan tingkah laku alami (hewan diberikan ruang gerak dan fasilitas sesuai kebutuhan hewan).

BAGIAN 5

FARMAKOKINETIKA

A. PENGERTIAN FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetik adalah proses yang dialami obat ketika obat masuk ke dalam tubuh manusia, yang terdiri atas proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Gayatri, 2021).

B. EKSPONEN DAN LOGARITMA

1. Eksponen

Dalam persamaan $N = B^X$

X adalah Eksponen B adalah dasar, dan N mewakili angka bila B ditingkatkan ke pangkat X yakni B^X . Sebagai contoh $1000 = 10^3$ (Shargel, 2012).

$$a^x \cdot a^y = a^{(x+y)} \quad \bullet \quad 10^2 \cdot 10^3 = 10^5$$

$$(a^x)^y = a^{x \cdot y} \quad \bullet \quad (10^2)^3 = 10^6$$

$$a^x / a^y = a^{x-y} \quad \bullet \quad 10^5 / 10^2 = 10^3$$

$$1 / a^x = a^{-x} \quad \bullet \quad 1 / 10^2 = 10^{-2}$$

$$\sqrt[y]{a} = a^{1/y} \quad \bullet \quad \sqrt[3]{a} = a^{1/3}$$

2. Logaritma

Logaritma dari bilangan positif N dengan dasar b adalah Eksponen atau pangkat X dari dasar b yang sama dengan nilai N, oleh karena itu jika $N = B^X$ maka $\log_b N = x$

Sebagai contoh dengan logaritma biasa (log), atau logaritma dengan dasar 10 yaitu $100 = 10^2$

$$\log 100 = 2$$

bilangan 100 adalah sebagai anti logaritma dari 2,

logaritma natural (ln) menggunakan dasar e, yang mempunyai nilai 2,718282. Untuk menghubungkan logaritma natural dan logaritma biasa, digunakan persamaan berikut: $2,303 \log N = \ln N$ (Shargel, 2012)

PERNYATAAN EKSPONENSIAL	• PERNYATAAN LOGARITMA
$10^3 = 1000$	• $\log 1000 = 3$
$10^2 = 100$	• $\log 100 = 2$
$10^1 = 10$	• $\log 10 = 1$
$10^0 = 1$	• $\log 1 = 0$
$10^{-1} = 0,1$	• $\log 0,1 = -1$
$10^{-2} = 0,01$	• $\log 0,01 = -2$
$10^{-3} = 0,001$	• $\log 0,001 = -3$

HUKUM LOGARITMA

$$\log a \cdot b = \log a + \log b$$

$$\log a/b = \log a - \log b$$

$$\log a^x = x \log a$$

$$-\log a/b = +\log b/a$$

C. KALKULUS

Kalkulus merupakan alat matematika yang penting untuk menganalisis perpindahan obat secara kuantitatif,

Kalkulus Differensial merupakan cabang dari kalkulus yang menyangkut pencarian laju di mana suatu variabel kuantitas berubah.

$$\text{Laju Pelarutan} = dX/dt = PA/l \text{ (C1-C2)}$$

Kalkulus integral adalah kebalikan dari diferensial dianggap sebagai penjumlahan dari $F(x)$. Suatu integral terbatas dari suatu fungsi matematika dapat dibayangkan sebagai jumlah masing-masing area di bawah grafik dari fungsi tersebut, dalam farmakokinetika sering

digunakan rumus trapesium sebagai suatu metode numerik untuk menghitung area di bawah kurva obat dalam plasma waktu yang disebut area di bawah kurva (AUC).

Area antara jarak dan waktu dapat dihitung dengan rumus berikut:

$$[AUC]_{t_{n-1}}^{t_n} = \frac{C_{n-1} + C_n}{2} (t_n - t_{n-1})$$

Ket:

t_n = waktu pengamatan dari konsentrasi C_n

t_{n-1} = waktu pengamatan sebelumnya yang berhubungan dengan konsentrasi obat C_{n-1}

D. GRAFIK

Pencocokkan suatu kurva untuk titik" Pada suatu grafik menyatakan bahwa ada beberapa macam hubungan variabel x dan y. persamaan garis lurus yaitu $y = mx + b$ dimana $m = \text{slop}$ dan $b = \text{intersep}$.

E. MODEL-MODEL KOMPARTEMEN

Model kompartemen 1 tubuh dianggap seperti 1 ruang yang sama dimana obat secara cepat terdistribusi kesemua jaringan, sedangkan kompartemen 2 tubuh dianggap seperti 2 bagian karena distribusi memiliki kecepatan yang berbeda-beda

Model kompartemen 1 intravena

$$C_p = C_o \cdot e^{-K_e \cdot T}$$

$$t_{1/2} = 0,693 / K_{el}$$

$$K_{el} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

$$V_d = \frac{D_o}{C_{p0}} = K \times AUC$$

$$AUC = \frac{C_{po}}{K}$$

$$Cl = Vd \cdot K_{el}$$

Model kompartemen 2 intavena

$$C = A \cdot e^{-a \cdot t} + B \cdot e^{-B \cdot t}$$

Model kompartemen 1 ekstrasvaskular

$$C_p \max = B \cdot e^{-k \cdot t_{max}} - A \cdot e^{-ka \cdot t_{max}}$$

Kompartemen 2 ekstrasvaskular

Ada 3 fase yaitu absorpsi, distribusi, dan eliminasi

$$C_p \max = B \cdot e^{-a \cdot t_{max}} + A \cdot e^{-b \cdot t_{max}} - C \cdot e^{-ka \cdot t_{max}}$$

F. LAJU DAN ORDE REAKSI

Laju reaksi kimia atau proses kimia diartikan sebagai kecepatan terjadinya suatu reaksi kimia bila jumlah obat A berkurang dengan bertambahnya waktu (reaksi berjalan se arah dengan tanda panah) maka laju reaksi dapat dinyatakan sebagai: $\frac{dA}{dt}$

Dengan demikian apabila jumlah obat B bertambah dengan bertambahnya waktu, maka laju reaksi dapat dinyatakan sebagai:

$$+ \frac{dB}{dt}$$

Reaksi orde nol yaitu Ketika jumlah obat A berkurang dalam jarak waktu yang tetap

$$A = -K_0 \cdot t + A_0$$

$$\text{Slop} = -\frac{K}{2,3} = \frac{\log y_2 - y_1}{x_2 - x_1}$$

$$t_{1/2} = 0,5 A_0 / K_0$$

sedangkan reaksi orde kesatu apabila jumlah obat A berkurang dengan laju yang sebanding dengan jumlah obat A tersisa

$$\ln A = -Kt + \ln A_0$$

$$\text{Slop} = \log A = \frac{-K-t}{2,3} + \log A_0 \quad t_{1/2} = 0,693/K$$

G. PERAN PARAMETER FARMAKOKINETIK DALAM TERAPI

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari model yang berdasarkan hasil pengukuran kadar obat utuh atau metabolitnya dalam darah, urin atau cairan hayati lainnya. Parameter farmakokinetik suatu obat ini dapat digunakan untuk memperoleh gambaran dan mempelajari suatu kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi didalam tubuh.

Volume of distribution (V) relates the amount of drug in the body to the concentration of drug (C) in blood or plasma.

$$V = \frac{\text{amount of drug in body}}{C}$$

Drug clearance principles are similar to the clearance concepts of renal physiology. Clearance of a drug is the factor that predicts the rate of elimination in relation to the drug concentration (C)

$$C = \frac{\text{Rate of elimination}}{C}$$

Elimination of the drug from the body may involve processes occurring in the kidney, the lung, the liver, and other organs.

$$CL_{\text{kidney}} = \frac{\text{rate of elimination kidney}}{C}$$

$$CL_{\text{liver}} = \frac{\text{rate of elimination liver}}{C}$$

$$CL_{\text{other}} = \frac{\text{rate of elimination other}}{C}$$

$$CL_{\text{systemic}} = CL_{\text{kidney}} + CL_{\text{liver}} + CL_{\text{other}}$$

Most drug elimination pathways will become saturated if the dose and therefore the concentration are high enough. When blood flow to an organ does not limit elimination, the relation between elimination rate and concentration (C)

$$\text{Rate of elimination} = \frac{V_{\text{max}} \times C}{K_m + C}$$

H. PENGGUNAAN OBAT PADA KEHAMILAN DAN MENYUSUI

Farmakokinetik obat pada kehamilan yaitu: kompartemen ibu, kompartemen plasenta, dan kompartemen janin.

1. Kompartemen ibu

Motilitas usus berkurang, absorpsi obat menurun, peningkatan sekresi mukosa, pH gaster meningkat, obat sulit masuk, mual muntah, sirkulasi pulmonal meningkat, absorpsi alveoli bertembah, perhatikan untuk obat inhalasi, distribusi obat dalam organ tidak sama, kadar obat yang bebas aktif dalam sirkulasi lebih banyak pada ibu hamil daripada ibu tidak hamil, pembentukan protein albumin berkurang, aliran darah glomerulus meningkat, obat cepat dieksresikan misal penisilin dan derivatnya.

2. Kompartemen plasenta

Obat dapat melalui sawar plasenta melalui proses difusi, transport aktif dan fasilitatif fagositosis. Kadar obat setelah melewati sawar plasenta: 1. Sama antara sebelum dan sesudah melalui plasenta. 2. Lebih sedikit setelah melalui plasenta.

3. Kompartemen janin

Periode embrio 2 minggu pertama sejak konsepsi. Pada periode ini embrio belum terpengaruh oleh efek obat penyebab teratogenic. Periode organogenesis yaitu sejak 17 hari sampai lebih kurang 70 hari pascakonsepsi sangat rentan terhadap efek obat, terutama efek obat tertentu yang memberi efek negative atau cacat bawaan.

Setelah 70 hari pascakonsepsi dimana organogenesis masi berlangsung walau belum sempurna, obat yang berpengaruh jenisnya tidak terlalu banyak.

Teratogenesis

- a. Proses terjadinya cacat bawaan pada janin
- b. Bermanifestasi sebagai gangguan pertumbuhan, kematian janin, pertumbuhan karsinogenesis, dan malformasi
- c. Teratogen : agen atau faktor yang menimbulkan cacat bawaan pada janin
- d. Teratogenik : kecenderungan menimbulkan cacat bawaan pada janin

Teratogen

- a. Infeksi
- b. Obat dan bahan kimia
- c. Khemoterapi
- d. Bahan atau sentuhan fisik (radiasi ionik dosis tinggi)

Cara Kerja Obat Dalam Menimbulkan Gangguan Tumbuh Kembang Dan Fungsi

- a. Langsung membunuh sel (*all or nothing*)
- b. Mengganggu pertumbuhan sel
- c. Mengganggu differensiasi sel sehingga menimbulkan deformitas organ
- d. Mengganggu fungsi walaupun bentuk organ normal

Efek teratogenik obat

- a. Abnormalitas kromosom
- b. Gangguan embriogenesis
- c. Malformasi struktur
- d. IUGR (**Intra Uterine Growth Restriction**) adalah kondisi yang menyebabkan pertumbuhan janin terhambat
- e. IUFD (**Intra Uterine fetal death**) adalah kondisi janin yang meninggal di dalam kandungan setelah kehamilan berusia 20 minggu.
- f. Kerusakan saraf sentral-nervus kranialis
- g. Abnormalitas mental/retardasi mental

Beberapa obat tertogenik:

- a. Misoprostol (sebagai abortifacien) : moebius sekuens (paralysis nervus kranial 6 (abducens) dan 7 (facialis))
- b. Ace inhibitor : gagal ginjal berkepanjangan pada bayi. Penurunan osifikasi tempurung kepala, disgenesis tubulus renalis
- c. Danazol dan obat androgenik lain : maskulinisasi pada janin perempuan
- d. Dietilstilbestrol : ca vagina dan efek sistem urogenital janin
- e. Tetrasiklin : hipoplasia enamel dan perubahan warna gigi (diskolorasi gigi), gangguan pertumbuhan tulang
- f. Thalidomid : fokomelia

Kategori keamanan obat pada kehamilan (US FDA) terdiri dari Kategori A, B, C, D, X

- a. Kategori A berarti bahwa obat tersebut aman untuk janin. Berdasarkan studi kontrol yang dilakukan pada ibu hamil, penggunaan obat kategori A tidak menunjukkan adanya risiko gangguan terhadap janin. Hal tersebut berlaku selama kehamilan trimester pertama maupun selanjutnya. Oleh karena itu, obat kategori A disebut memiliki risiko yang sangat kecil dalam membahayakan janin.

Contoh : Asam folat, Zink, Vitamin B6, Vitamin C.

- b. Kategori B berarti bahwa obat cukup aman untuk janin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada hewan, penggunaan obat kategori B tidak menunjukkan adanya risiko gangguan terhadap janin. Tetapi studi terkontrol lanjutan terkait konsumsi obat kategori B pada ibu hamil juga belum pernah dilakukan. Artinya, obat untuk ibu hamil kategori B dapat menimbulkan sedikit efek samping pada hewan percobaan. Namun, efek samping serupa tidak dialami pada wanita hamil.

Contoh: Amoxicillin, Ampicillin, Caffeine, Parasetamol, Ibuprofen, CTM, Dimenhidrinat

- f. Kategori C mengindikasikan bahwa obat berisiko menyebabkan gangguan kehamilan.

Oleh karena itu, obat kategori C hanya dianjurkan jika manfaat yang diperoleh ibu maupun janin lebih besar daripada risiko yang ditimbulkannya. Berdasarkan riset yang dilakukan pada hewan, penggunaan obat kategori C menimbulkan efek samping terhadap kehamilan. Sementara studi lanjutan pada manusia belum pernah dilakukan.

Contoh : Efedrin, Aspirin, Codeine, Rifampicin, Tramadol

- g. Kategori D terbukti dapat menimbulkan risiko berbahaya pada janin.

Oleh karena itu, obat kategori D hanya digunakan pada kondisi darurat: ketika tidak ada persediaan obat lain yang lebih aman bagi bumil.

Contoh: Alprazolam, Cisplatin, Diazepam, Phenytoin

- h. Kategori X tidak direkomendasikan bagi ibu hamil maupun wanita usia subur. Obat ini terbukti sangat berbahaya bagi janin.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat kategori X menyebabkan abnormalitas janin. Obat ini juga dapat meningkatkan risiko gangguan kehamilan berkali-kali lipat. Obat kategori X yang tidak aman bagi ibu hamil.

Contoh: Atorvastatin, Estradiol, Flurazepam

Beberapa efek samping obat pada janin

- a. Streptomisin - Ototoksik
- b. Kloramfenicol - Grey Baby Syndrom
- c. Opioid - Depresi Nafas Pada Neonatus
- d. Aspirin - Penutupan Duktus Arteriosus Dalam Kandungan Dan Hipertensi Pulmonal Persisten Pada Neonatus

Beberapa efek samping obat pada ibu menyusui

- a. Efedrin - gangguan tidur pada bayi

- b. Aspirin - Sindrom Reye pada bayi
- c. Tetrasiklin - diskolorasi gigi dan hambatan pertumbuhan tulang pada bayi
- d. Kafein - bayi iritabel
- e. Nikotin - menurunkan produksi ASI dan gemetar (jitterness) pada bayi.

Petunjuk penggunaan obat pada kehamilan

- a. Tidak ada obat yang 100% aman untuk ibu hamil
- b. Obat sebaiknya diresepkan pada kehamilan jika manfaat pada ibu lebih besar daripada resiko pada janin
- c. Hindari pemberian obat pada periode organogenesis
- d. Hindari makanan dan minuman yang tidak diperlukan oleh janin dalam pertumbuhannya misalnya merokok, alkohol, obat sedatif, obat antidiabetik, atau jamu tradisional yang belum teruji
- e. Hindari pemberian obat polifarmasi, terutama pada jangka waktu lama
- f. Dosis efektif terkecil dalam waktu singkat
- g. Hindari penggunaan obat baru yang masih sedikit data

Petunjuk penggunaan obat pada ibu menyusui

- a. Pertimbangkan manfaat dan resiko pada ibu dan bayi
- b. Obat yang dapat digunakan pada bayi, umumnya dapat digunakan pada ibu menyusui
- c. Pilih cara pemberian obat yang menghasilkan kadar obat terkecil pada bayi
- d. Pantau bayi tentang efek samping obat yang terjadi
- e. Pertimbangkan menghentikan sementara menyusui
- f. Hindari obat baru yang memiliki sedikit data

BAGIAN 6

FARMAKODINAMIK

A. PENGERTIAN FARMAKODINAMIK

Farmakodinamik merupakan subdisiplin farmakologi yang mempelajari efek biokimiawi dan fisiologi obat, serta mekanisme kerja obat di dalam tubuh. Tujuan mempelajari mekanisme kerja obat adalah untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, dan mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respons yang terjadi (Gunawan, 2011).

Farmakodinamik adalah studi tentang efek atau tindakan molekuler, biokimia, dan fisiologis obat. Berasal dari kata Yunani "*pharmakon*," yang berarti "obat," dan "*dynamikos*," yang berarti "kekuatan." Semua obat menghasilkan efeknya dengan berinteraksi dengan struktur biologis atau target pada tingkat molekuler untuk menginduksi perubahan molekul target serta interaksi antarmolekul selanjutnya (Rang, 2006).

B. MEKANISME KERJA OBAT

Sebagian besar obat menimbulkan efek melalui interaksi dengan reseptornya pada sel organisme. Interaksi obat dengan reseptornya ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respons khas untuk obat tersebut. Reseptor obat merupakan komponen makromolekul fungsional dimana hal ini mencakup dua konsep penting. Pertama obat dapat mengubah kecepatan kegiatan faal tubuh. Ke dua, obat tidak menimbulkan fungsi baru, tetapi hanya memodulasi fungsi yang sudah ada. Obat yang efeknya menyerupai senyawa endogen disebut agonis dan

sebaliknya obat yang menghambat kerja suatu agonis disebut antagonis yang menimbulkan efek intrinsik (Gunawan, 2011).

Mekanisme kerja obat yang kini telah diketahui dapat digolongkan sebagai berikut:

1. Secara fisika
 - a. Massa fisis, contohnya laktulosa dan biji psyllium akan mengadsorpsi air jika diberikan secara peroral sehingga volume akan mengembang dan memicu peristaltik (laksativa/purgativa).
 - b. Osmosis, contohnya adalah laksansia osmotis (natrium sulfat dan magnesium sulfat), lambat sekali diabsorpsi usus dan secara osmosis menarik air ke dalam usus sehingga volume usus bertambah dan memicu peristaltik usus untuk mengeluarkan isinya. Contoh obat lain yang juga bekerja dengan cara osmosis adalah diuretik osmosis seperti sorbitol dan manitol.
 - c. Adsorpsi, contohnya adalah kaolin dan karbon aktif akan menyerap racun pada pengobatan diare dan sebagai antidotum.
 - d. Rasa, contohnya adalah gentian (senyawa pahit) akan memacu aliran asam klorida ke lambung sehingga menambah nafsu makan
 - e. Radioaktivitas, contohnya senyawa Iodium¹³¹ memiliki aktivitas radiasi pada pengobatan hipertiroidisme.
 - f. Pengendapan protein, contohnya fenol bersifat denaturasi protein mikroorganisme sehingga bersifat desinfektan.
 - g. Barrier fisik, contohnya sukralfat, melapisi membran mukosa lambung sehingga akan melindungi lambung dari serangan pepsinasam.
 - h. Surfaktan, contohnya sabun pembersih kulit bersifat antiseptik dan desinfektan.
 - i. Melarut dalam lemak dari membran sel, contohnya anestetik terbag, berdasarkan sifat lipofilnya, obat ini melarut dalam lemak dari membran sel, sehingga menghambat transport

oksigen dan zat-zat gizi akhirnya menyebabkan aktivitas sel terhambat.

2. Secara kimia
 - a. Aktivitas asam basa, contohnya antasida lambung ($\text{Al}(\text{OH})_3$) yang bersifat basa akan menetralkan kelebihan asam lambung.
 - b. Pembentukan khelat, contohnya adalah zat-zat khelasi seperti EDTA/ Etilen Diamin Tetra Acetat dan dimercaprol yang dapat mengikat logam berat seperti timbal dan tembaga dalam tubuh sehingga toksisitasnya berkurang.
 - c. Aktivitas oksidasi dan reduksi, contohnya adalah kalium permanganat konsentrasi rendah mempunyai aktivitas oksidasi morfin dan strychnin sehingga toksisitasnya berkurang.
 - d. Reduktor, contohnya adalah vitamin C
3. Proses metabolisme, contohnya antibiotika mengganggu pembentukan dinding sel kuman, sintesis protein, dan metabolisme asam nukleat.
4. Secara kompetisi atau saingan, dalam hal ini dapat dibedakan dua jenis kompetisi yaitu untuk reseptor spesifik dan enzim-enzym. Contoh: Obat – obat Sulfonamida (Nila dan Halim, 2013).

C. RESEPTOR OBAT

Protein merupakan reseptor obat yang penting (misalnya reseptor fisiologis, asetilkolinesterase, Na^+ , K^+ -ATPase, tubulin, dan lain-lain). Asam nukleat juga dapat merupakan reseptor obat yang penting, misalnya untuk sitostatik. Ikatan obat – reseptor dapat berupa ikatan ion, hidrogen, hidrofobik, *van der Waals*, atau kovalen, tetapi umumnya merupakan campuran berbagai ikatan di atas (Gunawan, 2011).

Reseptor fisiologik merupakan protein seluler yang secara normal berfungsi sebagai reseptor bagi ligan endogen, seperti hormon,

neurotransmitter, dan *growth factor*. Ikatan obat dengan reseptor dapat berbentuk ikatan ion, hidrogen, hidrofobik, *van der Waals*, atau kovalen. Tetapi, pada umumnya merupakan campuran berbagai ikatan di atas. Suatu zat (obat/ ligan endogen) dapat mengenali reseptornya dengan tepat karena hanya obat dengan bentuk molekul tertentu saja yang dapat berikatan dengan reseptor, seperti kunci dengan gemboknya (*key and lock*).

D. TRANSMISI SINYAL BIOLOGIS

Penghantaran sinyal biologis merupakan proses yang menyebabkan suatu substansi ekstraseluler (*extracellular chemical messenger*) menimbulkan suatu respons seluler fisiologis yang spesifik. Sistem hantaran ini dimulai dengan penempatan hormon atau neurotransmitter pada reseptor yang terdapat di membran sel atau di dalam sitoplasma.

Saat ini dikenal lima jenis reseptor fisiologik. Empat dari reseptor ini terdapat di permukaan sel, sedangkan satu terdapat dalam sitoplasma. Dari empat reseptor di permukaan sel, satu reseptor meneruskan sinyal yang disampaikan ligandnya dari permukaan sel ke dalam sitoplasma dan inti sel.

Reseptor yang terdapat di permukaan sel terdiri atas reseptor dalam bentuk enzim, kanal ion dan *G-protein coupled receptor* (G-PCR). Reseptor bentuk enzim terdiri atas 2 jenis, pertama yang menimbulkan fosforilasi protein efektor yang merupakan bagian reseptor tersebut pada membran sel bagian dalam, berupa tirosin kinase, tirosin fosfatase, serin kinase atau guanilil kinase. Ligand endogen untuk reseptor ini antara lain insulin, *epidermal growth factor* (EGF), *platelet-derived growth factor*, *atrial natriuretic factor* (ANF), serta *transforming growth factor-beta* (TGF) (Gunawan, 2011).

Reseptor tidak hanya berfungsi dalam pengaturan fisiologi dan biokimia, tetapi juga diatur atau dipengaruhi oleh mekanisme homeostatik lain. Bila suatu sel dirangsang oleh agonisnya secara terus menerus maka akan terjadi desensitisasi (refrakterisasi atau down regulation) yang menyebabkan efek perangsangan selanjutnya oleh kadar obat yang sama berkurang atau menghilang. Sebaliknya bila rangsangan pada reseptor berkurang secara kronik, misalnya pada pemberian B-bloker jangka panjang, seringkali terjadi hipereaktivitas karena supersensitivitas terhadap agonis (Gunawan, 2011).

E. INTERAKSI OBAT – RESEPTOR

Obat harus berinteraksi dengan target aksi obat (salah satunya adalah reseptor) untuk dapat menimbulkan efek. Interaksi obat dan reseptor dapat membentuk kompleks obat-reseptor yang merangsang timbulnya respon biologis, baik respon antagonis maupun agonis. Mekanisme timbulnya respon biologis dapat dijelaskan dengan teori interaksi obat-reseptor (Mutschler, 1991). Ada beberapa teori interaksi obat-reseptor, antara lain:

1. Teori Klasik

Ehrlich (1907) memperkenalkan istilah reseptor dan membuat konsep sederhana tentang interaksi antara obat-reseptor, dimana obat tidak akan dapat menimbulkan efek tanpa mengikat reseptor. Interaksi yang terjadi antara struktur dalam tubuh (sisi reseptor) dengan molekul asing yang sesuai (obat) yang saling mengisi akan menimbulkan suatu respon biologis.

2. Teori Pendudukan

Dikemukakan oleh Clark pada tahun 1926. Teori ini memperkirakan satu molekul obat akan menempati satu sisi reseptor. Obat harus diberikan dalam jumlah lima berlebih agar tetap efektif selama proses pembentukan kompleks. Besar efek biologis yang terjadi sesuai dengan jumlah reseptor spesifik

yang diduduki molekul obat yang juga sebanding dengan banyak kompleks obat-reseptor yang terbentuk. Setiap struktur molekul obat harus mengandung bagian yang secara bebas dapat menunjang afinitas interaksi obat dengan reseptor dan mempunyai efisiensi untuk menimbulkan respon biologis akibat kompleks obat – reseptor. Jadi respon biologis merupakan fungsi dari jumlah kompleks obat-reseptor. Respon biologis yang terjadi dapat merupakan rangsangan aktivitas (efek agonis) dan pengurangan aktivitas (efek antagonis).

3. Teori Kecepatan

Croxatto dan Huidobro (1956), memberikan postulat bahwa obat hanya efisien pada saat berinteraksi dengan reseptor. Kemudian teori ini dijelaskan oleh Paton (1961) yang mengemukakan bahwa efek biologis setara dengan kecepatan ikatan obat-reseptor dan bukan dari jumlah reseptor yang diduduki oleh obat. Pada teori ini, tipe kerja obat ditentukan oleh kecepatan penggabungan (asosiasi) dan peruraian (disosiasi) kompleks obat-reseptor dan bukan dari pembentukan kompleks obat-reseptor yang stabil. Senyawa dikatakan agonis jika kecepatan asosiasi (sifat mengikat reseptor) dan disosiasi besar. Senyawa dikatakan antagonis jika kecepatan asosiasi sangat besar sedangkan disosiasinya kecil. Dan senyawa agonis parsial adalah jika kecepatan asosiasi dan disosiasinya tidak maksimal.

Yang dimaksud dengan reseptor adalah makromolekul (biopolimer) khas atau bagiannya dalam organisme, yakni tempat aktif biologi, tempat obat terikat. Persyaratan untuk interaksi obat – reseptor adalah pembentukan kompleks obat – reseptor. Apakah kompleks ini terbentuk dan seberapa besar terbentuknya bergantung pada afinitas obat terhadap reseptor. Kemampuan suatu obat untuk menimbulkan suatu rangsang dan dengan demikian efek, setelah membentuk kompleks dengan reseptor disebut aktivitas intrinsik.

Aktivitas intrinsik menentukan besarnya efek maksimum yang dicapai oleh masing- masing senyawa.

Hubungan Kadar/Dosis (D) dan Reseptor (R) dengan Intesitas Efek



Menurut teori pendudukan reseptor (receptor occupancy), intesitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diduduki atau diikatnya, dan intesitas efek maksimal jika seluruh reseptor diduduki oleh obat.

F. AGONIS DAN ANTAGONISME

Agonis adalah bila obat yang menduduki reseptornya dapat menimbulkan efek farmakologi. Antagonis adalah bila sifat obat yang pertama dikurangi atau ditiadakan oleh obat kedua (Lullmann, dkk., 2000).

Antagonisme dapat dibedakan menjadi 2:

1. Antagonisme fisiologik, yaitu antagonisme pada sistem fisiologi yang sama, tapi pada sistem reseptor yang berlainan. Contoh: efek katabolik hormon glukokortikoid (gula darah meningkat) dapat dilawan oleh insulin.
2. Antagonisme pada reseptor, yaitu antagonisme melalui sistem reseptor yang sama, efek histamin pada reaksi alergi dapat dicegah dengan pemberian anti histamin yang menduduki reseptor yang sama.

Antagonisme pada reseptor dapat bersifat kompetitif atau nonkompetitif.

1. Antagonis kompetitif

Dua obat bersaing untuk dapat berikatan pada reseptor yang sama. Pada antagonis kompetitif reversibel efek agonis dapat ditingkatkan dengan meningkatkan dosis obat agonis.

2. Antagonis non kompetitif

Antagonis mengikat reseptor bukan pada tempat ikatan reseptor agonis sehingga afinitas obat tidak berubah, namun efek maksimalnya berkurang. Antagonis non kompetitif terjadi jika :

- a. Antagonis mengikat reseptor secara ireversibel, di *receptor site* maupun di tempat lain, sehingga menghalangi ikatan agonis dengan reseptornya. Dengan demikian antagonis mengurangi jumlah reseptor yang tersedia untuk berikatan dengan, agonisnya, sehingga efek maksimal akan berkurang. Tetapi afinitas agonis terhadap reseptor yang bebas tidak berubah. Contoh: fenoksibenzamin mengikat reseptor adrenergik α di *receptor site* secara ireversibel.
 - b. Antagonis mengikat bukan pada molekulnya sendiri tapi pada komponen lain dalam sistem reseptor, yakni pada molekul lain yang meneruskan fungsi reseptor dalam sel target, misalnya molekul enzim adenilat siklase atau molekul protein yang membentuk kanal ion. Ikatan antagonis pada molekul – molekul tersebut, secara reversibel maupun ireversibel, akan mengurangi efek yang dapat ditimbulkan oleh kompleks agonis-reseptor (mengurangi E_{max}) tanpa mengganggu ikatan agonis dengan molekul reseptornya (afinitas agonis terhadap reseptornya tidak berubah).
3. Antagonis parsial atau agonis parsial adalah agonis yang mempunyai aktivitas intrinsik atau efektivitas yang rendah sehingga menimbulkan efek maksimal yang lemah. Obat ini akan mengurangi efek maksimal yang ditimbulkan agonis penuh. Oleh karena itu, agonis parsial disebut juga antagonis parsial. Contoh nalorfin adalah agonis parsial atau antagonis parsial dengan morfin sebagai agonis penuh dan nalokson sebagai antagonis kompetitif yang murni. Nalorfin dapat digunakan sebagai antagonis pada keracunan morfin, tetapi jika

diberikan sendiri nalorfin juga menimbulkan berbagai efek opiate dengan derajat yang lebih ringan. Nalokson yang tidak mempunyai efek agonis akan mengantagonisasi dengan sempurna semua efek opiate dari morfin

G. KERJA OBAT YANG TIDAK DIPERANTARAI RESEPTOR

Obat – obat berikut bekerja tanpa melalui reseptor. Ada 3 mekanisme :

1. Efek Nonspesifik dan Gangguan pada Membran
 - a. Berdasarkan sifat osmotik. Diuretik osmotik (urea, manitol) meningkatkan osmolaritas filtrat glomerulus sehingga mengurangi reabsorpsi air di tubulus ginjal dengan akibat terjadi efek diuretik. Demikian juga katartik osmotik ($MgSO_4$), gliserol yang mengurangi edema serebral, dan pengganti plasma (polivinil pirolidon=PVP) untuk penambah volume intravaskular.
 - b. Berdasarkan sifat asam/basa. Kerja ini diperlihatkan oleh antasid dalam menetralkan asam lambung, NH_4Cl dalam mengasamkan urin, Na bikarbonat dalam membasakan urin, dan asam – asam organik sebagai antiseptik saluran kemih atau sebagai spermisid topikal dalam saluran vagina.
 - c. Kerusakan nonspesifik. Zat – zat perusak nonspesifik digunakan sebagai antiseptik-desinfektan. Contohnya: (a) detergen merusak integritas membran lipoprotein; (b) halogen, peroksida, dan oksidator lain merusak zat organik; (c) denaturan merusak integritas dan kapasitas fungsional membran sel, partikel subseluler, dan protein.
 - d. Gangguan fungsi membran. Anestetik umum yang mudah menguap misalnya eter, halotan, enfluran dan metoksifluran bekerja dengan melarut dalam lemak membran jaringan otak sehingga eksitabilitasnya menurun.

Anestetik lokal bekerja dengan menyebabkan perubahan nonspesifik pada struktur membran saraf.

2. Interaksi dengan Molekul Kecil atau Ion

Kerja ini diperlihatkan oleh kelator (chelating agents) misalnya (a) CaNa_2EDTA untuk mengikat Pb bebas menjadi kelat yang inaktif pada keracunan Pb; (b) penisilamin untuk mengikat Cu^{2+} bebas yang menumpuk dalam hati dan otak pasien penyakit Wilson menjadi kompleks yang larut dalam air dan dikeluarkan melalui urin; dan (c) dimerkaprol (BAL = British antilewisite) untuk mengikat logam berat (As, Sb, Hg, Au, Bi) yang bebas maupun dalam kompleks organik menjadi kompleks yang larut dalam air dan dikeluarkan melalui urin.

3. Inkorporasi dalam Makromolekul

Obat yang merupakan analog purin atau pirimidin dapat berinkorporasi dalam asam nukleat sehingga mengganggu fungsinya. Obat yang bekerja seperti ini disebut antimetabolit, misalnya 6-merkaptopurin, 5-fluorourasil, etionin, p-fluorofenilalanin (Gunawan, 2011).

BAGIAN 7

SUMBER BAHAN OBAT

Obat mentah adalah bahan alami yang tidak dimurnikan yang dimaksudkan untuk digunakan dalam diagnosis, penyembuhan, mitigasi dan pencegahan penyakit. Obat mentah mengandung bahan aktif farmakologis dan tidak memerlukan proses tambahan untuk digunakan, seperti akar ginseng (*Panax spp.*), daun dan pucuk bunga peppermint (*Mentha piperita*), ranting dan kulit kayu manis (*Cinnamomum spp.*), dan lain-lain.

Sebelum abad ke-20, obat-obatan yang digunakan untuk pengobatan penyakit diperoleh dari sumber alami seperti tanaman, hewan, mikroorganisme dan mineral. Tanaman merupakan sumber utama obat alami. Seiring perkembangan teknologi, sumber bahan obat menjadi lebih bervariasi. Saat ini, sebagian besar obat bersumber dari sumber sintetis dan biosintetis.

A. SUMBER HAYATI

Sumber hayati bahan obat merupakan sumber yang berasal dari organisme hidup, seperti tanaman, hewan, mikroorganisme dan sumber daya laut.

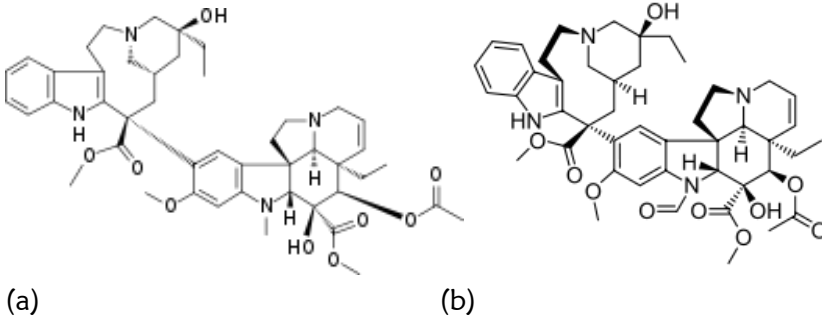
1. Tanaman

Obat-obatan yang berasal dari akar, daun, kulit kayu, dan bagian lain dari tanaman merupakan sumber obat-obatan yang paling awal diketahui. Sumber tersebut dapat ditelusuri dari budaya primitif di mana mereka pertama kali digunakan. Di Amerika Selatan misalnya, orang Indian Karibia melapisi ujung panah mereka dengan zat beracun yang diperoleh dari pohon, sehingga meningkatkan peluang keberhasilan dalam berburu. Bahan aktif farmakologis dari

zat tersebut dapat memfasilitasi relaksasi otot. Senyawa tersebut, seperti banyak senyawa lain yang digunakan oleh primitif, masih digunakan oleh produsen obat sebagai komponen pengobatan modern.

Keseluruhan tanaman, bagian tanaman, hasil ekskresi, dan eksudat merupakan sumber bahan obat yang berasal dari tanaman. Keseluruhan tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat misalnya dari spesies *Datura* dan *Ephedra* yang dapat dimanfaatkan sebagai obat asma, diare dan juga obat bius. Daun, akar, atau buah tanaman tertentu dapat berkhasiat sebagai obat. Kulit kayu kina (*Chinchona spp.*) dapat berfungsi sebagai antimalaria. Kulit buah manggis dapat berpotensi sebagai antikanker. Daun salam dapat menurunkan kolesterol. Buah pidada (*Sonneratia caseolaris* L.) kaya akan vitamin C dan dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Biji mahoni dan rimpang temulawak juga dapat dimanfaatkan sebagai sumber bahan obat yang berguna untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit.

Tumbuhan selalu menjadi sumber senyawa metabolit sekunder yang aktif secara farmakologis, seperti alkaloid, flavonoid, glikosida, minyak atsiri, tannin dan masih banyak lagi. Alkaloid merupakan senyawa yang bersifat basa dan mengandung satu atau lebih atom nitrogen pada cincin heterosikliknya. Vinblastine dan vincristine (Gambar 1), merupakan turunan alkaloid yang digunakan secara klinis sebagai antikanker, diisolasi dari tanaman periwinkle Madagascar (*Catharanthus roseus*).



Gambar 7.1 Struktur vinblastine (a) dan vincristine (b), suatu alkaloid yang diisolasi dari *Catharanthus roseus* sebagai antikanker

Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik terbesar di alam. Flavonoid mempunyai kerangka dasar $C_6-C_3-C_6$ yang mengandung dua cincin benzene dan dihubungkan oleh cincin piren heterosiklik yang mengandung oksigen. Pada tanaman, flavonoid dapat ditemukan dalam bentuk bebas (aglikon) atau terikat dengan gula melalui ikatan glikosida. Isorhamnetin merupakan golongan flavonol yang diisolasi dari buah *Hippophae rhamnoides* L. yang dapat menghambat proliferasi kanker payudara manusia.

Minyak atsiri merupakan cairan yang tidak larut dalam air, memiliki aroma yang khas dan mudah menguap. Contoh minyak atsiri adalah minyak cengkeh, minyak kayu putih dan lain-lain. Semua minyak atsiri yang murni memiliki sifat antibakteri. Sitral, sitronelal, benzaldehida, dan perilaldehida adalah beberapa contoh senyawa aldehida yang terdapat dalam minyak atsiri yang dapat ditemukan pada tanaman serai dan *lemon balm* (*Melissa officinalis*).

Tanin merupakan suatu senyawa fenolik yang memberikan rasa pahit dan dapat mengendapkan protein atau senyawa organik lain yang mengandung asam amino dan alkaloid. Tanin banyak

terdapat pada buah-buahan, teh, coklat, dan rerumputan. Asam tanat adalah tanin yang diperoleh dari tanaman oak (*Quercus lusitanica*), digunakan untuk mengobati luka bakar dan diare.

2. Hewan

Obat yang diperoleh dari sumber hewani antara lain berasal dari hewan utuh, organ tubuh hewan, produk kelenjar (organ tiroid), ekstrak (hati), dan lain-lain. Sumber hewan utuh misalnya lintah. Terapi lintah dapat mencegah pembekuan darah karena lintah mengandung hirudin dan heparin yang berfungsi sebagai antikoagulan. Sumber dari organ tubuh hewan dan produknya seperti kulit katak cakar Afrika (*Xenopus laevis*) yang mengandung antibiotik golongan peptida, pankreas sapi yang mengandung hormon insulin, perut sapi yang mengandung pepsin, dan sebagainya. Sumber produk dan ekstrak hewan contohnya madu dari lebah madu, racun atau bisa dari ular, laba-laba, kalajengking dan serangga yang mengandung polipeptida (contohnya α -bungarotoksin yang berasal dari kobra) ataupun racun non-peptida (tetrodotoksin dari ikan buntal). Teprotida, yang merupakan senyawa golongan peptida yang berasal dari ular viper Brazil digunakan sebagai senyawa utama dalam pengembangan obat antihipertensi cilazapril dan captopril.

Selain itu, premarin (estrogen terkonjugasi), yang dihasilkan dari urin kuda betina hamil telah diresepkan untuk gejala vasomotor sedang hingga berat yang terkait dengan menopause. Premarin merupakan satu-satunya obat pengganti estrogen manusia yang saat ini digunakan di Amerika Serikat dan berasal dari hewan.

3. Mikroorganisme

Cukup banyak obat yang digunakan untuk menyelamatkan hidup manusia berasal dari mikroorganisme seperti bakteri, fungi dan lain-lain. Banyak obat golongan antibiotik bersumber dari

mikroorganisme. Penisilin, antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi bakteri pada saluran pernapasan bersumber dari fungi *Penicillium chrysogenum*. Neomisin, antibiotik yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri pada telinga bagian luar, kulit atau mata bersumber dari bakteri *Streptomyces fradiae*. Gentamisin, antibiotik golongan aminoglikosida yang mekanisme kerjanya mengganggu kemampuan bakteri untuk mensintesis protein diisolasi dari *Micromonospora sp.*

Lentinan, suatu polisakarida dengan berat molekul besar yang digunakan sebagai obat terapi adjuvant pada pasien kanker paru-paru diisolasi dari daging buah jamur shiitake yang bisa dimakan (*Lentinula edodes*). Krestin, suatu kompleks polisakarida fungi-protein yang digunakan untuk mengobati penyakit menular dan kanker berasal dari miselia *Coriolus versicolor*.

Metabolit yang berasal dari mikroorganisme selain antibiotik seperti asperlicin, suatu reseptor antagonis nonpeptidal *cholecystinin* (CCK) baru diisolasi dari jamur *Aspergillus alliaceus*. Asperlicin bahkan memiliki afinitas 300-400 kali lebih besar daripada Proglumida untuk reseptor CCK kandung empedu, ileum, dan pankreas. Selain itu, lovastatin, agen penurun kolesterol untuk mengobati dan mencegah penyakit jantung koroner dan hiperkolesterolemia dapat diisolasi dari *Aspergillus terreus*, jamur tiram (*Pleurotus ostreatus*) dan beras ragi merah Cina (*Monascus purpureus*).

4. Sumber Daya Laut

Sekitar 72% permukaan bumi dilingkupi oleh laut dan samudera, oleh karena itu senyawa bioaktif yang berasal dari flora dan fauna laut seperti mikroorganisme, ganggang, jamur, invertebrata dan vertebrata memiliki penggunaan yang luas dan banyak dimanfaatkan dalam pengobatan penyakit. Sumber daya laut

memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antivirus dan antikanker. Polifenol, polisakarida, dan alkaloid termasuk senyawa metabolit yang sangat aktif, potensial secara biologis dan merupakan senyawa antikanker yang dominan diisolasi dari organisme laut.

Senyawa polifenol diketahui berpotensi menurunkan indeks mitosis dan menurunkan kadar seluler protein yang dibutuhkan untuk proliferasi sel kanker dan pembentukan koloninya. *Palmaria palmata*, rumput laut yang dapat dikonsumsi kaya akan polifenol dengan sifat antioksidan dan antikanker yang potensial.

Senyawa kuat lain yang banyak terdapat pada beberapa organisme laut adalah polisakarida, terutama alginat, agar, dan karagenan. Ketiga polisakarida ini sangat populer digunakan sebagai eksipien yang berasal dari alga dan rumput laut merah. Polisakarida sulfat yang diisolasi dari filtrat bakteri laut *Pseudomonas* spp. dapat menginduksi apoptosis sel leukemia manusia.

Alkaloid yang berasal dari laut contohnya golongan indol, indol terhalogenasi fenil etil amina, dan turunannya. Lophocladine A dan lophocladine B diisolasi dari alga merah *Lophocladia* spp. Selain itu, “Rhizophrine” yang merupakan konstituen alkaloid utama dari spesies bakau *Rhizophora mucronate* dan *R. stylosa* dilaporkan memiliki aktivitas penghambatan terhadap berbagai sel kanker.

Actinobacteria laut diakui sebagai mikroorganisme yang penting secara industri karena keanekaragaman struktur dan aktivitas metabolit sekundernya seperti antibiotik, antitumor, agen immunosupresif, enzim dan inhibitor, serta pigmen. Contohnya marinopirol yang diproduksi oleh *Streptomyces* sp. diisolasi dari sedimen laut dan memiliki aktivitas antibiotik yang kuat terhadap *Staphylococcus aureus*-resisten metisilin.

Curacin A, senyawa antiproliferatif dan sitotoksik yang terbukti dapat memblokir perkembangan siklus sel melalui interaksi dengan *binding site colchicine* pada tubulin dan menghambat penyakit polimerisasi mikrotubulus serta menunjukkan aktivitas antitumor yang kuat disintesis oleh sianobakteri laut tropis *Lyngbya majuscula*. Selain itu, halichondrin B, suatu polimer kompleks yang diisolasi dalam jumlah yang sangat kecil dari sponge *Halichondria okadae* merupakan agen antikanker yang penelitiannya diprioritaskan saat ini.

B. SUMBER MINERAL

Obat dari sumber mineral dapat berupa bentuk yang sangat murni maupun garamnya. Salah satu mineral murni yang sering digunakan dalam pengobatan adalah unsur belerang (sulfur). Belerang merupakan unsur non-logam yang telah digunakan sejak dahulu sebagai bahan utama obat bakterostatik tertentu. Saat ini obat-obatan golongan sulfa banyak disintesis dan digunakan dalam pengobatan infeksi saluran kemih dan usus. Selain itu, iodium yang juga merupakan unsur non-logam digunakan sebagai antiseptik. Isotop radioaktif iodium, fosfor dan emas digunakan untuk diagnosis penyakit terutama dalam kondisi ganas.

Mineral atau garamnya adalah agen farmakoterapi yang bermanfaat. Besi (II) sulfat digunakan pada pasien anemia defisiensi besi. Magnesium sulfat digunakan sebagai pencahar. Magnesium trisilikat, aluminium hidroksida dan natrium bikarbonat digunakan sebagai antasida untuk hiperasiditas dan ulkus peptikum. Salep seng oksida digunakan sebagai tabir surya, obat luka dan eksim. Kaolin (aluminium silikat) digunakan sebagai adsorben dalam campuran obat antidiare. Garam merkuri digunakan pada penyakit sifilis. Boraks memiliki sifat antiseptik. Selenium sebagai selenium sulfida digunakan pada sampo antiketombe.

C. SUMBER GEOGRAFIS

Sumber geografis atau habitat dari bahan obat memberikan informasi tentang tempat obat tersebut didapatkan, dibuat atau diproduksi. Jahe (*Zingiber officinale*) habitatnya adalah di Cina Selatan, yang akhirnya menyebar ke Asia Tenggara termasuk Indonesia, Asia bagian lainnya dan sebagian ke Afrika Barat berfungsi sebagai antiinflamasi, antiarthritis, antidiabetes, antibakteri, dan lain-lain. Dalam beberapa kasus, habitat asli bahan obat alami tidak sama dengan sumber geografis saat ini. Kina misalnya, berasal dari Amerika Selatan dan saat ini banyak dibudidayakan di Indonesia, India, dan Kongo.

Indonesia merupakan negara yang kaya akan tanaman obat. *Piper retrofractum* Vahl. (cabe jawa), *Andrographis paniculata* Ness (sambiloto), *Jasminum sambac* (melati) dan *Curcuma xanthorrhiza* (temu lawak) merupakan contoh sumber bahan obat yang habitat aslinya dari Indonesia.

D. REKAYASA GENETIKA

Rekayasa genetika adalah manipulasi DNA secara manual yang melibatkan proses modifikasi genetik untuk mengubah karakteristik suatu organisme menggunakan bioteknologi. Rekayasa genetika memiliki berbagai manfaat, salah satunya dapat menjadi alternatif sumber bahan obat baru. Teknologi DNA rekombinan dapat memanfaatkan mikroba, jaringan sel tanaman, dan kultur organ untuk membuat obat atau hormon tertentu.

Rekayasa genetika yang memanfaatkan transformasi mikroba dikenal dengan "*White Biotechnology*". Teknik ini telah digunakan untuk membuat insulin manusia (Humulin) menggunakan *Escherichia coli*. Contoh obat lain yang diproduksi menggunakan teknologi rekayasa genetika adalah Activase (alteplase,

rekombinan), suatu aktivator plasminogen jaringan yang dapat digunakan pada pasien serangan jantung, stroke iskemik akut dan emboli paru masif akut. Pulmozyme (dornase alfa, rekombinan) juga merupakan contoh hasil rekayasa genetika untuk pengobatan fibrosis kistik.

Teknologi DNA rekombinan melibatkan pembelahan DNA dengan restriksi enzim endonuklease. Gen yang diinginkan digabungkan dengan DNA yang bereplikasi dengan cepat (virus, bakteri, atau plasmid). Kombinasi genetik baru dimasukkan ke dalam kultur bakteri yang memungkinkan produksi materi genetik dalam jumlah besar. Dalam proses ini, sejumlah besar obat dapat diproduksi, diperoleh dalam bentuk murni, dan kurang antigenik.

E. SEMI-SINTETIS, SINTETIS DAN BIOSINTETIS

Proses semi-sintetis dilakukan untuk membuat obat-obatan apabila sumber alami dapat menghasilkan senyawa yang tidak murni atau apabila sintesis obat menggunakan molekul kompleks sulit dan mahal serta tidak layak secara komersial. Contohnya adalah insulin manusia semi-sintetis dan derivat asam 6-aminopenisilat dibuat dengan memodifikasi zat kimia yang berasal dari sumber alami untuk meningkatkan potensi, khasiat dan mengurangi efek samping. Selain itu, obat dari sumber tanaman seperti heroin dari morfin, bromoskopolamin dari skopolamin, homoatropin dari atropin dan dari sumber hewani seperti insulin hewan dapat diubah menjadi mirip dengan insulin manusia melalui proses semi-sintetis.

Obat-obatan sintetis dibuat secara sintetis yaitu melalui proses kimiawi. Saat ini, sebagian besar obat yang digunakan dalam praktik klinis dibuat secara sintetis. Keuntungan obat yang dibuat secara sintetis adalah bahwa obat tersebut dapat diproduksi dalam jumlah yang besar sehingga harganya lebih murah daripada obat yang berasal dari bahan organik. Misalnya chloromycetin dapat

diproduksi secara alami dengan cara organik atau dapat disintesis dari bahan-bahan yang menyusun formula kimianya. Obat lain seperti sulfathiazole tidak dapat diproduksi secara organik dan hanya tersedia sebagai hasil sintesis. Selain itu, keuntungan obat-obatan sintesis adalah murni, sederhana dan kualitas yang tinggi. Karena aktivitas farmakologis obat bergantung pada struktur kimia dan sifat fisiknya, obat yang lebih efektif dan aman dapat dibuat dengan memodifikasi struktur kimia obat prototype. Contoh lain obat-obatan yang berasal dari proses sintesis adalah aspirin, antihistamin, antidiabetes oral, sulfonamida, dan lain-lain.

Obat yang bersumber dari proses biosintesis dikembangkan dengan menggabungkan penemuan dari biologi molekuler, teknologi DNA rekombinan, modifikasi DNA, penyambungan gen, imunologi, dan farmakologi imun. Proses biosintesis obat ini hampir sama dengan teknologi rekayasa genetika yang telah dibahas sebelumnya. Contoh obat-obatan hasil biosintesis adalah vaksin baru hasil rekayasa genetika (Recombivax HB, suatu vaksin hepatitis B), juga termasuk insulin hasil rekayasa DNA rekombinan (Humulin-insulin manusia) untuk diabetes.

Tabel 7.1 Macam-macam sumber bahan obat

Sumber bahan obat	Contoh	Klasifikasi
Sumber hayati		
• Tanaman	Vinblastine dan vincristine dari <i>Catharanthus roseus</i>	Antikanker
• Hewan	Hirudin dan heparin dari lintah	Antikoagulan
• Mikroorganisme	Penisilin dari <i>Penicillium chrysogenum</i>	Antibiotik
• Sumber daya laut	Halichondrin B dari sponge <i>Halichondria</i>	Antikanker

Sumber bahan obat	Contoh	Klasifikasi
	<i>okadai</i>	
Sumber mineral	Magnesium trisilikat, aluminium hidroksida, natrium bikarbonat	Antasida
Sumber geografis	Zingiber officinale dari Cina Selatan	Antiinflamasi
Rekayasa genetika	Humulin dari transformasi <i>Escherichia coli</i>	Hormon
Semi-sintetis, sintetis dan biosintetis	Chloromycetin	Antibiotik

BAGIAN 8

TAHAPAN PRA-KLINIK DAN KLINIK OBAT

A. TAHAP PRA-KLINIK

Tahapan praklinik merupakan serangkaian penelitian yang dilakukan sebelum memulai uji klinik pada manusia. Tujuan dari tahapan praklinik adalah untuk memahami potensi toksisitas, farmakokinetik, dan efektivitas obat secara awal menggunakan model hewan atau sistem in vitro sebelum dilakukan pada manusia. Secara umum Berikut ini adalah beberapa tahapan dalam praklinik:

1. **Studi In Vitro:** Uji coba dilakukan menggunakan sistem in vitro, seperti sel-sel atau jaringan yang diisolasi, untuk mengevaluasi aktivitas obat dan potensi efek sampingnya. Uji coba ini dapat melibatkan analisis enzim, interaksi molekuler, atau penilaian efek pada sel atau jaringan target.
2. **Uji Praklinik pada Hewan:** Obat diuji pada hewan model, seperti tikus, mencit, atau primata, untuk mempelajari toksisitas, farmakokinetik, dan efek farmakologisnya. Uji praklinik melibatkan administrasi obat dengan berbagai dosis dan pemantauan efek samping, perubahan fisiologis, dan respon terhadap pengobatan.
3. **Toksisitas Akut:** Uji toksisitas akut dilakukan untuk mengevaluasi efek toksik obat setelah pemberian dosis tunggal pada hewan uji. Tujuan uji ini adalah untuk menentukan tingkat dosis yang dapat menyebabkan efek samping akut atau kematian.
4. **Toksisitas Subkronis:** Uji toksisitas subkronis dilakukan untuk mengevaluasi efek toksik obat setelah pemberian dosis berulang selama periode waktu yang lebih lama (biasanya 28 atau 90 hari) pada hewan uji. Uji ini membantu memahami efek

samping jangka menengah atau jangka panjang yang mungkin terjadi.

5. Farmakokinetik: Studi farmakokinetik melibatkan penelitian tentang bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan dalam tubuh hewan uji. Parameter seperti kecepatan penyerapan, biodistribusi, waktu paruh, dan eliminasi obat diukur dan dianalisis.
6. Efek Farmakologis: Uji praklinik juga dilakukan untuk mengevaluasi efek farmakologis obat pada hewan uji yang menderita penyakit atau kondisi yang ditargetkan. Misalnya, dalam model tumor, efek penghambatan pertumbuhan tumor atau penurunan ukuran tumor dievaluasi.
7. Mutagenisitas dan Karsinogenisitas: Uji dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan obat menyebabkan mutasi genetik atau kanker. Uji ini melibatkan pengujian *in vitro* dan *in vivo* untuk mengidentifikasi potensi genotoksik dan karsinogenik suatu obat.
8. Tahapan praklinik merupakan langkah penting dalam pengembangan obat sebelum uji klinis. Hasil dari tahapan praklinik memberikan informasi penting tentang profil keamanan, farmakokinetik, dan efek farmakologis obat, serta membantu dalam menentukan dosis yang tepat untuk uji coba klinis pada manusia.

B. TAHAP PENEMUAN DAN PENGEMBANGAN OBAT

Tahap penemuan dan pengembangan awal yaitu penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa kimia atau bahan aktif yang memiliki potensi sebagai obat. Senyawa tersebut kemudian diuji dalam model *in vitro* (di laboratorium) untuk mengevaluasi aktivitasnya terhadap target penyakit. Diawali dengan Identifikasi Target: Pada tahap ini, dilakukan identifikasi penyakit atau kondisi medis yang menjadi target pengembangan obat. Ini melibatkan

pemahaman tentang patofisiologi penyakit dan mekanisme aksi yang mungkin digunakan untuk mengobatinya.

Berikutnya adalah penemuan Kandidat: Pada tahap ini, dilakukan penemuan dan pemilihan senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai obat. Ini melibatkan penelitian kimia, pemodelan molekuler, dan pengujian *in vitro* awal untuk mengevaluasi aktivitas biologis dan sifat farmakokinetik senyawa-senyawa tersebut.

Penelitian untuk mengidentifikasi senyawa kimia atau bahan aktif potensial bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa kimia atau bahan aktif yang memiliki potensi sebagai obat. Ada beberapa pendekatan yang digunakan dalam tahap ini, yaitu:

- a. Penelitian Komputasional: Metode ini melibatkan penggunaan komputer dan perangkat lunak khusus untuk menganalisis struktur molekul dan melakukan simulasi untuk memprediksi aktivitas biologis potensial. Metode ini memanfaatkan teknik seperti pemodelan molekul, docking molekul, dan analisis struktur-aktivitas (SAR). Dalam pemodelan molekul, struktur tiga dimensi dari senyawa dikonstruksi dan dianalisis untuk memahami interaksi dengan target biologis. Teknik docking molekul digunakan untuk memprediksi bagaimana senyawa berinteraksi dengan target biologis secara spesifik. Analisis SAR melibatkan hubungan antara struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologisnya. Pendekatan ini memungkinkan para peneliti untuk menyaring dan memprioritaskan senyawa-senyawa potensial sebelum mengujinya secara eksperimental.
- b. Penyaringan Berbasis Sel: Dalam pendekatan ini, senyawa-senyawa yang ada dalam perpustakaan senyawa kimia diuji dalam model sel untuk menentukan apakah mereka memiliki aktivitas terhadap target penyakit yang dituju. Pendekatan penyaringan berbasis sel melibatkan pengujian senyawa-

senyawa yang ada dalam perpustakaan senyawa kimia pada model sel untuk menentukan aktivitas terhadap target penyakit yang dituju. Senyawa-senyawa ini dapat berinteraksi dengan reseptor, enzim, atau jalur biologis yang terlibat dalam penyakit. Uji ini dapat dilakukan menggunakan sel individu atau kultur sel yang direpresentasikan sebagai model penyakit. Hasil uji ini dapat memberikan informasi awal tentang aktivitas biologis dan potensi toksisitas senyawa

- c. Pemutaran Tingkat Tinggi (High-throughput Screening): Metode ini melibatkan pengujian otomatis ribuan senyawa dalam waktu singkat menggunakan robotik dan teknologi otomasi. Dalam HTS, senyawa-senyawa yang ada dalam perpustakaan senyawa kimia diuji dalam berbagai uji biologis untuk menemukan senyawa yang menunjukkan aktivitas terhadap target penyakit yang diinginkan. Metode pengujian yang umum digunakan dalam HTS meliputi pengujian enzimatik, pengujian pengikatan ligand-reseptor, atau pengujian aktivitas seluler. Pendekatan ini memungkinkan penemuan senyawa yang potensial dengan cepat dan efisien.
- d. Sintesis Rancangan: Metode ini melibatkan sintesis senyawa berdasarkan struktur molekul yang diketahui dari senyawa yang sudah ada atau berasal dari sumber alami. Melalui analisis struktur-aktivitas, para peneliti dapat memodifikasi molekul yang ada untuk meningkatkan aktivitas biologis atau mengoptimalkan sifat farmakologis. Sintesis rancangan ini mencakup pengembangan dan optimasi jalur sintesis untuk menghasilkan senyawa dengan efisiensi dan kualitas yang tinggi

C. UJI INVITRO

Uji coba in vitro merupakan langkah penting dalam penelitian obat karena memungkinkan penilaian awal terhadap aktivitas senyawa terhadap target penyakit dalam lingkungan laboratorium yang

terkendali. Beberapa teknik yang sering digunakan dalam uji coba in vitro meliputi uji aktivitas enzim, uji pengikatan reseptor, uji proliferasi sel, dan uji mekanisme aksi. Berikut ini adalah penjelasan lebih rinci tentang setiap teknik tersebut dan beberapa teknik yang digunakan dalam uji coba in vitro meliputi :

1. Uji Aktivitas Enzim

Uji aktivitas enzim dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa dalam menghambat atau mengaktifkan aktivitas enzim tertentu yang berperan dalam penyakit. Contoh teknik uji coba in vitro untuk aktivitas enzim termasuk penggunaan spektrofotometri, kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), atau metode elektrokimia. Beberapa metode umum yang digunakan dalam uji aktivitas enzim antara lain:

- a. Pengukuran kinetika enzim: Metode ini melibatkan pengukuran laju reaksi enzimatik dalam kehadiran senyawa yang diuji. Dengan mempelajari laju reaksi enzim dalam kondisi yang berbeda, seperti dengan atau tanpa kehadiran senyawa, peneliti dapat mengevaluasi pengaruh senyawa tersebut terhadap aktivitas enzim.
- b. Pengukuran aktivitas enzim: Metode ini melibatkan pengukuran aktivitas enzim secara langsung dalam kehadiran senyawa yang diuji. Aktivitas enzim diukur berdasarkan konversi substrat enzimatik menjadi produk, dan perubahan dalam aktivitas enzim dapat mengindikasikan efek senyawa terhadap enzim tersebut.
- c. Penggunaan substrat enzimatik analog: Metode ini melibatkan penggunaan substrat enzimatik analog yang mudah diukur untuk mengevaluasi pengaruh senyawa terhadap aktivitas enzim. Senyawa tersebut dapat bersaing dengan substrat enzimatik untuk berikatan dengan enzim, atau mengubah reaksi enzimatik dengan cara lain.

Contoh teknik uji coba in vitro yang digunakan dalam uji aktivitas enzim antara lain, spektrofotometri, Kromatografi cair kinerja tinggi

(HPLC) dapat digunakan untuk memantau perubahan konsentrasi substrat atau produk enzimatis dari reaksi enzim dan metode elektrokimia.

2. Uji Pengikatan Reseptor:

Uji pengikatan reseptor adalah serangkaian metode yang digunakan untuk mengevaluasi kemampuan suatu senyawa untuk berikatan dengan reseptor tertentu yang terlibat dalam penyakit. Reseptor adalah molekul yang terletak di permukaan sel atau di dalam sel yang berperan dalam pengenalan dan transduksi sinyal dari molekul pengirim, seperti hormon atau neurotransmitter.

Beberapa metode umum yang digunakan dalam uji pengikatan reseptor antara lain:

- a. Penggunaan isotop terlabel atau fluoresen sebagai penanda: Metode ini melibatkan penggunaan senyawa yang terlabel dengan isotop radioaktif atau fluoresen sebagai penanda untuk memantau interaksi antara senyawa uji dan reseptor.
- b. Penggunaan teknik perubahan konformasi reseptor, melibatkan penggunaan teknik yang dapat mendeteksi perubahan konformasi reseptor akibat ikatan dengan senyawa uji
- c. Penggunaan biosensor, melibatkan penggunaan biosensor yang sensitif terhadap interaksi molekuler antara senyawa uji dan reseptor. Biosensor dapat mencakup teknologi seperti resonansi plasmon permukaan (*surface plasmon resonance*, SPR) atau resonansi magnetik nuklir (*nuclear magnetic resonance*, NMR) yang memungkinkan pemantauan secara real-time dari interaksi molekuler.

Contoh teknik uji coba *in vitro* yang digunakan dalam pengikatan reseptor antara lain Spektrometri massa, metode pengukuran fluoresensi, dan metode pengukuran resonansi plasmon permukaan

3. Uji Proliferasi Sel

Uji proliferasi sel dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa dalam menghambat pertumbuhan sel tumor atau sel penyakit lainnya. Metode yang umum digunakan meliputi pengukuran viabilitas sel menggunakan metode pewarnaan sel hidup/mati, pengukuran jumlah DNA sel menggunakan metode pewarnaan DNA, atau penggunaan teknik perubahan morfologi sel. Contoh teknik uji coba *in vitro* untuk proliferasi sel termasuk penggunaan MTT assay, penggunaan alat penghitung sel otomatis, atau pengukuran ekspresi protein yang berhubungan dengan proliferasi sel. Beberapa metode umum yang digunakan dalam uji proliferasi sel antara lain: pengukuran viabilitas sel, pengukuran jumlah DNA sel dan penggunaan teknik perubahan morfologi sel. Peningkatan atau penurunan pertumbuhan sel, perubahan ukuran, dan perubahan bentuk sel dapat menjadi indikasi efek senyawa terhadap proliferasi sel.

4. Uji Mekanisme Aksi

Uji mekanisme aksi dilakukan untuk memahami bagaimana senyawa bekerja dalam mengganggu proses biologis yang terlibat dalam penyakit. Metode yang umum digunakan meliputi analisis ekspresi gen yang berhubungan dengan jalur biologis tertentu, analisis perubahan protein terkait dalam respons terhadap senyawa, atau penggunaan teknik penghentian jalur biologis melalui penggunaan senyawa atau RNA interferensi. Contoh teknik uji coba *in vitro* untuk mekanisme aksi termasuk western blotting, analisis RNA sequencing, atau penggunaan teknik knockout gen.

D. UJI TOKSISITAS

Dari hasil evaluasi Pra-klinik, senyawa-senyawa yang menunjukkan aktivitas biologis yang menjanjikan melalui pengujian *in vitro* akan melalui serangkaian uji praklinik. Ini meliputi uji toksisitas akut, uji toksisitas subkronis, uji farmakokinetik praklinik, serta uji efikasi pada model hewan penyakit. Data dari uji praklinik ini akan digunakan untuk menginformasikan pengembangan lebih lanjut dan desain uji klinik

1. Uji toksisitas akut

Uji toksisitas akut dilakukan untuk mengevaluasi respons toksik suatu senyawa setelah pemberian dosis tunggal pada hewan uji, seperti tikus atau mencit. Uji ini bertujuan untuk menentukan tingkat dosis yang dapat menyebabkan kematian atau efek samping serius secara mendadak. Parameter-parameter yang dievaluasi meliputi perubahan perilaku, gejala klinis, dan kematian hewan uji dalam jangka waktu singkat setelah pemberian dosis. Uji toksisitas akut sering kali mengacu pada berbagai pedoman dan protokol yang ditetapkan oleh otoritas regulasi, seperti Organisasi Kerja Sama dan Pembangunan Ekonomi (OECD). Misalnya, OECD telah menerbitkan panduan tentang uji toksisitas akut, seperti Panduan OECD 423 "Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method" untuk penilaian toksisitas akut secara oral pada hewan uji tikus.

2. Uji Toksisitas Subkronis

Uji toksisitas subkronis dilakukan untuk mengevaluasi respons toksik senyawa setelah pemberian dosis berulang selama periode waktu yang lebih lama (biasanya 28 atau 90 hari) pada hewan uji. Tujuan uji ini adalah untuk mengidentifikasi efek samping jangka menengah atau jangka panjang serta menentukan dosis toleransi yang dapat diterima. Parameter-parameter yang dievaluasi meliputi parameter hematologi, biokimia darah, berat organ, dan histopatologi.

- a. Parameter hematologi: Dilakukan pengukuran untuk memeriksa perubahan dalam jumlah sel darah, seperti jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Parameter ini memberikan indikasi tentang potensi efek toksik senyawa pada sistem hematopoietik.
- b. Parameter biokimia darah: Dilakukan analisis untuk memeriksa perubahan dalam profil biokimia darah, seperti fungsi hati, fungsi ginjal, dan status elektrolit. Parameter ini memberikan informasi tentang efek toksik senyawa pada organ-organ penting.
- c. Berat organ: Dilakukan pengukuran berat organ penting seperti hati, ginjal, jantung, dan otak. Perubahan berat organ dapat mengindikasikan adanya efek toksik pada organ tersebut.
- d. Histopatologi: Dilakukan analisis mikroskopis terhadap jaringan organ yang dikumpulkan setelah pengorbanan hewan uji. Hal ini dilakukan untuk mendeteksi perubahan patologis, seperti peradangan, nekrosis, atau proliferasi sel. Histopatologi memberikan informasi rinci tentang efek toksik senyawa pada tingkat jaringan.

Hasil dari uji toksisitas subkronis digunakan untuk mengevaluasi tingkat dosis yang dapat diterima dan memprediksi potensi efek toksik jangka menengah atau jangka panjang pada manusia.

E. UJI FARMAKOKINETIK PRAKLINIK

Uji farmakokinetik praklinik melibatkan penelitian tentang bagaimana suatu senyawa diserap, didistribusikan, dimetabolisme, eliminasi dan diekskresikan dalam tubuh hewan uji. Uji ini memberikan pemahaman tentang farmakokinetik suatu senyawa, termasuk laju penyerapan, biodistribusi, waktu paruh, dan eliminasi. Data farmakokinetik praklinik digunakan untuk

menentukan dosis yang efektif dan frekuensi pemberian yang tepat pada tahap uji klinik.

Metode yang digunakan dalam uji farmakokinetik praklinik meliputi pengambilan sampel darah dan cairan tubuh lainnya pada waktu yang ditentukan setelah pemberian dosis, serta analisis menggunakan teknik seperti kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), spektrometri massa, atau teknik radioisotop.

1. Uji klinik

Tahap Uji Klinik:

a. Uji klinik fase I adalah tahap pertama dalam pengujian obat pada manusia setelah melalui serangkaian uji praklinik. Pada tahap ini, obat yang diuji pertama kali diberikan kepada sekelompok kecil relatif dari sukarelawan sehat atau pasien yang menderita penyakit yang ditargetkan. Tujuan utama dari uji klinik fase I adalah untuk mengevaluasi keamanan obat pada manusia, memahami farmakokinetik (kinetika obat dalam tubuh) dan farmakodinamik (efek obat pada tubuh) obat tersebut, serta menentukan dosis yang dapat ditoleransi oleh manusia.

Pada uji klinik fase I, beberapa parameter yang dievaluasi meliputi:

- 1) Keamanan: Evaluasi keamanan obat adalah aspek utama dalam uji klinik fase I. Hal ini mencakup pemantauan efek samping yang mungkin terjadi pada subjek uji setelah pemberian obat. Efek samping yang diawasi meliputi reaksi alergi, gangguan fungsi organ, perubahan hematologi, dan lain-lain.
- 2) Farmakokinetik: Pengukuran farmakokinetik melibatkan pemantauan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat dalam tubuh manusia. Ini termasuk pengukuran konsentrasi obat dalam darah atau cairan

tubuh lainnya pada berbagai waktu setelah pemberian dosis.

- 3) Farmakodinamik: Evaluasi farmakodinamik melibatkan pemahaman tentang bagaimana obat berinteraksi dengan target biologis dalam tubuh manusia. Ini melibatkan pengukuran efek obat pada parameter fisiologis atau biomarker yang relevan untuk penyakit yang ditargetkan.
 - 4) Dosis yang ditoleransi: Uji klinik fase I juga bertujuan untuk menentukan dosis yang dapat ditoleransi oleh manusia. Pada tahap ini, berbagai tingkat dosis obat diberikan kepada subjek uji untuk menentukan dosis maksimum yang dapat diberikan tanpa menyebabkan efek samping yang tidak dapat ditoleransi.
- b. Uji klinik fase II merupakan tahap berikutnya dalam pengujian obat pada manusia setelah uji klinik fase I. Pada tahap ini, obat yang telah melewati uji klinik fase I dievaluasi lebih lanjut pada kelompok pasien yang lebih besar yang menderita penyakit atau kondisi yang ditargetkan. Tujuan utama dari uji klinik fase II adalah untuk mengevaluasi efikasi obat dalam mengatasi penyakit atau kondisi yang dituju. Beberapa hal yang dievaluasi dalam uji klinik fase II antara lain: efikasi, keamanan dan dosis yang tepat

Uji klinik fase II dapat melibatkan desain studi yang berbeda, seperti studi acak terkendali dengan kelompok kontrol, studi non-randomisasi, atau studi kohort. Data yang diperoleh dari uji klinik fase II digunakan sebagai dasar untuk mempertimbangkan lanjutan ke uji klinik fase III.

- c. Uji Klinik Fase III merupakan tahap lanjutan dalam pengujian obat pada manusia setelah uji klinik fase II. Pada tahap ini, obat yang telah menunjukkan efikasi dan keamanan yang cukup pada uji klinik fase II dievaluasi lebih lanjut pada

populasi pasien yang lebih besar lagi. Tujuan utama dari uji klinik fase III adalah untuk mengumpulkan bukti lebih lanjut tentang keamanan dan efikasi obat pada populasi pasien yang lebih representatif.

Beberapa hal yang dilakukan dalam uji klinik fase III antara lain:

- 1) Jumlah pasien yang lebih besar: Uji klinik fase III melibatkan jumlah pasien yang lebih besar dibandingkan dengan uji klinik fase II. Hal ini dilakukan untuk mengumpulkan data yang lebih kuat dan lebih signifikan tentang keamanan dan efikasi obat, serta untuk mendapatkan gambaran yang lebih baik tentang manfaat dan risiko penggunaan obat pada populasi yang lebih luas.
- 2) Desain studi yang cermat: Uji klinik fase III menggunakan desain studi yang cermat, seperti studi acak terkendali dengan kelompok kontrol, studi pembandingan ganda, atau studi kohort. Desain studi ini membantu dalam membandingkan efek obat yang diuji dengan perlakuan atau obat pembandingan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan secara objektif.
- 3) Pengumpulan data yang lengkap: Data yang lengkap dan komprehensif dikumpulkan dalam uji klinik fase III, termasuk data tentang efikasi obat, parameter keamanan, serta pemantauan efek samping dan hasil klinis lainnya. Data ini dikumpulkan dengan hati-hati dan diatur sesuai dengan protokol penelitian yang telah ditentukan sebelumnya.
- 4) Data yang diperoleh dari uji klinik fase III merupakan bukti utama yang digunakan untuk pengajuan persetujuan regulasi kepada otoritas kesehatan, seperti Badan Pengawas Obat dan Makanan (FDA) di Amerika Serikat atau European Medicines Agency (EMA) di Uni Eropa.

Keputusan persetujuan regulasi didasarkan pada analisis menyeluruh dari data efikasi dan keamanan yang dikumpulkan selama uji klinik fase III.

- d. Uji fase IV merupakan pemantauan Pasca-Pemasaran. Setelah obat disetujui oleh otoritas kesehatan dan diluncurkan ke pasar, pengawasan pasca-pemasaran dilakukan untuk memantau efek samping jangka panjang, keamanan, dan efektivitas obat pada populasi yang lebih luas.

Uji klinik fase IV, yang juga dikenal sebagai pemantauan pasca-pemasaran, merupakan tahap setelah obat disetujui oleh otoritas kesehatan dan diluncurkan ke pasar. Pada tahap ini, pengawasan pasca-pemasaran dilakukan untuk memantau efek samping jangka panjang, keamanan, dan efektivitas obat pada populasi yang lebih luas, termasuk pasien yang menerima obat dalam pengaturan klinis normal.

Beberapa hal yang dilakukan dalam uji klinik fase IV atau pemantauan pasca-pemasaran antara lain pengumpulan data efek samping yang mungkin muncul setelah obat digunakan pada populasi yang lebih luas. Efek samping yang belum terdeteksi atau yang jarang terjadi dapat diidentifikasi dan dievaluasi dalam skala yang lebih luas. Pemantauan keamanan jangka panjang keamanan obat dalam jangka waktu yang lebih lama. Hal ini membantu dalam mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang efek jangka panjang dan keamanan obat ketika digunakan dalam praktik klinis sehari-hari. Data dikumpulkan untuk memahami sejauh mana obat memberikan manfaat yang diharapkan dalam pengaturan klinis normal dan jika ada faktor-faktor yang mempengaruhi efektivitas obat. Hasil dari pemantauan pasca-pemasaran dapat digunakan untuk memperbarui informasi keamanan dan efektivitas obat serta memberikan panduan untuk penggunaan yang aman dan efektif.

BAGIAN 9

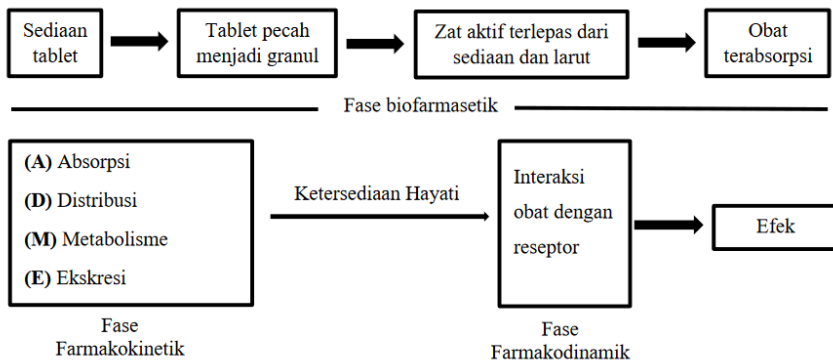
CARA PENGGUNAAN OBAT

A. PERJALANAN OBAT DI DALAM TUBUH

Sebelum mengetahui lebih jauh mengenai rute atau cara pemberian obat, alangkah baiknya untuk dapat mengetahui proses perjalanan obat di dalam tubuh. Sebuah zat aktif yang terkandung dalam sediaan obat tidak serta merta akan memberikan reaksi yang diinginkan jika sudah dikonsumsi, beberapa proses akan terjadi ketika sediaan obat masuk ke dalam tubuh. Proses yang terjadi ketika suatu sediaan obat masuk ke dalam tubuh adalah:

1. Fase biofarmasetika atau fase farmasetik
2. Fase farmakokinetika dan
3. Fase farmakodinamika

Berikut adalah gambaran perjalanan sediaan tablet dalam tubuh:



Gambar 9.1. Perjalanan obat dalam tubuh

Berdasarkan gambaran perjalanan obat dalam tubuh di atas dapat disimpulkan bahwa untuk mencapai efek tidak hanya faktor dalam

tubuh yang berperan, namun tahapan dalam formulasi pembuatan sediaan juga berpengaruh terhadap pelepasan zat aktif saat dikonsumsi oleh pasien. Fase biofarmasetika adalah fase awal yang akan dilalui oleh obat terutama obat yang penggunaannya melalui oral dan melewati saluran pencernaan. Dalam fase ini terjadi pelepasan zat aktif dari bentuk sediaan yang diformulasikan, maka dari itu pemilihan bahan tambahan dalam formulasi sangat dipertimbangkan dalam pembuatan sediaan obat. Fase farmakokinetik adalah fase yang terjadi ketika obat mengalami empat (4) proses yaitu ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi). Absorpsi merupakan proses obat melintasi membran yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kelarutan obat, difusi sel membran, konsentrasi obat, serta rute pemberian obat. Distribusi obat terjadi pada susunan syaraf pusat dan melalui sawar darah dari otak. Metabolisme merupakan suatu usaha dari badan yang mencoba merombak zat asing (obat) menjadi sebuah metabolit agar mudah dikeluarkan melalui ginjal. Sedangkan ekskresi merupakan proses pengeluaran zat asing (obat) yang telah dimetabolisme oleh tubuh melalui ginjal, paru-paru, air ludah, keringat, air susu.

Berdasarkan konsep perjalanan obat dalam tubuh yang sudah dijabarkan, maka pemilihan cara penggunaan obat juga memberi pengaruh terhadap efek obat yang diinginkan. Pemberian obat yang sesuai akan memberikan efek terapi obat yang maksimal.

B. MACAM-MACAM BENTUK SEDIAAN OBAT

Pemilihan bentuk obat yang tepat akan mempengaruhi efek terapi yang diinginkan, maka dari itu sebagai ahli farmasi harus mengetahui macam-macam bentuk obat. Berikut adalah macam-macam bentuk obat:

1. Bentuk sediaan solid

Bentuk sediaan solid adalah bentuk sediaan obat yang memiliki tekstur padat serta kompak dan sering ditemui di kehidupan sehari-hari. Contoh bentuk sediaan solid yang digunakan secara per oral meliputi: tablet, kapsul, dan serbuk

Tablet yang tersebar di pasaran memiliki beberapa jenis, diantaranya tablet kempa, tablet salut dan tablet kunyah. Tablet kempa merupakan sebuah tablet yang dalam pembuatannya menggunakan metode kempa atau penekanan tinggi sehingga terbentuk tablet dengan ukuran tertentu. Tablet kunyah merupakan tablet dengan penggunaan dikunyah bukan ditelan sedangkan tablet salut memiliki banyak macam jenis diantaranya salut gula, salut film dan salut enterik yang penggunaannya memiliki tujuan tertentu.

Sediaan kapsul yang ada dipasaran memiliki 2 (dua) jenis yaitu kapsul keras dan kapsul lunak. Jenis kapsul ini mengikuti bahan gelatin yang digunakan, dalam kapsul keras hal yang paling mudah dicirikan adalah kapsul keras terdiri dari badan kapsul dan tutup kapsul yang didalamnya terdapat bahan obat yang sudah diformulasikan. Sedangkan kapsul lunak memiliki ciri tertutup dan terdiri dari satu bagian saja, biasanya didalamnya terdapat obat dalam bentuk cair.

Berbeda dengan sediaan diatas, sediaan serbuk merupakan sediaan padat yang berbentuk serbuk. Macam-macam serbuk terdiri dari serbuk terbagi yaitu serbuk yang cara mengemasnya menggunakan bungkus kecil atau kantong kecil dalam kertas perkamen atau biasa disebut dengan puyer bagi masyarakat. Serbuk tidak terbagi merupakan serbuk dalam jumlah besar dalam satu kesatuan yang dikemas dalam satu wadah dan dapat digunakan berkali-kali. Terakhir ada serbuk *effervescent* yang merupakan serbuk dengan granul kecil dan penggunaannya dilarutkan terlebih dahulu dengan air, maka

akan muncul gelembung gas CO₂ karena dalam formulanya mengandung Asam Sitrat dan Natrium Bikarbonat.

2. Bentuk sediaan liquid

Merupakan bentuk sediaan dalam bentuk larutan, contoh bentuk sediaan liquid yang banyak ditemui diantaranya sirup, elixir, emulsi dan suspensi. Sirup merupakan larutan obat yang mengandung jumlah gula yang dominan dan biasanya diberi perasa untuk memperbaiki rasa dari bahan yang digunakan. Elixir merupakan sebuah larutan yang menyerupai sirup namun bersifat alkoholis serta diberi pemanis, pelarut yang digunakan biasanya gliserin, larutan sorbitol atau sirupus simpleks. Sedangkan emulsi dan suspensi adalah sebuah sediaan larutan yang terdispersi, jika emulsi terdiri dari zat yang tidak bisa bercampur (biasanya minyak dan air) sedangkan suspensi berupa zat padat yang terdispersi dalam medium cairan.

3. Bentuk sediaan semi solid

Merupakan bentuk sediaan setengah padat yang diformulasikan lebih banyak untuk penggunaan yang dioleskan di atas permukaan kulit, seperti salep, gel, maupun krim. Salep adalah sediaan setengah padat yang penggunaannya dioleskan di atas permukaan kulit atau selaput lendir dan formulasinya menggunakan dasar salep yang tepat. Sediaan gel adalah sediaan setengah padat dari suspensi yang terbuat dari partikel organik maupun anorganik dan terpenetrasi oleh suatu cairan. Sedangkan sediaan krim adalah sediaan setengah padat yang dalam formulanya terdiri dari lebih banyak air dibandingkan zat bentuk lain.

C. PENGGUNAAN OBAT SECARA ORAL

Penggunaan obat secara oral merupakan jenis penggunaan yang paling umum digunakan, penggunaan obat dengan cara ini melalui

saluran pencernaan yang dimasukkan melalui mulut. Efek yang dihasilkan dari penggunaan obat secara oral biasanya adalah efek sistemik. Didapatnya efek sistemik dari suatu sediaan obat apabila obat diedarkan ke seluruh tubuh. Contoh sediaan obat yang digunakan secara oral dan berefek sistemik adalah sirup penurun panas, tablet penambah darah, kapsul antibiotik dan lain sebagainya.

Penggunaan obat dengan rute oral memiliki keuntungan diantaranya:

1. Mudah dalam penggunaan
2. Mudah didapatkan
3. Tersedia dalam berbagai macam sediaan sehingga mudah dalam memilih bentuk

Selain memiliki keuntungan, sediaan dengan pemakaian oral juga memiliki kerugian, diantaranya:

1. Tidak mudah digunakan untuk pasien yang sulit menelan
2. Efek yang diharapkan lebih lambat daripada rute pemberian lain
3. Bioavailabilitasnya dipengaruhi berbagai faktor
4. Beberapa bentuk sediaan memiliki rasa yang tidak enak

Mekanisme kerja obat dari penggunaan secara oral akan melewati tiga fase (farmasetik, farmakokinetik, dan farmakodinamik). Pada penggunaan obat secara oral yang diberikan melalui mulut akan mengalami proses disolusi, setelah melewati proses disolusi obat akan dilarutkan supaya dapat terabsorpsi. Beberapa jenis sediaan obat yang digunakan secara per oral memiliki kecepatan absorpsi dan tempat absorpsi yang berbeda. Jika sediaan dalam bentuk larutan misalnya sirup maka akan lebih mudah terserap oleh saluran gastrointestinal dibandingkan dengan bentuk sediaan padat. Contoh lain jika sediaan obat per oral merupakan sediaan tablet dengan salut enterik maka terpecahnya akan di usus halus yang memiliki sifat basa, karena tujuan dari pembuatan formula sediaan

tablet salut enterik adalah bisa jadi bahan aktif yang digunakan tidak tahan pada suasana asam sehingga dibuat formulasi sedemikian rupa agar tidak terpecah di lambung melainkan di usus halus.

D. PENGGUNAAN OBAT SECARA PARENTERAL

Penggunaan obat secara parenteral merupakan cara penggunaan dengan memberikan obat melalui injeksi ke dalam jaringan tubuh tanpa melewati saluran pencernaan. Sediaan yang digunakan secara parenteral misalnya sediaan injeksi/suntikan. Tujuan digunakannya sediaan secara parenteral salah satunya adalah menghindari absorpsi yang buruk melalui saluran pencernaan. Berikut ini adalah keuntungan dari penggunaan obat secara parenteral:

1. Dapat digunakan jika pasien dalam keadaan darurat atau tidak sadarkan diri
2. Dapat digunakan untuk pemilihan bentuk obat yang bahan aktif dari obatnya akan rusak di saluran cerna
3. Memiliki efek terapi lebih cepat
4. Memiliki nilai dosis yang ekonomis

Sedangkan kekurangan dari penggunaan obat secara parenteral adalah sebagai berikut:

1. Apabila terjadi kesalahan akan susah dalam pengambilan kembali produk atau sediaan yang digunakan
2. Kurang disukai pasien karena menyakitkan dalam penggunaan
3. Lebih mudah terkena infeksi jika dalam penggunaan tidak sesuai prosedur dan steril

Berikut ini adalah beberapa macam cara penggunaan secara parenteral:

1. Intravena (i.v)
Merupakan cara penggunaan secara parenteral dengan kemiringan injeksi sebanyak 25° dan merupakan rute

pemakaian parenteral yang sering digunakan. Cara ini memungkinkan obat langsung dimasukkan ke dalam pembuluh darah sehingga diperoleh kadar obat dalam darah yang lebih cepat.

2. Intramuskular (i.m)

Merupakan cara pemberian obat secara parenteral dengan menginjeksikan ke dalam jaringan otot dengan kemiringan 90°. Pemberian dengan cara intramuskular diperbolehkan untuk sediaan larutan tipe suspensi.

3. Intrakutan

Merupakan cara pemberian obat secara parenteral dengan cara disuntikan ke dalam jaringan kulit pada bagian lengan bawah atau bisa pada tempat lain yang memang diperlukan. Injeksi dengan cara intrakutan dilakukan dengan kemiringan 15°.

4. Subkutan

Merupakan cara pemberian obat secara parenteral dengan menyuntikkan dibawah kulit dengan kemiringan 45°. Penggunaan metode subkutan hanya bisa dilakukan jika obat yang digunakan tidak iritatif terhadap jaringan. Pada penggunaan metode subkutan absorpsi yang terjadi biasanya lambat dan konstan sehingga menyebabkan efek yang dihasilkan akan lebih lama.

E. PENGGUNAAN OBAT SECARA TOPIKAL

Penggunaan obat dengan cara topikal merupakan cara penggunaan obat untuk pemakaian luar yang biasanya dalam kegiatan penyerahan obat menggunakan etiket berwarna biru. Pemberian secara topikal memiliki efek secara lokal dengan cara mengoleskan di atas permukaan kulit maupun membran mukosa (mata, hidung, telinga, vagina serta rektum). Bentuk sediaan yang digunakan dalam pemberian obat metode ini biasanya merupakan jenis sediaan semi solid dapat juga liquid, seperti salep, krim, pasta, gel maupun

linimenta. Keuntungan cara pemberian secara topikal beberapa diantaranya:

1. Memberikan efek lokal sesuai lokasi penggunaan
2. Jika ada efek samping, maka efek samping yang dihasilkan minimal
3. Tidak ada perasaan tidak enak ketika digunakan karena tidak diminum melewati mulut

Namun walaupun pemberian secara topikal memiliki keuntungan, berikut merupakan kerugian yang mungkin timbul pada penggunaan secara topikal, diantaranya:

1. Terbatas hanya bisa untuk formulasi obat-obatan tertentu
2. Karakteristik kulit pada setiap orang berbeda, maka hasil yang diberikan juga akan berbeda
3. Sediaan obat topikal memiliki kestabilan yang terbatas jika sudah digunakan, misalnya pada krim mudah tengik, berair bahkan terjadi kerusakan pemisahan basis yang digunakan yang menyebabkan rusaknya bahan yang ada di dalam sediaan

Perjalanan penggunaan sediaan topikal yang diaplikasikan di atas permukaan kulit akan mengalami beberapa tahap perjalanan melewati permukaan kulit, stratum korneum dan jaringan sehat dari kulit. Beberapa hal yang mungkin terjadi ketika sediaan topikal digunakan secara topikal diatas permukaan kulit yaitu:

1. Terjadinya interaksi bahan aktif yang larut dalam vehikulum (*solute vehicle interaction*). Hal ini menggambarkan bahwa sediaan obat yang diaplikasikan diatas permukaan kulit tetap stabil dan mudah dilepaskan dalam vehikulum.
2. Tahapan ke dua merupakan proses interaksi yang terjadi antara vehikulum dengan kulit (*vehicle skin interaction*).
3. Tahap ketiga yang terjadi merupakan tahap interaksi antara bahan aktif yang terlarut dengan kulit (*solute skin interaction*).

Beberapa hal yang menjadi pertimbangan dalam proses penyerapan sediaan yang diaplikasikan secara topikal dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

1. Bahan aktif dan bahan tambahan yang diformulasikan harus dapat melekat sempurna diatas permukaan kulit
2. Konsentrasi bahan aktif dalam sediaan menjadi poin utama dalam proses penetrasi
3. Penggunaan obat yang diaplikasikan pada permukaan yang luas akan membutuhkan sediaan yang lebih banyak dalam pengaplikasiannya
4. Lapisan tanduk yang tipis pada permukaan kulit mempengaruhi absospsi perkutan dari sediaan yang diaplikasikan secara topical
5. Daya sebar dari sediaan topikal yang digunakan akan mempengaruhi absorpsi dari bahan aktif yang digunakan

BAGIAN 10

GOLONGAN OBAT ANTIBIOTIK

A. PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (Cunha, 2014). Salah satu obat andalan untuk mengatasi masalah tersebut adalah antimikroba antara lain antibakteri/ antibiotik, antijamur, antivirus, antiprotozoa. Antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. (Kemenkes RI, 2013)

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain (FKUI, 2005). Antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Infeksi bakteri terjadi bila bakteri mampu melewati *barrier* mukosa atau kulit dan menembus jaringan tubuh. Pada umumnya, tubuh berhasil mengeliminasi bakteri tersebut dengan respon imun yang dimiliki, tetapi bila bakteri berkembang biak lebih cepat daripada aktivitas respon imun tersebut maka akan terjadi penyakit infeksi yang disertai dengan tanda-tanda inflamasi. Terapi yang tepat harus mampu mencegah berkembangbiaknya bakteri lebih lanjut tanpa membahayakan *host*. Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri (Kemenkes RI, 2013).

B. PENGGOLONGAN ANTIBIOTIK

Antibiotik dapat dikelompokkan menjadi beberapa golongan berdasarkan struktur kimia, sifat aktivitas, spektrum dan mekanisme kerjanya.

a. Struktur Kimia

a. Beta-laktam

Antibiotik beta-laktam diberi nama berdasarkan keberadaan cincin beta-laktam yang merupakan inti aktivitas dari golongan antibiotik ini. Jika salah satu cincin tersebut tidak ada, senyawa beta-laktam tidak mampu menghambat enzim transpeptidase pada pembentukan lapisan peptidoglikan dinding sel bakteri. Berikut yang termasuk antibiotik golongan beta-laktam yaitu penisilin, benzil penisilin, amoksisilin, ampisilin, klosasilin, diklosasilin, mesilinam, nafsilin, sefalonium, sefazolin dan asam klavulanat.

b. Aminoglikosida

Aminoglikosida merupakan senyawa yang terdiri dari satu gugus gula amino yang terikat melalui ikatan pada glikosidik pada inti heksosa. Golongan ini efektif terhadap bakteri Gram negatif ataupun bakteri Gram positif. Berikut yang termasuk antibiotik golongan aminoglikosida yaitu gentamisin, kanamisin, streptomisin, neomisin, apramisin, destomisin A, dihidrostreptomisin, fradiomisin, higromisin B, amikasin, kanamisin sulfat, framisetin dan tobramisin.

c. Tetrasiklin

Berikut yang termasuk antibiotik golongan tetrasiklin yaitu klortetrasiklin, oksitetrasiklin HCl, minosiklin HCl, doksisisiklin dan tigesiklin.

d. Kloramfenikol

Berikut yang termasuk antibiotik golongan kloramfenikol yaitu kloramfenikol dan tiamfenikol.

e. Makrolida

Berikut yang termasuk antibiotik golongan makrolida yaitu eritromisin, kitasamisin, mirosamisin, spiramisin, tilosin, roksitromisin dan azitromisin.

f. Peptida

Berikut yang termasuk antibiotik golongan peptide yaitu avoparsin, basitrasin, kolistin, tiopeptin dan virginamisin.

g. Polieteer

Berikut yang termasuk antibiotik golongan polieteer yaitu flavofosfolipol, monensin, salinomisin, avilamisin dan lasalosisid.

h. Golongan Lain

Berikut yang termasuk antibiotik golongan lain yaitu klindamisin, metronidazole, kolistin, tinidazole, fosfomisin, vankomisin dan linezolid (Maksum, 2015).

b. Sifat Aktivitas

Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba, penyebab infeksi pada manusia, ditentukan harus memiliki sifat toksisitas selektif yang tinggi. Berdasarkan sifat toksisitas selektif ini, maka aktivitas antibiotik di bagi menjadi dua yaitu aktivitas bakteriostatik dan bakterisid (FKUI, 2005).

a. Bakteriostatik

Antibiotik ini mempunyai aktivitas untuk menghambat pertumbuhan mikroba. Antibiotik tertentu mempunyai aktivitas yang dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadar antimikrobanya ditingkatkan melebihi Kadar Hambat Minimal (KHM). KHM adalah kadar minimal antibiotic yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba.

b. Bakterisidal

Antibiotik ini mempunyai aktivitas untuk membunuh bakteri. Kadar minimal antibiotik diperlukan untuk membunuh mikroba disebut dengan KBM (Kadar Bakterisidal Minimum).

c. Spektrum

Berdasarkan spektrumnya antibiotik dibagi menjadi tiga yaitu spektrum sempit, spektrum yang diperluas dan spektrum luas.

a. Spektrum Sempit

Antibiotik golongan ini hanya aktif terhadap jenis bakteri Gram positif atau bakteri Gram negative saja, misalnya benzil penisilin dan streptomisin.

b. Spektrum yang Diperluas

Antibiotik golongan ini aktif melawan bakteri Gram positif dan beberapa bakteri Gram negative. Contoh ampisilin adalah antibiotik spektrum yang diperluas karena dapat melawan bakteri Gram positif dan sebagian bakteri Gram negatif.

c. Spektrum Luas

Contoh antibiotik golongan ini yaitu tetrasiklin dan kloramfenikol. Suatu antibiotik dikatakan berpektrum luas, namun efektivitas kliniknya belum tentu seluas spektrumnya karena efektivitas yang maksimal diperoleh dengan menggunakan obat yang tepat untuk infeksi yang sedang dihadapi, terlepas dari efeknya terhadap mikroba lain (Maksum, 2015).

d. Mekanisme Kerja

Antibiotik bisa diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu:

- a. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta-laktamase), basitrasin, dan vankomisin.
- b. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein, misalnya aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.
- c. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat,

misalnya trimetoprim dan sulfonamid.

- d. Mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon, nitrofurantoin.

Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri

Antibiotik Beta-Laktam

Antibiotik beta-laktam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-laktam, yaitu penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor beta-laktamase. Obat-obat antibiotik beta-laktam umumnya bersifat bakterisid, dan sebagian besar efektif terhadap organisme Gram-positif dan negatif. Antibiotik beta-laktam mengganggu sintesis dinding sel bakteri, dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri.

- 1) Penisilin
- 2) Sefalosporin
- 3) Monobaktam (beta-laktam monosiklik)

Contoh obat yaitu aztreonam, aktivitasnya resisten terhadap beta-laktamase yang dibawa oleh bakteri Gram-negatif. Aktif terutama terhadap bakteri Gram-negatif. Aktivitasnya sangat baik terhadap Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* dan gonokokus.

- 4) Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar beta-laktam lainnya. Yang termasuk karbapenem adalah imipenem, meropenem dan doripenem. Spektrum aktivitasnya yaitu menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram-negatif, dan anaerob. Ketiganya sangat tahan terhadap beta-laktamase. Efek samping yang paling sering adalah mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi yang diberi pada pasien dengan lesi SSP atau dengan insufisiensi ginjal. Meropenem dan doripenem

mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang.

5) Inhibitor beta-laktamase

Inhibitor beta-laktamase melindungi antibiotik beta- laktam dengan cara menginaktivasi beta-laktamase. Yang termasuk ke dalam golongan ini adalah asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam.

Asam klavulanat merupakan *suicide inhibitor* yang mengikat beta-laktamase dari bakteri Gram-positif dan Gram-negatif secara ireversibel. Obat ini dikombinasi dengan amoksisilin untuk pemberian oral dan dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral.

Sulbaktam dikombinasi dengan ampicilin untuk penggunaan parenteral, dan kombinasi ini aktif terhadap kokus Gram-positif, termasuk *S. aureus* penghasil beta-laktamase, aerob Gram-negatif (tapi tidak terhadap *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob. Sulbaktam kurang poten dibanding klavulanat sebagaiinhibitor beta-laktamase.

Tazobaktam dikombinasi dengan piperasilin untuk penggunaan parenteral. Waktu paruhnya memanjang dengan kombinasi ini, dan ekskresinya melalui ginjal.

1) Basitrasin

Basitrasin adalah kelompok yang terdiri dari antibiotik polipeptida, yang utama adalah basitrasin. Berbagai kokus dan basil Gram-positif, *Neisseria*, *H. influenzae*, dan *Treponema pallidum* sensitif terhadap obat ini. Basitrasin tersedia dalam bentuk salep mata dan kulit, serta bedak untuk topikal. Basitrasin jarang menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, sering dikombinasi dengan neomisin dan/atau polimiksin.

Basitrasin bersifat nefrotoksik bila memasuki sirkulasi sistemik.

2) Vankomisin

Vankomisin merupakan antibiotik lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif. Vankomisin hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Semua basil Gram-negatif dan mikobakteria resisten terhadap vankomisin. Vankomisin diberikan secara intravena, dengan waktu paruh sekitar 6 jam. Efek sampingnya adalah reaksi hipersensitivitas, demam, *flushing* dan hipotensi (pada infus cepat), serta gangguan pendengaran dan nefrotoksisitas pada dosis tinggi.

Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein

Obat antibiotik yang termasuk golongan ini adalah aminoglikosid, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.

a. Aminoglikosid

Spektrum aktivitas dari obat golongan ini adalah menghambat bakteri aerob Gram-negatif. Obat ini mempunyai indeks terapi sempit, dengan toksisitas serius pada ginjal dan pendengaran, khususnya pada pasien anak dan usia lanjut. Efek sampingnya adalah oksisitas ginjal, ototoksitas (auditorik maupun vestibular), blokade neuromuskular (lebih jarang).

b. Tetrasiklin

Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan ini adalah tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin. Antibiotik golongan ini mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri Gram-positif, Gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme lain seperti Rickettsia, Mikoplasma, Klamidia, dan beberapa spesiesmikobakteria.

c. Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik berspektrum luas, menghambat bakteri Gram-positif dan negatif aerob dan anaerob, Klamidia, Rickettsia, dan Mikoplasma. Kloramfenikol mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S. Efek samping: supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan timbulnya ruam.

d. Makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin)

Makrolida aktif terhadap bakteri Gram-positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil Gram-positif. Sebagian besar Gram-negatif aerob resisten terhadap makrolida, namun azitromisin dapat menghambat Salmonela. Azitromisin dan klaritromisin dapat menghambat *H. influenzae*, tapi azitromisin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif terhadap *H. pylori*. Makrolida mempengaruhi sintesis protein bakteri dengan cara berikatan dengan subunit 50s ribosom bakteri, sehingga menghambat translokasiptida.

- 1) Eritromisin dalam bentuk basa bebas dapat diinaktivasi oleh asam, sehingga pada pemberian oral, obat ini dibuat dalam sediaan salut enterik. Eritromisin dalam bentuk estolat tidak boleh diberikan pada dewasa karena akan menimbulkan *liver injury*.
- 2) Azitromisin lebih stabil terhadap asam jika dibanding eritromisin. Sekitar 37% dosis diabsorpsi, dan semakin menurun dengan adanya makanan. Obat ini dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada hati.
- 3) Klaritromisin. Absorpsi per oral 55% dan meningkat jika diberikan bersama makanan. Obat ini terdistribusi luas sampai ke paru, hati, sel fagosit, dan

jaringan lunak. Metabolit klaritromisin mempunyai aktivitas antibakteri lebih besar daripada obat induk. Sekitar 30% obat diekskresi melalui urin, dan sisanya melalui feses.

4) Roksitromisin

Roksitromisin mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dan aktivitas yang lebih tinggi melawan *Haemophilus influenzae*. Obat ini diberikan dua kali sehari. Roksitromisin adalah antibiotik makrolida semisintetik. Obat ini memiliki komposisi, struktur kimia dan mekanisme kerja yang sangat mirip dengan eritromisin, azitromisin atau klaritromisin. Roksitromisin mempunyai spektrum antibiotik yang mirip eritromisin, namun lebih efektif melawan bakteri gram negatif tertentu seperti *Legionella pneumophila*. Antibiotik ini dapat digunakan untuk mengobati infeksi saluran nafas, saluran urin dan jaringan lunak. Roksitromisin hanya dimetabolisme sebagian, lebih dari separuh senyawa induk diekskresi dalam bentuk utuh. Tiga metabolit telah diidentifikasi di urin dan feses: metabolit utama adalah deskkladinosa roksitromisin, dengan N-mono dan N-di-demetil roksitromisin sebagai metabolit minor. Roksitromisin dan ketiga metabolitnya terdapat di urin dan feses dalam persentase yang hampir sama. Efek samping yang paling sering terjadi adalah efek pada saluran cerna: diare, mual, nyeri abdomen dan muntah. Efek samping yang lebih jarang termasuk sakit kepala, ruam, nilai fungsi hati yang tidak normal dan gangguan pada indrapenciuman dan pengecap.

e. Klindamisin

Klindamisin menghambat sebagian besar kokus Gram-positif dan sebagian besar bakteri anaerob, tetapi tidak bisa menghambat bakteri Gram-negatif aerob seperti

Haemophilus, *Mycoplasma* dan *Chlamydia*. Efek sampingnya adalah diare dan enterokolitis pseudomembranosa.

f. Mupirosin

Mupirosin merupakan obat topikal yang menghambat bakteri Gram-positif dan beberapa Gram-negatif. Tersedia dalam bentuk krim atau salep 2% untuk penggunaan di kulit (lesi kulit traumatik, impetigo yang terinfeksi sekunder oleh *S. aureus* atau *S. pyogenes*) dan salep 2% untuk intranasal. Efek sampingnya iritasi kulit dan mukosa serta sensitisasi.

g. Spektinomisin

Obat ini diberikan secara intramuskular. Dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat ini tidak efektif untuk infeksi Gonore faring. Efek sampingnya adalah nyeri lokal, urtikaria, demam, pusing, mual, dan insomnia.

Menghambat Enzim-enzim Essensial dalam Metabolisme Folat

Sulfonamid dan Trimetoprim Sulfonamid bersifat bakteriostatik. Trimetoprim dalam kombinasi dengan sulfametoksazol, mampu menghambat sebagian besar patogen saluran kemih, kecuali *P. aeruginosa* dan *Neisseria*. Kombinasi ini menghambat *S. aureus*, *Staphylococcus* koagulase negatif, *Streptococcus hemolyticus*, *H. influenzae*, *Neisseria sp*, bakteri Gram-negatif aerob (*E. coli* dan *Klebsiella sp*), Enterobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, *P. carinii*.

Mempengaruhi sintesis atau Metabolisme Asam Nukleat

a. Kuinolon

1) Asam nalidiksat

Asam nalidiksat menghambat sebagian besar Enterobacteriaceae.

2) Fluorokuinolon

Golongan fluorokuinolon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, levofloksasin, dan lain-lain.

Fluorokuinolon bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh Gonokokus, *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa*.

b. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon. Absorpsi melalui saluran cerna 94% dan tidak berubah dengan adanya makanan. Nitrofurantoin bisa menghambat Gram-positif dan negatif, termasuk *E. coli*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp*, *Enterococcus sp*, *Neisseria sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, dan *Proteus sp* (Kemenkes RI, 2013).

BAGIAN 11

GOLONGAN OBAT ANTIVIRUS

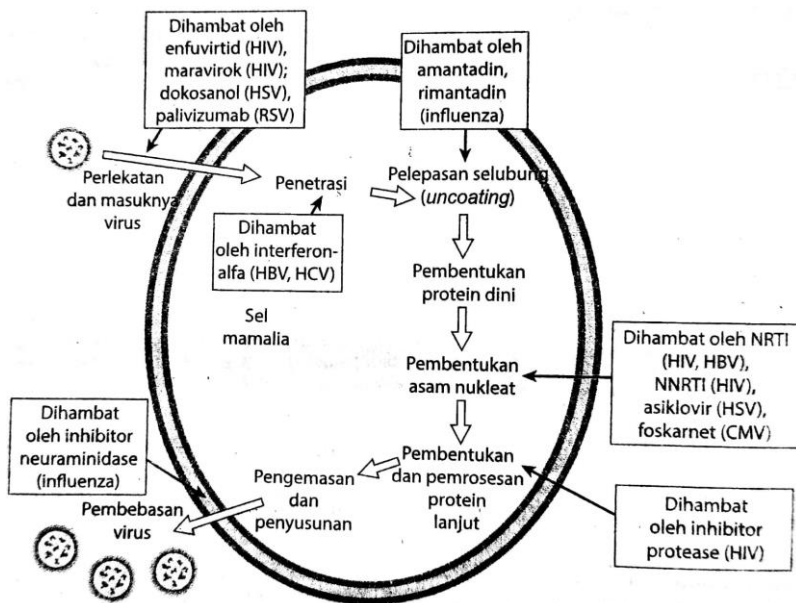
A. PENDAHULUAN OBAT ANTIVIRUS

Obat antivirus adalah kelas obat yang digunakan khusus untuk mengobati infeksi virus seperti influenza, infeksi virus herpes, virus hepatitis, dan human immunodeficiency virus (HIV) (Kausar et al., 2021). Siklus replikasi virus, yang dianggap sangat mirip dengan metabolisme manusia normal, mengarah pada setiap upaya untuk menekan reproduksi virus dengan merusak sel yang terinfeksi. Seiring kemajuan ilmu pengetahuan dan pemahaman yang lebih dalam tentang tahapan spesifik replikasi virus sebagai target kemoterapi antivirus, semakin jelas bahwa kemoterapi infeksi virus dapat dicapai dan replikasi virus ditekan dengan dampak minimal pada sel Herpes (Gunawan et al., 2016).

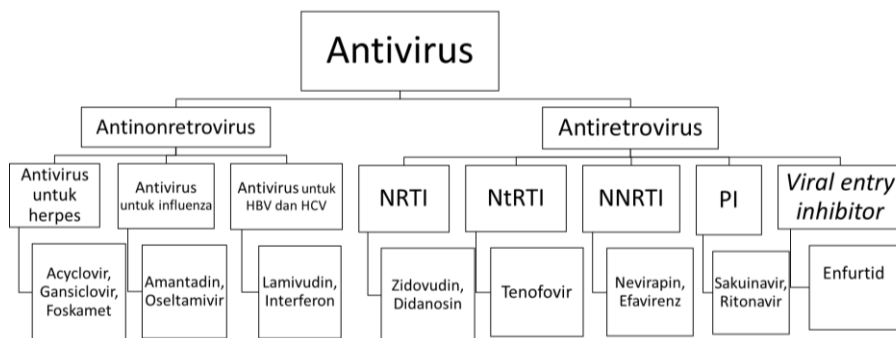
B. PENGOLONGAN OBAT ANTIVIRUS

Klasifikasi pembahasan obat antivirus adalah sebagai berikut :

1. Antinonretrovirus
 - a. Antivirus untuk herpes
 - b. Antivirus untuk influenza
 - c. Antivirus untuk HBV dan HCV
2. Antiretrovirus (Antivirus untuk HIV)
 - a. *Nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI)
 - b. *Nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NtRTI)
 - c. *Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI)
 - d. *Protease inhibitor* (PI)
 - e. *Viral entry inhibitor*



Gambar 11.1. Tempat Kerja Utama Obat pada Replikasi Virus (Katzung et al., 2014)



Gambar 11.2. Penggolongan Obat Antivirus

Keterangan :

NRTI : Nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NtRTI : Nucleotide reverse transcriptase inhibitor

NNRTI : Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor

PI : Protease inhibitor

C. OBAT ANTINONRETROVIRUS

1. Antivirus Untuk Herpes

a. Asiklovir

Asiklovir yaitu prodrug yang baru menunjukkan efek antivirus setelah dimetabolisme menjadi asiklovir trifosfat. Langkah penting dalam proses itu adalah pembentukan asiklovir monofosfat yang dikatalisis timidin kinase dalam sel inang yang terinfeksi virus herpes atau varicella atau fosfotransferase yang diproduksi oleh sitomegalovirus. Selanjutnya, enzim seluler menambahkan gugus fosfat untuk membentuk asiklovir difosfat dan asiklovir trifosfat. Acyclovir triphosphate menghambat sintesis DNA virus dengan bersaing dengan 2'-deoxyguanosine triphosphate untuk substrat DNA polimerase virus. Ketika asiklovir (dan bukan 2'-deosiguanosine) memasuki fase replikasi DNA virus, sintesis berhenti. Penggabungan asiklovir monofosfat ke dalam DNA virus bersifat ireversibel karena tidak dapat diperbaiki oleh enzim.

Resistensi terhadap asiklovir disebabkan oleh mutasi pada gen timidin kinase virus atau pada gen DNA polimerase. Infeksi HSV-1 dan HSV-2 lokal maupun sistemik (termasuk keratitis herpes, herpetik ensefalitis, herpes genitalia, herpes neonatal dan herpes labialis) dan infeksi VZV (varicella dan herpes zoster) (Irianti et al., 2020). Karena sensitivitas asiklovir terhadap VZV lebih rendah daripada HSV, dosis yang diperlukan untuk mengobati kasus varicella dan zoster jauh lebih tinggi daripada infeksi HSV.

Dosis acyclovir untuk herpes genital yaitu 200 mg tablet 5 kali sehari, untuk herpes zoster 400 mg 4 kali sehari (Cernik et al., 2008). Untuk penggunaan topikal untuk mengobati keratitis herpetik dalam bentuk krim *ophthalmic* 30 % dan rim 5 % untuk herpes labialis. Dalam pengobatan herpes ensefalitis, HSV berat lainnya dan infeksi VZV digunakan asiklovir intravena 30 mg/kg BB perhari. Asiklovir pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik.

b. Valasiklovir

Valasiklovir adalah ester L-valil asiklovir dan hanya tersedia dalam bentuk sediaan oral. Setelah tertelan, vasiclovir dengan cepat diubah menjadi asiklovir oleh enzim hidrolase valasiklovir di saluran pencernaan dan hati. Mekanisme kerja dan resistensi sama dengan asiklovir.

Valasiklovir telah terbukti efektif dalam mengobati infeksi yang disebabkan oleh virus herpes simpleks dan virus varicella zoster dan mencegah penyakit yang disebabkan oleh cytomegalovirus. Dosis herpes genital per oral 500 mg tablet 2 kali sehari selama 10 hari dan herpes zoster 500 mg tablet 3 kali sehari 2 selama 7 hari.

c. Gansiklovir

Waktu paruh eliminasi gansiklovir trifosfat 12 jam, sedangkan asiklovir hanya 1-2 jam. Indikasi gansiklovir yaitu untuk CMV retinitis pada pasien immunocompromised (misalnya : AIDS), baik untuk terapi dan pencegahan. Induksi dilakukan secara intravena dengan dosis 10 mg/kg per hari (2 x 5 mg/kg, setiap 12 jam) selama 14-21 hari, dilanjutkan dengan terapi pemeliharaan per oral dengan dosis 3000 mg per hari (3 kali sehari, 4 kapsul 250 mg). Intravitreal 4,5 mg gansiklovir untuk terapi lokal CMV retinitis.

Mielosupresi dapat terjadi selama pengobatan dengan gansiklovir. Neutropenia terjadi pada 15-40% pasien dan trombositopenia pada 5-20%. Zidovudine dan sitostatik lainnya dapat meningkatkan risiko myelotoxicity gansiklovir. Obat nefrotoksik dapat mempengaruhi ekskresi gansiklovir. Probenesid dan asiklovir dapat menurunkan klirens ginjal gansiklovir.

d. Pensiklovir

Mekanisme kerja pensiklovir sama dengan asiklovir. Indikasi pensuklovir digunakan untuk infeksi herpes simpleks mokokutan,

khususnya herpes labialis rekuren (cold sores). Dosis diberikan secara topikal dalam bentuk 1% krim.

2. Antivirus Untuk Influenza

a. Amantadin dan Rimantadin

Amantadin dan rimantadin memiliki mekanisme kerja yang sama. Indikasi dari obat ini yaitu untuk pencegahan dan terapi awal infeksi virus influenza A. Amantadine dan rimantadine tersedia dalam bentuk tablet dan sirup untuk penggunaan oral.

Amantadine diberikan dengan dosis 200 mg per hari (2 x 100 mg kapsul). Rimantadine diberikan dalam dosis 300 mg per hari (150 mg tablet dua kali sehari). Dosis amantadine harus dikurangi pada pasien dengan gangguan ginjal. Efek samping amantadin dan rimantadin yaitu kegelisahan, sulit berkonsentrasi, insomnia dan hilang nafsu makan.

b. Inhibitor Neuraminidase (Oseltamivir, Zanamivir)

Obat ini digunakan untuk terapi dan pencegahan infeksi virus influenza A dan B. Zanamivir diberikan secara inhalasi dengan dosis 20 mg per hari (2 x 5 mg setiap 12 jam) selama 5 hari. Oseltamivir diberikan secara oral dengan dosis 150 mg per hari (2 x 75 mg kapsul per 12 jam) selama 15 hari.

Zanamivir mempunyai efek samping seperti gejala saluran nafas, gejala saluran cerna, menimbulkan batuk, bronkospasme dan penurunan fungsi paru reversibel pada beberapa pasien. Efek samping oseltamivir yaitu mual, muntah, nyeri abdomen, sakit kepala.

c. Ribavirin

Spektrum aktivitas ribavirin yaitu untuk virus DNA dan RNA, khususnya orthomyxovirus (influenza A dan B), para myxovirus

(cacar air, respiratory syncytialvirus (RSV) dan arenavirus (Lassa, Junin,dll). Ribavirin digunakan untuk terapi infeksi RSV pada bayi dengan resiko tinggi.

Ribavirin digunakan dalam kombinasi dengan interferon- α /pegylated interferon – α untuk terapi infeksi hepatitis C. Dosis ribavirin 800-1200 mg per hari secara per oral untuk terapi infeksi HCV dalam bentuk aerosol (larutan 20 mg/ml). Ribavirin dikontraindikasikan pada kehamilan.

3. Antivirus untuk HBV dan HCV

Obat untuk virus hepatitis B dan C yaitu lamivudine. Indikasi lamivudine untuk infeksi HBV (*wild-type* dan *precore variants*). Dosis dewasa lamivudin 100 mg per hari secara per oral, dosis anak 1 mg/kg bila perlu ditingkatkan sampai 100 mg/hari. Lama terapi yang dianjurkan adalah 1 tahun pada pasien HBeAg (-) dan lebih dari 1 tahun pada pasien yang HBe (+). Efek samping lamivudine yaitu mual, muntah, sakit kepala, peningkatan kadar ALT dan AST yang terjadi pada 30-40% pasien.

D. OBAT ANTIRETROVIRUS

1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)

a. Zidovudin

Target zidovudin adalah enzim reverse transcriptase (RT) HIV. Zidovudin bekerja dengan cara menghambat enzim reverse transcriptase virus, setelah gugus asidotimidin (AZT) pada zidovudin mengalami fosforilasi. Gugus AZT 5'- mono fosfat akan bergabung pada ujung 3' rantai DNA virus dan menghambat reaksi reverse transcriptase.

Indikasi obat ini untuk nfeksi HIV, dalam kombinasi dengan anti HIV lainnya (seperti lamivudin dan abakafir). Zidovudin tersedia dalam bentuk kapsul 100 mg, tablet 300 mg dan sirup 5 mg/5ml

dan peroral 600 mg/hari. Efek samping zidovudin yaitu Anemia, neutropenia, sakit kepala, mual.

b. Didanosin

Obat ini bekerja pada HIV *reverse transcriptase* dengan cara menghentikan pembentukan rantai DNA virus. Indikasi didanosin yaitu infeksi HIV, terutama infeksi HIV tingkat lanjut, dalam kombinasi anti HIV lainnya. Didanosin tersedia dalam bentuk tablet & kapsul salut enteric peroral 400 mg/hari dalam dosis tunggal atau terbagi (Margolis et al., 2014). Efek samping didanosin antara lain diare, pancreatitis, neuripati perifer.

2. *Nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI)*

Tenofovir Disoproksil termasuk golongan *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*. Spektrum aktivitas tenofovir yaitu HIV (tipe 1 dan 2), retrovirus lainnya dan HBV. Obat ini digunakan untuk infeksi HIV dalam kombinasi dengan evafirens. Tenofovir tidak boleh dikombinasi dengan lamifudin dan abakafir. Dosis tenofovir sehari 300 mg tablet per oral. Tenofovir mempunyai efek samping antara lain mual, muntah, flatulens dan diare.

3. *Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)*

Sekelompok obat yang menghambat aktivitas enzim reverse transcriptase dengan mengikat situs aktif enzim dan menginduksi perubahan konformasi di situs aktif tersebut. Semua NNRTI dimetabolisme oleh sitokrom P450 dan karenanya rentan terhadap interaksi obat-obat.

a. Nevirapin

Spektrum aktivitas nevirapin yaitu HIV (tipe 1). Nevirapin digunakan dalam kombinasi dengan anti-HIV lainnya terutama NRTI. Dosis nevirapin 200 mg/hari selama 14 hari pertama (satu tablet 200 mg per hari), kemudian 400 mg/hari (tablet 2x200 mg) secara per oral. Efek samping nevirapin antara lain

ruam, demam, fatigue, sakit kepala, somnolens dan peningkatan enzim hati.

b. Delavirdin

Mekanisme kerja, spektrum aktivitas dan indikasi sama dengan devirapin. Dosis delavirdin yaitu 1200 mg/hari (2 tablet 200 mg setiap 8 jam) dan tersedia dalam sediaan tablet 100 mg. Efek samping delavirdin antara lain ruam dan peningkatan tes fungsi hati.

4. *Protease inhibitor* (PI)

Semua PI bekerja dengan mengikat secara reversibel ke situs aktif HIV-protease. HIV-protease sangat penting untuk infektivitas virus dan pelepasan poliprotein virus. Hal ini mencegah polipeptida prekursor virus dilepaskan oleh enzim protease sehingga virus dapat dicegah dari pematangan sehingga sel menghasilkan partikel virus yang belum matang dan tidak virulen.

a. Sakuinavir

Spektrum aktivitas sakuinavir yaitu HIV (tipe 1 dan 2). Sakuinavir dapat digunakan dalam kombinasi dengan anti HIV lain (NRTI dan beberapa PI seperti ritonavir). Dosis sakuinavir 3600 mg/hari (6 kapsul 200mg soft kapsul 3xsehari) atau 1800mg/hari (3 hard gel capsule 3xsehari) per oral. Obat ini diberikan bersama dengan makanan atau sampai dengan 2 jam setelah makan lengkap. Sakuinavir mempunyai efek samping seperti diare, mual, nyeri abdomen.

b. Ritonavir

Ritonavir dapat kombinasi dengan anti HIV lainnya (NRTI dan PI seperti sakuinavir). Ritonavir digunakan secara per oral 1200 mg/hari (6 kapsul 100mg, 2xsehari bersama dengan makanan). Efek samping ritonavir yaitu mual, muntah dan diare.

5. *Viral entry inhibitor*

Enfurtid merupakan obat yang termasuk dalam golongan viral entry inhibitor. Mekanisme kerja dari enfurtid yaitu menghambat masuknya HIV-1 ke dalam sel dengan cara menghambat fusi virus ke membrane sel. Enfurtid dapat digunakan pada terapi infeksi HIV-1 dalam kombinasi dengan antiHIV lainnya. Dosis enfurtid yaitu 90 mg (1ml) 2 kali sehari diinjeksikan secara subkutan di lengan atas bagian paha anterior atau abdomen. Efek samping enfurtid antara lain adanya reaksi lokal seperti nyeri, eritema, pruritus, iritasi dan nodul atau kista.

BAGIAN 12

GOLONGAN OBAT ANTHELMINTIK

A. PENDAHULUAN

1. Defenisi Anthelmintik

Antelmintika, atau obat cacing (dari bahasa Yunani anti yang berarti lawan, dan helminthes yang berarti cacing), adalah jenis obat yang digunakan untuk memusnahkan cacing dalam tubuh manusia dan hewan. Definisi ini mencakup berbagai zat yang bekerja secara lokal untuk menghalau cacing dari saluran pencernaan, serta obat sistemik yang menghancurkan cacing dan larvanya yang menyerang organ dan jaringan tubuh (Tjaj dan Rahardja, 2002)

Banyak antelmintik dalam dosis terapeutik hanya bersifat melumpuhkan cacing, bukan mematikannya secara langsung. Hal ini dilakukan untuk mencegah agar parasit tidak menjadi aktif lagi. Selain itu, penting untuk segera mengeluarkan sisa-sisa cacing mati agar tidak menimbulkan reaksi alergi (Tjaj dan Rahardja, 2002)

Anthelmintik bekerja dengan berbagai mekanisme untuk melawan cacing parasit. Mekanisme kerja obat ini dapat meliputi penghambatan sintesis protein, gangguan metabolisme, perusakan struktur tubuh cacing, atau penggangguan sistem saraf cacing. (Holden-Dye L, Walker RJ, 2014)

2. Tujuan Pengobatan Anthelmintik

Penggunaan anthelmintik bertujuan untuk mengobati infeksi cacing pada manusia dan hewan. Beberapa tujuan utama penggunaan anthelmintik adalah:

a. Mengurangi jumlah parasit cacing

Tujuan utama penggunaan antihelmintik adalah untuk mengurangi jumlah parasit cacing dalam tubuh manusia atau

hewan yang terinfeksi. Dengan mengurangi jumlah parasit, efek negatif yang disebabkan oleh infeksi cacing dapat dikurangi atau dihilangkan. (Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al, 2006)

- b. Pengurangan gejala dan kerusakan akibat infeksi cacing
Infeksi cacing sering kali menyebabkan gejala yang tidak nyaman dan dapat menyebabkan kerusakan pada organ atau jaringan tubuh. Anthelmintik membantu mengurangi gejala-gejala tersebut dan mencegah kerusakan lebih lanjut. (Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al, 2006)
- c. Mencegah penyebaran infeksi
Penggunaan antihelmintik juga bertujuan untuk mencegah penyebaran infeksi cacing dari individu yang terinfeksi ke individu lain. Dengan mengobati individu yang terinfeksi secara efektif, risiko penularan infeksi ke populasi lain dapat dikurangi. (WHO, 2006)
- d. Meningkatkan kesehatan dan kualitas hidup
Pengobatan infeksi cacing dengan antihelmintik bertujuan untuk meningkatkan kesehatan dan kualitas hidup individu yang terinfeksi. Dengan menghilangkan atau mengurangi beban parasit, gejala yang tidak nyaman dan dampak kesehatan jangka panjang yang terkait dengan infeksi cacing dapat dikurangi. (Hotez PJ, Bundy DAP, Beegle K, et al, 2006).

3. Klasifikasi Cacing Pada Manusia

Cacing yang menginfeksi manusia dapat diklasifikasikan dalam dua kelompok yaitu Filum Nematoda dan Filum Platyhelminthes. Berikut adalah penjelasan singkat tentang klasifikasi cacing dalam kedua filum tersebut

a. Filum Nematoda (Cacing Gilig/Tambang)

Filum Nematoda, juga dikenal sebagai filum cacing gilig atau adalah kelompok cacing dalam kerajaan hewan yang mencakup sejumlah besar spesies. Nematoda ditemukan di berbagai habitat di seluruh

dunia, termasuk tanah, air tawar, air laut, dan sebagai parasit pada manusia, hewan, dan tumbuhan. (Blaxter ML, De Ley P, Garey JR, et al., 1998)

Nematoda memiliki ciri-ciri morfologi yang khas. Tubuh mereka terdiri dari segmen yang berulang-ulang, dengan bentuk yang panjang dan silindris serta ujung yang meruncing. Ukuran nematoda bervariasi, mulai dari mikroskopis hingga beberapa meter panjangnya. Mereka memiliki tubuh yang transparan atau berwarna putih, dan tidak memiliki segmen tubuh yang jelas seperti pada cacing gelang atau cacing pita. (Guiliano DB, Blaxter ML, 2006)

Nematoda memiliki saluran pencernaan yang lengkap, dengan mulut di ujung anterior dan anus di ujung posterior. Beberapa spesies nematoda dapat memiliki struktur tambahan seperti alat penghisap atau gaya hidup yang khusus, tergantung pada jenisnya. Mereka memiliki sistem saraf yang terdiri dari simpul saraf yang terhubung dengan jaringan saraf di seluruh tubuh. (Hallem EA, Dillman AR, Hong AV, Zhang Y, Yano JM, DeMarco SF, et al, 2011)

Nematoda memiliki siklus hidup yang beragam, termasuk siklus hidup yang bebas dan siklus hidup parasit. Beberapa nematoda hidup sebagai parasit dalam tubuh manusia, hewan, atau tumbuhan, dan dapat menyebabkan berbagai penyakit. Contoh infeksi nematoda pada manusia meliputi infeksi cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*), cacing tambang (*Ancylostoma duodenale* dan *Necator americanus*), serta cacing kremi (*Enterobius vermicularis*). (Crompton DW, Nesheim MC, 2002).

b. Filum Platyhelminthes (Cacing Pipih)

Platyhelminthes juga dikenal sebagai filum cacing pipih, adalah kelompok cacing yang memiliki tubuh pipih dan tidak memiliki rongga tubuh sejati. Mereka mencakup berbagai spesies, termasuk

cacing pita, cacing planaria, dan cacing hati. (Egger B, Lapraz F, Tomiczek B, Müller S, Dessimoz C, Girstmair J, et al, 2015)

Platyhelminthes memiliki bentuk tubuh yang datar dan simetri bilateral. Mereka tidak memiliki rongga tubuh sejati, sistem peredaran darah tertutup, atau sistem pernapasan yang kompleks. Sebaliknya, mereka melakukan pertukaran gas dan distribusi nutrisi melalui difusi langsung melalui permukaan tubuh mereka. (Baguña J, 2012)

Platyhelminthes memiliki beragam mode reproduksi, termasuk reproduksi seksual dan aseksual. Beberapa spesies dapat meregenerasi tubuh mereka secara lengkap dari fragmen tubuh yang dipotong. Beberapa contoh reproduksi aseksual pada Platyhelminthes termasuk pembentukan tunas, pembelahan biner, dan pembentukan strobila pada cacing pita. (Tyler S., 2001)

Dalam filum ini, terdapat kelompok cacing pita (*Cestoda*), yang hidup sebagai parasit di dalam tubuh inangnya, seperti manusia dan hewan vertebrata . Beberapa contoh cacing pipih lainnya dalam filum Platyhelminthes termasuk cacing hati (*Fasciola hepatica*) dan cacing planaria (*Dugesia spp.*). Cacing hati adalah parasit pada hati mamalia, sedangkan cacing planaria adalah contoh cacing pipih yang ditemukan di air tawar. (Spithill TW, Smooker PM, Copeman DB,1999)

B. MEKANISME KERJA

Mekanisme kerja obat anthelmintik dapat beragam tergantung pada jenis cacing yang ditargetkan dan zat aktif yang digunakan. Berikut adalah penjelasan lengkap tentang mekanisme kerja obat anthelmintik dan contoh obat atau zat aktif yang terkait.

- a. Paralisis dan kelumpuhan otot
Beberapa obat anthelmintik bekerja dengan cara mengganggu sistem saraf atau otot cacing, sehingga menyebabkan paralisis atau kelumpuhan. Contoh obat yang bekerja melalui mekanisme ini adalah Levamisole dan Pyrantel Pamaot yang mempengaruhi fungsi neuromuscular pada cacing. (Kaminsky R, Ducray P, Jung M, et al,2008)
- b. Gangguan metabolisme
Beberapa obat anthelmintik bekerja dengan mengganggu proses metabolisme cacing, seperti sintesis DNA, sintesis protein, atau pernapasan aerobik. Contoh obat yang bekerja melalui mekanisme ini adalah Albendazole mebendazole, dan thiabendazole., yang menghambat polimerisasi tubulin dan proses mitosis pada cacing. (Horton J. ,2000)
- c. Blokade saraf atau reseptor
Beberapa obat anthelmintik bekerja dengan menghambat transmisi impuls saraf atau mengikat ke reseptor saraf pada cacing. Contoh obat yang bekerja melalui mekanisme ini adalah Ivermectin yang berinteraksi dengan saluran klorida pengaturan saraf dan menyebabkan hiperpolarisasi pada cacing. (Crump A, Ōmura S.,2011)
- d. Penghambatan pengikatan nutrisi
Beberapa obat anthelmintik bekerja dengan menghambat kemampuan cacing untuk mengikat dan menyerap nutrisi yang diperlukan. Contoh obat yang bekerja melalui mekanisme ini adalah Praziquantel, yang mengganggu pemindahan kalsium pada cacing pita dan menghambat fungsi ototnya. (Keiser J, Utzinger J.2012)
- e. Kerusakan struktural
Beberapa obat anthelmintik bekerja dengan merusak struktur tubuh cacing, seperti membran sel atau organ internal. Contoh obat yang bekerja melalui mekanisme ini adalah Niclosamide,

yang menghambat fosforilasi oksidatif dalam mitokondria dan menyebabkan gangguan fungsi seluler pada cacing. (Andrews P. 2001)

C. KLASIFIKASI DAN CONTOH ANTHELMINTIK

1. Anthelmintik untuk Infeksi Cacing Nematoda

Infeksi cacing nematoda adalah jenis infeksi yang disebabkan oleh cacing filum Nematoda terutama infeksi cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*), cacing tambang (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), cacing filaria (*Wuchereria bancrofti*) dan cacing kremi (*Enterobius spp.*) Untuk mengobati infeksi nematoda, terdapat beberapa obat anthelmintik yang efektif. Berikut ini adalah penjelasan lengkap tentang obat anthelmintik untuk infeksi nematoda

a. Mebendazole

Mebendazole merupakan obat anthelmintik yang digunakan untuk mengobati infeksi nematoda. Obat ini bekerja dengan mengganggu absorpsi glukosa dalam tubuh cacing, sehingga menyebabkan kelaparan dan akhirnya kematian cacing. Mebendazole efektif untuk mengobati infeksi nematoda seperti *Ascaris lumbricoides* (cacing gelang), *Enterobius vermicularis* (cacing kremi), dan *Trichuris trichiura* (cacing cambuk). (WHO, 2017) (Horton J, 2000). Dosis mebendazole dapat bervariasi tergantung pada jenis infeksi dan usia pasien. Umumnya, dosis yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 100 mg, sekali sehari selama 3 hari. Namun, dosis yang tepat harus ditentukan oleh dokter sesuai dengan kondisi spesifik pasien. (WHO, 2019)

b. Albendazole

Albendazole juga merupakan obat anthelmintik yang efektif untuk mengobati infeksi nematoda. Obat ini bekerja dengan menghambat fungsi tubulin dalam tubuh cacing, sehingga

mengganggu proses mitosis dan perkembangan cacing. Albendazole efektif untuk mengobati infeksi nematoda seperti *Strongyloides stercoralis* (cacing filaria), *Necator americanus* dan *Ancylostoma duodenale* (cacing tambang), serta infeksi cacing tambang pada tahap larva migrans visceralis. (WHO, 2021; Keiser J, Utzinger J, 2008) Dosis albendazole dapat bervariasi tergantung pada jenis infeksi, berat badan, dan kondisi pasien. Untuk infeksi cacing nematoda, dosis yang umum diberikan adalah 400 mg, sekali sehari, selama 1-3 hari. Namun, dosis yang tepat harus ditentukan oleh dokter sesuai dengan kondisi spesifik pasien. (WHO, 2019)

c. Ivermectin

Ivermectin merupakan obat anthelmintik yang digunakan untuk mengobati infeksi nematoda tertentu, terutama infeksi oleh cacing filaria. Obat ini bekerja dengan mengganggu sistem saraf cacing, menyebabkan kelumpuhan dan kematian cacing. Ivermectin efektif untuk mengobati infeksi nematoda seperti *Onchocerca volvulus* (cacing benang mata) dan *Wuchereria bancrofti* (cacing filaria). Dosis ivermectin tergantung pada jenis infeksi, berat badan pasien, dan petunjuk dokter Dosis oral umum untuk dewasa adalah 150-200 mikrogram per kilogram (mcg/kg) berat badan sebagai dosis tunggal. (Geary TG.,2005; WHO, 2021)

d. Pirantel Pamoat

Pirantel pamoat adalah obat anthelmintik yang digunakan untuk mengobati infeksi cacing nematoda pada manusia, seperti cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*) dan cacing tambang (*Ancylostoma duodenale* dan *Necator americanus*) dan cacing kremi (*Enterobius spp.*). Obat ini bekerja dengan mengganggu sistem saraf cacing, menyebabkan kelumpuhan dan pengeluaran cacing melalui tinja. Dosis pirantel pamoat akan disesuaikan berdasarkan berat badan dan jenis infeksi yang diobati. Dosis untuk infeksi cacing gelang umumnya adalah 11

mg/kg berat badan, dalam dosis tunggal dan tidak boleh lebih dari 1 g. Dosis ini dapat disesuaikan berdasarkan rekomendasi dokter dan kondisi pasien. Efek samping yang umum termasuk mual, muntah, diare, pusing, dan gangguan pencernaan ringan. (WHO, 2019).

2. Anthelmintik untuk Infeksi Cacing Plathelminthes

Infeksi cacing plathyhelminthes adalah jenis infeksi yang disebabkan oleh cacing filum Plathyhelminthes terutama infeksi cacing pipih (*Schistosoma spp.*), cacing hati (*Fasciola hepatica*), dan cacing pita (*Taenia spp.*)

a. Praziquantel

Praziquantel adalah obat anthelmintik yang digunakan untuk mengobati infeksi cacing pipih seperti *Schistosoma spp.* Dan cacing pita seperti *Taenia spp.* Praziquantel juga sangat efektif dalam mengatasi infeksi cacing pita dewasa, termasuk *Taenia solium* dan *Taenia saginata*. Obat ini bekerja dengan meningkatkan permeabilitas membran parasit terhadap kalsium, menyebabkan kontraksi otot yang berlebihan dan paralisis parasit. Dosis praziquantel tergantung pada jenis infeksi dan berat badan pasien, untuk infeksi cacing pita pada manusia untuk dewasa adalah 5-10 miligram per kilogram (mg/kg) berat badan sebagai dosis tunggal. efek samping yang umum termasuk mual, muntah, diare, dan pusing. (Keiser, J., & Utzinger, J. 2010; WHO, 2019)

b. Niclosamide

Niclosamide adalah obat anthelmintik yang bekerja dengan menghambat fosforilasi oksidatif dalam mitokondria cacing pita. Hal ini mengganggu produksi energi yang diperlukan oleh cacing untuk bertahan hidup. Niclosamide efektif dalam membunuh cacing dewasa dan larva cacing pita. Dosis oral tunggal untuk infeksi cacing pita sekitar 2 gram (g) niclosamide. (WHO, 2017; Li, R., Guo, X., & Wang, Y, 2019).

c. Mebendazole

Mebendazole adalah obat anthelmintik yang efektif untuk mengatasi infeksi cacing kremi. Obat ini bekerja dengan menghambat fungsi tubulin, sehingga mengganggu proses mitosis dan sintesis protein yang diperlukan oleh cacing. Dosis mebendazole yang umumnya diberikan adalah 100 mg sebagai dosis tunggal, dan dapat diulang setelah 2 minggu jika infeksi masih ada. (Crompton, D. W. T. (2001). Dosis untuk dewasa dan anak-anak di atas 2 tahun untuk infeksi cacing kremi Dosis oral tunggal sekitar 100 mg mebendazole. (WHO, 2017)

d. Triclabendazole

Triclabendazole adalah obat pilihan pertama dalam pengobatan infeksi cacing hati terutama yang disebabkan oleh *Fasciola hepatica* dan *Fasciola gigantica*. Triclabendazole adalah senyawa benzimidazole yang efektif dalam mengatasi infeksi cacing hati. Obat ini bekerja dengan mengganggu struktur dan fungsi sistem saraf cacing, yang mengakibatkan kematian dan pengeluaran cacing dari tubuh. Keiser, J., & Utzinger, J. (2012). Dosis untuk infeksi cacing kremi untuk dewasa dan anak adalah dosis oral tunggal sekitar 10 mg/kg berat badan. (WHO, 2019)

e. Nitazoxanide

Nitazoxanide adalah obat dengan aktivitas antiparasit yang melawan beberapa jenis parasit, termasuk *Isoospora belli*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Hymenolepis nana*, dan *Dicrocoelium dentriticum*. Obat ini bekerja dengan menghambat aktivitas enzim yang penting bagi kelangsungan hidup dan perkembangan cacing. Meskipun bukan obat pertama yang direkomendasikan, dalam beberapa kasus, nitazoxanide dapat digunakan sebagai alternatif dalam pengobatan infeksi cacing kremi. Dosis umum yang digunakan

adalah 500 mg setiap 12 jam selama 3 hari (Rossignol, J. F, 2003; Hou, J. L., & Chu, Y. Y. 2013).

D. FARMAKOKINETIKA OBAT ANTHELMINTIK

Farmakokinetik obat anthelmintik merujuk pada studi tentang absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat-obatan anthelmintik dalam tubuh. Setiap obat anthelmintik memiliki profil farmakokinetik yang unik.

Absorpsi obat anthelmintik terjadi melalui saluran pencernaan setelah pemberian oral. Kecepatan dan tingkat penyerapan dapat bervariasi tergantung pada obat dan formulasi sediaannya. Beberapa obat anthelmintik, seperti mebendazole dan albendazole, memiliki penyerapan yang terbatas karena rendahnya kelarutan dalam air. Namun, obat lain seperti ivermectin memiliki penyerapan yang baik.

Obat anthelmintik didistribusikan ke berbagai jaringan dalam tubuh untuk mencapai target infeksi. Distribusi obat anthelmintik dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti ikatan protein plasma, lipofilisitas obat, dan permeabilitas membran sel. Beberapa obat anthelmintik memiliki kemampuan penetrasi jaringan yang baik, termasuk ke dalam cairan serebrospinal dan jaringan parasit.

Metabolisme obat anthelmintik dapat terjadi di hati atau dalam organ lainnya. Beberapa obat mengalami metabolisme yang signifikan sebelum menjadi aktif secara farmakologis, sedangkan yang lain diekskresikan dalam bentuk yang tidak berubah. Enzim hati seperti sitokrom P450 dapat terlibat dalam metabolisme obat anthelmintik tertentu.

Obat anthelmintik diekskresikan dari tubuh melalui berbagai jalur, termasuk ginjal, saluran empedu, dan usus. Beberapa obat

diekskresikan dalam bentuk tidak berubah, sementara yang lain mengalami konjugasi dengan senyawa lain sebelum diekskresikan. Tingkat eliminasi obat anthelmintik dapat bervariasi tergantung pada karakteristik individu, termasuk fungsi ginjal dan hati. (Várady M, Gulyás-Fekete G.,2018; Hennessy DR, Sangster NC, 1993)

E. RESISTENSI OBAT ANTHELMINTIK

Resistensi obat anthelmintik adalah kemampuan parasit cacing untuk bertahan hidup atau berkembang biak meskipun terpapar pada dosis obat yang seharusnya efektif dalam membunuh atau menghambat pertumbuhannya. Resistensi dapat terjadi pada berbagai kelompok obat anthelmintik, termasuk benzimidazole, makrocyklis lakton, dan tetrasiklin. (Kaplan RN, 2004; Prichard, R. K., & Geary, T. G, 2019).

Resistensi obat anthelmintik dapat melibatkan berbagai mekanisme yang mempengaruhi efek obat pada parasit cacing. Mekanisme ini termasuk perubahan genetik yang mengurangi afinitas obat terhadap target molekuler, peningkatan detoksifikasi obat oleh enzim yang terlibat dalam metabolisme obat, dan peningkatan efisiensi sistem transportasi yang mengurangi jumlah obat yang mencapai target parasit. (Wolstenholme AJ, Kaplan RM, 2012; Besier RB, Kahn LP, Sargison ND, Van Wyk JA, 2016)

Terdapat beberapa faktor yang berperan dalam perkembangan resistensi obat anthelmintik, seperti penggunaan berlebihan atau tidak tepat dosis obat, penggunaan obat dengan frekuensi yang tinggi, jumlah parasit yang tinggi, dan keberadaan individu parasit yang resisten secara genetik. (Kaplan RM, Vidyashankar AN, 2012; Levecke B, etl., 2018)

BAGIAN 13

GOLONGAN OBAT ANTIMALARIA

A. PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi parasit yang penting karena memiliki penyebarannya yang cukup luas. WHO mencatat terjadi peningkatan kasus setiap tahunnya, dengan 247 juta kasus malaria diseluruh dunia pada tahun 2021. Kematian seringkali terjadi pada kasus malaria yang tidak memperoleh penanganan segera, terutama jika terjadi pada anak-anak.

Parasit masuk kedalam tubuh melalui gigitan nyamuk terutama oleh nyamuk *Anopheles* betina. Parasit tersebut masuk kedalam tubuh manusia dan akan menetap di organ hati sebelum menyerang sel darah merah. Infeksi pada manusia dapat disebabkan oleh satu atau lebih dari empat jenis Plasmodium yang menimbulkan gejala yang berbeda yaitu *P. Falciparum*, *P. Malariae*, *P. Vivax*, dan *P. Ovale*. Gejala dan tanda umum yang muncul dari penyakit malaria yaitu demam tinggi, menggigil sedang sampai berat, berkeringat, sakit kepala, mual, muntah, diare, nyeri otot, dan kelelahan yang dirasakan sekitar 10 hari sampai 4 minggu setelah pertama terinfeksi (Gunawan, 2011).

Secara klinis terdapat 4 jenis penyakit malaria yaitu malaria ovale atau tertiana ringan yang disebabkan oleh *P. Ovale* (jarang terdapat di luar Afrika), malaria tropika yang disebabkan oleh *P. Falciparum*, malaria tersiana yang disebabkan oleh *P. Vivax* dan malaria kuartana yang disebabkan oleh *P. Malariae*.

B. SIKLUS HIDUP PLASMODIUM

Parasit malaria membutuhkan dua hospes dalam siklus hidupnya, yaitu manusia dan nyamuk *Anopheles* betina. Manusia merupakan hospes antara tempat terjadinya siklus aseksual plasmodium (skizogoni), sedangkan nyamuk *Anopheles* merupakan vektor dan hospes definitif tempat terjadinya siklus seksual dan reproduksi yang dilengkapi dengan sporogoni.

1. Siklus aseksual.

Siklus ini dimulai ketika nyamuk *Anopheles* yang terinfeksi malaria menghisap darah manusia. Sporozoit yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah. Infeksi juga dapat terjadi melalui transfusi darah yang tercemar parasit. Masuknya sporozoit ini menandakan dimulainya siklus aseksual plasmodium. Sporozoit akan segera menghilang dari aliran darah dan hidup serta berkembang biak di sel parenkim hati, berkembang menjadi skizon jaringan. Bagian siklus ini disebut fase preeritrosit atau eksoeritrosit yang berlangsung selama 5-16 hari, bergantung pada jenis Plasmodium. Skizon jaringan kemudian pecah dan melepaskan ribuan merozoit ke dalam aliran darah dan menyerang eritrosit. Pada titik ini dimulailah fase eritrosit atau siklus infeksi.

Pada *P. falciparum* dan *P. malariae*, sekali skizon jaringan pecah, tidak ada bentuk parasit ini yang tersisa di hati, sebaliknya pada *P. vivax* dan *P. ovale*, masih menyisakan parasit di dalam jaringan hatinya, serta masih mempunyai kemampuan untuk menimbulkan infeksi ulang eritrosit beberapa bulan sampai beberapa tahun kemudian setelah serangan primer. Skizon *P. vivax* atau *P. ovale* yang bertahan di dalam jaringan hati ini disebut sebagai *latent tissue forms*.

Didalam eritrosit parasit memperbanyak diri membentuk trofozoit dan akhirnya skizon yang matang. Eritrosit yang mengandung

skizon ini kemudian pecah melepaskan merozoit ke sirkulasi, sebagian merozoit ini memasuki eritrosit lain dan mengulangi lagi fase skizogoni. Penghancuran eritrosit yang terjadi secara periodik inilah yang menimbulkan gejala khas malaria, yaitu demam yang diikuti menggigil.

2. Siklus Seksual

Siklus ini dimulai dengan sebagian merozoite yang tidak masuk ke eritrosit, tapi berdiferensiasi menjadi gamet jantan (mikrogamet) dan betina (makrogamet) yang akan berpindah ke nyamuk pada saat nyamuk menggigit pasien. Gametosit berdiferensiasi lebih lanjut menjadi gamet jantan dan betina dan mengalami pembuahan di dalam usus nyamuk. Zigot yang terbentuk kemudian berkembang menjadi sporozoit, yang selanjutnya berpindah ke kelenjar ludah nyamuk, dan akan menginfeksi manusia lain melalui gigitan nyamuk (Gunawan, 2011).

C. KLASIFIKASI ANTIMALARIA

Penggolongan obat antimalaria dapat dibedakan menurut cara kerja obat pada siklus hidup Plasmodium, dan berdasarkan tempat kerja obat antimalaria pada organel subseluler Plasmodium ((Muti'ah, 2012).

1. Penggolongan obat malaria berdasarkan cara kerja obat pada siklus hidup Plasmodium (Sweetman, 2009)

a. Obat anti malaria Skizontosida Darah

Obat ini bekerja terhadap merozoit di eritrosit (fase eritrosit), sehingga tidak terbentuk skizon baru dan tidak terjadi penghancuran eritrosit yang menimbulkan gejala klinik. Antimalaria jenis ini digunakan untuk pencegahan dan mengakhiri serangan klinis. Jenis obat ini juga digunakan dalam pengobatan supresi untuk menyingkirkan semua parasit dari tubuh pasien dengan memberikan skizontosid darah dalam waktu yang lebih lama dari masa hidup parasit. Contoh:

Klorokuin, Kuinin, Kuinidin, Meflokuin, Halofantrin, Sulfonamida, Tetrasiklin, Atovakuon dan Artemisinin serta turunannya.

b. Obat anti malaria Skizontosida jaringan

Obat ini digunakan pada pencegahan kausal yang bekerja pada skizon yang baru memasuki jaringan hati (fase eksoeritrositik) dan mencegah invasi Plasmodia dalam sel darah. Dengan demikian tahap infeksi eritrosit dapat dicegah dan transmisi lebih lanjut dihambat. Contoh : Primakuin, Proguanil, Pirimetamin. Proguanil efektif untuk profilaksis kausal malaria falsiparum. Primakuin adalah obat prototip yang digunakan untuk mencegah relaps, yang dicadangkan khusus untuk infeksi eritrosit berulang akibat plasmodia yang tersembunyi di jaringan hati.

Kombinasi skizontosid darah dan jaringan digunakan untuk pengobatan radikal dengan tujuan memusnahkan parasit dalam fase eritrosit dan eksoeritrosit. Jika penyembuhan radikal telah tercapai maka individu diperbolehkan menjadi donor darah. Individu yang tinggal di daerah endemik tidak cocok untuk mendapat pengobatan radikal karena kemungkinan terjadinya reinfeksi cukup tinggi. Pengobatan seperti ini ditujukan pada pasien yang kambuh setelah meninggalkan daerah endemik.

c. Obat anti malaria Gametosida

Obat ini membunuh stadium gametosit yang berada dalam eritrosit sehingga proses transmisi ke nyamuk dihambat. Contoh : Primakuin

d. Obat anti malaria Sporontosida

Obat ini tidak berpengaruh langsung pada gametosit dalam tubuh manusia tetapi mencegah sporogoni pada tubuh nyamuk yang mengisap darah pasien, sehingga rantai penularan

terputus. Mekanisme kerja ini terlihat pada primakuin dan kloroquanid.

Perbedaan mekanisme aksi obat antimalaria ini sebagai dasar pengobatan malaria secara kombinasi yang bertujuan untuk meningkatkan efikasi dan memperlambat perkembangan resistensi obat.

2. Penggolongan obat malaria berdasarkan tempat kerja obat antimalaria pada organel subseluler Plasmodium (Muti'ah, 2012)

Obat antimalaria memberikan pengaruh pada organel subseluler Plasmodium dengan mengganggu proses atau metabolisme pada organel subseluler yang berbeda. Beberapa mekanisme kerja dan target dari obat anti-malaria adalah sebagai berikut ini:

- a. Obat golongan 4-aminokuinolin (klorokuin, amodiakuin) dan kuinolin metanol (kuinin dan meflokuin)

Obat golongan ini terkonsentrasi dalam vacuola makanan yang bersifat asam. Obat golongan ini sangat esensial dalam mengganggu proses pencernaan hemoglobin oleh parasit dengan jalan mengadakan interaksi dengan β -hematin atau menghambat pembentukan hemozoin. Target baru obat golongan ini adalah menghambat enzim plasmepsin dan enzim falcipain yang berperan dalam pemecahan globin menjadi asam amino. Hemozoin dan asam amino diperlukan untuk pertumbuhan parasit sehingga jika pembentukan dihambat maka parasit akan mati.

- b. Antibiotik seperti azitromisin, doksisisiklin, dan klindamisin.

Jenis obat ini bekerja di dalam organel plastid seperti kloroplas yang disebut apikoplas. Obat ini menghambat translasi protein sehingga progeni parasit yang diberi obat mengalami kematian.

- c. Atovakuon dan senyawa lain.

Obat ini menghambat transport elektron dalam mitokondria dan melalui penghambatan oksidoreduktase sitokrom C. Dalam

mitokondria antifolat mengganggu biosintesis folat de novo dalam sitosol.

- d. Obat anti-malaria Sulfadoksin Pyrimetamin (SP) dan kombinasi baru Klorproguanil-Dapson (Lapdap). Golongan obat ini merupakan inhibitor kompetitif yang berperan dalam jalur folat.
- e. Generasi obat dari Artemisin menghasilkan radikal bebas yang berfungsi untuk mengalkilasi membran parasit.

D. KLOROKUIN DAN TURUNANNYA

Klorokuin sejak lama menjadi pilihan pertama dalam pengobatan dan pencegahan malaria. Saat ini klorokuin jarang digunakan karena meluasnya perkembangan resistensi klorokuin terhadap *P. falciparum*. Klorokuin (7-kloro-4-(4dietilamino-1-metil-butyl-amino) kuinolin merupakan turunan 4-aminokuinolin. Beberapa turunan klorokuin yang secara in vitro dan in vivo lebih aktif terhadap *P. falciparum* yang mulai resisten terhadap klorokuin yaitu modiakuin dan hidroksiklorokuin.

Toksisitas hidroksiklorokuin diketahui lebih rendah dibandingkan klorokuin dan penggunaannya saat ini banyak ditemukan dalam pengobatan penyakit autoimun, seperti systemic lupus erythematosus dan rheumatoid arthritis (Hayya, 2021).

Klorokuin merupakan obat malaria yang hanya efektif terhadap plasmodium dalam fase eritrosit dan memiliki efektivitas yang sangat tinggi terhadap *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* serta strain *P. falciparum* yang belum resisten terhadap klorokuin. Klorokuin juga memiliki efektivitas tinggi sebagai terapi profilaksis maupun penyembuhan malaria yang terinfeksi dengan *P. malariae* dan *P. falciparum* yang sensitif. Pemberian klorokuin pada serangan akut malaria, mampu dengan cepat mengendalikan gejala klinik yang

muncul. Demam yang timbul akan hilang dalam 24 jam setelah pemberian klorokuin, serta pada sediaan apus darah pada umumnya akan negatif setelah 48-72 jam. Resistensi kemungkinan terjadi jika hingga hari kedua pemberian, tidak terdapat perbaikan gejala klinis.

Mekanisme kerja klorokuin terhadap Plasmodium belum begitu jelas, diduga aktivitas klorokuin terjadi di vakuola makanan sel parasite. Beberapa hipotesis menyebutkan bahwa klorokuin yang bersifat basa akan meningkatkan pH organel parasite yang bersifat asam, sehingga mengganggu metabolisme parasite sehingga parasite mati. Selain itu klorokuin diduga berinterkalasi ke dalam double stranded DNA dan menghambat sintesis protein.

Absorpsi klorokuin melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap, dapat mencapai 100%. Makanan dapat mempercepat absorpsinya sedangkan kalsium atau magnesium akan mengganggu absorpsi klorokuin. Kadar puncak dalam plasma dicapai setelah 1-3 jam setelah pemberian oral. Klorokuin akan dengan cepat terdistribusi ke seluruh tubuh, sehingga kadar dalam plasma relatif lebih rendah. Klorokuin dimetabolisme dalam hepar menjadi metabolit aktif desetilklorokuin yang juga mempunyai aktivitas anti malaria. Eliminasi klorokuin dan metabolitnya terutama melalui urin, dan sebagian kecil diekskresikan melalui feses (Hayya, 2021). Waktu paruh klorokuin cukup lama berkisar lebih dari seminggu (Mutschler, 1991). Sejumlah kecil klorokuin masih sering ditemukan dalam urin setelah bertahun-tahun pemberian dihentikan.

Pada serangan malaria akut, dosis permulaan oral dewasa klorokuin yaitu 600 mg d.c. basa, 6 jam kemudian 300 mg, kemudian 1 dd 300 mg selama 2 hari. Penggunaan klorokuin intravena hanya diberikan pada keadaan parah seperti malaria otak, karena dapat terjadi hipotensi mendadak hingga kematian terutama pada anak-

anak. Sebagai terapi profilaksis kloroquin diberikan pada 2 hari pertama 1 dd 300 mg (*loading dose*) (Tjay dan Rahardja, 2010).

Penggunaan klorokuin sangat aman dengan penggunaan dosis yang tepat. Efek samping yang sering ditemukan yaitu sakit kepala ringan, gangguan pencernaan, gangguan penglihatan, dan gatal-gatal, yang akan hilang ketika obat dihentikan. Klorokuin harus digunakan hati-hati pada pasien gangguan hati, gangguan saluran cerna, neurologik dan darah yang berat.

E. PIRIMETAMIN

Pirimetamin (2,4-diamino-5-P-klorofenil-6-etil-pirimidin) merupakan turunan pirimidin, yang bekerja terhadap skizon jaringan primer, akan tetapi agak lemah bekerja pada skizon darah. Pirimetamin bekerja dengan menghambat enzim dihidrofolat reductase. Enzim ini bekerja pada reaksi sintesis purin, sehingga mengakibatkan kegagalan pembelahan inti pada pertumbuhan skizon dalam hati dan eritrosit. Pirimetamin digunakan sebagai profilaksis kausal. Pemberian pirimetamin dapat memutuskan rantai infeksi manusia-nyamuk.

Absorpsi pirimetamin pada saluran cerna lengkap, akan tetapi berlangsung cukup lambat. Pada pemberian oral, kadar puncak plasma dicapai dalam waktu sekitar 4-6 jam. Pirimetamin memiliki waktu paruh kurang lebih selama 4 hari dan ditimbun terutama di ginjal, paru, hati, dan limpa, kemudian diekskresikan melalui ginjal. Sebagai profilaksis kausal, pirimetamin diberikan oral 25mg 1x seminggu, maksimal selama 4 minggu.

Efek samping yang sering terjadi pada pemberian pirimetamin dengan dosis besar yaitu anemia makrositik. Efek samping ini akan hilang Ketika pemberian obat dihentikan. Pemberian pirimetamin

sebaiknya disertai pemberian suplemen asam folat untuk mencegah mencegah anemia, trombositopenia, dan leukopenia. Pirimetamin bersifat teratogenic, sehingga tidak boleh diberikan pada wanita hamil (Gunawan, 2011).

F. PRIMAKUIN

Primakuin (8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metakuinolin) merupakan turunan 8-aminokuinolin yang bekerja terhadap skizon jaringan primer dan sekunder serta gametosit, tetapi tidak bekerja pada skizon darah. Hal ini mengakibatkan primakuin tidak digunakan pada serangan malaria akut (Gunawan, 2011).

Primakuin bekerja dengan menghancurkan bentuk laten dari *P. vivax* dan ovale sehingga bermanfaat dalam penyembuhan radikal malaria. Primakuin pada pemberian oral, diabsorpsi dengan sempurna dan tersimpan dalam hati, paru, otak dan otot secara bertahap. Primakuin selanjutnya dimetabolisme di hati dan dieksresikan oleh ginjal dengan cepat dalam bentuk metabolitnya. Waktu paruh dari primakuin yaitu 3-6 jam.

Pada penggunaannya primakuin sering dikombinasikan dengan klorokuin untuk penanganan radikal malaria serta untuk profilaksis kausal. Selain itu penggunaan kombinasi ini sering digunakan untuk mencegah timbulnya penyakit setelah kembali dari daerah malaria. Dosis primakuin untuk dewasa yaitu 15 mg per hari selama 14 hari.

Efek samping pada penggunaan primakuin pada dosis biasa agak ringan, sedangkan pada dosis lebih besar dapat menimbulkan gangguan saluran pencernaan, nyeri kepala, gangguan penglihatan dan gatal pada kulit. Efek samping yang paling berat dari primakuin adalah terjadinya anemia hemolitik akut pada pasien yang mengalami defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (GoPD).

Primakuin sebaiknya tidak diberikan pada wanita hamil untuk mencegah fetus mengalami defisiensi enzim. Primakuin fosfat tersedia sebagai tablet yang setara dengan 15 mg basa. Untuk profilaksis terminal primakuin diberikan 15 mg per hari selama 14 hari sebelum atau segera setelah meninggalkan daerah endemik (setelah profilaksis selama di daerah endemik) (Mutschler, 1991).

G. KININ

Kina (kinin) merupakan alkaloid utama dari pohon kina (*Cinchona rubra*). Alkaloid ini telah berabad-abad digunakan oleh penduduk asli di Amerika Selatan sebagai obat tradisional. Kinin digunakan sebagai terapi supresi dan pengobatan serangan klinis. Saat ini penggunaan kinin sudah banyak tergantikan oleh antimalaria lain yang lebih efektif dan aman seperti klorokuin. Penggunaan kina masih digunakan dengan kombinasi pirimetamin dan sulfadoksin sebagai terapi untuk *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin. Kinin berkerja sebagai skizontosid darah kuat dan memantikan trofozoit dalam eritrosit. Kinin juga aktif terhadap gametosit dari *P. vivax* dan malaria (Gunawan, 2011).

Mekanisme kerja kinin yaitu sebagai antimalaria berkaitan dengan sifat basa lemah dari kina karena adanya gugus kuinolin yang dimilikinya. Hali ini kemudian akan meningkatkan pH dalam vakuola makanan *P. falciparum*. Kini juga diperkirakan bekerja di dalam organel parasit melalui penghambatan aktivitas heme polimerase, sehingga terjadi penumpukan substrat yang bersifat sitotoksik.

Kina diabsorpsi baik terutama melalui usus halus bagian atas. Kadar puncak kinin dalam plasma yaitu sekitar 1-3 jam setelah pemberian dosis tunggal. Distribusi kinin cukup luas, Sebagian besar ke hati, paru, ginjal, dan limpa. Kina dimetabolisme di hati sehingga dan

hanya 20% yang diekskresikan dalam bentuk untuk melalui urin. Waktu paruh kina yaitu sekitar 8-21 jam. Terapi dengan Kina sulfat biasanya dilakukan dengan kombinasi. Kina dapat diberikan 3 kali 650 mg/hari selama 3-7 hari dengan kombinasi doksisiklin atau klindamisin atau sulfadoksin-pirimetamin Pada kasus anak-anak, dosis kina sulfat yang digunakan yaitu 10 mg/kgBB per oral diberikan setiap 8 jam. Efek samping dari pemberian kina yaitu terjadinya cinchonisme berupa nyeri kepala, pusing, gangguan pendengaran, tremor, mual, dan menggigil (Mutschler, 1991).

H. PROGUANIL

Proguanil atau kloroguanid merupakan turunan biguanid dan antagonis asam folat, yang berefek skizontosid. Proguanil dahulu digunakan sebagai terapi profilaksis yang utama dan supresi jangka panjang terhadap malaria tropika, akan tetapi pada perjalanannya sangat mudah menimbulkan resistensi, sehingga penggunaanya tergantikan. Saat ini proguanil masih digunakan dalam terapi profilaksis dengan kombinasi klorokuin sebagai regimen alternatif untuk meflokuin.

Proguanil bekerja dengan menghambat aktivitas enzim dehidrofolat-reduktase, sehingga parasite tidak dapat melakukan sintesa asam folat pada asam nucleat (DNA/RNA), sehingga terjadi penghentian pembelahan inti.

Proguanil memiliki absorpsi yang baik walaupun agak lambat pada usus, dengan waktu paruh yang panjang. Proguanil dimetabolisme dihati dan dirubah menjadi sikloguanil aktif dan dieksresikan bersama zat untuknya melalui urin. Dosis proguanil sebagai pencegah kausal yaitu 200 mg/hari, dimulai 1 minggu sebelum tiba diaerah malaria sampai 4 minggu setelah meninggalkannya. Dibandingkan dengan semua obat antimalaria, proguanil

merupakan obat yang paling tidak toksik. Proguanil memiliki efek samping ringan dan jarang terjadi seperti muntah, nyeri lambung, dan anoreksia. (Mutschler, 1991).

I. MEFLOKUIN

Meflokuin merupakan senyawa 4-kinolon yang digunakan mencegah dan mengobati malaria yang resisten klorokuin dan beberapa jenis obat lainnya. Meflokuin saat ini menjadi satu-satunya senyawa yang berkhasiat terhadap galur *P. falciparum* yang multiresisten, sehingga hanya digunakan saat kondisi tersebut.

Meflokuin memiliki aktivitas skizontosid darah yang kuat terhadap *P. falciparum* dan *P. vivax*, tetapi tidak aktif terhadap fase eksoeritrosit dan gametosit. Absorpsi meflokuin berlangsung baik pada saluran pencernaan dan banyak terikat pada protein plasma. Kadar puncak obat ini dicapai setelah 17 jam pemberian, dan memiliki waktu paruh sekitar 20 hari dan diekskresikan terutama melalui feses dan hanya sedikit melalui urin.

Dosis pemberian meflokuin sebagai terapi profilaksis yaitu digunakan sekali 250 mg dalam seminggu. Pada pasien dengan imunitas, dosis tunggal untuk penanganan malaria yaitu 1-1,5 grm. Efek samping yang sering terjadi setelah penggunaan meflokuin yaitu mual, muntah, nyeri abdomen, sakit kepala, pusing, dan gangguan saraf pusat (Mutschler, 1991). Meflokuin dikontraindikasikan pada wanita hamil, terutama kehamilan di bawah 3 bulan.

BAGIAN 14

GOLONGAN OBAT ANTIFUNGI

A. TINJAUAN UMUM

Penyakit infeksi yang disebabkan oleh fungi atau jamur disebut dengan mikosis. Walaupun banyak mikosis yang dijumpai berupa mikosis superfisial, namun ditemukan pula mikosis yang dapat menembus kulit dan menyebabkan infeksi subkutan. Pada beberapa jenis ditemukan juga kasus infeksi jamur sistemik yang mengancam jiwa. Berdasarkan penelitian di Korea prevalensi mikosis meningkat dari 6,9% pada tahun 2009 menjadi 7,4% pada tahun 2013 dan didominasi oleh penyakit dermatofitosis (5,2%) (Yoon, et.al., 2014). Iklim tropis dan kelembaban yang tinggi membuat pertumbuhan jamur di Indonesia berkembang dengan baik. Hal ini merujuk pada beberapa data diantaranya meningkatnya kasus baru mikosis di salah satu Rumah Sakit di Jawa Timur sebesar 65% pada perempuan dengan diagnosa terbanyak adalah jenis mikosis superfisial (Widhiastuti, et.al., 2023).

Tatalaksana pada penyakit mikosis utama dengan menggunakan antijamur. Perkembangan penelitian antijamur pada umumnya sama dengan antimikroba yang cukup sulit dalam mendapatkan senyawa obat baru. Penelitian-penelitian senyawa aktif yang berasal dari bahan alam terus dikembangkan sama halnya dengan penelitian antibakteri, Hal ini tidak lain untuk menemukan alternatif pengobatan di tengah semakin meningkatnya tingkat resistensi antimikroba (pahriyani, et.al., 2019).

B. PENYAKIT YANG DISEBABKAN OLEH FUNGI

Sekitar 50 jenis fungi bersifat patogen dan berada di lingkungan atau dapat hidup berdampingan dengan manusia dan beresiko

terhadap kesehatan manusia. Sejak tahun 1970 diketahui terjadi peningkatan yang konsisten dari kejadian yang serius akibat infeksi jamur, utamanya jamur sistemik. Adapun penyakit yang diakibatkan oleh jamur digolongkan dalam dua golongan besar yakni infeksi fungi superfisial dan infeksi fungi sistemik yang mencakup juga infeksi fungi subkutan (Karki, et.all, 2011).

1. Infeksi fungi superfisial

Infeksi fungi superfisial terdiri dari dermatomikosis dan kandidiasis. Jenis dermatomikosis yaitu Tinea pedis (umumnya pada kaki atlet), Tinea kosrporis (kurap pada kulit), Tinea kruris (groin), Tinea kapitis (kulit kepala). Tinea kapitis (kuku), Tinea barbaes (area janggut), Tinea mannum (tangan). Jenis lainnya yaitu kanidiasis pada kulit, mulut, vagina dan orofaring.

2. Infeksi fungi sistemik dan subkutan

Infeksi fungi sistemik dan subkutan pada umumnya infeksi yang menyebar di berbagai organ dan diakibatkan oleh fungi seperti *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidiodes*, *Cryptococcus*, dan *Histoplasma*. Pada infeksi subkutan fungi berpenetrasi melalui kulit luar ke area bawa kulit, jaringan ikat bahkan dapat masuk ke dalam tulang. Infeksi fungi sistemik menyebabkan penyakit yang serius dan dapat berkembang menjadi sepsis. Pada orang dengan gangguan kekebalan tubuh seperti penyakit autoimun dan HIV infeksi jamur dapat terus berkembang dan membutuhkan perawatan medis secara khusus (Karki, et. all., 2011).

C. KLASIFIKASI OBAT ANTIFUNGI

Pengembangan obat antijamur didasarkan pada struktur atau mekanisme aksinya dalam menghambat atau membunuh pertumbuhan jamur. Menurut mekanismenya, obat antifungi dibagi dalam klasifikasi sebagai berikut (Champe, et.all., 2013; Katzung, et.all., 2012).

1. Antibiotik

Golongan antibiotik yang digunakan untuk pengobatan fungi terdiri dari golongan *polyene* (Amfoterisin B dan nistatin) dan heterosiklik benzofuran (griseofulvin)

a. Amfoterisin B

Amfoterisin B dihasilkan oleh *Streptomyces nodosus* dan merupakan antibiotik makrolida *polyene*. Penggunaan amfoterisin B dalam pengobatan lazimnya untuk mengatasi infeksi jamur sistemik. Pemakaian obat ini pada pasien kelainan ginjal perlu monitoring secara khusus karena dapat menimbulkan efek samping nefrotoksisitas. Amfoterisin B dapat bersifat fungistatik ataupun fungisidal, tergantung agen patogen yang ada pada pasien dan tergantung konsentrasi yang digunakan. Amfoterisin B digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh agen seperti *Candida albicans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, histoplasma dan semua galur *Aspergillus*.

Mekanisme kerja : Molekul amfoterisin B berikatan dengan ergosterol dan membentuk pori-pori atau saluran yang berinteraksi hidrofobik antara segmen lipofilik antibiotik dengan sterol. Pori-pori ini akan mengganggu fungsi membran sehingga elektrolit dan molekul-molekul kecil keluar dari dalam sel. Hal ini akan menimbulkan ketidakseimbangan cairan dalam sel dan sel dapat mengalami kematian.

Farmakokinetik : Amfoterisin B diberikan melalui infus intravena yang lambat. Amfoterisin B tidak larut dalam air dan sebagian besar diformulasikan bersama lipid yang membentuk liposom. Amfoterisin B berikatan secara ekstensif dengan protein plasma dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Obat dan metabolitnya ditemukan dalam urin pada pengobatan jangka panjang serta beberapa dieliminasi melalui empedu.

Efek samping : Amfoterisin B merupakan obat dengan index terapi sempit. Pada beberapa pasien ditemukan mengalami

efek samping seperti demam, gangguan ginjal, hipotensi, anemia, efek neurologi.

b. Nistatin

Nistatin adalah antibiotika *polyene* yang memiliki struktur kimia menyerupai Amfoterisin B. Penggunaannya terbatas pada pengobatan topikal maupun sebagai obat kumur.

Mekanisme kerja: Sama halnya dengan Amfoterisin B, obat ini bekerja dengan mengikat sterol.

Farmakokinetik: nistatin tidak diserap setelah aplikasi topikal pada kulit utuh atau selaput lender. Obat ini diabsorpsi sedikit dari saluran cerna dan tidak pernah digunakan secara parental. Obat ini tidak terdeteksi dalam plasma bila diberikan dalam dosis oral biasa, namun akan terdeteksi jika pasien mengalami gangguan ginjal.

Efek Samping: efek samping jarang dijumpai karena obat ini kurang diabsorpsi, namun pada beberapa pasien yang mengeluhkan mual dan muntah setelah penggunaan obat ini.

c. Griseofulvin

Griseofulvin digunakan sebagai antifungi topikal seperti untuk pengobatan Tinea kapitis dan Tinea pedis. Pada infeksi dermatofitik pada kuku penggunaannya mulai banyak ditinggalkan karena jangka terapi cukup lama sekitar 6 – 12 bulan. Obat ini bersifat fungistatik

Mekanisme kerja : menghambat pembelahan (mitosis) fungi yakni mengganggu gelendong mitotik pada metafase sehingga struktur sel fungi terganggu. Selain itu, produksi asam deoksiribonulkeat menjadi terhambat oleh golongan ini.

Farmakokinetik : Obat ini diabsorpsi secara kuat pada gastrointestinal mengingat strukturnya berupa Kristal yang sangat halus. Absorpsi dapat meningkat dengan penggunaannya bersama makanan yang mengandung lemak tinggi. Griseofulvin meningkatkan produksi enzim sitokrom P450, sehingga meningkatkan metabolisme beberapa obat.

Efek samping: Hepatitis dan sindrom alergi seperti gatal-gatal pada kulit serta sakit kepala merupakan efek samping yang sering terjadi.

2. Antimetabolit (Flusitosin)

Flusitosin adalah Satu-satunya yang masuk ke dalam golongan ini. Obat ini lazimnya digunakan bersama dengan Amfoterisin B untuk pengobatan fungi sistemik dan pada kasus meningitis yang disebabkan oleh *Cryptococcus neoformans* serta *Candida albicans*.

Mekanisme kerja: Flusitosin dalam tubuh akan diubah menjadi 5-Fluorourasil (5-FU) kemudian menjadi 5-Fluoroudeoksiuridin monofosfat (FdUMP) dan Fluorouridin trifosfat (FUTP). Masing-masing metabolit ini menghambat sintesis baik DNA maupun RNA. Proses ini berlangsung dalam sel fungi karena sel manusia tidak bisa mengubah metabolit induk menjadi metabolit aktifnya. Sinergi pemberiannya bersama Amfoterisin B yakni diketahui dengan meningkatnya penetrasi flusitosin ke dalam sel fungi yang telah dirusak oleh Amfoterisin B.

Farmakokinetik: Flusitosin diserap dengan baik dalam saluran cerna dan didistribusikan ke seluruh tubuh hingga dapat menembus CSF. Eksresi obat dan metabolitnya melalui ginjal.

Efek samping: Metabolit flusitosin (fluorourasil) dapat diubah menjadi senyawa antineoplastik toksik oleh flora normal usus. Toksisitas lainnya yang perlu diperhatikan yakni pada sumsum tulang sehingga menyebabkan anemia, leukopenia dan trombositopenia. Monitoring berupa pengukuran kadar obat mungkin perlu dilakukan dikarenakan obat ini memiliki indeks terapi yang sempit untuk mencegah toksisitasnya.

3. Azol

Penggunaan golongan azol cukup luas yakni pada infeksi yang disebabkan oleh kandida, *Cryptococcus neoformans*, dermatofita, beberapa infeksi endemik seperti blastomikosis,

histoplasmosis. Azol juga digunakan pada penatalaksanaan infeksi fungi yang resisten terhadap Amfoterisin B. obat yang termasuk golongan ini adalah ketokonazol, itrakonazol, fukonazol, vorikonazol, posakonazol.

a. Ketokonazol

Ketokonazol aktif dalam pengobatan penyakit yang disebabkan oleh ragi dan kapang dan merupakan golongan pertama yang digunakan dalam praktek klinis. Namun, buruknya absorpsi membuat obat ini tidak lagi digunakan secara sistemik. Penggunaannya difokuskan pada infeksi di area mukosa.

Mekanisme kerja: Obat ini menghambat demetilasi menjadi ergosterol utama dalam membran fungi. Dengan terhambatnya fungsi membran dan mengganggu struktur fungi maka akan menghambat pertumbuhan fungi. Ketokonazol bersifat fungistatik.

Farmakokinetik: Ketokonazol pemberian oral diserap bervariasi tergantung pH pada saluran cerna. Hal ini yang membuat penggunaannya bersama obat-obatan yang mempengaruhi pH lambung seperti antasida, golongan PPI, golongan penghambat H₂-Reseptor harus dihindari. Begitu juga dengan makanan yang mengubah pH lambung. Ketokonazol berikatan kuat dengan protein, dimetabolisme oleh hati dan dieliminasi melalui empedu serta ginjal.

Efek samping: efek samping utama berupa kejadian alergi dan gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, anoreksia. Efek samping lain yaitu ginekomastia, penurunan libido dan ketidakteraturan haid.

b. Itrakonazol

Itrakonazol termasuk antifungi dengan spektrum luas. Itrakonazol merupakan golongan triazol sintetis dan berbeda dengan ketokonazol. Obat ini merupakan pilihan utama pada

terapi blastomikosis, parakoksidioidomikosis dan histoplasma terutama terkait sindrom immunodefisiensi.

Mekanisme kerja: Sama seperti golongan azol lainnya, itrakonazol bekerja dengan menghambat fungsi dari membran termasuk mengganggu struktur dari fungi.

Farmakokinetik: Itrakonazol diabsorpsi dengan baik oleh saluran cerna pada kondisi asam. Kehadiran beberapa jenis makanan yang mengganggu keasaman dapat menurunkan profil bioavailabilitas obat dalam darah. Obat ini didistribusikan ke semua jaringan termasuk ke dalam tulang dan adiposa. Meskipun demikian, dari beberapa penelitian menjelaskan obat ini kurang efektif untuk pengobatan infeksi pada otak. Obat akan dimetabolisme di hati dan dieliminasi melalui empedu dan sebagian kecil melalui ginjal.

Efek samping: gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah merupakan efek samping yang sering dijumpai. Adapun efek samping lain berupa ruam (pada pasien gangguan imun), hipokalemia, hipertensi, edema dan sakit kepala.

c. Flukonazol

Flukonazol merupakan azol pilihan untuk terapi profilaksis sekunder pada meningitis kriptokokus dan kandidiasis mukokutan namun tidak efektif untuk penyakit yang disebabkan aspergillus atau jamur filamentosa lainnya. Pada resipien transplantasi sumsum tulang dan pasien HIV AIDS yang sering terkena penyakit jamur, flukonazol sering digunakan untuk terapi pencegahannya.

Mekanisme kerja: Flukonazol berinteraksi dengan 14-dimetilase dari enzim sitokrom P-450 yang bertanggung jawab mengkatalisasi konversi dari lanostrol menjadi ergosterol. Karena ergosterol membentuk bagian penting dari membran sel jamur, maka dengan aksinya flukonazol dapat menghambat sintesis ergosterol untuk meningkatkan permeabilitas seluler.

Aksi lainnya adalah mencegah respirasi endogen dan pembentukan ragi (Spampinato et. all., 2013).

Farmakokinetik: Absorpsi obat ini termasuk yang paling baik diantara golongan azol yang lain dan tidak tergantung pada keasaman lambung. Ikatannya dengan protein terhitung minim dan metabolismenya kurang baik. Obat dieksresikan melalui ginjal. Obat ini dapat menghambat enzim sitokrom P-450 sehingga perlu perhatian khusus penggunaannya bersama obat yang dimetabolisme oleh enzim tersebut.

Efek samping: Walaupun banyak pasien mempunyai toleransi yang baik terhadap penggunaan obat ini, namun beberapa juga melaporkan mengalami gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah serta diare. Efek samping lain berupa reaksi anafilaksis, mialgia, vertigo, insomnia dll (Unal, et.all., 2021).

d. Vorikonazol

Vorikonazol merupakan antifungi dengan spektrum luas dan tersedia dalam sediaan oral serta intravena. Obat ini digunakan untuk pengobatan aspergilosis dan dinilai lebih efektif dibandingkan Amfoterisin B. selain itu vorikonazol digunakan pada infeksi serius yang disebabkan oleh *Scedosporium apiospermum* dan *Fusarium species*.

Mekanisme kerja: Obat ini bekerja dengan menghambat pembentukan ergosterol pada membrane fungi sehingga meningkatkan permeabilitas membrane. Sel kemudian akan lisis dan mati. Meskipun bersifat fungistatik, namun dapat menjadi penyebab utama kematian sel fungi (Zonios, et.all., 2008).

Farmakokinetik: Vorikonazol memiliki profil bioavailabilitas yang tinggi mencapai 96%. Vorikonazol menembus jaringan dengan baik dan dapat masuk ke dalam CSF. Vorikonazol dimetabolisme oleh enzim sitokrom P-450 2C19, 2C9, dan 3A4. Eliminasi utama di hati.

Efek samping: Obat ini memiliki efek samping mirip dengan golongan azol lainnya. Efek samping lain yang berbeda yakni

dapat mengganggu penglihatan sementara sekitar 30 menit setelah pemberian obat (Champe, et.all., 2014)

Tabel 14.1. Karakteristik farmakologi obat golongan azol (Champe, et.all, 2013; Katzung, 2012)

Karakteristik	Golongan Azol				
	Ketoko nazol	Itrako nazol	Fluko nazol	Voriko nazol	Posako nazol
Spektrum	Sempit	Luas	Luas	Luas	Luas
Cara pemberian	Oral	Oral, IV	Oral, IV	Oral, IV	Oral
Kelarutan dalam air	Rendah	Rendah	Tinggi	Tinggi	Tinggi
Absorpsi	Beragam	Beragam	Tinggi	Tinggi	Tinggi
Eliminasi	Hati	Hati	Ginjal	Hati	Hati

e. Posakonazol (Champe, et.all., 2014).

Struktur posakonazol mirip dengan itrakonazol dan merupakan antifungi dengan spectrum luas. Obat ini digunakan untuk profilaksis infeksi candida dan aspergillus pada pasien immunodepresi yang berat serta untuk kasus kandidiasis orofaring. Obat ini juga diduga mampu menghambat pertumbuhan spesies mukor dan zigomisetes.

Mekanisme kerja: Secara umum mekanismenya sama dengan golongan azol lainnya yaitu sebagai inhibitor dari enzim lanosterol 14-alfa-dimetilsilase pada jamur.

Farmakokinetik: Posakonazol akan diserap optimal saat dikonsumsi bersama makanan. Obat ini dapat didistribusikan dengan baik termasuk dapat menembus CSF. Eliminasi melalui hati sehingga perlu menjadi perhatian pada pasien dengan gangguan hati.

Efek samping: Mual, muntah, diare dan nyeri pada area perut merupakan efek samping utama dari penggunaan ini.

4. *Allyamine* (Terbinafin)

Terbinafin digunakan pada pengobatan dermatofitosis khususnya onkomikosis (jamur pada kuku). Penggunaan oral obat ini ditujukan untuk onkomikosis sublingual proksimal dan sublingual lateral distal. Penggunaannya dapat mempengaruhi >50% pertumbuhan kuku dengan ketebalan lempeng kuku >2 mm (Zane et.all, 2016). Penggunaannya pada anak tidak disarankan oleh FDA (Lipner, et.all., 2019).

Mekanisme kerja: Terbenafirin adalah alliamin yang bekerja di awal jalur sebagai inhibitor non-kompetitif dari enzim squalen epoksidase dan konversi selanjutnya dari squalene menjadi squalen epoksida. Akumulasi squalene intaseluler menyebabkan kematian jamur (Lipner, et.all., 2019)

Farmakokinetik: Pada penggunaan oral, terbinafrin bioavailabilitasnya sekitar 40%. Walaupun penggunaan dapat bersama dengan makanan, namun absorpsinya tetap tidak meningkat. Keterikatan dengan protein cukup besar dan dideposit dalam lemak, kulit dan kuku dimetabolisme secara ekstensif sebelum diekskresikan dalam urin (Champe, et.all, 2014).

Efek samping: Terbenafirin memiliki efek samping yang tergolong ringan dan dapat sembuh dengan sendirinya. Gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah diare termasuk yang sering terjadi. Efek samping lain termasuk gangguan penglihatan, transaminitis ringan (Lipner, et.all., 2019)

5. Agen topikal lainnya

Agen topikal lainnya seperti mikonazol, klotimazol, butakonazol, terkonazol dan agen-agen lain yang jarang diberikan secara parenteral karena toksisitasnya yang berat. Beberapa sediaan lain diantaranya:

- a. Salep kombinasi : Asam benzoat (6%) + Asam salisilat (3%)
- b. Tolnaftat untuk terapi *Tinea corporis*
- c. Siklopirox untuk pengobatan dermatofita, candida

- d. Selenium sulfida untuk pengobatan mallaseia furfur
- e. Haloprogin untuk pengobatan dermatifita dan kandida

BAGIAN 15

GOLONGAN OBAT ANTI HIPERTENSI

A. LATAR BELAKANG

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah salah satu penyakit yang bersifat global, diperkirakan lebih dari satu milyar penduduk di dunia mengalami permasalahan hipertensi. Badan kesehatan dunia atau yang dikenal dengan *World Health Organization* (WHO) memperkirakan saat ini penderita hipertensi berjumlah 1,28 miliar dengan usia 30-79 tahun dan menyebar diseluruh dunia. Pada umumnya penderita hipertensi berada pada Negara dengan penghasilan rendah hingga menengah (WHO, 2023).

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang susah untuk dikendalikan. Hingga saat ini kematian yang diakibatkan oleh hipertensi mencapai 8 juta kasus per tahun, dimana untuk kawasan asia tenggara sendiri mencapai 1,5 juta kasus. Secara keseluruhan jumlah pasien hipertensi akan terus meningkat khususnya pada pasien yang berusia diatas 60 tahun (Kepmenkes, 2021).

Saat ini hipertensi tidak hanya dialami oleh orang dewasa saja, tetapi usia anak-anak hingga remaja bisa mengalami hipertensi. Jumlah kasus hipertensi pada anak usia sekolah mengalami peningkatan. Hal tersebut berkaitan dengan meningkatnya kasus obesitas pada anak. Berdasarkan informasi anak dengan jenis kelamin laki-laki (15%-19%) lebih banyak yang mengalami hipertensi dibandingkan dengan perempuan (7%-12%) (Kepmenkes, 2021).

Seseorang yang terkena Hipertensi biasanya tidak menyadari

bahwa memiliki tekanan darah tinggi. Pasien akan menyadari apabila gangguan kardiovaskular sudah mulai dirasakan. Hipertensi menjadi salah satu faktor resiko dari penyakit stroke maupun gangguan kardiovaskular. Hipertensi berhubungan dengan meningkatnya afterload, artinya jantung akan memompa darah secara kuat dan resiko aterosklerosis pada arteri koroner semakin meningkat. Beberapa dampak akibat hipertensi pada sistem kardiovaskular antara lain hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik, disfungsi sistolik, penyakit jantung koroner, aritmia, penyakit sistem serebrovaskular, serta gangguan pada vaskulatur aorta dan pembuluh darah perifer (Kepmenkes, 2021).

B. PENGERTIAN HIPERTENSI

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah arteri terus meningkat secara persisten. Peningkatan tekanan darah ditandai dengan tekanan sistolik lebih dari sama dengan 140 mmHg dan diastolik lebih dari sama dengan 90 mmHg.

Tabel 15.1 Klasifikasi Hipertensi

<i>Klasifikasi</i>	<i>TD sistolik (mmHg)</i>		<i>TD diastolic (mmHg)</i>
<i>Optimal</i>	<i><120</i>	<i>dan</i>	<i><80</i>
<i>Normal</i>	<i>120-129</i>	<i>dan/atau</i>	<i>80-84</i>
<i>Normal tinggi</i>	<i>130-139</i>	<i>dan/atau</i>	<i>85-89</i>
<i>Hipertensi derajat 1</i>	<i>140-159</i>	<i>dan/atau</i>	<i>90-99</i>
<i>Hipertensi derajat 2</i>	<i>160-179</i>	<i>dan/atau</i>	<i>100-109</i>
<i>Hipertensi derajat 3</i>	<i>≥180</i>	<i>dan/atau</i>	<i>≥110</i>
<i>Hipertensi sistolik terisolasi</i>	<i>≥140</i>	<i>dan</i>	<i><90</i>

Sumber: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.

Walaupun hasil pengukuran tekanan darah di fasilitas kesehatan menggunakan standar baku utama dalam menegakkan diagnosis hipertensi, saat ini pemerintah menggalakkan pengukuran tekanan darah pasien secara mandiri. Pemeriksaan ini berupa *Home Blood Pressure Monitoring* (HBPM) dan *Ambulatory Blood Pressure Monitoring* (ABPM) .

C. PATOFISIOLOGI HIPERTENSI

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi atas primer (etiologi yang tidak diketahui) dan sekunder (terjadi akibat penyebab spesifik). Hipertensi sekunder (<10% kasus) biasanya disebabkan oleh penyakit gagal ginjal kronis (GGK) atau penyakit renovaskular. Kondisi lainnya adalah Cushing syndrome, coarctation of the aorta, obstructive sleep apnea, hyperparathyroidism, pheochromocytoma, primary aldosteronism, dan hyperthyroidism. Beberapa obat yang dapat meningkatkan hipertensi antara lain termasuk kortikosteroid, estrogens, obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), amfetamin, sibutramine, siklosporin, tacrolimus, erythropoietin, dan venlafaxine.

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi primer meliputi:

1. Kelainan humoral yang melibatkan sistem enin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), hormon natriuretik, atau resistensi insulin dan hiperinsulinemia;
2. Gangguan pada sistem saraf pusat, serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor
3. Kelainan pada proses autoregulasi ginjal atau jaringan untuk ekskresi natrium, volume plasma, dan penyempitan arterioli
4. Defisiensi dalam sintesis zat vasodilatasi dalam endotelium vascular (prostasiklin, bradikinin, dan oksida nitrat) atau kelebihan zat vasokonstriksi (angiotensin II, endotelin I);

5. Kelebihan atau kekurangan asupan natrium pada diet calcium.

Penyebab utama kematian pada pasien hipertensi adalah gangguan serebrovaskular, gangguan kardiovaskular (CV), dan gagal ginjal. Meningkatnya kejadian kematian dini sebanding dengan tingkat keparahan elevasi tekanan darah.

D. DIAGNOSIS HIPERTENSI

Untuk melakukan diagnosa kepada pasien dapat dilakukan dengan cara anamnesis untuk menanyakan terkait hipertensi yang dialami seperti lama menderita hipertensi, riwayat keluarga, riwayat terapi, efek samping dan alergi obat bila ada, riwayat hipertensi dan riwayat kardiovaskular. Pemeriksaan fisik juga dilakukan dalam proses menegakkan diagnosa pasien, seperti pengukuran tinggi badan, berat badan, tanda-tanda vital, lingkaran pinggang, serta tanda/gejala deteksi dini komplikasi kerusakan organ target akibat hipertensi.

E. TATA LAKSANA HIPERTENSI

Tujuan utama pada tatalaksana hipertensi adalah meningkatkan kualitas hidup pasien. Penderita hipertensi diupayakan untuk dapat beraktivitas seperti kehidupan normalnya. Faktor pola hidup sehat merupakan faktor penting yang harus dilakukan oleh penderita agar resiko gangguan kardiovaskular dapat dicegah ataupun diperlambat. Pola hidup sehat yang dapat dilakukan sebagai upaya untuk menurunkan tekanan darah antara lain makan makanan yang bergizi, melakukan pembatasan kadar garam dan alkohol, menjaga berat badan ideal (IMT 18,5-22,9 kg/m²), serta melakukan aktivitas fisik secara teratur seperti mengepel lantai, menyapu lantai, dan juga tidak merokok.

1. Nutrisi

a. Pembatasan Konsumsi Natrium

Hipertensi berkaitan dengan kadar natrium di dalam tubuh. Natrium yang dimaksud adalah garam dapur (NaCl). Konsumsi garam yang berlebihan dapat meningkatkan resiko terjadinya hipertensi. Natrium (Na) yang direkomendasikan untuk dikonsumsi adalah tidak lebih dari 2 gram per hari (setara dengan 5-6 gram NaCl perhari atau 1 sendok teh garam dapur) (consensus, 2019). Natrium (Na) juga ditemukan dalam penyedap rasa seperti monosodium glutamat (MSG), pengawet makanan pada makanan kaleng dan daging olahan. Meskipun, MSG, disodium inosinat dan disodium guanilat, memiliki kandungan natrium yang lebih rendah jika dibandingkan dengan garam NaCl. Untuk menurunkan tekanan darah bisa dilakukan dengan cara diet garam hingga 1,5 gram per hari. Apabila diet tersebut tidak tercapai, kebiasaan menurunkan asupan garam natrium hingga 1 gram per hari dari konsumsi awal dapat menurunkan tekanan darah secara signifikan (Permenkes, 2021).

b. Perubahan Pola Makan

Pola makan yang dianjurkan untuk pasien hipertensi adalah makanan yang mengandung gizi seimbang seperti sayuran, kacang-kacangan, susu rendah lemak, gandum, ikan laut, minyak zaitun, minyak ikan, dan membatasi konsumsi daging merah dan asam lemak jenuh.

2. Kebiasaan

a. Penurunan berat badan dan menjaga badan steril

Obesitas (IMT >25 kg/m²) merupakan salah satu faktor resiko hipertensi yang harus diwaspadai. Semakin berat badan seseorang maka resiko hipertensi semakin tinggi. Target ideal untuk pasien hipertensi adalah IMT 18,5-22,9 kg/m², lingkar pinggang <90 cm pada laki-laki dan <80 cm pada perempuan

b. Berhenti merokok

Berhenti merokok adalah tindakan yang tepat untuk menurunkan resiko terjadinya gangguan vascular pada pasien hipertensi, sehingga ini menjadi alasan utama setiap petugas kesehatan menanyakan kebiasaan merokok pada saat kunjungan ke fasilitas kesehatan. Merokok terbukti secara signifikan memiliki pengaruh terhadap terjadinya hipertensi (Putra, 2022).

c. Olahraga teratur

Olahraga seperti aerobic secara teratur memiliki manfaat untuk mencegah dan mengobati hipertensi, sekaligus menurunkan risiko terjadinya gangguan vascular. Olahraga secara teratur dengan intensitas dan durasi sedang atau tinggi memiliki efek menurunkan tekanan darah lebih baik. Oleh sebab itu anjuran untuk berolahraga adalah 30 menit. Beberapa olahraga yang dapat dilakukan seperti berjalan, jogging bersepeda, maupun berenang.

F. TERAPI FARMAKOLOGI HIPERTENSI

Rekomendasi terapi pada penatalaksanaan hipertensi saat ini adalah dengan menggunakan terapi obat kombinasi pada sebagian besar pasien untuk mencapai target tekanan darah. Sehingga semakin berkembangnya teknologi dan memudahkan pasien dibentuk pil tunggal berkombinasi *single pill combination* (SPC) yang bertujuan untuk meningkatkan kepatuhan pasien dalam terapi.

G. PEMILIHAN OBAT HIPERTENSI

Golongan obat antihipertensi yang direkomendasikan antara lain: ACEi, ARB, Beta bloker, CCB dan diuretik.

Tabel 15.2. Obat anti hipertensi oral

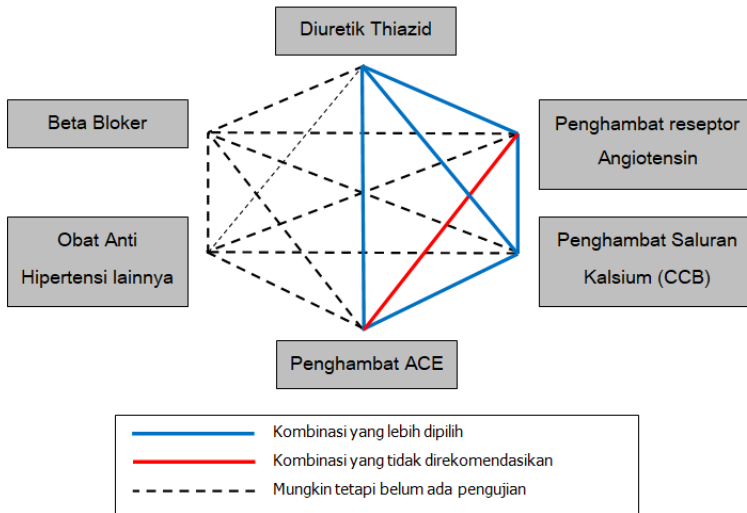
Kelas	Obat	Dosis (mg/hari)	Frekuensi	Waktu Pemberian Obat
Obat-obat Lini Utama				
Tiazid atau diuretic tipe tiazid	Hidroklortiazid	25 - 50	1	Pagi hari
	Indapamide	1,25 - 2,5	1	Pagi hari
Penghambat ACE	Captopril	1,25 -150	2 atau 3	Malam hari
	Enalapril	5 - 40	1 atau 2	Malam hari
	Lisinopril	10 - 40	1	Malam hari
	Perindopril	4 - 16	1	Malam hari
	Ramipril	2,5 - 10	1 atau 2	Malam hari
	Imidapril	5 - 10	1	Malam hari
ARB	Candesartan	8 - 32	1	Malam hari
	(Eprosartan)	600 - 800	1 atau 2	Tidak ada data
	Irbesartan	150 - 300	1	Malam hari
	Losartan	50 - 100	1 atau 2	Malam hari
	Olmesartan	20 - 40	1	Malam hari
	Telmisartan	80 - 320	1	Malam hari
	Valsartan	80 - 320	1	Malam hari
CCB - dihidropiridine	Amlodipine	2,5 - 10	1	Pagi hari
	(Felodipine)	5 - 10	1	Tidak ada data
	Nifedipine	60 - 120	1	Malam hari
	Lecarnidipine	10 - 20	1	Pagi hari
CCB - non dihidropiridine	Diltiazem SR	180 - 360	1	Malam hari
	Diltiazem CD	100 - 200	1	Malam hari
	Verapamil SR	120 - 480	1	Malam hari
Obat-obat Lini Kedua				
Diuretik loop	Furosemid	20 - 80	2	Pagi hari
	(Torsemid)	5 - 10	1	Pagi hari
Diuretik hemat kalium	(Amilorid)	5 - 10	1 atau 2	Malam hari
	(Triamferen)	50 - 100	1 atau 2	Malam hari
Diuretik antagonis aldosteron	(Eplerenon)	50 - 100	1 atau 2	Malam hari
	Spironolakton	50 - 100	1	Pagi hari
Penyekat beta-kardioselektif	Atenolol	25 - 100	1 atau 2	Pagi atau malam hari tidak ada perbedaan signifikan

Kelas	Obat	Dosis (mg/hari)	Frekuensi	Waktu Pemberian Obat
	Bisoprolol	2,5 - 10	1	Tidak ada data
	Metoprolol tartate	100 - 400	2	Pagi hari dengan makanan
Penyekat beta-kardioselektif dan vasodilator	Nebivolol	5 - 40	1	Pagi atau malam hari
Penyekat beta-non kardioselektif	Propranolol IR	160 - 480	2	Malam hari
	Propranolol LA	80 - 320	1	Malam hari
Penyekat beta-kombinasi reseptor alpha-dan beta	Carvedilol	12,5 - 50	2	Pagi dan sore hari
Penyekat alpha-1	Terazosin	2 - 20	2	Pagi dan malam hari
	Doxazosin	1 - 8	1	Pagi hari
Agonis alpha-2-sentral dan obat lainnya yang bekerja secara sentral	Clonidine	0,075 - 0,150	2	Pagi dan malam hari
	Metildopa	250 - 1000	2	Pagi dan sore hari
Vasodilator langsung	Hidralazine	100 - 200	2	Pagi dan malam hari

Sumber: Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:1269-1324; Zhu, L-L & Zhou, Q & Yan, X-F & Zeng, Su. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. International journal of clinical practice. 2008; 62:1560-71

H. KOMBINASI OBAT HIPERTENSI

Banyak pertimbangan seorang dokter untuk menentukan terapi pengobatan pada pasien hipertensi. Hingga saat ini masih banyak ditemukan pengobatan yang kurang efektif dalam menurunkan angka tekanan darah. Penggunaan kombinasi oral dipilih sebagai upaya dalam menurunkan tekanan darah.



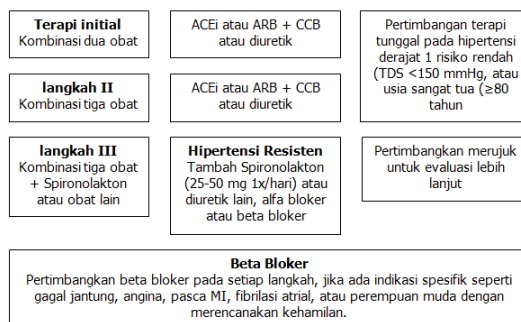
Gambar 15. 1 Pilihan obat kombinasi anti Hipertensi

Sumber: Malacias Malachias MVB, Paulo César Veiga Jardim PCV Júnior, Almeida FA, Lima E Júnior, Feitosa GS, et al; 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. Arq Bras Cardiol. 2016 Sep;107(3 Suppl 3):35-43.

I. ALGORITMA OBAT HIPERTENSI

Algoritma terapi farmakologi pengobatan hipertensi telah banyak dikembangkan. Beberapa pilihan utama dalam pemberian terapi hipertensi antara lain:

1. Pemberian pengobatan secara kombinasi dua obat. Bila diperlukan menggunakan bentuk SPC untuk meningkatkan kepatuhan pasien.
2. Kombinasi dua obat yang sering digunakan antara lain ACEi atau ARB dengan CCB atau diuretic.
3. Apabila terdapat indikasi spesifik seperti angina, paska IMA, gagal jantung dan sebagai kontrol denyut jantung dapat menggunakan kombinasi beta bloker dengan diuretic atau golongan lain.
4. Penggunaan monoterapi dipertimbangkan pada pasien hipertensi dengan resiko rendah atau derajat 1 (TDS < 150mmHg), pasien dengan tekanan darah normal-tinggi dan beresiko tinggi, pasien usia sangat lanjut (≥ 80 tahun).
5. Penggunaan kombinasi tiga obat apabila tekanan darah masih belum terkontrol apabila penggunaan kombinasi dua obat sudah dilakukan. Kombinasi tiga obat tersebut antara lain RAS blocker (ACEi atau ARB), CCB, dan diuretik.
6. Pada kasus hipertensi resisten bisa diberikan penambahan spironolaktin kecuali pasien memiliki kontra indikasi.
7. Apabila tekanan darah masih belum terkontrol maka dapat diberikan obat golongan lain.
8. Kombinasi dua penghambat RAS tidak direkomendasikan.



Gambar 12. 2 Strategi Penatalaksanaan Hipe

BAGIAN 16

GOLONGAN OBAT EMERGENCY

A. PENDAHULUAN

Obat gawat darurat bersifat *Life Saving* yang diperlukan pada keadaan darurat untuk menyelamatkan jiwa atau mencegah terjadinya kematian dan kecacatan seumur hidup. Dalam pengelolaan obat emergensi, rumah sakit, puskesmas atau klinik seharusnya memiliki kebijakan maupun prosedur agar lebih mudah dan tertata dalam pelaksanaannya. Beberapa hal yang perlu diperhatikan terkait dengan pengelolaan obat emergensi di antaranya adalah penentuan jenis serta jumlah sediaan emergensi, penyimpanan, penggunaan, dan penggantian sediaan emergensi.

Khusus penyimpanan Obat untuk keadaan emergensi Puskesmas, Rumah Sakit dan Klinik, penyimpanan Obat harus:

1. Memperhatikan aspek keamanan dalam penyimpanannya dan hanya digunakan pada saat emergensi;
2. Dilakukan monitoring secara berkala terhadap kelengkapan, kondisi, dan kedaluwarsa obat emergensi yang disimpan;
3. Dilakukan penggantian segera obat emergensi yang terpakai, kedaluwarsa, atau rusak;
4. Dilengkapi dengan kunci pengaman disposable yang menjamin integritas/keutuhan dan keamanan penyimpanan obat emergensi dari akses pihak yang tidak berwenang;
5. Ditetapkan jumlah, jenis, dan penempatan obat emergensi dengan melibatkan Apoteker; dan
6. Dilaporkan segera oleh petugas yang membuka dan menggunakan obat emergensi yang tersedia untuk setiap obat

emergensi yang digunakan kepada Apoteker Penanggung Jawab.

Menurut Permenkes nomor 72 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Rumah sakit harus dapat menyediakan lokasi penyimpanan Obat untuk kondisi kegawatdaruratan. Tempat penyimpanan harus mudah diakses dan terhindar dari penyalagunaan dan pencurian.

Pengelolaan obat emergensi harus menjamin beberapa hal sebagai berikut :

1. Jumlah dan jenis obat emergensi sesuai dengan standar/daftar obat emergensi yang sudah ditetapkan rumah sakit
2. Tidak boleh bercampur dengan persediaan obat untuk kebutuhan lain
3. Bila dipakai untuk keperluan emergensi harus segera diganti
4. Dicek secara berkala apakah ada yang kadaluarsa
5. Dilarang dipinjam untuk kebutuhan lain

Rumah sakit harus memiliki tempat penyimpanan obat emergensi ketika keadaan kegawatdaruratan. Obat emergensi harus tersedia di bagian atau unit dan dapat diakses sesegera mungkin ketika diperlukan di rumah sakit. Obat-obat emergensi tidak boleh dicampur dengan obat lain dan dapat di simpan pada troli, kit, lemari, tas atau kotak emergensi sesuai kebutuhan unit. Lokasi penyimpanan obat-obat tersebut harus mudah diakses ketika dibutuhkannya dan tidak terhalang oleh barrier fisik atau benda lain. Selain itu perlu juga mempertimbangkan stabilitas obatnya yaitu pada suhu ruang yang terkontrol.

Guna menjamin keamanan baik dari penyalahgunaan maupun dari pencurian, tempat penyimpanan obat harus dikunci atau disegel dengan segel yang memiliki nomor register yang berbeda-beda dan segel tersebut terbuat dari bahan sekali pakai, artinya ketika segel dibuka, segel tersebut akan rusak sehingga tidak bisa dipakai lagi.

Penggunaan segel sekali pakai memiliki keuntungan sebagai indikator apakah obat emergensi tersebut dalam keadaan utuh atau tidak.

Penataan sediaan emergensi juga harus memenuhi prinsip keamanan, sebagai pertimbangan untuk obat yang penampilan dan penamaannya mirip (*Look Alike Sound Alike* atau LASA), ditempatkan tidak berdekatan dan diberi label LASA untuk mencegah terjadinya kesalahan pengambilan. Untuk obat-obat yang termasuk dalam daftar *High Alert Medication* (HAM) juga diberi label HAM.

Obat emergensi harus selalu terjaga stok obatnya agar selalu siap dipakai. Oleh karena itu, petugas yang ada di unit terkait harus segera melaporkan penggunaan obat emergensi tersebut kepada petugas farmasi untuk dilakukan penggantian stok dan penyegelan kembali untuk menjaga keamanan dan kelengkapan obat tersebut. Penggantian harus dilakukan sesegera mungkin, dan rumah sakit perlu menetapkan standar waktu maksimal penggantian obat agar obat selalu siap digunakan pada saat dibutuhkan. Apabila ada keterbatasan kemampuan maupun jumlah petugas farmasi, penggantian obat emergensi bisa diprioritaskan untuk unit yang rawan/sering terjadi kasus emergensi terlebih dahulu. Bisa juga dengan menetapkan standar waktu yang berbeda untuk penggantian obat emergensi pada unit yang sering dengan yang jarang pemakaiannya.

Sediaan emergensi perlu dilakukan monitoring dan pengecekan secara berkala untuk memastikan kualitas obat di dalamnya. Oleh karena itu rumah sakit juga harus menetapkan jangka waktu monitoring obat emergensi. Apabila terdapat obat yang rusak atau hampir kadaluarsa maupun obat yang sudah kadaluarsa ditemukan, maka harus segera dilakukan penggantian. Setelah dilakukan penggantian stok obat, perlu dilakukan kembali penyegelan dengan

menggunakan segel dengan nomor register yang baru oleh petugas farmasi. Dalam melakukan monitoring obat-obat emergensi perlu adanya lembar catatan yang berisi mengenai catatan pengecekan pengambilan, pemakaian dan penggantian obat emergensi yang berfungsi untuk memastikan obat emergensi dalam keadaan utuh dan siap dipakai.

B. PENGGUNAAN OBAT EMERGENCY

Berikut ini beberapa obat emergensi, antara lain:

1. Ephinephrin

Indikasi : Merangsang reseptor α adrenergic dan meningkatkan aliran darah ke otak dan ke jantung.

Mekanisme : Obat golongan nonspesifik agonis adrenergik yang bekerja paling kuat pada β_1 adrenoseptor jantung dengan meningkatkan curah jantung serta laju nadi sehingga tekanan darah menjadi stabil. Efedrin dapat mempertahankan aliran darah uteroplasental tetap mencukupi untuk menjaga tekanan darah maternal karena kerja pada reseptor α adrenergik yang tidak kuat.

Dosis : Dosis 1mg i.v dapat diulang setiap 3-5 menit, dapat diberikan intratrakeal atau transtrakeal dengan dosis 2-2,5 kali dosis intravena. Untuk reaksi anafilaktik diberikan dosis 0,3-0,5mg s.c dapat diulang setiap 15-20 menit. Untuk terapi bradikardi atau hipotensi diberikan dosis 1mg (1mg = 1:1000) dilarutkan dalam 500ml NaCl 0,9% dosis dewasa 1 μ g/menit dititiasi sampai menimbulkan reaksi hemodinamik. Dosis dapat mencapai 2-10 μ g/menit.

2. Lidokain

Indikasi : Untuk mengatasi gangguan irama antara lain *Ventricular fibrillation* (VF), *Ventricular tachycardia* (VT), Ventrikel Sistol yang multiple, mulifokal, konsekutif/salvo.

Mekanisme : Menghambat reseptor nikotik dan asetilkolin, menghambat saluran kalsium presinaptik di ganglion akar dorsal, menghambat reseptor opioid, menghambat pertumbuhan neurit, menghambat reseptor kolinergik muskarinik, dan mencegah pengikatan substansi P ke *natural killer* (NK) reseptor sel.

Dosis : 1-5mg/kg BB bolus i.v dapat diulang dalam 3-5 menit sampai dosis total 3mg/kg BB dalam 1 jam pertama kemudian dosis drip 2-4 mg/menit sampai 24 jam dapat diberikan intratrakeal atau transtrakeal dengan dosis 2-2,5 kali dosis intravena.

Kontraindikasi : Alergi, AV blok derajat 2 dan 3, sinus arrest dan irama idioventrikuler.

3. Atropin

Indikasi : Asistole atau PEA lambat (Kelas II B), bradikardi (Kelas IIA) selain AV blok derajat tipe II dan tipe III, keracunan organopospat (atropinisasi).

Mekanisme : Merupakan antikolinergik, bekerja menurunkan tonus vokal dan memperbaiki system konduksi Atrioventrikuler.

Dosis : Dosis 1mg i.v bolus dapat diulang setiap 3-5 menit sampai dosis total 0,03-0,04 mg/kg BB, untuk bradikardi 0,5mg i.v bolus setiap 3-5 menit maksimal 3 mg. pemberian dapat melalui intratrakeal atau transtrakeal dengan dosis 2-2,5 kali dosis intra vena diencerkan menjadi 10 cc menggunakan NaCl.

kontraindikasi : bradikardi dengan irama EKG AV blok derajat II tipe 2 atau derajat III.

4. Deksametason

Indikasi : digunakan untuk perbaikan paru yang disebabkan oleh gangguan inhalasi dan untuk mengurangi edema cerebri.

Mekanisme: Dexamethasone adalah adrenocorticoid sintetik

yang memiliki aksi dan efek glukokortikoid, dengan aktivitas mineralokortikoid yang memiliki aktivitas anti-inflamasi dan digunakan dalam pengobatan Penyakit Paru Kronis dan Displasia Bronkopulmoner (BPD) untuk memfasilitasi penyapihan ventilasi mekanis. Diperkirakan menghasilkan efeknya pada BPD dengan meningkatkan sintesis surfaktan, mengurangi edema paru dan dengan stabilisasi membran sel dan lisosom. Ini juga dapat digunakan untuk mengobati Edema Trakea (Glottis) sebelum dan sesudah ekstubasi trakea. Hal ini juga digunakan untuk mengobati Edema Cerebral.
 Dosis : 0,25 mg/kg BB setiap 6-12 jam i.v untuk 3-6 kali pemberian dosis.

5. Salbutamol

Indikasi : bronkospasme, pesalinan premature
 Mekanisme : Salbutamol termasuk golongan agonis adrenoreseptor beta-2 selektif kerja pendek (short acting beta-adrenergic receptor agonist). Obat ini bekerja dengan cara merangsang secara selektif reseptor beta-2 adrenergik pada otot bronkus, sehingga menyebabkan relaksasi pada otot bronkus dan menghasilkan efek pelebaran bronkus (bronkodilatasi).

Dosis :

Bentuk Sediaan	Dosis dewasa
Aerosol	1-2 semprotan
Nebulizer	2,5-5 mL
Intramuscular	500mg setiap 4 jam
oral	2-5 tahun : 1-2 mg 3-4x/hari, 6-12 tahun : 2mg, 3-4x/hari.

6. Diazepam

Indikasi : Premedikasi sedasi, anti konfusi, anti spasmodik, prevalensi halusinasi.
 Mekanisme : meningkatkan aktivitas asam gamma-

aminobutirat (GABA), yaitu senyawa alami tubuh yang berfungsi menurunkan aktivitas saraf di otak.

Dosis :

Rute	Dosis dewasa	Dosis anak
IV	5-20 mg, dengan efek bervariasi pada tiap pasien, pada pasien tua lebih sensitive.	Titration, mulai dengan 0,1 ml/kg BB
Infus	80 mg/l diberikan dalam 8 jam	
oral	0,25 mg/kg BB	

Lama kerja : 15 menit sampai beberapa jam tergantung dosis.

Perhatian : Pada pemberian intravena dapat menyebabkan kerusakan pada vena dan pada pemberian jangka lama sebaiknya digunakan jalur vena sentral, sebaiknya pemberian intramuskuler karena absorpsinya kurang baik, selain rasa nyeri.

7. Nifedipine

Indikasi : Hipertensi, angina

Mekanisme : Menghambat masuknya ion Ca^{2+} sehingga menyebabkan relaksasi dari otot polos vaskuler dan otot jantung.

Dosis : 20-40 mg tablet, 10-20 mg 3x sehari, 10 mg sublingual untuk hipertensi emergensi.

8. GliserilTrinitrat

Indikasi : Iskemia miokard, gagal jantung

Mekanisme : mengurangi tekanan pada jantung serta memperlebar pembuluh darah jantung agar bisa dilewati oleh darah dan oksigen seperti semula.

Dosis : 0,3-0,6 mg diberikan melalui sublingual sesuai kebutuhan. Sediaan infus 50 mg dilarutkan dalam 250mg 5% titrasi juga dapat diberikan dengan pump.

9. Isosorbit

Dinitrat

Indikasi : Isosorbide Dinitrate adalah obat vasodilator golongan nitrat yang digunakan untuk mencegah dan meredakan angina pectoris .

Mekanisme : Isosorbide dinitrate masuk ke dalam tubuh maka akan terkonversi menjadi nitrit oksida aktif yang selanjutnya akan mengaktivasi guanylate cyclase. Selanjutnya aktivasi tersebut menyebabkan peningkatan cyclic guanosine 3'5' monophosphate (cGMP). Akibat aktivasi cGMP tersebut menyebabkan aktivasi protein kinase yang memiliki kemampuan untuk memicu terjadinya reaksi defosforilasi miosin serat otot polos. Pada akhirnya terjadi pelepasan ion kalsium yang menyebabkan relaksasi dan vasodilatasi otot polos

Dosis : 2,5-5 mg diberikan di bawah lidah untuk menghilangkan serangan akut.

Diatas merupakan beberapa contoh obat yang digunakan dalam keadaan emergensi beserta indikasi. Beberapa yang harus diperhatikan dalam penggunaan obat emergensi antara lain:

1. Petunjuk Penggunaan: Pastikan untuk membaca petunjuk penggunaan obat secara menyeluruh sebelum menggunakannya. Petunjuk penggunaan akan memberikan informasi tentang dosis yang tepat, cara penggunaan, kontraindikasi, dan efek samping yang mungkin terjadi.
2. Indikasi: Pastikan obat emergensi yang akan digunakan sesuai dengan indikasi yang tepat. Menggunakan obat untuk tujuan yang tidak sesuai dapat berbahaya dan tidak efektif.
3. Keadaan Medis: Perhatikan keadaan medis pasien sebelum memberikan obat darurat. Beberapa obat emergensi mungkin memiliki kontraindikasi atau interaksi dengan kondisi medis tertentu. Jika ada keraguan, konsultasikan dengan profesional medis sebelum menggunakan obat emergensi.

4. **Interaksi Obat:** Periksa interaksi obat-obatan dengan obat emergensi yang akan digunakan. Beberapa obat dapat berinteraksi dengan obat lain yang sedang dikonsumsi oleh pasien, sehingga mengakibatkan efek samping atau mengurangi efektivitasnya. Pastikan untuk memberitahu profesional medis tentang semua obat yang sedang atau pernah digunakan.
5. **Penyimpanan dan Kadaluwarsa:** Perhatikan petunjuk penyimpanan obat emergensi dan periksa tanggal kedaluwarsa. Simpan obat dalam kondisi yang tepat sesuai petunjuk untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya.
6. **Bantuan Medis:** Meskipun obat emergensi dapat membantu dalam situasi darurat, penting untuk mencari bantuan medis segera setelahnya. Obat emergensi bukanlah pengganti perawatan medis yang tepat, dan pasien harus segera mendapatkan perawatan lebih lanjut setelah menggunakan obat emergensi.

C. DAFTAR OBAT-OBAT EMERGENCY

Daftar obat keadaan darurat medis (Menkes, No. HK.01.07/MENKES/4799/2021)

No	Nama Obat	Kekuatan Obat
1	Adrenalin (Epineprin)	Inj 1 mg/mL
2	Lidokain	Inj 2%
3	Atropin	Inj 0,25mg/mL
4	Isosorbit dinitrat	Tab 5 mg Tab 10 mg
5	NaCl 0,9%	Infus
6	Deksametason	Inj 5mg/mL
7	Salbutamol	Cairan ih 1mg/mL
8	Ringer lactat	Infus
9	Glukosa 40%	
10	Diazepam	Inj 5 mg/mL Enema 5 mg/2,5mL Enema 10 mg/2,5mL
11	Klorpromazine	Inj 5mg/mL (i.m)
12	Ketoprofen	Supp 100 mg
13	Paracetamol	Supp 80mg Supp 125 mg Drops 100mg/mL
14	Propranolol	Tab 10 mg Inj 1 mg/mL
15	Fitomenadion (Vitamin K)	Inj 2 mg/mL (i.m) Inj 10 mg/mL (i.m)
16	Magnesium Sulfat	Inj 40% (i.v)
17	Nifedipine	Tab 10 mg
18	Gliseril trinitrat	Tab sublingual 500 mcg

BAGIAN 17

GOLONGAN OBAT PSIKOTROPIKA

A. PENGERTIAN PSIKOTROPIKA

Psikotropika dijelaskan pada pasal 1 undang-undang No. 5 tahun 1997 tentang psikotropika bahwa psikotropika adalah zat atau obat, baik alamiah maupun sintetis bukan narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku.

Psikotropika merupakan zat ataupun obat yang diperoleh secara alami maupun sintesis bukan narkotika, yang menimbulkan rasa kecanduan pada pemakainya, reaksi berupa halusinasi, ilusi, perubahan perasaan secara tiba-tiba, dan gangguan cara berpikir, karena obat tersebut berkhasiat psikoaktif menurunkan fungsi otak serta merangsang susunan syaraf pusat. Sindroma ketergantungan yang di dapatkan mempunyai potensi yang berbeda-beda, mulai dari potensi yang amat kuat sampai potensi yang ringan.

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI No 23 tahun 2020 tentang penetapan dan perubahan penggolongan psikotropika, Psikotropika merupakan obat atau bahan yang dimanfaatkan pada bidang pengobatan atau pelayanan kesehatan dan pengembangan ilmu pengetahuan, tetapi dapat juga menimbulkan ketergantungan yang sangat merugikan apabila disalahgunakan atau digunakan tanpa pengendalian dan pengawasan yang ketat dan seksama.

B. GOLONGAN OBAT PSIKOTROPIKA

Psikotropika yang mempunyai potensi menimbulkan sindrom ketergantungan menurut undang-undang no 5 tahun 1997 tentang psikotropika digolongkan menjadi empat (4) golongan:

1. Psikotropika Golongan I
2. Psikotropika Golongan II
3. Psikotropika Golongan III
4. Psikotropika Golongan IV

Penggolongan obat psikotropika digolongkan berdasarkan potensi yang ditimbulkan. Dimana psikotropika golongan I yang mempunyai potensi paling kuat dalam menimbulkan sindroma ketergantungan. Semakin bertambahnya golongan maka efeknya semakin ringan dalam mengakibatkan sindroma ketergantungan.

1. Psikotropika Golongan I

Psikotropika golongan I merupakan zat atau obat yang mempunyai potensi sangat kuat dalam menimbulkan syndrome ketergantungan. Psikotropika golongan ini hanya dapat digunakan untuk tujuan ilmu pengetahuan dan tidak digunakan dalam terapi. Psikotropika golongan I hanya dapat disalurkan oleh pabrik obat dan pedagang besar farmasi kepada Lembaga penelitian dan/atau Lembaga Pendidikan guna kepentingan ilmu pengetahuan. Contoh: deskloroetmin, klonazolam, flualprazolam.

2. Psikotropika golongan II

Psikotropika golongan II merupakan golongan psikotropika yang mempunyai potensi kuat dalam menimbulkan sindroma ketergantungan. Psikotropika golongan ini mempunyai khasiat untuk pengobatan dan dapat digunakan dalam terapi, dan/atau tujuan ilmu pengetahuan. Contoh: sekobarbital, etizolam, sekobarbital.

3. Psikotropika golongan III

Psikotropika golongan III merupakan golongan psikotropika yang mempunyai potensi sedang dalam menimbulkan sindroma ketergantungan. Psikotropika golongan ini mempunyai khasiat untuk pengobatan dan sangat luas digunakan dalam terapi dan/atau untuk tujuan ilmu pengetahuan. Contoh: amobarbital, pentobarbital, siklobarbital.

4. Psikotropika golongan IV

Psikotropika golongan IV merupakan golongan psikotropika yang mempunyai potensi ringan dalam menimbulkan sindroma ketergantungan. Psikotropika golongan ini mempunyai khasiat untuk pengobatan dan sangat luas digunakan dalam terapi dan/atau untuk tujuan ilmu pengetahuan. Contoh: alprazolam, diazepam, allobarbital.

C. OBAT PSIKOTROPIKA GOLONGAN I

Menurut Undang-Undang No. 5 Tahun 1997, dapat dimuat bahwa psikotropika dapat digunakan untuk kepentingan pelayanan kesehatan atau ilmu pengetahuan, namun hanya psikotropika golongan I yang memiliki potensi sangat kuat terhadap efek sindroma ketergantungan yang ditegaskan hanya dapat digunakan untuk tujuan ilmu pengetahuan dan dinyatakan sebagai barang terlarang.

Tabel 17.1 Daftar Psikotropika Golongan I (Menkes RI, 2022)

No	Zat atau Obat	Nama kimia
1	DESKLOROKETAMIN	-
2	2F-DESKLOROKETAMIN	2-(2-Fluorofenil)- 2(metilamino)sikloheksan-1-on
3	FLUBROMAZOLAM	8-Bromo-6-(2-fluorofenil)-1- metil-4H- [1,2,4]triazolo [4,3- a][1,4]benzodiazepina

4	FLUALPRAZOLAM	8-Kloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H- [1,2,4]triazolo [4,3-a][1,4]benzodiazepina
5	KLONAZOLAM	6-(2-Klorofenil)-1-metil-8-nitro-4H- [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

D. OBAT PSIKOTROPIKA GOLONGAN II

Jenis zat ataupun obat psikotropika golongan II memiliki potensi yang kuat terhadap efek sindroma ketergantungan, tetapi tingkat risikonya lebih rendah dibawah psikotropika golongan I. Psikotropika golongan II dapat digunakan untuk tujuan terapi atau pengobatan secara luas, dan dapat digunakan untuk tujuan penelitian ilmu pengetahuan. Berikut beberapa zat atau obat jenis psikotropika golongan II menurut peraturan kementerian kesehatan RI No 10 Tahun 2022 tentang penetapan dan perubahan penggolongan psikotropika:

Tabel 17.2 Daftar Psikotropika Golongan II (Menkes RI, 2022))

No	Zat atau Obat	Nama kimia
1	AMINEPTINA	Asam 7-[(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]- siklohepten-5-il)amino]heptanoat
2	METILFENIDAT	Metil-alfa-fenil-2-piperidina asetat
3	SEKOBARBITAL	Asam 5-alil-5-(1-metilbutil) barbiturat
4	ETILFENIDAT	Etil-2-fenil-2-piperidina-2-ilasetat
5	ETIZOLAM	4-(2-Klorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno [3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3- α][1,4]diazepina
6	DICLAZEPAM	7-Kloro-5-(2-klorofenil)-1-metil-3H-1,4- benzodiazepin-2-on

E. OBAT PSIKOTROPIKA GOLONGAN III

Obat atau zat yang termasuk dalam psikotropika golongan III mempunyai potensi untuk memberikan efek kecanduan atau ketergantungan yang terhitung sedang. Meski demikian, penggunaan obat psikotropika golongan III harus tetap sesuai anjuran dokter dengan kelengkapan resep dokter agar tidak memberikan dampak yang negative bagi penggunanya.

Tabel 17.3 Daftar Psikotropika Golongan III (Menkes RI, 2022)

No	Zat atau Obat	Nama kimia
1	AMOBARBITAL	Asam 5-etil-5-isopentilbarbiturat
2	BUTALBITAL	Asam 5-alil-5-isobutilbarbiturat
3	FLUNITRAZEPAM	5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-nitro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-on
4	GLUTETIMIDA	2-etil-2-fenilflutarimida
5	KATINA	(+)- α -[1-aminoetil]benzilalkohol
6	PENTOSOSINA	(2R*,6R*,11R*)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-6-11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazosin-8-ol
7	PENTOBARBITAL	Asam 5-etil-5-(1-metilbutil)barbiturat
8	SIKLOBARBITAL	Asam 5-(1-sikloheksen-1-il)-5-etilbarbiturat

F. OBAT PSIKOTROPIKA GOLONGAN IV

Obat atau zat yang termasuk dalam psikotropika golongan IV memberikan potensi kecanduan atau ketergantungan yang kecil. Meskipun demikian, penggunaan psikotropika golongan ini harus sesuai anjuran dokter dengan kelengkapan resep dokter agar efek samping yang berbahaya bagi tubuh tidak terjadi. Jenis obat

psikotropika golongan IV ini cukup banyak ditemui dan banyak dikonsumsi tidak sesuai aturan sehingga cukup banyak disalahgunakan. Berikut beberapa zat atau obat jenis psikotropika golongan IV menurut peraturan kementerian kesehatan RI No 10 Tahun 2022 tentang penetapan dan perubahan penggolongan psikotropika:

Tabel 17.4 Daftar Psikotropika Golongan IV (Menkes RI, 2022)

No	Zat atau Obat	Nama kimia
1	ALLOBARBITAL	Asam 5,5-dialilbarbiturat
2	ALPRAZOLAM	8-Kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3- a][1,4]benzodiazepina
3	AMFEPRAMONA nama lain DIETILPROPION	2-(Dietilamino)propiofenon
4	AMINOREKS	2-Amino-5-fenil-2-oksazolina
5	BARBITAL	Asam 5,5-dietilbarbiturat
6	BENZFETAMINA	N-Benzil-N- α -dimetilfenetilamina
7	BROMAZEPAM	7-Bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4- benzodiazepin-2-on
8	BROTIZOLAM	omo-4-(o-klorofenil)-9-metil-6H-tienol[3,2-1]-s-triazolo[4,3- a][1,4]diazepina
9	BUTOBARBITAL	Asam 5-butil-5-etilbarbiturat
10	DELORAZEPAM	7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4- benzodiazepin-2-on
11	DIAZEPAM	7-Kloro-1,3-dihidro-1-metil-fenil-2H-1,4- benzodiazepin-2-on
12	ESTAZOLAM	8-Kloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3- a][1,4] benzodiazepina
13	ETIL AMFETAMINA nama lain N- ETILAMFETAMINA	N-Etil- α - metilfenetilamina
14	ETIL LOFLAZEPAT	Etil 7-kloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-2- okso-1H-1,4-

		benzodiazepina-3-karboksilat
15	ETINAMAT	1-Etinilsikloheksanolkarbamat
16	ETKLORVINOL	1-Kloro-3-etil-1-penten-4-in-3-ol
17	FENCAMFAMINA	N-Etil-3-fenil-2-norbornanamina
18	FENDIMETRAZINA	+)-(2S,3S)-3,4-Dimetil-2-fenilmorfolina
19	FENOBARBITAL	Asam 5-etil-5-fenilbarbiturat
20	FENPROPOREKS	(±)-3-[(α-Metilfeniletil)amino]propionitril
21	FENTERMINA	α,α-Dimetilfenetilamina
22	FLUDIAZEPAM	-Kloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
23	FLURAZEPAM	7-Kloro-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepina-2-on
24	HALAZEPAM	7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-1,4 benzodiazepina-2-on
25	HALOKSAZOLAM	10-Bromo-11b-(o-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooksazolo [3,2d][1,4] benzodiazepina-6-(5H)-on
26	KAMAZEPAM	7-Kloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-1-metil-5- fenil-2H-4-benzodiazepina-2-on dimetikarbamat(ester)
27	KETAZOLAM	11-Kloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oksazino[3,2-d][1,4] benzodiazepina-4,7(6H)-dion
28	KLOBAZAM	7-Kloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4(3H,5H)-dion
29	KLOKSAZOLAM	10-Kloro-11b-(o-klorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro-oksazolo[3,2d][1,4]benzodiazepina-6-(5H)-on
30	KLONAZEPAM	5-(o-Klorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4- benzodiazepina-2-on

31	KLORAZEPAT	Asam 7-kloro-2,3-dihidro-2-okso-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-3-karboks
32	KLORDIAZEPOKSIDA	7-Kloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4- benzodiazepina-4-oksida
33	KLOTIAZEPAM	-(o-Klorofenil)-7-etil-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3e]-1,4-diazepin-2-on
34	LEFETAMINA nama lain SPA	(-)-N,N-Dimetil-1,2-difeniletilamina
35	LOPRAZOLAM	6-(o-Klorofenil)-2,4-dihidro-2-[(4-metil-1- piperazinil)metilen]-8-nitro-1H-imidazol[1,2-a][1,4]benzodiazepina-1-on
36	LORAZEPAM	7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3- hidroksi-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
37	LORMETAZEPAM	7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3- hidroksi-1-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2- on
38	MAZINDOL	5-(p-Klorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazol[2,1- a]isoindol-5-ol
39	MEDAZEPAM	7-Kloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4- benzodiazepina
40	MEFENOREKS	N-(3-Kloropropil)- α -metilfenetilamina
41	MEPROBAMAT	2-Metil-2-propil-1,3 propanadioldikarbamat
42	MESOKARB	3-(α -Metilfenetil)-N-(fenilkarbamoil) sidnonimina
43	METILFENOBARBITAL	Asam 5-etil-1-metil-5-fenilbarbiturat
44	METILPRILON	3,3-Dietil-5-metil-2,4-piperidina-dion
45	MIDAZOLAM	8-Kloro-6-(o-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepi
46	NIMETAZEPAM	1,3-Dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4- benzodiazepina-2-on

47	NITRAZEPAM	1,3-Dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
48	NORDAZEPAM	7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
49	OKSAZEPAM	7-Kloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-o
50	OKSAZOLAM	10-Kloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloksazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepina-6(5H)-on
51	PEMOLINA	2-Amino-5-fenil-2-oksazolin-4-on
52	PINAZEPAM	7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-(2-propinil)- 2H-1,4-benzodiazepina-2-on
53	PIPRADROL	1,1-Difenil-1-(2-piperidil)metanol
54	PIROVALERONA	4'-Metil-2-(1-pirolidinil)valerofenon
55	PRAZEPAM	7-Kloro-1-(siklopropilmetil)-1,3-dihidro-5- fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
56	SEKBUTABARBITAL	Asam 5-sek-butil-5-etilbarbiturat
57	TEMAZEPAM	7-Kloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-1-metil-5- fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
58	TETRAZEPAM	7-Kloro-5-(1-sikloheksen-1-il)-1,3-dihidro-1- metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on
59	TRIAZOLAM	loro-6-(o-klorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
60	VINILBITAL	Asam 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbiturat
61	ZOLPIDEM	N,N,6-Trimetil-2-p-tolilimidazo[1,2-a]piridina-3-asetamida
62	FENAZEPAM	7-Bromo-5-(2-klorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4- benzodiazepina-2-on

Penggolongan obat psikotropika yang terdiri dari empat (IV) golongan menurut pengaturan Undang-undang yaitu psikotropika golongan I, psikotropika golongan II, psikotropika golongan III, dan psikotropika golongan IV. Selain ke empat golongan tersebut, masih terdapat psikotropika lainnya yang tidak memiliki potensi dalam mengakibatkan sindroma ketergantungan, sehingga digolongkan sebagai obat keras. Selain itu penggolongan zat atau obat psikotropika juga memungkinkan untuk mengalami perkembangan dan perubahan setiap tahunnya. Maka dari itu, pengaturan, pembinaan, dan pengawasannya tunduk kepada peraturan perundang-undangan yang berlaku dibidang obat keras.

BAGIAN 18

GOLONGAN OBAT ANALGESIK

A. PENGERTIAN

Analgesik adalah obat yang dapat mengurangi rasa sakit secara selektif tanpa memblokir konduksi impuls saraf, mengubah persepsi sensorik, atau mempengaruhi kesadaran. Secara selektivitas inilah yang menjadi perbedaan penting antara analgesik dan anestesi. Obat-obat analgesik secara khusus dirancang untuk meredakan nyeri atau obat yang meredakan berbagai jenis rasa sakit - mulai dari sakit kepala, cedera, hingga radang sendi. Berdasarkan penelitian yang ada analgesik dapat digunakan dalam penanganan nyeri kanker, kondisi nyeri akut dan kronis non-kanker seperti gangguan degeneratif, penyakit muskuloskeletal, gangguan nyeri neuropatik, dan jenis nyeri kronis lainnya.

Analgetik ternyata memiliki efek antipiretik dan antiinflamasi. Inflamasi biasanya merupakan kerusakan atau cedera pada jaringan. Inflamasi berfungsi untuk menghilangkan agen berbahaya dari lokasi cedera, memperbaiki kerusakan, dan mengembalikan fungsi jaringan menjadi normal. Gambaran klinis peradangan adalah pembengkakan, kemerahan, panas, dan nyeri. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah obat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi, NSAID sebagai anti inflamasi bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase COX-1 dan COX-2. Pada Efek analgesik NSAID terjadi sebagai akibat dari penurunan pembentukan prostaglandin dan pada efek antipiretik adalah penurunan prostaglandin pada pusat pengatur suhu di hipotalamus (Simmons, 2012).

Pada tahun 1986, WHO merumuskan algoritma yang dinamakan “three steps analgesic ladder” sebagai guideline dalam manajemen nyeri yang didasarkan atas intensitas nyeri dari pasien, yaitu ringan, sedang, dan berat (Anekar et.al., 2023).

- Nyeri ringan: analgesik non-opioid seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) atau asetaminophen dengan atau tanpa adjuvant
- Nyeri sedang: opioid lemah (hidrokodon, kodein, tramadol) dengan atau tanpa analgesik non-opioid dan dengan atau tanpa adjuvan
- Nyeri berat dan terus-menerus: opioid kuat (morfin, metadon, fentanil, oksikodon, buprenorfin, tapentadol, hidromorfin, oksimorfin) dengan atau tanpa analgesik non-opioid, dan dengan atau tanpa adjuvant.

B. PENGGOLONGAN

Analgesik adalah obat yang dirancang khusus untuk meredakan nyeri. Obat ini dapat dikategorikan ke dalam dua golongan besar yaitu: analgesik non-opioid, dan analgesik opioid.

1. Analgesik non-opioid

Analgesik non-opioid bekerja melalui berbagai mekanisme untuk meredakan nyeri. Salah satu jenis yang paling umum adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) seperti ibuprofen. NSAID menghambat produksi prostaglandin, yang bertanggung jawab untuk memicu rasa sakit dan peradangan. Dengan mengurangi kadar prostaglandin, NSAID secara efektif mengurangi rasa sakit dan peradangan. Jenis analgesik non-opioid lainnya adalah asetaminophen, umumnya dikenal sebagai parasetamol. Tidak seperti NSAID, asetaminophen terutama bekerja pada sistem saraf pusat, menghambat sinyal nyeri. Meskipun mekanisme yang tepat

belum sepenuhnya dipahami, namun diyakini bekerja melalui modulasi neurotransmitter di otak, yang menghasilkan pereda nyeri.

Analgesik non-opioid menawarkan beberapa manfaat dibandingkan opioid dalam manajemen nyeri. Pertama, mereka memiliki risiko kecanduan dan penyalahgunaan yang lebih rendah, sehingga menjadi pilihan yang lebih aman untuk manajemen nyeri jangka panjang. Kedua, Analgesik non-opioid, khususnya NSAID, memiliki profil efek samping yang lebih baik, dengan efek samping yang ringan dan sementara hanya seperti gangguan saluran cerna dan reaksi alergi. Selain itu, analgesik non-opioid lebih mudah diakses dan hemat biaya, terutama NSAID dan asetaminofen sudah dijual bebas dan terjangkau, sehingga pasien dapat mengelola rasa sakit mereka tanpa hambatan yang tidak perlu.

Meskipun analgesik non-opioid umumnya dianggap aman bila digunakan dengan tepat, namun bukan berarti tidak memiliki potensi efek samping. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), seperti ibuprofen dan naproxen, dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal, termasuk sakit maag dan pendarahan (Wu et al., 2018). Selain itu, penggunaan NSAID dalam jangka panjang telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular, seperti serangan jantung dan stroke (Trelle et al., 2011).

Asetaminofen, analgesik non-opioid lain yang umum digunakan, memiliki keterbatasannya sendiri. Dalam dosis tinggi atau dengan penggunaan jangka panjang, asetaminofen dapat menyebabkan kerusakan hati. Risiko ini sangat relevan bagi individu dengan kondisi hati yang sudah ada sebelumnya atau mereka yang mengonsumsi alkohol secara teratur (Lee, 2019). Efek samping potensial ini menyoroti pentingnya menggunakan analgesik non-opioid secara bijaksana dan di bawah bimbingan profesional kesehatan.

a. Salisilat

Aspirin (Asam Asetilsalisilat) (Simmons, 2012).

1) Farmakokinetik

- Dapat diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral
- Dimetabolisme dengan cepat oleh esterase plasma menjadi asam salisilat dan asam asetat
- Ion salisilat sangat terikat (80-90%) dengan protein plasma
- Konjugasi di hati merupakan rute utama metabolisme
- Metabolit diekskresikan dalam urin.

2) Efek

- Sistem kardiovaskular: pada dosis rendah, aspirin menghambat COX-1 trombosit dan mencegah trombus. Aspirin tidak mempengaruhi tekanan darah.
- Darah: meningkatkan waktu perdarahan karena penghambatan agregasi trombosit
- Ginjal: tidak ada nefrotoksisitas
- Hati: Kemungkinan adanya perubahan fungsi hati yang bergantung pada dosis penggunaan salisilat. Perubahan ini biasanya bersifat subklinis dan bersifat reversibel

3) Kontraindikasi

- Pada penderita influenza, cacar air terutama pada anak-anak atau remaja (hingga usia 19 tahun), karena dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya sindrom Reye.
- Asma dan polip hidung, karena kemungkinan adanya peningkatan reaksi hipersensitivitas.
- Gangguan perdarahan seperti hemofilia, karena aspirin dapat meningkatkan perdarahan
- Alkoholik, tukak lambung, karena dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan pada saluran cerna
- Penurunan fungsi hati

4) Toksisitas

Toksisitas akut dapat terjadi pada anak-anak dan remaja (sindrom Reye) dan dapat mengancam jiwa. Overdosis secara

progresif menyebabkan demam, hiperventilasi, tinitus, asidosis metabolic, alkalosis pernapasan, syok, koma, dan kematian.

b. Amino salisilat

Mesalamine, Olsalazine, dan Sulfasalazine merupakan golongan amino salisilat. Golongan amino sakisilat ini tidak menghambat agregasi trombosit, dan tidak menghambat enzim COX secara permanen, serta tidak efektif sebagai penghambat COX jika dibandingkan dengan aspirin. Obat golongan ini dapat diberikan secara oral atupun rektal (Simmons, 2012).

1) Penggunaan

- Kolitis ulserativa (efek lokal pada saluran pencernaan)
- Penyakit Crohn
- Arthritis reumatoid (sulfasalazine)

2) Efek samping

Lebih jarang dan ringan dibandingkan dengan aspirin

c. Asetaminofen

Asetaminofen tidak termasuk dalam kelompok obat NSAID karena tidak memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan, meskipun bersifat analgesik dan antipiretik. Mekanisme kerja asetaminofen adalah penghambat siklooksigenase yang lemah (Simmons, 2012).

1) Farmakokinetik

- Diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral
- Metabolisme utama pada hati.
- Diekskresikan dalam urin.

2) Toksisitas

Asetaminofen memiliki indeks terapeutik yang tinggi, yang membutuhkan ≥ 6 g untuk dicerna agar terjadi toksisitas. Hepatotoksitas adalah efek toksik yang paling serius, yang disebabkan oleh akumulasi N-asetil-p-benzo-kuinon imina (NAPQI), senyawa toksik yang diproduksi dalam jumlah kecil selama metabolisme asetaminofen.

d. Selektif inhibitor COX-2

1) Celecoxib

Inhibitor selektif COX-2, atau celecoxib, bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin oleh isozim COX-2 yang diinduksi di tempat peradangan tanpa mempengaruhi aksi isozim COX-1 yang dapat ditemukan pada saluran pencernaan, ginjal, dan trombosit. Berbeda dengan NSAID nonselektif (Katzung BG, 2018), yang menghambat COX-1 dan COX-2, celecoxib tidak mengurangi produksi tromboksan A₂ endogen, aktivator agregasi trombosit yang kuat dan vasokonstriktor. Dengan demikian, penghambatan prostasiklin tanpa penghambatan tromboksan A₂ menciptakan keadaan protrombotik (Katzung BG, 2018). Fakta bahwa obat ini tidak menghambat COX-1 menyebabkan lebih sedikit efek samping pada saluran cerna karena obat ini tidak menghambat prostaglandin dalam saluran cerna yang menjaga lapisan lambung. Sehingga mengurangi efek samping pada gangguan gastro intestinal (Chan FK, et al., 2002). Efek samping pada penggunaan obat ini kemungkinan dapat terjadi kardiovaskular dan serebrovaskular karena keadaan protrombotik (Katzung BG, 2018).

2) Meloxicam

Meloxicam adalah enolkarboksamida yang terkait dengan piroksikam yang secara istimewa menghambat COX-2 daripada COX-1. Penghambat COX-2 selektif memiliki efek menguntungkan, yaitu menurunkan inflamasi jaringan dan mengurangi efek gangguan pada saluran cerna. Namun, selektivitas ini menghasilkan ketidakseimbangan antara faktor anti dan pro trombotik, dengan dominasi tromboksan (TXA₂) (Katzung BG, 2018). Tromboksan A₂ merupakan suatu agonis trombosit dan vasokonstriktor yang secara selektif menekan prostasiklin endotel (PGI₂), yang memicu serangkaian komplikasi kardiovaskular (Frust DE, et al., 2002). Meloxicam dapat diberikan secara oral, injeksi, topical atau supositoria. Meloxicam peroral diabsorpsi di traktus gastrointestinal

dengan bioavailabilitas absolut 89-90%. Ekskresi meloxicam sebagian besar dalam bentuk metabolit melalui urin dan feses.

e. Non selektif inhibitor COX

1) Diklofenak

Diklofenak adalah turunan asam fenilasetat yang relatif tidak selektif sebagai penghambat COX. Diklofenak digunakan untuk mengobati artritis reumatoid, osteoartritis, dan ankylosing spondylitis pada orang dewasa karena pada dasarnya penyakit-penyakit ini disebabkan oleh proses inflamasi. NSAID non-selektif, yang berarti keduanya memblokir enzim COX-1 dan COX-2 (Katzung BG, 2018). Hal ini dapat menyebabkan gejala pencernaan seperti sakit perut, maag, dll. Namun, pada diklofenak ulserasi gastrointestinal lebih jarang terjadi dibandingkan dengan beberapa NSAID lainnya. Penggunaan diklofenak dan misoprostol dapat mengurangi ulserasi saluran cerna bagian atas tetapi dapat menyebabkan diare. Kombinasi dari diklofenak dan omeprazol juga efektif dalam hal pencegahan perdarahan berulang, tetapi efek samping seperti gagal ginjal sering terjadi pada pasien usia lanjut dan yang berisiko tinggi (Katzung BG, 2018; Frust DE, et al., 2002).

2) Diflunisal

Diflunisal digunakan untuk meredakan nyeri ringan hingga sedang dari berbagai kondisi. Obat ini juga mengurangi rasa sakit, bengkak, dan kekakuan sendi yang disebabkan oleh radang sendi. Meskipun diflunisal berasal dari asam salisilat, namun tidak dimetabolisme menjadi asam salisilat atau salisilat. Obat ini mengalami siklus enterohepatik dengan reabsorpsi metabolit glukuronidanya diikuti oleh pembelahan glukuronida untuk melepaskan kembali gugus aktif. Obat ini dapat diberikan secara oral tetapi juga dapat ditemukan dalam krim, gel, dan koyo serta dapat dijual secara bebas khususnya untuk penggunaan topikal. Efek samping yang mungkin

terjadi dari penggunaan obat ini yaitu perut mulas, sakit kepala, kelelahan, kantuk, dan pusing (Katzung BG, 2018; Simmons, 2012).

3) Etodolac

Etodolac adalah turunan asam asetat rasemat. Seperti NSAID lainnya, etodolac adalah penghambat siklo-oksigenase (Cox-1 dan -2) yang dapat menghambat pembentukan prostaglandin yang penting dalam jalur nyeri dan inflamasi. Obat ini memiliki aktivitas analgesik serta antipiretik dan antiinflamasi. Penggunaan etodolac diindikasikan untuk pengobatan osteoarthritis dan arthritis reumatoid dan untuk pengobatan nyeri akut jangka pendek. Etodolac tersedia dalam bentuk kapsul atau tablet. Seperti NSAID lainnya, etodolac memiliki efek samping seperti, sakit kepala, pusing, mengantuk, dispepsia, mual, ketidaknyamanan perut, mulas, diare, edema perifer, pruritus dan reaksi hipersensitivitas (Katzung BG, 2018; Simmons, 2012).

4) Flurbiprofen

Flurbiprofen adalah turunan asam propionat dengan mekanisme kerja yang mungkin lebih kompleks daripada NSAID lainnya. Enansiomer (S) (-) nya menghambat COX secara nonselektif, Selain itu telah dibuktikan bahwa flurbiprofen pada jaringan tikus juga dapat mempengaruhi faktor nekrosis tumor α (TNF- α) dan sintesis oksida nitrat. Metabolisme flurbiprofen dihati sangat kompleks dimana enansiomer (R) (+) dan (S) (-) dimetabolisme secara berbeda, dan tidak mengalami konversi kiral. Ini menunjukkan sirkulasi enterohepatik. Penggunaan oral flurbiprofen dapat digunakan untuk pengobatan simtomatik arthritis reumatoid, osteoarthritis, dan spondilitis ankilosa. Sedangkan, dalam bentuk tablet hisap dapat digunakan untuk sakit tenggorokan. Flurbiprofen juga tersedia dalam formula oftalmik topikal untuk penghambatan miosis intraoperatif. Flurbiprofen dalam bentuk sediaan intravena efektif untuk analgesia perioperatif pada operasi telinga, leher, dan

hidung kecil. Meskipun profil efek sampingnya mirip dengan NSAID flurbiprofen terkadang dikaitkan dengan rigiditas, ataksia, tremor, dan mioklonus (Katzung BG, 2018; Simmons, 2012).

5) Ibuprofen

Ibuprofen adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang berasal dari asam propionat dan dianggap sebagai yang pertama dari golongan propionate. Ibuprofen dipatenkan pada tahun 1961 dan obat ini pertama kali diluncurkan untuk mengatasi artritis rematoid di Inggris pada tahun 1969 dan Amerika Serikat pada tahun 1974 (Lago P, et al., 2002). Obat ini merupakan NSAID pertama yang dijual bebas. Mekanisme kerja ibuprofen yang tepat tidak diketahui. Namun, ibuprofen dianggap sebagai NSAID sebagai penghambat siklooksigenase non-selektif, yang menghambat aktivitas COX-1 dan COX-2. Ibuprofen dimetabolisme dan biotransformasi di dalam hati untuk membentuk metabolit utama yaitu turunan hidrosilasi dan karboksilasi (Katzung BG, 2018). Ibuprofen dieliminasi dalam urin. Sediaan Ibuprofen dapat diberikan dalam bentuk oral, intravena, krim, dan gel (Rovensky J, et al., 2002). Obat ini relatif dikontra indikasikan pada pasien dengan polip hidung, angioedema, dan reaktivitas bronkospastik terhadap aspirin. Pemberian ibuprofen dan aspirin secara bersamaan dapat menurunkan aktivitas antiplatelet asam asetilsalisilat (Katzung BG, 2018).

6) Indometasin

Indometasin, diperkenalkan pada tahun 1963, adalah derivat dari indol-asam asetat. Indometasin merupakan inhibitor COX nonselektif yang kuat dan juga dapat menghambat fosfolipase A dan C, mengurangi migrasi neutrofil, serta mengurangi proliferasi sel T dan sel B. Indometasin mengalami metabolisme di hati yang melibatkan glukuronidasi, desmetilasi-O, dan deasilasi-N (Katzung BG, 2018). Obat ini telah digunakan untuk mempercepat penutupan duktus arteriosus paten. Indometasin telah diuji coba

untuk beberapa kondisi penyakit yaitu sindrom Sweet, rheumatoid arthritis pada remaja, radang selaput dada, sindrom nefrotik, diabetes insipidus, vaskulitis urtikaria, nyeri postepisiotomi, dan pencegahan pengerasan heterotopik pada artroplasti (Lago P, et al., 2002). Indometasin dapat diberikan dalam bentuk oral, injeksi, suppositoria, tetes mata dan obat kumur (Katzung BG, 2018). Efek samping umum yang Mungkin terjadi pada penggunaan indometasin adanya gangguan pada saluran cerna termasuk pankreatitis, sakit kepala, pusing, kebingungan, dan depresi (Katzung BG, 2018).

7) Ketoprofen

Ketoprofen adalah turunan asam propionat yang menghambat COX (nonselektif) dan lipoksigenase. Pemberian probenesid secara bersamaan akan meningkatkan kadar ketoprofen dan memperpanjang waktu paruh plasmanya. Efektivitas ketoprofen pada dosis 100-300 mg/d setara dengan NSAID lainnya. Efek samping utamanya adalah pada saluran pencernaan dan sistem saraf pusat (Katzung BG, 2018).

8) Nabumetone

Nabumetone adalah satu-satunya NSAID non-asam yang digunakan saat ini, obat ini diberikan sebagai prodrug keton dan memiliki struktur yang mirip dengan naproxen. Waktu paruhnya lebih dari 24 jam sesuai dengan dosis sekali sehari, dan obat ini tampaknya tidak mengalami sirkulasi enterohepatik. Gangguan ginjal mengakibatkan penggandaan waktu paruh dan peningkatan 30% pada area di bawah kurva. Sifatnya sangat mirip dengan NSAID lainnya, meskipun memiliki efek samping yang kecil pada gangguan saluran pencernaan. Sayangnya, obat ini sering diperlukan pada dosis yang lebih tinggi (misalnya, 1500-2000 mg/d) dan obat ini adalah NSAID yang sangat mahal (Katzung BG, 2018).

9) Naproxen

Naproxen adalah turunan asam naftilpropionat. Ini adalah satu-satunya NSAID yang saat ini dipasarkan sebagai enansiomer tunggal. Naproxen efektif untuk indikasi reumatologi biasa dan tersedia dalam formulasi lepas lambat, sebagai suspensi oral, dan tanpa resep. Sediaan topikal dan larutan tetes mata juga tersedia. Efek samping berupa kejadian perdarahan saluran cerna bagian atas pada penggunaan obat yang dijual secara bebas masih sangat rendah jika dibandingkan dengan ibuprofen dimana dua kali lipat lebih tinggi (mungkin karena efek dosis). Kasus pneumonitis alergi juga jarang terjadi, vaskulitis leukosit-toklastik, dan pseudoporfiria serta efek samping terkait NSAID yang umum terjadi telah tercatat (Katzung BG, 2018).

10) Oxaprozin

Oxaprozin adalah NSAID turunan asam propionat lainnya. Perbedaan utamanya dari anggota subkelompok ini adalah waktu paruh yang sangat lama (50-60 jam), meskipun oxaprozin tidak mengalami sirkulasi enterohepatik. Ini adalah uricosuric ringan. Jika tidak, obat ini memiliki manfaat dan risiko yang sama dengan NSAID lainnya (Katzung BG, 2018).

11) Piroksikam

Piroksikam, sebuah oksikam adalah penghambat COX nonselektif yang pada konsentrasi tinggi juga menghambat migrasi leukosit polimorf-nuklir, mengurangi produksi radikal oksigen, dan menghambat fungsi limfosit. Waktu paruhnya yang panjang memungkinkan pemberian dosis sekali sehari. Piroksikam dapat digunakan untuk indikasi rematik biasa. Ketika piroksikam digunakan dalam dosis yang lebih tinggi dari 20 mg/d, peningkatan insiden tukak lambung dan perdarahan akan terjadi ((Katzung BG, 2018; Slawson D, 2015).

12) Sulindac

Sulindac adalah prodrug sulfoksida. Obat ini dimetabolisme secara reversibel menjadi metabolit sulfida aktif dan memiliki siklus enterohepatik; hal ini memperpanjang durasi kerja hingga 12-16 jam. Selain indikasi penyakit reumatiknya, sulindac menekan poliposis usus familial dan dapat menghambat perkembangan kanker usus besar, payudara, dan prostat pada manusia. Di antara reaksi merugikan yang lebih parah, sindrom nekrosis epidermal Stevens-Johnson, trombositopenia, agranulositosis, dan sindrom nefrotik; semuanya telah diamati. Efek samping Sulindac juga dikaitkan dengan kerusakan hati kolestatik (Katzung BG, 2018).

13) Tolmetin

Tolmetin adalah penghambat COX nonselektif dengan waktu paruh yang pendek (1-2 jam) dan tidak sering digunakan. Tidak efektif (untuk alasan yang tidak diketahui) dalam pengobatan asam urat (Katzung BG, 2018).

2. Analgesik Opioid

Analgesik opioid adalah analgesik kuat yang efektif untuk menghilangkan rasa sakit yang hebat. Analgesik opioid bekerja pada system saraf. Istilah analgesik berarti "tanpa rasa sakit". Bahkan dalam dosis terapeutik, analgesik opioid dapat dapat bersifat depresan umum (mengurangi kesadaran), mempunyai efek samping menimbulkan rasa nyaman (euforia) dan mengantuk. Dalam dosis besar Hampir semua perasaan tidak nyaman dapat dihilangkan oleh analgesik narkotik kecuali sensasi kulit. Pemberian dalam jangka panjang menghasilkan toleransi, ketergantungan psikis dan fisik yang disebut kecanduan. Obat ini hanya dibenarkan untuk penggunaan insidentil pada nyeri hebat (trauma hebat, patah tulang, nyeri infark jantung, kolik batu empedu/batu ginjal. Tanpa indikasi kuat, tidak dibenarkan penggunaannya secara kronik, disamping untuk mengatasi nyeri hebat (Anonim, 2019), Penelitian

di rumah sakit juga menunjukkan bahwa pemberian analgesik opioid dengan interval tetap (yaitu, dosis teratur pada waktu yang dijadwalkan) pada pasien kanker lebih efektif dalam meredakan nyeri dibandingkan dengan pemberian dosis sesuai permintaan. Sehingga dapat memberikan penanganan nyeri dan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker. Fentanil dan alfentanil umumnya digunakan sebagai premedikasi dalam pembedahan karena dapat memperkuat anestesi umum sehingga mengurangi timbulnya kesadaran selama anestesi. Penggolongan analgesik – narkotik adalah sebagai berikut (Anonim, 2019):

- Alkaloid alam: morfin, codein
- Derivat semi sintesis: heroin
- Derivat sintetik: metadon, fentanil
- Antagonis morfin: nalorfin, nalokson dan pentazocin.

a. Morfin

Morfin adalah standar untuk perbandingan di antara opioid. Banyak senyawa semisintetik dibuat dengan memodifikasi molekul morfin (Katzung BG, 2018). Morfin digunakan untuk manajemen nyeri kronis, sedang hingga berat. Opioid, termasuk morfin, efektif untuk manajemen nyeri jangka pendek. Pasien yang menggunakan opioid dalam jangka panjang mungkin perlu dipantau untuk mengetahui perkembangan ketergantungan fisik, gangguan kecanduan, dan penyalahgunaan obat. Morfin dan senyawa terkait bekerja pada semua reseptor opiat, tetapi dengan afinitas tertinggi pada reseptor μ . Aktivasi reseptor μ menurunkan aktivitas spontan neuron di usus dan sistem saraf pusat (SSP) (Simmons MA, 2012). Morfin bekerja pada area yang diketahui terlibat dalam pernapasan, persepsi rasa sakit, suasana hati, dan emosi. Pada tingkat sel, ketiga sub tipe reseptor opiat berpasangan dengan G_i dan G_o . Aktivasi protein G ini dengan pengikatan opioid pada reseptor opiat menurunkan kadar adenosin monofosfat siklik (cAMP), meningkatkan arus K^+ , dan menurunkan arus Ca^{2+} . Hal

ini mengakibatkan hiperpolarisasi dan penurunan pelepasan neurotransmitter (Katzung BG, 2018; Simmons MA, 2012).

Morfin secara selektif menghambat input rangsang ke neuron yang terlibat dalam mentransmisikan informasi tentang rangsangan berbahaya tanpa mengubah respons terhadap jenis rangsangan lainnya. Morfin mudah diserap dari saluran pencernaan (GI), mukosa hidung, dan paru-paru. Ketersediaan hayati sediaan oral berkisar antara 15 hingga 50% karena metabolisme pertama di hati. Morfin diekskresikan sebagai konjugasi glukuronida dalam urin. Efek samping dari penggunaan morfin yaitu, mual, muntah, disforia, sembelit, adiktif dan peningkatan tekanan empedu. Pemberian Bersama fenotiazin dapat memperkuat aksi dan akan meningkatkan efek sedatif morfin sekaligus mengurangi efek analgesik. Penggunaan morfin tidak disarankan pada pasien dengan cedera kepala, muntah, dan miosis dapat mengganggu penilaian neurologis pasien (Katzung BG, 2018).

b. Codein

Kodein, suatu analgesik opioid, pada awalnya disetujui di AS pada tahun 1950 dan merupakan obat yang digunakan untuk mengurangi rasa sakit. Opiat seperti kodein berasal dari tanaman poppy, *Papaver somniferum* (Papaveraceae). Kodein digunakan sebagai analgesik sentral, obat penenang, hipnotis, antinosiseptif, dan agen antiperistaltik, dan juga direkomendasikan pada penyakit tertentu dengan batuk yang tak kunjung sembuh. Kodein sulfat adalah bentuk obat ini yang umum digunakan. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet, dan larutan.

Kodein bekerja sebagai agonis selektif untuk reseptor opioid μ , tetapi dengan afinitas yang jauh lebih lemah terhadap reseptor ini jika dibandingkan dengan morfin. Kodein berikatan dengan reseptor μ -opioid, yang terlibat dalam transmisi rasa sakit ke seluruh tubuh dan sistem saraf pusat. Sifat analgesik kodein diperkirakan

muncul dari konversi menjadi Morfin, meskipun mekanisme pasti dari tindakan analgesik tidak diketahui saat ini (Katzung BG, 2018).

Kodein diabsorpsi pada saluran pencernaan. Sekitar 70 hingga 80% dari dosis kodein yang tertelan dimetabolisme di hati melalui konjugasi dengan asam glukuronat menjadi kodein-6 glukuronida (C6G) dan melalui demetilasi-O menjadi morfin (sekitar 5-10%) dan demetilasi-N menjadi norkodein (sekitar 10%). Sekitar 90% dari total dosis kodein diekskresikan oleh ginjal. Sekitar 10% obat yang diekskresikan oleh ginjal adalah kodein yang tidak berubah. Efek samping dari penggunaan codein yaitu, kebingungan, mengantuk, napas pendek, pupil mata menyempit, mual, muntah, sembelit, dan kurang nafsu makan. Pada kasus yang parah, gejala depresi peredaran darah dan pernapasan dapat terjadi, yang dapat mengancam jiwa atau berakibat fatal (Katzung BG, 2018).

c. Fentanil

Fentanil adalah salah satu agen yang paling banyak digunakan dalam keluarga opioid sintesis. Subkelompok fentanil mencakup sufentanil, alfentanil, dan remifentanil (Katzung BG, 2018). Opioid ini berbeda terutama dalam hal potensi dan biodisposisi. Sufentanil lima hingga tujuh kali lebih kuat daripada fentanil. Alfentanil jauh lebih kuat daripada fentanil, tetapi bekerja lebih cepat dan memiliki durasi kerja yang jauh lebih pendek. Remifentanil dimetabolisme dengan sangat cepat oleh darah dan esterase jaringan nonspesifik, membuat waktu paruh farmakokinetik dan farmakodinamiknya menjadi sangat singkat. Sifat-sifat tersebut berguna ketika senyawa ini digunakan dalam praktik anestesi. Fentanil bekerja berikatan dengan reseptor opioid, terutama reseptor opioid μ , yang berpasangan dengan protein-G. Aktivasi reseptor opioid menyebabkan GTP ditukar dengan GDP pada protein-G yang pada gilirannya akan menurunkan adenilat siklase yang mengatur adenilat siklase, sehingga mengurangi konsentrasi cAMP. Pengurangan cAMP akan mengurangi masuknya ion kalsium yang

bergantung pada cAMP ke dalam sel. Pertukaran GTP dengan GDP menyebabkan hiperpolarisasi sel dan penghambatan aktivitas saraf (Katzung BG, 2018; Simmons MA, 2012). Efek samping pada penggunaan fentanyl meliputi depresi pernapasan, mengantuk, pingsan, koma, otot rangka menjadi lembek, kulit dingin dan berkeriat, penyempitan pupil, edema paru, bradikardia, hipotensi, obstruksi jalan napas, dengkur yang tidak biasa, dan kematian.

d. Petidin HCL

Petidin HCL adalah agonis opioid dengan sifat analgesik dan obat penenang yang digunakan untuk meredakan sebagian besar jenis nyeri sedang hingga berat, termasuk nyeri pasca operasi dan nyeri persalinan. Petidin HCL pada dasarnya adalah agonis reseptor kappa-opiat dan juga memiliki efek anestesi lokal. Petidin HCL memiliki afinitas yang lebih besar terhadap reseptor kappa daripada morfin. Reseptor opiat digabungkan dengan reseptor G-protein dapat berfungsi sebagai regulator positif dan negatif dari transmisi sinaptik melalui protein G yang mengaktifkan protein efektor. Pengikatan opiat menstimulasi pertukaran GTP dengan GDP pada kompleks protein G. Karena sistem efektor adalah adenilat siklase dan cAMP yang terletak di permukaan bagian dalam membran plasma, opioid menurunkan cAMP intraseluler dengan menghambat adenilat siklase. Selanjutnya, pelepasan neurotransmitter nosiseptif seperti substansi P, GABA, dopamin, asetilkolin, dan noradrenalin dihambat. Opioid juga menghambat pelepasan vasopresin, somatostatin, insulin, dan glukagon. Opioid menutup saluran kalsium yang dioperasikan dengan tegangan tipe-N (agonis reseptor OP2) dan membuka saluran kalium yang bergantung pada kalsium yang memperbaiki saluran kalium ke dalam (agonis reseptor OP3 dan OPI). Hal ini menghasilkan hiperpolarisasi dan mengurangi rangsangan saraf (Katzung BG, 2018; Simmons MA, 2012).

Petidin HCL dimetabolisme di hati melalui hidrolisis menjadi asam meperidinat yang diikuti dengan konjugasi parsial dengan asam glukuronat. Petidin HCL diekskresikan dalam urin. Penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan ketergantungan pada jenis morfin; gejala putus obat muncul lebih cepat dibandingkan dengan morfin dan berdurasi lebih pendek. Petidin HCL juga dilaporkan memiliki efek inotropik negatif pada jantung. Selain itu, obat ini memiliki potensi untuk menimbulkan kejang akibat akumulasi metabolitnya. Mengingat profil yang tidak diinginkan ini, penggunaan Petidin HCL menjadi semakin jarang (Katzung BG, 2018; Simmons MA, 2012).

e. Tramadol

Tramadol secara kimiawi tidak terkait dengan opioid. Tramadol adalah agonis reseptor opiat yang lemah. Karena profil tolerabilitasnya yang baik dan mekanisme kerja multimodal, tramadol umumnya dianggap sebagai pilihan opioid yang berisiko lebih rendah untuk pengobatan nyeri, sedang, hingga berat. Tramadol adalah agonis reseptor μ -opioid yang bekerja secara terpusat dan SNRI (serotonin / norepinefrin reuptake-inhibitor) yang secara struktural terkait dengan kodein dan morfin. Tramadol berikatan lemah dengan reseptor κ - dan δ -opioid dan reseptor μ -opioid dengan afinitas 6000 kali lipat lebih rendah daripada morfin. Tramadol mengalami metabolisme jalur pertama yang ekstensif di hati melalui demetilasi dan konjugasi N dan O. Tramadol dieliminasi terutama melalui metabolisme oleh hati dan metabolitnya diekskresikan terutama oleh ginjal, menyumbang 90% ekskresi sementara 10% sisanya diekskresikan melalui tinja (Katzung BG, 2018; Simmons MA, 2012).

Antagonis Opioid (Nalokson, Naltrexone, dan Nalmefene)

Nalokson, Naltrexone, dan Nalmefene adalah Nalokson adalah antagonis reseptor opioid yang digunakan untuk membalikkan overdosis opioid dengan cepat. Antagonis ini berikatan dengan

afinitas tinggi pada semua reseptor opioid tetapi memiliki afinitas tertinggi untuk reseptor μ . Mereka bertindak sebagai penghambat kompetitif. Nalokson dan nalmeffene hanya efektif secara intravena, dengan nalmeffene memiliki durasi kerja yang lebih lama (10 jam dibandingkan 1 jam untuk nalokson). Sedangkan Naltrexone efektif secara oral. Nalokson dan nalmeffene digunakan untuk mengobati keracunan opioid. Naltrexone telah diuji untuk mengobati kecanduan narkoba dan alkohol (Katzung BG, 2018; Simmons MA, 2012).

BAGIAN 19

GOLONGAN OBAT ANTIPIRETIK

A. PENGERTIAN DEMAM

Penggunaan golongan obat antipiretik berhubungan dengan kejadian demam. Demam terjadi karena terganggunya pengaturan homeostatis pada suhu tubuh pada Hipotalamus dan dapat juga diakibatkan karena adanya sitokin pirogenik, pyrogen, respon dari inflamasi serta infeksi (Holgersson, 2022).

B. EFEK METABOLIK DARI DEMAM

Menurut Radhi *et al.* (2009), Efek metabolik karena demam bisa disebabkan beberapa faktor seperti usia, tinggi dan lama menderita demam. Beberapa efek metabolik akibat demam yaitu :

- a. Meningkatkan konsumsi oksigen 10-12 % setiap kenaikan beberapa °C
- b. Meningkatkan produksi glukosa
- c. Meningkatkan pelepasan asam amino
- d. Meningkatkan produksi hormon cortisol, CTH, pertumbuhan, arginin vasopressin.
- e. Meningkatkan kehilangan air sebanyak 10 % setiap kenaikan beberapa °C
- f. Meningkatkan trigliserida, fibrinogen, C-reaktif protein
- g. Menurunkan kadar albumin di liver, keseimbangan nitrogen, sodium dan zat besi.

C. KLASIFIKASI DEMAM

Menurut Radhi *et al.* (2009), Demam mempunyai klasifikasi seperti Tabel 19.1 berikut ini :

Tabel 19.1 Klasifikasi Demam

Kelas	Penyebab	Lama Menderita Demam
Demam dengan lokasinya	Infeksi saluran pernapasan atas	< 1 Minggu
Demam tidak diketahui lokasinya	Infeksi virus, Infeksi saluran kemih	< 1 Minggu
Demam tidak diketahui (Fever of Unknown Origin, FUO)	Infeksi bakteri	> 1 Minggu

D. PATOGENESIS DEMAM

Menurut Aronoff (2001), patogenesis demam diketahui dengan meningkat respon inflamasi akibat kerusakan dan infeksi dari sitokin polipeptida. Sitokin pirogenik seperti interleukin 1B (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor (TNF) dan Interleukin 6 (IL-6) memiliki efek langsung ke Hipotalamus akibat respon dari demam. Patogen dari luar tubuh seperti bakteri (terutama bakteri gram negatif) dapat juga meningkatkan respon sitokin pirogenik sehingga dapat meningkatkan terjadi demam. Pirogen eksogen memulai terjadi demam dengan cara menginduksi sel inang untuk memproduksi dan melepaskan pyrogen endogen seperti interleukin-1. Interleukin-1 memiliki peran untuk merespon imun. Pirogen endogen menginduksi sintesis prostaglandin, dimana PGE2 memiliki peran sebagai hemeostatik dalam merespon demam. PGE2 memiliki 4 reseptor selular yang berkaitan dengan demam yaitu EP₁, EP₂, EP₃ dan EP₄. Demam juga berkaitan dengan respon imun dimana peningkatan inflamasi dapat mengirimkan pesan endogenus substansi dari antipiretik. Substansi antipiretik seperti arginin

vasopressin (AVP), hormon stimulasi α -melanosit serta hormon glukokortikoid. Interleukin 10 digunakan sebagai anti inflamasi untuk menekan terjadi demam.

E. PENGERTIAN GOLONGAN OBAT ANTIPIRETIK

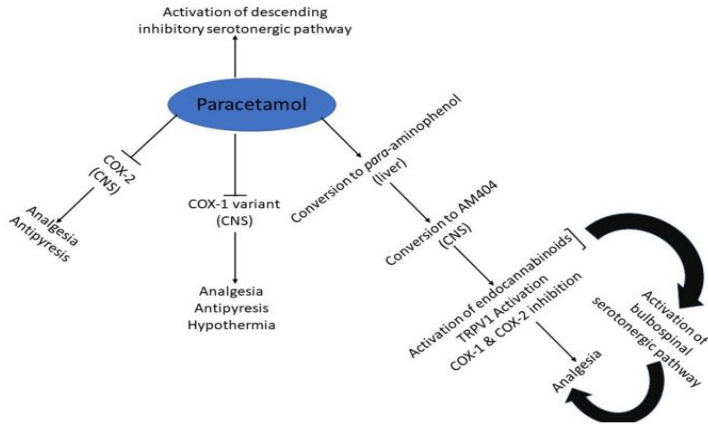
Golongan obat antipiretik digunakan untuk menghambat enzim siklooksigenase, mengurangi konsentrasi prostaglandin E_2 (PGE_2) di Hipotalamus, mengurangi mediator pro-inflamasi, meningkatkan pesan antipiretik di sawar otak (Aronoff, 2001).

F. JENIS – JENIS GOLONGAN OBAT ANTIPIRETIK

Beberapa jenis obat antipiretik yang digunakan dalam pengobatan yaitu :

1. Golongan Para Amino Phenol yaitu acetaminophen. Acetaminophen/Parasetamol merupakan metabolit aktif dari Asetanilid dan Penasetin. Acetaminophen atau parasetamol merupakan pilihan terapi lini pertama untuk demam. Acetaminophen atau parasetamol memiliki mekanisme kerja dengan menghambat aktivitas enzim CNS siklooksigenase (COX). Kejadian demam menyebabkan peningkatan pelepasan prostaglandin terutama PGE_2 . Peningkatan produksi PGE_2 dapat menekan induksi COX-2 sehingga aktivasi sel endotel vascular meningkat, hal ini yang menyebabkan terjadi peningkatan suhu tubuh pada manusia. Dengan ini, Acetaminophen atau parasetamol diketahui memiliki potensi dalam menghambat COX-2 dengan mengurangi agen dari COX-1 maupun COX-2 (Ayoub, 2021). Secara umum, obat-obat yang dapat menghambat COX-2 juga memiliki kemampuan untuk menghambat enzim COX berikatan dengan asam arakidonat untuk mengaktifkan enzim COX-2 (Anderson, 2008).

Parasetamol di absorpsi di dalam duodenum dan di metabolisme di Hati (McGill and Jaeschke, 2013).



Gambar 19.1 Mekanisme kerja dari parasetamol/Acetaminophen

Tabel 19.2 Rekomendasi Dosis Parasetamol Untuk Demam (Radhi et al. (2009))

	Oral	Rektal	Intravena
Bentuk Sediaan	Tab: Panadol (500 mg) Liquid: Calpol (120 mg/5 ml; or 250 mg/5 ml)	Paracetamol 60, 125, or 500 mg	Paracetamol infusion 10 mg ml ⁻¹
Dosis	10–15 mg/kg–1 at 4–6 h or 60–75 mg/kg–1 per hari untuk anak-anak; 4 g per hari untuk dewasa	Sama dengan oral	15 mg/kg ⁻¹
Neonatus	20 mg/kg ⁻¹	Dosis awal 20	

	Oral	Rektal	Intravena
	start, then 10–15 mg/kg ⁻¹ setiap 8–12 jam	mg/kg ⁻¹ , kemudian 15 mg/kg ⁻¹ BD	
Kelebihan	Memiliki toleransi dan absorpsi dengan baik	Menghindari proses muntah jika melalui oral dan sangat cocok untuk pasien tidak sadarkan diri (koma)	Penetrasi di sawar otak dan absorpsi di tubuh lebih cepat daripada oral
Kekurangan	Menyebabkan mual, nyeri diperut. Jika penggunaan bersamaan dengan karbohidrat akan menyebabkan penurunan proses absorpsi parasetamol di tubuh	Proses absorpsi lebih lama daripada oral	Lebih tepat sebagai obat analgesic untuk pasien pasca operasi atau sedang operasi dan bukan sebagai antipiretik

Menurut Radhi *et al.* (2009), Kejadian demam sebaiknya dimonitoring setiap 3-4 jam untuk melihat penurunan suhu tubuh setelah pemberian obat antipiretik seperti Parasetamol. Karena setiap pemberian 0,5 mg Kg⁻¹ Parasetamol dapat menurunkan 0,3-0,4°C. Berikut tabel penurunan suhu tubuh berkaitan dengan bobot Parasetamol :

Tabel 19.3 Efek Parasetamol Sebagai Antipiretik Setelah penggunaan obat selama 2-3 Jam pada suhu 39,5 °C (Radhi et al. (2009))

DOSIS	PENURUNAN TEMPERATUR °C
5 mg/kg-1	0.3-0.4
10-15 mg/kg-1	1.2-1.4
20 mg/kg-1	1.4-1.6

Penggunaan obat Parasetamol yang melebihi dosis akan menyebabkan overdosis. Dimana dosis > 15 gr untuk dewasa dan 150 mg kg⁻¹ pada anak-anak dapat menyebabkan kerusakan di Liver (*hepatotoksik*). Berikut ini toksisitas yang terjadi pada penggunaan obat Parasetamol :

- a. Kerusakan di Liver yaitu metabolit parasetamol berupa *N-acetyl-p-benzoquinonimine* memiliki efek yang tinggi bersifat reaktif dengan hepatosit akibat terjadinya nekrosis.
- b. Komplikasi lain seperti asidosis metabolik, kardiomiopati, hiperglikemia, hipoglikemia, trombositopenia, hipotermia.

Untuk menangani terjadi overdosis pada penggunaan parasetamol dapat diberikan antidot nya yaitu N-asetilsistein dengan dosis pemberian 300 mg Kg⁻¹ setiap 20 jam sekali (Radhi et al. (2009)).

2. Golongan obat Turunan Asam propionik yaitu Ibuprofen dan Naproxen.
 - a. Ibuprofen merupakan turunan asam propionik sebagai obat Anti-inflamasi Non Steroid (NSAID). Ibuprofen diabsorpsi dengan baik di saluran pencernaan setelah 1 jam penggunaan obat tersebut. Ibuprofen sebagai pilihan obat yang sangat baik dalam memberikan efek anti-inflamasi dan analgesic jika dibandingkan dengan parasetamol. Dosis efektif Ibuprofen sebagai antipiretik adalah 5 mg kg⁻¹ setiap 3-4 jam sekali. Dosis potensial ibuprofen dalam menekan kejadian demam yaitu 10 mg kg⁻¹ (Radhi et al. (2009)).

Ibuprofen memiliki efek antipiretik lebih cepat pada penanganan 24 jam pertam jika dibandingkan dengan parasetamol untuk pasien anak diatas 2 tahun (Tan *et al.*, 2020).

Berikut ini beberapa efek samping dari penggunaan obat Ibuprofen:

Tabel 19.4 Efek samping penggunaan obat Ibuprofen (Radhi et al. (2009)

Organ	Dosis Antipiretik	Dosis Anti-inflamasi	Overdosis
Sistem Pencernaan	Mual, Muntah, Nyeri Perut, Diare	Mual, Muntah, Nyeri Perut, Diare	Mual, Muntah, Nyeri Perut, Diare
Sistem Syaraf Pusat	Sakit kepala	Sakit kepala	Koma, Kejang
Kulit	Rasa terbakar	Rasa terbakar	Rasa terbakar
Ginjal	-	Edema, Retensi Natrium, Proteinuria, Meningkatkan Serum Kreatinin	Gagal Ginjal
Liver	-	Meningkat nya enzim	Meningkat nya enzim
Hematologi	-	Agranulositosis, Anemia hemolytic	-
Lainnya	-	-	-

Cara penanganan kercunan Ibuprofen adalah dengan dilakukan pemberian arang aktif dan pengawasan lebih ditingkatkan untuk melihat perbaikan klinis (Radhi *et al.* (2009).

b. Naproxen

Naproxen diberikan selain sebagai antipiretik juga bisa digunakan sebagai anti-inflamasi dan analgetik. Naproxen efektif diberikan untuk pasien kanker dalam mengurangi rasa nyeri karena berkerja selama 14 jam sebagai analgetik.

3. Golongan obat Salisilat yaitu Aspirin.

Aspirin lebih efektif sebagai analgesik namun demikian penggunaan sebagai antipiretik pun bisa dilakukan walaupun tidak digunakan dalam jangka waktu yang lama. Dosis penggunaan aspirin sebagai antipiretik yaitu 10-15 mg kg⁻¹ selama 4-6 jam sekali (Radhi *et al.* (2009). Berikut ini beberapa efek samping penggunaan aspirin sebagai antipiretik :

Tabel 19.5 Efek Samping Penggunaan Obat Aspirin

Organ	Manifestasi Klinik
Umum	Berkeringat, Dehidrasi
Saluran Pernapasan	Hiperventilasi
Saluran pencernaan	Mual, Nyeri dibagian perut, Peptik Ulcer
Hati	Meningkat enzim hati, Nyeri dibagian perut, Hepatitis
Sistem Syaraf Pusat	Sakit kepala, pusing, mudah bingung
Kulit	Terasa terbakar, angioderma
Ginjal	Infeksi ginjal di bagian Intestinal, Kerusakan papillary
Platelet	Terjadi pengurangan pembetnukan koagulasi dan pendarahan

Penanganan pada kejadian overdosis pemberian aspirin adalah dengan memberikan arang aktif disertai dengan pemeriksaan rutin

tanda-tanda vital, cek tingkat dehidrasi, elektrolit, analisis kadar gas dalam darah serta pH dari urin pasien tersebut (Radhi *et al.* (2009).

4. Golongan Obat NSAID lain yaitu Diklofenak.

Diklofenak merupakan contoh golongan obat steroid yang memiliki efek sebagai antipiretik dengan waktu 3 hari. Efek ini untuk menekan produksi Interleukin 1 (IL-1) di makrofag dengan berbagai cara yaitu menekan aktivitas limfosit dan respon inflamasi lokal serta menghambat pelepasan prostaglandin (Radhi *et al.* (2009). Pemberian diklofenak secara rektal dapat menurunkan demam secara signifikan pada pasien anak-anak jika dibandingkan dengan parasetamol secara oral. Dosis diklofenak rektal yang dapat diberikan adalah 50 mg (Syarif *et al.*, 2016).

BAGIAN 20

GOLONGAN OBAT ANTIEMETIK

A. PENDAHULUAN

Adanya gangguan atau penyakit pada gastrointestinal dapat memicu terjadinya nausea dan muntah. Nausea dan muntah merupakan hasil interaksi kompleks dari sistem gastrointestinal, sistem vestibular dengan berbagai bagian dari otak. Pencegahan dan penanganan nausea dan muntah memerlukan penilaian tersendiri yang disesuaikan dengan kebutuhan dan situasi pasien.

Antiemetic yang digunakan untuk nausea dan muntah meliputi golongan obat yang menghambat serotonin, dopamine, histamin, sistem muscarinic dan neurokinin, corticosteroid dan benzodiazepine.

B. ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Nausea dan muntah dapat dipicu oleh berbagai penyebab yang berbeda. Berbagai gangguan pada sistem gastrointestinal, cardiac, neurologis dan endokrin dapat menjadi pemicunya. Penggunaan berbagai obat juga dapat memicu terjadinya nausea dan muntah. Kejadian nausea dan muntah pasca operasi (*postoperative nausea and vomiting/PONV*) memiliki angka kejadian yang tinggi pada pasien yang beresiko tinggi. PONV dipengaruhi oleh factor Indeks Massa Tubuh (IMT), pemberian opioid pasca operasi, jenis operasi, durasi anestesi pada penggunaan anestesi umum (Susanto, Rachmi, Khalidi, 2022). Jenis kelamin perempuan, adanya riwayat *motion sickness* atau PONV dan status bukan perokok juga diketahui sebagai factor pemicu nausea dan muntah (Wilhelm, 2008).

Nausea berbeda dengan muntah dan lebih sering merupakan efek samping pengobatan ataupun akibat penyakit mulai dari gangguan pada sistem saraf pusat hingga gangguan pada saluran cerna serta infeksi. Bagian otak yang terlibat dalam sensasi nausea terletak pada region otak yang lebih tinggi dibandingkan region emetic. Kebanyakan obat untuk emesis relative kurang efektif untuk pencegahan nausea (Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann, 2018). Nausea dan muntah terdiri dari 3 stase yaitu 1) nausea, 2) *retching* dan 3) muntah. Nausea adalah perasaan subjektif dari keinginan untuk muntah. Simptom otonom yang menyertai nausea berupa *pallor*, *tachycardia*, *diaphoresis* dan salivasi. *Retching* yang mengikuti nausea berupa kontraksi dinding diafragma, abdomen dan dada serta *spasmodic breathing* terhadap *glottis* yang tertutup. Muntah atau emesis adalah pengeluaran oral secara paksa yang cepat dan refleksif dari isi gastrointestinal bagian atas akibat kontraksi pada abdominal dan *thoracic musculature* (Wilhelm, 2008).

Muntah dapat diinisiasi melalui jalur humoral ataupun neural. Jalur humoral meliputi stimulasi pada *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) oleh substansi yang masuk ke dalam sirkulasi darah (*blood-borne*), sedangkan jalur neural melalui aktivasi *vomiting center* (VC). CTZ terletak pada area postrema. CTZ dapat merespon langsung stimuli kimia pada darah atau cairan cerebrospinal. Sementara VC terletak pada *lateral reticular formation of the medulla*, berperan mengatur mekanisme motoric muntah. VC juga merespon input afferent dari sistem vestibular, faring dan saluran cerna, serta dari batang otak bagian atas dan struktur cortical. Sistem vestibular fungsi utamanya adalah pada *motion sickness* (Whalen, Radhakrishnan, Field, 2019).

Respon emetic dimediasi melalui berbagai neurotransmitter seperti histamine, dopamine, serotonin, acetylcholine dan neurokinin. Tanpa adanya neurokinin, cannabinoid memodulasi aktivitas dari

neurotransmitter ini sehingga mempengaruhi respon emetic (Athavale, Athavale, Roberts, 2020).

Agen kemoterapi dapat langsung mengaktivasi CTZ ataupun VC. Beberapa neuroreseptor, meliputi *dopamine receptor type 2* dan *serotonin type 3* (5-HT₃) memiliki peran penting dalam hal ini. Warna ataupun bau dari obat kemoterapi dapat mengaktivasi pusat otak bagian atas dan memicu emesis. Obat kemoterapi juga dapat menyebabkan kerusakan sel pada saluran cerna dan menyebabkan pelepasan serotonin dari sel enterochromaffin di usus halus. Serotonin mengaktivasi 5-HT₃ receptor pada serabut afferent vagal dan *splanchnic*, yang kemudian membawa sinyal sensory ke medulla, dan memicu respon emetic (Whalen, Radhakrishnan, Field, 2019).

C. GOLONGAN OBAT ANTIEMETIK DAN MEKANISME AKSINYA

Obat yang digunakan dalam mengatasi nausea dan muntah disebut antiemetic. Mekanisme aksi antiemetic melibatkan peranan dari berbagai kemoreseptor seperti muscarinic M1, dopaminergic D2, serotonin 5-HT₃, neurokinin-1 dan histamin H1 (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

1. *Serotonin-receptor antagonist*

Golongan obat ini menghambat interaksi serotonin dengan reseptor 5-HT₃. Ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron merupakan contoh obat *serotonin-receptor antagonist* (Hauser, Azzam, Kasi, 2022). Selektif *serotonin-receptor antagonist* mampu menghambat serotonin secara peripheral pada terminal saraf vagal di saluran pencernaan dan menghambat secara sentral pada CTZ di area postrema ventrikel IV (Theriot, Wermuth, Ashurst, 2022). Golongan obat ini memiliki efikasi dan durasi aksi yang lebih lama sehingga

baik digunakan dalam penanganan *chemotherapy-induced nausea and vomiting* (CINV). Golongan obat ini diberikan dalam dosis tunggal sebelum kemoterapi (secara intravena atau oral) dan efektif terhadap berbagai tingkatan terapi emetogenic. Agen ini juga berguna pada penanganan PONV (Whalen, Radhakrishnan, Field, 2019).

2. Glucocorticoid

Mekanisme aksi glucocorticoid untuk nausea dan muntah belum diketahui dengan jelas. Mekanisme yang mungkin terjadi adalah adanya perubahan pada sawar darah otak dan penurunan sintesis prostaglandin. Dexamethasone merupakan contoh golongan obat ini yang banyak digunakan sebagai pencegahan PONV dan pada kemoterapi (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

3. Anticholinergic

Anticholinergic bekerja dengan menghambat M1 *muscarinic receptor*. Penggunaan obat ini lebih dominan untuk mengatasi *motion sickness* atau sebagai profilaksis pada prosedur perioperative. Contoh anticholinergic untuk nausea dan muntah adalah scopolamine (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

4. *Neurokinin receptor antagonist*

Golongan obat ini menghambat NK-1 receptor, mencegah pelepasan substansi-P, yang merupakan penginduksi muntah. Aprepitant, fosaprepitant, netupitant, rolapitant merupakan contoh *neurokinin receptor antagonist* (Whalen, Radhakrishnan, Field, 2019; Hauser, Azzam, Kasi, 2022). Agent oral dari golongan obat ini diindikasikan untuk rejimen kemoterapi emetogenic yang moderat atau kuat, dan biasanya diberikan bersama dengan dexamethasone dan 5-HT₃ antagonist (Whalen, Radhakrishnan, Field, 2019). Golongan obat ini memiliki efek antiemetic pada *delayed* nausea dan dapat meningkatkan efikasi dari rejimen antiemetic standar

pada pasien yang menerima siklus kemoterapi multiple (Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann, 2018).

5. *Dopamine receptor antagonist*

Mekanisme golongan obat ini adalah menghambat D2 receptor yang sebagian besar terdapat di area postrema otak. Hal ini menyebabkan penurunan pelepasan *excitatory neurotransmitter* (Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann, 2018). Contoh golongan ini adalah prochlorperazine dan chlorpromazine (Hauser, Azzam, Kasi, 2022). Prochlorperazine efektif terhadap emetogenic agent seperti fluorouracil dan doxorubicin. Walaupun peningkatan dosis meningkatkan aktivitas antiemetic, namun efek sampingnya juga dipengaruhi oleh dosis pemberiannya (Whalen, Radhakrishnan, Field, 2019).

6. Butyrophenone

Mekanisme kerja butyrophenone adalah menghambat D2 receptor. Droperidol dan haloperidol merupakan antiemetic yang efektif namun dapat menyebabkan *QTc prolongation* sehingga perlu diwaspadai penggunaannya pada pasien yang diketahui atau dicurigai mengalami *QT prolongation* (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

7. Benzamide

Benzamide memiliki mekanisme aksi menghambat reseptor D2 jika diberikan pada dosis yang rendah dan menghambat reseptor 5-HT₃ pada pemberian dengan dosis tinggi. Benzamide merupakan antiemetic dengan aktivitas moderat, yang berguna untuk penanganan *delayed emesis* (Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann, 2018). Metoclopramide merupakan contoh golongan obat ini yang paling umum digunakan untuk mengatasi nausea dan vomiting (Hauser, Azzam, Kasi, 2022). Metoclopramide menghambat dopamine pada CTZ. Metoclopramide efektif pada pemberian dosis tinggi terhadap emetogenic cisplatin, mencegah emesis pada 30-40% pasien

dan mereduksi emesis pada mayoritas pasien (Whalen, Radhakrishnan, Field, 2019).

8. Cannabinoid

Penggunaan cannabinoid untuk mual dan muntah masih merupakan kontroversi. Nabilone dan dronabinol telah diuji dan menunjukkan manfaat untuk mual dan muntah walaupun terdapat efek samping yang membatasi penggunaan obat ini pada beberapa populasi saja (Hauser, Azzam, Kasi, 2022). Aksi antiemetik dronabinol berkaitan dengan stimulasi *CB₁ subtype of cannabinoid receptor* pada neuron di dalam dan di sekitar CTZ serta di pusat emetik. Nabilone merupakan agent prophylactic yang bermanfaat pada pasien kemoterapi cancer, saat pengobatan dengan antiemetik lainnya dirasa tidak efektif (Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann, 2018).

9. Antihistamin

Antihistamin menghambat reseptor histamin H₁ dan H₂. Antihistamin menghambat reseptor histamin (H₁) pada area emetik, serta memiliki aktivitas antimuscarinic sentral (reseptor M₁), yang berkontribusi terhadap efek antiemetik, namun dapat menyebabkan mulut kering, retensi urine dan *drowsiness* (Heckroth et al., 2021). Diphenhydramine, meclizine dan promethazine merupakan antihistamin yang umum digunakan untuk mual dan muntah (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

D. EFEK SAMPING ANTIEMETIC

Pada umumnya, penggunaan antiemetik dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang dapat timbul dari penggunaan antiemetik bervariasi mulai dari nyeri kepala ringan, pusing hingga reaksi anafilaksis dan hipersensitivitas. Pada penggunaan antiemetik perlu juga diwaspadai adanya symptom extrapyramidal seperti *tardive dyskinesia*, *akathisia* dan *dystonia* serta komplikasi yang

mengancam jiwa seperti *QTc prolongation* dan *Torsades de Pointes* (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

1. *Serotonin-receptor antagonist*

Efek samping obat dari golongan *Serotonin-receptor antagonist* berupa nyeri kepala, pusing dan konstipasi. Efek samping yang perlu diwaspadai adalah *QTc-prolongation*. Penggunaan obat ini harus dihindari untuk pasien yang diketahui mengalami *prolonged QTc*. Sindroma pemanjangan interval QT merupakan suatu kelainan konduksi listrik jantung yang dapat menyebabkan irama jantung yang cepat dan tidak beraturan (aritmia). Sindroma pemanjangan interval QT ini dapat disebabkan oleh kondisi hipotermia, ketidakseimbangan elektrolit tubuh, tumor pada kelenjar adrenal, stroke atau perdarahan intracranial, kondisi hipotiroid, konsumsi obat (antibiotic, antijamur, diuretic, antiaritmia, antidepresan, antipsikotik dan antimial) (Suwandi, 2022).

2. *Glucocorticoid*

Penggunaan glucocorticoid dalam jangka pendek memiliki efek samping yang bersifat ringan seperti insomnia, *excitation* dan perubahan mood (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

3. *Anticholinergic*

Scopolamine yang umum digunakan dalam penanganan *motion sickness* memiliki efek samping seperti mulut kering, perubahan dalam kemampuan melihat atau *drowsiness*, penurunan jumlah keringat, takikardia dan retensi urin (Heckroth et al., 2021; Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

4. *Neurokinin receptor antagonist*

Efek samping dari penggunaan golongan obat ini berupa nyeri kepala dan pusing. Terdapat laporan kasus terjadinya reaksi hipersensitivitas yang signifikan seperti *anaphylaxis* dan *anaphylactic shock* (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

5. *Dopamine receptor antagonist*

Penggunaan golongan *dopamine receptor antagonist* menimbulkan efek samping seperti pusing, nyeri kepala, *extrapyramidal symptom (dystonia dan tardive dyskinesia)* (Hauser, Azzam, Kasi, 2022). Golongan obat ini harus dihindari penggunaannya pada anak-anak karena tingginya insiden *extrapyramidal symptom*, khususnya reaksi *dystonic* (Athavale, Athavale, Roberts, 2020).

6. Butyrophenone

Efek samping golongan butyrophenone dapat menyebabkan *dose-dependent QTc prolongation* sehingga harus diwaspadai penggunaannya pada pasien yang diketahui atau dicurigai mengalami *QTc prolongation* (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

7. Benzamide

Obat golongan benzamide dapat menembus sawar darah otak. Efek samping yang ditimbulkan dapat berupa *dystonia, tardive dyskinesia* dan *akathisia*. Penggunaan dalam jangka panjang dapat menyebabkan *irreversible tardive dyskinesia* (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

8. Cannabinoid

Efek samping dari penggunaan cannabinoid berupa vertigo, hipotensi dan *dysphoria* yang terbatas pada beberapa populasi saja (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

9. Antihistamin

Efek samping yang umum terjadi pada penggunaan antihistamin adalah sedasi (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

E. KONTRAINDIKASI ANTIEMETIC

Kontraindikasi dari penggunaan antiemetic bervariasi berdasarkan golongan dan mekanisme aksi obat.

1. Serotonin-receptor antagonist
Pemberian golongan obat ini dikontraindikasikan untuk kondisi hipersensitivitas yang diketahui. Perlu dipertimbangkan pemberian golongan obat lainnya jika pasien memiliki riwayat *prolonged QTc*. Terdapat laporan kasus terjadinya *serotonin syndrome*, khususnya saat obat golongan ini diberikan bersama dengan *selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)*, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)*, mirtazapine, *monoamine oxidase inhibitor (MAOI)*, dan obat lain yang memodulasi konsentrasi serotonin (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).
2. Glucocorticoid
Golongan obat ini dikontraindikasikan untuk kondisi hipersensitivitas yang diketahui dan pada kondisi terjadinya infeksi fungal sistemik (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).
3. Anticholinergic
Golongan obat ini dikontraindikasikan untuk kondisi hipersensitivitas yang diketahui dan pada kondisi terjadinya *narrow-angle glaucoma* (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).
4. Neurokinin-receptor antagonist
Golongan neurokinin-receptor antagonist dikontraindikasikan pada kondisi hipersensitivitas yang diketahui (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).
5. Dopamine receptor antagonist
Golongan dopamine receptor antagonist dikontraindikasikan pada kondisi hipersensitivitas yang diketahui, penggunaan pada anak-anak yang berusia di bawah 2 tahun, atau memiliki BB kurang dari 9 kg. Penggunaan golongan obat ini juga tidak diperbolehkan bagi pasien comatose atau pasien dengan *depressed Glasgow coma scale*, penyakit Parkinson, gangguan affective, atau pasien yang baru saja selesai diterapi dengan golongan obat ini (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

6. Cannabinoid

Reaksi hipersensitivitas yang diketahui dikontraindikasikan untuk penggunaan cannabinoid (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

7. Antihistamine

Reaksi hipersensitivitas yang diketahui dikontraindikasikan untuk penggunaan antihistamine (Hauser, Azzam, Kasi, 2022).

F. PENANGANAN PENYEBAB KHUSUS NAUSEA DAN MUNTAH

1. *Postoperative nausea and vomiting* (PONV)

Tidak semua pasien mengalami PONV, namun beberapa pasien memiliki resiko tinggi mengalaminya. Faktor yang berpengaruh terhadap PONV adalah 1) jenis kelamin perempuan, 2) riwayat *motion sickness* atau PONV, 3) Bukan perokok, 4) penggunaan *postoperative opioid* (Whittlesea & Hodson, 2019). Kebanyakan agen antiemetic memiliki efikasi terhadap PONV, namun diperlukan kombinasi terapi dengan golongan antiemetic berbeda untuk pasien dengan resiko PONV yang medium dan tinggi. Profilaksis dengan dexamethasone dan/atau 5HT₃ antagonist (misalnya ondansetron, granisetron) yang umum digunakan, begitu pula butyrophenone (misalnya haloperidol, droperidol) dan antihistamin (misalnya cyclizine). NK₁ receptor antagonist (misalnya aprepitant) juga efektif untuk penanganan dan profilaksis PONV. Metoclopramide dan cannabinoid diketahui memiliki manfaat terbatas dalam manajemen PONV. Jika PONV terjadi setelah pemberian terapi profilaksis, maka diperlukan pemberian antiemetic alternatif dari pemberian profilaksis sebelumnya. Premedikasi dengan opioid meningkatkan insiden PONV. Hal ini dapat ditekan dengan pemberian atropine atau hyoscine, yang utamanya digunakan sebagai obat *anti-secretory* pada premedikasi (Whittlesea & Hodson, 2019).

2. *Chemotherapy-induced nausea and vomiting* (CINV)

CINV akut sering berkaitan dengan peningkatan konsentrasi serotonin dalam plasma akibat agen emetogenic kuat, dimana *delayed* dan *anticipatory vomiting* dimediasi oleh *serotonin-independent pathways*. Manajemen CINV dipengaruhi oleh emetogenitas dari rejimen kemoterapi dan penggunaan kombinasi antiemetic. Penanganan CINV akut dan *delayed* pada rejimen kemoterapi emetogenic kuat dan moderat menggunakan 5HT₃ dan NK₁ receptor antagonist yang diberikan dalam kombinasi dengan ataupun tanpa dexamethasone (Whittlesea & Hodson, 2019).

3. Nausea dan muntah yang berkaitan dengan kehamilan

Nausea dan muntah yang berkaitan dengan kehamilan adalah nausea dan/atau muntah selama awal kehamilan dimana tidak terdapat penyebab lainnya. Nausea dan muntah pada trimester pertama umumnya tidak membahayakan, namun berbeda dengan *hyperemesis gravidarum*. Kondisi ini menyebabkan dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit dan deficit nutrisi dengan turunnya berat badan lebih dari 5% dari berat badan sebelum kehamilan. Sangatlah penting untuk menghindari penggunaan antiemetic sebisa mungkin, dan mempertimbangkan makanan kaya karbohidrat sebagai penanganan lini pertama. Antihistamin (misalnya promethazine atau cyclizine) atau prochlorperazine dapat diberikan sebagai terapi lini pertama pada periode waktu yang singkat. Jika symptom menetap, maka pemberian metoclopramide atau ondansetron dapat dipertimbangkan untuk pemakaian tidak lebih dari 5 hari. Pada kondisi *hyperemesis gravidarum* yang parah, maka terapi obat ditambahkan pemberian cairan dan vitamin (misalnya thiamine). Pyridoxine tidak lagi direkomendasikan untuk nausea dan/atau muntah yang berkaitan dengan kehamilan (Whittlesea & Hodson, 2019).

BAGIAN 21

GOLONGAN ANTI AMUBA

A. PENDAHULUAN

Meningkatnya kasus infeksi parasit dan tingkat kematian yang tinggi merupakan masalah terbesar dunia saat ini. Penyakit seperti infeksi amebiasis memengaruhi lebih dari seratus dua puluh ribu orang di seluruh dunia dan menyebabkan kerugian ekonomi baik di negara berkembang maupun negara maju (Res *et al.*, 2019). Kelebihan populasi, migrasi penduduk ke daerah perkotaan besar dan lingkungan yang tidak higienis adalah alasan utama untuk membuat penyakit ini mewabah. Saat ini tidak ada vaksin efektif yang tersedia untuk masalah utama ini. Jadi, pemahaman yang lebih baik tentang patogenesis selama infeksi dan mekanisme resistansi patogen diperlukan untuk mengembangkan vaksin yang efektif atau intervensi terapeutik.

Dalam beberapa dekade terakhir, banyak temuan penelitian diarahkan pada ilmu biomedis dalam upaya untuk memberikan solusi atas masalah kesehatan yang disebabkan oleh infeksi amuba. Infeksi amuba merupakan faktor yang cukup besar dari morbiditas dan mortalitas manusia untuk sebagian besar keberadaan manusia. Pengenalan bahan anti amuba ke dalam penggunaan klinis umum adalah salah satu pendekatan yang paling sukses dalam terapi, secara signifikan memberikan kontribusi untuk pengendalian infeksi. Anti amuba yang ada dalam penyelidikan klinis telah memberikan serangkaian pilihan saat mengobati berbagai jenis penyakit infeksi amuba. Namun, pilihan pengobatan untuk pasien terbatas karena resistansi di mana amuba berevolusi lebih cepat daripada pengembangan obat anti amuba. Hasil klinis melaporkan peningkatan tingkat resistansi *in vitro* di antara organisme yang

sebelumnya rentan dan terjadinya mikroorganisme yang resisten secara intrinsik sebagai patogen pada inang yang mengalami gangguan kekebalan.

Untuk mengurangi perkembangan dan penyebaran resistansi anti amuba, pelestarian anti amuba saat ini melalui penggunaan yang tepat menjadi wajib. Hal ini memotivasi para ilmuwan untuk fokus pada penemuan dan produksi zat kimia baru yang menghancurkan amuba dengan kerusakan minimal pada jaringan inang. Dengan demikian, desain kelas baru obat anti amuba diarahkan pada sintesis senyawa dengan mekanisme aksi yang benar-benar baru. Bab ini akan berfokus pada sejumlah jenis amuba yang dapat menginfeksi manusia dan obat yang aktif melawan beberapa infeksi amuba.

B. AMUBA

Amuba, juga dikenal sebagai sel amoeboid, adalah organisme uniseluler yang dapat mengubah bentuknya dengan menumbuhkan dan mengecilkan pseudopoda. Amuba bukan digolongkan sebagai kategori taksonomi yang berbeda tetapi dapat ditemukan di seluruh garis kehidupan terutama pada jenis eukariotik. Sel amoeboid tidak hanya ditemukan pada protozoa tetapi juga pada jamur, alga, dan mamalia.

Amuba tidak memiliki dinding sel, yang memungkinkan untuk bergerak bebas. Amuba bergerak dan makan menggunakan pseudopodia, yang merupakan tonjolan sitoplasma yang dibentuk oleh aksi terkoordinasi dari mikrofilamen aktin yang mendorong keluar membran plasma yang mengelilingi sel. Pada saat ini, sangat dimungkinkan untuk membedakan kelompok amuba yang berbeda dari satu sama lain berdasarkan penampilan luar dan struktur internal pseudopoda amuba. Pseudopoda pada spesies amoebozoan, seperti yang ditemukan dalam genus *Amoeba*,

umumnya berbentuk bulat (lobose), membulat di ujungnya, dan berbentuk tabung kasar pada penampang melintang. Amuba jenis Cercozoan, seperti *Euglypha* dan *Gromia*, memiliki pseudopodia yang ramping dan seperti benang (filose). Foraminifera memancarkan pseudopodia halus bercabang yang bergabung satu sama lain untuk membentuk struktur seperti jaring (reticulose). Beberapa kelompok, seperti *Radiolaria* dan *Heliozoa*, memiliki axopodia (actinopoda) yang kaku, seperti jarum, dan memancar yang didukung dari dalam oleh kumpulan mikrotubulus (Gonzales *et al.*, 2019).

Beberapa jenis amuba yang tergolong dalam golongan yang dapat hidup bebas dapat memiliki pelindung cangkang yang keras maupun tanpa pelindung (juga dikenal sebagai *gymnamoebae*, tidak memiliki penutup keras). Secara umum, cangkang pelindung amuba dapat terdiri dari berbagai komponen zat kimia seperti silika, kitin, kalsium, maupun aglutinasi bahan yang ditemukan seperti butiran kecil pasir. Sebagian besar amuba air tawar memiliki vakuola kontraktil yang mengeluarkan kelebihan air dari sel untuk mengatur tekanan osmotik. Vakuola kontraktil sangat diperlukan oleh amuba dikarenakan air tawar memiliki konsentrasi garam terlarut yang lebih rendah daripada cairan internal amuba sendiri yang dapat mengakibatkan proses osmosis yakni proses perpindahan cairan dari konsentrasi tinggi ke rendah dengan melewati membran sel amuba. Amuba dapat mengalami proses perpecahan sel sebagai dampak rusak atau hilangnya vakuola kontraktil. Yang diakibatkan masuknya air secara berlebihan ke dalam sel amuba. Selain air tawar, sebagian amuba juga dapat ditemukan di air asin/laut yang biasanya tidak memiliki vakuola kontraktil karena konsentrasi zat terlarut dalam sel seimbang dengan tonisitas air di sekitarnya.

Amuba memakan makanan yang terdiri dari alga, bakteri, cacing, nematoda, protozoa lain, tumbuhan, dan sel hewan. Amuba adalah

omnivora dengan pola makan bervariasi tergantung dengan spesiesnya. Amuba menelan makanan melalui proses yang disebut endositosis, yang berarti amuba menelan sel atau partikel lain sebagai makanan. Mula-mula, amuba akan mengelilingi sumber makanan dengan bagian dari membran sel amuba. Kemudian, setelah bahan makanan yang tertelan dikelilingi, bagian membran sel ini bertunas di dalam sel. Ini membentuk vesikel, struktur seperti gelembung di dalam sel yang berisi bahan yang tertelan. Akhirnya, bahan di dalam vesikel dicerna oleh enzim, dan prosesnya selesai. Beberapa amuba bersifat parasit atau predator dan mengkonsumsi bakteri, protozoa lain, atau berbagai jenis sel. Lainnya adalah detritivor yang menelan bahan tumbuhan dan hewan yang membusuk. Amuba terutama hidup di lingkungan air tawar, air asin, atau tanah (Li *et al.*, 2021). Secara keseluruhan, bakteri kemungkinan merupakan bahan utama yang dikonsumsi amuba, tetapi pola makan sangat bervariasi menurut spesies.

C. JENIS-JENIS AMUBA PENYEBAB INFEKSI

Pada saat ini, terdapat lebih kurang ratusan jenis amuba yang sudah teridentifikasi. Secara umum, amuba biasanya dapat ditemukan di daerah berair seperti kolam, danau, dan sungai yang bergerak lambat. Amuba secara umum merupakan predator dari berbagai jenis bakteri, jamur, dan alga. Namun, terkadang organisme uniseluler ini juga dapat masuk ke dalam tubuh manusia dan menyebabkan berbagai penyakit.

Berdasarkan golongan amuba yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia, jenis amuba ini dapat tergolong menjadi dua golongan utama yakni amuba parasitik dan free living amuba. Amuba parasitik adalah amuba yang tidak dapat hidup tanpa adanya inang. Contoh yang paling umum dari amuba parasitik yang dapat menyebabkan penyakit adalah *Entamoeba histolytica*.

Sebaliknya, free living amuba adalah golongan amuba yang dapat bertahan hidup tanpa bantuan dari inang (Lorenzo *et al.*, 2015). Berbagai contoh amuba golongan ini meliputi *Acanthamoeba castellanii*, *Balamuthia mandrillaris*, dan *Naegleria fowleri*. Golongan free living amuba dapat bertahan hidup di lingkungan alami maupun buatan, seperti udara, air, debu, dan tanah.

1. *Entamoeba histolytica*

E. histolytica adalah penyebab umum diare di seluruh dunia, terutama di daerah tropis. Amube jenis ini juga dapat menyebabkan penyakit ekstraintestinal, misalnya abses di hati, paru-paru, jantung, dan otak. Meskipun 90 persen infeksi *E. histolytica* tidak bergejala, hampir 50 juta orang menjadi bergejala, dengan sekitar 100.000 kematian setiap tahunnya. Infeksi amoeba lebih banyak terjadi di negara-negara dengan kondisi sosial ekonomi rendah (Fentami, 2019).

E. histolytica dapat ditularkan melalui konsumsi kista amuba melalui kontak feses-oral, biasanya melalui makanan atau sumber air yang terkontaminasi. Amuba ini umumnya menyerang pria dan wanita dari segala usia secara merata. Hubungan seksual antar laki-laki atau biseksual dapat meningkatkan risiko kontaminasi feses-oral melalui seks oral dan anal. Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi *E. histolytica* dan kematian dapat berupa hal-hal berikut meliputi kehamilan, pengobatan kortikosteroid, kanker, malnutrisi, dan ketagihan alkohol.

Berikut ini merupakan gambaran klinis amoebiasis yang secara umum dapat dibagi menjadi dua kategori yakni infeksi usus dan infeksi ekstraintestinal (di luar usus):

- a. Manifestasi usus meliputi infeksi asimtomatik, infeksi non-invasif simtomatik, disentri amuba (onset bertahap, nyeri perut, diare berdarah), kolitis fulminan (jarang tetapi memiliki

mortalitas tinggi), megakolon toksik dan kolitis kronis, dan ulserasi perianal.

- b. Abses hati. Infeksi pada hati yang disebabkan oleh amuba di mana gejala ini merupakan manifestasi ekstraintestinal yang paling umum dan biasanya muncul 8-20 minggu setelah kembali dari daerah endemik. Gambaran klinis meliputi demam, nyeri kuadran kanan atas, anoreksia, malaise, penurunan berat badan, batuk, dan cegukan. Pecahnya abses dapat menyebabkan infeksi pleura atau peritonitis.
- c. Abses paru-paru di mana meliputi faktor risiko meliputi malnutrisi, alkoholisme, dan defek septum atrium. Gambaran klinis meliputi efusi pleura serosa, empiema amubba, konsolidasi, abses paru, atau fistula hepato-bronkial.
- d. Abses jantung. Gejala manifestasi ini sangat jarang dan Cuma akan terjadi jika abses hati pecah dan menular ke dalam perikardium. Gejala infeksi jantung akibat amuba dapat meliputi nyeri dada, gagal jantung, dan tamponade perikardial.
- e. Abses otak. Gejala abses yang paling langka yang ditandai dengan timbulnya gejala sakit kepala yang berkepanjangan, mengantuk progresif, berkurangnya gerakan ekstremitas atas, kesulitan menelan dan bernafas, demam yang secara tiba-tiba dan perkembangan yang cepat serta kematian dini jika tidak diobati.

2. *Acanthamoeba castellanii*

Acanthamoeba castellanii adalah amuba yang hidup bebas (free living amuba) yang menghadirkan dua fase dalam siklus hidupnya yang meliputi fase kista sebagai bentuk resistensi dan fase trofozoit sebagai tahap replikasi. *A. castellanii* dapat ditemukan di berbagai lingkungan seperti laut dan air tawar, kolam, lensa kontak dan peralatan medis gigi, sistem pendingin udara, dan jaringan hewan. *A. castellanii* dapat menyebabkan keratitis mata yang parah pada orang sehat yang dapat disertai kebutaan dan kerusakan permanen

pada kornea mata terutama pada pengguna lensa kontak, ensefalitis amuba, kanker, atau lesi kulit pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah.

3. *Balamuthia mandrillaris*

Balamuthia mandrillaris adalah ameba oportunistik yang hidup bebas yang dapat ditemukan di tanah dan air tawar. *B. mandrillaris* bersifat patogen bagi manusia di mana infeksi amuba ini dapat menyebabkan kerusakan sistem saraf pusat pada manusia dan hewan. Meskipun jarang, *B. mandrillaris* dapat menyebabkan peradangan granulomatosa fatal pada sistem saraf pusat yang dikenal sebagai penyakit granulomatous amebic encephalitis (GAE). *B. mandrillaris* ada dalam dua bentuk di alam yakni bentuk kista dan trofozoit, keduanya dapat menginfeksi manusia baik melalui saluran pernafasan maupun luka terbuka di kulit. Masa inkubasi tidak pasti, dapat dihitung mulai dari mingguan ke tahunan. Setelah penyebaran melalui darah, amuba akan bersarang di organ yang berbeda tetapi paling sering di otak dan kulit sehingga menimbulkan sindrom *Balamuthia* amebic encephalitis (BAE) dan *balamuthiasis* kulit. *B. mandrillaris* dapat menelan potongan jaringan inang, menghasilkan enzim perusak jaringan, dan memunculkan respons imun yang mengakibatkan nekrosis, granuloma, perdarahan, dan lesi. Gejala sering termasuk sakit kepala, kesulitan menelan, kelumpuhan fokal, kejang yang menyebabkan koma, dan akhirnya kematian.

4. *Naegleria fowleri*

Naegleria fowleri adalah amuba yang hidup bebas, karena dapat bertahan hidup dalam keadaan hidup bebas di air, tanah, atau di inang, yang dapat berupa sistem saraf pusat manusia. Infeksi *N. fowleri* telah didokumentasikan pada anak-anak dan orang dewasa yang sehat setelah berbagai kegiatan seperti berenang, menyelam, dan ski air. *N. Fowleri* diperkirakan dapat menginfeksi tubuh manusia dengan memasuki inang melalui hidung ketika kontak

dengan air dan masuk ke dalam rongga hidung. Infeksi terjadi pertama melalui perlekatan pada mukosa hidung, diikuti dengan pergerakan sepanjang saraf olfaktorius untuk mencapai otak bagian olfaktorius di dalam sistem saraf pusat. Begitu *N. fowleri* mencapai saraf penciuman, amuba ini akan memunculkan respons kekebalan yang signifikan melalui aktivasi sistem kekebalan inang, termasuk makrofag dan neutrofil.

Biasanya *N. fowleri* memasuki tubuh manusia dalam bentuk trofozoit. Patogenisitas *N. fowleri* bergantung pada pelepasan molekul sitolitik, termasuk asam hidrolase, fosfolipase, neuraminidase, dan enzim fosfolipolitik yang berperan dalam penghancuran sel inang dan saraf. Kombinasi dari patogenisitas *N. fowleri* dan respon imun yang intens akibat kehadirannya menyebabkan kerusakan saraf yang signifikan dan kerusakan jaringan sistem saraf pusat selanjutnya, yang sering mengakibatkan kematian.

D. FARMAKOLOGI DARI ANTI AMUBA

Seperti halnya bakteri, kebanyakan amuba biasanya tidak berbahaya. Namun, amuba tertentu mungkin berbahaya dalam jumlah berapa pun, dan bagi mereka tujuan pengobatan adalah untuk mencapai kesembuhan total. Infeksi amuba dapat diobati dengan berbagai macam terapi tergantung pada tingkat keparahan infeksi dan gejala yang menyertai. Sampai saat ini, tidak terdapat vaksin untuk infeksi amuba. Saat ini, pengobatan pengikut adalah melalui obat anti amuba yang dapat diresepkan secara langsung tergantung pada tingkat keparahan infeksi.

1. Golongan Nitroimidazole.

Golongan anti amuba nitroimidazole merupakan golongan obat dengan gugus nitro pada posisi 5 cincin imidazol. Secara umum, golongan nitroimidazole meliputi metronidazole, ordinazole,

tinidazole, secnidazole, dan satranidazole. Contoh terapi yang paling umum untuk amuba adalah metronidazole. Mekanisme kerja metronidazole terjadi melalui empat langkah. Langkah pertama adalah masuk ke organisme melalui difusi melintasi membran sel patogen anaerobik dan aerobik. Namun, efek anti amuba metronidazole hanya terbatas pada amuba yang bersifat anaerob. Langkah kedua melibatkan aktivasi reduktif oleh protein transpor intraseluler dengan mengubah struktur kimia piruvat-ferredoksin oksidoreduktase. Pengurangan metronidazol menciptakan gradien konsentrasi dalam sel yang mendorong penyerapan lebih banyak obat dan mendorong pembentukan radikal bebas yang bersifat sitotoksik. Langkah ketiga, interaksi dengan target intraseluler, dicapai oleh partikel sitotoksik yang berinteraksi dengan DNA sel inang yang mengakibatkan kerusakan untai DNA dan destabilisasi heliks DNA yang fatal. Langkah keempat adalah pemecahan produk sitotoksik (Uddin *et al.*, 2021).

Metronidazole memiliki beberapa efek samping seperti gangguan sistem pencernaan, sakit kepala, neuropati, mual, adanya rasa logam pada indra perasa. Metronidazole dapat menyebabkan mual dan muntah terutama jika dikonsumsi bersamaan dengan alkohol. Secara umum metronidazole efektif melawan *E. histolytica* di jaringan-jaringan maupun organ, namun metronidazole kurang efektif melawan infeksi amuba di bagian bawah saluran pencernaan dikarenakan sebagian besar metronidazole mengalami absorpsi di saluran pencernaan bagian atas hingga menyebabkan konsentrasi obat yang rendah di daerah intraluminal.

2. Golongan Dichloroacetamide

Golongan kedua anti amuba adalah golongan dichloroacetamide yang meliputi diloxanide furoate, etofamide, teclozan, dan clefamide. Secara umum, golongan ini mempunyai struktur acetamide yang telah melalui proses. Sebagai contoh, diloxanide furoate dapat menghancurkan trofozoit *E. histolytica* dan mencegah

pembentukan kista amuba. Walaupun golongan obat ini memiliki efek yang bagus dalam menghambat amuba, mekanisme yang tepat dari golongan ini tidak diketahui dengan jelas. Berbagai hipotesis yang dapat mendukung mekanisme kerja yang pasti meliputi struktur dilozanide furoate yang hampir sama dengan kloramfenikol dan dapat bertindak dengan cara yang sama dengan mengganggu ribosom.

3. Golongan Antibiotik

Secara umum, golongan ini dibagi menjadi beberapa obat yang meliputi paromomycin, erythromycin, dan tetracycline. Golongan antibiotik ini merupakan terapi garis pertama untuk pasien amubiasis (infeksi amuba) yang tidak memiliki gejala. Contoh yang paling sering diresepkan adalah paromomycin. Antibiotik paromomycin adalah inhibitor sintesis protein dalam sel yang tidak resisten dengan mengikat RNA ribosom 16S. Antibiotik spektrum luas ini larut dalam air, sangat mirip dengan neomisin. Paromomycin bekerja sebagai antibiotik dengan meningkatkan tingkat kesalahan dalam terjemahan ribosom. Paromomycin berikatan dengan loop RNA, di mana residu A1492 dan A1493 biasanya ditumpuk, dan mengeluarkan kedua residu ini yang disertai dengan produksi rantai polipeptida yang rusak. Produksi terus menerus dari protein yang rusak akhirnya menyebabkan kematian bakteri (Othman *et al.*, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Alamgir, A.N.M. (2017). Drugs: Their Natural, Synthetic, and Biosynthetic Sources. In: Therapeutic Use of Medicinal Plants and Their Extracts: Volume 1. Progress in Drug Research, vol 73. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63862-1_4.
- American Society for Testing and Materials (ASTM) International. (2019). Standard Guide for Acute Toxicity Test with the Rotifer Brachionus. ASTM E1440-91(2019).
- Anderson B.J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. (2008). Paediatr Anaesth. 18(10), 915-21.
- Andrews, P. (2001). Thyroid hormones and the parasite-host relationship. Trends in Parasitology, 17(4), 148-152. doi:10.1016/s1471-4922(00)01800-7
- Anekar AA, Hendrix JM, and Cascella M. 2023. WHO Analgesic Ladder. United States:StatPearls.
- Anief, Apt, Moh, Prof, Drs, (2009) Prinsip Umum dan Dasar-Dasar Farmakologi. Yogyakarta, Gadjah Mada University Press.
- Anonim. 2012. Farmakologi Jilid II. Yogyakarta: CV Budi Utama.
- Ansel, Bentuk sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat, Edisi 9, Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2013
- Aronoff, D. M., & Neilson, E. G. (2001). Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. The American journal of medicine, 111(4), 304-315.

- Athavale, A., Athavale, T., Roberts, D.M. (2020) Antiemetic Drugs: What To Prescribe and When. *Australian Prescriber* 43(2): 49-56.
- Ayoub, S. S. (2021). Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*, 8(4), 351-371.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2016). PEDOMAN CARA UJI KLINIK YANG BAIK DI INDONESIA (III). Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Baguña, J. (2012). The planarian neoblast: the rambling history of its origin and some current black boxes. *International Journal of Developmental Biology*, 56(1-3), 19-37. doi:10.1387/ijdb.113444
- Baird, A. (2008). Emergency drugs in general practice. *Australian Family Physician*, 37(7), 541–546.
- Barrett, J. E., Page, C., & Michel, M. C. (2019). Perspectives of Pharmacology over the Past 100 Years. *Handbook of experimental pharmacology*, 260, 3-16. doi:https://doi.org/10.1007/164_2019_334
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Gatto, G. J. (2015). Sifat dan fungsi enzim. Dalam G. J. Gatto Jr (Ed.), *Biokimia (Edisi 8)*. Salemba Medika.
- Besier, R. B., Kahn, L. P., Sargison, N. D., & Van Wyk, J. A. (2016). The pathophysiology, ecology, and epidemiology of *Haemonchus contortus* infection in small ruminants. *Advances in Parasitology*, 93, 95-143. doi:10.1016/bs.apar.2016.02.003
- Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., et al. (2006). Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and

hookworm. *The Lancet*, 367(9521), 1521-1532. doi:10.1016/S0140-6736(06)68653-4

Bickel, M. H. (2000). Die Entwicklung zur experimentellen Pharmakologie 1790-1850 [The development of experimental pharmacology 1790-1850]. *Gesnerus. Supplement*, 46, 7–158. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11021040/>

Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *General Principles: Drug Invention and the Pharmaceutical Industry* (13th ed.). New York: McGraw-Hill Education.

Blaxter, M. L., De Ley, P., Garey, J. R., et al. (1998). A molecular evolutionary framework for the phylum Nematoda. *Nature*, 392(6671), 71-75. doi:10.1038/32160

BPOM (2005) 'Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia No : HK.00.05.41.1384 tentang kriteria dan tatalaksana pendaftaran obat tradisional, obat herbal terstandar dan fitofarmaka'.

BPOM RI (2020) 'Peraturan BPOM No 8 Tahun 2020 tentang Pengawasan obat dan makanan yang diedarkan secara daring'.

BPOM RI (2021) 'Peraturan badan pengawas obat dan makanan nomor 24 tahun 2021 tentang Pengawasan pengelolaan obat, bahan obat, Narkotika, psikotropika, dan prekursor farmasi di fasilitas pelayanan kefarmasian.'

Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B.C. (2018) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 13th Edition. New York: McGraw Hill Education.

Cernik, C., Gallina, K., & Brodell, R. T. (2008). The treatment of herpes simplex infections: An evidence-based review. *Archives*

of Internal Medicine, 168(11), 1137–1144.
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1137>

Champe, et.all (Ed.).. 2018. Farmakologi ulasan bergambar. Jakarta: EGC

Chan FK et al. 2001. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Eng J Med*; 347:2104.

Cornish-Bowden, A. (2012). *Fundamentals of enzyme kinetics*. Wiley.

Cragg, D.M., Newman, D.J. (2013). Natural Products: A Continuing Source of Novel Drug Leads. *J Biochimica et Biophysica Acta*, 1830:3670. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>.

Crompton, D. W. T. (2001). *Ascaris and ascariasis*. *Advances in Parasitology*, 48, 285-375. doi:10.1016/s0065-308x(01)48007-9

Crompton, D. W., & Nesheim, M. C. (2002). Nutritional Impact of Intestinal Helminthiasis During the Human Life Cycle. *Annual Review of Nutrition*, 22, 35-59. doi:10.1146/annurev.nutr.22.010402.102549

Crump A, Ōmura S. Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective.(2011). *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 87(2):13-28. doi:10.2183/pjab.87.13

Cunha, Burke A. (2014) *Esensial Antibiotik Edisi 7*. Alih bahasa : lolita, M.Sc.,Apt. Jakarta:EGC.

Deore, S.L. (2022). *Pharmacognosy and Phytochemistry: A Companion Handbook*. India: PharmaMed Press / BSP Books.

Departemen Kesehatan R.I., 2016, Peraturan Menteri Kesehatan RI No 72 Tahun 2016: Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, Departemen Kesehatan, Jakarta.

Departemen Kesehatan RI, Farmakope Indonesia Edisi III, 1979

Departemen Kesehatan RI, Farmakope Indonesia Edisi V, 2014

Departemen Of Publications Joint Commision International. 2010. Accrediation Standart For Hospital, Standars List Vision 4th Edition. USA : Departemen Of Publications Joint Commision International

Dias, M.C., Pinto, D.C.G.A., Silva, A.M.S. (2021). Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules*, 26(17):5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>.

Djamaludin. (2017). Pengantar Farmakologi. Jakarta Indonesia: Rajawali Press.

Eder, J., & Herrling, P. L. (2016). Trends in Modern Drug Discovery. *Handbook of experimental pharmacology*, 232, 3–22. doi:https://doi.org/10.1007/164_2015_20

Edmunds, M. W. (2016). *Introduction to Clinical Pharmacology*. China: Elsevier.

Egger, B., Lapraz, F., Tomiczek, B., Müller, S., Dessimoz, C., Girstmair, J., et al. (2015). A Transcriptomic-Phylogenomic Analysis of the Evolution.

El-Radhi, A.S., Carroll, J., & Klein, N. (Eds.). (2009). *Clinical manual of fever in children*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

European Medicines Agency (EMA). (2021). Marketing authorisation. Retrieved from

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>

Fentami, N.A. (2019) 'Gambaran Penggunaan Obat Diare Pada Pasien Balita Di Rsup Persahabatan', *Jurnal Archives Pharmacia*, 1(1), pp. 14–18.

FKUI. (2005) *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Jakarta: UI Press.

Food and Drug Administration (FDA). (2021). Step 4: FDA Drug Review. Retrieved from <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/step-4-fda-drug-review>

Freshney RI. *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications*. Wiley-Blackwell, 2010.

Furst DE et al. 2002. Dose response and safety study of meloxicam in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 29:436.

Gayatri A. 2021. Population Pharmacokinetics: Pendekatan Alternatif pada Studi Penggunaan Obat di Indonesia. *Journal of Research in Pharmacy*, Volume 1, Edisi 1. Hal. 16-24.

Geary, T. G. (2005). Are new anthelmintics needed to eliminate human helminthiases? *Current Opinion in Infectious Diseases*, 18(5), 467-473. doi:10.1097/01.qco.0000178822.03880.5d

Gonzales, M.L.M., Dans, L.F. and Sio-Aguilar, J. (2019) 'Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(1). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006085.pub3>.

Guiliano, D. B., & Blaxter, M. L. (2006). Operon conservation and the evolution of trans-splicing in the phylum Nematoda. *PLoS Genetics*, 2(11), e198. doi:10.1371/journal.pgen.0020198

- Gunawan, S. G. (2011). *Farmakologi dan Terapi* (EGC, Ed.; Edisi Kelima).
- Gunawan, S., Setiabudy, R., Nafrialdi, & Instiaty. (2016). *Farmakologi dan Terapi* (6th ed.). Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Graziose, R., Lila, M. A., & Raskin, I. (2010). Merging Traditional Chinese Medicine with Modern Drug Discovery Technologies to Find Novel Drugs and Functional Foods. *Current drug discovery technologies*, 7(1), 2-12. doi:<https://doi.org/10.2174/157016310791162767>
- Haeria, Pengantar Ilmu Farmasi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Alauddin Makasar. 2017
- Hallem, E. A., Dillman, A. R., Hong, A. V., et al. (2011). A sensory code for host seeking in parasitic nematodes. *Current Biology*, 21(5), 377-383. doi:10.1016/j.cub.2011.01.034
- Hauser, J.M., Azzam, J.S., Kasi, A. (2022) Antiemetic Medications. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532303/>
- Hayya, A. W. (2021). Kloroquin. *Inovasi Penelitian*, 1(8), 1761–1766.
- Heckroth, M., Luckett, R.T., Moser, C., Parajuli, D., Abell, T.L. (2021) Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. *J. Clin. Gastroenterol* 55(4): 279-299.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2012). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy* (2nd ed.). Edinburgh: Elsevier.
- Hennessy, D. R., & Sangster, N. C. (1993). Pharmacokinetics and metabolism of anthelmintic drugs in domestic animals. *The*

Veterinary Journal, 146(3), 107-121. doi:10.1016/s1090-0233(05)80021-8

Holden-Dye, L., & Walker, R. J. (2014). Anthelmintic drugs and nematicides: studies in *Caenorhabditis elegans*. In E. Culetto & D. B. Sattelle (Eds.), *Experimental Models in Serotonin Transporter Research (Neuromethods, Vol. 95, pp. 245-266)*. Humana Press. doi:10.1007/978-1-62703-224-7_15

Holgerson, J., Ceric, A., Sethi, N., Nielsen, N., & Jakobsen, J. C. (2022). Fever therapy in febrile adults: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Bmj*, 378

Horton, J. (2000). Albendazole: A review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology*, 121(Suppl), S113-S132. doi:10.1017/s0031182000006691

Hotez, P. J., Bundy, D. A. P., Beegle, K., et al. (2006). Helminth infections: Soil-transmitted helminth infections and schistosomiasis. In D. T. Jamison, J. G. Breman, A. R. Measham, et al. (Eds.), *Disease Control Priorities in Developing Countries (2nd ed., Chapter 24)*. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11747/>

Hou, J. L., & Chu, Y. Y. (2013). Nitazoxanide: A first-line drug for the treatment of chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*, 19(44), 8215-8219. doi:10.3748/wjg.v19.i44.8215

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708393/>

https://www.researchgate.net/publication/263237564_AN_OVERVIEW_ON_ANTIFUNGAL_THERAPY

- Irianti, M. I., Fitriana, W., Arifianti, A. E., & Rahmasari, R. (2020). Herpes Simplex Virus Tipe 1: Prevalensi, Infeksi dan Penemuan Obat Baru Herpes Simplex Virus Type 1: Prevalence, Infection and Discovery of New Drugs. *Sainstech Farma*, 13(1), 21–26.
- Jennifer, M-F. W. (2013). *Handbook of Biologically Active Peptides. Second Edition.* Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00027-0>.
- Jones, A. W. (2011). Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry. *Drug testing and analysis*, 3(6), 337–344. doi:<https://doi.org/10.1002/dta.301>
- Kaminsky, R., Ducray, P., Jung, M., et al. (2008). A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature*, 452(7184), 176-180. doi:10.1038/nature06722
- Kaplan, R. M. (2004). Drug resistance in nematodes of veterinary importance: A status report. *Trends in Parasitology*, 20(10), 477-481. doi:10.1016/j.pt.2004.08.001
- Kaplan, R. M., & Vidyashankar, A. N. (2012). An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 186(1-2), 70-78. doi:10.1016/j.vetpar.2011.11.048
- Karki, et.all. 2011. An overview on antifungal therapy. USA: IJBAR Vol.2 (1). Available at :
- KARS, 2012, Panduan Penyusunan Dokumen Akreditasi, Komisi Akreditasi Rumah Sakit, Jakarta.
- Katzung BG, 2018. Basic And Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition. United States of America: Lange.

- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2014). *Farmakologi Dasar & Klinik* (R. Soeharsono, P. Heriyanto, M. Iskandar, & H. Oktavius (eds.); 12th ed.). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Katzung, B.G., 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi III, 693-694, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Katzung, B.G., and Trevor, A.J., 2002, *Drug Interactions in Master*, S., B., *Pharmacology*, Sixth Edition, 531, Lange Medical Book/McGraw-Hill, New York.
- Katzung, B. G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology* (14th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Kausar, S., Said Khan, F., Ishaq Mujeeb Ur Rehman, M., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., Hamid Khan, A., Saleem, I., Shamim, S., & Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35. <https://doi.org/10.1177/20587384211002621>
- Keiser, J., & Utzinger, J. (2008). Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 299(16), 1937-1948. doi:10.1001/jama.299.16.1937
- Keiser, J., & Utzinger, J. (2010). The drugs we have and the drugs we need against major helminth infections. *Advances in Parasitology*, 73, 197-230. doi:10.1016/S0065-308X(10)73007-1
- Keiser, J., & Utzinger, J. (2012). Praziquantel: Modes of action and resistance in schistosomes. In C. R. Caffrey (Ed.), *Parasitic Helminths: Targets, Screens, Drugs and Vaccines* (pp. 171-194). Wiley.

- Kemenkes RI. (2013) Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Jakarta.
- Khalifa, S.A.M., Elias, N., Farag, M.A., Chen, L., Saeed, A., Hegazy, M-E.F., et al. (2019). Marine Natural Products: A Source of Novel Anticancer Drugs. *J Mar Drugs*. 17(491). <https://doi.org/10.3390/md17090491>.
- Komite Etik Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nasional Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). Pedoman Dan Standar Etik Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Nasional. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kutchukian, P. S., & Yang, G. (2019). Application of Synthetic Route Design and Analysis for Efficient Drug Development. In *Synthetic Methods for Biologically Active Molecules* (pp. 17-39). Elsevier.
- Lago P et al. 2002. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus; a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*; 161:202.
- Lestari et al. Seni menulis resep teori dan praktek. PT. perca, Jakarta, 2013
- Levecke, B., Kaplan, R. M., Thamsborg, S. M., Torgerson, P. R., & Vercruyse, J. (2018). How to improve the standardization and the diagnostic performance of the fecal egg count reduction test? *Veterinary Parasitology*, 253, 71-78. doi:10.1016/j.vetpar.2018.02.005
- Li, J. et al. (2021) 'Review of zoonotic amebiasis: Epidemiology, clinical signs, diagnosis, treatment, prevention and control',

Research in Veterinary Science, 136(15), pp. 174–181.
Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.02.021>.

Li, R., Guo, X., & Wang, Y. (2019). Efficacy and safety of niclosamide in the treatment of human taeniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(12), e0007968. doi:10.1371/journal.pntd.0007968

Lipner, et.all. 2019. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. USA. *J Am Acad Dermatol* Vol. 80(4):853-867

Lorenzo-Morales, J., Khan, N.A. and Walochnik, J. (2015) 'An update on *Acanthamoeba* keratitis: Diagnosis, pathogenesis and treatment', *Parasite*, 22. Available at: <https://doi.org/10.1051/parasite/2015010>.

Lullmann H, et al. 2000. *Color Atlas of Pharmacology* 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Maksum Radji (2015) *Mekanisme Aksi Molekuler Antibiotik dan Kemoterapi*. Jakarta: EGC.

Margolis, A. M., Heverling, H., Pham, P. A., & Stolbach, A. (2014). A Review of the Toxicity of HIV Medications. *Journal of Medical Toxicology*, 10(1), 26–39. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0325-8>

McGill M.R., Jaeschke H. (2013). Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 30, 2174–2187

Menkes RI. 2020. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 23 Tahun 2020 tentang penetapan dan perubahan penggolongan psiktropika.

- Menkes RI. 2022. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 10 Tahun 2022 tentang penetapan dan perubahan penggolongan psikotropika.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2010) 'Peraturan menteri kesehatan republik Indonesia no: 003/MENKES/PER/I/2010 tentang saintifikasi jamu dalam penelitian berbasis pelayanan kesehatan', (564), pp. 1–73.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2023) 'Peraturan menteri kesehatan republik Indonesia No 5 tahun 2023 tentang Narkotika, psikotropika, dan prekursor farmasi', (74).
- Menteri Kesehatan RI (1999) 'Keputusan menteri kesehatan republik Indonesia no 1176/Menkes/SK/X/1999 tentang Daftar Obat Wajib Apotek no 3'.
- Mentri Kesehatan RI (1983) 'Surat keputusan Mentri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Tanda khusus untuk obat bebas dan bebas terbatas'.
- Moh. Anief, Apa Yang Perlu Diketahui Tentang Obat, Gadjah Mada University Press, 2007
- Moh. Anief, Farmasetika, Gadjah Mada University Press, 2007
- Moini, J. (2018). Focus on Pharmacology: Essentials for Health Professionals (3rd ed.). Upper Saddle River, New Jersey: Pearson Education.
- Muti'ah, R. (2012). PENYAKIT MALARIA DAN MEKANISME KERJA OBAT-OBAT ANTIMALARIA. In *ALCHEMY* (Vol. 2, Issue 1).
- Mutschler, E. (1991). Dinamika Obat Farmakologi dan Toksikologi (Edisi Kelima). Penerbit ITB.

- Nanizar Zaman Joenoes, *Ars Prescribensi Resep Yang Rasional Edisi 2*, Airlangga University Press, 2008
- Nila, A. Halim, M. 2013. *Dasar - Dasar Farmakologi 2*. Jakarta: Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan.
- Nuryati. (2017) *Farmakologi, Rekam Medis Dan Informasi Kesehatan*. Kemenkes RI
- Okzelia S.D., Nurdaini M. Antioxidant Activity of *Pidada* (*Sonneratia caseolaris* (L.) Engl.) Fruit Extract by DPPH Method. (2019). In: Singapore International Multidisciplinary Academic Conference (SIMAC). <https://www.researchgate.net/publication/338764485>.
- Othman, N. et al. (2020) *Amebiasis, Molecular Advancements in Tropical Diseases Drug Discovery*. Elsevier Inc. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821202-8.00001-3>.
- Pahriyani, Ani, et.all. 2019. Identifikasi molekuler bakteri simbiosis laut *Halicona* (*Reinera*) sp. Sebagai antibakteri. Jakarta : JFI Vol.11 (2). 74-82
- Piantadosi, S. (2017). *Clinical trials: A methodologic perspective* (3rd ed.). John Wiley & Sons.
- Porta, M. S., & Greenland, S. (2017). *A dictionary of epidemiology* (6th ed.). Oxford University Press.
- Presiden RI (1997) 'Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 5 tahun 1997 tentang psikotropika', undang undang RI, (1), pp. 7–40.
- Presiden RI (2009) 'Undang - Undang Republik Indonesia No 35 tahun 2009 tentang Narkotia', 5(August), pp. 12–42.

- Prichard, R. K., & Geary, T. G. (2019). Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 10, 69-83. doi:10.1016/j.ijpddr.2019.02.004
- Rahardja, Kirana dan Tan Hoan Tjay. (1993), Swamedikasi. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta.
- Rahardja, Kirana dan Tan Hoan Tjay. (2002). *Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo
- Rang HP. The receptor concept: pharmacology's big idea. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):S9-16.
- Republik Indonesia. 1997. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 Tentang Psikotropika.
- Res, I.J.C. et al. (2019) 'SEBAGAI AGEN ANTIAMUBA MELALUI UJI IN SILICO Study of Potential of 1-N-Substituted Pyrazoline Analogues of Thiosemicarbazones as Antiamoebic Agent using In Silico Screening', 7(1), pp. 9–24.
- Rice, J. (2017). *Principles of Pharmacology for Medical Assisting*. Sixth Edition. USA: Cengage Learning.
- Ritschel, W. A., & Kearns, G. L. (Eds.). (2011). *Handbook of basic pharmacokinetics*. Pharmaceutical Press.
- Rossignol, J. F. (2003). Nitazoxanide in the treatment of parasitic infections. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 12(3), 359-371. doi:10.1517/13543784.12.3.359
- Rovensky J et al: Treatment of knee osteoarthritis with a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug. Results of a

randomized, double-blind, placebo- controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27:209.

Rowland, M., & Tozer, T. N. (2010). *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*. Lippincott Williams & Wilkins.

Seifert, R. (2019). *Basic Knowledge of Pharmacology*. Hannover: Springer Nature Switzerland AG.

Shargel L. 2012. *Biofarmasetika & Farmakokinetika*. Airlangga University Press. Edisi 5. Hal. 21-42.

Sharif, M. R., Rezaei, M. H., Aalinezhad, M., Sarami, G., & Rangraz, M. (2016). Rectal diclofenac versus rectal paracetamol: comparison of antipyretic effectiveness in children. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(1).

Simmons MA, 2012. *Pharmacology An Illustrated Review*: New York: Thieme Medical Publishers, Inc.

Sittampalam GS, et al. *Assay Guidance Manual*. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences, 2019.

Slawson D: NSAID Use associated with increased risk of serious bleeding and CV events after MI. *Am Fam Physician* 2015;92;60.

Spampinato C, Leonardi D. 2013. *Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents*. USA: 204237. Available at:

Spithill, T. W., Smooker, P. M., & Copeman, D. B. (1999). *Fasciola gigantica: Epidemiology, Control, Immunology and*

- Molecular Biology. In J. P. Dalton (Ed.), Fasciolosis (pp.). CABI Publishing.
- Sulistia Gan Gunawan. 2011. Farmakologi dan Terapi Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sumarsono T, Pengantar Studi Farmasi, Edisi 2, Penerbit buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal 57-70, 2019
- Susanto, C.K., Rachmi, E., Khalidi, M.R. (2022) Faktor Risiko Mual dan Muntah Pascaoperasi Pada Anestesi Umum di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* 8(2):96-101
- Suwandi, B.H. (2022) Mengenal Long QT Syndrome. https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1629/mengenal-long-qt-syndrome
- Sweetman, S. C. (2009). Martindale The Complete Drug Reference (Thirty-Sixth edition). Pharmaceutical press .
- Tan, E., Braithwaite, I., McKinlay, C. J., & Dalziel, S. R. (2020). Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: A systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*, 3(10), e2022398-e2022398.
- Theriot, J., Wermuth, H.R., Ashurst, J.V. (2022) Antiemetic Serotonin-5-HT₃ Receptor Blockers. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513318/>
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2002). Obat-obat Penting: Kegunaan, Dosis, Efek Samping, Kontraindikasi, Penyimpanan. Jakarta: Penerbit PT. Gramedia Pustaka Utama.

- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2010). *Obat-Obat Penting (Edisi Ke-6)*. PT Gramedia.
- Tyler, S. (2001). Reproduction and Development of Flatworms. In D. T. J. Littlewood & R. A. Bray (Eds.), *Interrelationships of the Platyhelminthes* (pp. 275-298). Taylor & Francis.
- Uddin, M.J., Leslie, J.L. and Petri, W.A. (2021) 'Host Protective Mechanisms to Intestinal Amebiasis', *Trends in Parasitology*, 37(2), pp. 165–175. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.09.015>.
- Unal, et.all. 2021. Fluconazole-associated QT interval prolongation and Torsades de Pointes in a paediatric patient. *USA : Cardiol young*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024302/>
- Várady, M., & Gulyás-Fekete, G. (2018). Pharmacokinetics of anthelmintic drugs. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology* (pp. 1227-1237). Academic Press.
- Wahyuwardani, S., Noor, S. M., & Bakrie, B. (2020). Animal Welfare Ethics in Research and Testing: Implementation and its Barrier. *Indonesian Bulletin of Animal and Veterinary Sciences*, 30(4), 211. <https://doi.org/10.14334/wartazoa.v30i4.2529>
- Wecker, L., Taylor, D. A., & Theobald Jr., R. J. (2019). *Brody's Human Pharmacology* (6th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Whalen, K., Radhakrishnan, R., Field, C. (2019) *Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology 7th Edition*. China: Wolters Kluwer.
- Whittlesea, C. dan Hodson, K. (2019) *Clinical Pharmacy and Therapeutics 6th Edition*. China: Elsevier

WHO. (2023, March 27). Malaria. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria>

Widhiastuti, Fitriani, et.al. 2023. Studi Retrospektif Kunjungan Pasien Baru Mikosis Superfisialis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soedono Madiun, Indonesia Januari-Desember 2021.

Wolstenholme, A. J., & Kaplan, R. M. (2012). Resistance to macrocyclic lactones. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(6), 873-887. doi:10.2174/138920112800399291

World Health Organization. (2006). Preventive chemotherapy in human helminthiasis: coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. Retrieved from <https://www.who.int/iris/handle/10665/43545>

World Health Organization. (2017). WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases (2nd ed.). Geneva: World Health Organization. Retrieved from <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

World Health Organization. (2018). WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations: Sixty-second report. Retrieved from <https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHOtechnicalreport62.pdf>

World Health Organization. (2019). Fascioliasis. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/fascioliasis>

World Health Organization. (2019). Model List of Essential Medicines (22nd ed.). Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2021). Model List of Essential Medicines. Retrieved from <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

Yoon, Hee Jung, et.al. 2014. Prevalence of fungal infections using National Health Insurance data from 2009-2013, South Korea. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358415/>

Zane, et.al. 2016. Antifungal agents for onychomycosis: new treatment strategies to improve safety. USA: *Dermatol Online J.* Vol.16;22(3)

Zhang, C., & Zhu, L. (2013). Uji enzim. Dalam K. Palanivelu & B. M. Balakumar (Eds.), *Metode biokimia* (Edisi 1). New Academic Science

Zhang, Y., Zhang, M., Jiang, Y., Li, X., He, Y., Zeng, P., et al. (2018). Lentinan as an immunotherapeutic for treating lung cancer: a review of 12 years clinical studies in China. *J Cancer Res Clin Oncol.* Nov;144(11):2177-2186. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2718-1>.

Zonios et.al. 2008. Update on azole antifungals. USA: *Care Med.* Vol. 29(2):198-210

TENTANG PENULIS



apt. Putu Dian Marani Kurnianta, S.Farm., M.Sc.P. saat ini merupakan seorang Penulis dan Dosen Program Studi Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar. Di institusi tersebut Penulis tergabung dalam kelompok keilmuan bidang Farmakologi dan Farmasi Klinis. Lahir di Denpasar, 20 Maret 1992, Penulis menjadi anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan bapak (alm.) I Wayan Jodhi dan ibu (alm.) dra. Hiantini Tanto.

Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) dan Apoteker (apt.) di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dan meraih gelar *Master of Science in Pharmacy (Clinical Pharmacy)* (S2) di *Faculty of Pharmacy Mahidol University*, Bangkok pada tahun 2018.



apt. Suci Wulan Sari, M.Farm. seorang Dosen Prodi Farmasi Klinik dan Komunitas STIKes Bina Cipta Husada Purwokerto. Lahir di Karang Anyar, 02 Maret 1992. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Saikul Malik dan Ibu Nurhasanah. Penulis memiliki suami yang bernama Dodi Saleh, S.Pt., M.M. dan dikaruniai satu orang anak yakni: Clemira Isvara Myesha. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) dan Apoteker (profesi) di Universitas Jenderal Achmad Yani

prodi Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Pancasila prodi Ilmu Kefarmasian.



apt. Silfera Indra Yanti, M.Farm. Penulis dan Dosen Prodi Sarjana Farmasi Fakultas Kesehatan dan Farmasi Universitas Bani Saleh Kota Bekasi. Selain sebagai staf pengajar juga sebagai praktisi di pelayanan kesehatan di salah satu Apotek di Kota Bekasi. Lahir di Kayutanam Sumatera Barat, 29 Januari 1980. Penulis menamatkan pendidikan Sekolah Menengah Farmasi (SMF) Yayasan Imam Bonjol Bukittinggi, program Sarjana Farmasi (S1) di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang, pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Sumatera Utara dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Pancasila prodi Ilmu kefarmasian.



apt. Wiwin Alfianna, S.Si., M.Farm. seorang Penulis dan Dosen Prodi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Prima Indonesia. Lahir di Bekasi, 26 Oktober 1987. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) Prodi Farmasi dan pendidikan Profesi Apoteker di Institut Sains dan Teknologi Nasional (ISTN), menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) Ilmu Kefarmasian di Universitas Indonesia dengan peminatan Farmakologi dan Toksikologi, dan melanjutkan program Sarjana (S1) Ilmu Hukum di Universitas Bhayangkara Jakarta Raya.



Apt. Riyadatus Solihah, S.Farm., M.Si, Lahir di bangkalan 30 juni 1990, Pendidikan sarjana (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember, (S2) di Fakultas Kedokteran Unair, dan melanjutkan profesi apoteker di Universitas Muhammadiyah Surakarta. Merupakan dosen di STikes Ngudia Husada Madura dari 2017-sekarang pada program studi D3 analis Kesehatan 2017 dan dosen Farmasi klinik dan komunitas tahun 2020.



apt. Ni Putu Desy Ratna Wulan Dari, S.Farm., M.Farm. seorang Dosen Prodi Farmasi Klinik dan Komunitas Institut Teknologi dan Kesehatan Bali. Lahir di Karangasem, 13 Desember 1991. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak I Nyoman Dana dan Ibu Ani Aryani. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Ngudi Waluyo prodi Farmasi, program Profesi di Universitas Udayana dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Surabaya prodi Magister Farmasi peminatan Klinik.



Sari Defi Okzelia, M.Si., lahir di Padang, pada tanggal 09 Oktober 1989. Ibu satu anak yang sering disapa Defi ini menyelesaikan pendidikan Sarjana pada Program Studi Kimia, Universitas Padjadjaran. Ia melanjutkan pendidikan Magister di Institut Teknologi Bandung dengan Beasiswa Pendidikan Pascasarjana Dalam Negeri (BPPDN) Calon Dosen pada tahun 2013. Sejak tahun 2015 hingga saat ini, Defi aktif melakukan tridharma

perguruan tinggi di bidang kimia farmasi karena berprofesi sebagai dosen pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kesehatan dan Farmasi, Universitas Bani Saleh, Bekasi. Hasil penelitiannya juga dipublikasikan pada jurnal nasional maupun internasional.



Dr.dr.Dona Suzana M.Si, seorang Penulis dan Dosen Prodi S1 Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma. Lahir di Kota Padang, 12 Januari 1980. Penulis merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara dari pasangan bapak H. Suhasri Anwar dan Ibu Zurni. Ia menamatkan pendidikan sarjana dan profesi Kedokteran di Universitas Padjadjaran Bandung dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Indonesia Prodi Farmasi Jurusan farmasi herbal. Kemudian melanjutkan Program doktoral di Universitas Gunadarma Jakarta prodi Psikologi konsentrasi dibidang psikologi kesehatan.



Esti Febri Fatwami, M.Farm, seorang Penulis dan Dosen dari Program Studi DIII Farmasi STIKes Bina Cipta Husada Purwokerto. Lahir di Wonosobo, 1 Februari 1995. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Inngam Sarifudin dan Ibu Siti Fathonah, dan saat ini beliau telah memiliki satu orang anak bernama Parasayu Aileen Yusuf dengan pernikahannya bersama apt. Lutfi Yusuf Asrofi Jupriyono, S.Farm. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto pada tahun 2017 dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2)

Bidang Sains Bahan Alam di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto pada tahun 2021.



apt. Iin Ruliana Rohenti, S.Si., M.Farm. seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi S-1 Fakultas Kesehatan dan Farmasi Universitas Bani Saleh. Lahir di Indramayu, 10 Juni 1985. Penulis merupakan menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) Farmasi dan Apoteker di Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) Farmasi di Universitas Pancasila Prodi Ilmu Kefarmasian Peminatan Farmasi Rumah Sakit. Penulis memiliki pengalaman mengajar di bidang farmakologi serta bidang farmasi klinis dan komunitas.



apt. Made Asmarani Dira, S.Farm., M.Biomed. Seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Kesehatan Institut Teknologi dan Kesehatan Bali. Lahir di Denpasar, 5 Maret 1990. Penulis merupakan anak kedua dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Prof. Dr. Made Dira Swantara M.Si dan Ibu Ni Wayan Sudiathi, S.Pd., M.Pd. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1), profesi Apoteker di Universitas Udayana prodi Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Udayana prodi Biomedik konsentrasi di bidang Ilmu Kedokteran Dasar (Keminatan Farmakologi).



apt. Amelia Febriani, M.Si merupakan seorang penulis dan dosen pada Prodi Farmasi dan Apoteker, Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional sejak tahun 2016. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) pada tahun 2004 dan Profesi Apoteker pada tahun 2005 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Indonesia, prodi Farmasi Herbal pada tahun 2014. Penulis

dapat dihubungi melalui email: ameliafebriani@istn.ac.id



apt. Lia Puspitasari, S.Farm., M.Biomed seorang Penulis dan Dosen Prodi Sarjana Farmasi Klinik dan Komunitas Itekes Bali. Lahir di Badung, 01 Juli 1992. Penulis merupakan anak ke-dua dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Dr. Ir. Nyoman Arthanegara, M.Si dan Ibu Ni Ketut Yasmari. Penulis memiliki suami yang bernama I Gede Edy Artana, S.Kom dan dikaruniai satu orang anak yakni Ni Putu Clara S. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1)

di Universitas Udayana Prodi Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Udayana Prodi Ilmu Biomedik.



apt. Ani Pahriyani, M.Sc seorang Penulis dan Dosen Prodi Apoteker Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA. Lahir di Brebes, 02 April 1985. Penulis merupakan putri bungsu dari lima bersaudara dari pasangan Ibunda Kiroh dan Ayahanda Sumirjo. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) dan Profesi

(Apoteker) di Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA serta Program Magister (S2) di Universitas Gadjah Mada. Menjadi orang yang bermanfaat bagi ummat adalah cita-citanya dan “jangan lelah berbuat baik” adalah rumusan dari moto hidupnya.



apt, Anwar Rosyadi, M. Farm, seorang Penulis dan Dosen Prodi Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Sekotal Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Cipta Husada Purwokerto. Lahir di Kabupaten Purbalingga, 16 Oktober 1991 Jawa Tengah. Penulis merupakan anak keempat dari empat bersaudara dari pasangan bapak Imam Mursyid dan Ibu Sri Wahyuningsih. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1), program profesi Apoteker, dan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Muhammadiyah Purwokerto prodi

Ilmu Farmasi.



apt. Maratun Shoaliha, M.Farm seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi Fakultas Kesehatan dan Farmasi Universitas Bani Saleh. Lahir di Bima, 30 Oktober 1994. Penulis merupakan anak ke-dua dari empat bersaudara dari pasangan bapak Bahrunsyah, SH dan Ibu Suryatin,S.Pd. Penulis memiliki suami yang bernama Tribowo Chahyono, S.Farm dan dikaruniai dua orang anak yakni: Assyaraf Arrayyan dan Aakif Lutfhi Aulian. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Muhammadiyah Yogyakarta prodi Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Ahmad Dahlan prodi Farmasi Klinik.



Dian Islamiyati, M.Farm seorang Penulis dan Dosen Prodi S1 Farmasi STIKes Bina Cipta Husada Purwokerto. Lahir di Cilacap, 25 November 1997. Penulis merupakan anak keempat dari empat bersaudara dari pasangan bapak H. Karsidi Zaenal Ansori dan Ibu Sriyati. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di STIKes Paguwarmas prodi Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Muhammadiyah Purwokerto (UMP) prodi Farmasi konsentrasi di Farmasi Bahan

Alam.



Fujianti, M.MSc., Ph.D, seorang Dosen Prodi Farmasi di universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA. Lahir di Jakarta, 16 Febuari 1991. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Chongqing Medical University, China dan menyelesaikan program Doctoral (S3) di Jichii Medical University, Japan.



apt. Fajar Amirulah, S.Si., M.Farm, seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi Fakultas Kesehatan dan Farmasi Universitas Bani Saleh, Bekasi. Lahir di Jakarta, 01 Maret 1987. Penulis merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Bambang Sugianto dan Ibu Muzaenab. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) dan profesi Apoteker di Institut Sains Dan Teknologi Nasional Jakarta prodi Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di

Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta prodi Magsiter Farmasi konsentrasi di bidang Farmasi Klinik.



apt. Putu Indrayoni, S.Farm., M.Farm seorang Penulis dan Dosen Prodi Sarjana Farmasi Klinik dan Komunitas Institut Teknologi dan Kesehatan Bali. Lahir di Tabanan, 25 Mei 1983. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Drs. I Nengah Oka Tanaya dan Ibu Prof. Dr. Dra. Ni Nyoman Karmini, M.Hum. Penulis memiliki suami yang bernama I Putu Herryawan, S.Kom., M.Erg dan dikaruniai tiga orang anak yakni: Putu Kinara Widyalaksmita Herryawan, Made Lingga

Tresnadiatmika Herryawan dan Nyoman Saka Adipradnyana Herryawan. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana Farmasi dan program Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Surabaya serta menyelesaikan program Magister Ilmu Farmasi di Universitas Airlangga. Penulis saat ini sedang menempuh pendidikan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan peminatan Biomedik.



apt. April Nuraini, S.Farm., M.Farm. seorang Penulis dan Dosen Prodi Farmasi Klinik dan Komunitas. Lahir di Surabaya, 17 April 1983. Penulis merupakan anak ke-dua dari empat bersaudara dari pasangan bapak Abu Ali dan Ibu Suwartin. Penulis memiliki suami yang bernama Nurul Kamar dan dikaruniai dua orang anak yakni: Amelia Nurgita dan Gilbert Adrian Putra. Ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Surabaya prodi

Farmasi dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Surabaya prodi Ilmu Farmasi.

Penerbit :

PT. Sonpedia Publishing Indonesia

Buku Gudang Ilmu, Membaca Solusi
Kebodohan, Menulis Cara Terbaik
Mengikat Ilmu. Everyday New Books

SONPEDIA.COM
PT. Sonpedia Publishing Indonesia

Redaksi :

Jl. Kenali Jaya No 166

Kota Jambi 36129

Tel +6282177858344

Email: sonpediapublishing@gmail.com

Website: www.sonpedia.com