

# SKRIPSI

## STUDI PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGUNAAN PEG 3350 DAN BISAKODIL PADA KONSTIPASI YANG DIINDUKSI MORFIN



LARISA WINU ANGGRAENI

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS  
AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASI KLINIS

SURABAYA

2016

# **SKRIPSI**

## **STUDI PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGUNAAN PEG 3350 DAN BISAKODIL PADA KONSTIPASI YANG DIINDUKSI MORFIN**



**LARISA WINU ANGGRAENI**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS  
AIRLANGGA**

**DEPARTEMEN FARMASI KLINIS**

**SURABAYA**

**2016**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul :

**STUDI PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PEG 3350  
DAN BISAKODIL PADA KONSTIPASI YANG DIINDUKSI  
MORFIN**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya



Sumbro, 16 September 2016



**Larisa Winu Anggraeni**

NIM : 051211132045

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Larisa Winu Anggraeni

NIM : 051211132045

Fakultas : Farmasi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang ditulis dengan judul :

**STUDI PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PEG 3350  
DAN BISAKODIL PADA KONSTIPASI YANG DIINDUKSI  
MORFIN**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Dengan syarat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 16 September 2016



**Larisa Winu Anggraeni**  
**NIM : 051211132045**

**Lembar Pengesahan**

**STUDI PERBANDINGAN EFEKTIVITAS  
PENGUNAAN PEG 3350 DAN  
BISAKODIL PADA KONSTIPASI YANG  
DIINDUKSI MORFIN**

**SKRIPSI**

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi  
Pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga  
2016**

**Oleh :**

**LARISA WINU ANGGRAENI  
NIM : 051211132045**

**Skripsi ini telah disetujui  
tanggal 16 September 2016 oleh :**

**Pembimbing Utama**



**Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 198103142006011002**

**Pembimbing Serta**



**Samirah, S.Si., Sp.FRS., Apt.  
NIP. 198004202003122001**



## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur bagi Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “STUDI PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PEG 3350 DAN BISAKODIL PADA KONSTIPASI YANG DIINDUKSI MORFIN” ini, perkenankan penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada

1. Ayah dan Ibu penulis, Bapak Arwinanto dan Ibu Nunung Sadputranti Wahdjuningdiah, serta segenap keluarga besar. Terima kasih atas dukungan, kasih sayang, motivasi, dan untaian doa yang tak pernah putus
2. Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt dan Samirah, S.Si., Apt., Sp.FRS. sebagai pembimbing yang dengan tulus ikhlas membimbing dan memberi dorongan baik moril maupun materil sehingga skripsi ini dapat terselesaikan
3. Dra. Aniek Setiya Budiatin, M. Si., Apt. dan Drs. Sumarno, Sp. FRS., Apt. selaku penguji, atas masukan yang diberikan selama penyusunan skripsi ini
4. Dewi Wara Shinta, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. selaku dosen wali yang senantiasa mendampingi dan menasihati penulis selama menjalankan program pendidikan S-1 farmasi.
5. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Dr. Umi Athiyah, Apt., M. S. atas kesempatan dan segala fasilitas yang diberikan selama menempuh pendidikan program Sarjana
6. Teman seperjuangan skripsi, Deni Rizka, Yunita Dinitia, Marina Tanamal, Rianur Oktavia, Indira Dhany, Risqi Setyobudi, Anggun

Fitraria dan Luthfiyana serta seluruh kelompok skripsi di Departemen Klinis yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

7. Sahabat-sahabat saya, Ni Putu Diah P, Fatimatus Zuhro, Indira Dhany K M, Unikmah Wulan, Ariani Rahayu dan teman-teman saya yang lain yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang selalu memberi penulis semangat dan dorongan untuk segera menyelesaikan penelitian ini
8. Teman-teman satu angkatan 2012 Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan teman-teman kelas B yang telah menemani selama ini.
9. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu hingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dari penelitian ini, oleh karena itu setiap upaya pengembangan hasil penelitian ini akan diterima dengan senang hati.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dengan karunia-Nya. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di masa kini dan yang akan datang

Surabaya, 16 September 2016

Penulis

## RINGKASAN

# STUDI PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PEG 3350 DAN BISAKODIL PADA KONSTIPASI YANG DIINDUKSI MORFIN

Larisa Winu Anggraeni

Morfin merupakan analgesik yang poten untuk mengatasi nyeri derajat sedang sampai berat. Dalam penggunaan morfin, dapat menyebabkan konstipasi terutama karena pengaruhnya di usus. Bisakodil yang merupakan salah satu laksatif stimulan dipilih sebagai agen terapi utama untuk mengatasi konstipasi akibat penggunaan morfin oleh *World Health Organization*. PEG 3350 merupakan salah satu golongan laksatif osmotik digunakan sebagai *first line agent* dalam mengatasi konstipasi kronik baik untuk anak-anak maupun dewasa, namun PEG 3350 belum digunakan di Indonesia terutama dalam mengatasi konstipasi karena induksi morfin.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mengkaji efektivitas PEG 3350 dan bisakodil dalam mengatasi konstipasi akibat penggunaan morfin pada hewan coba mencit. Penelitian ini menggunakan dua parameter untuk mengkaji efektivitas kedua laksatif, yaitu nilai persentase *gastrointestinal transit* dan waktu *colonic expulsion*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada nilai persentase *gastrointestinal transit* pada konstipasi akut antara kelompok kontrol positif (26,73%) dengan kelompok bisakodil (54,88%; dan kelompok PEG 3350 (77,15%), begitu juga pada konstipasi kronik untuk kelompok positif (29,16%), kelompok bisakodil (42,5%), kelompok PEG 3350 (58,59%). Pada parameter *colonic expulsion* terdapat perbedaan bermakna pada lamanya waktu pengeluaran *bead* kelompok kontrol positif hari ke-3 (69 menit), 5 (59,83 menit) dan 7 (57 menit) dengan kelompok PEG 3350 dengan kelompok kontrol positif menunjukkan perbedaan bermakna pada hari ke-3 (24 menit), 5 (24,33 menit) dan 7 (23,83 menit) dan kelompok kontrol positif dengan kelompok bisakodil juga menunjukkan perbedaan yang signifikan yaitu pada hari ke-3 (19,17 menit), 5 (17,83 menit) dan 7 (13,83 menit).

Berdasarkan uraian diatas, bisakodil dan PEG 3350 terbukti efektif dalam mengatasi konstipasi kronik dengan parameter *gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion*.



## ABSTRACT

### **Effectiveness of PEG 3350 vs Bisacodyl in the Treatment of Morphine-Induced Constipation**

Larisa Winu Anggraeni

The usage of morphine, as an analgesic, caused constipation in majority of patients and it effected on limiting morphine clinical utility and decreasing patients quality of life. Intestine is the main site involved in morphine-induced constipation. Bisacodyl, a stimulant laxative, have been considered as the first-line therapy for treating morphine-induced constipation regarding World Health Organization guideline. PEG 3350, an osmotic laxative, are prescribed as first-line agent for patient with chronic constipation in most Europe country. In Indonesia PEG 3350 have not been used as treatment on chronic constipation.

The objective of this study to determine the effectiveness of PEG 3350 and bisacodyl on morphine-induced constipation with two parameters, gastrointestinal transit and colonic expulsion. Forty eight mice received either morphine or normal saline injection for seven days. PEG 3350 and bisacodyl was given at day three until seven twice a day for sub-acute trial. The acute trial was also given PEG 3350 and bisacodyl for once on the day the animals was examined.

The result of this study was the mean number of gastrointestinal percentage and the mean number of colonic expulsion time. The mean number of gastrointestinal transit in morphine group (29,16%) were lower than in PEG 3350 group (58,59%) and bisacodyl group (42,50%). The mean number of colonic expulsion time in morphine group (69 minutes) were higher than in bisacodyl group (19,17 minutes) and PEG 3350 group (24 minutes).

This study concluded that oral bisacodyl directly accelerate bead expulsion time on the large intestine and increase intestine propulsive. PEG 3350 preserved water in intestine which increase stool volume that initiate intestine propulsive. Therefore both bisacodyl and PEG 3350 may considered as effective treatment for morphine-induced constipation.

Keyword: PEG 3350, bisacodyl, morphine, constipation.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PERSETUJUAN .....	ii
SURAT PERNYATAAN .....	iii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
RINGKASAN .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan.....	3
1.4 Manfaat.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1. Anatomi dan Fisiologi Saluran Cerna Mencit.....	5
2.2 Morfin.....	6
2.2.1 Asal dan Struktur Kimia.....	6
2.2.2 Farmakokinetik.....	7
2.2.3 Farmakodinamik.....	7
2.2.4 Toleransi dan Ketergantungan.....	10
2.2.5 Interaksi Obat .....	10

2.3	Konstipasi .....	11
2.3.1	Konstipasi secara Umum.....	11
2.3.2	Konstipasi Karena Morfin .....	12
2.4	Algoritma Terapi Konstipasi yang Disebabkan Opioid .....	15
2.5	Laksatif .....	16
2.5.1	Laksatif Pembentuk Massa .....	16
2.5.2	Laksatif Stimulan .....	18
2.5.3	Laksatif Surfaktan atau Pelunak Feses.....	21
2.5.4	Laksatif Osmotik.....	22
2.6	Parameter Konstipasi pada Hewan Coba .....	25
2.6.1	<i>Gastrointestinal Transit</i> .....	25
2.6.2	<i>Colonic Expulsion</i> .....	25
2.6.3	Stimulasi Elektrik pada Usus Halus dan Usus Besar.....	26
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL</b> .....		27
3.1	Uraian Kerangka Konseptual Penelitian .....	28
3.2	Skema Kerangka Konseptual .....	29
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b> .....		30
4.1	Rancangan Penelitian.....	30
4.2	Alat Penelitian .....	30
4.3	Bahan Penelitian .....	30
4.4	Subjek Penelitian .....	30
4.4.1	Pengelompokan Hewan Coba .....	31
4.5	Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
4.6	Protokol Penelitian.....	31
4.6.1	Rancangan Penelitian .....	31
4.6.2	Kerangka Operasional .....	33
4.6.2.1	<i>Gastrointestinal Transit</i> pada Konstipasi Akut.....	33
4.6.2.2	<i>Gastrointestinal Transit</i> pada Konstipasi Kronik .....	34

4.6.2.3 <i>Colonic Expulsion</i> .....	35
4.7 Variabel Penelitian.....	36
4.7.1 Variabel Bebas .....	36
4.7.2 Variabel Kendali .....	36
4.7.3 Variabel Tergantung.....	36
4.8 Definisi Operasional .....	36
4.8.1 Hewan Coba.....	36
4.8.2 Injeksi Morfin .....	36
4.8.3 Laksatif .....	37
4.8.4 Pengamatan terhadap konstipasi menggunakan GT dan CE.....	37
4.9 Prosedur Penelitian .....	37
4.9.1 Penanganan Hewan Coba .....	37
4.9.2 Prosedur Kerja .....	38
4.9.2.1 Injeksi Morfin dan Normal Saline .....	39
4.9.2.2 Pemberian Laksatif .....	39
4.9.3 Perhitungan Dosis Laksatif .....	39
4.9.3.1 PEG 3350.....	39
4.9.3.2 Bisakodil .....	39
4.10 Analisis Data.....	39
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b> .....	40
5.1 Efektivitas Laksatif pada Parameter <i>Gastrointestinal Transit</i> .....	40
5.2 Efektivitas Laksatif pada Parameter <i>Colonic Expulsion</i> .....	43
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	46
<b>BAB VII KESIMPULAN</b> .....	47
7.1 Kesimpulan.....	53
7.2 Saran .....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	54
<b>LAMPIRAN 1</b> .....	59

<b>LAMPIRAN 2</b> .....	60
<b>LAMPIRAN 3</b> .....	62
<b>LAMPIRAN 4</b> .....	65
<b>LAMPIRAN 5</b> .....	66
<b>LAMPIRAN 6</b> .....	69





**DAFTAR TABEL**

Tabel II.1 Subtipe reseptor opioid, fungsinya dan afinitas peptida endogennya ..... 9

Tabel V.1 Nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok kontrol pada perlakuan konstipasi akut..... 40

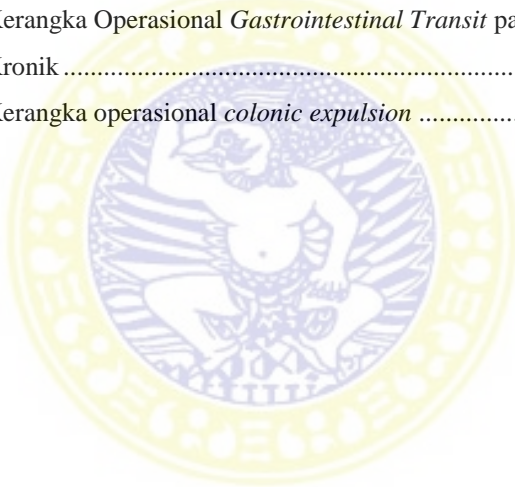
Tabel V.2 Nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok kontrol pada perlakuan konstipasi kronik ..... 42

Tabel V.3 Waktu pengeluaran *bead* kelompok kontrol dan perlakuan ..... 44



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Saluran Pencernaan Mencit.....	5
Gambar 2.2 Struktur Morfin .....	6
Gambar 2.3 Pengaruh Morfin pada Reseptor.....	13
Gambar 2.4 Toleransi Morfin pada Saluran Cerna .....	14
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual .....	29
Gambar 4.1 Kerangka Operasional <i>Gastrointestinal Transit</i> pada konstipasi akut.....	33
Gambar 4.2 Kerangka Operasional <i>Gastrointestinal Transit</i> pada konstipasi Kronik .....	34
Gambar 4.3 Kerangka operasional <i>colonic expulsion</i> .....	35



## DAFTAR LAMPIRAN

1. Optimasi Dosis PEG 3350 dan Bisakodil
2.
  - a. Data Hasil Pengukuran Persentase *Gastrointestinal Transit* pada konstipasi akut
  - b. Data Hasil Pengukuran Persentase *Gastrointestinal Transit* pada konstipasi kronik
3. Perhitungan Statistik Parameter *Gastrointestinal Transit*
  - a. Uji Statistik *One Way* ANOVA pada Konstipasi Akut
  - b. *Multiple Comparison Post-Hoc Tukey* pada Konstipasi Akut
  - c. Uji Statistik *One Way* ANOVA pada Konstipasi Kronik
  - d. *Multiple Comparison Post-Hoc Tukey* pada Konstipasi Kronik
4. Data Hasil Pengamatan *Colonic Expulsion*
5. Perhitungan Statistik Parameter *Colonic Expulsion*
  - a. Uji Statistik *Two Way* ANOVA
  - b. *Multiple Comparison Post-Hoc Tukey*
6. Prosedur Kerja

## DAFTAR SINGKATAN

ASI	: Air Susu Ibu
ATP	: Adenosine Triphosphate
BB	: Berat Badan
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CMC-Na	: Crystalline Metilcelulose
CSF	: Cerebrospinal Fluid
IV	: Intravenous
M-3-G	: Morphine-3-glucoronide
M-6-G	: Morphine-6-glucoronide
NHS	: National Health Service
NIH	: National Institue of Health
OIC	: Opioid Induced Constipation
PEG	: Polietilen glikol
PKA	: Protein Kinase A
PO / p.o	: per-oral
SSP	: Sistem Saraf Pusat
VIP	: Vasoactive Instenstinal Peptide
WHO	: World Health Organisation
$\beta$ NAD	: $\beta$ -Nicotinamide adenine dinucleotide
i.p	: intraperitonalial

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Konstipasi menurut peneliti adalah terjadinya gangguan pada motilitas usus, perubahan konsistensi feses dan kesulitan dalam defekasi (McCrea *et.al.*, 2008). Menurut *National Institute of Health*, ketika seseorang kurang dari tiga kali buang air besar dalam seminggu atau mengeluarkan feses yang keras, kering dan kecil sehingga kesakitan atau kesulitan dalam defekasi maka orang tersebut mengalami konstipasi (NIH, 2013). Penyebab konstipasi diantaranya asupan makanan dan minuman yang kurang, diet rendah serat, kurangnya aktivitas tubuh, bertambahnya usia, penggunaan obat-obat tertentu dan kehamilan. Penyebab konstipasi terbesar adalah antiemetik, dan analgesik golongan opioid, salah satunya adalah morfin (Schumacher, 2011; NIH, 2013).

Penggunaan morfin dapat menyebabkan konstipasi yang biasanya disebut dengan *Opioid Induced Constipation*. OIC merupakan efek samping yang umum terjadi pada pengguna morfin dengan prevalensi 40 % hingga 95%, meskipun penggunaannya hanya sekali dengan dosis 10 mg IV atau 30 mg PO (Benyamin *et.al.*, 2008). Penggunaan morfin sebesar 0,3 – 10 mg/kg terbukti menyebabkan konstipasi (Mori *et.al.*, 2013)

Secara sistemik terjadinya konstipasi diakibatkan aktivasi reseptor  $\mu$  opioid pada saluran cerna dan sistem saraf pusat, sehingga mempengaruhi motilitas dari usus (Shook *et. al.*, 1987). Selain itu, morfin juga menstimulasi absorpsi cairan, dengan meningkatkan waktu kontak feses di kolon, dan stimulasi pada reseptor mukosal kolon mengaktifkan reflek absorpsi cairan yang menyebabkan konstipasi. Aktivasi reseptor



opioid  $\mu$  juga menyebabkan berkurangnya kontraksi propulsif dari saluran cerna dan mengurangi sekresi *biliary* dan pankreas yang mengakibatkan konstipasi (Camileri, 2011).

Dalam penggunaan morfin didampingi dengan laksatif untuk mengatasi konstipasi yang dialami pasien. Menurut *World Health Organization* dalam *Guidelines for First-Level Facility Health Workers* mengenai *Paliative Care*, merekomendasikan bisakodil yang merupakan laksatif stimulan dikombinasikan dengan dokusat yang merupakan laksatif pelunak feses untuk mengatasi konstipasi karena penggunaan morfin (WHO, 2015). Cara kerja dari bisakodil yaitu dengan mengubah transport elektrolit pada mukosa usus yang mengakibatkan stimulasi peristalsis (Avila, 2004). Laksatif stimulan merupakan pilihan utama yang efektif untuk mengatasi konstipasi akibat penggunaan opioid, namun efek samping kram perut membuat laksatif ini sebaiknya tidak digunakan pada pasien yang menggunakan pereda nyeri golongan opioid secara reguler (Herndon, 2002).

Di Austria, Amerika dan Kanada umum diresepkan laktulosa dan polietilen glikol untuk terapi konstipasi kronik (Hammer *et.al.*, 2005). Namun di Indonesia belum ada penggunaan PEG 3350 pada terapi konstipasi akibat morfin. PEG 3350 merupakan *first line* terapi saat laksatif stimulan dan laksatif pelunak feses tidak dapat mengatasi konstipasi (Avila, 2004). Polietilen glikol 3350 (PEG 3350) bekerja dengan menginduksi katarsis dengan elektrolit yang kuat dan efek osmotik. Hal ini mengakibatkan meningkatnya frekuensi defekasi dan mempercepat transit kolon. Banyak studi yang membandingkan efektifitas dari laktulosa dan PEG 3350 dalam mengatasi konstipasi kronik. Dari studi tersebut banyak menyimpulkan bahwa PEG 3350 lebih efektif dalam mengatasi konstipasi

karena tidak ada efek samping. Lebih cepatnya transit kolon pada terapi dengan PEG 3350 karena PEG 3350 tidak dimetabolisme oleh flora normal usus menjadi asam lemak rantai pendek. Asam lemak rantai pendek dapat menghambat motilitas pada distal kolon (Hammer *et.al.*, 2005).

Untuk mengetahui keberhasilan dari terapi konstipasi dapat dilakukan pengamatan pada motilitas usus, baik usus halus maupun usus besar. Pengamatan motilitas usus dapat menggunakan metode *Gastrointestinal transit*, *Colonic expulsion* dan stimulasi elektrik (Mori *et.al.*, 2013).

Dalam studi yang dilakukan sebelumnya, mengenai efektivitas bisakodil dibandingkan dengan laktulosa dalam mengatasi konstipasi yang diinduksi oleh morfin pada mencit digunakan dua parameter yaitu *gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion*. *Gastrointestinal transit* digambarkan dengan presentase, semakin kecil nilai persentase *gastrointestinal transit* menandakan terjadinya konstipasi. Untuk *colonic transit* dihitung waktu keluarnya *bead* dari anus mencit, yang menandakan motilitas dari kolon. Dari studi tersebut diketahui, bisakodil menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dalam *colonic transit* dibanding laktulosa. Lebih efektifnya bisakodil ditandai dengan nilai *colonic transit* yang lebih kecil dibandingkan laktulosa (Widihadiningtyas, 2015).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka diperlukan studi untuk mengetahui efektivitas dari bisakodil yang termasuk laksatif golongan stimulan dan PEG 3350 yang termasuk golongan laksatif osmotik untuk terapi konstipasi yang diakibatkan penggunaan morfin.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan efektivitas laksatif PEG 3350 dan bisakodil terhadap motilitas usus yang dinilai dengan parameter

*gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion* pada model hewan konstipasi yang diinduksi morfin?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1 Menganalisis perbedaan efektivitas laksatif PEG 3350 dan bisakodil terhadap motilitas usus yang dinilai dengan parameter *gastrointestinal transit* pada model hewan konstipasi yang diinduksi morfin.

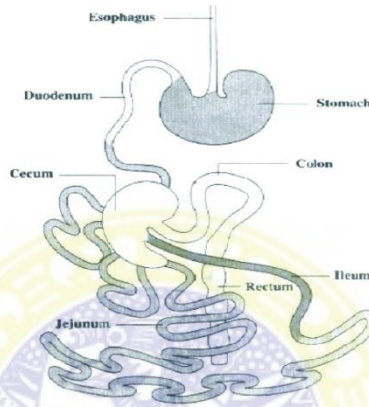
1.3.2 Menganalisis perbedaan efektivitas laksatif PEG 3350 dan bisakodil terhadap motilitas usus yang dinilai dengan parameter *colonic expulsion* pada model hewan konstipasi yang diinduksi morfin.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah penjelasan mengenai perbedaan efektivitas laksatif PEG 3350 dan bisakodil terhadap motilitas usus yang dinilai dengan parameter *gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion* pada model hewan konstipasi yang diinduksi morfin.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Anatomi dan Fisiologi Saluran Cerna Mencit



Gambar 2.1. Saluran Pencernaan Mencit (Hofstetter, 2006)

Usus halus mencit tersusun menjadi empat lapisan yang masing-masing memiliki struktur sel dan menghasilkan senyawa yang karakteristik dan sesuai dengan fungsinya. Enterosit membentuk enzim hidrolisa dari *brush border* dan lisozim, kriptidin dan defensin dari sel Paneth. Sel goblet menyekresi mukus dan enterokromafin menyekresi kormafin. Kelenjar Brunner hanya dimiliki oleh mamalia dan berfungsi untuk menyekresi mukus. Kelenjar Brunner menyekresi cairan alkali yang mengandung mukus yang akan melindungi epitel gastrik dan mukosa duodenum bagian proksimal dengan mengatur pH dan mencegah autodigesti. Kelenjar Brunner juga menyekresi ion bikarbonat dan faktor-faktor pertumbuhan epidermal. Nutrisi kebanyakan diabsorpsi di sel epitel apikal usus halus yang memiliki banyak sekali mikrovili. Mikrovili meningkatkan luas permukaan yang penting untuk aktivitas transpor dan enzimatik yang terjadi

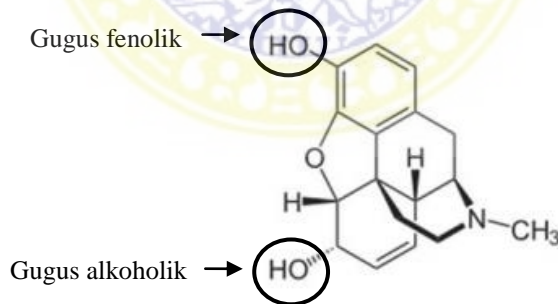
di permukaannya. Setelah terjadi pencernaan karbohidrat, monosakarida seperti glukosa, galaktosa, dan fruktosa diabsorpsi oleh usus halus (Hofstetter, 2006).

Asam amino diabsorpsi secara maksimal di epitel jejunum dikarenakan banyaknya transporter asam amino pada bagian tersebut. Absorpsi lemak terjadi secara maksimal pada jejunum melalui lakteal yang terletak pada mikrovili. Dari sekum, kolon membingkai ruang abdominal mulai dari naik atau asenden, melintang melewati duodenum kemudian turun atau desenden sampai membentuk rektum yang berakhir di anus (Hofstetter, 2006).

## 2.2 Morfin

### 2.2.1 Asal dan Struktur Kimia

Morfin termasuk dalam opiate alam dan derivate semisintetik alkaloid yang berasal dari opium poppy yang diperoleh dari tanaman yaitu *Papaver seminiverum*.



Gambar 2.2. Struktur Morfin (Siswandono, 2000)

Pada morfin terdapat gugus OH bersifat alkoholik dan gugus OH yang bersifat fenolik. Gugus inilah yang dipercaya berikatan dengan reseptor opioid ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) dan memberikan efek farmakologis (Siswandono, 2000).



Ikatan dengan reseptor opioid bersifat agonis dan dipercaya mampu memberikan efek analgesik untuk nyeri sedang hingga berat (Schumacher, 2011).

### **2.2.2 Farmakokinetik**

Morfin yang dimetabolisme akan menghasilkan morphine-6-glucuronide (M-6-G), yang merupakan metabolit aktif morfin yang sedikit diekskresi oleh pasien gagal ginjal yang berpengaruh memperlama efek dari morfin. (M-6-G) tidak mudah menembus blood-brain barrier pada pasien normal namun pada pasien yang membutuhkan hemodialisis penggunaan satu dosis morfin secara oral sangat berpengaruh meningkatkan konsentrasi (M-6-G) dalam plasma dan cairan cerebrospinal (CSF). Pada 24jam setelah penggunaan morfin konsentrasi (M-6-G) pada CSF dapat mencapai 15kali lebih besar dibandingkan pada pasien dengan fungsi ginjal normal. (M-6-G) lebih poten 10 kali lipat dibanding morfin, pasien dengan gagal ginjal memiliki resiko tinggi mengalami depresi nafas. (M-6-G) dianggap efektif selama 12 jam setelah penggunaan morfin. Akumulasi dari (M-3-G) dapat menyebabkan kurangnya efek analgesik pada penggunaan morfin (Mazoit *et. al.*, 2007) Morfin dapat melintasi sawar urin dan mempengaruhi janin. Ekskresi melalui ginjal dan sebagian kecil morfin bebas ditemukan di keringat dan tinja. Morfin terkonjugasi juga ditemukan dalam empedu dan cairan lambung (Gunawan, 2012).

### **2.2.3 Farmakodinamik**

Efek morfin terhadap SSP berupa analgesia dan narkosis. Morfin dosis kecil (5-10mg) menimbulkan euforia pada pasien yang sedang menderita nyeri, sedih dan gelisah. Sebaliknya dosis yang sama pada orang normal seringkali menimbulkan disforia berupa perasaan khawatir atau

takut disertai mual dan muntah. Morfin menimbulkan rasa kantuk, tidak dapat berkonsentrasi, sukar berpikir, apatis, aktivitas motorik berkurang, ketajaman penglihatan berkurang dan letargi, ekstermitas terasa berat, badan terasa panas, muka gatal dan dapat timbul muntah yang tidak selalu disertai mual. Dalam lingkungan yang tenang orang yang diberikan dosis terapi (15mg-20mg) morfin akan tertidur cepat dan nyenyak disertai mimpi, nafas lambat dan miosis (Gunawan, 2012).

Efek anti-nyeri yang ditimbulkan oleh opioid terutama terjadi akibat kerja opioid pada reseptor  $\mu$ . Reseptor  $\delta$  dan  $\kappa$  dapat juga ikut berperan dalam menimbulkan efek anti-nyeri. Morfin juga bekerja melalui reseptor  $\delta$  dan  $\kappa$ , namun belum diketahui besarnya efek anti-nyeri melalui kedua reseptor tersebut. Reseptor-reseptor tersebut berada di medulla spinalis dan SSP yang berperan dalam transmisi dan modulasi nyeri (Gunawan, 2012).

Ketiga reseptor tersebut berada pada kornu dorsalis medula spinalis, pada saraf yang mentransmisi rasa nyeri pada medulla spinalis dan pada aferen primer. Agonis opioid melalui reseptor  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  pada ujung prasinaps aferen primer nosiseptif mengurangi pelepasan transmitter dan selanjutnya menghambat saraf yang mentransmisi nyeri di kornu dorsali medulla spinalis. Efek analgesik morfin sangat selektif dan tidak disertai oleh hilangnya fungsi sensorik lain yaitu rasa raba, rasa getar (vibrasi) penglihatan dan pendengaran (Schumacher, 2011).

Tabel II.1. Subtipe reseptor opioid, fungsinya dan afinitas peptida endogennya (Schumacher, 2011)

No.	Subtipe Reseptor	Fungsi	Afinitas Peptida Opioid Endogen
1.	$\mu$ (mu)	Analgesia supraspinal dan spinal; sedasi; inhibisi respirasi; memperlambat transit di saluran cerna; modulasi pembebasan hormon dan neurotransmitter	Endorfin > enkefalin > diorfin
2.	$\delta$ (delta)	Analgesia supraspinal dan spinal; modulasi pembebasan hormon dan neurotransmitter	Enkefalin > endorfin dan diorfin
3.	$\kappa$ (kappa)	Analgesia supraspinal dan spinal; efek psikotomimetik; memperlambat transit di saluran cerna	Diorfin >> endorfin dan enkefalin

Pada usus halus morfin mengurangi sekresi empedu dan pankreas dan memperlambat pencernaan makanan di usus halus. Morfin mengurangi kontraksi propulsive, meninggikan tonus dan spasme periodic usus halus. Efek morfin lebih terlihat pada duodenum. Pada usus besar, morfin mengurangi atau menghilangkan gerakan propulsi usus besar, meninggikan tonus dan menyebabkan spasme usus besar, yang mengakibatkan penerusan isi kolon diperlambat dan tinja mengadi lebih keras. Pecandu opioid akan menderita periode konstipasi dan diare secara bergantian karena tidak terjadi efek toleransi terhadap efek konstipasi opioid (Gunawan, 2012).

Mekanisme morfin menyebabkan konstipasi secara sentral terutama dipengaruhi oleh nervus vagus. Akson preganglion nervus vagus

yang menginervasi parasimpatis usus, dari medula oblongata dan berakhir di plexus myenterikus dan plexus submukosa usus (Johnson, 2014). Pada nervus vagus banyak terdapat reseptor  $\mu$ -opioid yang bila berikatan dengan morfin akan mengalami aktivasi sehingga menyebabkan hambatan inervasi parasimpatis usus (Goodman, 1980). Selanjutnya akan terjadi inhibisi pada rilis neurotransmitter asetilkolin yang menyebabkan penurunan stimulasi otot polos saluran cerna. Hal ini akan memperlambat penerusan isi usus dan meningkatkan absorpsi air sehingga terjadi konstipasi (Johnson, 2014).

#### 2.2.4 Toleransi dan Ketergantungan

Mekanisme toleransi pada penggunaan morfin dan opioid lain karena ikatan  $\beta$ -arrestin pada sistem saraf. Selain itu morfin, ikatan pada reseptor  $\mu$ ,  $\delta$  dan  $\kappa$  menginhibisi kanal  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Na}^+$  dan mengaktifkan kanal  $\text{K}^+$  yang dianggap meningkatkan desensitifitas di reseptor opioid pada sistem saraf (Galligan, 2015). Toleransi di neuron dapat diakibatkan adaptasi reseptor  $\mu$  yang berakibat merubah interaksi antar sel, aktivasi independen sistem oposisional (Morgan, 2011).

Aktivasi pada G-protein berkontribusi dengan desensitisasi dan internalization yang mengaktifkan reseptor dari protein arrestin. Reseptor yang teraktivasi menjadi substrat untuk reseptor kinase G-protein yang menyebabkan fosforilasi asam amino pada intraselular. Fosforilasi reseptor mengakibatkan desensitififikasi akut reseptor. Selain itu toleransi analgesik karena morfin juga dapat dikaitkan dengan inhibitor protein kinase C. toleransi karena penggunaan morfin berulang terjadi pada usus halus namun tidak terjadi pada usus besar. Penggunaan morfin dalam jangka lama menurunkan ekspresi  $\beta$ -arrestin-2 pada usus halus namun tidak pada usus besar (Mori *et. al.*, 2013).

### 2.2.5 Interaksi Obat

Efek depresi SSP beberapa opioid dapat diperhebat oleh fenotiazin, penghambat mmonoamin oksidase dan antidepresi trisiklik (Gunawan, 2007). Namun efek samping bradikardi dan hipotensi mungkin akan meningkat pada penggunaan bersama obat-obatan pemblok kanal kalsium. Makanan meningkatkan bioavailabilitas dari larutan morfin peroral dan menghasilkan level serum yang terkontrol. Namun absorpsi dari morfin dalam bentuk sediaan *controlled-release* akan dihambat dengan adanya makanan. (Baxter, 2008).

## 2.3 Konstipasi

### 2.3.1 Konstipasi secara Umum

Konstipasi merupakan kondisi dimana seseorang mengalami penurunan frekuensi buang air besar (BAB) yaitu kurang dari tiga kali dalam seminggu, feses yang dihasilkan kering, keras dan kecil sehingga sakit saat orang tersebut BAB. Selain itu beberapa orang mungkin merasa kembung atau sakit di daerah pinggang dan dada (NIH, 2013). Menurut Rome III seseorang disyaratkan mengalami konstipasi bila mengalami 2 dari hal-hal berikut selama paling tidak dua belas minggu

- Kesusahan dalam defekasi
- Feses yang dihasilkan keras, kering, *lumpy*,
- Defekasi kurang dari 3 kali dalam seminggu,
- Merasa tidak puas setelah buang air besar
- Merasa adanya gangguan/halangan pada anorektal
- Perlu adanya gerakan tambahan untuk membantu defekasi



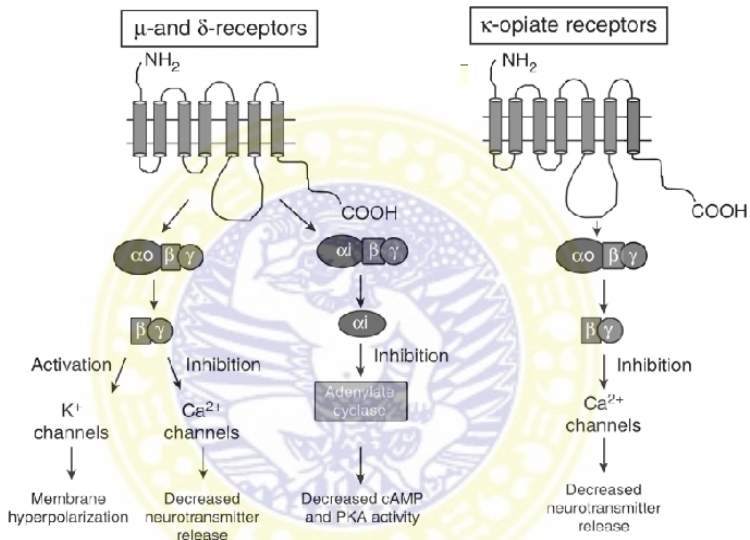
Selain itu bila seseorang kesulitan mendapati feces yang lunak tanpa penggunaan laksatif juga dapat dikategorikan mengalami konstipasi. Kriteria-kriteria diatas tidak berlaku bagi penderita gangguan saluran kencing (Rome, 2006).

Konstipasi menyebabkan feces berada lama di kolon sehingga air di feces diserap terus menerus sehingga feces menjadi kering dan keras. Penyebab konstipasi diantaranya karena kurangnya konsumsi serat, kurangnya kegiatan fisik, penggunaan obat tertentu, perubahan pola hidup dan menunda keinginan untuk kencing atau buang air besar (NIH, 2013).

### 2.3.2 Konstipasi Karena Morfin (*Opioid Induced Constipation*)

Tidak ada definisi khusus untuk konstipasi, bila terjadi gangguan pada kesulitan dalam pergerakan motilitas, perubahan konsistensi tinja dan kesulitan dalam defekasi maka dianggap konstipasi. Namun komite internasional menetapkan klasifikasi konstipasi berdasarkan jumlah defekasi yang terjadi, konsistensi tinja dan kesulitan dalam defekasi. Penyebab konstipasi antara lain yaitu penggunaan obat seperti opiat, antikolinergik dan antasida yang mengandung aluminium atau kalsium (Schumacher, 2011). Pada morfin efek konstipasi karena ikatan reseptor  $\mu$  yang mempengaruhi motilitas usus melalui ikatan di sistem saraf pusat dan sistem enterik (Shook *et. al.*, 1987). Reseptor opioid  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  yang berikatan dengan reseptor G-protein. Ketiga reseptor itu mempengaruhi ekspresi pada saluran cerna dengan pengaruh sistem saraf neuron. Reseptor agonis opioid menghambat fungsi saraf enterik yang menyebabkan konstipasi. Menghambat pada saraf neuron terutama untuk reseptor  $\mu$  dan  $\delta$ . Kedua reseptor tersebut berikatan dengan Gi-protein yang menghambat *adenylate cyclase* yang mengurangi siklus adenosin monofosfat yang juga

menurunkan aktivasi protein kinase-A. Hal-hal tersebut mengakibatkan *excitability neuronal*. Ikatan dengan Go-protein menghambat kanal  $\text{Ca}^{2+}$  dan mengaktifkan kanal  $\text{K}^+$ . Dengan berkurangnya  $\text{Ca}^{2+}$ , menurunkan pelepasan neurotransmitter dari ujung saraf enterik, dan aktivasi pada kanal  $\text{K}^+$  berpotensi menyebabkan hiperpolarisasi membran dan mengurangi *potential firing* pada saraf (Galligan,2015).

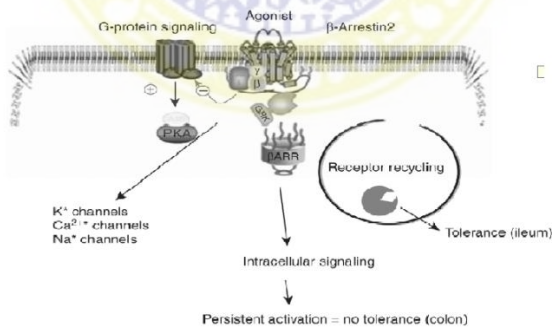


Gambar 2.3 Pengaruh Morfin pada Reseptor (Galligan, 2015)

Mekanisme Morfin mengubah motilitas usus. Pada sistem saraf enterik bagian myenterik plexus mengatur motilitas usus. Kontraksi dan relaksasi dari otot sirkular dan longitudinal dikontrol dengan pelepasan asetilkolin dan substance-P untuk menghambat neurotransmitter antara lain ATP/ $\beta$ NAD, nitric oxide, and vasoactive intestinal peptide. Dengan penggunaan morfin menyebabkan hiperpolarisasi membran sehingga menurunkan input resistance. Inhibisi fungsi kanal  $\text{Ca}^{2+}$  akan menekan pelepasan neurotransmitter dan merubah motilitas usus. Pada usus

manusia morfin bekerja pada reseptor  $\mu$  dan  $\delta$  sehingga menghambat transmisi neuromuskular. Yang mengakibatkan meningkatnya *smooth muscle tone* dan menurunkan propulsif motilitas. Supresi pada transmisi neuromuskular dirasa bertanggung jawab atas kram karena penggunaan obat opioid (Galligan, 2015).

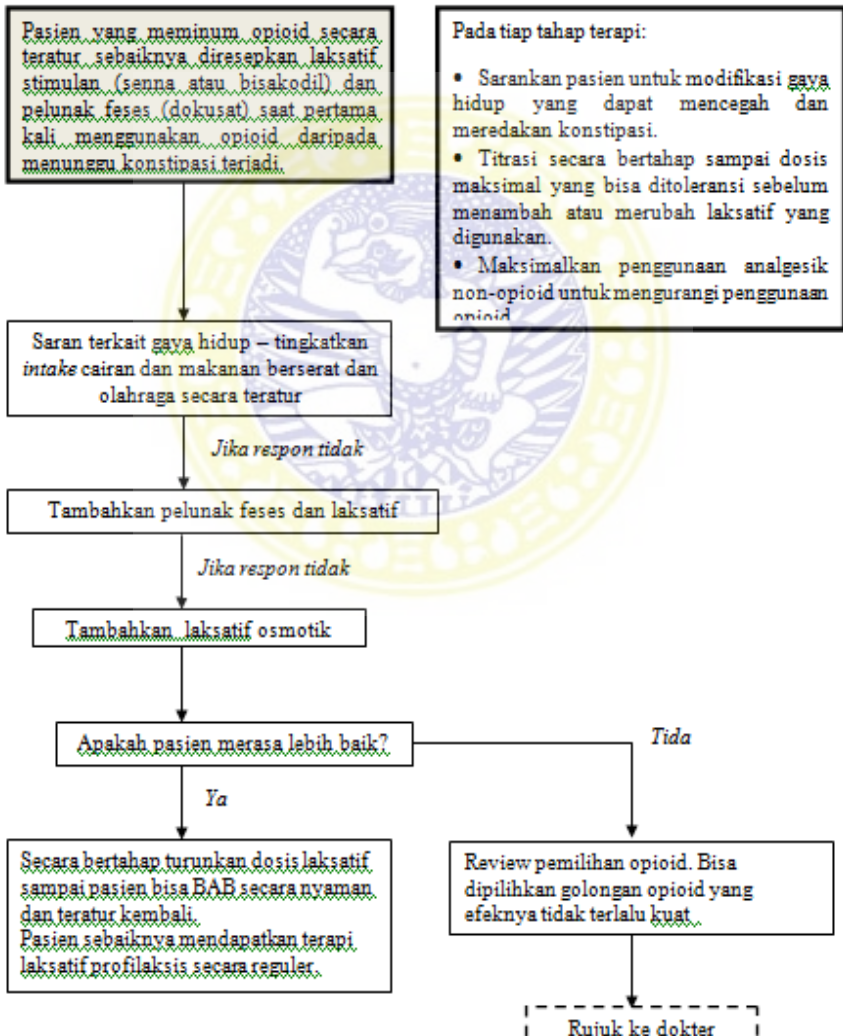
Mekanisme morfin dalam mempengaruhi sekresi di saluran cerna. Reseptor agonis opioid dapat menghambat sekresi air dan elektrolit pada kolon yang juga berpengaruh terhadap terjadinya konstipasi karena morfin. Saraf sekretomotor berada pleksus submukosa dan bagian akson dari neuron di lapisan mukosa, saraf-saraf ini dekat dengan sel epitel. Pada sel epitel terdapat kanal klorida contohnya  $ClC_2$ . Saraf Submukosa sekretomotor melepaskan asetilkolin dan VIP yang mengaktifkan muskarinik dan reseptor VIP pada permukaan basolateral enterosit sehingga kanal klorida sel epitel juga teraktivasi. Lalu terjadi perpindahan ion klorida dari sitoplasma enterosit ke lumen usus. Perpindahan ini secara osmotik yang juga diikuti oleh air.



Gambar 2.4 Toleransi Morfin pada Saluran Cerna (Galligan, 2015)

Morfin mengaktivasi reseptor  $\mu$  dan  $\delta$  pada saraf sekremotor yang mensupresi pelepasan asetilkolin dan VIP, yang menyebabkan menurunnya sekresi klorida dan air pada lumen usus (Galligan, 2015).

## 2.4 Algoritma Terapi Konstipasi yang Disebabkan Opioid (NHS, 2015)



Pada pasien pengguna morfin mayoritas akan mengalami konstipasi. Diberikan bisakodil atau senna yang merupakan laksatif stimulan dan dokusat yang merupakan laksatif golongan pelunak feses untuk mengatasi konstipasi karena penggunaan morfin. Dilakukan edukasi pada gaya hidup pada pasien dengan meningkatkan konsumsi air dan serat serta meningkatkan aktivitas fisik seperti berjalan. Bila masih dikeluhkan konstipasi dapat ditambahkan penggunaan laksatif golongan osmotik.

Bila pasien merasa konstipasi membaik maka perlu dilakukan penyesuaian laksatif kembali dengan menurunkan penggunaan laksatif sampai pasien buang air besar teratur dan pasien harus mendapat terapi laksatif bersamaan dengan penggunaan opioid secara reguler.

Pada pasien yang merasa konstipasi bertambah parah setelah diberikan terapi, perlu dilakukan tinjauan tentang penggunaan analgesik opioidnya. Bila ada analgesik opioid lain yang efeknya dapat mengurangi konstipasi yang dialami pasien.

## **2.5 Laksatif**

Laksatif terbagi menjadi empat golongan, yaitu: (a) *bulk-forming laxative*, (b) *stimulant laxative*, (c) *faecal softeners*, dan (d) *osmotic laxative* yang masing-masing memiliki mekanisme kerja tertentu seperti berikut ini:

### **2.5.1 Laksatif Pembentuk Massa (*bulk-forming laxative*)**

*Bulk-forming laxative* merupakan koloid hidrofilik tak tercerna yang menyerap air untuk meningkatkan massa feses dan membentuk gel emulsi bermassa yang meregangkan kolon sehingga merangsang peristaltik usus dan defekasi. Dengan adanya pengikatan air dan ion dalam

lumen kolon juga menyebabkan feses menjadi lebih banyak dan lunak. Sediaannya yang banyak dijumpai meliputi produk tanaman alamiah seperti psilium dan metilselulosa serta serat sintesis seperti polikarbofil. Pencernaan serat tanaman oleh bakteri di dalam kolon dapat meningkatkan efek laksatif melalui peningkatan osmotik cairan lumen (McQuaid, 2011). Penggunaan laksatif ini sebaiknya dengan air agar tidak terjadi obstruksi. Keluhan rasa sakit pada perut dan kembung dapat terjadi (NIH, 2013). Merupakan lini pertama untuk terapi konstipasi ringan (Garg, 2013).

a. Psilium

Psilium sekarang telah digantikan dengan preparat yang lebih murni dan ditambahkan dengan musiloid, suatu substansi hidrofilik yang membentuk gelatin bila bercampur dengan air; dosis yang dianjurkan 1-4 kali 3,4 gram sehari dalam 250 ml air atau sari buah. (Benyamin, *et.al.*, 2008).

b. Metilselulosa

Obat ini diberikan secara oral, tidak diabsorpsi melalui saluran cerna sehingga diekskresi melalui feses. Dalam cairan usus, metilselulosa akan mengembang membentuk gel emolien atau larutan kental, yang dapat melunakkan feses. Dosis yang dianjurkan untuk tablet 500 mg 2 – 6 kali sehari, untuk serbuk sebanyak 2 gram 1 – 3 kali sehari. Efek pencahar diperoleh 2 - 3 hari pengobatan setelah penggunaan (Benyamin, *et.al.*, 2008). Obat ini tidak menimbulkan efek sistemik. Tetapi pada beberapa pasien bisa terjadi obstruksi usus atau esofagus, oleh karena itu metilselulosa tidak boleh diberikan pada pasien dengan kelainan mengunyah. Metil selulosa umumnya digunakan untuk melembekkan feses pada pasien yang tidak boleh mengejan, umpamanya pada hemoroid.

Penggunaan untuk menurunkan berat badan pada obesitas mungkin berdasarkan efek rasa kenyang (McQuaid, 2011).

c. Polikarbofil

Polikarbofil merupakan poliakrilik resin hidrofilik yang tidak diabsorpsi, lebih banyak mengikat air dari pencahar pembentuk massa lainnya. Polikarbofil dapat mengikat air 60-100 kali dari beratnya sehingga memperbanyak massa feses. Preparat ini mengandung natrium dalam jumlah kecil. Dalam saluran cerna kalsium polikarbofil dilepaskan ion  $\text{Ca}^{2+}$ , sehingga jangan digunakan pada pasien yang asupan kalsiumnya dibatasi (McQuaid, 2011). Dosis yang disarankan adalah tablet 625 mg 1 sampai 4 kali sehari (Benyamin *et.al.*, 2008).

d. **Laksatif Stimulan (*stimulant laxative*)**

*Stimulant laxative* bekerja dengan merangsang pergerakan usus melalui sejumlah mekanisme yang belum terlalu dipahami, meliputi perangsangan langsung terhadap sistem saraf enterik serta sekresi cairan dan elektrolit oleh kolon. Secara umum, laksatif stimulan merangsang mukosa dan otot polos usus sehingga meningkatkan peristaltik dan sekresi lendir usus. Contoh dari laksatif stimulan ini adalah turunan antrakuinon (kaskara, sena dan dantron), turunan difenilmetan (fenolftalein dan bisakodil) dan minyak jarak (McQuaid, 2011).

a. Turunan antrakuinon

- Kaskara

Kaskara diperoleh dari kulit pohon *Rhamnus purshiana*, yang mengandung 6-9% antrakuinon. Pemberian kaskara secara peroral menyebabkan tinja menjadi lembek 6 - 12 jam. Dosis yang dianjurkan dalam tablet 325 mg tiap hari dan dalam bentuk larutan 5 ml tiap hari (Benyamin *et.al.*, 2008).



- Sena

Sena berasal dari daun atau buah *Cassia angustifolia*, mengandung zat aktif senosida A dan B. Sebagian antrakuinon yang diabsorpsi akan diekskresi melalui ginjal dengan warna kuning sampai merah bila suasana urin alkali. Efek sena pada penggunaan oral 6 – 12 jam. Dosis yang dianjurkan untuk larutan 5 – 15 ml tiap hari, untuk tablet 8,6 mg 2 sampai 4 tablet per hari, disarankan diminum sebelum tidur (Benyamin *et.al.*, 2008).

- Dantron

Dantron atau dihidroksiantrakuinon lebih banyak mengandung bentuk antrakuinon bebas daripada bentuk glikosidanya. Tinja menjadi lembek 6-8 jam setelah pemberian (Gunawan, 2007).

b. Turunan difenilmetan

- Fenolftalein

Fenolftalein diberikan peroral dan mengalami absorpsi kira-kira 15% di usus halus. Efek fenolftalein dapat bertahan lama karena mengalami siklus enterohepatik. Sebagian besar fenolftalein diekskresi melalui feses. Sebagian lagi diekskresi melalui ginjal dalam bentuk metabolitnya. Pemberian dosis besar fenolftalein menyebabkan bentuk utuh ditemukan dalam urin; pada suasana alkali menyebabkan urin dan feses berwarna merah. Ekskresi bersama ASI jumlahnya kecil sehingga tidak mempengaruhi bayi yang disusui. Fenolftalein relatif tidak toksik untuk pengobatan jangka pendek, tetapi dosis berlebihan meningkatkan kehilangan elektrolit. Fenolftalein dapat menimbulkan reaksi alergi berupa erupsi, sindrom Steven-Johnson, urtikaria dan pigmentasi kulit. Kadang-kadang menimbulkan albuminuria dan adanya hemoglobin bebas dalam urin (Gunawan, 2012).

- Bisakodil

Penelitian pada tikus, bisakodil secara oral mengalami hidrolisis menjadi difenol di usus bagian atas. Difenol yang diabsorpsi mengalami konjugasi di hati dan dinding usus. Metabolit ini diekskresi melalui empedu, selanjutnya mengalami rehidrolisis menjadi difenol kembali yang akan merangsang motilitas usus besar. Efek pencahar timbul 6-12 jam setelah pemberian oral, dan seperempat sampai satu jam setelah pemberian rektal (Benyamin *et.al.*, 2008). Pada pemberian oral, bisakodil diabsorpsi kira-kira 5%, dan diekskresi bersama urin dalam bentuk glukoronid. Ekskresi bisakodil terutama dalam feses. Dosis oral dewasa 10-15 mg dan anak-anak 0,8 mg/kg BB (Gunawan, 2012). Untuk menghindari iritasi lambung, tablet bisakodil harus ditelan langsung, jangan diisap atau dihancurkan. Bisakodil jangan dimakan bersama susu atau antasid. Efek pencahar berhubungan dengan aquaporins, aquaporin merupakan protein integral yang berhubungan dengan fungsi transpor air pada saluran cerna. Penggunaan bisakodil menurunkan ekspresi aquaporins. Bisakodil bekerja langsung di kolon dan menginisiasi mekanisme yang menyebabkan laksasi dan sekresi. Bisakodil menghalangi absorpsi pada kolon dengan aktivasi adenilat siklase pada entrosit, yang meningkatkan cAMP dan menyebabkan sekresi dari  $Cl^-$  dan  $HCO_3^-$  dan keluarnya air dan elektrolit ( $Na^+$  dan  $K^+$ ) yang berpengaruh menginisiasi pengosongan kolon (Manabe *et.al.*, 2009). Penurunan ekspresi aquaporin menurunkan transpor air pada usus, yang meningkatkan kandungan air yang membantu menginisiasi motilitas dan memudahkan defekasi (Yu Li, 2013). Dosis yang dianjurkan tablet 5 – 15 mg per hari. Efek samping yang sering terjadi adalah kram perut (Benyamin *et.al.*, 2008).

- Minyak jarak

Minyak jarak berasal dari biji *Ricinus communis*, suatu trigliserida asam risinoleat dan asam lemak tidak jenuh. Di dalam usus halus minyak jarak dihidrolisis oleh enzim lipase menjadi gliserol dan asam risinoleat. Asam risinoleat inilah yang merupakan bahan aktif. Minyak jarak ini juga bersifat emolien. Sebagai pencahar obat ini tidak banyak lagi digunakan karena banyak obat lain yang lebih aman. Minyak jarak menyebabkan kolik, dehidrasi yang disertai gangguan elektrolit. Obat ini merupakan bahan induksi diare pada penelitian diare secara eksperimental pada tikus (Gunawan, 2012). Dosis yang dianjurkan adalah 15 – 60 ml tiap hari. Efek samping dapat menyebabkan kram perut parah dan ketidakseimbangan elektrolit (Benyamin *et.al.*, 2008)

### 2.5.3 Laksatif Pelunak Feses (*faecal softeners*)

*Faecal softeners* dapat memudahkan air dan lipid masuk ke dalam feses sehingga akan melunakkan materi feses serta melumasi materi feses sehingga memperlambat penyerapan air dari feses dan menimbulkan permeabilitas mukosa saluran cerna (Garg, 2013). Contoh dari laksatif surfaktan ini adalah dokusat kalsium dan parafin cair

a. Dokusat kalsium

Dokusat kalsium menurunkan tegangan permukaan, sehingga mempermudah penetrasi air dan lemak kedalam massa feses. Feses menjadi lunak setelah 24-48 jam. Penggunaan dokusat pada manusia sesekali menyebabkan kolik usus. Penggunaan dokusat meningkatkan absorpsi minyak mineral, yang dapat meningkatkan resiko toksisitas (Avila, 2004). Dosis yang dianjurkan 240 mg satu kapsul tiap hari (Benyamin *et.al.*, 2008).

b. Parafin Cair

Parafin cair (*mineral oil*) ialah campuran cairan hidrokarbon yang diperoleh dari minyak bumi. Setelah minum obat ini feses melunak disebabkan berkurangnya reabsorpsi air dari feses. Parafin cair tidak dicerna di dalam usus dan hanya sedikit diabsorpsi. Yang diabsorpsi ditemukan pada limfonodus mesenterik, hati dan limpa (Gunawan, 2007). Kebiasaan menggunakan parafin cair akan mengganggu absorpsi zat larut lemak misalnya absorpsi karoten menurun 50%, juga absorpsi vitamin A, D, E, dan K akan menurun. Absorpsi vitamin K menurun dengan akibat hipoprotrombinemia dan juga dilaporkan terjadinya pneumonia lipid. Obat ini menyebabkan pruritus ani; menyulitkan penyembuhan pascabedah daerah anorektal dan menyebabkan perdarahan. Jadi untuk penggunaan kronik jelas obat ini tidak aman (Schumacher, 2011).

#### 2.5.4 Laksatif Osmotik (*osmotic laxative*)

*Osmotic laxative* bekerja dengan cara melunakkan feses akibat adanya peningkatan cairan dalam feses karena adanya tekanan osmotik yang menahan air di usus (Schumacher, 2011). Contoh dari laksatif osmotik ini adalah sodium bifosfat, laktulosa, sorbitol dan polietilenglikol (PEG).

a. Sodium bifosfat

Tersedia dalam bentuk larutan dan tablet. Dosis yang dianjurkan 20 – 45 ml tiap hari (Benyamin *et.al.*, 2008). Dalam menggunakan obat ini pasien diharuskan minum air yang banyak untuk meningkatkan efikasi obat. Penggunaan dalam jangka lama dapat menyebabkan resiko insufisiensi renal karena hipermagnesemia (Schumacher, 2011).

b. Laktulosa

Laktulosa merupakan disakarida semisintetik yang tidak dipecah oleh enzim usus dan tidak diabsorpsi di usus halus. Laktulosa tersedia dalam bentuk sirup. Obat ini diminum bersama sari buah atau air dalam jumlah cukup banyak. Dosis pemeliharaan harian untuk mengatasi konstipasi sangat bervariasi, biasanya 7-10 gram dosis tunggal maupun terbagi. Kadang-kadang dibutuhkan dosis awal yang lebih besar, sekitar 40 gram, dan efek maksimum laktulosa mungkin baru terlihat setelah beberapa hari. Untuk keadaan hipertensi portal dan hepatic ensefalopati dosis pemeliharaan biasanya tiga sampai empat kali 20-30 gram (30-45 ml) laktulosa sehari; dosis ini disesuaikan agar defekasi dua sampai tiga kali sehari dan feses lunak, serta pH 5,5. Laktulosa juga dapat diberikan per rektal (Gunawan, 2012). Pada bentuk sediaan cairan mengandung 10 gram laktulosa dalam 15 ml, penggunaan dewasa dianjurkan 15 ml – 60 ml per hari (Benyamin *et.al.*, 2008).

c. Polietilenglikol (PEG)

Polietilen glikol ada polimer sintetik yang terdiri dari polyethylene oxide dan air yang ditandai dengan nomor tertentu yang merupakan berat molekul. Proses pembuatannya melalui reaksi penambahan etilen oksida dan air pada kondisi tekanan terkontrol dan adanya katalis. Setelah dicapai berat molekul yang diinginkan reaksi dihentikan dengan netralisasi menggunakan asam laktat (Aguilar *et.al.*, 2006).

Polietilen glikol digunakan sebagai laksatif berhubungan dengan kemampuan osmotik yang dihasilkan dari penggunaannya. Kemampuan osmotik PEG berhubungan dengan kemampuan menahan air pada usus. PEG dengan berat molekul kurang dari 1500 akan diabsorpsi mukosa saluran cerna sehingga tidak sesuai digunakan sebagai laksatif osmotik.

PEG dengan berat molekul lebih dari 1500 seperti PEG 3350, akan diabsorpsi sedikit, sehingga dapat mempertahankan air di usus. PEG merupakan bahan inert yang tidak dimetabolisme flora normal usus, sehingga tersebar dari usus halus hingga usus besar, menimbulkan aktivitas osmotik. Volume feses akan bertambah karena kandungan air dalam feses yang meningkat yang menginisiasi gerakan propulsif usus. Peningkatan jumlah air juga melunakkan feses dan memudahkan defekasi (Giorgio *et.al.*, 2011).

Larutan lavase yang mengandung polietilenglikol digunakan untuk melakukan pembersihan kolon secara tuntas sebelum prosedur endoskopik gastrointestinal. Larutan yang isotonik dan seimbang ini mengandung gula inert yang tidak dapat diserap dan aktif secara osmotik dengan natrium sulfat, natrium klorida, natrium bikarbonat dan kalium klorida. Larutan ini dirancang sedemikian rupa sehingga tidak terjadi perpindahan elektrolit atau cairan intravaskular yang signifikan. Pasien diharuskan minum banyak (2L - 4L selama dua sampai empat jam) untuk memudahkan pembersihan usus. Pada terapi atau pencegahan konstipasi kronik, bubuk polietilenglikol dengan dosis yang lebih kecil dapat dicampur dengan air atau sari buah (17 gram/8 oz) dan diminum setiap hari. Berbeda dengan sorbitol atau laktulosa, polietilenglikol tidak menghasilkan kram atau flatus yang signifikan (Schumacher, 2011). Penggunaan PEG 3350 dengan dosis 5,9 g perhari juga terbukti efektif mengatasi konstipasi (Minic, 2002).

d. Sorbitol

Gula yang tidak dapat diserap dan bisa digunakan untuk mencegah konstipasi kronik. Sorbitol dimetabolisme oleh bakteri usus, yang mengakibatkan flatus parah dan kram perut (Schumacher, 2011). Dosis

yang dianjurkan 30 – 150 ml tiap hari. Efek samping yang dapat terjadi mual, kembung, diare dan kram perut (Benyamin *et.al.*, 2008).

## **2.6 Parameter Konstipasi pada Hewan Coba**

### **2.6.1 Gastroinstestinal Transit**

*Gastroinstestinal transit* merupakan parameter konstipasi untuk mengetahui motilitas saluran cerna terutama usus halus. Sebelum dilakukan pengamatan dengan parameter gastroinstestinal transit hewan coba dipuaskan selama 12-24 jam dengan akses bebas terhadap air. Kemudian pada tiap hewan coba disondekan suspensi arang atau larutan tinta setelah pemberian perlakuan dan dua puluh menit setelahnya hewan coba dikorbankan dengan cara dislokasi serviks. Usus halus bagian duodenum sampai ileum diambil dan diletakkan dalam saline dingin untuk menghentikan peristaltik usus. Hitung persentase *gastrointestinal transit* = jarak tempuh tinta/panjang usus x 100%. Apabila terjadi konstipasi, maka nilai persentase *gastrointestinal transit* makin rendah (Widihadiningtyas, 2015).

### **2.6.2 Colonic Expulsion**

*Colonic expulsion* mengukur motilitas usus terutama usus besar. Pengamatan dilakukan pada hewan coba dengan memasukkan ujung bulat jarum pentul atau penara logam kecil (*bead*) ke dalam kolon ( $\pm 2$  cm dari anus) hewan coba setelah diberikan perlakuan. Lalu dilakukan *monitoring* pengeluaran *bead* dari rektum hewan coba selama maksimal 2 jam. Apabila terjadi konstipasi, maka waktu *colonic expulsion* makin lama (Widihadiningtyas, 2015). Pada parameter ini juga dapat dilakukan pengamatan motilitas usus pada bagian-bagian tertentu, hal ini dapat dilihat *bead* dengan seberapa dalam *bead* dimasukkan ke dalam kolon.



Bila *bead* dimasukkan ke dalam kolon sepanjang 0,5 – 1 cm maka berada pada bagian rektum, bila dimasukkan 2 cm berada pada distal kolon dan bila dimasukkan 3 cm berada pada transverse kolon (Ono, 2014).

### 2.6.3 Stimulasi Elektrik pada Usus Halus dan Usus Besar

Diambil 2 cm dari masing-masing usus halus dan usus besar mencit yang sudah diperlakukan dengan morfin. Letakkan pada larutan Krebs-Henseleit ( pada mM NaCl 112,08; KCl 5,90; CaCl<sub>2</sub> 1,97; MgCl<sub>2</sub> 1,18; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,22; NaHCO<sub>3</sub> 25,00 dan glukosa 11,49). Lalu kedua sampel dicelupkan pada 20 ml larutan Krebs-Henseleit pada suhu 37°C diberi beban 0,5 g pada sampel organ alirkan udara yang mengandung 95% O<sub>2</sub> dan 5% CO<sub>2</sub> secara terus menerus. Sampel jaringan distimulasi dengan elektrode platinum, sampel jaringan akan mentramisikan denyut monofasik (50 V, 5 Hz selama 1 milidetik) tiap 1 menit. Kontraksi yang terjadi direkam dengan pemindahan transduser. Terapi dengan konsentrasi obat tertentu, akan diperoleh stimulasi dari ring. Tinggi respon stimulasi pada stimulasi transmural dihitung sebelum dan sesudah pemberian obat. respon stimulasi digambarkan dalam bentuk prosentase dan dianggap stimulasi sebelum pemberian obat adalah 100%. Lalu diperlakukan dengan obat anti konstipasi dan dihitung respon stimulasinya dan dibandingkan dengan respon stimulasi pada pemberian morfin, respon stimulasi meningkat (Mori, 2013).

### BAB III KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Uraian Kerangka Konseptual

Konstipasi menurut peneliti adalah terjadinya gangguan pada motilitas usus, perubahan konsistensi feses dan kesulitan dalam defekasi (McCrea *et.al.*, 2008). Ketika seseorang kurang dari tiga kali buang air besar dalam seminggu atau mengeluarkan feses yang keras, kering dan kecil sehingga kesakitan atau kesulitan dalam defekasi maka orang tersebut mengalami konstipasi (NIH, 2013). Salah satu penyebab konstipasia adalah penggunaan analgesik opioid, morfin termasuk golongan analgesik opioid (Gunawan, 2012).

Morfin mengaktivasi reseptor  $\mu$ -opioid secara perifer maupun sentral sehingga timbul efek samping konstipasi (Schumacher, 2011). Dengan pengaktifan reseptor  $\mu$  melalui stimulasi langsung pada sistem saraf enterik dan sistem syaraf pusat mempengaruhi motilitas dari usus yang berakibat konstipasi (Shook *et al.*, 1987).

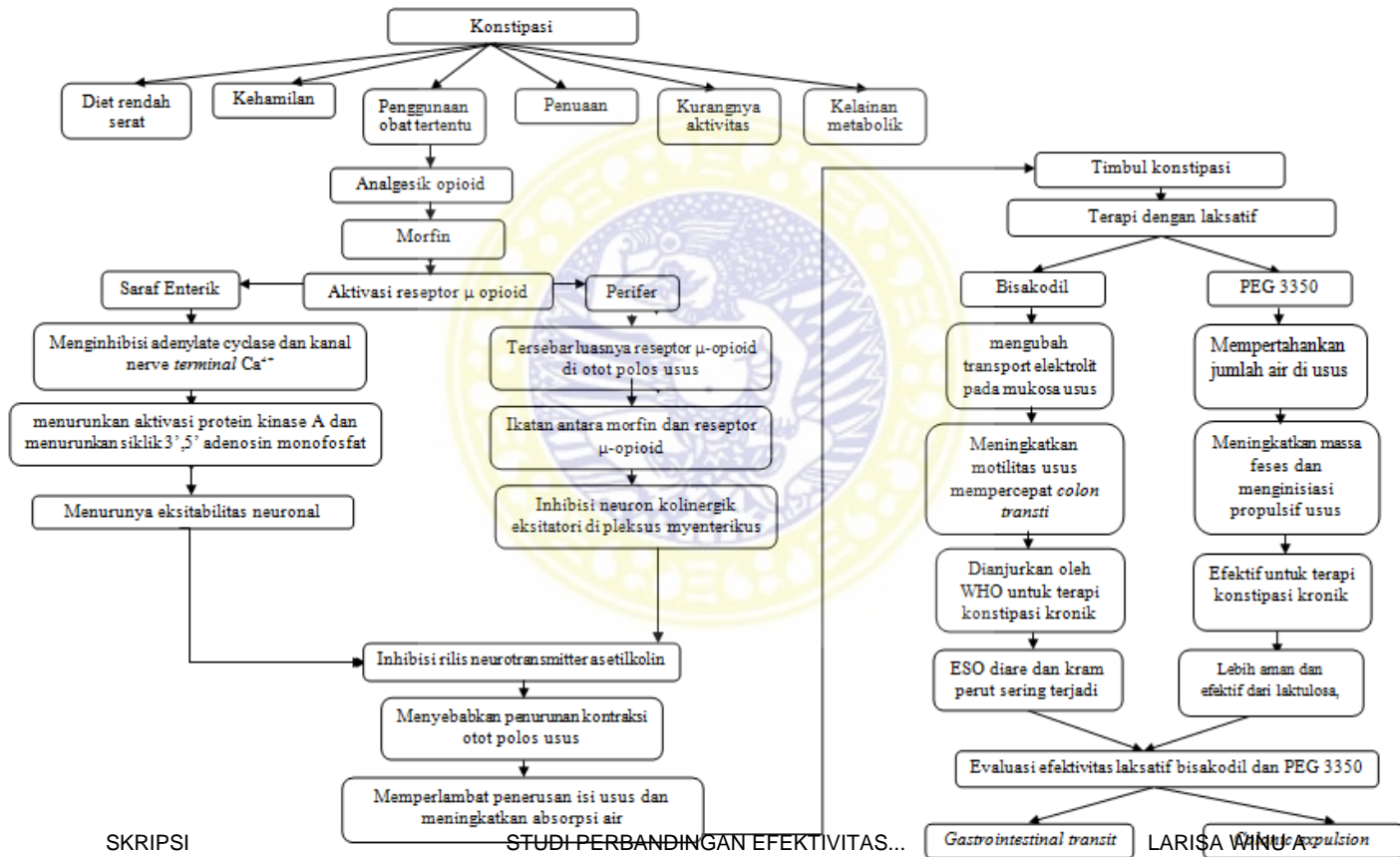
Secara sentral, morfin mengaktivasi reseptor opioid pada saraf enterik dan usus. Ikatan pada reseptor  $\mu$  dan  $\delta$  opioid menurunkan aktivitas neuronal saraf enterik dan pelepasan neurotransmitter. Selain menghinibisi pelepasan asetilkolin dari enterik interneuron dan pelepasan purin juga menghambat motilitas propulsif pada usus (Galligan, 2015).

Panduan terapi yang dirilis oleh WHO menyatakan bahwa kombinasi pelunak feses dan laksatif stimulan (senna atau bisakodil) merupakan terapi pilihan utama untuk mengatasi konstipasi akibat penggunaan opioid (WHO, 2015). Efek samping kram perut dan diare membatasi penggunaan bisakodil secara rutin (Herndon, 2002). Penggunaan PEG 3350 dalam mengatasi konstipasi kronik lebih efektif daripada laktulosa (Hammer *et.al.*, 2005).

PEG 3350 terbukti efektif dalam mengatasi konstipasi kronik idiopatik (Minic *et. al.*, 2002). Namun penggunaan PEG 3350 belum umum di Indonesia meskipun terbukti dalam mengatasi konstipasi kronik dengan efek samping rendah.



3.2 Skema Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual

## **BAB IV METODE PENELITIAN**

### **4.1. Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian merupakan penelitian eksperimental laboratorik (*true experiment*) dengan tipe *posttest control group design*. Penelitian dilakukan dengan menggunakan hewan coba mencit jantan galur Balb/c model diinjeksi morfin secara intraperitoneal dan diterapi dengan laksatif yaitu PEG 3350 dan bisakodil. Pengukuran efektivitas pemberian laksatif menggunakan parameter *gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion*.

### **4.2. Alat Penelitian**

Peralatan yang digunakan adalah delapan buah kandang mencit berupa bak plastik berukuran 11 x 35 x 27 cm dengan tutup dari kawat, tempat pakan, botol air minum, timbangan, sungkup anastesi, spuit injeksi, sonde oral, spidol *marker*, gelas ukur, tabung reaksi, batang pengaduk, alat bedah, selotip, *tube* 50 ml, *beads*, *stopwatch*.

### **4.3. Bahan Penelitian**

Bahan yang digunakan adalah laksatif yang mengandung PEG 3350 dan bisakodil sebagai bahan aktifnya yang beredar di Indonesia, makanan mencit berupa pakan lengkap sapi potong Gemuk A Pellet produksi PT. Japfa Comfeed Indonesia Tbk, air minum, sekam untuk alas kandang, alkohol 70%, normal saline, morfin, eter dan larutan tinta hitam.

### **4.4. Subjek penelitian**

Subjek yang digunakan dalam penelitian adalah mencit jantan genus *Mus*, subfamily *Muridae*, ordo *Rodentia* spesies *Mus musculus* strain

galur Balb/c usia 2-3 bulan berat 20-40 gram dengan kondisi sehat, berperilaku normal, dan tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh.

### **Pengelompokan Hewan Coba**

Menentukan Banyaknya Ulangan Menggunakan Rumus Lemeshow (1991)

$$n = \frac{2\sigma^2[Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta}]^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Level of significant 5%, 95% power

$$n = \frac{2(2,00)^2[1,96 + 1,645]^2}{(4,83)^2}$$

$$n = 4,45$$

$$n = 5 \text{ ekor}$$

Berdasarkan perhitungan di atas, minimum jumlah ulangan yang dibutuhkan adalah 5 atau dibutuhkan 5 ekor mencit untuk masing-masing kelompok. Kemungkinan hewan coba mati didapatkan dengan memperhitungkan faktor risiko (f) 20% sehingga  $[1/(1-f)] \times 5 = 6,25 \approx 6$ , maka jumlah hewan coba yang digunakan 6 ekor pada tiap kelompok.

### **4.5. Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Hewan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan laboratorium Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

### **4.6. Protokol Penelitian**

#### **4.6.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan subjek penelitian adalah mencit jantan sebanyak 48 ekor. Mencit terbagi secara

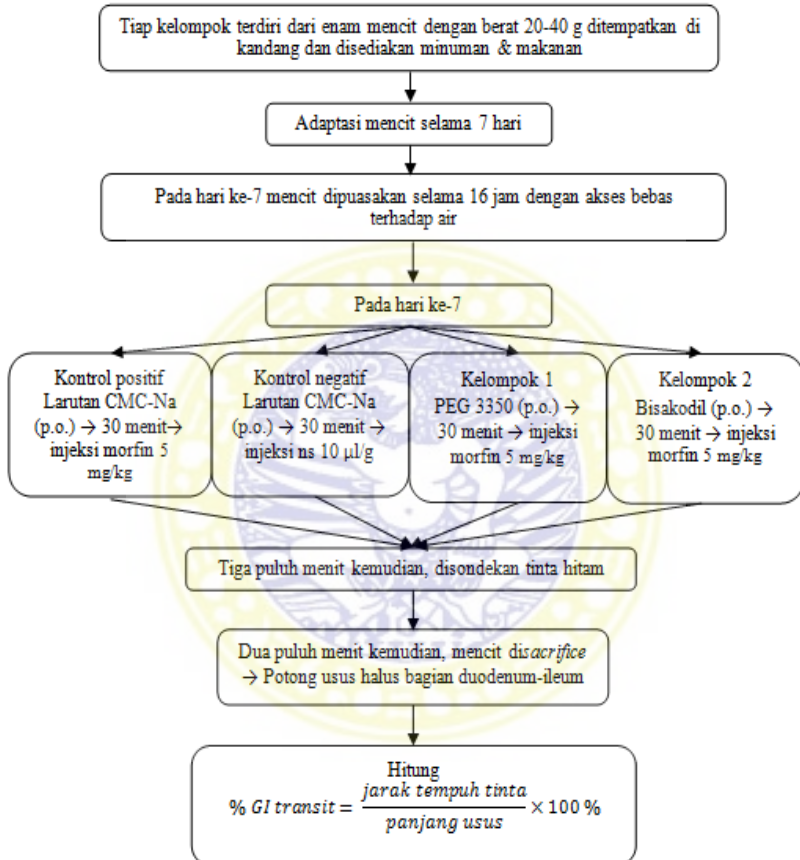
acak dalam 8 kelompok, masing – masing kelompok terdiri dari 6 ekor. Semua mencit dipelihara dengan cara yang sama, ukuran kandang plastik mencit 11 x 35 x 27 cm dan diletakkan dalam ruangan berukuran 6 x 3 m dengan temperatur ruangan  $24 \pm 1$  °C. Penerangan diatur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap secara manual. Sebelum diberi perlakuan mencit diadaptasikan dengan lingkungan pemeliharaan selama satu minggu.





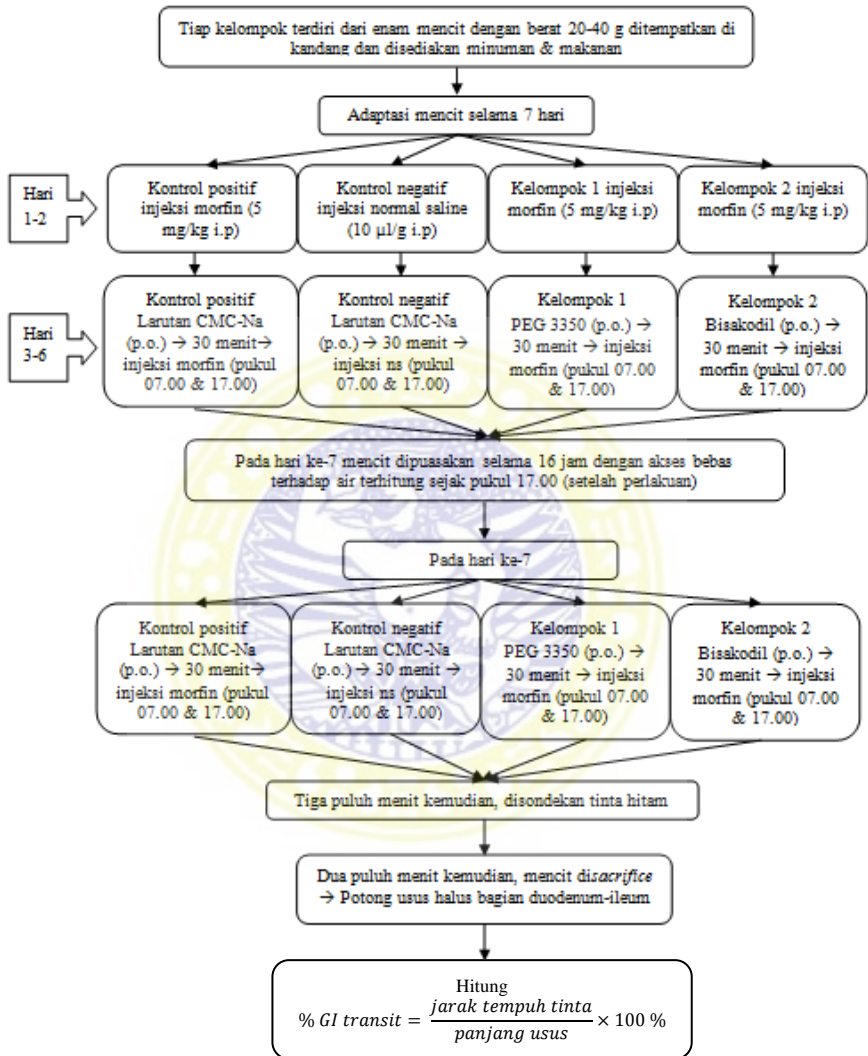
## 4.6.2 Kerangka Operasional

### 4.6.2.1 Gastrointestinal Transit pada Konstipasi Akut



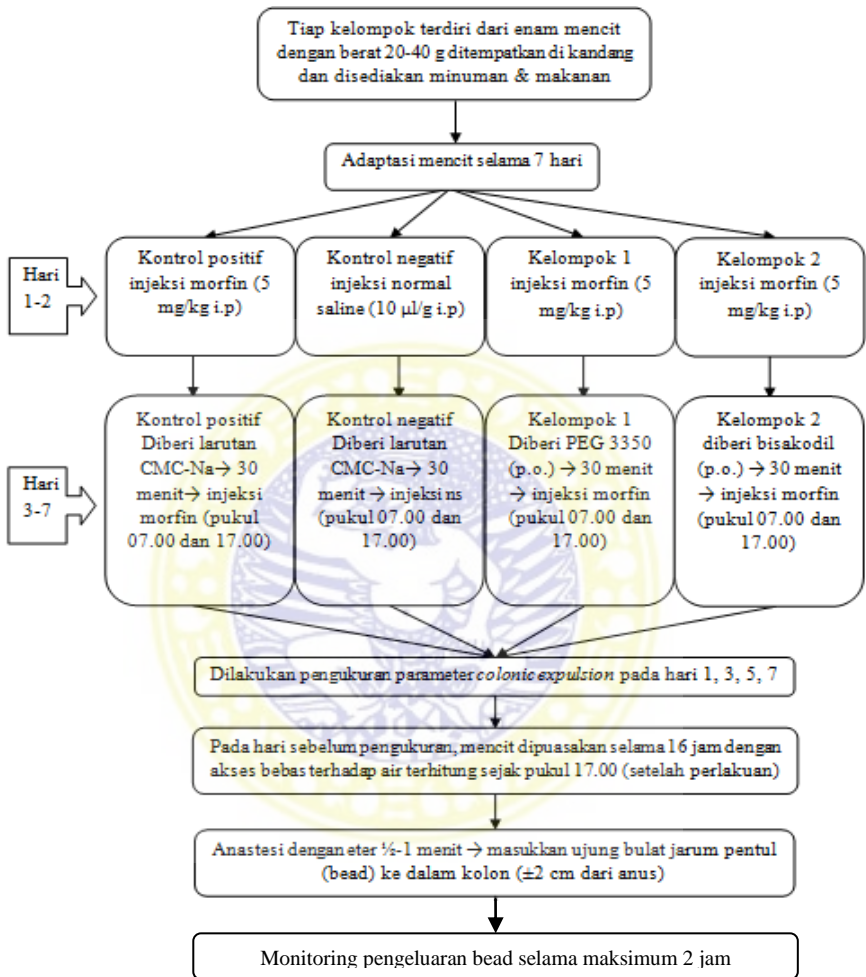
Gambar 4.1 Kerangka operasional *gastrointestinal transit* pada konstipasi akut

#### 4.6.2.2 Gastrointestinal Transit pada Konstipasi Kronik



Gambar 4.2 Kerangka operasional *gastrointestinal transit* pada konstipasi kronik

#### 4.6.2.3 Colonic Expulsion



Gambar 4.3 Kerangka operasional *colonic expulsion*

#### **4.7. Variabel Penelitian**

##### **4.7.1 Variabel Bebas**

Terapi laksatif yang diberikan yaitu PEG 3350 dan bisakodil.

##### **4.7.2 Variabel Kendali**

Hewan coba mencit dengan galur Balb/c jenis kelamin jantan

Diet dan perawatan mencit

Injeksi morfin 5 mg/kg.

##### **4.7.3 Variabel Tergantung**

Penilaian efektivitas pemberian laksatif menggunakan *gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion*.

#### **4.8 Definisi Operasional**

##### **4.8.1 Hewan Coba**

Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan genus *Mus*, subfamily Muridae, ordo Rodentia spesies *Mus musculus* strain galur Balb/c usia 2-3 bulan berat 20-40 gram dengan kondisi sehat, berperilaku normal, dan tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh.

##### **4.8.2 Injeksi Morfin**

Hewan coba mencit yang diinginkan mengalami konstipasi, yaitu kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan laksatif 1 dan kelompok perlakuan laksatif 2 diinjeksi secara intraperitoneal dengan morfin 5 mg/kg BB sedangkan kelompok kontrol negatif hanya akan diinjeksi dengan normal saline 10 µl/g BB secara intraperitoneal, dilakukan selama tujuh hari. Injeksi morfin dan normal saline dilakukan 30 menit setelah pemberian CMC-Na 1% atau laksatif. Keduanya dilakukan dua kali dalam sehari yaitu pukul 07.00 dan 17.00.

### 4.8.3 Laksatif

Digunakan dua laksatif yaitu PEG 3350 dan bisakodil. PEG 3350 diberikan pada kelompok perlakuan laksatif 1 dan bisakodil diberikan pada kelompok perlakuan laksatif 2.

### 4.8.4 Pengamatan Terhadap Konstipasi Menggunakan *Gastrointestinal Transit dan Colonic Expulsion*

Pada pengamatan dengan *gastrointestinal transit*, efektivitas laksatif ditunjukkan dengan persentase jarak tempuh tinta hitam dibandingkan dengan panjang usus halus dari duodenum sampai ileum. Pada parameter *gastrointestinal transit* dilakukan pada kelompok konstipasi akut dengan injeksi morfin satu kali dan kelompok konstipasi kronik dengan injeksi morfin selama tujuh hari. Pada pengamatan dengan *colonic expulsion*, efektivitas laksatif ditunjukkan dengan monitoring pengeluaran bead dari rektum mencit selama maksimal 2 jam.

## 4.9 Prosedur Penelitian

### 4.9.1 Penanganan Hewan coba

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan subjek penelitian adalah mencit jantan sebanyak 48 ekor. Mencit terbagi secara acak dalam 8 kelompok, masing – masing kelompok terdiri dari 6 ekor. Semua mencit dipelihara dengan cara yang sama, ukuran kandang plastik mencit 11 x 35 x 27 cm dan diletakkan dalam ruangan berukuran 6 x 3 m dengan temperatur ruangan  $24 \pm 1$  °C. Penerangan diatur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap secara manual. Sebelum diberi perlakuan mencit diadaptasikan dengan lingkungan pemeliharaan selama satu minggu.

## 4.9.2 Prosedur Kerja

### 4.9.2.1 Injeksi Morfin dan Normal Saline

Hewan coba mencit yang diinginkan mengalami konstipasi, yaitu kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan laksatif 1 dan kelompok perlakuan laksatif 2 diinjeksi secara intraperitoneal dengan morfin 5 mg/kg BB sedangkan kelompok kontrol negatif hanya akan diinjeksi dengan normal saline 10  $\mu$ l/g BB secara intraperitoneal, dilakukan selama tujuh hari. Injeksi morfin dan normal saline dilakukan 30 menit setelah pemberian CMC-Na atau laksatif. Keduanya dilakukan dua kali dalam sehari yaitu pukul 07.00 dan 17.00.

### 4.9.2.2 Pemberian Laksatif

Digunakan dua laksatif yaitu PEG 3350 dan bisakodil. PEG 3350 diberikan pada kelompok perlakuan laksatif 1 dan bisakodil diberikan pada kelompok perlakuan laksatif 2. Digunakan dosis PEG 3350 sebesar 60 mg dan bisakodil sebesar 2 mg untuk mencit seberat 20 g. Pemberian dilakukan secara peroral 2 kali sehari (pukul 07.00 dan 17.00) selama 5 hari (hari ke 3-7) 30 menit sebelum injeksi morfin atau normal saline.

### 4.9.2.3 Pengukuran Efektivitas Laksatif

#### a. *Gastrointestinal transit*

Pengukuran dilakukan pada mencit dengan menghitung presentase jarak tempuh larutan tinta hitam setelah mencit dipuaskan selama 16 jam. Pengukuran dilakukan pada hari terakhir perlakuan. Hewan coba disonde laksatif atau CMC-Na dan injeksi morfin atau normal saline, setelah tiga puluh menit larutan tinta disondekan lalu dua puluh menit kemudian mencit didislokasi serviks, dipotong usus halus bagian duodenum sampai ileum. Efektivitas laksatif ditunjukkan dengan persentase jarak tempuh tinta hitam dibandingkan dengan panjang usus halus dari duodenum sampai ileum.

b. *Colonic Expulsion*

Pengukuran dilakukan pada mencit dengan memasukkan ujung bulat jarum pentul atau penara logam kecil (*bead*) dengan diameter  $\pm 2$  mm ke dalam kolon ( $\pm 2$  cm dari anus). Lalu dilakukan monitoring pengeluaran *bead* dari rektum mencit selama maksimal 2 jam. Pengukuran dilakukan pada hari pertama, hari ketiga, hari kelima dan hari ke tujuh selama penelitian. Efektivitas laksatif ditunjukkan dengan lamanya waktu pengeluaran *bead*.

### 4.9.3 Perhitungan Dosis Laksatif

#### 4.9.3.1 PEG 3350

Dosis PEG 3350 untuk hewan coba pada penelitian sebelumnya adalah 1,5 gram/kg BB, 3 gram/kg BB dan 6 gram/kg BB lalu dilarutkan dalam 10ml/kg (FDA., 2006). Dilakukan trial pada hewan untuk menentukan dosis efektif dan diperoleh dosis 3 gram/kg BB.

Maka untuk 20 gram mencit diperlukan  $20g/1000g \times 3g = 60$  mg. Jadi dosis yang diberikan sebesar 60 mg dalam 0,2 ml/20 g BB.

#### 4.9.3.2 Bisakodil

Dosis bisakodil untuk mencit adalah 100 mg/kg BB (Suo, 2014), sehingga dosis bisakodil untuk mencit seberat 20 g adalah  $20g/1000g \times 100mg = 2$  mg. Bisakodil 100 mg didispersikan dalam larutan CMC-Na 1% (0,1 g 10 ml) sehingga jika dosisnya 2 mg, maka disondecikan bisakodil sebanyak 0,2 ml. Jadi dosis yang diberikan sebesar 2 mg/20 g BB.

### 4.10 Analisis data

Data yang diperoleh dari pengamatan terhadap *gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion* akan dianalisis secara statistik menggunakan *one-way ANOVA* dengan *post hoc* Tukey untuk *gastrointestinal transit* dan *two-way ANOVA* dengan *post hoc* Tukey untuk *colonic expulsion*.



## BAB V HASIL PENELITIAN

### 5.1 Efektivitas Laksatif pada Parameter *Gastrointestinal Transit*

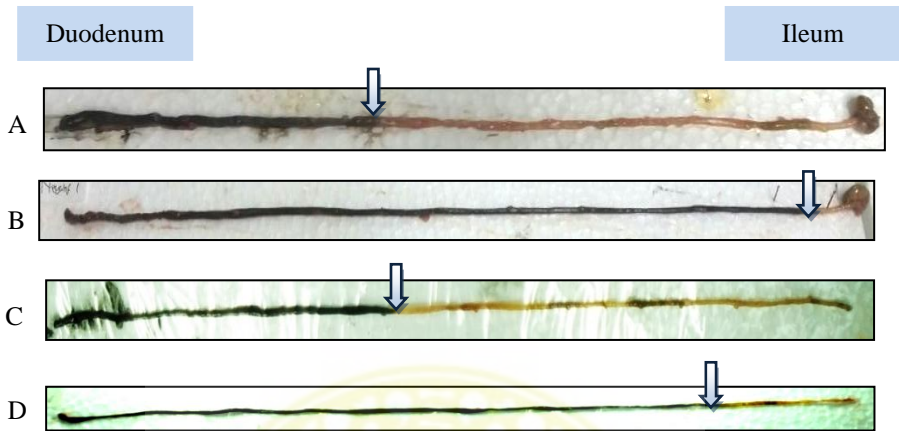
Pada penelitian ini kondisi konstipasi pada mencit ditandai dengan rendahnya nilai persentase *gastrointestinal transit* dan semakin lamanya waktu pengeluaran *bead* dari rektum mencit. Konstipasi akut terjadi pada pemberian satu kali perlakuan. Pada Tabel V.1 dan Gambar 5.1 menunjukkan data yang diperoleh dari penelitian pada parameter *gastrointestinal transit* pada konstipasi akut.

Tabel V.1. Nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok kontrol pada perlakuan konstipasi akut

KELOMPOK	RERATA % GI TRANSIT
Kontrol Positif (morfin 5 mg/kg BB)	$26,73 \pm 5,956$
Kontrol Negatif (normal saline 10 $\mu$ l/g BB)	$89,28 \pm 5,702^c$
Bisakodil (100 mg/kg BB) Akut	$54,88 \pm 4,660^{ad}$
PEG 3350 (3 g/kg BB) Akut	$77,15 \pm 0,6202^b$

Keterangan:

<sup>a</sup> $p \leq 0,01$ ; <sup>b</sup> $p \leq 0,001$ ; <sup>c</sup> $p \leq 0,0001$  menunjukkan perbedaan bermakna nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol positif. <sup>d</sup> $p \leq 0,05$  menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok laksatif



Gambar 5.2. Representasi gambaran usus halus (duodenum-ileum) setelah administrasi tinta hitam pada parameter *gastrointestinal transit* pada konstipasi akut. Tanda panah menunjukkan jarak tempuh tinta pada kelompok morfin (A), normal saline (B), perlakuan bisakodil (C) dan PEG 3350 (D)

Berdasarkan hasil uji statistik *one way ANOVA* yang dilanjutkan dengan *post hoc* Tuckey, pada konstipasi akut menunjukkan perbedaan bermakna pada nilai persentase *gastrointestinal transit* antara kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif ( $p \leq 0,0001$ ), kelompok bisakodil ( $p \leq 0,01$ ) dan kelompok PEG 3350 ( $p \leq 0,001$ ). Pada kelompok bisakodil dan kelompok PEG menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok ( $p \leq 0,05$ ). Selain itu juga tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok negatif dan kelompok PEG 3350.

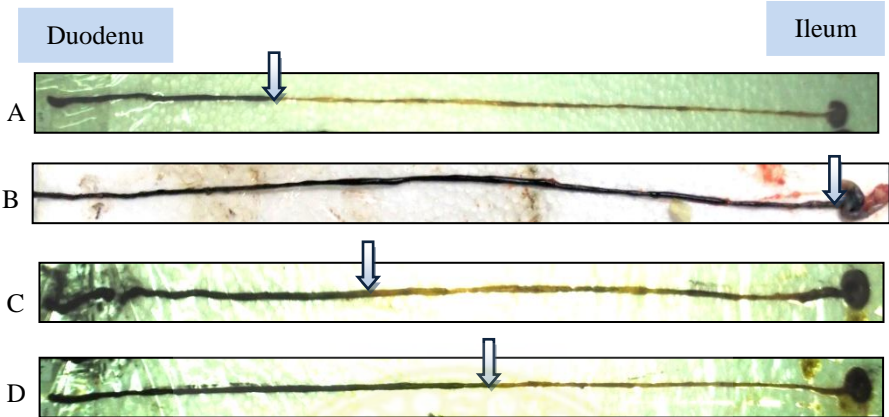
Pada penelitian ini juga dilakukan pada kondisi konstipasi dengan waktu perlakuan selama tujuh hari pada mencit. Perlakuan tersebut untuk menggambarkan terjadinya konstipasi kronik pada mencit. Pada tabel V.2 dan gambar 5.3 menunjukkan data yang diperoleh dari penelitian pada parameter *gastrointestinal transit* pada konstipasi kronik.

Tabel V.2. Nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok kontrol pada perlakuan konstipasi kronik

KELOMPOK	RERATA % GI TRANSIT
Kontrol Positif (morfin 5 mg/kg BB)	29,16 <sup>a</sup> ± 1,288
Kontrol Negatif (normal saline 10 µl/g BB)	99,21 <sup>b</sup> ± 0,7933 <sup>b</sup>
Bisakodil (100 mg/kg BB) hari 3-7	42,50 <sup>b</sup> ± 1,739 <sup>ac</sup>
PEG 3350 (3 g/kg BB) hari 3-7	58,59 ± 1,790 <sup>b</sup>

Keterangan:

<sup>a</sup>p≤0,01; <sup>b</sup>p≤0,0001 menunjukkan perbedaan bermakna nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol positif. <sup>c</sup>p≤0,0001 menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok laksatif



Gambar 5.4. Representasi gambaran usus halus (duodenum-ileum) setelah administrasi tinta hitam pada parameter *gastrointestinal transit*. Tanda panah menunjukkan jarak tempuh tinta pada kelompok morfin (A), normal saline (B), perlakuan bisakodil hari 3-7 (C), dan PEG 3350 hari 3-7 (D)

Berdasarkan hasil uji statistik *one way ANOVA* yang dilanjutkan dengan *post hoc* Tuckey, menunjukkan perbedaan bermakna pada nilai persentase *gastrointestinal transit* antara kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif, kelompok bisakodil hari 3-7 dan kelompok PEG 3350 hari 3-7 ( $p \leq 0,0001$ ).). Pada kelompok PEG 3350 hari 3-7 dengan kelompok bisakodil hari 3-7 menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p \leq 0,0001$ ).

## 5.2 Efektivitas Laksatif pada Parameter *Colonic Expulsion*

Efektivitas laksatif pada parameter ini ditunjukkan dengan lamanya waktu pengeluaran *bead*. Semakin lama waktu pengeluaran *bead*, berarti mencit mengalami konstipasi. Pada tabel V.3 dan gambar 5.2 menunjukkan data yang diperoleh dari penelitian pada parameter *colonic expulsion*.

Tabel V.3. Waktu pengeluaran *bead* kelompok kontrol dan perlakuan

KELOMPOK	WAKTU PENGELUARAN BEAD (menit)			
	HARI 1	HARI 3	HARI 5	HARI 7
MORFIN	39 ± 10,002	69 ± 17,818	59,83 ± 18,784	57 ± 13,241
NEGATIF	6 ± 1,390 <sup>a</sup>	5,67 ± 1,453 <sup>d</sup>	7,17 ± 1,70 <sup>c</sup>	5,83 ± 1,108 <sup>c</sup>
BISAKODIL	37,17 ± 5,147	19,17 ± 2,774 <sup>c</sup>	17,83 ± 2,088 <sup>b</sup>	13,83 ± 2,822 <sup>b</sup>
PEG 3350	33,67 ± 6,157	24 ± 1,633 <sup>b</sup>	24,33 ± 5,103 <sup>a</sup>	23,83 ± 4,949 <sup>a</sup>

Keterangan:

<sup>a</sup> $p \leq 0,05$  menunjukkan perbedaan bermakna lamanya waktu pengeluaran *bead* kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol positif.

<sup>b</sup> $p \leq 0,01$  menunjukkan perbedaan bermakna lamanya waktu pengeluaran *bead* kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol positif.

<sup>c</sup> $p \leq 0,001$  menunjukkan perbedaan bermakna lamanya waktu pengeluaran *bead* kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol positif.

<sup>d</sup> $p \leq 0,0001$  menunjukkan perbedaan bermakna lamanya waktu pengeluaran *bead* kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol positif

Berdasarkan hasil uji statistik *two way ANOVA* yang dilanjutkan dengan *post hoc* Tukey, menunjukkan perbedaan bermakna pada lamanya waktu pengeluaran *bead* kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif pada hari ke-1 ( $p \leq 0,05$ ), 3 ( $p \leq 0,0001$ ), 5 ( $p \leq 0,001$ ), dan 7 ( $p \leq 0,001$ ). Sedangkan pada hari ke-1 kelompok kontrol positif dengan kelompok PEG 3350 dan bisakodil tidak menunjukkan perbedaan bermakna, yang berarti pada ketiga kelompok tersebut terjadi konstipasi akibat pemberian morfin. Untuk kelompok PEG 3350 dengan kelompok kontrol positif, pada hari ke-3, 5 dan 7 menunjukkan perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ). Kemudian terdapat

perbedaan bermakna pada kelompok kontrol positif dengan kelompok bisakodil pada hari ke-3 ( $p \leq 0,001$ ), 5 ( $p \leq 0,05$ ), dan 7 ( $p \leq 0,05$ ).



## BAB VI PEMBAHASAN

Konstipasi merupakan salah satu efek samping dari penggunaan morfin. Prevalensi pengguna morfin yang mengeluhkan terjadinya konstipasi sebesar 40% hingga 95% (Benyamin *et.al.*, 2008). Morfin yang merupakan analgesik poten dengan dosis untuk nyeri sedang sebesar 0,3 – 10 mg/kg terbukti menyebabkan konstipasi (Mori *et.al.*, 2013). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas laksatif PEG 3350 dan bisakodil terhadap motilitas usus yang dinilai dengan parameter *gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion* pada mencit model konstipasi yang diinduksi morfin (Ross, 2008). Konstipasi pada mencit timbul setelah dilakukan injeksi morfin melalui rute intraperitoneal. Dosis morfin yang diinjeksikan adalah sebesar 5 mg/kg berat badan mencit sesuai dengan penelitian sebelumnya yang telah membuktikan bahwa dengan dosis 2,92 mg/kg berat badan mencit sudah menimbulkan konstipasi pada mencit (Mori *et.al.*, 2013). Selain itu, pemberian morfin dengan dosis 5 mg/kg berat badan mencit dipilih untuk mewakili dosis morfin pada pasien dengan nyeri derajat sedang sampai berat. Paparan kronik morfin secara parenteral dilakukan selama tujuh hari dengan menginjeksikan morfin dua kali dalam sehari yaitu pada pukul 07.00 dan 17.00 (Kang, 2011). Dosis morfin untuk mencit seberat 20 g adalah  $20 \text{ g}/1000 \text{ g} \times 5 \text{ mg} = 0,1 \text{ mg}$ . Morfin 5 mg dilarutkan dalam normal saline 10 ml sehingga jika dosisnya 0,1 mg maka diinjeksikan morfin sebanyak 0,2 ml. Volume yang diinjeksikan sesuai dengan ketentuan *Institutional Animal Care and Use Committee*, yaitu tidak lebih dari 2-3 ml untuk rute intraperitoneal.

Morfin menyebabkan konstipasi terutama karena efeknya pada perifer maupun sentral, namun dipercaya bahwa efek perifer morfin pada saluran cerna berperan penting dalam terjadinya konstipasi (Schumacher,



2011). Mekanisme morfin menyebabkan konstipasi secara sentral terutama dipengaruhi oleh nervous vagus. Akson preganglion nervous vagus yang menginervasi parasimpatik usus, dari medula oblongata dan berakhir di pleksus myenterikus dan pleksus submukosa usus, hal ini menyebabkan menurunnya kontraksi propulsive, meninggikan tonus dan spasme periodik usus halus. Pada usus besar, efek morfin mengurangi gerakan propulsi dan meninggikan tonus yang menyebabkan penerusan isi kolon melambat dan tinja menjadi keras (Johnson, 2014; Gunawan, 2012). Ikatan dengan opioid pada reseptor  $\mu$ ,  $\delta$  di usus menyebabkan aktivasi dari Gi-protein yang menghambat *adenylate cyclase* sehingga mengurangi adenosin monofosfat siklik yang juga menurunkan aktivasi protein kinase-A. Penurunan aktivasi protein kinase A menyebabkan menurunnya pelepasan asetikolin dan VIP sehingga kontraksi di usus menurun (Galligan, 2015).

Pelepasan asetilkolin dan VIP juga mengaktifkan muskarinik dan reseptor VIP pada sel epitel usus. Hal tersebut menyebabkan kanal klorida juga teraktivasi. Lalu terjadi perpindahan ion klorida dari sitoplasma entrosit ke lumen usus. Perpindahan ini secara osmotik yang juga diikuti oleh air. Namun terikatnya reseptor  $\mu$  dan  $\delta$  dengan morfin mensupresi pelepasan asetikolin dan VIP, yang menyebabkan menurunnya sekresi klorida dan air pada lumen usus sehingga terjadi konstipasi (Galligan, 2015).

Parameter yang digunakan untuk mengetahui terjadinya konstipasi pada mencit pada penelitian adalah nilai persentase *gastrointestinal transit* dan *colonic expulsion* (Mori *et.al.*, 2013). Rerata nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok morfin adalah 29,16% yang jauh lebih kecil jika dibandingkan dengan kelompok normal saline yaitu 99,21%. Data yang diperoleh dari penelitian ini sesuai dengan data dari beberapa penelitian sebelumnya dimana morfin akan menyebabkan konstipasi, dilihat

dari parameter nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok morfin yang lebih kecil (40%) dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan morfin (80-100%) (Mori *et.al.*, 2013; Raehal, 2005). Pada perlakuan konstipasi akut pada parameter *gastrointestinal transit* dilakukan untuk membuktikan efektivitas laksatif pada penggunaan awal laksatif, dari hasil presentase *gastrointestinal transit* baik PEG 3350 dan bisakodil efektif dalam sekali penggunaan untuk mengatasi konstipasi. Sementara itu, pada parameter *colonic expulsion* didapatkan rerata waktu lama pengeluaran *bead* pada morfin lebih besar dibandingkan kelompok normal saline (Tabel V.2.) yang menunjukkan bahwa kelompok morfin mengalami konstipasi setelah diberikan morfin. Sementara itu, rerata waktu lama pengeluaran *bead* pada kelompok morfin, PEG 3350 dan bisakodil yang hanya diberikan morfin pada hari pertama lebih lama dibandingkan kelompok normal saline (Tabel V.2.) sehingga dapat disimpulkan pemberian morfin menyebabkan konstipasi pada ketiga kelompok tersebut. Data yang diperoleh dari penelitian ini sesuai dengan data dari penelitian sebelumnya bahwa morfin akan menyebabkan konstipasi, dilihat dari parameter waktu *colonic expulsion* kelompok morfin yang lebih lama (30-120 menit) dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan morfin (5-10 menit) (Mori *et.al.*, 2013; Ono, 2014).

Untuk mengetahui efektivitas laksatif pada konstipasi yang diinduksi morfin digunakan dua jenis laksatif, yaitu bisakodil dan PEG 3350. Pada parameter nilai persentase *gastrointestinal transit* digunakan untuk mengukur efektivitas laksatif di usus halus. Selain itu pada parameter ini ditambahkan kelompok yang hanya diberikan masing-masing laksatif dengan penggunaan sekali yang bertujuan untuk mengetahui apakah ada perbedaan efektivitas antara laksatif yang diberikan pada konstipasi kronik dan akut. Hasil penelitian untuk parameter nilai persentase *gastrointestinal*

*transit* menunjukkan nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok PEG pada konstipasi akut dan kelompok PEG konstipasi kronik lebih besar dibanding dengan kelompok morfin. Data ini menunjukkan bahwa PEG 3350 efektif sebagai laksatif untuk konstipasi akibat penggunaan morfin akut maupun kronik. PEG 3350 termasuk laksatif golongan osmotik, yang merupakan polimer sintetik yang inert dan tidak dimetabolisme flora normal usus. PEG 3350 akan tersebar dari usus halus hingga usus besar, menimbulkan aktivitas osmotik yang menyebabkan cairan masuk ke lumen usus. Hal tersebut mengakibatkan volume feces bertambah karena kandungan air dalam feces yang meningkat sehingga menginisiasi gerakan propulsif usus. Peningkatan jumlah air juga melunakkan feces dan memudahkan defekasi (Giorgio *et.al.*, 2011). Pelunakan feces juga terlihat pada feces menciit kelompok PEG yang lebih lembek dan berair dibanding kelompok lain.

Pada penelitian ini nilai persentase *gastrointestinal transit* kelompok bisakodil konstipasi akut maupun kelompok bisakodil konstipasi kronik menunjukkan adanya perbedaan bermakna bila dibandingkan dengan kelompok morfin. Hal ini berarti bisakodil juga memberikan efek stimulasi pada usus kecil karena bisakodil akan dihidrolisis oleh enzim dan bakteri pencernaan baik di usus halus maupun usus besar yang menyebabkan bisakodil aktif dan bekerja lokal di usus halus dan usus besar (Manabe *et.al.*, 2009). Namun efek laksatif dari bisakodil terjadi terutama di usus besar, sedangkan pada parameter ini yang diamati adalah usus halus bagian duodenum sampai ileum. Untuk kelompok PEG 3350 pada konstipasi akut dan konstipasi kronik dengan kelompok bisakodil pada kondisi konstipasi akut dan kronik, menunjukkan perbedaan persentase *gastrointestinal transit* kelompok PEG 3350 lebih besar dibanding kelompok bisakodil. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa PEG 3350 lebih efektif untuk

meningkatkan nilai persentase *gastrointestinal transit*. Hal ini diakibatkan efek laksatif dari bisakodil bekerja terutama di usus besar sehingga nilai prosentase *gastrointestinal transit* lebih kecil (Manabe, 2009).

Hasil penelitian untuk parameter *colonic expulsion* menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada kelompok PEG 3350 dan kelompok bisakodil dengan kelompok morfin pada hari ke-3 dan 5, namun pada hari ke-7 (\* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ), data ini menunjukkan bahwa baik PEG 3350 dan bisakodil bekerja pada usus besar. Bila dilihat data waktu *colonic expulsion* kelompok bisakodil membutuhkan waktu lebih cepat dalam pelepasan *bead* hal ini membuktikan kerja bisakodil lebih utama pada usus besar. Bisakodil langsung memberikan efek yang signifikan pada pemberian pertama kali yang disebabkan mekanisme kerjanya secara lokal di usus besar yaitu dengan merangsang gerakan peristaltik usus secara langsung dan meningkatkan sekresi cairan. Bisakodil juga menghambat absorpsi cairan dengan mengaktifkan adenilat siklase di enterosit, meningkatkan cAMP, dan menyebabkan sekresi aktif  $\text{Cl}^-$  dan  $\text{HCO}_3^-$ , efluks pasif  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , dan air serta hambatan absorpsi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  ke dalam enterosit (Manabe, 2009).

Dari hasil penelitian terlihat bahwa bisakodil dibanding PEG 3350 untuk mengatasi konstipasi akibat penggunaan morfin tidak ada perbedaan signifikan, hal ini dilihat dari presentase *gastrointestinal transit* dan waktu *colonic expulsion* yang tidak berbeda secara signifikan. Hal dapat disimpulkan bahwa PEG 3350 juga efektif dalam mengatasi konstipasi karena penggunaan morfin, dibandingkan dengan bisakodil. Hal ini disebabkan karena PEG 3350 menghambat cairan baik pada usus maupun kolon ke dalam lumen usus sehingga volume feses bertambah, feses menjadi lunak dan mudah dikeluarkan (Giorgio *et.al.*, 2011). Selain itu PEG 3350 tidak terabsorpsi dan tidak dimetabolisme oleh bakteri pada saluran pencernaan sehingga tidak ada pembentukan gas yang dapat menyebabkan

kembang. PEG 3350 terbukti aman digunakan baik anak-anak maupun dewasa. PEG 3350 tidak memiliki rasa dan mudah larut sehingga pada penggunaannya dapat dilarutkan di air mineral, jus, kopi atau teh (Savino *et.al.*, 2012).

Bisakodil merupakan golongan laksatif stimulan yang seringkali dihindari penggunaannya karena adanya salah pengertian terkait keamanan dan tolerabilitasnya. Bisakodil disarankan untuk tidak digunakan secara reguler dikarenakan efek samping yang muncul akan merugikan pasien, seperti diare atau kram perut (Brenner, 2012). Suatu penelitian yang dilakukan untuk mengetahui keamanan dan tolerabilitas penggunaan bisakodil oral selama empat minggu memberikan hasil bahwa bisakodil aman untuk digunakan selama rentang waktu tersebut dan efek samping yang muncul masih dapat ditolerir oleh pasien dibanding harus menderita konstipasi yang kronik. Efek samping yang dialami pasien seperti diare dan konstipasi perlahan menurun jumlah dan frekuensinya dari minggu pertama sampai minggu keempat (Kamm, 2011). Suatu penelitian menguji keamanan dan tolerabilitas dari penggunaan PEG selama empat minggu pada pasien dengan konstipasi, selama dilakukan terapi parameter utama adalah frekuensi defekasi dan dicatat pula bila terjadi efek samping. Dari hasil penelitian tersebut penggunaan PEG meningkatkan frekuensi defekasi dan selama terapi efek samping yang ditimbulkan adalah diare dan muntah yang terjadi hanya pada dua pasien dari sembilah puluh satu pasien (Savino *et.al.*, 2012).

Pada penelitian ini disarankan untuk selanjutnya, dilakukan penelitian mengenai efektivitas dari PEG 3350 dan bisakodil dengan parameter konstipasi yang lain pada hewan coba konstipasi karena induksi morfin. Selain itu, penelitian tentang keamanan (*clinical trial*) dari

penggunaan PEG 3350 dan bisakodil pada pasien dengan konstipasi karena penggunaan morfin mengingat penelitian mengenai hal tersebut belum dilakukan pada pasien dengan konstipasi karena diinduksi morfin. Serta disarankan untuk dilakukan penelitian mengenai mekanisme molekular PEG 3350 dan bisakodil dalam mengatasi konstipasi yang diinduksi morfin. Disarankan juga dilakukan penelitian terkait golongan laksatif lain yang digunakan untuk mengatasi konstipasi akibat pemberian morfin.



## **BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN**

### **7.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian terhadap efektivitas laksatif PEG 3350 dan bisakodil pada model hewan konstipasi yang diinduksi morfin yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan:

1. Bisakodil dan PEG 3350 efektif dalam mengatasi konstipasi yang diinduksi morfin pada parameter *gastrointestinal transit*. PEG 3350 dosis 3g/kg BB lebih efektif dibanding bisakodil dosis 100mg/kg BB dengan parameter *gastrointestinal transit*.
2. Bisakodil dan PEG 3350 mempunyai efektivitas yang sebanding dalam mengatasi konstipasi yang diinduksi morfin dengan parameter *colonic expulsion*.

### **7.2 Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian mengenai efektivitas bisakodil dan PEG 3350 pada hewan coba konstipasi yang diinduksi morfin dengan parameter konstipasi yang lain
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai keamanan dan tolerabilitas bisakodil dan PEG 3350 pada pasien dengan konstipasi karena penggunaan morfin mengingat belum ada penelitian pada manusia perihal tersebut.
3. Perlu dilakukan penelitian mengenai mekanisme molekular PEG 3350 dan bisakodil dalam mengatasi konstipasi yang diinduksi morfin.



## DAFTAR PUSTAKA

- Aguilar *et.al.*, 2006. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives , Flavourings , Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to an application on the use of polyethylene glycol ( PEG ) as a film coating agent for use in food supplement product. *The EFSA Journal* vol. 277. , pp.1–22.
- Avila, J.G. 2004. Pharmacologic Treatment of Constipation in Cancer Patients. Florida: *Department of Pharmacy, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute*. Vol. 11, No. 3 Supplement 1 pp. 10 - 18
- Barrett, K. E., Barman, S. M., & Boitano, S. 2012. Gastrointestinal Physiology. *Ganong's Review of Medical Physiology*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. pp. 429 - 478
- Benyamin, R. *et al.*, 2008. Opioid Complications and Side Effects. , pp.105–120.
- Brenner, D. M. 2012. Stimulant Laxatives for the Treatment of Chronic Constipation: Is It Time to Change the Paradigm?. *Gastroenterology* , pp. 402-404.
- Camilleri, M., 2011. Opioid-Induced Constipation: Challenges and Therapeutic Opportunities. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(5), pp.835–842.
- Choi, Y.S. *et al.*, 2002. Opioid Antagonists: A Review of Their Role in Palliative Care , Focusing on Use in Opioid-Related Constipation. , 24(1), pp.71–90.
- Cole, B.E., 2002. Pain Management : Classifying , Understanding , and Treating Pain. , (June), pp.23–30.

- FDA. 2006, Pharmacological Toxicology Review and Evaluation – NDA No. 22-015 pp.1 - 70
- Galligan, J.J. *et al.*, 2015. Molecular Physiology of Enteric Opioid Receptors. HHS Public Access. pp.17–21.
- Garg, K. & Tripathi, C.D., 2013. Management of Constipation. pp.173–175.
- Giorgio, R.D.E. *et al.*, 2011. Use of macrogol 4000 in chronic constipation. , pp.960–966.
- Goodman, R. R., Snyder, S. H., & Kuhar, M. J. 1980. Differentiation of Delta and Mu Opiate Receptor Localizations by Light Microscopic Autoradiography. *Proceedings of the National Academy of Sciences* , pp. 6239-6243.
- Griffiths, M. 2012. *Gastrointestinal System*. Philadelphia: Elsevier Ltd, pp. 51-82.
- Gunawan, S. G. 2012. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal. 210-218 .
- Hall, J. E. 2012. *Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier Inc, pp. 753-806.
- Hammer. J. *et al.*, 2005. Effects of lactulose and polyethylene glycol on colonic transit. , pp.259–268.
- Herndon, C. M. 2002. Management of Opioid-Induced Gastrointestinal Effects in Patients Receiving Palliative Care. *Pharmacotherapy* , pp. 240-250.
- Hofstetter, J., Suckow, M.A. & Hickman, D.L., 2006. Chapter 4 Morphophysiology. *The Laboratory Rat, 2ND EDITION*. Elsevier Inc. pp 103 - 106
- Johnson, P. L. 2014. *Gastrointestinal Physiology*. Philadelphia: Elsevier Inc, pp. 37-40.

- Kamm, M. A. 2011. Oral Bisacodyl Is Effective and Well-Tolerated in Patients With Chronic Constipation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* , pp. 577-583.
- Larkin, P.J. *et al.*, 2008. The management of constipation in palliative care : clinical practice recommendations. , pp.796–807.
- Manabe, N *et.al.*, 2009. Effect of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* vol. 30 pp. 930 - 936
- Mazoit, J.X., 2007. Morphine in Postoperative Patients : Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Metabolites. , 105(1). pp. 70 - 78
- McCrea, G.L. *et al.*, 2008. Pathophysiology of constipation in the older adult. Dalam *World Journal of Gastroenterology*. San Fransisco: Department of Physiological Nursing, University of California. pp. 2631–2638
- McQuaid, M. K. 2008. Obat yang Digunakan pada Terapi Penyakit Gastrointestinal. Dalam B. G. Katzung, *Farmakologi Dasar & Klinik*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. pp. 1061 - 1063
- Minic M., Chaussade, S. 2002. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* PubMed pp. 165
- Morgan, M.M. & Christie, M.J., 2011. Analysis of opioid efficacy , tolerance , addiction and dependence from cell culture to human.
- Mori, T., Shibasaki, Y., & Matsumoto, K. 2013. Mechanisms That Underlie  $\mu$ -Opioid Receptor Agonist–Induced Constipation: Differential Involvement of  $\mu$ -Opioid Receptor Sites and Responsible Regions.

- The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* , pp. 91-99.
- NHS. 2015. Laxative Treatment Guideline for Adults. United Kingdom: Nottinghamshire Area Prescribing Committee , pp. 7
- NIH. 2013. Constipation. United State: National Digestive Diseases Information Clearinghouse
- Ono, H. 2014. Circular muscle contraction in the mice rectum plays a key role in morphine-induced constipation. *Neurogastroenterology and Motility* , pp. 1396-1407.
- Raehal, K. M. 2005. Morphine Side Effects in Beta-Arrestin 2 Knockout Mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* , pp. 1195-1201.
- Rome, 2006. Guidelines--Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Rome Foundation. pp 895
- Savino,F. *et al.*, 2012. Efficacy and tolerability of peg-only laxative on faecal impaction and chronic constipation in children . A controlled double blind randomized study vs a standard peg-electrolyte laxative. , pp.1–8.
- Schumacher, P. M., Basbaum, P. A., & Way, M. W. 2011. Analgesik Opioid dan Antagonisnya. Dalam B. G. Katzung, *Farmakologi Dasar & Klinik*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. hal. 500-521
- Seeley S., 2004. Regulations and Maintenance Digestive System. *Seeley–Stephens–Tate: Anatomy and Physiology*, Sixth Edition. The McGraw–Hill Companies. Pp. 859 - 902
- Shook JE, Kazmierski W, Wire WS, Lemcke PK, Hruby VJ, Burks TF. 1987. Mu opioid antagonist properties of a cyclic somastostatin

- octapeptide in vivo: identification of mu receptor-related functions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* vol. 242 pp. 1 - 7
- Siswandono, dan Bambang Soekarjo. 2000. *Kimia Medisinal Edisi II*. Surabaya: Airlangga University Press. Hal 283 - 287
- Spruill, W. J., & Wade, W. E. 2008. Diarrhea, Constipation, and Irritable Bowel Syndrome. Dalam J. T. DiPiro, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. hal. 623-628
- Suo, H., Zhao, X., & Qian, Y. 2014. Therapeutic Effect of Activated Carbon-Induced Constipation Mice with *Lactobacillus fermentum* Suo on Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, pp. 21875-21895.
- WHO. 2004. Paliative Care: Symptoms Management and End-of-Life Care. *Integrated Management of Adolescent and Adult Illness* , pp. 1-26.
- Widihadiningtyas M., 2015. Studi Perbandingan Efektivitas Penggunaan Laktulosa dan Bisakodil pada Konstipasi yang Diinduksi Morfin. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

## LAMPIRAN

### Lampiran-1

#### Optimasi Dosis PEG 3350 dan Bisakodil

Kelompok	panjang tinta	panjang usus	% <i>gastrointestinal transit</i>
Negatif	38	51.3	74.07
Positif	5.9	52.2	11.30
bisakodil	14.6	54.5	26.79
PEG 3,0 g/kg/hari	22.8	53.4	42.70
	17.8	56.8	31.34
	10.8	46.4	23.28
PEG 6,0 g/kg/hari	13.3	53.5	24.86
	33.6	49.6	67.74
	9.4	56.6	16.61



**Lampiran-2****a. Data Hasil Pengukuran Persentase *Gastrointestinal Transit* pada konstipasi akut**

KELOMPOK	NO MO R	JARAK TINTA (cm)	PANJANG USUS (cm)	% GI TRANSIT	RERATA
Positif (Morfin 5mg/kg BB)	1	10.6	31.2	33.97	26,73 ± 5,956
	2	11.5	30.3	37.95	
	3	5.9	52.2	11.3	
	4	9	38	23.68	
Negatif (Normal Saline 10 µl/g BB)	1	44.4	45.5	97.58	89,28 ± 5,702****
	2	45.6	54.7	83.36	
	3	16	21	76.19	
	4	38	38	100	
Bisakodil (100mg/kg BB)	1	19.3	43.4	44.47	54,88 ± 4,660**
	2	27.1	44	61.59	
	3	27.2	54.8	49.64	
	4	29.8	46.7	63.81	
PEG 3350 (3 g/kg BB)	1	41.7	54	77.22	77,15 ± 0,6202***
	2	35.5	46.4	76.51	
	3	35.5	46.7	76.02	
	4	37.3	47.3	78.86	



**b. Data Hasil Pengukuran Persentase *Gastrointestinal Transit* pada konstipasi kronik**

KELOMPOK	NOMOR	JARAK TINTA (cm)	PANJANG USUS (cm)	% GI TRANSIT	RERATA
Positif (Morfin 5mg/kg BB)	1	12.3	52.2	23.56	29,16 ± 1,288
	2	12.7	38.6	32.9	
	3	11.2	36.4	30.77	
	4	9.8	33.5	29.25	
	5	13.6	48.1	28.27	
	6	15.3	50.7	30.18	
Negatif (Normal Saline 10 µl/g BB)	1	37.9	37.9	100	99,21 ± 0,7933****
	2	41.2	41.2	100	
	3	34.4	34.4	100	
	4	29	29	100	
	5	30	31.5	95.24	
	6	42	42	100	
Bisakodil (100mg/kg BB)	1	15.3	37.3	41.02	42,50b ± 1,739**
	2	19.5	47.8	40.79	
	3	19.4	42.5	45.65	
	4	19.3	51	37.84	
	5	15.6	38.8	40.21	
	6	19.2	38.8	49.48	
PEG 3350 (3 g/kg BB)	1	23.2	42.7	54.33	58,59 ± 1,790****
	2	22.6	36.5	61.92	
	3	17.7	30.4	58.22	
	4	25.4	39	65.13	
	5	23.9	44.5	53.71	
	6	23.7	40.7	58.23	

## Lampiran-3

Perhitungan Statistik Parameter *Gastrointestinal Transit*a. Uji Statistik *One Way ANOVA* pada *Konstipasi Akut*

Table Analyzed	GIT - Akut				
ANOVA summary					
F	33.58				
P value	<0.0001				
P value summary	****				
Are differences among means statistically significant? (P < 0.05)	Yes				
R square	0.8936				
Brown-Forsythe test					
F (DFn, DFd)	5.042 (3, 12)				
P value	0.0173				
P value summary	*				
Significantly different standard deviations? (P < 0.05)	Yes				
Bartlett's test					
Bartlett's statistic (corrected)	8.653				
P value	0.0343				
P value summary	*				
Significantly different standard deviations? (P < 0.05)	Yes				
ANOVA table					
	SS	DF	MS	F (DFn, DFd)	P value
Treatment (between columns)	9076	3	3025	F (3, 12) = 33.58	P < 0.0001
Residual (within columns)	1081	12	90.09		
Total	10157	15			
Data summary					
Number of treatments (columns)	4				
Number of values (total)	16				

**b. Multiple Comparison Post-Hoc Tukey pada Konstipasi Akut**

Number of families	1							
Number of comparisons per family	6							
Alpha	0.05							
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff	95% CI of diff.	Significant?	Summary				
M vs. NS	-62.56	-82.48 to -42.63	Yes	****				
M vs. Bisakodil	-28.15	-48.08 to -8.226	Yes	**				
M vs. PEG 3350	-50.43	-70.35 to -30.50	Yes	****				
NS vs. Bisakodil	34.41	14.48 to 54.33	Yes	**				
NS vs. PEG 3350	12.13	-7.796 to 32.06	No	ns				
Bisakodil vs. PEG 3350	-22.28	-42.20 to -2.349	Yes	*				
Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff	SE of diff	n1	n2	q	DF
M vs. NS	26.73	89.28	-62.56	6.712	4	4	13.18	12
M vs. Bisakodil	26.73	54.88	-28.15	6.712	4	4	5.932	12
M vs. PEG 3350	26.73	77.15	-50.43	6.712	4	4	10.63	12
NS vs. Bisakodil	89.28	54.88	34.41	6.712	4	4	7.249	12
NS vs. PEG 3350	89.28	77.15	12.13	6.712	4	4	2.556	12
Bisakodil vs. PEG 3350	54.88	77.15	-22.28	6.712	4	4	4.694	12

**c. Uji Statistik One Way ANOVA pada Konstipasi Kronik**

Table Analyzed	Gastronetina I Transit				
ANOVA summary					
F	433.6				
P value	< 0.0001				
P value summary	****				
Are differences among means statistically significant? (P < 0.05)	Yes				
R square	0.9849				
Brown-Forsythe test					
F (DFn, DFd)	0.9946 (3, 20)				
P value	0.4156				
P value summary	ns				
Significantly different standard deviations? (P < 0.05)	No				
Bartlett's test					
Bartlett's statistic (corrected)	3.270				
P value	0.3519				
P value summary	ns				
Significantly different standard deviations? (P < 0.05)	No				
ANOVA table	SS	DF	MS	F (DFn, DFd)	P value
Treatment (between columns)	16614	3	5538	F (3, 20) = 433.6	P < 0.0001
Residual (within columns)	255.5	20	12.77		
Total	16870	23			
Data summary					
Number of treatments (columns)	4				
Number of values (total)	24				

**d. Multiple Comparison Post-Hoc Tukey pada Konstipasi Kronik**

Number of families	1								
Number of comparisons per family	6								
Alpha	0.05								
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95% CI of diff.	Significant?	Summary					
M vs. NS	-70.05	-75.83 to -64.28	Yes	****					
M vs. B 3-7	-13.34	-19.12 to -7.568	Yes	****					
M vs. PEG 3-7	-29.43	-35.21 to -23.66	Yes	****					
NS vs. B 3-7	56.71	50.93 to 62.48	Yes	****					
NS vs. PEG 3-7	40.62	34.84 to 46.39	Yes	****					
B 3-7 vs. PEG 3-7	-16.09	-21.87 to -10.31	Yes	****					
Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff.	SE of diff.	n1	n2	Q	DF	
M vs. NS	29.16	99.21	-70.05	2.063	6	6	48.01	20	
M vs. B 3-7	29.16	42.50	-13.34	2.063	6	6	9.145	20	
M vs. PEG 3-7	29.16	58.59	-29.43	2.063	6	6	20.17	20	
NS vs. B 3-7	99.21	42.50	56.71	2.063	6	6	38.87	20	
NS vs. PEG 3-7	99.21	58.59	40.62	2.063	6	6	27.84	20	
B 3-7 vs. PEG 3-7	42.50	58.59	-16.09	2.063	6	6	11.03	20	

**Lampiran-4****Data Hasil Pengamatan *Colonic Expulsion***

Kelompok	Hari	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	Rerata
Positif (Morfin 5mg/kg BB)	1	28	65	21	23	23	76	39,33 ± 10,002
	3	27	62	66	120	19	120	69 ± 17,818
	5	24	70	22	120	16	107	59,83 ± 18,784
	7	25	50	52	120	45	50	57 ± 13,241
Negatif (Normal Saline 10 µl/g BB)	1	3	4	4	8	5	12	6 ± 1,390*
	3	3	7	6	12	3	3	5,67 ± 1,453****
	5	4	14	3	5	10	7	7,17 ± 1,701***
	7	8	6	3	10	4	4	5,83 ± 1,108***
Bisakodil (100mg/kg BB)	1	34	31	28	45	59	26	37,17 ± 5,147
	3	27	14	27	14	12	21	19,17 ± 2,774***
	5	13	18	20	20	25	11	17,83 ± 2,088**
	7	7	7	20	13	12	24	13,83 ± 2,822**
PEG 3350 (3 g/kg BB)	1	22	23	20	44	58	35	33,67 ± 6,157
	3	19	27	23	20	26	29	24 ± 1,633**
	5	37	35	15	35	13	11	24,33 ± 5,103*
	7	24	11	13	24	26	45	23,83 ± 4,949*

## Lampiran-5

Perhitungan Statistik Parameter *Colonic Expulsion*a. Uji Statistik *Two Way ANOVA*

Table Analyzed	Colonic Expulsion				
Two-way RM ANOVA	Matching: Across row				
Alpha	0.05				
Source of Variation	% of total variation	P value	P value summary	Significant?	
Interaction	6.984	0.2361	ns	No	
Row Factor	0.4039	0.8834	ns	No	
Time	45.46	< 0.0001	****	Yes	
Subjects (matching)	12.41	0.4015	ns	No	
ANOVA table	SS	DF	MS	F (DFn, DFd)	P value
Interaction	4850	9	538.9	F (9, 60) = 1.340	P = 0.2361
Row Factor	280.5	3	93.49	F (3, 20) = 0.2170	P = 0.8834
Time	31565	3	10522	F (3, 60) = 26.16	P < 0.0001
Subjects (matching)	8616	20	430.8	F (20, 60) = 1.071	P = 0.4015
Residual	24128	60	402.1		
Number of missing values	0				

b. *Multiple Comparison Post-Hoc Tukey*

Within each row, compare columns (simple effects within rows)								
Number of families	4							
Number of comparisons per family	6							
Alpha	0.05							
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff	95% CI of diff	Significant	Summary				
1								
positif vs. negatif	33.33	2.739 to 63.93	Yes	*				
positif vs. bisakodil	2.167	-28.43 to 32.76	No	ns				
positif vs. PEG	5.667	-24.93 to 36.26	No	ns				
negatif vs. bisakodil	-31.17	-61.76 to -0.5722	Yes	*				
negatif vs. PEG	-27.67	-58.26 to 2.928	No	ns				
bisakodil vs. PEG	3.500	-27.09 to 34.09	No	ns				
3								
positif vs. negatif	63.33	32.74 to 93.93	Yes	****				
positif vs. bisakodil	49.83	19.24 to 80.43	Yes	***				
positif vs. PEG	45.00	14.41 to 75.59	Yes	**				
negatif vs. bisakodil	-13.50	-44.09 to 17.09	No	ns				
negatif vs. PEG	-18.33	-48.93 to 12.26	No	ns				
bisakodil vs. PEG	-4.833	-35.43 to 25.76	No	ns				
5								
positif vs. negatif	52.67	22.07 to 83.26	Yes	***				
positif vs. bisakodil	42.00	11.41 to 72.59	Yes	**				
positif vs. PEG	35.50	4.906 to 66.09	Yes	*				
negatif vs. bisakodil	-10.67	-41.26 to 19.93	No	ns				
negatif vs. PEG	-17.17	-47.76 to 13.43	No	ns				
bisakodil vs. PEG	-6.500	-37.09 to 24.09	No	ns				
7								
positif vs. negatif	51.17	20.57 to 81.76	Yes	***				
positif vs. bisakodil	43.17	12.57 to 73.76	Yes	**				
positif vs. PEG	33.17	2.572 to 63.76	Yes	*				
negatif vs. bisakodil	-8.000	-38.59 to 22.59	No	ns				
negatif vs. PEG	-18.00	-48.59 to 12.59	No	ns				
bisakodil vs. PEG	-10.00	-40.59 to 20.59	No	ns				
Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff	SE of diff	N1	N2	q	DF



Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff	SE of diff	N1	N2	q	DF
1								
positif vs. negatif	39.33	6.000	33.33	11.58	6	6	4.072	60
positif vs. bisakodil	39.33	37.17	2.167	11.58	6	6	0.2647	60
positif vs. PEG	39.33	33.67	5.667	11.58	6	6	0.6922	60
negatif vs. bisakodil	6.000	37.17	-31.17	11.58	6	6	3.807	60
negatif vs. PEG	6.000	33.67	-27.67	11.58	6	6	3.379	60
bisakodil vs. PEG	37.17	33.67	3.500	11.58	6	6	0.4275	60
3								
positif vs. negatif	69.00	5.667	63.33	11.58	6	6	7.736	60
positif vs. bisakodil	69.00	19.17	49.83	11.58	6	6	6.087	60
positif vs. PEG	69.00	24.00	45.00	11.58	6	6	5.497	60
negatif vs. bisakodil	5.667	19.17	-13.50	11.58	6	6	1.649	60
negatif vs. PEG	5.667	24.00	-18.33	11.58	6	6	2.239	60
bisakodil vs. PEG	19.17	24.00	-4.833	11.58	6	6	0.5904	60
5								
positif vs. negatif	59.83	7.167	52.67	11.58	6	6	6.433	60
positif vs. bisakodil	59.83	17.83	42.00	11.58	6	6	5.130	60
positif vs. PEG	59.83	24.33	35.50	11.58	6	6	4.336	60
negatif vs. bisakodil	7.167	17.83	-10.67	11.58	6	6	1.303	60
negatif vs. PEG	7.167	24.33	-17.17	11.58	6	6	2.097	60
bisakodil vs. PEG	17.83	24.33	-6.500	11.58	6	6	0.7940	60
7								
positif vs. negatif	57.00	5.833	51.17	11.58	6	6	6.250	60
positif vs. bisakodil	57.00	13.83	43.17	11.58	6	6	5.273	60
positif vs. PEG	57.00	23.83	33.17	11.58	6	6	4.051	60
negatif vs. bisakodil	5.833	13.83	-8.000	11.58	6	6	0.9772	60
negatif vs. PEG	5.833	23.83	-18.00	11.58	6	6	2.199	60
bisakodil vs. PEG	13.83	23.83	-10.00	11.58	6	6	1.221	60

## Lampiran-6

### Prosedur Kerja

#### a. Injeksi intraperitoneal



#### b. Sonde tinta



#### c. Bedah usus



#### d. Memasukkan bead

