

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Mual dan Muntah

1. Definisi

Mual adalah kecenderungan untuk muntah atau sebagai perasaan di tenggorokan atau daerah epigastrium yang memperingatkan seorang individu bahwa muntah akan segera terjadi. Mual sering disertai dengan peningkatan aktivitas sistem saraf parasimpatis termasuk diaphoresis, air liur, bradikardia, pucat dan penurunan tingkat pernapasan. Muntah didefinisikan sebagai ejsksi atau pengeluaran isi lambung melalui mulut, seringkali membutuhkan dorongan yang kuat (Dipiro *et al.*, 2015).

2. Epidemiologi

Prevalensi mual dan muntah akibat kemoterapi tetap tinggi dan mempengaruhi kehidupan sehari-hari pasien di Italy, khususnya mual-muntah pada fase lambat (Ballatori *et al.*, 2007). Rhodes dan Mc. Daniel (2001), menyebutkan bahwa mual dan muntah masih terus menjadi hal yang paling menimbulkan stress diantara efek samping kemoterapi, meskipun perkembangan agen antiemetik saat ini lebih efektif.

Selain adanya toleransi mual-muntah, waktu timbulnya atau pola mual-muntah juga bervariasi. Waktu timbulnya mual-muntah dapat terjadi sebelum kemoterapi (antisipator), saat kemoterapi (akut/24 jam pertama) dan setelah kemoterapi (lambat/24-120 jam), serta ada pula mual-muntah berlanjut (Garret *et al.*, 2003).

3. Faktor-faktor Predisposisi

Mual dan muntah biasanya merupakan gejala yang bisa disebabkan oleh banyak hal. Kondisi ini adalah cara tubuh untuk membuang materi yang mungkin berbahaya dari dalam tubuh. Obat-obatan tertentu seperti kemoterapi untuk kanker dan agen anestesi sering menyebabkan mual muntah. (Porter *et al*, 2010).

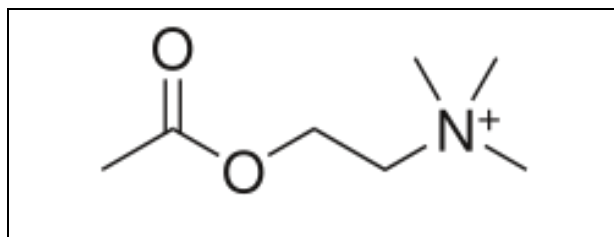
Penyakit gastroenteritis adalah penyebab paling umum yang mengakibatkan terjadinya mual dan muntah. Gastroenteritis adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri atau virus di perut. Selain menyebabkan mual dan muntah, gastroenteritis biasanya juga menyebabkan diare (Porter *et al*, 2010).

4. Terapi Farmakologis

Obat anti-emetik bebas dan dengan resep paling umum direkomendasikan untuk mengobati mual muntah. Untuk pasien yang bisa mematuhi pemberian dosis oral, obat yang sesuai dan efektif dapat dipilih tetapi karena beberapa pasien tidak dapat menggunakan obat oral atau obat oral tidak sesuai. Pada pasien tersebut disarankan penggunaan obat secara rektal atau parenteral. Untuk sebagian besar kondisi dianjurkan antiemetik tunggal, tetapi bila pasien tidak memberikan respon dan pada pasien yang mendapatkan kemoterapi emetonik kuat, biasanya dibutuhkan regimen multi obat (Sukandar, 2008).

B. Reseptor *Acetyl-Choline* (ACh)

Asetilkolin merupakan neurotransmitter utama saraf parasimpatis yang mengatur saluran pernapasan. Asetilkolin juga banyak dilepaskan oleh sel non-neuron, seperti sel epitel bronkus dan sel inflamasi (Wessler dan Kirkpatrick, 2001). Sistem pernapasan diatur oleh saraf parasimpatis. Semua aktivitas rangsangan saraf berawal dari aktivasi reseptor muskarinik yang terletak pada otot polos saluran pernapasan, saluran cerna, kelenjar submukosa, pembuluh darah dan sel saraf (Mak dan Barnes, 1990). Asetilkolin bertanggungjawab terhadap kontraksi otot polos, bronkokonstriksi dan sekresi mukus. Pelepasan asetilkolin dari ujung saraf parasimpatis diatur oleh reseptor M_2 (*muscarinic auto receptor*) yang berada pada membrane sel saraf. Asetilkolin dapat mengaktivasi reseptor muskarinik dan nikotinik. Efek pelepasan asetilkolin adalah terjadinya hiperaktivitas saluran pernapasan, saluran cerna, kontraksi otot polos, peningkatan sintesis dan sekresi mukus selama reaksi inflamasi, seperti penderita asma dan PPOK (Sonar dan Renz, 2009). Struktur kimia asetilkolin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Kimia Asetilkolin

(sumber: Pubchem)

Reseptor asetilkolin muskrarinik dibagi menjadi lima sub tipe (M_1 - M_5) yang terikat dengan protein G. Respon terhadap aktivasi reseptor muskarinik oleh asetilkolin tergantung pada sub tipe reseptor tersebut serta lokasinya.

Subtipe yang terdistribusi pada otot polos adalah M_2 dan M_3 (Ikawati, 2008). Aktivasi reseptor M_2 mengakibatkan penghambatan pelepasan asetilkolin dari pasca ganglion saraf parasimpatis, sehingga dapat menurunkan kontraksi otot polos (Barnes, 1989). Efek ini dapat dijelaskan melalui *coupling* reseptor subtipe M_2 dengan protein G_1 yang akan menghambat adenilat siklase dan akan menghambat pelepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasma dengan cara mengaktivasi kanal kalium (Ehlert, 2003). Inaktivasi reseptor M_2 akan mengakibatkan peningkatan sekresi asetilkolin dari pasca ganglion saraf parasimpatis yang mengakibatkan kontraksi otot polos (Sonar dan Renz, 2009). Reseptor M_3 merupakan reseptor muskarinik yang paling luas distribusinya dalam berbagai organ, terutama pada otot polos dan kelenjar eksokrin. Reseptor ini memperantarai berbagai efek biologis seperti kontraksi bronkus, kontraksi kandung kemih, kontraksi saluran cerna, salivasi dan lakrimasi. Aktivasi reseptor M_3 akan mengaktifkan sistem fosfolipase C yang akan memobilisasi kalsium (Ca) sehingga berperan dalam kontraksi otot (Ikawati, 2008).

C. Interaksi Obat dengan Reseptor

1. Obat agonis dan antagonis

Obat agonis berikatan dengan suatu cara untuk memacu reseptor secara langsung atau tidak hingga memberikan efek. Pada beberapa reseptor, mekanisme yang terjadi melalui satu molekul yang berikatan pada reseptor sehingga memberikan efek langsung. Untuk reseptor lain

harus berikatan dengan satu atau lebih molekul pasangan (*coupling molecule*) yang terpisah dengan molekul yang memberikan efek.

Obat antagonis bekerja dengan cara menghambat reseptor berikatan dengan molekul lain. Misalnya, antihistamin bekerja dengan cara menyekat reseptor histamin sehingga tidak dapat berikatan dengan histamin atau agonis serupa yang dapat berikatan dengan reseptor tersebut. Contoh lainnya, penyekat reseptor asetilkolin seperti atropin yang menghambat jalan masuk asetilkolin pada reseptornya. Zat-zat antagonis seperti ini mengurangi efek dari histamin maupun asetilkolin (Katzung *et al.*, 2000).

2. Hubungan Konsentrasi Obat dengan Respon

Respon terhadap obat pada uji *in vitro* lebih mudah dan langsung diamati daripada *in vivo*. Pada uji *in vitro* biasanya kenaikan konsentrasi akan disertai dengan kenaikan respon hingga pada konsentrasi tertentu dihasilkan respon maksimum (E_{max}). Persamaan hubungan konsentrasi obat dengan respon terlihat pada persamaan 1 sebagai berikut:

$$E = \frac{(E_{max}) \times C}{C + EC_{50}} \dots \dots \dots (1)$$

Nilai E adalah efek yang dihasilkan pada konsentrasi C. EC_{50} adalah konsentrasi obat yang dapat menghasilkan efek 50% dari efek maksimal. Sedangkan E_{max} adalah respon maksimal yang dihasilkan oleh obat tersebut. Nilai EC_{50} berguna untuk mencari parameter afinitas agonis terhadap reseptor (pD_2). Nilai pD_2 adalah minus logaritma dari EC_{50} .

Semakin besar nilai pD_2 berarti afinitas agonis tersebut dengan reseptor juga besar (Katzung, 1989).

Dengan adanya suatu antagonis pada sistem, kurva hubungan konsentrasi agonis dengan respon juga akan berubah. Pada antagonis kompetitif, kurva akan bergeser ke kanan. Sedangkan pada antagonis ireversibel, kurva akan bergeser ke bawah (E_{max} turun). Untuk menentukan sifat kompetitif dari suatu antagonis dapat digunakan persamaan Schild. Persamaan Schild berupa logaritma rasio EC_{50} dengan pengaruh antagonis terhadap EC_{50} tanpa pengaruh antagonis dikurangi dengan satu (sumbu Y) dan logaritma konsentrasi antagonis (sumbu X) diplotkan ke dalam kurva (Schild Plot) dan diperoleh persamaan Schild yang berupa persamaan garis lurus.

$$\text{Log} (dr - 1) = \log[B] - \log K_B \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan:

dr : rasio EC_{50} dengan pengaruh antagonis terhadap EC_{50} tanpa pengaruh antagonis

[B] : konsentrasi antagonis

K_B : konstanta disosiasi ekuilibrium

Persamaan tersebut merupakan suatu persamaan garis lurus dengan $Y = \log (dr - 1)$ dan $X = \log [B]$. Sifat kompetitif dari suatu antagonis dilihat dari intersep pada sumbu Y (pK_B). Suatu antagonis dikatakan kompetitif apabila kondisi-kondisi berikut terpenuhi (regresi harus linear dan *slope* yang dihasilkan sama). Pada pengambilan data seringkali didapatkan bahwa regresi tidak linear atau linear tapi tidak memiliki *slope*

yang sama. Dalam hal tersebut nilai yang diamati adalah pA_2 . Nilai pA_2 merupakan nilai yang sama dengan pK_B namun bukan nilai K_B yang sebenarnya (Kenakin, 1997). Nilai pA_2 suatu antagonis kompetitif adalah mendekati 1 (satu) (Janković *et al*, 1999).

D. Minyak Atsiri

Minyak atsiri adalah zat berbau yang terkandung dalam tanaman. Minyak ini disebut juga minyak menguap, minyak eteris, minyak esensial karena pada suhu kamar mudah menguap. Istilah esensial dipakai karena minyak atsiri mewakili bau dari tanaman asalnya. Dalam keadaan segar dan murni, minyak atsiri umumnya tidak berwarna. Namun, pada penyimpanan lama minyak atsiri dapat teroksidasi. Untuk mencegahnya, minyak atsiri harus disimpan dalam bejana gelas yang berwarna gelap, diisi penuh, ditutup rapat, serta disimpan di tempat yang kering dan sejuk (Gunawan dan Mulyani, 2004).

Indonesia memiliki keragaman hayati yang sangat tinggi, termasuk keragaman tanaman obat yang mengandung golongan senyawa tertentu yang mempunyai efek farmakologis. Terdapat 1.000 jenis tanaman yang dinyatakan dapat digunakan sebagai tanaman obat, dimana baru 350 spesies yang telah banyak digunakan di kalangan masyarakat dan industri sebagai bahan baku obat (POM RI, 2010).

Minyak atsiri dapat bersumber pada setiap bagian tanaman yaitu dari daun, bunga, buah, biji, batang atau kulit dan akar atau *rhizome*. Berbagai macam tanaman yang dibudidayakan atau tumbuh dengan sendirinya di berbagai daerah di Indonesia memiliki potensi yang besar untuk diolah menjadi

minyak atsiri. Khususnya di Indonesia telah dikenal sekitar 40 jenis tanaman penghasil minyak atsiri, namun baru sebagian dari jenis tersebut telah digunakan sebagai sumber minyak atsiri secara komersil (Riana, 2012).

Minyak atsiri bersifat mudah menguap karena titik uapnya rendah. Susunan senyawa komponennya kuat mempengaruhi saraf manusia (terutama di hidung) sehingga memberikan efek psikologis tertentu (baunya kuat). Minyak atsiri mempunyai rasa getir (*pungent taste*), berbau wangi sesuai dengan bau tanaman penghasilnya dan umumnya larut dalam pelarut organik tetapi tidak larut dalam air (Riana, 2012).

E. Jahe (*Zingiber officinale*)

1. Uraian Tanaman

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub-Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Zingiberales
Genus	: Zingiber
Family	: Zingiberaceae
Species	: <i>Zingiber officinale</i>

(Sumber: Rukmana, 2000)



Gambar 2. Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*)

(Sumber: Paimin, 2008)

Rimpang jahe (*Zingiber officinale*) seperti yang terlihat pada Gambar 2 mempunyai kegunaan yang cukup beragam, antara lain sebagai rempah, minyak atsiri, pemberi aroma, ataupun sebagai obat (Bartley dan Jacobs, 2000). Secara tradisional, kegunaannya antara lain untuk mengobati penyakit rematik, asma, stroke, sakit gigi, diabetes, sakit otot, tenggorokan, kram, hipertensi, mual, demam dan infeksi (Ali *et al*, 2008; Wang dan Wang 2005; Tapsell *et al*. 2006). Berdasarkan bentuk, warna, dan ukuran rimpang, ada 3 jenis jahe yang dikenal, yaitu jahe putih besar/jahe badak, jahe putih kecil atau emprit dan jahe sunti atau jahe merah. Secara umum, ketiga jenis jahe tersebut mengandung pati, minyak atsiri, serat, sejumlah kecil protein, vitamin, mineral, dan enzim proteolitik yang disebut zingibain (Denyer *et al*. 1994).

2. Kandungan dan Manfaat Jahe (*Zingiber officinale*)

Komponen utama dari jahe segar adalah senyawa homolog fenolik keton yang dikenal sebagai gingerol. Gingerol sangat tidak stabil dengan adanya panas dan pada suhu tinggi akan berubah menjadi shogaol. Shogaol lebih pedas dibandingkan gingerol, merupakan komponen utama jahe kering (Mishra, 2009).

Beberapa komponen kimia jahe, seperti gingerol, shogaol dan zingerone memberi efek farmakologi dan fisiologi seperti antioksidan, antiinflamasi, analgesik, antikarsinogenik, non-toksik dan non-mutagenik meskipun pada konsentrasi tinggi (Surh *et al.* 1998; Masuda *et al.* 1995; Manju dan Nalini 2005; Stoilova *et al.* 2007). Minyak dalam ekstrak mengandung seskuiterpen, terutama zingiberen, monoterpen dan terpen teroksidasi.

F. Analisis Kandungan Kimia Metode GC-MS

GC-MS merupakan suatu teknik analisis yang terdiri dari 2 instrumen, yaitu Kromatografi Gas (GC) dan Spektrometer Massa (MS).

Kromatografi gas merupakan teknik pemisahan fisik berbagai komponen atau campuran yang dipisahkan menggunakan fase gerak yang berupa gas pembawa inert dan fase diam padat (*Gas Solid Chromatography/ GSC*) atau cairan (*Gas Liquid Chromatography/ GLC*) pada suatu kolom kromatografi (Kupiec, 2004). GC mulai dikembangkan dengan teknik yang canggih sejak dirintis oleh Martin dan Synge pada tahun 1952 dan telah digunakan untuk memisahkan campuran sampel yang kompleks yang bersifat mudah menguap (Crawford Scientific, 2015). GC menggunakan gas pembawa (*carrier gas*) sebagai fase gerak untuk membawa sampel melewati kolom yang mengandung fase diam. Fase gerak yang dapat digunakan adalah gas Helium karena gas ini bersifat inert. Kolom pada GC dibedakan menjadi 2 tipe yaitu kolom kapiler dan kolom paket. Kolom kapiler memiliki panjang antara 10 hingga 120 m dengan diameter internal 0,1 hingga 0,5 mm. Sedangkan kolom paket memiliki panjang antara 1 hingga 5 m dengan diameter internal antara 2

hingga 4 mm (Crawford Scientific, 2015). Kolom dalam GC berada dalam oven yang digunakan untuk mengatur suhu. Proses pemisahan yang terjadi dalam GC diawali dengan memasukkan sampel dalam instrumen melalui GC inlet kemudian sampel akan diuapkan dan dibawa ke kolom kromatografi oleh gas pembawa. Campuran senyawa dalam sampel selanjutnya akan dipisahkan berdasarkan karakteristik molekul dan interaksinya dengan fase diam yang berada dalam kolom GC (Douglas, 2015). Senyawa yang tidak berinteraksi akan melewati kolom dengan lebih cepat (Douglas, 2015). Waktu yang diperlukan suatu senyawa hasil pemisahan untuk melewati kolom disebut dengan waktu retensi (*retention time/Rt*) sehingga faktor ini dapat menjadi pembeda untuk berbagai senyawa hasil pemisahan sampel (Douglas, 2015).

Spektrometer Massa (MS) adalah suatu teknik analisis yang digunakan untuk identifikasi suatu elemen yang belum diketahui dan untuk mengetahui struktur molekul (Van Bramer, 1998). Instrumen ini digunakan untuk analisis berbagai macam substansi kimia, *trace metals*, dan materi biologi [*Japan Electron Optics Laboratory (JEOL)*, 2006]. MS bekerja dengan membentuk suatu muatan partikel/ion yang berasal dari substansi kimia yang akan dianalisis yang selanjutnya dilakukan penetapan massa partikel yang telah bermuatan oleh medan magnet (JEOL, 2006). Secara umum komponen instrumen MS meliputi ruang ionisasi, *mass analyzer*, dan detektor (JEOL, 2006). Senyawa yang telah terpisah dari instrumen GC selanjutnya menuju ke ruang ionisasi dari instrumen MS dan dilakukan ionisasi sehingga molekul menjadi bentuk terion. Metode ionisasi dalam MS dibedakan menjadi *electron*

impact (EI) dan *chemical ionization* (CI) (Crawford Scientific, 2015). Komponen selanjutnya adalah *mass analyzer* (filter). Dalam komponen ini mengandung medan magnet yang berfungsi untuk memisahkan ion-ion berdasarkan momentum mereka. Komponen ini memisahkan ion muatan positif berdasarkan massa yang bergantung pada penggunaan analisis (Bull, 2008). Ion tersebut dideteksi oleh detektor dan menghasilkan output berupa sinyal yang dapat dibaca. Luaran yang dihasilkan dari analisis ini adalah berupa spektrum yang ditunjukkan berdasarkan nilai massa fragmen (m/z). Semakin tinggi spektrum menunjukkan banyaknya fragmen yang terdeteksi. Detektor ini menghasilkan informasi pada komputer berupa data penampilan visual. Selain itu komputer juga mengatur operasi dari instrumen MS (Bull, 2008).

Kromatografi Gas-Spektrometri Massa (GC-MS) adalah suatu teknik analisis yang menggabungkan kemampuan pemisahan kromatografi gas dengan detektor berupa spektrometer massa.

G. Uji *In Silico*

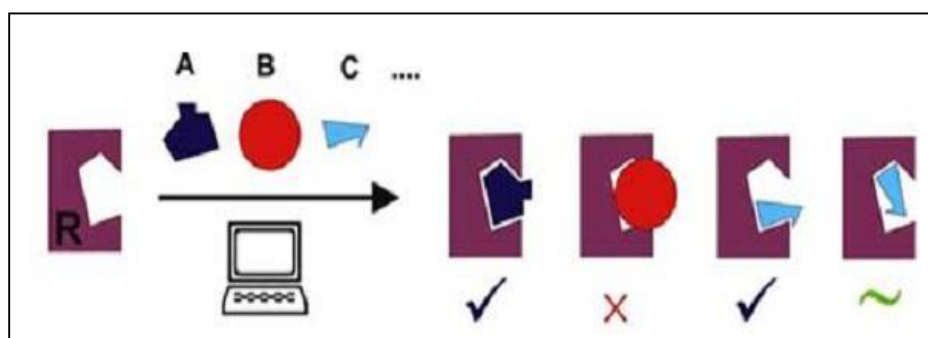
1. *Molecular Docking*

Proses penemuan, pengembangan, dan penelitian obat dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai metode seperti *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*. Penelitian dengan metode *in silico* merupakan salah satu metode secara komputasi yang menjadi subyek penelitian intensif selama dekade terakhir (Teodore *et al*, 2001). Penelitian secara *in silico* ini dapat dilakukan dengan penambatan molekul atau *molecular docking*. Penambatan molekuler adalah metode komputasi yang bertujuan untuk meniru peristiwa interaksi suatu

molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in vitro* (Motiejunas *and* Wade, 2006).

Tujuan utama penambatan molekuler pada umumnya adalah pemodelan struktural secara akurat dan prediksi aktivitas suatu senyawa secara tepat (Kitchen *et al.*, 2004). Penambatan molekuler juga digunakan untuk memperoleh nilai energi ikatan konformasi yang paling rendah dengan afinitas yang paling tinggi (Kroemer, 2007).

Pada dasarnya cara kerja dari beberapa aplikasi tersebut digambarkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Prinsip Dasar *Molecular Docking*
(Sumber: Kroemer, 2007)

- R : Reseptor
- A : Ligan yang cocok dengan reseptor
- B : Ligan yang tidak cocok dengan reseptor
- C : Ligan yang cocok dengan reseptor dalam konformasi yang lain
- ✓ : Ikatan ligan cocok dengan reseptor
- X : Ikatan ligan tidak cocok dengan reseptor
- ~ : Ikatan ligan tidak begitu sempurna dengan reseptor

Ada banyak aplikasi yang umum digunakan untuk melakukan uji *In Silico* dengan metode *molecular docking*, yaitu PLANTS (*Protein-Ligand ANT System*), MVD (*Molegro Virtual Docking*), dan *AutoDock* (Korb *et al.*, 2006).

Tahapan dalam melakukan penambatan molekuler secara garis besar terbagi menjadi dua tahapan, yaitu validasi metode *docking* dan simulasi *docking* dengan ligan target. Masing-masing tahap tersebut terdiri dari tahap preparasi ligan, preparasi reseptor, dan simulasi *docking*. Reseptor target *docking* bisa diunduh dari situs www.pdb.org, situs ini menyediakan berbagai macam reseptor berikut *native ligandnya*.

Penggunaan penambatan molekuler ini dalam aplikasinya digunakan untuk memperoleh nilai energi ikatan konformasi yang paling rendah dengan afinitas yang paling tinggi (Kroemer, 2007). Prinsip dari penambatan molekuler ini umumnya adalah untuk mengetahui ikatan suatu molekul (ligan) dengan suatu protein (reseptor) sehingga dapat digunakan untuk gambaran secara kasar untuk memprediksi aktivitas suatu molekul (ligan). Aplikasi yang sering digunakan untuk penambatan molekuler salah satunya adalah *AutoDockTools*.

2. AutoDockTools

AutoDockTools merupakan salah satu aplikasi untuk penambatan molekuler yang bersifat non-komersial. Aplikasi ini banyak digunakan (Rizvi *et al*, 2013) dan sangat bermanfaat dalam memprediksi ikatan antara ligan dan suatu target biomakromolekuler (Morris *et al*, 2012). Salah satu keberhasilan penggunaan *AutoDockTools* dalam penelitian dan pengembangan obat adalah

dalam penemuan obat raltegravir sebagai inhibitor HIV integrase (Norgan *et al*, 2011).

AutoDockTools merupakan salah satu aplikasi penambatan molekuler yang menggunakan model kinematik. Hal tersebut berjalan ketika proses *docking* dimana suatu ligan secara acak mulai proses pencarian untuk tempat ikatan dan mengeksplorasi untuk mendapatkan nilai translasi, rotasi, serta *internal degrees of freedom* sehingga akan menghasilkan konformasi terikat (Teodoro *et al*, 2001).

AutoDockTools menggunakan metode *stochastic Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) untuk mencari konformasi ligan secara komputasi dan sekaligus meminimalkan fungsi *scoring* sehingga mendekati stabilitas secara termodinamik antara ligan dan protein target (Morris *et al*, 2012). Untuk eksperimen *docking*, aplikasi ini dapat memasukkan koordinat ligan dan makromolekul serta memanfaatkan LGA untuk menghasilkan posisi ligan dan meminimalkan energi ikatan.

AutoDockTools menggunakan energi bebas medan gaya (*force field*) secara semi empiris untuk mengevaluasi setiap konformasi selama simulasi *docking* berlangsung (Morris *et al*, 2012). Pada awalnya ligan dan protein target dalam keadaan tidak terikat. Evaluasi terhadap medan gaya dilakukan dalam dua langkah. Langkah yang pertama dilakukan dengan memperkirakan energi intramolekuler terhadap transisi dari posisi tidak terikat menjadi konformasi terikat. Selanjutnya pada langkah yang kedua dilakukan

evaluasi terhadap energi intermolekuler dari ikatan antara ligan dan protein target terhadap konformasi terikatnya (Morris *et al*, 2012).

Hasil dari AutoDockTools ini adalah berupa skor energi interaksi untuk menentukan konformasi yang baik maupun yang buruk. Skor *docking* tersebut diestimasi sebagai harga ΔG atau *binding energy* yang memiliki satuan dalam kkal/mol. Konformasi yang baik diketahui dengan melihat hasil *docking* yang memiliki energi interaksi yang kecil pada ikatan antara ligan dan protein target (Morris *et al*, 2012).

H. Uji *In Vitro*

Dalam penemuan obat baru dimulai dengan serangkaian penelitian dan salah satunya adalah uji untuk menentukan efek farmakologi pada sel atau yang biasa disebut dengan uji *in vitro* (Groneberg *et al.*, 2002). Uji ini dapat dilakukan dengan menggunakan sel atau jaringan yang terisolasi dari hewan. Dalam penelitian, model uji *in vitro* menggunakan sel atau jaringan memiliki efikasi dan potensi yang tinggi terhadap target karena dapat menggambarkan sistem biologi yang dituju.

Percobaan dengan menggunakan organ terisolasi merupakan metode klasik dalam percobaan farmakologi yang dapat digunakan untuk menganalisa hubungan dosis-respon suatu senyawa obat. Walaupun beberapa metode tingkat molekuler telah tersedia untuk mempelajari respon seluler suatu obat pada beberapa dekade belakangan ini, metode organ terisolasi masih dianggap sebagai metode yang baik untuk menelusuri aktivitas farmakologi suatu obat (Lullmann *et al.*, 2000)

Dalam uji *in vitro*, organ yang biasa digunakan berasal dari otot, arteri, jaringan *uterine* atau *vas deferens*, ileum, kolon, ventrikel, dan diafragma yang berasal dari hewan seperti tikus, kelinci dan marmut (Panlab, 2013).

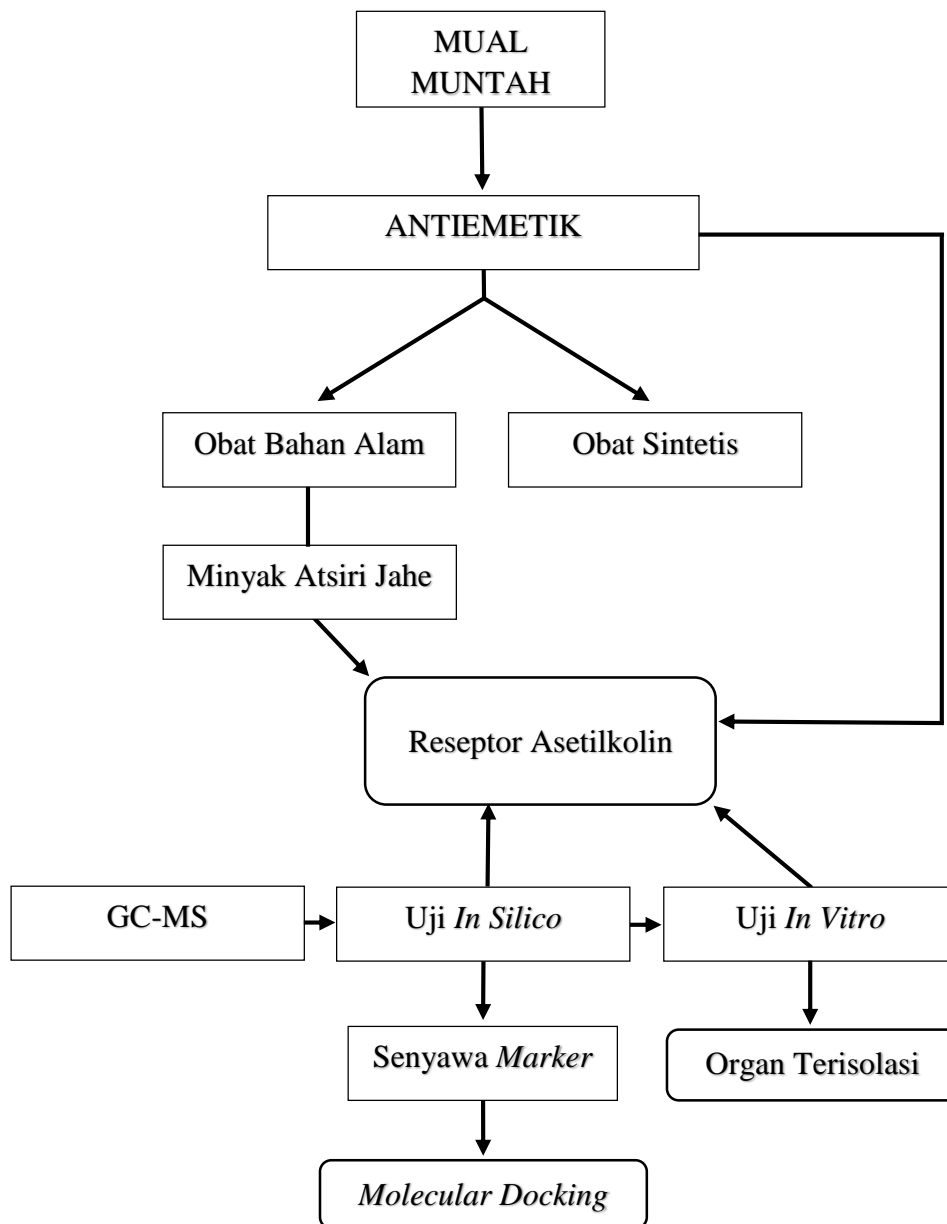
Perubahan yang terjadi pada tingkat jaringan atau organ karena pengaruh suatu senyawa kimia dapat dipelajari lebih mendalam dan akurat dengan cara mengisolasi suatu organ atau jaringan dari suatu sistem fisiologis. Organ atau bagian organ yang diisolasi akan mampu tetap bertahan hidup selama beberapa jam di luar tubuh jika organ dikondisikan tetap berada dalam lingkungan fisiologisnya, yaitu dengan cara pemberian cairan fisiologis dalam temperatur yang sesuai, asupan oksigen dan nutrien yang tepat dari luar. Rangsangan fisiologis dan farmakologis terhadap organ terisolasi selanjutnya dapat tercatat dengan menggunakan alat perekam yang tepat (Lullmann *et al.*, 2000). Pada uji ini nantinya akan dilakukan uji pelarut Dimetil Sulfoksida (DMSO), uji dari pengaruh senyawa uji terhadap kontraksi otot polos ileum marmut terisolasi, uji senyawa pembanding, uji reversibilitas dan diperoleh frekuensi kontraksi dan relaksasi dari ileum otot polos marmut terisolasi. Alat organ terisolasi (*Organbath*) yang akan digunakan tersaji pada Gambar 4.



Gambar 4. Alat Organ Terisolasi
Sumber: Ugo Basile

Kerangka Konsep

Muntah merupakan cara tubuh untuk mengeluarkan zat yang merugikan. Muntah dapat disebabkan karena makan atau menelan zat iritatif atau zat beracun atau makanan yang sudah rusak. Muntah bisa terjadi selama kehamilan, terutama pada minggu-minggu pertama dan pada pagi hari. Banyak obat-obatan, termasuk obat anti kanker dan pereda nyeri golongan opiat seperti morfin, dapat menyebabkan mual dan muntah. Saat ini obat-obatan tradisional banyak digunakan karena menurut beberapa penelitian tidak terlalu menyebabkan efek samping, karena masih bisa dicerna oleh tubuh. Sementara ini banyak orang beranggapan bahwa penggunaan tanaman obat atau obat tradisional relatif lebih aman dibandingkan dengan obat sintesis. Upaya pengembangan senyawa obat bahan alam dari minyak atsiri jahe dilakukan dengan menganalisis kandungan kimia yang terdapat dalam minyak atsiri jahe dengan metode Kromatografi Gas (GC) dan Spektrofotometer Massa (MS), selanjutnya dilakukan uji *in silico* senyawa *marker* dari minyak atsiri jahe serta beberapa senyawa pembanding yang memiliki aktivitas antagonis terhadap reseptor asetilkolin muskarinik 3 (ACh M₃). Kemudian dilakukan uji *in vitro* pengaruh minyak atsiri jahe pada otot polos ileum marmut terisolasi yang diinduksi agonis reseptor asetilkolin muskarinik 3.



Gambar 5. Kerangka Konsep

Hipotesis

Berdasarkan kerangka konsep di atas, dapat dirumuskan hipotesis bahwa:

1. Komponen utama senyawa kimia yang terdapat pada minyak atsiri jahe yaitu *peak* yang memiliki luas area paling besar dengan metode GC-MS
2. Senyawa komponen utama dalam minyak atsiri jahe memiliki skor *docking* yang paling rendah dengan beberapa ligan yang bertindak sebagai antagonis reseptor asetilkolin muskarinik 3
3. Minyak atsiri jahe diduga memiliki aktivitas antagonis terhadap kontraksi otot polos ileum marmut terisolasi yang diinduksi agonis reseptor asetilkolin