

BAHAN AKTIF DALAM KOMBINASI OBAT FLU DAN BATUK-PILEK, DAN PEMILIHAN OBAT FLU YANG RASIONAL

ACTIVE INGREDIENTS IN COMMON COLD FIXED-DOSE COMBINATION PRODUCTS AND ANALYSIS OF ITS RATIONALE

Retno Gitawati

Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbangkes, Kemenkes RI, Jl. Percetakan Negara No. 29 Jakarta, Indonesia

Korespondensi Penulis: retnogitawati@gmail.com

Submitted : 27-09-2013; Revised : 06-01-2014; Accepted : 30-01-2014

Abstrak

Flu, salesma atau batuk pilek adalah infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) akibat virus, merupakan self-limiting disease dan hanya memerlukan pengobatan simptomatik. Obat-obat yang digunakan adalah obat bebas, umumnya dalam bentuk kombinasi tetap, dengan komposisi zat aktif bervariasi. Tulisan ini bertujuan mengkaji bahan aktif dalam preparat flu kombinasi tetap dan pemilihan obat flu yang rasional. Kajian dilakukan secara cross-sectional dengan sumber data berasal dari 56 referensi berupa buku, panduan, jurnal/artikel on-line maupun publikasi tercetak, menggunakan kata kunci "common cold, cough, over-the-counter drugs, non-prescription, self-medication, analgetics, sympathomimetics, antihistamines, decongestant, antibiotics, immunomodulators, food supplement, flu, dan batuk-pilek". Diperoleh sejumlah 191 preparat kombinasi tetap berbentuk tablet dan sirup yang diindikasikan untuk mengurangi gejala flu (common-cold), dengan komposisi zat aktif utama antihistamin dan dekongestan. Komponen tambahan lainnya adalah analgesik, antitusif, ekspektoran, stimulan. Kekuatan (strength) dosis tiap komponen masih sesuai dengan dosis yang direkomendasi, namun tercatat masih ada preparat dengan dosis dekongestan (fenilpropanolamin) yang lebih tinggi dari yang direkomendasi. Tidak ada preparat tunggal yang mampu mengatasi semua gejala flu sekaligus, sehingga preparat flu kombinasi menjadi pilihan utama. Dalam menggunakan preparat flu kombinasi perlu memilih produk yang tepat dan rasional sesuai dengan gejala spesifik, karena kemungkinan tidak semua zat aktif dalam komposisi produk obat flu diperlukan oleh penderita.

Kata kunci: flu, batuk-pilek, komposisi obat flu, simptomatik.

Abstract

Flu or common-cold is an acute upper respiratory tract infection mainly caused by virus, and a self-limiting disease which requires only symptomatic treatments to alleviate the symptoms. Common-cold medication is usually an OTC drug and a fixed-dose combination of various active ingredients. The purpose of this paper is to review the active ingredients in cold medicines and how to select the medicines rationally. This review is conducted cross-sectional with data sources derived from 56 references in the form of books, guidelines, on-line journals/articles or printed publications, using the keywords: common cold, cough, over-the-counter (OTC) drugs, non-prescription, self-medication, analgesics, sympathomimetics, antihistamines, decongestants, antibiotics, immunomodulators, food supplements, flu, and batuk-pilek. It is obtained about 191 fixed-dose combination of tablet and syrup which is indicated for reducing the symptoms of common-cold. The main active ingredients of the fixed-dose combination are antihistamines and decongestants. An additional component is an analgesic, antitussive, expectorant and stimulant. The doses strength of each component is in accordance with the recommended dose, but noted there is still a dose preparation with decongestants (phenylpropanolamine) higher than recommended. No single cold preparations were able to overcome all the symptoms of flu at once, so the flu combination product becomes the primary of choice. When using a common-cold combination product, it is important to select a product most suited to the individual and specific symptoms, as possibly not all the active ingredients are necessary for the patient.

Keywords: flu, common-cold, composition of common-cold product, symptomatic

Pendahuluan

Flu biasa (*common-cold*), salesma atau batuk pilek adalah infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) yang sangat umum diderita oleh masyarakat. Data Riskesdas 2007 menunjukkan bahwa prevalensi ISPA di Indonesia adalah 25,5% (kisaran 17,5–41,4%); masyarakat umumnya mampu mengenali sendiri gejala flu, salesma atau batuk-pilek yang khas seperti pilek/hidung berair (*rhinorrhoea*), hidung tersumbat, tenggorokan sakit dan sakit kepala. Gejala flu seringkali disertai demam ringan pada awal gejala, nyeri otot dan badan lemah (*fatigue*). Flu, salesma atau batuk pilek sebagian besar (90%) disebabkan oleh virus saluran pernapasan, umumnya *rhinovirus*, dan penderita dapat sembuh sendiri (*self limiting disease*) bergantung pada daya tahan tubuhnya. Puncak gejala biasanya sekitar hari ke-3 atau ke-4, dengan *rhinorrhoea* yang awalnya berupa cairan bening, kemudian dapat berubah menjadi lebih kental; kemungkinan dapat didiagnosis keliru (*misdiagnosed*) sebagai infeksi sinus bakterial.¹ Rata-rata durasi gejala flu berlangsung antara 7 sampai 10 hari, sebelum penderita benar-benar sembuh. Namun umumnya penderita akan berusaha melakukan upaya mengobati sendiri (*swa-medikasi*) untuk mengatasi 'rasa tidak nyaman' akibat flu dan batuk-pilek antara lain dengan mengonsumsi obat-obat flu bebas yang ada di pasaran.²

Belum ada data pasti seberapa luas penggunaan obat flu bebas oleh masyarakat Indonesia, namun data SUSENAS-BPS 2011³ mengungkapkan bahwa ada 66,8% masyarakat Indonesia melakukan swamedikasi; diantaranya kemungkinan besar melakukan swamedikasi untuk gejala flu.

Meskipun flu adalah penyakit yang disebabkan oleh virus, antibiotika masih sering digunakan dan dipreskripsi secara tidak rasional untuk flu, sekalipun belum jelas adanya komplikasi bakterial (misalnya, pneumonia, sinusitis bakterial). Suatu kajian sistematis mengungkapkan antibiotika tidak efektif dalam mengurangi keparahan dan durasi gejala flu maupun mencegah komplikasi infeksi sekunder bakterial, malahan penggunaan yang berlebihan dapat meningkatkan resistensi bakteri terhadap antibiotika.^{4,5}

Dewasa ini di Indonesia sangat banyak produk obat flu kombinasi yang beredar di pasaran dengan berbagai merek dagang. Lebih kurang terdapat sekitar 250 jenis preparat untuk batuk, flu

dan batuk-pilek, diantaranya 78 merek termasuk dalam obat daftar G yang harus dibeli dengan resep dokter dan selebihnya adalah produk obat flu yang termasuk obat bebas atau obat OTC.⁶ Pengobatan flu umumnya hanya bersifat simptomatik dan tidak ada "penyembuhan cepat/instan" bagi flu. Obat flu dimaksudkan untuk mengurangi rasa tidak nyaman penderita sementara sistem imun tubuh secara alamiah bekerja mengatasi infeksi virus.²

Obat flu yang beredar sebagian besar adalah kombinasi dari beberapa bahan aktif yang masing-masing bertujuan untuk mengurangi berbagai gejala flu yang bervariasi. Penggunaan obat dikatakan rasional antara lain jika pilihan obat tepat sesuai indikasinya. Pemilihan obat flu yang rasional adalah jika dipilih obat flu dengan kandungan bahan aktif yang sesuai untuk gejala yang dialami.

Artikel ini bertujuan mengulas tentang bahan-bahan aktif yang biasa terdapat dalam kombinasi produk obat flu dan pilihan obat yang rasional untuk gejala flu.

Metode

Kajian dilakukan dengan sumber data yang dikumpulkan secara *cross-sectional*, meliputi 56 sumber data berupa artikel yang dipublikasi dalam jurnal luar negeri dan terbitan dalam negeri, baik yang tercetak atau yang diakses melalui internet, serta beberapa buku panduan sebagai sumber data obat. Penelusuran artikel menggunakan kata kunci "*common cold, cough, over-the-counter drugs, non-prescription, self-medication, analgetics, sympathomimetics, antihistamines, decongestant, antibiotics, immunomodulators, food supplement, flu, dan batuk-pilek*". Sediaan obat yang dikaji dalam hal ini adalah kombinasi-tetap obat untuk indikasi flu dan batuk-pilek saja, dan tidak termasuk sediaan obat yang diindikasikan untuk batuk alergi.

Hasil

Belum ada antivirus yang efektif untuk mengobati flu dan fokus pengobatan flu adalah mengatasi gejala.¹ Obat-obat yang paling sering digunakan adalah obat bebas (OTC, *over the counter*) analgesik-antipiretik, antihistamin, dekonjestan, antitusif, dan ekspektoran.^{1,2} Tercatat sejumlah 191 produk obat flu dalam bentuk kombinasi tetap, dengan komposisi zat aktif yang bervariasi⁶ sebagaimana terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Variasi Komposisi Zat Aktif Pada Beberapa Produk Obat Kombinasi-Tetap Flu, Salesma, Batuk-Pilek Bebas (OTC) yang Beredar di Pasaran⁶

Komposisi zat aktif dalam produk obat flu, salesma, batuk-pilek kombinasi	Jumlah produk		
	Tablet	Sirup	Total
Antihistamin, dekongestan	18	14	32
Antihistamin, dekongestan, analgesik, antitusif	17	12	29
Antihistamin, dekongestan, analgesik	21	8	29
Antihistamin, analgesik, ekspektoran	8	11	19
Antihistamin, dekongestan, antitusif, ekspektoran	4	13	17
Antihistamin, dekongestan, analgesik, antihistamin, antitusif, ekspektoran	9	6	15
Antihistamin, dekongestan, ekspektoran	0	10	10
Antihistamin, ekspektoran	0	9	9
Antihistamin, dekongestan, antitusif	0	7	7
Antihistamin, antitusif, ekspektoran	3	4	7
Antihistamin, analgesik, ekspektoran	2	2	4
Antihistamin, antitusif	1	3	4
Analgesik, dekongestan, antitusif	0	2	2
Analgesik, dekongestan	2	0	2
Dekongestan, antitusif	0	2	2
Antihistamin, analgesik	1	0	1
Dekongestan, ekspektoran	0	1	1
Dekongestan, antitusif, ekspektoran	0	1	1
Total	86	105	191

Tabel 2 menunjukkan kelas terapi (golongan) obat dan indikasinya untuk bermacam gejala yang menyertai flu, salesma dan batuk-pilek, serta variasi *strength* (kekuatan)/dosis obat.

Tabel 2. Bahan Aktif dan Variasi Dosis Obat Yang Terdapat Dalam Preparat Obat Untuk Indikasi Flu, Salesma Dan Batuk-Pilek⁶

Kelas terapi	Simtom/gejala	Bahan aktif obat	Variasi <i>Strength</i> (per dosis obat)	
			Sirup	Tablet
Analgesik, antipiretik	demam, sakit kepala, nyeri otot	Parasetamol	80–250 mg	250–650 mg
		Salisilamid	--	250 mg
		Propifenazon	--	150 mg
		Etenzamid	--	250 mg
Antihistamin	pilek/hidung berair (<i>rhinorrhoea</i>), bersin, mata berair	Aspirin*	80 mg	--
		CTM	0,3–2 mg	1–2 mg
		Tripolidin	1,25 mg	2,5 mg
		Difenhidramin	5–12,5 mg	10–15 mg
		Deksklorfeniramin	0,5–1 mg	1–2 mg
		Prometazin	5–6,25 mg	--
		Loratadin	--	5 mg
		Feniramin	2 mg	--
		Cetirizin	--	5 mg
		Doksilamin	2 mg	--

Lanjutan Tabel 2.

Kelas terapi	Simtom/gejala	Bahan aktif obat	Variasi <i>Strength</i> (per dosis obat)	
			Sirup	Tablet
Antitusif	batuk	Dekstrometorfan	2,5–15 mg	10–15 mg
		Noskapin	--	10 mg
		Tipepidin	3,5 mg	22 mg
Dekongestan	hidung tersumbat	Fenilpropanolamin	2–12,5 mg	10–25 mg
		Pseudoefedrin	7,5–30 mg	30–120 mg
		Fenilefrin	2,5–7,5 mg	7,5–15 mg
		Efedrin	2,5–10 mg	8–12,5 mg
Ekspektoran, Mukolitik	batuk berdahak	Gliseril guaiaikat	12,5–100 mg	50–150 mg
		Natrium sitrat	25–200 mg	--
		NH ₄ Cl	30–255 mg	--
		Guaiafenesin	25–50 mg	50–100 mg
		Bromheksin	4 mg	8 mg
Stimulan	lesu, lelah (<i>fatigue</i>)	Kafein	--	25–50 mg

* Aspirin tidak terdapat pada preparat kombinasi tetap obat flu⁶

Tabel 3 menunjukkan beberapa substansi dalam produk suplemen yang sering digunakan komplementer dengan obat flu, serta variasi kekuatan (*strength*) dosis.

Tabel 3. Substansi Dalam Produk Suplemen dan Variasi Kekuatan (*Strength*) Dosis Untuk Indikasi Meningkatkan Imunitas Pada Flu⁶

Substansi produk suplemen	Variasi <i>Strength</i> (per dosis obat)	
	Sirup	Tablet
<i>Echinaceae</i> spp.	100 – 250 mg	160 – 1000 mg
<i>Phyllanthus niruri</i> (meniran)	25 mg	50 -100 mg
<i>Nigella sativa</i> (jintan hitam)	50 – 200 mg	50 – 360 mg
<i>Sambucus nigra</i> (black elderberry)	250 mg	400 mg
Zinc pikolinat	5 mg	5 – 10 mg
Vitamin C	45 mg	60 – 500 mg

Pembahasan

Obat flu secara bebas dapat diperoleh baik di apotek maupun toko obat, bahkan di warung atau kios pinggir jalan. Dari sejumlah 250 sediaan obat batuk, flu, batuk-pilek yang beredar di Indonesia,⁶ sejumlah 191 sediaan kombinasi tetap (*fixed-dose combination*) diindikasikan untuk mengurangi berbagai gejala yang menyertai flu/batuk-pilek (*common-cold*). Berdasarkan komposisi zat aktifnya, obat flu kombinasi ini dinilai cukup rasional untuk mengatasi gejala flu karena semuanya bersifat simptomatik. Komposisi utama obat flu kombinasi tetap adalah antihistamin dan dekongestan, dengan komponen tambahan lainnya yang bervariasi antara lain analgesik-antipiretik, antitusif, ekspektoran dan stimulan. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) merekomendasikan terapi

simtomatik untuk ISPA non-spesifik dan tidak merekomendasikan penggunaan antibiotika.⁷ Namun dalam hal pemilihan obat flu kombinasi, harus dipertimbangkan dan disesuaikan berdasarkan gejala spesifik yang dialami penderita agar penggunaannya rasional.

Bahan aktif dalam sediaan obat flu adalah sebagai berikut:

Analgesik dan antipiretik. Parasetamol adalah analgesik-antipiretik yang terdapat dalam komposisi produk obat flu untuk mengatasi nyeri dan demam, dan umumnya dapat ditoleransi dengan baik.^{6,8} Selain itu ibuprofen dan aspirin juga digunakan sebagai analgesik untuk mengatasi gejala demam atau sakit kepala pada flu. Kongesti parah pada saluran hidung menyebabkan inflamasi dan nyeri yang dapat diringankan oleh analgesik, meskipun analgesik (parasetamol) tidak terbukti bermanfaat untuk mengurangi gejala flu lainnya (seperti sakit tenggorokan, *malaise*, bersin dan batuk).^{8,9} Sakit kepala, nyeri otot dapat dikurangi oleh parasetamol, aspirin atau ibuprofen. Aspirin dikontra-indikasikan untuk anak di bawah 16 tahun karena dilaporkan menyebabkan sindrom Reye yang menyerang otak (*encephalopathy*) dan hati, jika digunakan oleh anak usia kurang dari 16 tahun.¹⁰ Aspirin juga harus digunakan secara berhati-hati pada kehamilan, pasien dengan asma alergik, pasien dengan penyakit hati atau ginjal.¹¹⁻¹⁴ Ibuprofen dan aspirin dapat menyebabkan iritasi lambung, terutama pada pasien dengan ulkus.¹¹ Ibuprofen dan aspirin tidak terdapat dalam komposisi produk flu kombinasi tetap yang beredar di pasaran di Indonesia.⁶

Antihistamin. Sebagai salah satu komponen yang umum terdapat dalam obat-obat flu, antihistamin digunakan karena adanya efek antikolinergik, yang antara lain dapat mengurangi sekresi mukus.¹⁵ Obat ini digunakan untuk mengatasi gejala bersin, *rhinorrhoea*, dan mata berair. Antihistamin generasi pertama yang banyak digunakan antara lain adalah CTM, difenhidramin, feniramin.¹⁶ Hasil uji klinik acak terkontrol (RCT, *randomized clinical trial*) antihistamin generasi pertama menunjukkan hasil yang positif untuk mengatasi gejala flu, namun tidak terbukti mencegah, mengobati atau mempersingkat serangan flu.¹⁶ Selain itu, kesimpulan meta analisis Cochran menunjukkan monoterapi antihistamin tidak mengurangi gejala bersin dan *rhinorrhoea* pada flu yang signifikan secara klinis, serta tidak menunjukkan perbaikan subyektif pada anak maupun

subyek dewasa.¹⁶ Efek samping yang paling mengganggu dari antihistamin generasi pertama ini adalah sedasi, yang dapat membahayakan jika mengemudikan kendaraan atau mengoperasikan mesin.¹⁷ Efek samping sedasi ini semakin diperparah jika pasien mengonsumsi alkohol.¹⁸ Efek samping antihistamin lainnya adalah mata dan mulut kering, pusing dan penglihatan kabur.¹⁷ Meskipun kini telah ada antihistamin generasi kedua yang kurang menimbulkan sedasi, namun antihistamin ini tidak memiliki efek antikolinergik, sehingga tidak efektif untuk mengurangi gejala-gejala salesma atau flu yang disertai produksi mukus yang berlebihan.¹⁹

Antitusif. Lebih dari 83% penderita flu atau salesma seringkali disertai dengan batuk akut.²⁰ Gejala batuk inilah yang paling sering dikeluhkan oleh pasien rawat jalan saat berobat ke dokter atau puskesmas untuk gejala flu, kemungkinan karena gejala batuk adalah yang paling dirasakan sangat mengganggu kualitas hidup keseharian penderita flu.²¹ Gejala batuk akut pada flu atau salesma pada umumnya ringan dan berlangsung sementara/sesaat, namun jika disebabkan oleh kondisi serius, misalnya gejala batuk pada pneumonia, emboli paru, gagal jantung kongestif, dapat mengancam kehidupan.²² Gejala batuk yang menyertai flu jika semakin memburuk, atau tidak ada perbaikan yang pasti setelah minggu pertama, kemungkinan ada penyebab batuk lainnya, misalnya infeksi bakterial (pneumonia, sinusitis bakterial, pertusis). Penggunaan antibiotika mungkin dapat dipertimbangkan jika terjadi komplikasi bakterial, antara lain ditandai dengan perubahan mukus hidung menjadi purulen atau seperti nanah (kuning, kental) disertai tanda-tanda klinis lainnya yang mendukung (misalnya demam tinggi, sesak napas dsb.).²³ Namun, antibiotika tidak boleh digunakan untuk ISPA tanpa komplikasi seperti flu, salesma atau batuk pilek yang disebabkan oleh virus, karena risikonya yang lebih besar dibandingkan manfaatnya, terutama risiko resistensi kuman terhadap antibiotika yang digunakan.^{2,23}

Baku emas (*gold standard*) antitusif adalah kodein. Kodein bekerja secara sentral dengan menekan pusat batuk di bagian medulla batang otak. Jika digunakan dengan dosis antitusif, kodein tidak memperlihatkan efek adiktif.²⁴ Namun karena berpotensi untuk disalahgunakan, kodein di Indonesia digolongkan sebagai obat narkotika dan tidak dijual sebagai obat bebas (OTC).⁶ Dekstrometorfan, salah satu antitusif tersering sebagai komponen obat flu

dapat dibeli tanpa resep dokter.²⁴ Dekstrometorfan adalah D-isomer dari kodein dan mekanisme farmakologik sebagai antitusif serupa kodein, yakni bekerja menekan pusat batuk di medulla otak. Pada dosis tinggi dapat bersifat adiktif seperti halnya narkotika, akan tetapi dekstrometorfan tidak memiliki efek analgesik dan relatif aman jika digunakan pada dosis terapi yang direkomendasikan.²⁵ Meskipun demikian, hasil meta-analisis menunjukkan sebagai antitusif dekstrometorfan secara klinis manfaatnya kurang.²⁶⁻²⁸ Badan POM pada bulan Juni 2013 telah mengeluarkan Surat Edaran Penarikan sediaan tunggal Dextrometorphan disebabkan karena adanya kemungkinan disalahgunakan untuk mendapatkan efek euphoria layaknya obat narkotika.²⁹ Antitusif tidak boleh diberikan pada batuk yang produktif (berdahak) karena supresi batuk akan menghambat pengeluaran dahak. Dosis dekstrometorfan pada orang dewasa yang dianjurkan adalah maksimal <120 mg/hari, dan dalam preparat obat flu kombinasi umumnya berkisar antara 2,5–15 mg per dosis, 4–6 jam per hari.⁶

Dekongestan. Dekongestan adalah stimulan reseptor alpha-1 adrenergik. Mekanisme kerja dekongestan (*nasal decongestant*) melalui vasokonstriksi pembuluh darah hidung sehingga mengurangi sekresi dan pembengkakan membran mukosa saluran hidung.³⁰ Mekanisme ini membantu membuka sumbatan hidung. Namun, dekongestan juga dapat menyebabkan vasokonstriksi di tempat-tempat lainnya pada tubuh, sehingga dikontraindikasikan bagi penderita hipertensi yang tidak terkontrol, hipertiroid serta penderita penyakit jantung.³⁰

Pseudoefedrin dan efedrin adalah dekongestan yang umum digunakan dalam preparat obat flu. Sebagai salah satu komponen zat aktif dalam komposisi obat flu, dosis per tablet maksimum 30 mg untuk efedrin, dan pseudoefedrin 60 mg. Golongan obat ini rawan untuk disalahgunakan, karena itu tidak di pasarkan sebagai obat tunggal. Pseudoefedrin dan efedrin dapat menyebabkan insomnia, ansietas dan kehilangan nafsu makan.³¹

Dekongestan populer lainnya yang digunakan sebagai salah satu komponen obat flu adalah fenilpropanolamin. Di USA, pada tahun 2000 fenilpropanolamin dikeluarkan dari komposisi produk obat bebas karena risiko terjadinya stroke hemoragik pada penggunaan fenilpropanolamin dosis besar (75–150 mg per hari) yang digunakan sebagai obat pelangsing.³² Beberapa preparat flu di

Indonesia masih mengandung komponen ini sebagai dekongestan namun dengan kekuatan dosisnya (*strength*) yang telah diturunkan (12,5 mg/tablet) serta penggunaannya tidak boleh melebihi 75 mg per hari (dewasa) dan 37,5 mg per hari (anak 6–12 tahun).³³

Penggunaan dekongestan oral harus berhati-hati pada penderita dengan gangguan tiroid, penderita diabetes, atau penderita yang menggunakan antidepresan tertentu. Pada penderita dengan hipertiroid aktif, penggunaan dekongestan oral dapat meningkatkan palpitasi dan tekanan darah. Pada penderita diabetes, dekongestan dapat meningkatkan kadar glukosa darah dengan mencegah sekresi insulin melalui mekanisme penurunan *uptake* glukosa ke dalam jaringan perifer dan stimulasi pemecahan glikogen.^{34,35}

Ekspektoran dan mukolitik. Ekspektoran umumnya diberikan untuk mempermudah pengeluaran dahak pada batuk kering (non-produktif) agar menjadi lebih produktif. Ekspektoran bekerja dengan cara membasahi saluran napas sehingga mukus (dahak) menjadi lebih cair dan mudah dikeluarkan (dibatukkan). Mukolitik, mirip dengan ekspektoran, diberikan untuk mempermudah pengeluaran dahak, namun dengan mekanisme kerja yang berbeda. Mukolitik memecahkan ikatan protein mukus, sehingga mukus menjadi cair dan mudah dikeluarkan.

Stimulan – Kafein. Kafein adalah stimulan yang sering ditambahkan dengan tujuan untuk mengatasi *fatigue* pada penderita flu serta untuk mengantisipasi efek sedasi dari antihistamin di dalam komposisi obat flu. Efek samping kafein antara lain tidak dapat tidur, iritabilitas dan ansietas.³⁶

Variasi *strength* (kekuatan) dosis bahan aktif obat flu

Kekuatan (*strength*) dosis bahan aktif dalam komposisi obat flu yang beredar di Indonesia⁶ (Tabel 2) bervariasi. Sediaan sirup umumnya ditujukan untuk anak meskipun dapat pula digunakan pada orang dewasa; kekuatan dosis bahan aktif untuk sediaan sirup secara umum lebih rendah dibandingkan sediaan tablet dan masih rasional dalam batas dosis terapi yang direkomendasi.³⁷ Meskipun demikian, semua sediaan kombinasi tetap flu tidak direkomendasi untuk diberikan pada anak usia di bawah 2 tahun karena pertimbangan keamanan.³⁷ Diantara sediaan kombinasi tetap tablet flu yang beredar⁶ masih

terdapat bahan aktif fenilpropanolamin dengan kekuatan dosis > 12,5 mg per tablet. Kekuatan dosis ini melebihi dosis yang direkomendasi.³³

Pengobatan komplementer dan alternatif flu

Substansi yang digunakan sebagai komplementer pengobatan flu antara lain vitamin C, zinc (Zn), herbal *Echinacea* (*Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*), ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri*), ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*), ekstrak elder/black elderberry (*Sambucus nigra*).³⁸ Di pasaran obat-obat ini tersedia sebagai suplemen dengan tujuan untuk meningkatkan sistem imun dan daya tahan tubuh.⁶

Data penggunaan vitamin C untuk profilaktik flu sangat bervariasi.³⁹ Hasil kajian *Cochran* menunjukkan vitamin C 200 mg atau lebih setiap hari yang dikonsumsi setelah timbulnya gejala, tidak bermakna untuk mengurangi tingkat keparahan gejala dan durasi flu. Vitamin C tidak mengurangi insidens flu pada populasi umum, namun dari enam uji klinik yang melibatkan subkelompok pelari, pemain ski, dan prajurit yang mengikuti pelatihan di daerah sub-artik, menunjukkan pengurangan relatif risiko terkena flu (95% CI, 32 – 62%) sebesar 50%.⁴⁰

Zinc (Zn) memperlihatkan efek penghambatan terhadap pertumbuhan virus. Suatu uji klinik acak terkontrol mengungkapkan Zn dapat mempersingkat durasi gejala flu, namun tidak terbukti dalam uji klinik RCT lainnya.^{41,42} Secara spesifik, empat dari delapan uji klinik selanjutnya menunjukkan tidak ada manfaat Zn, dan empat studi lainnya kemungkinan terjadi bias disebabkan subyek mampu mengenali efek samping Zn.⁴² Oleh karena hasil studi yang tidak konsisten ini maka dibutuhkan studi klinik dengan subyek yang lebih besar untuk membuktikan manfaat Zn serta mempertimbangkan manfaat-risikonya sebelum direkomendasikan untuk pengobatan dan pencegahan gejala flu.^{41,42}

Echinacea merupakan komponen primadona dalam berbagai suplemen yang digunakan secara luas untuk mengobati dan mencegah flu,⁴³ dan menunjukkan sifat imunostimulan.⁴⁴ *Echinacea* meningkatkan jumlah leukosit dalam sirkulasi, mengaktifasi fagositosis oleh granulosit dan meningkatkan suhu tubuh.⁴⁵ Hasil studi klinik menunjukkan *Echinacea* efektif dalam mengurangi keparahan dan durasi flu jika digunakan sejak awal gejala sakit,^{46,47} namun sedikit, atau sama sekali tidak bermanfaat untuk pengobatan dan pencegahan flu.⁴⁸⁻⁵¹

Herbal lainnya yang populer digunakan sebagai suplemen bersama obat simptomatik dalam pengobatan flu adalah ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri*) yang memiliki aktivitas imunomodulator. Belum banyak dilakukan uji klinik penggunaan meniran untuk flu, namun salah satu hasil studi pada anak menunjukkan pemberian ekstrak meniran selama 6 hari secara bermakna tidak terbukti bermanfaat mengurangi tingkat keparahan flu anak.⁵² Seperti halnya meniran, ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dan *black elderberry* (*Sambucus nigra*) juga disebutkan mampu memodulasi sistem imun dan digunakan antara lain sebagai komplementer dengan preparat flu dalam bentuk produk suplemen makanan.^{6,53-55}

Pemilihan obat flu yang rasional

Banyak sekali preparat obat flu dan batuk-pilek kombinasi-tetap (*fixed-dose combination*) yang ada di pasaran dengan komposisi yang bervariasi sebagaimana telah didiskusikan di atas. Sebelum mengonsumsi obat-obat flu sebaiknya diketahui dahulu bagaimana kondisi gejala penderita, misalnya pada seorang penderita mungkin mengalami hidung tersumbat dan sakit kepala tanpa disertai batuk, sementara penderita lain mengalami pilek (*rhinorrhoea*), batuk dan sakit tenggorokan. Jenis kombinasi obat flu yang dipilih untuk gejala yang berbeda secara rasional seharusnya berbeda pula.

Oleh karena tidak ada preparat tunggal yang mampu mengatasi semua gejala flu sekaligus, maka preparat flu kombinasi menjadi pilihan utama.² Namun, tidak semua zat aktif yang ada dalam komposisi produk obat flu diperlukan bagi penderita. Dengan demikian pemilihan produk obat flu kombinasi yang rasional seyogyanya disesuaikan dengan gejala yang dialami penderita flu.⁵⁶ Contoh: untuk gejala hidung berair/pilek (*rhinorrhoea*) dan hidung tersumbat, pilihan adalah kombinasi antihistamin dan dekongestan; flu yang disertai gejala pilek, hidung tersumbat disertai nyeri dan sakit kepala maka pilihan adalah kombinasi antihistamin, dekongestan dan analgesik; flu dengan gejala pilek, batuk, hidung tersumbat disertai nyeri dan sakit kepala, maka pilihan adalah kombinasi antihistamin, dekongestan, analgesik dan antitusif; flu yang disertai gejala pilek, hidung tersumbat dan batuk produktif/berdahak maka pilihan obatnya adalah kombinasi antihistamin, dekongestan dan ekspektoran.

Kesimpulan

Flu, salesma atau batuk-pilek adalah kondisi sakit yang dapat sembuh sendiri (*self-limiting disease*), sebagian besar disebabkan oleh virus, dan hanya memerlukan pengobatan simptomatik untuk mengurangi gejala. Penggunaan antibiotika pada gejala flu yang disebabkan virus tidak rasional karena dapat memicu perkembangan resistensi.

Bahan aktif dalam obat flu sebagian besar adalah kombinasi antihistamin dengan dekongestan. Variasi bahan aktif lainnya yang ada dalam kombinasi-tetap (*fixed-dose combination*) obat flu adalah analgesik, antitusif, ekspektoran dan stimulan. Variasi dosis komponen bahan aktif dalam kombinasi tetap obat flu masih dalam batas dosis yang direkomendasi, kecuali fenilpropanolamin (dekongestan), tercatat masih ada preparat dengan kekuatan dosis lebih besar dari dosis yang direkomendasi.

Beberapa suplemen yang digunakan sebagai komplementer pengobatan flu antara lain vitamin C, zinc, *echinaceae*, meniran, masih belum banyak memiliki bukti (*evidence based*) manfaat.

Tidak ada preparat tunggal yang mampu mengatasi semua gejala flu sekaligus, sehingga preparat flu kombinasi menjadi pilihan utama.

Saran

Pemilihan produk obat flu yang rasional adalah harus disesuaikan dengan gejala flu spesifik yang dialami, untuk menghindari efek samping yang tidak dikehendaki.

Penggunaan obat flu kombinasi tetap yang mengandung dekongestan tidak dianjurkan (dikontraindikasikan) bagi penderita hipertensi yang tidak terkontrol, dan hipertiroid aktif, karena efek samping dekongestan dapat memperburuk kondisi penyakit penyerta. Pada penderita diabetes mellitus dan usia lanjut juga perlu berhati-hati bila akan diberikan preparat flu yang mengandung dekongestan.

Penggunaan obat flu kombinasi tetap tidak dianjurkan untuk anak usia di bawah 2 tahun karena pertimbangan keamanan.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Dr. Muhammad Karyana, MSc. atas bantuannya dalam mendapatkan bahan-bahan rujukan.

Daftar Pustaka

1. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361:51-9.
2. Simasek M, Blandino DA. Treatment of the common cold. *Am Fam Physician*. 2007 Feb 15;75(4):515-20.
3. SUSENAS Indonesia 2011. Indikator Kesehatan 1995 – 2011. Badan Pusat Statistik; 2011.
4. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child*. 1998;79:225-30.
5. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):1-48
6. MIMS Indonesia. 108th Edition. 2007: 105-128.
7. CDC. Adult treatment guidelines: upper respiratory tract infections - nonspecific upper respiratory tract infection. diakses 18 Agustus 2013. <http://www.cdc.gov/getsmart/campaignmaterials/info-sheets/adult-nurti.pdf>.
8. Li S, Yue J, Dong BR, Yang M, Lin X, Wu T. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):1-25.
9. Farrer F. Making sense of active ingredients in combination cold and flu medicines. *Professional Nursing Today*. 2010;14(2):8-12.
10. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs*. 2007;9(3):195-204.
11. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID Prescribing Precautions. *Am Fam Physician*. 2009;80(12):1371-1378.
12. Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf*. 2001;24(11):829-41.
13. Miser, WF. Appropriate Aspirin use for primary prevention of cardiovascular disease. [Editorial]. *Am Fam Physician*. 2011;83(12):1384-86.
14. Caspi D, Lubart E, Graff E, Habot B, Yaron M, Segal R. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(1):103-8.
15. Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol*. 2005 Jan 4;506(3):257-64.
16. De Sutter AIM, Lemiengre M, Campbell H. Antihistamines for the common-cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4): 1-116
17. Sinclair A, Jessen LM. Sedation and impairment: antihistamines. *U.S. Pharmacist*. 2002 Mar:93-102.
18. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol performance: a randomized,

- placebocontrolled trial in the Iowa Driving Simulator. *Ann Intern Med.* 2000;132(5):354-63.
19. Gaffey MJ, Kaiser DL, Hayden FG. Ineffectiveness of oral terfenadine in natural colds: evidence against histamine as a mediator of common cold symptoms. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 1988; 7:223-28.
20. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, Stivers DH, Doern GV, Vernaglia PA, et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:305-11
21. French CT, Fletcher KE, Irwin RS. A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. *Chest.* 2005;127:1991-8.
22. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet L-P, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough. [Executive Summary]. *Chest.* 2006 January 2006;129:1S - 23S.
23. Arroll B, Kenealy T. Are antibiotics effective for acute purulent rhinitis? Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *BMJ.* 2006;333:279-81.
24. Tietze KJ. Cough. In: Berardi RR, Kroon LA, McDermott JH, et al, eds. *Handbook of nonprescription drugs: An Interactive Approach to self-care.* 15th ed. Washington DC: American Pharmacists Association; 2006. p. 229-42.
25. Bem JL, Peck R. Dextromethorphan. An overview of safety issues. *Drug Saf.* 1992;7(3): 190-99.
26. Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest.* 2001;120:1121-8.
27. Schroeder, K et al. Systemic review of randomized controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *Br Med J.* February 9 2002; 324:1-6
28. Pratter MR . Cough and the common cold: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* Jan 2006; 129(1 Suppl):72S74S.
29. Badan POM RI. Surat Keputusan No. HK.04.1.35.06.13.3534 Tahun 2013 tentang Pembatalan Izin Edar Obat yang mengandung Dekstrometorfan Sediaan Tunggal. 27 Juni 2013.
30. Biaggioni I, Robertson D. Adrenoceptor agonists & sympathomimetic drugs (Chapter 9). In: Katzung B, Masters SB, Trevor AJ (Editors). *Basic and clinical pharmacology.* 12e. McGraw-Hill (Access Medicine); 2012.
31. Adverse events associated with ephedrine-containing products - Texas, December 1993-September 1995. *JAMA.* 1996;276(21):1711-12.
32. FDA. Public Health Advisory: Safety of phenylpropanolamine. [diakses 18 Januari 2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/>
33. Keterangan Pers BPOM RI No. KH. 00.01.1.3.1751 tanggal 29 April 2009.
34. Acosta WR. *LWW's Foundations in pharmacology for pharmacy technicians.* 1st edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010: 139-40.
35. Setter SM, White JR, Campbell RK. Diabetes. In: Richard A, Helms, Quan DJ, Eric T, Herfindal, Dick R. Gourley (Eds). *Textbook of therapeutics: Drug And Disease Management.* 8th edition. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. p.1042-48.
36. Shapiro RE. Caffeine and headaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2008 Aug;12(4):311-5.
37. Woo T. Pharmacology of cough and cold medicines. *J Pediatr Health Care.* 2008;22:73-79.
38. Mathes A, Bellanger R. Herbs and other dietary supplements: current regulations and recommendations for use to maintain health in the management of the common cold or other related infectious respiratory illnesses. *Journal of Pharmacy Practice.* 2010; 23:117-27.
39. Van Straten M, Josling P. Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther.* 2002 May-Jun;19(3):151-9
40. Douglas RM, Hemila H, D'Souza R, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD000980. [PubMed].
41. Science M, Jennie Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2012, 184(10):E551-61.
42. Marshall I. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 1999;(2):CD001364. [PubMed].
43. Chichon PG. Herbs and the common cold. *Adv Nurse Pract.* 2000;8:31-2.
44. Pepping J. Echinacea. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56:121-2.
45. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine.* 2003 Jan;10(1):66-86.
46. Hoheisel O, Sandberg M, Bertram S, Bulitta M, Schäfer M. Echinagard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Res.* 1997;9:261-8.

47. Schulten B, Bulitta M, Ballering-Bruhl B, Koster U, Schafer M. Efficacy of Echinacea purpurea in patients with a common cold: a placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2001;51:563-8.
48. Melchart D, Walther E, Linde K, Brandmaier R, Lersch C. Echinacea root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Arch Fam Med*. 1998;7:541-5.
49. Turner RB, Bauer R, Woelkart K, Hulsey TC, Gangemi JD. An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med*. 2005;353:341-8.
50. Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med*. 2004;164:1237-41.
51. Linde K, Barrett B, Wölkart K, Bauer R, Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD000530. [PubMed].
52. Kusumaningrum, ADR, Sumadiono, Soenarto Y. Effect of Phyllanthus niruri on the severity of the common cold in children. *Paediatr Indones*. 2012;52:346-51.
53. Randhawa MA, Al-Ghamdi MS. A review of the pharmacotherapeutic effects of Nigella sativa. *Pakistan Journal of Medical Research*. 2002;41: 77-83.
54. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, et al. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(5):337-52.
55. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Int Med Res*. 2004;32:132-40.
56. Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):72S-4S.