

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Patofisiologi nyeri**

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Nyeri adalah suatu pengalaman sensorik yang multidimensional. Fenomena ini dapat berbeda dalam intensitas (ringan, sedang, berat), kualitas (tumpul, seperti terbakar, tajam), durasi (transien, intermiten, persisten), dan penyebaran (superfisial atau dalam, terlokalisir atau difus). Meskipun nyeri adalah suatu sensasi, nyeri memiliki komponen kognitif dan emosional, yang digambarkan dalam suatu bentuk penderitaan (Tamsuri, 2007).

Rangsangan nyeri diterima oleh *nociceptor* pada kulit bisa intensitas tinggi maupun rendah seperti perenggangan dan suhu serta oleh lesi jaringan. Sel yang mengalami nekrotik akan merilis  $K^+$  dan protein intraseluler. Peningkatan kadar  $K^+$  ekstraseluler akan menyebabkan depolarisasi *nociceptor*, sedangkan protein pada beberapa keadaan akan menginfiltrasi mikroorganisme sehingga menyebabkan peradangan/inflamasi. Akibatnya, mediator nyeri dilepaskan seperti leukotrien, prostaglandin E<sub>2</sub>, dan histamin yang akan merangsang nosiseptor sehingga rangsangan berbahaya dan tidak berbahaya dapat menyebabkan nyeri (hiperalgesia atau allodynia). Selain itu lesi juga mengaktifkan faktor pembekuan darah sehingga bradikinin dan serotonin akan terstimulasi dan merangsang nosiseptor. Jika terjadi oklusi pembuluh darah maka akan terjadi iskemia yang akan menyebabkan akumulasi  $K^+$  ekstraseluler dan  $H^+$  yang selanjutnya mengaktifkan nosiseptor. Histamin, bradikinin dan prostaglandin E<sub>2</sub> memiliki efek vasodilator dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Hal ini menyebabkan edema lokal, tekanan jaringan meningkat dan juga terjadi perangsangan nosiseptor. Bila nosiseptor terangsang maka mereka melepaskan substansi peptida P (SP) dan kalsitonin gen terkait peptida (CGRP), yang akan merangsang proses inflamasi dan juga menghasilkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.

Vasokonstriksi (oleh serotonin), diikuti oleh vasodilatasi, mungkin juga bertanggung jawab untuk serangan migrain. Perangsangan nosiseptor inilah yang menyebabkan nyeri (Sukandar, 2014).

Adapun patofisiologi nyeri menurut Sukandar (2014) dalam buku ISO Farmakoterapi ISFI terbagi menjadi dua, yaitu :

#### 1) Nyeri neuropatik

Nyeri neuropati (kronis) terjadi akibat pemrosesan input sensorik yang abnormal oleh sistem saraf pusat atau perifer. Terdapat sejumlah besar sindrom nyeri neuropatik yang sering kali sulit diatasi misalnya nyeri punggung bawah, neuropati diabetik, post herpik neuralgia, nyeri akibat kanker, luka pada *spinal cord*/sumsum tulang belakang.

Kerusakan saraf atau rangsangan terus menerus menyebabkan sirkuit/lintasan nyeri untuk menimbulkan rangsangan saraf secara spontan, rangsangan nyeri saraf autonom dan meningkatkan pelepasan bahan-bahan dari saraf *dorsal horn* yang progresif.

#### 2) Nyeri nosiseptor

Nyeri nosiseptor (akut) meliputi nyeri somatik (sumber nyeri berasal dari kulit, tulang, sendi, otot atau jaringan penghubung) atau visceral (berasal dari organ dalam seperti usus atau pankreas). Perangsangan pada ujung saraf bebas yang dikenal dengan istilah nosiseptor merupakan tahap pertama yang mengawali timbulnya rasa nyeri. Reseptor ini dapat ditemukan baik di struktur visceral ataupun somatik serta teraktivasi oleh rangsangan mekanis, termal dan kimiawi. Pelepasan bradikinin,  $K^+$ , prostaglandin, histamin, leukotrien, serotonin, dan “*substance P*” dapat menimbulkan kepekaan dan atau aktivasi nosiseptor. Aktivasi reseptor menimbulkan potensial aksi yang dihantarkan sepanjang serabut saraf aferen ke *spinal cord* / sumsum tulang belakang.

Potensial aksi berlanjut dari tempat rangsangan ke *dorsal horn* (ujung seperti tanduk) dari *spinal cord* dan kemudian secara asenden ke arah pusat yang lebih tinggi. Talamus beraksi sebagai stasiun pemancar dan meneruskan rangsangan ke struktur pusat yang akan memproses rasa nyeri lebih lanjut.

Tubuh mengatur rasa nyeri melalui beberapa proses. Sistem opiate endogen terdiri dari neurotransmitter (misalnya enkepalin, dinorpin, dan  $\beta$ -endorfin) dan reseptor (contoh  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) yang ditemukan diseluruh sistem saraf pusat. Opioid endogen terikat pada reseptor opioid dan menghambat penghantaran rangsangan nyeri. SSP juga mengandung suatu sistem desending untuk mengontrol penghantaran rasa nyeri. Sistem ini berawal di otak dan dapat menghambat penghantaran nyeri sinaptik pada *dorsal horn*. Neurotransmitter penting meliputi opioid endogen, serotonin, norepineprin,  $\gamma$ -amino butirrat/GABA, dan neurotensin.

## 2.2 Analgetik

Analgetik adalah zat-zat yang dapat mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Penyebab terjadinya nyeri adalah didalam lokasi jaringan yang mengalami luka atau peradangan beberapa bahan algesiogenik kimia diproduksi dan dilepaskan, didalamnya terkandung dalam prostaglandin dan bradikinin. Bradikinin sendiri adalah perangsang reseptor rasa nyeri, sedangkan prostaglandin ada dua yang pertama hiperalgesia yang dapat menimbulkan nyeri dan PG (E1, E2, F2A) yang dapat menimbulkan efek algesiogenik (FKUI, 2016). Secara garis besar analgetik dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu :

1. Analgetik opioid/analgetik narkotika.
2. Analgetik golongan anti-inflamasi non steroid (AINS).
3. Analgetik adjuvan.

### 2.2 1 Analgetik Opioid / Analgetik Narkotika

Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang memiliki sifat seperti opium, yang termasuk golongan opioid adalah alkaloid opium, derivat semisintetik alkaloid opium, senyawa sistetik dengan sifat farmakologik menyerupai morfin (Katzung, 2015).

Alkaloid opioid menimbulkan analgesia melalui kerjanya di daerah otak yang mengandung peptida yang memiliki sifat farmakologik menyerupai opioid yang disebut peptida opioid endogen. Telah diidentifikasi 3 jenis peptida opioid yaitu enkefalin, endorfin, dan dinorfin. Peptida opioid yang didistribusi paling luas

dan memiliki aktivitas analgetik adalah pentapeptida metionin-enkefalin (met-enkefalin) dan leusin-enkefalin (leu-enkefalin). Salah satu atau kedua pentapeptida tersebut terdapat didalam ketiga protein prekursor utama yaitu prepro-opiomelanokortin, preproenkefalin (proenkefalin A), dan preprodinorfin (proenkefalin B). Prekursor opioid endogen terdapat pada daerah di otak yang berperan dalam modulasi nyeri, dan juga ditemukan di medula adrenal dan pleksus saraf di usus. Molekul prekursor opioid endogen dapat dilepaskan selama stres seperti adanya nyeri atau antisipasi nyeri (FKUI, 2016).

Ada tiga jenis utama reseptor opioid yaitu mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), dan kappa ( $\kappa$ ) yang terdapat pada kornu dorsalis medula spinalis. Ketiga jenis reseptor termasuk pada jenis reseptor yang berpasangan dengan protein G. Reseptor mu memperantarai efek analgetik mirip morfin, euforia, depresi napas, miosis, berkurangnya motilitas saluran cerna. Reseptor  $\kappa$  diduga memperantarai analgesia seperti yang ditimbulkan pentazosin, sedasi serta miosis dan depresi napas yang tidak sekuat agonis *mu*. Selain itu di susunan saraf pusat juga didapatkan reseptor delta yang selektif terhadap enkefalin dan reseptor  $\epsilon$  (epsilon) yang sangat selektif terhadap beta-endorfin tetapi tidak mempunyai afinitas terhadap enkefalin (Neal, 2012).

Berdasarkan kerjanya pada reseptor, obat golongan opioid dibagi menjadi : Agonis penuh (kuat), agonis parsial (agonis lemah sampai sedang), campuran agonis dan antagonis, dan antagonis. Opioid golongan agonis kuat hanya mempunyai efek agonis, sedangkan agonis parsial dapat menimbulkan efek agonis atau sebagai antagonis dengan menggeser agonis kuat dari ikatannya pada reseptor opioid dan mengurangi efeknya. Campuran agonis dan antagonis adalah opioid yang memiliki efek agonis pada satu subtype reseptor dan sebagai antagonis pada subtype reseptor yang lain. Berdasarkan rumus bangunnya obat golongan opioid dibagi menjadi derivat fenantren, fenilheptilamin, fenilpiperidin, morfinan, dan benzomorfan (FKUI, 2012). Klasifikasi obat golongan opioid berdasarkan struktur dasarnya yaitu :

1. Golongan fenantren : morfin, hidromorfon, oksimorfon (agonis kuat), kodein, oksikodon-hifrokodon (agonis lemah – sedang), nalbufin, buprenorfin (campuran agonis – antagonis), nalorfin, nalokson, naltrekson (antagonis).
2. Golongan fenilheptilamin : metadon (agonis kuat), profoksifen (agonis lemah - sedang).
3. Fenilpiperidin : meperidine, fentanyl (agonis kuat), difenoksilat (agonis lemah – sedang).
4. Morfinan : levorfanol (agonis kuat), butorfanol (campuran agonis – antagonis).
5. Benzomorfan : levorfanol (agonis kuat), pentazosin (campuran agonis – antagonis).

Efek morfin pada susunan saraf pusat dan usus terutama ditimbulkan karena morfin bekerja sebagai agonis pada reseptor  $\mu$ . Selain itu morfin juga mempunyai afinitas yang lebih lemah terhadap reseptor  $\delta$  dan  $\kappa$ . Efek morfin terhadap SSP berupa analgesia dan narkosis. Morfin dosis kecil (5-10 mg) menimbulkan euforia pada pasien yang sedang menderita sakit, sedih dan gelisah (Katzung, 2015).

Morfin menyebabkan suhu badan turun akibat aktivitas otot yang menurun, vasodilatasi perifer dan penghambatan mekanisme neural di SSP. Kecepatan metabolisme dikurangi oleh morfin. Hiperglikemi timbul tidak tetap akibat pelepasan adrenelin yang menyebabkan glikogenolisis. Setelah pemberian morfin volume urine berkurang disebabkan merendahnya laju filtrasi glomerulus, alir darah ginjal, dan pelepasan ADH. Opioid dapat memodulasi sistem imun dengan mempengaruhi proliferasi limfosit, pembentukan antibodi, dan kemotaksis (FKUI, 2016).

Beberapa efek samping morfin yang mungkin terjadi yaitu (FKUI, 2016):

1. Reaksi idiosinkrasi yang menyebabkan mual, muntah, tremor, konvulsi, dan insomnia.
2. Reaksi alergi dengan gejala seperti urtikaria, eksantem, dermatitis kontak, pruritus dan bersin.
3. Terjadinya toleransi dan ketergantungan fisik setelah penggunaan berulang merupakan gambaran spesifik obat-obat opioid. Pada dasarnya adiksi morfin menyangkut fenomena berikut : (1) habituasi, yaitu perubahan psikis emosional,

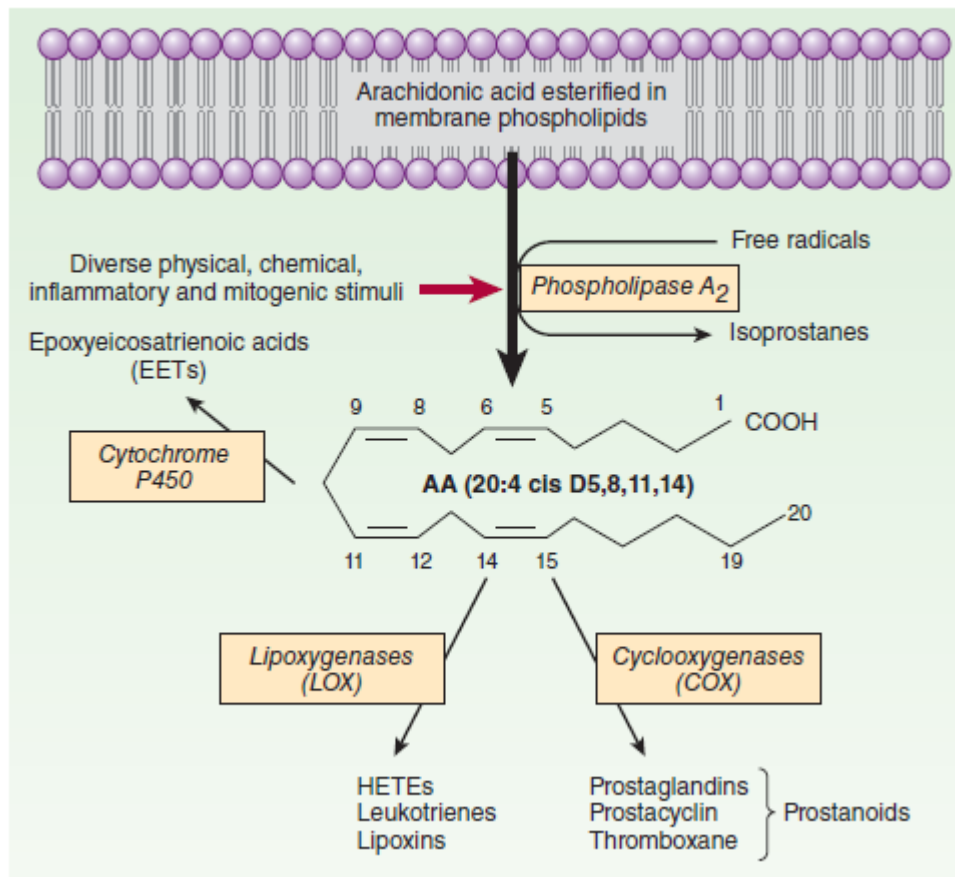
(2) ketergantungan fisik, yaitu kebutuhan akan morfin karena faal dan biokimia tubuh tidak bekerja lagi tanpa morfin, dan (3) adanya toleransi, toleransi ini timbul terhadap efek depresi, toleransi timbul setelah 2-3 minggu dan kemungkinan timbulnya toleransi lebih besar bila digunakan dosis besar secara teratur.

### **2.2.2 Analgetik Anti-inflamasi Non-Steroid (AINS)**

Obat anti-inflamasi non steroid (AINS) merupakan salah satu kelompok obat yang banyak diresepkan dan kelompok obat yang heterogen secara kimia. Walaupun demikian obat-obat ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam efek terapi dan efek samping. Prototipe obat golongan ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini disebut juga sebagai obat mirip aspirin (Mutschler, 2000).

Klasifikasi golongan anti-inflamasi non steroid (AINS) ialah berdasarkan selektivitasnya terhadap siklooksigenase (COX) yaitu penghambatan terhadap biosintesis prostaglandin (PG) (FKUI, 2016). Berdasarkan sifat penghambatannya anti-inflamasi non steroid (AINS) dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu :

1. anti-inflamasi non steroid (AINS) COX-Nonselektif, meliputi : aspirin, indometasin, piroksikam, ibuprofen, naproksen, asam mefenamat.
2. anti-inflamasi non steroid (AINS) COX-2 preferensial, meliputi : nimesulid, meloksikam, nabumeton, diklofenak, etodolak.
3. anti-inflamasi non steroid (AINS) COX-2 selektif, meliputi :
  - a. Generasi 1 : selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, eterikoksib.
  - b. Generasi 2 : lumirakoksib.



**Gambar 2.1** Biosintesis Prostaglandin (Sumber : Katzung, 2015)

Mekanisme kerja anti-inflamasi non steroid (AINS) adalah menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub> terganggu. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform yang disebut COX-1 dan COX-2. Kedua isoform tersebut dikode oleh gen yang berbeda dan ekspresinya bersifat unik. Secara garis besar COX-1 esensial dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Di mukosa lambung aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. COX-2 juga mempunyai fungsi fisiologis yaitu di ginjal, jaringan vaskular dan pada proses perbaikan jaringan (Katzung, 2015).

Tromboksan A<sub>2</sub> yang disintesa trombosit oleh COX-1 menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang disintesis oleh COX-2 di endotel makrovaskular melawan efek

tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti-proliferatif (FKUI, 2016).

Aspirin 166 kali lebih kuat menghambat COX-1 daripada COX-2, sedangkan parasetamol hambatan biosintesa PG hanya terjadi bila lingkungannya rendah kadar peroksida yaitu di hipotalamus. Lokasi inflamasi biasanya mengandung banyak peroksida yang dihasilkan oleh leukosit. Ini menjelaskan kenapa parasetamol efek anti-inflamasinya praktis tidak ada. Parasetamol diduga menghambat COX-3 suatu varian dari COX-1. COX-3 hanya terdapat di otak (Mutschler, 2000).

Selain menimbulkan efek efek terapi yang sama anti-inflamasi non steroid (AINS) juga memiliki efek samping serupa, karena didasari oleh hambatan pada sistem biosintesis PG. Secara umum anti-inflamasi non steroid (AINS) berpotensi menyebabkan efek samping pada 3 sistem organ yaitu saluran cerna, ginjal, dan hati. Efek samping tersebut meningkat pada pasien usia lanjut yang sering membutuhkan anti-inflamasi non steroid (AINS) dan umumnya membutuhkan beragam obat-obatan karena menderita berbagai penyakit (Goodman & Gilman, 2011).

Efek samping yang lain adalah gangguan fungsi trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dengan akibat perpanjangan waktu pendarahan. Efek ini dimanfaatkan untuk terapi profilaksis tromboemboli. Penghambatan biosintesis PG di ginjal terutama PGE<sub>2</sub>, mendasari gangguan homeostatis ginjal yang ditimbulkan oleh anti-inflamasi non steroid (AINS) sehingga dapat terjadi gagal ginjal akut (FKUI, 2016).

### **2.2.3 Analgetik Adjuvan**

Analgesik adjuvan adalah obat-obatan yang secara primer bukan penghilang rasa sakit tetapi dapat memberikan efek analgesik. Terdapat bermacam-macam analgesik adjuvan antara lain : anestesi lokal, anti-aritmia, steroid, anti-konvulsan, anti depresan, pelemas otot dan sebagainya. Mekanisme kerja analgesik adjuvan antara lain dengan bekerja pada kanal natrium, menghambat reuptake serotonin dan nor-epinefrin,



menghambat reseptor NMDA (contoh ketamine), kortikosteroid dan lain-lainnya (Kepmenkes, 2019).

## **2.3 Apotek**

Berdasarkan Permenkes No. 73 tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di apotek yang dimaksud dengan apotek adalah sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukannya praktek kefarmasian oleh Apoteker. Apotek menyelenggarakan fungsinya dalam pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai. Disamping itu apotek juga berperan dalam pelayanan farmasi klinik, termasuk komunitas.

### **2.3.1 Pengelolaan Sediaan Farmasi, Alat kesehatan, dan Bahan Medis Habis Pakai (BMHP)**

Pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai meliputi : Perencanaan, Pengadaan, Penerimaan, Penyimpanan, Pemusnahan, Pengendalian, Pencatatan dan pelaporan.

#### **1. Perencanaan**

Dalam membuat perencanaan pengadaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai perlu diperhatikan pola penyakit, pola konsumsi, budaya dan kemampuan masyarakat.

#### **2. Pengadaan**

Untuk menjamin kualitas pelayanan kefarmasian maka pengadaan sediaan farmasi harus melalui jalur resmi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

#### **3. Penerimaan**

Penerimaan merupakan kegiatan untuk menjamin kesesuaian jenis spesifikasi, jumlah, mutu, waktu penyerahan dan harga yang tertera dalam surat pesanan dengan kondisi fisik yang diterima.

#### **4. Penyimpanan**

- a. Obat/bahan obat harus disimpan dalam wadah asli dari pabrik. dalam hal pengecualian atau darurat dimana isi dipindahkan pada wadah lain, maka

harus dicegah terjadinya kontaminasi dan harus ditulis informasi yang jelas pada wadah baru. wadah sekurang- kurangnya memuat nama obat, nomor batch dan tanggal kadaluwarsa.

- b. Semua obat/bahan obat harus disimpan pada kondisi yang sesuai sehingga terjamin keamanan dan stabilitasnya.
  - c. Tempat penyimpanan obat tidak dipergunakan untuk penyimpanan barang lainnya yang menyebabkan kontaminasi.
  - d. Sistem penyimpanan dilakukan dengan memperhatikan bentuk sediaan dan kelas terapi obat serta disusun secara alfabetis.
  - e. Pengeluaran Obat memakai sistem FEFO (*First Expire First Out*) dan FIFO (*First In First Out*).
5. Pemusnahan dan penarikan
- a. Obat kadaluwarsa atau rusak harus dimusnahkan sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan.
  - b. Resep yang telah disimpan melebihi jangka waktu 5 (lima) tahun dapat dimusnahkan.
  - c. Penarikan sediaan farmasi yang tidak memenuhi standard/ketentuan peraturan perundang-undangan dilakukan oleh pemilik izin edar.
6. Pengendalian
- Pengendalian dilakukan untuk mempertahankan jenis dan jumlah persediaan sesuai kebutuhan pelayanan, melalui pengaturan sistem pesanan atau pengadaan, penyimpanan dan pengeluaran.
7. Pencatatan dan pelaporan
- Pencatatan dilakukan pada setiap proses pengelolaan Sediaan Farmasi, sedangkan Pelaporan terdiri dari pelaporan internal dan eksternal.

### **2.3.2 Pelayanan Farmasi Klinik**

Pelayanan farmasi klinik di Apotek merupakan bagian dari Pelayanan Kefarmasian yang langsung dan bertanggung jawab kepada pasien berkaitan dengan Sediaan Farmasi, Alat Kesehatan, dan Bahan Medis Habis Pakai dengan maksud mencapai hasil yang pasti untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Pelayanan farmasi klinik sebagaimana dimaksud di atas meliputi :

1. Pengkajian dan pelayanan resep.
2. Dispensing.
3. Pelayanan Informasi Obat (PIO)
4. Konseling.
5. Pelayanan kefarmasian di rumah (*home pharmacy care*).
6. Pemantauan terapi obat (PTO).
7. Monitoring Efek Samping Obat (MESO).

## 2.4 Pengkajian Resep

Menurut Permenkes No. 73 tahun 2016 Resep adalah permintaan tertulis dari dokter atau dokter gigi, kepada apoteker, baik dalam bentuk *paper* maupun *electronic* untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang berlaku.

Kegiatan pengkajian resep meliputi administrasi, kesesuaian farmasetik dan pertimbangan klinis. Kajian administratif meliputi :

1. Nama pasien, umur, jenis kelamin dan berat badan.
2. Nama dokter, nomor surat izin praktek (SIP), alamat, nomor telepon, dan paraf.
3. Tanggal penulisan resep.

Kajian kesesuaian farmasetik meliputi :

1. Bentuk dan kekuatan sediaan.
2. Stabilitas.
3. Kompatibilitas (ketercampuran obat).

Pertimbangan klinis meliputi :

1. Ketepatan indikasi dan dosis obat.
2. Aturan, cara dan lama penggunaan Obat.
3. Duplikasi dan/atau polifarmasi.
4. Reaksi obat yang tidak diinginkan (alergi, efek samping, manifestasi klinis lain).

5. Kontra indikasi.
6. Interaksi obat.

Jika ditemukan adanya ketidaksesuaian dari hasil pengkajian maka Apoteker harus menghubungi dokter penulis resep. Pelayanan resep dimulai dari penerimaan, pemeriksaan ketersediaan, penyiapan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai termasuk peracikan obat, pemeriksaan, penyerahan disertai pemberian informasi. Pada setiap tahap alur pelayanan Resep dilakukan upaya pencegahan terjadinya kesalahan pemberian obat (*medication error*).

## **2.5 Tugas dan Fungsi Apotek**

Sesuai dengan peraturan pemerintah no. 51 tahun 2009 tentang pekerjaan kefarmasian dijelaskan bahwa tugas dan fungsi apotek adalah:

1. Sebagai tempat pengabdian profesi seorang apoteker yang telah mengucapkan sumpah jabatan.
2. Apotek memiliki fungsi sebagai sarana pelayanan yang dapat dilakukan pekerjaan kefarmasian berupa peracikan, pengubahan bentuk, pencampuran dan penyerahan obat.
3. Apotek berfungsi sebagai sarana penyalur perbekalan farmasi yang harus menyebarkan obat yang diperlukan masyarakat secara meluas dan merata
4. Apotek berfungsi sebagai tempat pelayanan informasi meliputi:
  - a. Pelayanan informasi tentang obat dan perbekalan farmasi lainnya yang diberikan baik kepada dokter, perawat, bidan dan tenaga kesehatan lainnya maupun kepada masyarakat.
  - b. Pelayanan informasi mengenai khasiat obat, keamanan obat, bahaya dan mutu obat serta perbekalan farmasi lainnya.