

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pengertian Resep**

Resep adalah permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi, atau dokter hewan kepada Apoteker, baik dalam bentuk kertas maupun elektronik untuk menyediakan dan menyerahkan sediaan farmasi dan/atau alat kesehatan bagi pasien (Permenkes, 2017).

Resep harus selalu ditulis dengan jelas dan menyeluruh. Jika resep tidak lengkap, apoteker harus mendapatkan konfirmasi dari dokter yang menulisnya. Item berikut ini harus dimasukkan dalam resep lengkap:

1. Nama, alamat, dan nomor izin praktek dokter, dokter gigi atau dokter hewan.
2. Tanda R/ setiap resep di sebelah kiri (*invocatio*).
3. Nama obat dan komposisinya (*praescriptio*).
4. Dalam resep terdapat aturan pemakaian obat (*signatura*).
5. Paraf dokter yang meresepkan sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (*subscriptio*).
6. Untuk resep dokter hewan, sertakan jenis hewan serta nama dan alamat pemiliknya.
7. Setiap resep yang melebihi dosis maksimum harus diberi tanda seru atau inisial dokter (Anief, 2000).

#### **2.2 Pengertian Apotek**

Menurut Permenkes Nomor 9 Tahun 2017, Apotek adalah sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukan praktek kefarmasian oleh Apoteker. Apoteker adalah lulusan farmasi yang telah menyelesaikan pendidikannya dan telah mengambil sumpah jabatan apoteker. Tenaga Teknis Kefarmasian (TTK) yang meliputi Sarjana Farmasi, Ahli Madya Farmasi, dan Analis Kefarmasian dapat mendukung apoteker dalam melaksanakan pekerjaan kefarmasian.

## 2.3 Pengertian Nyeri

Nyeri adalah suatu kondisi yang muncul sebagai perasaan tidak nyaman dan sepenuhnya subjektif. Nyeri ditandai sebagai pengalaman sensorik atau motorik yang tidak menyenangkan yang terkait kerusakan jaringan., atau digambarkan dalam istilah hal kerusakan, menurut *The International Association for the Study of Pain* (IASP).

Nyeri digambarkan sebagai suatu respons sensorik dari proses nosiseptif, melainkan produk kerusakan struktural, harus dipercaya seperti apa yang dinyatakan penderita, melainkan sebagai respons emosional (psikologis) sadar terhadap pengalaman nyeri sebelumnya. Nyeri adalah mekanisme pertahanan tubuh.

### 2.3.1 Klasifikasi Nyeri

Klasifikasikan nyeri menurut Hartwing dan Wilson (2005) diantaranya :

#### 1) Durasi nyeri

##### a) Nyeri akut

Nyeri akut memiliki durasi yang terkait dengan faktor penyebab yang spesifik dan dapat diidentifikasi. Nyeri akut akan hilang setelah pengobatan karena zat yang memicu reseptor nyeri hilang. Nyeri akut ialah nyeri pasca operasi yang memiliki kualitas, keparahan, dan durasi yang tinggi serta disebabkan oleh tindakan pembedahan yang merusak jaringan (Hartwing dan Wilson, 2005).

##### b) Nyeri kronik

Nyeri kronis didefinisikan sebagai nyeri yang menetap meskipun telah dilakukan pengobatan. sakit yang dirasakan terus-menerus bisa dikarenakan keganasan atau non keganasan atau intermitten seperti pada nyeri migren berulang (Hartwing dan Wilson, 2005).

#### 2) Lokasi

##### a) Nyeri kulit

Nyeri yang dialami pada kulit atau jaringan subkutan, seperti saat kita ditusuk jarum atau luka lecet (Corwin, 2009).

b) Nyeri somatic dalam

Tulang dan persendian, tendon, otot rangka, pembuluh darah, dan tekanan saraf dalam semuanya menyebabkan rasa sakit. Ketidaknyamanan berkembang dari waktu ke waktu dan dapat menyebar ke jalur neurologis (Corwin, 2009).

Misalnya, saat sakit kepala memiliki sedikit reseptor di area ini, oleh karena itu lokasinya sering tidak dapat dijelaskan. Sensasi radang sendi kronis (arthritis) adalah nyeri tumpul yang diikuti dengan sensasi ditusuk-tusuk. Nyeri tulang disebabkan oleh rangsangan reseptor di periosteum, yang sering terasa seperti nyeri dan tidak diketahui lokasinya (Hartwig dan Wilson, 2005).

c) Nyeri visceral

Nyeri pada perut atau rongga dada yang biasanya intens serta terbatas pada satu lokasi, namun dapat merujuk ke bagian tubuh lainnya.

## 2.4 Antiinflamasi

Obat atau golongan obat yang menekan atau mengurangi peradangan disebut juga sebagai Anti-Inflamasi. Luka-luka fisik, infeksi, panas maupun interaksi antigen-antibodi merupakan contoh yang dapat menyebabkan terjadinya radang atau inflamasi (Houglum, 2005).

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah obat antiinflamasi (NSAID) yang paling sering digunakan oleh masyarakat. Ketidaknyamanan lambung adalah efek samping yang umum dari obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) (Kee & Hayes, 1996).

## 2.5 *Nonsteroidal anti-Inflammatory Drugs* (NSAID)

NSAID merupakan golongan obat yang berbeda secara kimiawi serta mempunyai perbedaan dalam segi aktifitas antipiretik, analgesik serta anti-inflamasinya (Finkel, *et al*, 2009).

Obat anti inflamasi non steroid (NSAID) merupakan obat yang digunakan untuk meredakan nyeri serta peradangan pada sendi (Noor, 2012). NSAID efektif

sebagai obat analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi dan umumnya digunakan untuk mengobati gejala rematik seperti RA (Rheumatoid Arthritis). Spondylosis dan Arthrosis (Osteoarthritis) (Hoan dan Raharja, 2013).

## **2.6 Mekanisme Kerja NSAID**

NSAID berfungsi dengan memblokir enzim siklooksigenase, mencegah asam arakidonat agar tidak diubah menjadi PGG. Setiap inhibitor siklooksigenase memiliki kekuatan dan selektivitas yang bervariasi (Wilaman dan Sulistia, 2011). Hanya COX-2 (peradangan) dan lipooxygenase (sintesis leukotrien) yang ditekan secara optimal oleh NSAID (Tan dan Kirana, 2013).

Enzim siklooksigenase memiliki dua isoform ialah COX-1 dan COX2. Kedua isoform tersebut dikodekan oleh gen yang terpisah dan memiliki pola ekspresi yang berbeda. COX-1 menjaga jamur tetap terkendali di berbagai jaringan, termasuk ginjal, usus, dan trombosit. COX-1 merupakan agen sitoprotektif yang diproduksi di mukosa lambung (Freedy dan Sulistia, 2011).

COX-2 berperan dalam fungsi ginjal, jaringan pembuluh darah, dan penyembuhan jaringan. Tromboksan A<sub>2</sub>, yang dibentuk oleh COX-1 dan diproduksi oleh trombosit, menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi, dan proliferasi otot polos. Prostasiklin, di sisi lain, menekan agregasi trombosit, meningkatkan vasodilatasi, dan memiliki karakteristik anti-proliferatif ketika dihasilkan oleh COX-2 di endotel makrovaskular (Wilamana dan Sulistia, 2011). Inhibitor COX-2 diciptakan untuk menemukan inhibitor COX yang baik untuk mengobati peradangan dan nyeri yang kurang rentan untuk menginduksi efek samping seperti toksisitas dan perdarahan ketidaknyamanan gastrointestinal. COX-1 dihambat oleh aspirin 166 kali lebih efektif daripada COX-2 (Wilmana dan Sulistia, 2011).

## **2.7 Efek Samping NSAID**

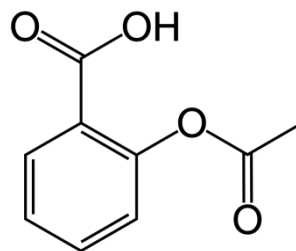
NSAID memiliki efek samping pada fungsi lambung-usus, ginjal, dan trombosit. Kecuali aksinya pada trombosit, kejadian efek samping bervariasi

tergantung pada obat, dosis yang diberikan, dan lamanya waktu penggunaannya (Tan dan Kirana, 2013).

## 2.8 Obat-obat golongan NSAID

### a) Asam Karboksilat

Lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin adalah obat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi yang banyak digunakan yang tersedia tanpa resep (Wilmana dan Sulistia, 2011). Natrium salisilat dan aspirin adalah dua sediaan salisilat yang paling sering digunakan (Gilman dan Goodman, 2001).



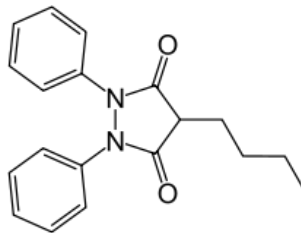
**Gambar 2.1 Struktur Aspirin**

Esterase dalam tubuh dengan cepat mengasetilasi aspirin untuk menghasilkan salisilat, yang mempunyai sifat anti-inflamasi, antipiretik serta analgesik. Efek antipiretik dan antiinflamasi dari salisilat terutama disebabkan oleh penghambatan sintesis prostaglandin di pusat termoregulasi hipotalamus serta situs target perifer.

Salisilat menghambat sensitivitas reseptor nyeri terhadap rangsangan mekanik dan kimia dengan mengurangi produksi prostaglandin. Aspirin menekan rangsangan nyeri pada area subkorteks (thalamus serta hipotalamus) (Finkel *et al.* 2009). Aspirin memiliki 3 potensi terapeutik utama diantaranya yaitu mengurangi inflamasi, nyeri serta demam. Aspirin dapat menghambat siklooksigenase, yang akan menurunkan produksi prostaglandin, dan karenanya mengatur ciri-ciri peradangan ketika prostaglandin berfungsi sebagai mediator. Pada radang sendi, aspirin mengurangi peradangan tetapi tidak menghentikan perkembangan penyakit atau menyebabkan remisi. Prostaglandin E2 (PGE2) merupakan pereda nyeri yang diduga menghasilkan sensitivitas ujung saraf terhadap aksi bradikinin, histamin,

dan mediator kimia lainnya seluruhnya melalui proses inflamasi. Akibatnya, sensasi aspirin dan NSAID lainnya yang menekan produksi PGE menurun (Finkel *et al.* 2009).

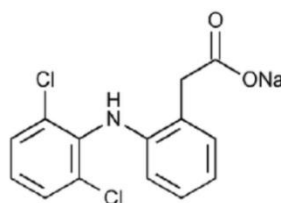
b) Derivat Pirazolon



**Gambar 2.2 Struktur Fenilbutazon (butazolidin)**

Fenilbutazon, aminopirin dan dipirin masuk ke dalam golongan obat ini (Gilman dan Goodman, 2001). Kelas obat ini memiliki tingkat pengikatan protein yang tinggi. Selama bertahun-tahun, fenilbutazon (butazolidin), yang 96 persen terikat protein, telah digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis dan asam urat akut. Karena obat ini memiliki waktu paruh yang lama yaitu 50-65 jam, dapat menyebabkan efek samping yang tidak menyenangkan dan terjadi penumpukan obat. Diskrasia darah termasuk agranulositosis dan anemia aplastik adalah efek samping yang paling berbahaya dari kelompok ini. Fenilbutazon hanya boleh digunakan dalam kasus artritis terkait NSAID yang parah dan setelah NSAID lain yang kurang toksik gagal.

c) Asam Asetat



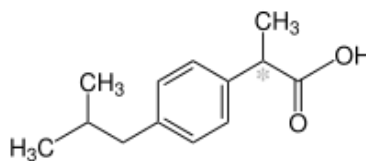
**Gambar 2.3 Struktur Diklofenak**

Etodolac, diklofenak, indometasin, ketorolak adalah beberapa obat dalam kelas ini (Dipiro *et al*, 2009). Obat-obatan ini berfungsi dengan menghambat siklooksigenase secara reversibel (Finkel *et al*. 2009). Pada pasien dengan rheumatoid arthritis dan jenis arthritis lainnya, termasuk gout akut, indometasin memiliki efek anti-inflamasi. Terlepas dari kenyataan bahwa indometasin lebih kuat dari pada aspirin, tingkat yang ditoleransi oleh pasien rheumatoid arthritis jarang menghasilkan efek yang lebih unggul dari pada salisilat. Indometasin merupakan antipiretik dengan efek analgesik yang berbeda dengan aktivitas antiinflamasi. Telah terbukti memiliki aksi yaitu sentral dan perifer. Efek yang tidak diinginkan dari indometasin seperti anoreksia, mual, dan sakit perut adalah beberapa efek yang tidak menguntungkan dari indometasin. Neutropenia, trombositopenia, dan anemia aplastik adalah contoh dari respon hematopoietik (Gilman dan Goodman, 2001).

Ethodolac adalah obat anti-inflamasi yang menghambat siklooksigenase. Etodolac telah ditemukan sebagai penghambat COX-2 selektif. Ethodolac cepat diserap dan hampir sepenuhnya terikat pada protein plasma setelah pengobatan oral. Obat ini secara aktif dimetabolisme oleh hati menjadi berbagai metabolit yang diekskresikan dalam urin. Etodolac memiliki efek samping seperti toksisitas lambung, tetapi jauh lebih sedikit daripada inhibitor COX nonselektif. Efek negatif obat ini mendorong sekitar 5% pasien yang meminumnya hingga satu tahun untuk berhenti meminumnya.

#### d) Asam Propionat

Ibuprofen, Ketoprofen dan Naproxen merupakan obat yang masuk kedalam golongan ini (Dipiro *et al*, 2009). Pengobatan simtomatik rheumatoid arthritis, osteoarthritis, spondylitis ankylosa, dan arthritis gout akut semuanya merupakan indikasi yang diizinkan untuk penggunaan salah satu turunan asam propionat (Gilman dan Goodman, 2001).

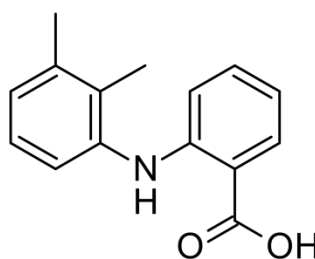


**Gambar 2.4 struktur Ibuprofen**

Ibuprofen adalah obat asam propionat yang cepat diserap setelah pengobatan oral, dengan konsentrasi plasma puncak terjadi 15 sampai 30 menit kemudian. Ini memiliki waktu paruh sekitar 2 jam dalam plasma darah. Intoleransi GI, nyeri epigastrium, mual, mulas, dan perasaan penuh di saluran pencernaan adalah semua efek samping ibuprofen (Dipiro *et al*, 2009).

e) Fenamat

Efek anti-inflamasi, antipiretik, dan analgesik semuanya termasuk dalam kelas obat ini. Asam mefenamat adalah satu-satunya fenamat yang bekerja baik secara sentral maupun perifer dalam uji analgesik. Asam mefenamat, tidak seperti NSAID lainnya, dapat melawan efek prostaglandin tertentu. Sistem gastrointestinal adalah efek samping yang paling umum (mempengaruhi sekitar 25% dari semua pasien). Dispepsia atau ketidaknyamanan pada sistem gastrointestinal bagian atas adalah efek samping yang paling umum. Namun pada diare yang mungkin cukup parah dan disertai dengan steatorea dan radang usus, juga terjadi relative umum terjadi (Gilman dan Goodman, 2001).

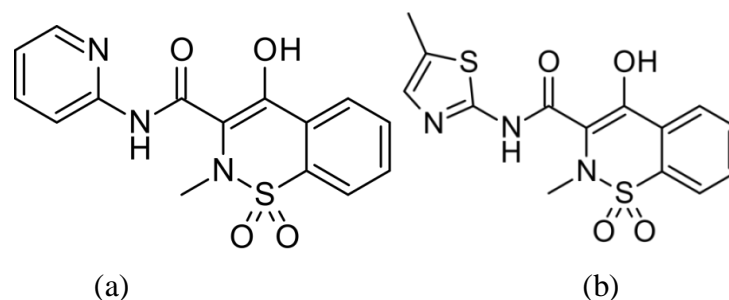


**Gambar 2.5 Struktur Asam Mefenamat**



Anemia hemolitik, yang mungkin bersifat autoimun, merupakan efek samping yang berpotensi serius yang ditemukan dalam beberapa kasus. Pasien dengan riwayat masalah gastrointestinal harus menghindari Senyawa fenamat (Gilman dan Goodman, 2004).

f) Oxycam



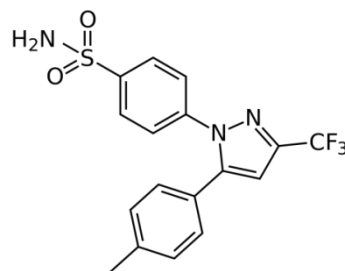
**Gambar 2.6 Struktur (a) Piroksikam dan (b) Meloksikam**

Piroxicam dan meloxicam adalah dua obat yang termasuk dalam obat golongan ini (Dipiro *et al*, 2009). Kedua obat ini digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis, ankilosis spondylitis, dan osteoarthritis. Karena pada kedua obat memiliki waktu paruh yang panjang, maka dari itu obat ini hanya diminum sekali sehari saja (Finkel *et al*. 2009). Piroksikam merupakan obat antiinflamasi yang efisien dengan potensi yang sebanding dengan indometasin sebagai penghambat produksi prostaglandin secara *in vitro*. Obat ini diharapkan memiliki efek anti-inflamasi tambahan. Obat ini memiliki kapasitas untuk menurunkan aktivitas neutrofil terlepas dari kapasitasnya untuk menghambat siklooksigenase. Setelah pengobatan oral, piroksikam diserap dengan baik. Waktu paruhnya mencapai puncak dalam plasma terjadi saat 2-4 jam Gangguan pada lambung merupakan efek samping dari piroksikam.

Selain piroksikam obat lain dalam golongan obat ini yaitu meloksikam. Meloxicam adalah enolcarboxamide mirip dengan piroxicam, tetapi menghambat COX-2 lebih dari COX-1, terutama pada dosis terapi terendah 7,5 mg per hari. Obat ini kurang selektif dibandingkan selecoxib dan tergolong selektif. Dibandingkan dengan piroksikam, diklofenak, dan naproksen, obat ini cenderung

tidak menimbulkan gejala dan masalah penyulit saluran cerna. Sementara meloxicam diketahui menghambat produksi tromboksan A<sub>2</sub>, bahkan pada dosis subpreterapi, penyumbatan tromboksan A<sub>2</sub> tidak menghasilkan penurunan fungsi trombosit *in vivo* (Katzung, 2012).

g) Coxib



**Gambar 2.7 Struktur Celecoxib**

Celecoxib cepat diserap, dengan konsentrasi puncak terjadi di bawah 3 jam. Sitokrom P450 (CYP2C9) memetabolismenya secara ekstensif di hati sebelum diekskresikan dalam feses dan urin. Obat ini memiliki waktu paruh 11 jam, meskipun dapat diminum dua kali sehari dalam dosis terbagi (Finkel *et al.* 2009).

Sakit kepala, dispepsia, dan sakit perut adalah dampak negatif yang sering terjadi dari obat golongan ini. Pasien yang memiliki alergi sulfonamid tidak boleh minum obat ini. Celecoxib juga harus dihindari pada pasien yang pernah mengalami gagal ginjal kronis, penyakit jantung yang signifikan, penipisan volume, atau gagal hati di masa lalu (Finkel *et al.* 2009).