

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Apotek

2.1.1 Definisi Apotek

Apotek adalah sarana pelayanan kesehatan untuk membantu meningkatkan Kesehatan bagi masyarakat dan merupakan tempat praktik kefarmasian yang dilakukan oleh Apoteker (Hartini, 2007 & Depkes RI, 2016). Pekerjaan kefarmasian menurut ketentuan umum pasal 1 dalam Undang-Undang RI No.23 tahun 1992 tentang kesehatan adalah pembuatan termasuk pengendalian mutu sediaan farmasi, pengamanan, pengadaan, penyimpanan, dan distribusi obat, pengelolaan obat, pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat, serta pengembangan obat, bahan obat, dan obat tradisional.

2.1.2 Tujuan Apotek

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 9 Tahun 2017, tujuan apotek adalah sebagai berikut:

- a. Meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian diapotek.
- b. Memberikan perlindungan pasien dan masyarakat dalam memperoleh pelayanan kefarmasian di apotek.
- c. Menjamin kepastian hukum bagi tenaga kefarmasian dalam memberikan pelayanan kefarmasian di apotek.

2.1.3 Tugas dan Fungsi Apotek

Berdasarkan Peraturan Pemerintah No.51 tahun 2009 menyebutkan bahwa tugas dan fungsi apotek diantaranya:

- a. Sebagai tempat pengabdian profesi seorang apoteker yang telah mengucapkan sumpah jabatan.
- b. Sebagai sarana farmasi tempat dilakukannya pekerjaan kefarmasian.
- c. Sarana yang digunakan untuk memproduksi dan distribusi sediaan farmasi antara lain obat, bahan obat, obat tradisional, kosmetika.
- d. Sebagai sarana pelayanan informasi obat dan perbekalan farmasi lainnya kepada tenaga kesehatan lain dan masyarakat, termasuk pengamatan dan pelaporan mengenai khasiat, keamanan, bahaya dan mutu obat.
- e. Sarana pembuatan dan pengendalian mutu sediaan farmasi, pengamanan, pengadaan, penyimpanan dan pendistribusi atau 9 penyaluran obat, pengelolaan obat, pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat serta pengembangan obat, bahan obat dan obat tradisional.

2.1.4 Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek

Standar pelayanan kefarmasian adalah tolak ukur yang dipergunakan sebagai pedoman bagi tenaga kefarmasian dalam menyelenggarakan pelayanan kefarmasian. Pelayanan kefarmasian di Apotek meliputi 2 (dua) kegiatan, yaitu kegiatan yang bersifat manajerial berupa pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan Bahan Medis Habis Pakai (BMHP), dan pelayanan farmasi klinik. Kegiatan tersebut harus didukung oleh sumber daya manusia, sarana dan prasarana (Kemenkes RI, 2016). Pengaturan standar pelayanan kefarmasian di apotek bertujuan untuk (Kemenkes RI, 2016):

- a. Meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian.
- b. Menjamin kepastian hukum bagi tenaga kefarmasian.
- c. Melindungi pasien dan masyarakat dari penggunaan obat yang tidak rasional dalam rangka keselamatan pasien (*patient safety*).

2.2 Resep

2.2.1 Definisi 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 (Kemenkes RI, 2016).

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2016 menyatakan bahwa, pelayanan resep dimulai dari penerimaan, pemeriksaan ketersediaan, pengkajian resep, penyiapan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai termasuk peracikan obat, pemeriksaan, penyerahan disertai pemberian informasi. Apoteker harus melakukan pengkajian resep sesuai persyaratan administrasi, persyaratan farmasetik, dan persyaratan klinis baik untuk pasien rawat inap maupun rawat jalan (Kemenkes RI, 2016).

2.2.2 Jenis – Jenis Resep

Jenis-jenis resep terdiri dari 2 bagian yaitu, (Jas, 2009):

1. Resep standar (Resep *Officinalis/PreCompounded*) merupakan resep dengan komposisi yang telah dibakukan dan dituangkan ke dalam buku farmakope atau buku standar lainnya. Resep standar menuliskan obat jadi (campuran dari zat aktif) yang dibuat oleh pabrik farmasi dengan merk dagang dalam sediaan standar atau nama generik.
2. Resep magistrales (Resep *Polifarmasi/Compounded*) merupakan resep yang telah dimodifikasi atau diformat oleh dokter yang menulis. Resep ini dapat berupa campuran atau obat tunggal yang diencerkan dan dalam pelayanannya perlu diracik terlebih dahulu.

2.2.3 Definisi Resep

Resep terdiri dari 6 bagian, yaitu (Jas, 2009):

1. *Inscriptio* terdiri dari nama, alamat, dan nomor izin praktek dokter, tanggal penulisan resep. Untuk obat narkotika hanya berlaku untuk satu kota provinsi.

2. *Invocatio* merupakan tanda R/ pada bagian kiri setiap penulisan resep. Permintaan tertulis dokter dalam singkatan latin “R/ = *recipe*” artinya ambilah atau berikanlah.
3. *Prescriptio/ordonatio* terdiri dari nama obat yang diinginkan, bentuk sediaan obat, dosis obat, dan jumlah obat yang diminta.
4. *Signature* merupakan petunjuk penggunaan obat bagi pasien yang terdiri dari tanda cara pakai, regimen dosis pemberian, rute dan interval waktu pemberian.
5. *Subscriptio* merupakan tanda tangan/paraf dokter penulis resep yang berperan sebagai legalitas dan keabsahan resep tersebut.
6. *Pro* (diperuntukkan) terdiri dari nama, alamat, umur, jenis kelamin, dan berat badan pasien

2.3 Antibiotik

2.3.1 Definisi Antibiotik

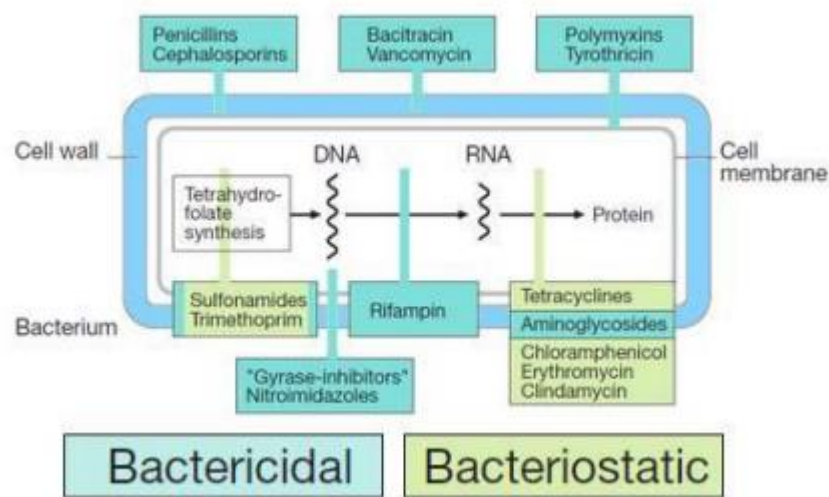
Antibiotik berasal dari kata “anti” dan “bios” yang berarti hidup atau kehidupan. Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Zat turunan, zat yang termasuk kelompok ini, dan semua senyawa sintesis yang berkhasiat sebagai antibakteri dibuat secara semisintesis (Tjay, 2007).

2.3.2 Mekanisme Kerja Antibiotik

Antibiotik dibagi menjadi lima kelompok berdasarkan cara kerjanya (WHO, 2014):

- a. Antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel mikroba (contohnya *penicillin*, *cephalosporin*, *vancomycin*, *bacitracin*).
- b. Antibiotik yang bekerja mengganggu permeabilitas membran sel sehingga menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting sel (contohnya *polymyxin*).

- c. Antibiotik yang menghambat sintesis protein sel mikroba (contohnya *tetracycline*, *erythromycin*, *clindamycin*, *chloramphenicol*, dan *aminoglycoside*).
- d. Antibiotik yang menghambat sintesis asam nukleat (contohnya rifampisin dan *quinolone*).
- e. Agen yang menghambat metabolime sel mikroba (contohnya *trimethoprim* dan *sulfonamide*).



Gambar 2.1 Skema mekanisme kerja antibiotik (CDC, 2013)

2.3.3 Penggolongan Antibiotik

Penggolongan antibiotik diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Berdasarkan spektrum atau kisaran kerjanya, antibiotik dapat dibedakan menjadi dua kelompok, (Pratiwi S. T., 2008):
 1. Antibiotik berspektrum sempit (*narrow spectrum*), yaitu antibiotik yang mampu menghambat segolongan jenis bakteri saja, contohnya hanya mampu menghambat atau membunuh bakteri gram negatif saja atau gram positif saja. Antibiotik yang termasuk golongan ini adalah penisillin, streptomisin, neomisin, dan basitrasin.
 2. Antibiotik berspektrum luas (*broad spectrum*), yaitu antibiotik yang dapat menghambat atau membunuh bakteri dari golongan gram positif maupun gram negatif. Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini adalah

tetrasiklin dan derivatnya, kloramfenikol, ampicilin, sefalosporin dan carbapenem.

b. Berdasarkan gugus kimianya, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut:

1. Senyawa beta-laktam dan penghambat sintesis dinding sel

Mekanisme aksi penisilin dan antibiotik yang mempunyai struktur mirip dengan beta laktam adalah menghambat pertumbuhan bakteri melalui pengaruhnya terhadap sintesis dinding sel. Dinding sel tidak ditemukan pada sel tubuh manusia dan hewan.

2. Kloramfenikol, Tetrasiklin, Makrolida, Klindamisin, dan Streptogramin
Golongan agen ini berperan dalam penghambatan sintesis protein bakteri dengan cara mengikat dan mengganggu ribosom, antara lain : kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida, klindamisin, streptogramin dan oksazolidinon.

3. Aminoglikosida

Golongan aminoglikosida, antara lain: streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, sisomicin, etilmicin, dan lain-lain.

4. Sulfonamida, Pirimidin, dan kuinolon

Aktivitas antimikroba secara kompetitif menghambat sintesis dehidropteorat. Antibiotik golongan sulfonamida, antara lain sulfasitin, sulfisoksazole, sulfamethizole, sulfadiazine, sulfametoksazol, sulfapiridin, sulfadoxine dan golongan pirimidin yaitu trimetoprim. Fluoroquinolon adalah kuinolon yang mempunyai mekanisme menghambat sintesis DNA bakteri pada topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV. Golongan obat ini adalah asam nalidiksik, asam oksolinat, sinoksasin, siprofloksasin dan lain-lain (Wahyuningsih, 2016).

2.3 4 Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik (Kemenkes RI, 2011). Resistensi akan mikroorganisme ini dapat menahan serangan dari obat-obat antimikroba yaitu antibiotik itu sendiri, antifungal, antiviral, dan antimalaria. Hal tersebut menjadikan

terapi standar tidak efektif lagi dan infeksiya bisa menyebar dan meningkatkan resiko penyakit yang lain (WHO, 2013).

Resistensi antibiotik memiliki satuan yang dinyatakan dalam KHM (kadar Hambat Minimal) atau MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*). KHM adalah kadar terkecil dari antibiotik ($\mu\text{g/mL}$) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Meningkatnya nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resistensi (Kemenkes RI, 2011).

2.3.5 Mekanisme Resistensi Antibiotik

Timbulnya resistensi terhadap suatu antibiotik terjadi berdasarkan mekanisme biologis diantaranya sebagai berikut (Katzung dkk, 2012):

- a. Mikroba menghasilkan enzim penghancur obat antibiotik. Contohnya adalah *Staphylococcus* yang resisten dengan penisilin G menghasilkan beta-laktamase untuk menghancurkan penisilin G.
- b. Mikroba mengubah permeabilitas terhadap obat. Contohnya adalah *Streptococcus* mempunyai sawar permeabilitas alamiah terhadap aminoglikosida.
- c. Mikroba mengembangkan suatu perubahan struktur sasaran bagi obat. Contohnya adalah organisme yang resisten eritromisin mempunyai tempat reseptor yang telah berubah pada subunit 50S ribosom bakteri akibat metilisasi RNA (*Ribonucleic acid*) ribosom 23S.
- d. Mikroba mengembangkan perubahan jalur metabolisme yang langsung dihambat oleh obat antibiotik. Contohnya adalah beberapa bakteri yang resisten terhadap sulfonamida tidak membutuhkan PABA (*Para Amino Benzoic Acid*) ekstraseluler tetapi seperti sel mamalia, dapat menggunakan asam folat yang telah dibentuk sebelumnya.
- e. Mikroba mengembangkan perubahan enzim yang tetap dan dapat melakukan fungsi metabolisme tetapi lebih sedikit yang dipengaruhi oleh obat daripada enzim pada bakteri yang rentan. Contohnya adalah beberapa bakteri terhadap sulfonamida, *dihydropteroate synthase* (DHPS) mempunyai afinitas yang jauh lebih tinggi terhadap sulfonamida daripada PABA.

2.3.6 Faktor-Faktor Penyebab Resistensi Antibiotik

Fenomena resistensi antibiotik yang terjadi secara alamiah dan berkembang dengan sendirinya. Perilaku manusia sedikit banyak membantu proses peningkatan dan penyebaran resistensi antibiotik. Faktor-faktor yang menyebabkan berkembangnya resistensi antibiotik menurut WHO tahun 2013 yaitu:

- a. Kurangnya respon yang komprehensif dan terkoordinasi.
- b. Lemah atau tidak adanya sistem pengawasan akan resistensi antimikroba.
- c. Sistem yang tidak memadai untuk memastikan kualitas dan penggunaan pasokan obat-obatan.
- d. Penggunaan yang tidak tepat akan penggunaan antimikroba.
- e. Miskinnya praktik pencegahan dan pengendalian infeksi.
- f. Kurangnya peralatan untuk diagnosa, pencegahan, dan terapi.

2.3.7 Peneraparan Penggunaan Antibiotik Secara Rasional

Penggunaan obat dapat dikatakan rasional apabila pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhan untuk periode waktu yang adekuat, dan dengan harga obat paling murah untuk pasien dan juga masyarakat (Binfar, 2011). Penerapan penggunaan antibiotik secara rasional oleh tenaga Kesehatan dapat dilakukan dengan beberapa cara sebagai berikut, (Kemenkes, 2011):

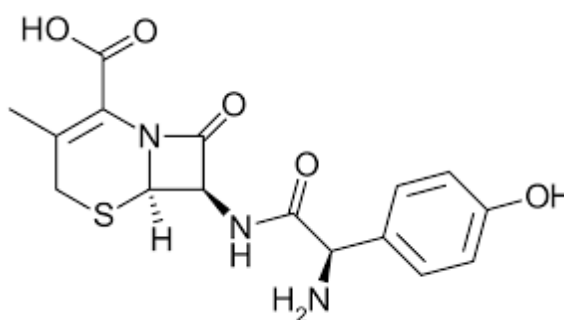
- a. Meningkatkan pemahaman tenaga Kesehatan terhadap penggunaan antibiotik yang bijak dan rasional.
- b. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang dengan penguatan pada laboratorium hematologi, imunologi, dan mikrobiologi, atau laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.
- c. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten di bidang infeksi.
- d. Mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim.
- e. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara bijak yang bersifat multidisiplin.
- f. Membantu penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan.

- g. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotik secara lebih rinci ditingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan Kesehatan lainnya dan masyarakat.

2.4 Sefadroksil

2.4.1 Struktur Kimia Sefadroksil

Sefadroksil merupakan salah satu obat golongan sefalosporin generasi pertama. Struktur kimia dasar sefalosporin adalah asam-7-amino-sefalosporanat (7-ACA) yang merupakan kompleks cincin dihidrotiazin dan cincin betalaktam. Sefalosporin C resisten terhadap penisilinase, tetapi dirusak oleh sefalosporinase. Hidrolisis asam sefalosporin C membentuk rantai 7-ACA. Rantai 7-ACA dapat dikembangkan lagi menjadi berbagai macam antibiotik sefalosporin. Salah satu contohnya adalah obat sefadroksil. Terdapat dua buah rantai cabang yaitu R1 dan R2, dimana modifikasi pada R1 pada posisi 7 cincin β -laktam dihubungkan dengan aktivitas antimikroba. Sedangkan, modifikasi pada R2 pada posisi 3 cincin dihidrotiazin mempengaruhi metabolisme dan farmakokinetiknya (Istiantoro & Gan, 2007). Berikut adalah struktur kimia sefadroksil :



Gambar 2.2 Struktur Kimia Sefadroksil (Sweetman, 2017)

2.4.2 Indikasi dan Kontraindikasi Sefadroksil

Sefadroksil digunakan untuk mengobati infeksi oleh bakteri gram-positif. Umumnya sefadroksil di berikan pada pasien dengan keluhan berikut (Evaria dkk.,2013):

- a. Infeksi saluran pernafasan: tonsillitis, faringitis, pneumonia dan otitis media.
- b. Infeksi kulit dan jaringan lunak yang disebabkan oleh *staphylococcus* atau *streptococcus*.
- c. Infeksi saluran kemih dan kelamin.
- d. Infeksi jaringan lunak seperti osteomyelitis.
- e. Sepsis.
- f. Arthritis.
- g. Peritonitis.

Sefadroksil aman diberikan pada ibu hamil (termasuk golongan B). Sefadroksil umumnya didistribusikan melalui air susu sehingga perlu kehati-hatian pada penggunaan pada Wanita menyusui. Kontraindikasi pemberian sefadroksil adalah riwayat hipersensitivitas terhadap antibiotik golongan sefalosporin dan golongan β -laktam. Sebelum memberikan terapi sefadroksil, pasien akan dilakukan uji sensitivitas (skin test) (BNF, 2009); (Evaria dkk, 2013). Sefadroksil dapat diberikan sebelum atau sesudah makan, pemberian sesudah makan dapat meminimalkan risiko gastro intestinal yang merugikan.

2.4.3 Dosis Pemberian Sefadroksil

1) Dosis anak (berdasarkan AHFS, 2011) :

- a. AAP (*American Academy of Pediatrics*) merekomendasikan dosis 30 mg/kg berat badan/hari dalam dua dosis terbagi untuk pengobatan infeksi ringan atau cukup berat. AAP tidak merekomendasikan untuk pengobatan infeksi berat.
- b. Faringitis dan tonsilitis, pemberian oral 30 mg/kg BB/hari diberikan sebagai dosis tunggal atau dalam dua dosis terbagi rata selama > 10 hari.

- c. Infeksi kulit, pemberian oral 30 mg/kg BB/hari sebagai dosis tunggal atau dalam dua kali dosis terbagi.
 - d. Infeksi saluran kemih, pemberian oral 30 mg/kg BB/hari diberikan dalam dua dosis terbagi rata.
- 2) Dosis dewasa (berdasarkan AHFS, 2011) :
- a. Faringitis dan tonsilitis, pemberian oral 1 gr setiap hari sebagai dosis tunggal atau sebagai dua dosis terbagi selama 10 hari.
 - b. Infeksi kulit, pemberian oral 1 gr setiap hari sebagai dosis tunggal atau sebagai dua dosis terbagi.
 - c. Infeksi saluran kemih (ISK), ISK bawah tanpa komplikasi pemberian oral 1 atau 2 gram setiap hari sebagai dosis tunggal atau dalam dua dosis terbagi. ISK lainnya pemberian oral 2 gram dalam dua dosis terbagi.
- 3) Populasi khusus
- a. Gangguan ginjal, penyesuaian dosis diperlukan jika $Cl_{cr} \leq 50$ mL /menit per $1,73 M^2$. Gunakan dosis awal induksi 1 gram diikuti dengan dosis pemeliharaan 500 mg yang diberikan pada interval berdasarkan derajat kerusakan ginjal. lihat tabel.

Tabel 2.1 Dosis Sefadroksil pada pasien gangguan ginjal (AHFS, 2011)

Cl_{cr} (mL/min per $1.73 m^2$) <i>Induction Dose Maintenance Dosage</i>		
25-50	1 g	500 mg every 12 hours
10-25	1 g	500 mg every 24 hours
0-10	1 g	500 mg every 36 hours

2.4.4 Farmakokinetik Sefadroksil

- a. Penyerapan cepat dan hampir sepenuhnya diserap dalam saluran pencernaan.
- b. Konsentrasi serum puncak dicapai dalam 1-2 jam.
- c. Makanan tidak mempengaruhi penyerapan.
- d. Sefadroksil didistribusikan secara luas kedalam jaringan dan cairan.
- e. Ikatan protein plasma 20%.

- f. Lebih dari 70% dari dosis diekskresikan tidak berubah dalam urin.
- g. Waktu paruh 1-2 jam pada orang dewasa dengan ginjal normal.

2.4.5 Stabilitas dan penyimpanan

- 1) Disimpan pada suhu 15-30°C dalam wadah rapat.
- 2) Sediaan suspensi, setelah direkonstitusi dinginkan dalam wadah tertutup rapat dan buang setelah 14 hari.

2.4.6 Aksi dan Spektrum

- 1) Sefadroksil merupakan sefalosporin generasi pertama dengan spektrum aktivitas terbatas dibandingkan dengan generasi kedua dan ketiga.
- 2) Bersifat bakterisid.
- 3) Aktivitas antibakteri dihasilkan dari penghambatan sintesa dinding sel bakteri.
- 4) Spektrum aktivitas *in vitro* meliputi beberapa bakteri aerob gram positif dan beberapa bakteri aerob gram negatif. Tidak aktif terhadap bakteri anaerob, jamur, dan virus.
- 5) Gram-positif aerob: aktif *in vitro* dan dalam infeksi klinis terhadap *stafilokokus* (termasuk strain penghasil *penisilinase*), *Streptococcus pyogenes* (streptokokus β -hemolitik grup A), dan *S. pneumoniae*. *stafilokokus* yang resisten terhadap Oxacillin (resisten methicillin *stafilokokus*) dan sebagian besar *enterokokus* resisten.
- 6) Gram-negatif aerob: aktif *in vitro* dan infeksi klinis terhadap *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, dan *Proteus mirabilis*. Tidak aktif terhadap *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *P. vulgaris*, dan *Pseudomonas*.

2.5 Indikator Rasional Penggunaan Obat

Salah satu yang termasuk ke dalam obat adalah antibiotik memiliki suatu parameter dan indikator bagaimana suatu obat dapat dikatakan rasional dalam penggunaannya. Obat secara rasional atau *rational use of medicine* terbagi menjadi

5 indikator yang biasa disingkat dengan 4T+1W (4 Tepat dan 1 Waspada). Lima indikator tersebut sebagai berikut, (Siregar, 2011):

- a. Tepat indikasi
- b. Tepat obat
- c. Tepat pasien
- d. Tepat dosis
- e. Waspada efek samping.