

## BAB 2

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1 Peresepan

##### 2.1.1 Definisi Resep

Resep adalah permintaan tertulis dari seorang dokter kepada apoteker untuk membuat dan atau menyerahkan obat kepada pasien. Resep harus ditulis dengan jelas dan lengkap. Apabila resep tidak dapat dibaca dengan jelas atau tidak lengkap apoteker harus menanyakan kepada dokter penulis resep (Anief, 2006).

Resep merupakan perwujudan akhir dari kompetensi, pengetahuan dan keahlian dokter dalam menerapkan pengetahuannya dalam bidang farmakologi dan terapi. Resep juga perwujudan hubungan profesi antara dokter, apoteker dan pasien. Penulisan resep harus ditulis dengan jelas sehingga dapat dibaca petugas di apotek. Standar penulisan resep yang rasional terdiri dari *inscription*, *invocation*, *prescription*, *signatura* dan *subscription*. *Inscription* meliputi identitas dokter diantaranya nama dokter, SIP dokter, alamat dokter, nomor telepon, tempat dan tanggal penulisan resep. Untuk *invocation* yaitu tiap resep dimulai dengan R/ (Erlangga, 2017).

##### 2.1.2 Penulisan Resep

Penulisan resep adalah pemberian obat secara tidak langsung, ditulis jelas dengan tinta, tulisan tangan pada kop resmi kepada pasien, format dan kaidah penulisan sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku, yang mana permintaan tersebut disampaikan kepada farmasi atau apoteker di Rumah Sakit agar diberikan obat dalam bentuk kesediaan dan jumlah tertentu sesuai permintaan kepada pasien yang berhak (Wibowo dalam Audina, 2018).

Pada Penulisan resep biasanya terdiri dari 6 bagian, yaitu (Jas dalam Audina, 2018):

1. *Inscription*: Nama dokter, nomor SIP (Surat Izin Praktik), alamat/telepon/HP/kota/tempat, tanggal penulisan resep. Untuk obat narkotika hanya berlaku untuk satu kota provinsi. Sebagai identitas dokter penulis resep.

2. *Invocation*: permintaan tertulis dokter dalam singkatan latin “R/ = resipe” artinya ambilah atau berikanlah.
3. *Prescription/ Ordonation*: nama obat dan jumlah serta bentuk sediaan yang diinginkan.
4. *Signatura*: yaitu tanda cara pakai, regimen dosis pemberian, rute dan interval waktu pemberian harus jelas untuk keamanan penggunaan obat dan keberhasilan terapi.
5. *Subscription* : yaitu tanda tangan/ paraf dokter penulis resep berguna sebagai legalitas dan keabsahan resep tersebut.
6. *Pro* (diperuntukkan) : dicantumkan nama dan umur pasien. Teristimewa untuk obat narkotika juga harus dicantumkan alamat pasien (untuk pelaporan ke Dinkes setempat).

Prinsip penulisan resep yang berlaku di Indonesia, yaitu (Jas dalam Audina, 2018) :

1. Obat ditulis dengan nama paten/dagang, generik, resmi atau kimia
2. Karakteristik nama obat ditulis harus sama dengan yang tercantum di label kemasan
3. Resep ditulis dengan jelas di kop resep resmi
4. Bentuk sediaan dan jumlah obat ditentukan dokter penulis resep
5. *Signatura* ditulis dalam singkatan bahasa latin
6. *Pro* atau peruntukan dinyatakan umur pasien.

### **2.1.3 Kelengkapan Resep**

Menurut Menkes RI Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit menyebutkan bahwa penulisan resep memiliki kelengkapan administratif, diantaranya adalah:

1. Nama pasien, umur, jenis kelamin, berat badan dan alamat
2. Nama dokter, nomor Surat Izin Praktik (SIP), nomor telepon dan paraf
3. Tanggal penulisan Resep.

## **2.2 Obat**

### **2.2.1 Definisi Obat**

Obat adalah zat yang digunakan untuk diagnosis, mengurangi rasa sakit, serta mengobati atau mencegah penyakit pada manusia atau hewan. Obat

dalam arti luas ialah setiap zat kimia yang dapat mempengaruhi proses hidup, maka farmakologi merupakan ilmu yang sangat luas cakupannya (Ansel, 2005).

Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan menjelaskan bahwa obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia (UU RI, 2009).

Obat adalah zat yang digunakan untuk pencegahan dan penyembuhan penyakit serta pemulihan dan peningkatan kesehatan bagi penggunaannya. Setiap obat mempunyai manfaat, tetapi juga sebagian mempunyai efek samping yang merugikan. Obat harus digunakan sesuai dengan aturan pakai (Badan POM RI, 2015).

### **2.2.2 Jenis-jenis Obat**

Obat dapat dibagi menjadi 2 yaitu antara lain:

#### **1. Obat Paten**

Obat paten merupakan obat jadi dengan nama dagang yang terdaftar atas nama pabrik pembuat atau yang dikuasakan yang dijual dalam bungkus asli dari pabrik yang memproduksinya (Anief, 2006).

#### **2. Obat Generik**

Sedangkan obat generik merupakan obat yang telah habis masa patennya sehingga dapat diproduksi oleh semua perusahaan farmasi tanpa perlu membayar *royalty*. Obat generik ada 2 macam yaitu generik bermerek dagang dan obat generik berlogo yang dipasarkan dengan merek kandungan zat aktifnya (Dirjen Farmalkes, 2012).

### **2.2.3 Macam-Macam Bentuk Sediaan Obat**

Menurut Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 35 Tahun 2013 Tentang Tata Cara Sertifikasi Cara Pembuatan Obat Tradisional Yang Baik, Bentuk sediaan suatu obat dapat dibagi menjadi 4 ruang lingkup, yaitu (Perka BPOM RI, 2013):

### 1. Sediaan Padat

Obat dalam ruang lingkup sediaan padat dapat dibagi menjadi 16 bentuk sediaan, antara lain yaitu Tablet, Tablet Salut, *Gummi Chewable*, Tablet Effervesen, Tablet Obat Luar, Serbuk Oral, Serbuk Effervesen, Serbuk Obat Luar, Kapsul, Film strip, Pil, Granul, Cone (inhaler), Suppositoria, Rajangan, Pilis/parem/tapel

### 2. Sediaan Setengah Padat

Obat dalam ruang lingkup sediaan setengah padat dapat dibagi menjadi 1 bentuk sediaan, antara lain yaitu bentuk Sediaan Setengah Padat seperti salep, balsam, krim dan gel.

### 3. Sediaan Cairan

Obat dalam ruang lingkup sediaan cairan dapat dibagi menjadi 3 bentuk sediaan, antara lain yaitu Cairan Obat Dalam (suspensi, emulsi, elixir, infus steril, dll), Cairan Obat Luar (Suspensi, emulsi, inhaler), Plester (koyo).

### 4. Sediaan Ekstrak Bahan Alam

Obat dalam ruang lingkup sediaan ekstrak bahan alam dapat dibagi menjadi 3 bentuk sediaan, antara lain yaitu Ekstrak Kental, Ekstrak Cair, Ekstrak Kering.

## 2.3 Antibiotik

### 2.3.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah senyawa yang digunakan untuk mencegah dan mengobati suatu infeksi karena bakteri. Infeksi bakteri terjadi bila bakteri mampu melewati barrier mukosa atau kulit dan menembus jaringan tubuh. Pada umumnya tubuh memiliki respon imun untuk mengeliminasi bakteri atau mikroorganisme yang masuk. Jika perkembangbiakan bakteri lebih cepat dari respon imun yang ada, maka akan terjadi penyakit infeksi yang ditandai dengan adanya inflamasi (Menkes RI, 2011).

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. Turunan ini yang dibuat

secara semi-sintesis juga termasuk kelompok ini, begitu pula semua senyawa sintesis dengan khasiat antibakteri (Tjay dan Rahardja, 2015).

Antibiotik ialah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba, penyebab infeksi pada manusia, ditentukan harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin. Artinya, obat tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk hospes. Sifat toksisitas selektif yang absolut belum atau mungkin tidak akan diperoleh (Setiabudy, 2012).

### 2.3.2 Penggolongan Antibiotik

Antibiotik dapat digolongkan sebagai berikut, antara lain:

#### 1. Berdasarkan struktur kimia antibiotik

Menurut Erlangga (2017) Penggolongan antibiotik berdasarkan struktur kimia dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

- 1) Golongan Beta-Laktam, antara lain golongan sefalosporin (sefaleksin, sefazolin, sefuroksim, sefadroksil, seftazidim), golongan monosiklik, dan golongan penisilin (penisilin, amoksisilin).
- 2) Antibiotik golongan aminoglikosida, aminoglikosida dihasilkan oleh jenis-jenis fungi *Streptomyces* dan *Micromonospora*.
- 3) Antibiotik golongan tetrasiklin, khasiatnya bersifat bakteriosatis, hanya melalui injeksi intravena dapat dicapai kadar plasma yang bakterisid lemah. Mekanisme kerjanya berdasarkan diganggunya sintesis protein kuman.
- 4) Antibiotik golongan sulfonamid dan trimethoprim, merupakan obat yang mekanisme kerjanya menghambat sintesis asam folat bakteri yang akhirnya berujung kepada tidak terbentuknya basa purin dan DNA pada bakteri.
- 5) Antibiotik golongan makrolida, bekerja bakteriosatis terhadap terutama bakteri gram-positif dan spektrum kerjanya mirip Penisilin-G. Mekanisme kerjanya melalui pengikatan reversibel pada ribosom kuman, sehingga sintesis proteinnya dirintangi.

- 6) Antibiotik golongan linkomisin, dihasilkan oleh *Streptomyces lincolnensis*. Khasiatnya bakteristatis dengan spektrum kerja lebih sempit daripada makrolida, terutama terhadap kuman gram positif dan anaerob.
  - 7) Antibiotik golongan kuinolon, senyawa-senyawa kuinolon berkhasiat bakterisid pada fase pertumbuhan kuman, berdasarkan inhibisi terhadap enzim DNA-gyrase kuman, sehingga sintesis DNANYA dihindarkan.
  - 8) Antibiotik golongan kloramfenikol, kloramfenikol mempunyai spektrum luas.
2. Berdasarkan sifat toksisitas selektif

Menurut Erlangga (2017) Berdasarkan sifat toksisitas selektif, ada antibiotik yang bersifat bakteristatik dan ada yang bersifat bakterisid. Agen bakteristatik menghambat pertumbuhan bakteri, sedangkan agen bakteriosid bekerja dengan membunuh bakteri.
  3. Berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri

Menurut Menkes RI Nomor 2406 Tahun 2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik, berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri antibiotik dibagi menjadi sebagai berikut:
- 1) Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri
    - a. Antibiotik Beta-Laktam

Antibiotik beta-laktam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-laktam, yaitu penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor beta-laktamase.
    - b. Basitrasin

Basitrasin adalah kelompok yang terdiri dari antibiotik polipeptida, yang utama adalah basitrasin A.
    - c. Vankomisin

Vankomisin merupakan antibiotik lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif.
  - 2) Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis

Protein Obat antibiotik yang termasuk golongan ini adalah aminoglikosid, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.

3) Obat Antimetabolit yang Menghambat Enzim-Enzim Esensial dalam Metabolisme Folat

a. Sulfonamid dan Trimetoprim

Sulfonamid bersifat bakteriostatik. Trimetoprim dalam kombinasi dengan sulfametoksazol, mampu menghambat sebagian besar patogen saluran kemih, kecuali *P. aeruginosa* dan *Neisseria sp.*

4) Obat yang Mempengaruhi Sintesis atau Metabolisme Asam Nukleat

a. Kuinolon

a) Asam nalidiksat

Asam nalidiksat menghambat sebagian besar *Enterobacteriaceae*.

b) Fluorokuinolon

Golongan fluorokuinolon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, levofloksasin, dan lain-lain. Fluorokuinolon bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh Gonokokus, *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa*.

b. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon.

3. Berdasarkan aktifitas antibiotik

Berdasarkan aktifitasnya, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut (Tjay dan Rahardja, 2015):

1) Antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*)

Antibiotik spektrum luas bekerja terhadap lebih banyak baik jennies kuman Gram-positif maupun Gram-negatif. Antara lain, seperti: sulfonamida, tetrasiklin, rifampisin, kloramfenikol, sefalosporin dan ampicilin.

2) Antibiotik spektrum kerja sempit (*narrow spectrum*)

Antibiotik ini dapat aktif terhadap beberapa kuman saja, misalnya: penisilin-G, penisilin-V, eritromisin, klindamisin dan kanamisin hanya bekerja terhadap kuman Gram-positif. Sedangkan streptomisin, gentamisin, asam nalidiksat aktif terhadap kuman Gram-negatif.

4. Berdasarkan daya hambat antibiotik

Terdapat 2 pola hambat antibiotik terhadap kuman, yaitu (Kee dalam Asadul, 2017):

1) *Time dependent killing*.

Pada pola ini antibiotik akan menghasilkan daya bunuh maksimal jika kadarnya dipertahankan cukup lama di atas Kadar Hambat Minimal kuman. Contohnya pada antibiotik penisilin, sefalosporin, linezolid, dan eritromisin.

2) *Concentration dependent killing*.

Pada pola ini antibiotik akan menghasilkan daya bunuh maksimal jika kadarnya relatif tinggi atau dalam dosis besar, tapi tidak perlu mempertahankan kadar tinggi ini dalam waktu lama. Contohnya pada antibiotik aminoglikosida, fluorokuinolon, dan ketolid.

### 2.3.3 Pengobatan Antibiotik Rasional

Penggunaan antibiotik rasional adalah penggunaan antibiotik yang sesuai dengan diagnosis penyakit, ketentuan pemilihan yang tepat sehingga tepat sasaran dengan efek samping sangat minimal (Katarnida, dkk., 2014). Kunci untuk mengontrol penyebaran bakteri yang resisten adalah dengan menggunakan antibiotika secara tepat dan rasional. Pengobatan rasional dimaksudkan agar masyarakat mendapatkan pengobatan sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dalam dosis yang tepat bagi kebutuhan individunya, untuk waktu yang cukup dan dengan biaya yang paling terjangkau bagi diri dan komunitasnya (Asadul, 2017).

Beberapa kriteria penggunaan obat rasional yaitu (Menkes RI, 2011):

1. Tepat diagnosis, obat disebut rasional jika diberikan sesuai dengan diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan tepat, dampaknya terjadi kesalahan dalam pemilihan obat.

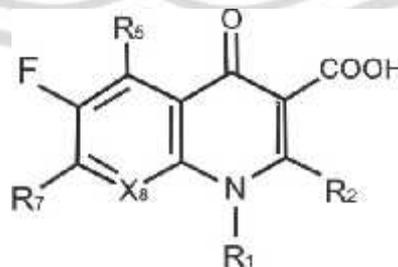
2. Tepat indikasi. Obat harus diberikan sesuai dengan indikasi penyakit. Berkaitan dengan perlu atau tidaknya obat diberikan pada suatu kasus tertentu.
3. Tepat pemilihan obat. Obat yang dipilihkan untuk pasien harus memiliki efek terapi sesuai dengan penyakitnya berdasarkan pertimbangan manfaat, keamanan, harga, dan mutu.
4. Tepat dosis. Dosis obat yang diberikan harus tepat, tidak berlebihan maupun terlalu kecil agar efek terapi yang diinginkan dapat tercapai. Tepat dosis meliputi tepat jumlah, cara pemberian, interval waktu pemberian, dan lama pemberian.
5. Tepat penilaian terhadap kondisi pasien. Pemberian obat disesuaikan dengan kondisi pasien dengan memperhatikan kontraindikasi, komplikasi, kehamilan, usia lanjut atau bayi.
6. Waspada terhadap efek samping. Obat yang diberikan kepada pasien dapat menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, gatal-gatal, dan sebagainya. Pengertian dari efek samping yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi. Efektif, aman, mutu terjamin, tersedia setiap saat, dan harga terjangkau.
7. Tepat tindak lanjut. Pemberian obat ke pasien harus mempertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya pasien mengalami sakit berlanjut dikonsultasikan ke dokter.
8. Tepat penyerahan obat. Penggunaan obat rasional melibatkan pihak yang menyerahkan obat kepada pasien. Resep diserahkan oleh apoteker atau asisten apoteker atau petugas penyerah obat di puskesmas kepada pasien dengan informasi yang tepat.
9. Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang diberikan. Ketidapatuhan pasien dalam minum obat bisa disebabkan karena jenis sediaan obat beragam, jumlah obat terlalu banyak, frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering, pemberian obat dalam jangka panjang tanpa informasi, pasien tidak mendapatkan informasi yang cukup mengenai cara menggunakan obat, timbulnya efek samping.

## 2.4 Fluorokuinolon

### 2.4.1 Definisi Umum Fluorokuinolon

Fluorokuinolon adalah suatu antibiotik berspektrum lebar yang digunakan secara luas untuk terapi infeksi saluran pernafasan, infeksi saluran kemih, infeksi saluran cerna, penyakit yang ditularkan melalui hubungan seksual, infeksi tulang dan sendi serta infeksi kulit dan jaringan lunak. Disebut fluorokuinolon dikarenakan oleh adanya atom fluor pada posisi 6 dalam struktur molekulnya. Daya antibakteri yang dimiliki oleh fluorokuinolon jauh lebih kuat dari pada yang dimiliki oleh golongan kuinolon lama. Selain itu kelompok obat fluorokuinolon diserap dengan baik pada pemberian oral dan beberapa derivatnya juga tersedia bentuk parental sehingga dapat digunakan untuk penanggulangan infeksi berat, khususnya yang disebabkan oleh kuman Gram-negatif (Setiabudy, 2012).

Fluorokuinolon merupakan antibiotik turunan kuinolon yang memiliki gugus fluorin pada posisi C6 dan substituen cincin utama (piperazine atau *methyl-piperazine*) pada C7. Adanya gugus fluorin yang tampaknya sangat penting karena membantu dalam pengikatan enzim topoisomerase DNA bakteri, maka kuinolon sering disebut sebagai "Fluorokuinolon" (Sharma dkk., 2009). Dalam struktur umum fluorokuinolon memiliki beberapa karakteristik sebagai berikut, yaitu sebuah atom nitrogen pada posisi 1 pada struktur cincin aromatik bisiklik, kelompok asam karboksilat pada posisi 3 (tiga) penting untuk aktivitas antimikroba dan atom fluor pada posisi 6 (enam) berfungsi untuk meningkatkan efektivitas dan spektrum aktivitas terhadap bakteri Gram negative dan positif. Struktur umum fluorokuinolon dapat dilihat pada Gambar 2.1 (Zahid dan Isnindar, 2012).



**Gambar 2.1** Struktur Umum Fluorokuinolon (Zahid dan Isnindar, 2012).

Dalam perkembangannya, kuinolon atau fluorokuinolon memiliki 4 generasi, klasifikasi antibiotik fluorokuinolon memperhitungkan perluasan spektrum antimikroba dan indikasi klinisnya. Klasifikasi pada fluorokuinolon berguna bagi dokter dalam meresepkan dan mengevaluasi penggunaan fluorokuinolon (King dkk., 2000).

**Tabel 2.1** Klasifikasi Fluorokuinolon

<i>Generation</i>	<i>Drug</i>	<i>Characteristic Features</i>
<i>First</i>	<i>Nalidixic acid</i> <i>Oxolinic acid</i> <i>Pipemidic acid</i>	<i>Active against some Gram negative bacteria. Highly protein bound drugs. Short half life.</i>
<i>Second</i>	<i>Norfloxacin</i> <i>Enoxacin</i> <i>Ciprofloxacin</i> <i>Ofloxacin</i> <i>Lomefloxacin</i>	<i>Protein binding (50%). Longer half life than previous agents. Improved activity against Gram negative bacteria</i>
<i>Third</i>	<i>Temafloxacin</i> <i>Sparfloxacin</i> <i>Grepafloxacin</i>	<i>Active against Gram negative bacteria. Also active against Gram positive bacteria.</i>
<i>Fourth</i>	<i>Clinafloxacin</i> <i>Trovafoxacin</i> <i>Gatifloxacin</i>	<i>Show extended activity against both strains of bacteria. Active against anaerobes and atypical bacteria.</i>

Sumber: Sharma dkk., 2009

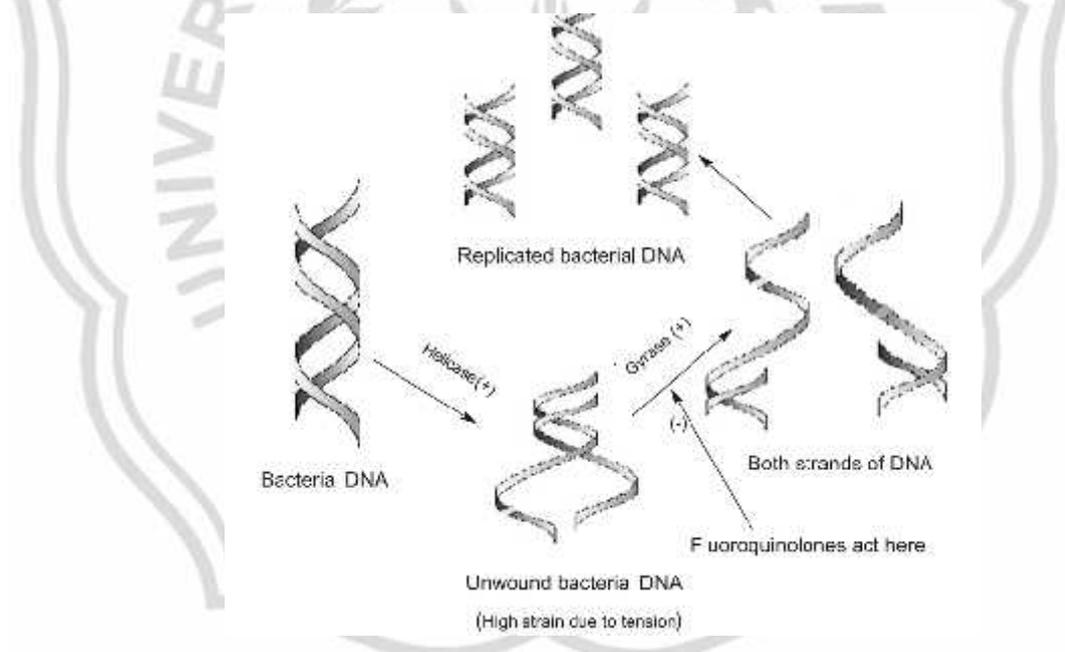
Fluorokuinolon merupakan antibiotik berspektrum luas, konsentrasi tinggi di saluran kemih, ekskresi ginjal yang baik, bioavailabilitas oral dan penetrasi jaringannya sangat baik, hubungan antara karakteristik dan perkiraan konsentrasi baik, dan diperkirakan mempunyai profil keamanan yang sangat baik (Raini, 2016).

#### **2.4.2 Mekanisme Kerja Fluorokuinolon**

Fluorokuinolon bekerja menghambat topoisomerase II (DNA gyrase) dan topoisomerase IV yang diperlukan oleh bakteri untuk replikasi DNA (Raini, 2016). Enzim topoisomerase II berfungsi menimbulkan relaksasi pada DNA yang mengalami *positive supercoiling* (pilinan positif yang berlebihan) pada waktu transkripsi dalam proses replikasi DNA. Penghambatan sintesis DNA terjadi oleh pembentukan kompleks terner yang melibatkan obat, enzim dan segmen DNA yang terikat. Hambatan ini menghasilkan efek sitotoksik dalam sel target. Mekanisme kerja dari fluorokuinolon termasuk siprofloksasin berbeda dengan antimikroba lainnya seperti beta laktam,

makrolida, tetrasiklin atau aminoglikosida. Oleh karena itu, organisme resisten terhadap antibiotik-antibiotik tersebut dapat masih sensitif dengan siprofloksasin (Setiabudy, 2012).

Fluorokuinolon menghambat replikasi dan transkripsi DNA bakteri. Fluorokuinolon juga bekerja menghambat aktivitas DNA girase, enzim topoisomerase II, enzim adenosin trifosfat esensial dan mencegah lepasnya girase dari DNA. Topoisomerase terhambat oleh aktivitas bakterisida yang kemudian berinteraksi dengan DNA. Selama proses replikasi dan transkripsi, enzim yang disebut helikase melepaskan atau menguraikan heliks ganda DNA yang mengarah ke superkoil berlebih dari heliks ganda DNA yang tersisa. Ketegangan dibuat di heliks ganda yang tersisa ini yang harus dihidupkan kembali untuk melanjutkan proses. Enzim topoisomerase II memungkinkan relaksasi DNA dengan memotong kedua untai rantai DNA, melintasinya, dan kemudian resealing mereka (Sesuai dengan Gambar 2.1) (Sharma dkk., 2009).



**Gambar 2.2** Mekanisme Kerja Fluoroquinolon (Sharma dkk., 2009)

### 2.4.3 Farmakokinetik Fluorokuinolon

Fluorokuinolon cepat diabsorpsi di saluran pencernaan dan kadar serum puncak dicapai sekitar 1–3 jam setelah pemberian oral (bioavailabilitas 80–95%). Selain itu juga dapat terdistribusi secara luas dalam cairan tubuh dan jaringan. Kadar serum puncak yang diperoleh setelah pemberian oral sangat

dekat dengan pemberian secara intra vena. Waktu paruh golongan fluorokuinolon bervariasi dari sekitar 60–90 menit untuk asam nalidiksat, 3–5,4 jam untuk siprofloksasin dan 21 jam untuk sparfloksasin (Raini, 2016). Fluorokuinolon generasi baru juga mempunyai waktu paruh yang lebih panjang sekitar 5–83 jam dan tidak banyak terpengaruh oleh adanya makanan dalam saluran pencernaan. Bioavailabilitas oral menurun signifikan ketika diberikan bersamaan dengan kalsium, zat besi, antasida, susu ataupun multivitamin. Oleh karena itu, Fluorokuinolon oral harus diminum 2 jam sebelum atau 4 jam setelah semua produk yang mengandung kation tersebut (Sharma dkk., 2009). Fluorokuinolon hanya sedikit terikat dengan protein. Golongan obat ini dapat didistribusikan dengan baik ke berbagai organ tubuh. Dalam urin, semua fluorokuinolon mencapai kadar yang melampaui kadar hambat minimal untuk banyak kuman patogen selama minimal 12 jam (Setiabudy, 2012).

#### **2.4.4 Mekanisme Resistensi Bakteri Terhadap Fluorokuinolon**

Resistensi Fluorokuinolon dapat terjadi karena dua faktor. Pertama, dengan mutasi spontan di berbagai lokasi pada enzim girase subunit A, yang menurunkan afinitas obat di kompleks DNA girase. Mutasi subunit A ditemukan pada strain gram negatif dan gram positif dan melibatkan perubahan asam amino. Kedua, faktor yang menyebabkan resistensi terhadap fluorokuinolon yaitu karena mekanisme penghabisan/efflux yang memompa obat kembali ke sel. Hal ini disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode porin, yang merupakan protein membran dimana kuinolon memasuki sel-sel gram negatif. Mutasi ini meningkatkan batas toleransi dengan antibiotik hingga empat kali lipat dan mengakibatkan berkurangnya produksi protein membran luar atau merangsang sistem penghabisan sel yang mengarah pada pengusiran obat aktif. Jenis resistensi ini telah dijelaskan pada *E. coli* dan *P. aeruginosa*. Bukti serupa dari peningkatan efflux kuinolon telah ditemukan pada *S. aureus* yang tidak memiliki membran sel luar (Sharma dkk., 2009).

#### **2.4.5 Efek Samping Fluorokuinolon**

Semua antibiotik mempunyai efek samping tetapi golongan fluorokuinolon mempunyai potensi efek samping yang paling serius, dapat

menyebabkan kerusakan permanen dan bahkan kematian. Efek samping fluorokuinolon dapat terjadi pada hampir seluruh tubuh. Florokuinolon mengandung ikatan fluor di tengah struktur kimianya. Gugus fluorida telah diketahui bersifat neurotoksik dan obat yang menempel pada gugus fluorida dapat berpenetrasi ke dalam jaringan yang sensitif termasuk otak. Kemampuan fluorida untuk menembus blood-brain barrier, membuat fluorida bersifat neurotoksik kuat. Fluorida juga mengganggu sintesa kolagen, dan dapat merusak sistem imun dengan menghabiskan persediaan energi dan menghambat pembentukan antibodi dalam darah (Raini, 2016).

Fluorokuinolon mempunyai rentang keamanan sangat sempit dan efek samping yang banyak yaitu, antara lain gangguan pencernaan, gangguan SSP, gangguan ginjal, gangguan penglihatan, gangguan kulit, gangguan hati, atropi dan tendinitis, gangguan kardiovaskular, gangguan hematologi, reaksi imunologi, hipoglikemi dan hiperglikemi dan teratogenik, sehingga penggunaan harus sangat hati-hati (Raini, 2016).

#### **2.4.6 Penggunaan Terapeutik Fluorokuinolon**

Fluorokuinolon merupakan antibiotik yang bekerja dengan spektrum luas yang memiliki indikasi luas mulai dari infeksi saluran pernafasan, saluran kemih, infeksi intraabdominal, infeksi tulang dan sendi, kulit dan jaringan lunak, saluran pencernaan, terapi meningitis hingga MDR dan infeksi lainnya (Raini, 2016).

Berikut penggunaan terapeutik fluoroquinolon menurut Setiabudy (2012):

- a. Infeksi Saluran Kemih (ISK): Siprofloksasin, norfloksasin dan ofloksasin dapat mencapai kadar yang cukup tinggi di jaringan prostat dan dapat digunakan untuk terapi prostatitis bacterial akut maupun kronis.
- b. Infeksi saluran cerna: fluorokuinolon juga efektif untuk diare yang disebabkan oleh *Shigella*, *Salmonella*, *E. Coli* dan *Camphylobacter*. Simprofloxacin dan ofloxacin mempunyai efektivitas yang baik terhadap demam tifoid. Selain itu kemungkinan status kanker juga dikurangi.
- c. Infeksi saluran napas (ISN): secara umum, efektivitas fluorokuinolon generasi pertama (siprofloxacin, ofloxacin, enoksasin) untuk infeksi

bacterial saluran napas bawah adalah cukup baik. Namun perlu diperbahwa kuman *S. pneumonia* dan *S. aureus* yang sering menjadi penyebab ISN bahwa kurang peka terhadap golongan obat ini. Siprofloxacine efektif untuk mengatasi eksaserbasi *cystic fibrosis* yang disebabkan oleh *P. aeruginosa*, namun penggunaan obat ini jangka panjang dapat mengakibatkan timbulnya resistensi. Siprofloxacine dan ofloxacine adalah golongan fluorokuinolon yang dapat digunakan dalam pengobatan tuberculosis oleh kuman yang resisten terhadap banyak obat (*multidrug resistance*).

- d. Penyakit yang ditularkan melalui hubungan seksual: siprofloxacine oral dan levofloxacine oral merupakan obat pilihan utama disamping seftriakson dan sefiksim untuk pengobatan uretritis dan servisititis oleh gonokokus. Golongan fluorokuinolon juga aktif terhadap *H. ducreyi* dan *C. trachomatis*, tetapi tidak aktif terhadap *T. pallidum*.
- e. Infeksi tulang dan sendi: siprofloxacine oral dengan dosis 2 kali 500/750 mg/hari yang diberikan selama 4-6 minggu efektif untuk mengatasi infeksi pada tulang dan sendi yang disebabkan oleh kuman yang peka. Angka penyembuhan klinis dapat mencapai 75% untuk osteomielitis yang disebabkan oleh kuman Gram-negatif. Dengan pemberian oral ini pasien dapat berobat jalan sehingga biaya pengobatan banyak berkurang.

**Tabel 2.2** Infeksi Paling Umum dengan Terapi Efektif Fluorokuinolon

<i>Infection</i>	<i>Primary patogen(s)</i>	<i>Fluoroquinolone</i>
<b>Systemic antibiotik requirement</b>		
<i>UTI</i>	<i>Echerichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spesies</i> <i>Citrobacter spesies</i> <i>Serratia spesies</i>	<i>Ciprofloxacine</i>
<i>Acute otitis media, sinusitis</i>	<i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Haemophilus influenza</i>	<i>Levofloxacine</i>
<i>Pneumonia</i>	<i>S. pneumonia</i> , <i>Mycoplasma pneumonia</i> ( <i>macrolides preferred for Mycoplasma infection</i> )	<i>Levofloxacine</i>

<i>Infection</i>	<i>Primary patogen(s)</i>	<i>Fluoroquinolone</i>
<b>Systemic antibiotik requirement</b>		
<i>Gastrointestinal infection</i>	<i>Salmonella species</i> <i>Shigella species</i>	<i>Ciprofloxacin</i>
<b>Topical antibiotik requirement</b>		
<i>Conjunctivitis</i>	<i>S. pneumonia, H. influenza</i>	<i>Besifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin</i>
<i>Acute otitis externa, tympanostomy tubeassociated otorrhea</i>	<i>P. aeruginosa, Staphylococcus aureus, mixed Grampositive/Gram-negative organisms</i>	<i>Ciprofloxacin, ofloxacin</i>

Sumber: Jackson dan Gordon, 2016

Obat-obatan dalam empat generasi fluorokuinolon dapat diberikan dengan penyesuaian dosis, penyakit, efek samping serta interaksi obat yang signifikan (King dkk., 2000). Berikut perbedaan karakteristik dalam pemberian terapi antibiotik fluorokuinolon (Sesuai dengan Tabel 2.3).

**Tabel 2.3** Perbedaan Karakteristik Dalam Pemberian Terapi Antibiotik Fluorokuinolon

<b>Obat dan Generasi</b>	<b>T ½ (Jam)</b>	<b>Rute Pemberian</b>	<b>Kontra Indikasi</b>	<b>Efek Samping</b>	<b>Interaksi Obat</b>
<b>Generasi Pertama</b>					
Asam Nalidixic	1-1,5	Oral	Gangguan ginjal		warfarin
Cinoxacin	1,1-2,7	Oral	Gangguan ginjal	Hipersensitivitas	
<b>Generasi Kedua</b>					
Norfloxacin	2,3-5,5	Oral	Gangguan ginjal		Warfarin, siklosporin
Lomefloxacin	7-8,5	Oral	Gangguan ginjal	Fototoksik, sakit kepala, nyeri abdomen, mual	
Enoxacin	3,3-7	Oral	Gangguan ginjal atau hati	fototoksik	Warfarin, ranitidine, bismuth, teofilin, kafein

Obat dan Generasi	T ½ (Jam)	Rute Pemberian	Kontra Indikasi	Efek Samping	Interaksi Obat
Ofloxacin	5-8	Oral, Intravena	Gangguan ginjal atau hati	insomnia	warfarin
Siprofloxacin	3-5,4	Oral, Intravena	Gangguan ginjal	Mual, muntah, nyeri abdomen	Warfarin, ranitidine, gliburid, teofilin, kafein
<b>Generasi Ketiga</b>					
Levofloxacin	6	Oral, Intravena	Gangguan ginjal	Sakit kepala, mual, diare	
Sparfloxacin	21	Oral	Gangguan ginjal	fototoksik	antidepresan, penotiazin, pentamidin, eritromisin
Gatifloxacin	7	Oral, Intravena	Gangguan ginjal		Sama dengan sparfloxacin
Moxifloxacin	12	Oral	Gangguan hati	Interval QT-panjang	Sama dengan sparfloxacin
<b>Generasi Keempat</b>					
Trovafloxacin		Oral		Pusing, hepatotoksitas, candidal vaginitis	Morfin, asam sitrat, natrium sitrat
Alatrofloxacin	7,8	Intravena	Gangguan hati		

Sumber: King dkk., 2000

Pada pelaksanaan terapi antibiotik golongan fluorokuinolon, setiap obat pada golongan ini memiliki dosis pemberian dan aturan pakai yang berbeda-beda. Berikut aturan dosis pemberian pada masing-masing obat golongan fluorokuinolon (Tjay dan Rahardja, 2015):

**Tabel 2.4**Aturan Dosis Pemberian Dan Aturan Pakai Pada Fluorokuinolon

Obat	Dosis	Keterangan
Asam nalidiksina	4 dd* 1 g	Diberikan maksimal 7-14 hari
Asam pipemidinat	2 dd 400 mg	Diberikan bersama makan, maksimal 10 hari

Obat	Dosis	Keterangan
Norfloxacin	ISK: 1 dd 400 mg Gonore: Single dose 800 mg Infeksi mata: 4 dd 1 tetes obat mata (3 mg/4mL)	
Pefloxacin	ISK: 2 dd 400 mg	Diberikan bersama makan selama 48-72 jam setelah gejalanya hilang atau tidak ditemukan kuman-kuman patogen
Siprofloxacin	ISK akut wanita tanpa komplikasi: Dosis tunggal 800 mg ISK: Oral 2 dd 125-250 mg i.v 2 dd 100 mg infeksi lain: oral 2 dd 500 mg	
Ofloxacin	ISK tanpa komplikasi: 1-2 dd 200 mg TBC paru: 1 dd 300-600 mg	Diberikan selama 7-10 hari
Levofloxacin	1-2 dd 250-500 mg	
Lomefloxacin	1 dd 400 mg	Diberikan selama 14 hari
Sparfloxacin	Permulaan: 1 dd 400 mg, kemudian 1 dd 200 mg Gonore: Single dose dari 200 mg	Diberikan selama 10 hari
Gatifloxacin	Pneumonia dan gonore: 1 dd 400 mg	Jangan diberikan pada penderita aritmia jantung
Moxifloxacin	1 dd 400 mg	Jangan diberikan pada penderita aritmia jantung

Sumber: Tjaya dan Rahardja, 2015

Keterangan:

\* = dd (*di die*) artinya diberikan setiap hari

## 2.5 Tinjauan Umum Rumah Sakit Ibnu Sina Gresik

### 2.5.1 Profil Rumah Sakit Ibnu Sina Gresik

Rumah Sakit Umum Daerah Ibnu Sina Kabupaten Gresik adalah rumah sakit umum milik Pemerintah Daerah Kabupaten Gresik. Rumah sakit yang berada di Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo ini didirikan pertama kali pada tanggal 16 Agustus 1975, dan diresmikan oleh Gubernur Jawa Timur Moch. Noer, dengan nama Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kabupaten Gresik.

Oleh karena berada di kawasan Bunder, maka RSUD Kabupaten Gresik lebih dikenal dengan nama Rumah Sakit Bunder (RSUD Ibnu Sina Gresik, 2020).

RSUD Ibnu Sina Gresik memiliki beberapa Instalasi yaitu (RSUD Ibnu Sina Gresik, 2020):

1. Instalasi Gawat Darurat (IGD)

Instalasi Gawat Darurat RSUD Ibnu Sina Gresik merupakan pelayanan rumah sakit yang memberikan pelayanan pertama pada pasien dengan ancaman kematian dan kecacatan secara terpadu melibatkan multi disiplin ilmu. Pelayanan IGD bersifat *emergency* yang memberikan pelayanan *emergency* secara komprehensif, cepat dan nyaman.

2. Instalasi Rawat Inap

Pelayanan Rawat Inap RSUD Ibnu Sina Gresik adalah dimana seorang penderita memperoleh pelayanan kesehatan perorangan serta perawatan yang meliputi observasi, pemeriksaan penunjang, diagnosa, pengobatan, pelayanan keperawatan, rehabilitasi medik, dan juga konseling tentang penyakit dan tindakan atau pengobatannya.

3. Instalasi Rawat Jalan

Instalasi Rawat Jalan merupakan salah satu instalasi di rumah sakit yang memberikan pelayanan rawat jalan kepada pasien, sesuai dengan spesialisasi yang dibutuhkannya, Pelayanan tersebut meliputi pemeriksaan, pengobatan dan tindakan medis sesuai dengan kondisi pasien dan jenis penyakit yang dialaminya. Seluruh kegiatan pelayanan di Instalasi rawat jalan dilaksanakan dengan mengacu pada pedoman, panduan dan standart prosedur operasi yang sudah disahkan.

Pelayanan di Instalasi rawat jalan RSUD Ibnu Sina Gresik dilakukan oleh beberapa dokter spesialis yang meliputi:

- 1) Klinik Kandungan
- 2) Klinik Hamil
- 3) Klinik Jantung
- 4) Klinik Mata
- 5) Klinik THT
- 6) Klinik Gigi (Orthodontic - Konservasi)

- 7) Klinik Bedah (Bedah Umum - Bedah Orthopedi - Bedah Urologi - Bedah Syaraf - Bedah Digestive)
  - 8) Klinik Kulit dan Kelamin
  - 9) Klinik Penyakit Dalam
  - 10) Klinik Anak
  - 11) Klinik Tumbuh Kembang Anak (Klinik Bayi & Imunisasi - Klinik Laktasi)
  - 12) Klinik Syaraf
  - 13) Klinik Paru
  - 14) Klinik Jiwa & VCT
  - 15) Klinik VIP
  - 16) Klinik TB DOTs
  - 17) Klinik TB MDR
  - 18) Medical *Check Up*
  - 19) Unit Endoskopi
  - 20) Unit Hemodialisa dan Instalasi Rehabilitasi Medik
4. Instalasi Penunjang

Dalam pelaksanaan tugas dan kegiatan yang ada di instalasi utama, Rumah Sakit Ibnu Sina Gresik memiliki instalasi penunjang diantaranya sebagai berikut:

- 1) Instalasi Bedah Sentral
- 2) Instalasi Farmasi
- 3) Instalasi Laboratorium Patologi Klinik
- 4) Unit Laboratorium Patologi Anatomi
- 5) Bank Darah Rumah Sakit (BDRS)
- 6) Instalasi Radiologi
- 7) Instalasi Gizi
- 8) Instalasi Kedokteran Forensik

#### **2.5.2 Pedoman Penggunaan Fluorokuinolon di RS Ibnu Sina Gresik**

Formularium adalah pedoman yang berupa kumpulan obat yang disusun, diterima dan disetujui oleh panitia farmasi dan terapi (PFT) untuk digunakan di rumah sakit dan dapat direvisi pada setiap batas waktu yang

ditentukan sesuai kebutuhan dan perkembangan terapi obat yang mutakhir. Sistem yang dipakai adalah suatu sistem di mana prosesnya tetap berjalan terus, sementara formularium itu digunakan oleh staf medis, di lain pihak panitia farmasi dan terapi mengadakan evaluasi dan menentukan pilihan terhadap produk obat yang ada di pasaran, dengan lebih mempertimbangkan efisien, efektivitas, terjangkau dan mutakhir (Rusli, 2016).

Dalam pelaksanaan penanganan pasien dengan jaminan BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial, rumah sakit akan meresepkan obat dengan berpedoman dengan Formularium Nasional (FORNAS), begitu juga dengan persepan antibiotik fluorokuinolon. Berikut Formularium Nasional untuk penggunaan antibiotik fluorokuinolon (Menkes RI, 2017):

**Tabel 2.5** Formularium Nasional untuk Penggunaan Antibiotik Fluorokuinolon

No	Sub Kelas Terapi>Nama Generik/Sediaan/Kekuatan dan Restriksi Penggunaan	Fasilitas Kesehatan			Peresepan Maksimal
		Tk. 1	Tk. 2	Tk. 3	
1	Levofloxacin Tidak digunakan untuk pasien usia < 18 tahun dan ibu hamil. 1. tab sal selaput 500 mg 2. inf 5 mg/mL				maks 10 hari. maks 10 hari.
2	Moksifloksasin Tidak digunakan untuk pasien usia < 18 tahun dan ibu hamil. 1. tab sal selaput 400 mg 2. inf 1,6 mg/mL				10 hari. 10 hari.
3	Ofloksasin Tidak digunakan untuk pasien usia < 18 tahun dan ibu hamil. 1. tab sal selaput 200 mg 2. tab sal selaput 400 mg				10 hari. 10 hari.
4.	Siprofloksasin Tidak digunakan untuk pasien usia < 18 tahun dan ibu hamil. 1. tab sal selaput 500 mg 2. inf 2 mg/mL				4 btl/hari

Sumber: Menkes RI, 2017

Dalam meningkatkan mutu dan pelayanan untuk menjamin ketersediaan obat bagi pasien, maka Panitia Farmasi Dan Terapi (PFT) akan membuat formularium rumah sakit sebagai acuan persepahan obat di Rumah Sakit Ibnu Sina Gresik. Formularium rumah sakit merupakan penerapan konsep obat esensial di rumah sakit yang berisi daftar obat dan informasi penggunaannya. Obat yang termasuk dalam daftar formularium merupakan obat pilihan utama (*drug of choice*) dan obat-obat alternatifnya. Dasar-dasar pemilihan obat-obat alternatif tetap harus mengindahkan prinsip manajemen dan kriteria mayor yaitu berdasarkan pada: pola penyakit yang berkembang di daerah tersebut, efikasi, efektivitas, keamanan, kualitas, biaya, dan dapat dikelola oleh sumber daya dan keuangan rumah sakit (Rusli, 2016).

Untuk pelaksanaan pelayanan kefarmasian atau pengobatan pasien di rumah sakit seorang dokter akan meresepkan obat dengan berpedoman pada Formularium Rumah Sakit yang telah ditentukan. Begitu pula dalam persepahan antibiotik golongan fluorokuinolon di Rumah Sakit Ibnu Sina Gresik. Berikut adalah Formularium Rumah Sakit Ibnu Sina Gresik untuk penggunaan antibiotik fluorokuinolon (RSUD Ibnu Sina Gresik, 2018):

**Tabel 2.6** Formularium RS Ibnu Sina Gresik untuk Penggunaan Antibiotik Fluorokuinolon

No	Nama Obat, Bentuk Sediaan, Kekuatan Sediaan, Kemasan	Dosis	Catatan	Formul- arium
1.	Ciprofloxacin tab 250 mg tab scored 500 mg (sebagai HCl)	D: 250-750 mg, diberikan setiap 12 jam	<b>KI:</b> Hipersensitivitas, hamil dan menyusui, pasien yang mempunyai, kecenderungan untuk kejang, anak 18 tahun	Baquinor tab, inf Lapifox tab Lapifox tab
	iv infus 200 mg/100 mL iv infus 400 mg/200 mL	D: 200-400 mg, diberikan sekali setiap 24 jam	<b>IO:</b> Ca, Fe, Al, Mg dan logam lainnya	

No	Nama Obat, Bentuk Sediaan, Kekuatan Sediaan, Kemasan	Dosis	Catatan	Formul- arium
			<b>ESO:</b> Iritasi saluran cerna	
2	Levofloxacin tab 250 mg tab 500 mg  inj 500 mg/100 mL infuss inj 750 mg/100 mL infuss	D: 250-500 mg, diberikan sekali setiap 24 jam  D: 250-500 mg, diberikan setiap 24 jam	<b>IO:</b> Potensiasi dengan sesame obat yang bersifat ototoksin dan nefrotoksik (interaksi dengan Ca, Fe, Al, Mg dan logam lainnya) <b>IO:</b> Selama 7-14 hari Ca, Fe, Al, Mg dan logam lainnya <b>KI:</b> Hipersensitivitas, hamil dan menyusui, pasien yang mempunyai kecenderungan untuk kejang, anak 18 tahun	Cravit tab, inf Cravox tab, inf Levocin tab, inf Cravat 750 inf
3	Moxifloxacin tab 400 mg  infus 400 mg/250 mL	D: 400 mg, diberikan sekali setiap 24 jam  D: 400 mg, diberikan setiap 24 jam		
4	Nalidixic Acid tab 500 mg	D awal: 1000 mg/dosis, diberikan setiap 6 jam selama 1- 2 minggu Rumatan: 500 mg/dosis, diberikan setiap 6 jam A: 15 mg/KgBB/dosis diberikan setiap 6-8 jam Maks 50 mg/KgBB/24 jam diberikan dalam dosis terbagi	Diminum bersama dengan makan <b>KI:</b> Bayi 3 bulan	Urineg

Sumber: RSUD Ibnu Sina Gresik, 2018