

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Pasien

Hasil penelitian data rekam medik yang diperoleh di RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018, data keseluruhan pasien sepsis sebanyak 143 pasien. Berdasarkan kriteria inklusi yaitu pasien sepsis rawat inap yang berusia >12 tahun di RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri pada tahun 2016-2018 sebanyak 33 pasien, sedangkan 110 pasien lainnya termasuk kriteria eksklusi karena beberapa hal, antara lain pasien dengan usia diluar kriteria inklusi, pasien pulang paksa atau pengobatan tidak lengkap.

1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

Pasien sepsis di RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri pada tahun 2016-2018 yang masuk kedalam kriteria inklusi sebanyak 33 pasien dengan 13 pasien perempuan (39,4%) dan 20 pasien laki-laki (60,6%). Dari keseluruhan pasien terdiri dari beberapa usia. Usia pasien sepsis <65 tahun sebanyak 19 pasien dan >65 tahun sebanyak 14 pasien.

Tabel 1. Persentase jenis kelamin dan usia pasien sepsis di RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri yang masuk kriteria inklusi tahun 2016-2018

Karakteristik	Jumlah Pasien	Persentase (%)	Total
Jenis Kelamin			33
Laki-laki	20	60,6 %	
Perempuan	13	39,4 %	
Usia			33
12-15 Tahun	2	6,06 %	
16-26 Tahun	1	3,03 %	
26-35 Tahun	0	0 %	
36-45 Tahun	2	6,06 %	
46-55 Tahun	7	21,21 %	
56-65 Tahun	7	21,21 %	
> 65 Tahun	14	42,42 %	

Sumber : data sekunder yang diolah tahun (2019)

Dari data yang didapat, angka kejadian sepsis paling banyak terjadi pada laki-laki dengan persentase sebesar (60,6%). Hal ini dapat dikaitkan dengan perbedaan respon imun yang terjadi pada pria dan wanita. Wanita memiliki respon imun yang lebih baik dari pada pria karena hormon esterogen yang lebih tinggi. Hormon esterogen berperan dalam meningkatkan respon imun adaptif. Faktor lain

yang mempengaruhi rendahnya kejadian sepsis pada wanita adalah TNF (*Tumor Necrosis Factor*) yang lebih tinggi pada wanita daripada pria (Berkowitz & Martin 2007). TNF berperan sebagai sitokin dalam respon inflamasi terhadap infeksi (Ibrahim 2014).

Jumlah rentan usia pada pasien sepsis dapat dilihat dari tabel 9. Dari 33 pasien sepsis, usia dengan jumlah pasien paling banyak pada pasien manula usia >65 tahun sebanyak 14 pasien dengan persentase (42,42%). Pasien lansia rentang usia 56 – 65 tahun sebanyak 7 pasien dengan persentase (21,21%) dan rentang usia 45 – 55 tahun sebanyak 7 pasien dengan persentase (21,21%). Pasien dewasa rentang usia 36 – 45 tahun sebanyak 2 pasien dengan persentase (6,06%). Pasien remaja rentang usia 12 – 16 tahun sebanyak 2 pasien dengan persentase (6,06%) dan rentang usia 17 – 25 tahun sebanyak 1 pasien dengan persentase (3,03%).

Pada penelitian pasien sepsis presentase paling banyak pada pasien manula. Hal tersebut dapat terjadi karena fungsi sistem imunitas tubuh (*immunocompetence*) menurun sesuai umur. Kemampuan imunitas tubuh melawan infeksi menurun termasuk kecepatan respons imun dengan peningkatan usia. Hal ini bukan berarti manusia lebih sering terserang penyakit, tetapi saat menginjak usia tua maka resiko kesakitan meningkat seperti penyakit infeksi, kanker, kelainan autoimun, atau penyakit kronik. Hal ini disebabkan oleh perjalanan alamiah penyakit yang berkembang secara lambat dan gejala-gejalanya tidak terlihat sampai beberapa tahun kemudian. Di samping itu, produksi imunoglobulin yang dihasilkan oleh tubuh orang tua juga berkurang jumlahnya sehingga vaksinasi yang diberikan pada kelompok lansia kurang efektif melawan penyakit. Masalah lain yang muncul adalah tubuh orang tua kehilangan kemampuan untuk membedakan benda asing yang masuk ke dalam tubuh atau memang benda itu bagian dari dalam tubuhnya sendiri.

Salah satu perubahan besar yang terjadi seiring pertambahan usia adalah proses *thymic involution*. *Thymus* yang terletak di atas jantung di belakang tulang dada adalah organ tempat sel T menjadi matang. Sel T sangat penting sebagai limfosit untuk membunuh bakteri dan membantu tipe sel lain dalam sistem imun. Seiring perjalanan usia, maka banyak sel T atau limfosit T kehilangan fungsi dan kemampuannya melawan penyakit. Volume jaringan timus

kurang dari 5% daripada saat lahir. Saat itu tubuh mengandung jumlah sel T yang lebih rendah dibandingkan sebelumnya (saat usia muda), dan juga tubuh kurang mampu mengontrol penyakit dibandingkan dengan masa-masa sebelumnya.

2. Distribusi Pasien Menurut Rawat Inap

Lama rawat inap pasien adalah waktu dimana pasien masuk rumah sakit sampai keluar rumah sakit dengan dinyatakan membaik, pulang paksa atau meninggal dunia. Dari 33 pasien sepsis yang dianalisis terdapat 13 pasien dengan keadaan membaik dan 18 pasien meninggal dunia.

Tabel 2. Distribusi lama rawat inap pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018

Lama Rawat Inap	Jumlah Pasien	Persentase
1 – 3 hari	9	27,27 %
4 – 6 hari	7	21,21 %
7 – 9 hari	10	30,30%
> 9 hari	7	21,21 %
Total	33	100 %

Sumber: Data sekunder yang diolah tahun (2019)

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa kisaran lama rawat inap pasien sepsis sebagian besar selama 7-9 hari sebanyak 10 pasien (30,30%), untuk lama rawat inap 1-3 hari sebanyak 9 pasien (27,27%), dan untuk lama perawatan pasien 4-6 hari dan yang >9 hari masing-masing sebanyak 7 pasien (21,21%). Lama rawat inap pasien sepsis berhubungan dengan penyakit komplikasi yang terjadi pada pasien atau tingkat keparahan penyakit sepsis dengan keefektifan terapi yang didapatkan pasien yang ditunjukkan dengan suhu tubuh turun, nilai leukosit normal dan perbaikan kondisi pasien.

Penggunaan antibiotik juga mempengaruhi pada lama rawat inap pasien sepsis. Menurut *guidelines Surviving Sepsis campaign* tahun 2016 durasi pengobatan selama 7-10 hari (tanpa ada masalah kontrol sumber) umumnya sudah memadai untuk sebagian besar infeksi serius. Pemberian antibiotik yang lama dan tidak perlu dapat merugikan masyarakat dan pasien secara individu. Penggunaan antibiotik yang berlebihan mendorong pengembangan dan penyebaran resisten terhadap antimikroba. Tetapi beberapa kondisi umumnya dianggap membutuhkan terapi antimikroba yang lebih lama, seperti keadaan respon klinis yang lambat, fokus infeksi yang tidak dapat diatasi, bakterimia dengan *S.aureus* (terutama

MRSA), kandidemia/*invasive candidiasis* dan infeksi jamur lainnya, beberapa infeksi virus (misalnya herpes, *cytomegalovirus*), dan defisiensi imunologis, termasuk neutropenia.

3. Distribusi Pasien Berdasarkan Penyakit Utama dan Penyakit Penyerta

Dalam penelitian kali ini diambil data pasien sepsis sebagai penyakit utama ataupun penyerta. Penyakit penyerta merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi dari terapi pasien sepsis. Tidak hanya infeksi atau kerusakan organ, beberapa penyakit penyerta yang banyak diderita oleh pasien sepsis dapat dilihat dari tabel 11.

Tabel 3. Jumlah penyakit utama dan penyakit penyerta yang diderita oleh pasien sepsis di RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018

Kategori Penyakit	Jumlah Pasien	Total
Penyakit utama		33
Sepsis	20	
Syok sepsis	13	
Penyakit penyerta		25
DM tipe II	5	
Bronkopneumonia	5	
Gagal ginjal	4	
ISK	3	
Hepatitis akut	2	
Gastroenteritis akut	1	
DBD	1	
Ulkus gastritis	1	
Abses multiple	1	
Infark miokard	1	
Ulkus pedis	1	

Sumber : Data yang diolah tahun (2019)

Dari 33 pasien sepsis dewasa yang diteliti didapatkan untuk diagnosa sepsis utama sebanyak 20 pasien dan syok sepsis sebanyak 13 pasien. Sedangkan untuk diagnosa penyerta pada pasien sepsis yang paling banyak dialami pasien sepsis adalah DM tipe II dan bronkopneumonia masing-masing sebanyak 5 pasien. Diabetes mellitus sering disertai dengan infeksi dan tidak jarang dengan infeksi berat atau sepsis. Diabetes mellitus (DM) menginduksi defisiensi imun melalui beberapa mekanisme. Salah satunya yaitu peningkatan kadar gula darah akan mengganggu fungsi fagosit dalam chemotaxis dan imigrasi sel-sel inflamasi yang akan terakumulasi di tempat peradangan (Chodijah *et al.* 2013).

Pneumonia adalah peradangan yang mengenai parenkim paru, distal dari bronkiolus terminalis yang mencakup bronkiolus respiratorius, dan alveoli serta menimbulkan konsolidasi jaringan paru dan pertukaran gas setempat. Menurut hasil penelitian Nainggolan et al tahun 2017, didapatkan bahwa sepsis dan syok septik terbanyak besumber dari saluran napas yaitu pneumonia pada sebanyak 50 orang, yang terbagi atas *human acquired pneumonia* (HAP), *community acquired pneumonia* (CAP), dan *ventilator acquired pneumonia* (VAP). Sumber utama sepsis dan syok septik ialah pneumonia sebanyak 42% (Rahmawati 2014). Hal ini disebabkan kuman *S. Pneumonia* mudah masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi atau aspirasi ke segmen paru-paru/lobus paru-paru (Koenig & Truwit 2006). Infeksi pneumonia dapat terjadi sebelum masuk rumah sakit, saat mendapatkan penanganan medis, atau saat menjalankan proses perawatan di ICU (Hackethal 2014).

Penyakit penyerta terbanyak kedua yaitu gagal ginjal dengan 4 pasien. Pada gagal ginjal, sepsis merupakan salah satu penyebab terjadinya gagal ginjal/ AKI (*acute kidney injury*) yang disebabkan oleh respon inflamasi, toxin, dan perubahan hemodinamik glomerulus (Setiawan *et al.* 2018). Pada pasien dengan kasus sepsis dan gagal ginjal dapat diberikan terapi tambahan diuretik, tetapi pada kasus ini beberapa terapi diuretik yang digunakan oleh pasien sepsis dapat berinteraksi dengan obat-obat sepsis sehingga perlu adanya monitoring interaksi obat.

B. Gambaran Penggunaan Obat Pada Pasien Sepsis

Antibiotika merupakan terapi utama pada penderita sepsis. Pemilihan antibiotika berdasarkan data empirik, oleh karena harus secepatnya diberikan. Antibiotika yang diberikan diharapkan yang mempunyai afinitas tinggi dengan kuman penyebabnya, sehingga dapat membunuh semua mikroorganisme penyebab baik gram positif maupun negatif. Bila perlu diberikan antibiotika yang berspektrum luas dan mempunyai efek bakterisidal cepat (Guntur 2006). Pada tabel 12 dapat dilihat terapi antibiotik yang digunakan oleh pasien baik tunggal maupun kombinasi.

Tabel 4. Profil penggunaan antibiotik pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018

Macam Terapi	Pengobatan		Jumlah Kasus	Total		
	Golongan	Jenis obat				
Tunggal	Cephalosporin	Cefoperazone	4	8		
	Cephalosporin	Ceftriaxone	3			
	Cephalosporin	Cefotaxime	1			
Kombinasi	Cephalosporin + Nitroimidazole	Ceftriaxone + Metronidazole	5	13		
	Cephalosporin + Aminoglikosida	Ceftriaxone + Gentamicin	1			
	Cephalosporin + Carbapenem	Ceftriaxone + Meropenem	1			
	Cephalosporin + Nitroimidazole	Cefoperazone + Metronidazole	1			
	Cephalosporin + Quinolone	Cefoperazone + Levofloxacin	1			
	Cephalosporin	Cefoperazone + Ceftazidime	1			
	Cephalosporin	Ceftazidime + Ceftriaxone	1			
	Cephalosporin + Aminoglikosida	Ceftazidime + Gentamicin	1			
	Nitroimidazole + Carbapenem	Metronidazole + Meropenem	1			
	Cephalosporin + Nitroimidazole	Cefotaxime + Ceftriaxone + Metronidazole	4		8	
	Cephalosporin + Nitroimidazole + Aminoglikosida	Ceftriaxone + Metronidazole + Gentamicin	1			
	Cephalosporin + Nitroimidazole + Quinolone	Ceftriaxone + Metronidazole + Levofloxacin	1			
	Cephalosporin + Quinolone + Aminoglikosida	Ceftriaxone + Levofloxacin + Gentamicin	1			
	Cephalosporin + Tetracycline	Cefoperazone + Ceftriaxone + Doxycyclin	1			
	Cephalosporin + Nitroimidazole + Quinolone	Ceftriaxone + Cefoperazone + Metronidazole + Levofloxacin	1			4
	Cephalosporin + Nitroimidazole + Carbapenem	Ceftriaxone + Ceftazidime + Metronidazole + Meropenem	1			
	Cephalosporin + Nitroimidazole + Carbapenem	Ceftriaxone + Cefotaxime + Metronidazole + Meropenem	1			
	Cephalosporin + Nitroimidazole + Quinolone	Ceftriaxone + Cefotaxime + Metronidazole + Levofloxacin	1			
	Total					

Sumber: Data yang diolah tahun (2019)

Hasil penelitian menunjukkan dari 33 kasus pasien yang menerima terapi antibiotik dengan terapi tunggal sebanyak 8 pasien dan yang menerima terapi

antibiotik dengan terapi kombinasi sebanyak 25 pasien. Golongan obat antibiotik yang paling banyak digunakan secara tunggal adalah dari golongan sefalosporin yaitu sefoperazon sebanyak 4 pasien. Sefalosporin merupakan antibiotika yang biasanya diberikan secara empiris karena memiliki efek terhadap bakteri gram positif dan negatif (Guntur 2006). Sefalosporin bekerja dengan mengikat dinding sel bakteri dengan berikatan pada satu atau lebih *penicillin binding protein* (PBPs) sehingga menghambat sintesis peptidoglikan dinding sel dan menghambat biosintesis dinding sel bakteri (Aberg *et al.* 2009). Untuk golongan obat antibiotik kombinasi yang paling banyak digunakan adalah golongan sefalosporin dan nitroimidazole yaitu seftriakson dan metronidazole sebanyak 5 pasien.

Karena kerusakan endotel pembuluh darah pada sepsis merupakan proses inflamasi imunologi, maka penatalaksanaan sepsis adalah dengan pengobatan dasar (*basic support*), pemberian antibiotika, serta terapi suportif lainnya (misalkan: mempertahankan sirkulasi dan hemodinamik/perfusi jaringan agar didapatkan oksigenasi jaringan yang cukup) (Guntur, 2006). Terapi suportif yang digunakan pasien sepsis dapat dilihat pada tabel 13.

Tabel 5. Terapi suportif pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018

Jenis Terapi	Jumlah Pasien	Total
Terapi cairan		3
Albumin	3	
Vasopressor		6
Vascon	5	
Terapi Inotropik		1
Dobutamin	1	
Kontrol gula		4
Lantus	2	
Apidra	1	
Novorapid	1	
Steroid		21
Methylprednisolon	15	
Deksametason	6	
Terapi profilaksis <i>stress ulcer</i>		64
Omeprazole (PPI)	22	
Ranitidine (H2RB)	22	
Sucralfate	14	
Lansoprazole (PPI)	3	
Antasida	3	

Sumber : Data sekunder yang diolah tahun (2019)

Pada pasien sepsis terapi cairan dibutuhkan untuk memaksimalkan *cardiac output* dengan meningkatkan preload ventrikel kiri, dimana akan mengembalikan

perfusi jaringan (Birken 2014). Menurut *guidelines Surviving Sepsis campaign* kristaloid digunakan sebagai pilihan cairan awal dalam resusitasi sepsis berat dan syok septik. Penggunaan cairan kristaloid yang direkomendasikan dengan dosis 30ml/kgBB dan diberikan dengan melalui *fluid challenge* selama didapatkan peningkatan status hemodinamik berdasarkan variabel dinamis (perubahan tekanan nadi, variasi volume sekuncup) atau statik (tekanan nadi, laju nadi) (Rhodes *et al.* 2016). Dalam kasus ini terapi cairan yang digunakan antara lain adalah albumin. Penggunaan albumin disarankan dalam resusitasi cairan sepsis berat dan syok septik ketika pasien membutuhkan sejumlah besar kristaloid (Dellinger *et al.* 2012). Jika resusitasi cairan gagal untuk mengembalikan kecukupan perfusi dan tekanan perfusi dari semua organ vital, maka terapi vasopressor dapat digunakan untuk mengembalikan kekurangan ini (Girbes *et al.* 2008). Vasopressor yang digunakan disini adalah norepinefrin sebanyak 5 pasien. Menurut *Surviving Sepsis campaign* tahun 2012, norepinefrin merupakan vasopressor pilihan pertama untuk pasien sepsis berat dan syok sepsis. Bila terapi resusitasi cairan dan vasopressor yang digunakan tidak mampu mengembalikan stabilitas hemodinamik maka kortikosteroid dapat diberikan. Kortikosteroid yang banyak diberikan pada pasien antara lain methylprednisolon sebanyak 15 pasien.

Terapi selanjutnya yang digunakan oleh pasien sepsis adalah terapi profilaksis *strees ulcer*. Dellinger *et al.* pada *Surviving Sepsis campaign* tahun 2012 merekomendasikan penggunaan H2 blocker atau PPI pada pasien sepsis berat atau syok sepsis. Kedua obat tersebut direkomendasikan untuk pasien yang memiliki faktor resiko perdarahan saluran cerna. Obat profilaksis *stress ulcer* yang banyak digunakan antara lain dari golongan H2 bloker adalah ranitidine sebanyak 22 pasien sedangkan dari golongan PPI adalah omeprazole sebanyak 22 pasien dan lansoprazole sebanyak 3 pasien.

C. Potensi Interaksi Obat Pada pengobatan Pasien Sepsis

Evaluasi keamanan penggunaan obat sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018 dikaji dari interaksi

obat. Interaksi obat diklasifikasikan berdasarkan keparahannya yaitu *major*, *moderate* dan *minor*.

Tabel 6. Kejadian interaksi obat pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018

Jenis Kejadian	Jumlah Kasus	Persentase
Interaksi obat sepsis dengan obat sepsis	12	21,82%
Interaksi obat sepsis dengan obat lain	24	43,64%
Interaksi obat lain dengan obat lain	19	34,54%
Total	55	100

Sumber: Data yang di olah Tahun (2019)

Dalam penelitian ini, dari 33 pasien didapatkan sebanyak 55 kasus interaksi dengan 12 kejadian interaksi (21,82%) antara obat sepsis dengan obat sepsis, 24 kejadian interaksi (43,64%) antara obat sepsis dengan obat lain, dan 19 interaksi obat (34,54%) antara obat lain dan obat lain. Penelitian kali ini akan berfokus pada interaksi obat yang melibatkan obat sepsis.

Interaksi obat dapat terjadi dengan beberapa mekanisme yaitu mekanisme interaksi secara farmasetik atau inkompatibilitas, farmakokinetik dan farmakodinamik (Setiawati 2007) dengan tiga tingkat keparahan yaitu *major*, *moderate* dan *minor*. Kategori interaksi *major* adalah jika kejadian interaksi tinggi dan efek samping interaksi yang terjadi dapat membahayakan nyawa pasien. Interaksi *moderate* adalah kemungkinan potensial interaksi dan efek interaksi yang terjadi mengakibatkan perubahan pada kondisi klinis pasien. Interaksi *minor* adalah jika kemungkinan potensial interaksi kecil dan efek interaksi yang terjadi tidak menimbulkan perubahan pada status klinis pasien (Stockley 2008).

Perubahan efek obat akibat interaksi obat sangat bervariasi antara individu karena dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti dosis, kadar obat dalam darah, rute pemberian obat, metabolisme obat, durasi terapi dan karakteristik pasien (Fradgley 2003). Hasil dari interaksi obat didapatkan 11 kasus interaksi obat yang dicurigai berpotensi tinggi terjadinya interaksi obat yang dianalisis berdasarkan rute pemberian dan waktu pemberian yang sama. Mekanisme interaksi dan tingkat keparahan interaksi obat dapat dilihat pada tabel 15.

Tabel 7. Distribusi mekanisme interaksi obat dan tingkat keparahannya pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018 berdasarkan rute dan waktu pemberian yang sama.

Jenis Interaksi	Mekanisme Interaksi	Tingkat Keparahan	Nomor Pasien
Norages + Methylprednisolone	Farmakodinamik	Moderate	5, 16, 26, 28, 31, 33
Furosemide + Methylprednisolone	Farmakodinamik	Moderate	19, 27, 28, 33
Dexametason + Norages	Farmakodinamik	Moderate	5, 22, 26
Urinter + Sucralfate	Farmakokinetik (absorbsi)	Major	25, 27, 33
Gentamicin + Ceftriaxone	Farmakodinamik	Moderate	7, 9
Gentamicin + Cefazidime	Farmakodinamik	Moderate	4
Gentamicin + Norages	Farmakokinetik (ekskresi)	Moderate	18
Levofloxacin + Ondansentron	Farmakodinamik	Moderate	20
Digoxin + Sucralfate	Farmakokinetik (absorbsi)	Moderate	26
Levofloxacin + Norages	Farmakokinetik (absorbsi)	Major	31
Doxycyclin + Sucralfate	Farmakokinetik (absorbsi)	Moderate	33
Total		11	

Sumber : Data yang diolah tahun (2019)

Hasil dari analisis interaksi obat didapatkan tingkat keparahan obat yang terjadi yaitu pada tingkat *major* sebanyak 2 kejadian interaksi, tingkat *moderate* sebanyak 9 kejadian interaksi, sedangkan pada tingkat *minor* tidak terdapat interaksi. Kejadian interaksi pada tingkat *major* yang paling banyak terjadi antara urinter dengan sukralfat dengan rute pemberian secara oral. Sukralfat merupakan *cytoprotective agent*, yang pada suasana saluran pencernaan yang asam akan membentuk kompleks dengan protein yang akan melapisi mukosa lambung (Sweetman 2009). Penggunaan urinter dan sukralfat secara bersamaan menyebabkan komponen aluminium hidroksida dari sukralfat membentuk kelat yang tidak larut antara kation dan kelompok 4-keto dan 3-karboksil dari kuinolon sehingga mengurangi penyerapan kuinolon kedalam tubuh (Baxter 2010). Berkurangnya kadar antibiotik kuinolon dalam tubuh dapat mempengaruhi terapi pasien. Ketidaktepatan dosis yang seharusnya didapatkan oleh pasien akan menghambat pengobatan dan memperlambat penyembuhan. Pada keadaan tersebut, kedua obat dapat diberikan dengan selang waktu 2 jam untuk menghindari terjadinya interaksi di dalam saluran cerna.

Selanjutnya interaksi obat pada tingkat *moderate* paling banyak terjadi pada kombinasi antara norages dan metilprednisolon. Kortikosteroid sistemik dapat meningkatkan resiko efek samping dari NSAID yang diberikan secara

sistemik. Kortikosteroid diketahui memiliki hubungan dengan ulserasi gastrointestinal dan juga diidentifikasi sebagai faktor resiko signifikan untuk komplikasi gastrointestinal ketika digunakan bersamaan dengan NSAID (Ellershaw 1994, Pecora *et al.* 1996, Harris *et al.* 2006). Agen NSAID diketahui memiliki mekanisme farmakologi sebagai *gastroirritant* dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2. Bila digunakan bersamaan dengan kortikosteroid yang memiliki mekanisme ulserasi gastrointestinal memungkinkan semakin besar terjadinya penghambatan pada sintesis prostaglandin yang kemudian menyebabkan berkurangnya sekresi dinding mukosa lambung. Dalam kasus ini perlu adanya pemantauan tanda-tanda nyeri perut atau gejala gangguan pencernaan lainnya (Lexicomp).

Dari hasil penelitian ditemukan 2 jenis mekanisme interaksi yaitu mekanisme secara farmakokinetik dan mekanisme secara farmakodinamik. Dari 11 jenis interaksi yang terjadi, sebanyak 5 kejadian interaksi secara farmakokinetik dan 6 kejadian interaksi terjadi secara farmakodinamik.

Interaksi secara farmakodinamik yaitu interaksi yang terjadi apabila dua obat yang digunakan secara bersamaan bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologis yang sama sehingga dapat menimbulkan efek sinergis atau antagonis. Salah satu interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik adalah antara gentamisin dan seftriakson yang memiliki efek antagonis. Mekanisme interaksi antara kedua obat belum jelas. Sefalosporin memiliki efek nefrotoksik pada pemakaian secara tunggal yang akan mengarah ke efek aditif bila digunakan bersama dengan golongan aminoglikosida. Pemantauan efek toksik harus dilakukan untuk melihat ada tidaknya kejadian nefrotoksisitas.

Interaksi secara farmakokinetik terjadi apabila salah satu obat yang digunakan mempengaruhi obat kedua dalam hal absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi. Salah satu contoh interaksi dengan mekanisme farmakokinetik adalah penggunaan bersamaan antara digoxin dan sukralfat dengan mekanisme interaksi terjadi pada fase absorpsi di saluran cerna. Seorang wanita berusia 71 tahun pernah dilaporkan terjadi mengganggu penyerapan dari digoxin, kuinidin dan warfarin setelah pemberian sukralfat. Setelah diamati, terjadi penurunan

waktu protrombin (PT). Setelah penggunaan sukralfat dihentikan terlihat peningkatan pada waktu protrombin (PT) (Rey & Gums 1991). Mekanisme yang dapat terjadi pada penggunaan digoxin dan sukralfat bersamaan kemungkinan besar terjadi karena sukralfat mengikat digoxin dalam saluran cerna sehingga dapat mengurangi penyerapan digoxin. Peresepan untuk mengurangi potensi interaksi kedua obat dapat dilakukan dengan pemberian digoxin 2 jam sebelum sukralfat (Lexicomp).

Contoh lain interaksi yang terjadi melalui mekanisme farmakokinetik adalah penggunaan bersamaan antara gentamisin dan norages dengan mekanisme interaksi terjadi pada fase ekskresi di ginjal. Mekanisme interaksi yang terjadi apabila kedua obat digunakan secara bersamaan yaitu obat golongan NSAID akan mengurangi ekskresi dari obat golongan aminoglikosida sehingga meningkatkan kadar aminoglikosida dalam darah (Grylack LJ & Scanlon JW. 1988). Tetapi dalam kasus tersebut interaksi hanya terjadi pada bayi prematur. Meski begitu perlu dilakukan monitoring efek nefrotoksik aminoglikosida ketika obat NSAID digunakan atau dosis ditingkatkan.

Dari 11 jenis interaksi yang di analisis diketahui semuanya memiliki tingkat keparahan *moderate* sampai *major*. Oleh sebab itu memerlukan penanganan lebih untuk mencegah terjadinya hal yang tidak diinginkan selama pengobatan pasien sehingga dapat mencapai terapi maksimal untuk kesembuhan pasien. Pada dasarnya tidak hanya 11 jenis interaksi saja yang memiliki potensi interaksi obat. Namun, kombinasi obat lain tidak berpotensi terjadi interaksi dikarenakan rute pemberian dan dosis obat tidak menjadikan kombinasi tersebut berinteraksi seperti dilihat pada lampiran 8.