

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sepsis

1. Definisi sepsis

Sepsis adalah penyakit mengancam jiwa yang disebabkan oleh reaksi tubuh yang berlebihan terhadap infeksi. Sepsis sering terjadi di rumah sakit misalnya pada pasien pasca operasi, pasien dengan ventilator di ICU atau penggunaan kateter pada geriatri. Pengobatan medis kedokteran seringkali juga menyebabkan sistem kekebalan pasien menjadi lemah (*compromised*) misalnya kemoterapi untuk kanker, steroid untuk inflamasi (Ayudiatama 2011). Dilihat dari permasalahan ini, sepsis dapat dianggap sebagai masalah serius dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Pada tahun 1992, konferensi konsensus *American College of Chest Physician* (ACCP) dan *Society of Critical Care Management* (SCCM) mengenalkan term *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Pasien dikatakan mengalami SIRS jika ditemukan lebih dari satu tanda berikut: (Levy *et al.* 2003) temperatur tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$; denyut jantung $>90\text{x/menit}$; hiperventilasi yang ditandai dengan laju pernapasan $>20\text{x/menit}$ atau $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$; dan jumlah sel darah putih $>12000\text{ sel}/\mu\text{l}$ atau $<4000\text{ sel}/\mu\text{l}$.

Sepsis adalah respon tubuh terhadap infeksi yang bersifat sistemik dan merusak. Sepsis dapat menyebabkan sepsis berat dan syok septik. Sepsis berat ditandai dengan disfungsi organ akut. Sedangkan syok septik adalah sepsis berat disertai hipotensi yang tidak membaik dengan resusitasi cairan (Dellinger *et al.* 2012).

Secara definisi sepsis dibagi menjadi beberapa kondisi yaitu bakteremia atau fungemia, infeksi, SIRS, sepsis, sepsis berat, syok sepsis, dan MODS (Birken dan Lena 2014). Sepsis berat adalah sepsis yang berkaitan dengan disfungsi organ, sedangkan syok sepsis adalah sepsis dengan hipotensi berlanjut karena perfusi abnormal (Abdullah *et al.* 2015). Suatu penelitian tentang mikrobiologis menyebutkan bahwa sepsis dapat terjadi di saluran pernapasan (21-68%), rongga intraabdominal (14-22%), dan saluran urin (14-18%) (Gantner dan Mason 2015).

Sepsis berat adalah sepsis yang berkaitan dengan disfungsi organ, sedangkan syok sepsis adalah sepsis dengan hipotensi berlanjut karena perfusi abnormal (Abdullah *et al.* 2015). Selain itu, sepsis juga dibagi menjadi beberapa tingkatan berdasarkan respon tubuh terhadap infeksi, mulai dari demam dan leukositosis hingga hipotensi dan kelainan fungsi beberapa organ. Suatu penelitian tentang mikrobiologis menyebutkan bahwa sepsis dapat terjadi di saluran pernapasan (21-68%), rongga intraabdominal (14-22%), dan saluran urin (14-18%) (Gantner dan Mason 2015).

Menurut *American College of Chest Physician* dan *Society of Critical Care Medicine* pada tahun 1992 yang mendefinisikan sepsis, sindroma respon inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response syndrome / SIRS*), sepsis berat, dan syok/renjatan septik (Chen dan Pohan 2009).

Tabel 1. Terminologi dan definisi sepsis

<i>Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)</i>	
1.	suhu $>38,3^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$;
2.	frekuensi jantung >90 kali/menit;
3.	frekuensi nafas >20 kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg; and
4.	leukosit darah $>12.000/\text{mm}^3$, $<4.000/\text{mm}^3$ atau batang $>10\%$
5.	Takipnea >30 kali/menit
6.	Perubahan status mental
7.	Keseimbangan cairan (>20 mLkg ⁻¹ lebih dari 24 jam)
8.	Hiperglikemia (glukosa plasma >110 mgdl ⁻¹ atau 7,7Mm L ⁻¹) tanpa adanya diabetes
Sepsis	
1.	Keadaan klinis berkaitan dengan infeksi dengan manifestasi SIRS.
2.	Leukositosis (jumlah sel darah putih $>12000/\mu\text{L}$)
3.	Leukopenia (jumlah sel darah putih $<4000/\mu\text{L}$)
4.	Jumlah sel darah putih normal dengan $>10\%$
5.	Protein C plasma reaktif $> 2\text{SD}$ diatas nilai normal
6.	Prokalsitonon plasma >2 SD diatas nilai normal
Sepsis berat	
1.	Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ
2.	Hipoksemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$)
3.	Oliguria akut (urine output $<0,5$ ml kg ⁻¹ h ⁻¹ atau 45 Mm L ⁻¹ selama 2 jam)
Peningkatan kreatinin ($\geq 0,5$ mg DI ⁻¹)	
Trombositopenia ($>100.000/\mu\text{L}$)	
Hiperbilirubinemia (>4 mg DI ⁻¹ atau 70 mmol L ⁻¹)	
Hipoperfusi atau ipotensi (TD $< 90/70$)	
Syok Septic	
Sepsis diinduksi dengan hipotensi meskipun telah diberikan resusitasi cairan secara adekuat atau memerlukan agen inotropik atau vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi organ	
Hiperlaktatemia (>3 mmol L ⁻¹)	

Sindroma respons inflamasi sistemik (SIRS: *systemic inflammatory response syndrome*)

Respon tubuh terhadap inflamasi sistemik mencakup 2 atau lebih keadaan berikut:

9. suhu $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$
 10. frekuensi jantung >90 kali/menit
 11. frekuensi nafas >20 kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
 12. leukosit darah $>12.000/\text{mm}^3$, $<4.000/\text{mm}^3$ atau batang $>10\%$
-

Sepsis

7. Keadaan klinis berkaitan dengan infeksi dengan manifestasi SIRS.
-

Sepsis berat

4. sepsis yang disertai dengan disfungsi organ
 5. hipoperfusi atau hipotensi
 6. termasuk asidosis laktat, oliguria, dan penurunan kesadaran
-

Ranjatan septik

Sepsis dengan hipotensi meskipun telah diberikan resusitasi cairan secara adekuat atau memerlukan vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi organ.

Sumber : Gul *et al.* (2017)

Keadaan seperti diatas bisa didapat pasien dari infeksi yang sudah terjadi lebih dulu seperti infeksi saluran kemih, saluran nafas atau infeksi lainnya yang tidak mendapatkan penanganan yang cepat dan tepat sehingga memungkinkan memperparah keadaan pasien sehingga terjadilah sepsis.

2. Klasifikasi sepsis

Keadaan spesifik fisiologis dapat digunakan untuk menentukan klasifikasi pasien sepsis yaitu bakterimia, infeksi, *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, sepsis, sepsis berat, syok sepsis, atau *Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)*.

Tabel 2. Klasifikasi sepsis

Kondisi	Definisi
Bakterimia (<i>fungimia</i>)	Keberadaan bakteri (jamur) dalam pembuluh darah.
Infeksi	Respon inflamasi untuk mengembalikan jaringan tubuh dalam bentuk normal dari gangguan mikroorganisme.
<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>	Inflamasi sistemik sebagai respon pada etiologi infeksi atau non-infeksi.
Sepsis	Respon sekunder dari SIRS.
Sepsis berat	Sepsis yang berhubungan dengan kerusakan organ, hipoperfusi, atau hipotensi.
Syok sepsis	Sepsis dengan hipotensi yang membutuhkan cairan resusitasi Bersama abnormalitas perfusi.
<i>Multiple-Organ Dysfunction Syndrome</i>	Perubahan fungsi organ yang dibutuhkan untuk mengatur homeostatis.

Sumber : Birken (2014)

3. Etiologi sepsis

Sepsis biasanya disebabkan oleh infeksi bakteri (meskipun sepsis dapat disebabkan oleh virus, atau semakin sering, disebabkan oleh jamur). Mikroorganisme kausal yang paling sering ditemukan pada orang dewasa adalah *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pneumonia*. Spesies *Enterococcus*, *Klebsiella*, dan *Pseudomonas* juga sering ditemukan. Umumnya, sepsis merupakan suatu interaksi yang kompleks antara efek toksik langsung dari mikroorganisme penyebab infeksi dan gangguan respons inflamasi normal dari *host* terhadap infeksi (Caterino dan Khan 2012).

Infeksi saluran pernapasan merupakan penyebab umum sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis. Infeksi ini terjadi sebanyak setengah dari kasus sepsis yang pernah ada. Sepsis juga disebabkan oleh infeksi pada saluran urin dan intra abdominal. Pada pasien dengan kerusakan organ akut merupakan sumber infeksi, seperti pasien dengan infeksi saluran pernapasan yang memiliki risiko tinggi pada kerusakan organ pernapasan (Martin 2012).

Penelitian terbaru mengkonfirmasi bahwa infeksi dengan sumber lokasi saluran pernapasan dan urogenital adalah penyebab paling umum dari sepsis (Shapiro *et al.* 2010). Sepsis dapat terjadi pada orang sehat yang terinfeksi oleh beberapa mikroorganisme yang kemudian dapat berkembang menjadi sepsis. Mikroorganisme penyebab infeksi dan lokasi infeksi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Penyebab umum sepsis pada orang sehat

Sumber lokasi	Mikroorganisme
Kulit	<i>Staphylococcus aureus</i> dan gram positif bentuk cocci lainnya
Saluran kemih	<i>Escherichia coli</i> dan gram 9redniso bentuk batang lainnya
Saluran pernafasan	<i>Streptococcus pneumonia</i>
Usus dan kantung empedu	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E.coli</i> dan gram negative bentuk batang lainnya, <i>Bacteroides fragilis</i>
Organ pelvis	<i>Neisseria gonorrhea</i> , anaerob

Sumber : Moss *et al.*(2012).

Meskipun kebanyakan bakteri penyebab infeksi terdapat di sekitar lingkungan, beberapa kejadian sepsis juga dapat terjadi pada pasien yang sedang menjalani perawatan di rumah sakit. Faktor yang paling banyak mempengaruhi adalah penggunaan kateter pada pasien rawat inap seperti dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Penyebab umum sepsis pada pasien yang dirawat.

Masalah klinis	Mikroorganisme
Pemasangan kateter	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.
Penggunaan iv kateter	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staph.epidermidis</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Candida albicans</i>
Setelah operasi: <i>Wound infection</i>	<i>Staph. Aureus</i> , <i>E. coli</i> , anaerobes(tergantung lokasinya)
Luka bakar	Tergantung lokasi anatominya
Pasien <i>immunocompromised</i>	coccus Gram-positif, <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Candida albicans</i>
	Semua mikroorganisme diatas

Sumber : Moss *et al.* (2012)

Pemasangan alat kateter di saluran urin yang kurang higienis oleh tenaga kesehatan dapat menyebabkan infeksi pada pasien. Infeksi yang tidak diduga sebelumnya sehingga terlambat mendapat penanganan medis dan kemudian berkembang menjadi sepsis berat dan syok sepsis.

4. Patofisiologi sepsis

Patofisiologi dari interaksi patogen dalam tubuh manusia sangat bermacam-macam dan kompleks. Mediator proinflamasi yang berperan dalam perkembangan mikroorganisme diproduksi dan mediator antiinflamasi mengontrol mekanisme ini. Respon inflamasi menunjukkan adanya kerusakan di jaringan tubuh manusia dan respon antiinflamasi menyebabkan leukosit teraktivasi. Ketika kemampuan tubuh mengurangi perkembangan pathogen dengan inflamasi local berkurang, inflamasi sistemik merespon dengan mengubah menjadi sepsis, sepsis berat dan syok sepsis (Birken dan Lena 2014).

Infeksi pada keadaan normal terdapat aktivitas lokal bersamaan dari sistem imun dan mekanisme *down-regulasi* untuk mengontrol reaksi. Efek yang membahayakan dari sindrom sepsis disebabkan oleh kombinasi dari generalisasi respons imun terhadap tempat yang berjauhan dari tempat infeksi, kerusakan keseimbangan antara regulator pro-inflamasi dan anti inflamasi selular, serta penyebaran mikroorganisme penyebab infeksi (Caterino dan Khan 2012).

5. Manifestasi klinis

Sepsis dimulai dengan tanda klinis respons inflamasi sistemik (yaitu demam, takikardia, takipnea, leukositosis) dan berkembang menjadi hipotensi pada kondisi vasodilatasi perifer (renjatan septik hiperdinamik atau “hangat”, dengan muka kemerahan dan hangat yang menyeluruh serta peningkatan curah jantung)

atau vasokonstriksi perifer (renjatan septik hipodinamik atau “dingin” dengan anggota gerak yang biru atau putih dingin).

Pasien yang semula tidak memenuhi kriteria sepsis mungkin berlanjut menjadi gambaran sepsis yang terlihat jelas perubahan status mental seringkali merupakan tanda klinis pertama disfungsi organ, karena perubahan status mental dapat dinilai tanpa pemeriksaan laboratorium, tetapi mudah terlewatkan pada pasien tua, sangat muda, dan pasien dengan kemungkinan penyebab perubahan tingkat kesadaran, seperti intoksikasi. Penurunan produksi urine ($\leq 0,5 \text{ ml/kgBB/jam}$) merupakan tanda klinis yang lain yang mungkin terlihat sebelum hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan dan seharusnya digunakan sebagai tambahan pertimbangan klinis (Caterino dan Khan 2012).

6. Diagnosis

Diagnosis syok septik meliputi diagnosis klinis syok dengan konfirmasi mikrobiologi etiologi infeksi seperti kultur darah positif atau apus Gram dari *buffy coat* serum atau lesi petekia menunjukkan mikroorganisme. Spesimen darah, urin, dan cairan serebrospinal sebagaimana eksudat lain, abses dan lesi kulit yang terlihat harus dikultur dan dilakukan pemeriksaan apus untuk menentukan organisme. Pemeriksaan hitung sel darah, hitung trombosit, waktu protrombin dan tromboplastin parsial, kadar fibrinogen serta *D-dimer*, analisis gas darah, profil ginjal dan hati, serta kalsium ion harus dilakukan. Anak yang menderita harus dirawat di ruang rawat intensif yang mampu melakukan pemantauan secara intensif serta kontinu diukur tekanan vena sentral, tekanan darah, dan *cardiac output* (Garna 2012).

Tanda-tanda klinis yang dapat menyebabkan dokter untuk mempertimbangkan sepsis dalam diagnosis diferensial, yaitu demam atau hipotermia, takikardi yang tidak jelas, takipnea yang tidak jelas, tanda-tanda vasodilatasi perifer, shock dan perubahan status mental yang tidak dapat dijelaskan. Pengukuran hemodinamik yang menunjukkan syok septik, yaitu curah jantung meningkat, dengan resistensi vaskuler sistemik yang rendah. Abnormalitas hitung darah lengkap, hasil uji laboratorium, faktor pembekuan, dan reaktan fase akut mungkin mengindikasikan sepsis (LaRosa *et al.* 2013).

7. Terapi farmakologi

Tujuan utama adalah memberikan pengobatan sepsis sebagai berikut: mendiagnosis tepat waktu dan mengidentifikasi patogen, mengeliminasi cepat dari sumber infeksi, inisiasi awal terapi antimikroba agresif, gangguan patogen yang mengarah ke syok septik, dan menghindari kegagalan organ.

7.1 Terapi antibiotik. Terapi antibiotika spektrum luas seharusnya diberikan setelah memperoleh spesimen mikroskopi dan kultur termasuk kultur darah namun tanpa menunggu hasil keluar. Berdasarkan penelitian retrospektif dan observasi menyarankan untuk mengurangi peningkatan signifikan pada mortalitas diberikan antibiotika empirik dan direkomendasikan secara parenteral untuk mendapat dosis optimal setelah diketahui sepsis dan hipotensi (Gantner dan Mason 2015). Pemilihan antibiotika empirik berdasarkan perkiraan tempat infeksi, patogen pasien, antibiotika yang digunakan resisten dari profil pasien (Birken dan Lena 2014) *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sangat jarang terjadi di Belanda, sedangkan di negara-negara Eropa Selatan menjadi endemik, di Belanda kasus infeksi *Staphylococcus aureus* tidak seberapa penting dibanding di negara-negara Eropa Selatan (Girbes *et al.* 2008). Tabel 5. Menunjukkan regimen antimikroba yang dapat digunakan berdasarkan infeksi yang pernah ada

Tabel 5. Regimen antimikroba 12rednis pada sepsis

Infeksi (tempat dan tipe)	Regimen Antimikroba			Kombinasi
	Komunitas	Rumah sakit		
Saluran urin	Siprofloksasin atau levofloksasin	Siprofloksasin, levofloksasin atau seftazidim, seftriakson		± Genta-misin
Saluran pernapasan	Florokuinolon baru atau seftriakson + klaritromisin/azitromisin	Piperasilin, seftazidim, atau sefepim		+ Genta-misin atau siprofloksasin
Intraabdomi-nal	β-Laktam kombinasi atau siprofloksasin + 12rednisolone12	Piperasilin/tazobaktam atau karbapenem		
Jaringan kulit	Vankomisin atau linezolid atau daptomisin	β-Laktam kombinasi atau klindamisin + siprofloksasin atau karbapenem Vankomisin		
Penggunaan kateter				
Tidak diketahui		Piperasilin seftazidim/sefepim imipenem/ meropenem	or atau	+ Genta-misin ± Vanko-misin

Sumber : Birken (2014).

Berikut ini adalah interaksi obat yang mungkin terjadi pada antibiotika yang digunakan pada pasien sepsis:

Tabel 6. Interaksi obat pada penggunaan obat dengan kombinasi antibiotika

Antibiotika	Obat Lain	Interaksi Obat
Siprofloksasin (Kuinolon)	Beberapa NSAID	Kejang
Levofloksasin	Glibenklamid	Hipoglikemia pada pasien diabetes
Seftazidim	Siklosporin	Meningkatkan kadar siklosporin
Seftriakson	Antikoagulan	Perdarahan atau menjadi lebih parah
Gentamisin	Aminoglikosida sistemik	Nefrotoksitas
Klaritromisin	Kolkisin	Toksisitas yang mengancam jiwa
Klaritromisin	Disopiramid	<i>Cardiac 13rednisolon</i> dan blok jantung
Metronidazol	Warfarin	Efek antikoagulan dari warfarin dapat meningkat, selain itu perdarahan juga pernah terjadi
Vankomisin	Aminoglikosida,	Nefrotoksitas potensial
Linezolid	Petidin atau meperidin (opioid)	Kekakuan otot, hiperpireksia, berkeringat dan ketidaksadaran terjadi sangat cepat. Depresi pernafasan dan hipotensi juga pernah terjadi

Sumber : Baxter (2010).

Berdasarkan *Department Management Emergency Guidelines of Severe Sepsis and Septic Shock* pada tahun 2006 penggunaan antibiotik pada pasien sepsis sebagai berikut :

Tabel 7. Rekomendasi antimikroba empiris untuk pasien dewasa dengan sepsis berat dan syok septik

Sumber lokasi sepsis	Regimen Antimikroba yang Dianjurkan (Dosis Dewasa Standar)	Keterangan.
Sumber yang tidak diketahui	Vancomycin : 1 g 12 jam dan levofloxacin 750 mg 24 jam dan gentamisin 7 mg/kg 24 h	Lakukan pemeriksaan abdomen dan pelvis jika pemeriksaan fisik radiografi dada, dan urinalisis tidak menunjukan sumber infeksi.
Sumber yang disebabkan oleh pneumonia	Vancomycin : 1g 12 jam dan levofloxacin 750 mg 24 jam (penggunaan antibiotik gentamisin 7 mg /kg 24 jam atau bronkiektasis pada pasien rawat inap baru/pasien dari panti jompo)	Lakukan pengobatan <i>Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)</i> pada pasien AIDS dan lakukan ekokardiogram untuk mengevaluasi endokarditis dengan emboli sepsis pada pengguna obat suntik.
Meningitis	Vancomycin 1g 12 jam dan ceftriaxone 2g 12 jam (ampisilin 2g 4 jam jika imunitas lemah dan pasien Usia lanjut) setelah dexamethasone 10mg intravena 6 jam (tidak ada data yang menunjukan penggunaan steroid dosis tinggi atau rendah untuk pasien dengan bakteri sepsis parah/syok septik)	Jika terjadi perubahan status mental atau neurologis pertimbangkan untuk menambahkan asiklovir (10mg/kg 8 jam) untuk mengobati herpes ensefalitis (peradangan otak).

Sumber lokasi sepsis	Regimen Antimikroba yang Dianjurkan (Dosis Dewasa Standar)	Keterangan.
Infeksi saluran kemih.	Piperacillin atau tazobactam 3.375g 6 jam dan gentamicin 7mg/kg 24jam.	Infeksi saluran kemih yang mungkin disebabkan oleh Spesies enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, atau Staphylococcus aureus. Dapat menggunakan gentamicin dan piperacillin atau tazobactam. Levofloxacin atau ceftriaxone dapat diganti untuk gentamisin. Lakukan pengobatan segera mungkin untuk menghilangkan penyumbatan.
Infeksi Intraabdominal atau pelvis	Piperacillin atau tazobactam 3.375g 6 jam dan gentamicin 7mg/kg 24jam.	Lakukan pemeriksaan untuk mengidentifikasi sumber dan potensi infeksi.
Infeksi kulit dan jaringan lunak	Vancomycin 1g 12 jam dan piperacillin atau tazobactam 3,375g 6 jam dan klindamisin 900mg 8 jam	Untuk infeksi yang dicurigai, lakukan konsultasi dan pembedahan untuk pemulihan jaringan secepatnya mungkin.

Sumber : Nguyen (2011).

7.2 Terapi cairan. Pasien sepsis membutuhkan banyak cairan karena vasodilatasi perifer dan kebocoran kapiler. Resusitasi cairan cepat adalah intervensi terapi terbaik yang dibutuhkan untuk hipotensi pada sepsis. Sekitar 50% pasien sepsis dengan hipotensi, resusitasi cairan dapat mengatasi hipotensi dan mengembalikan stabilitas hemodinamik. Tujuan dari terapi cairan adalah memaksimalkan *cardiac output* dengan meningkatkan preload ventrikel kiri, dimana akan mengembalikan perfusi jaringan (Birken dan Lena 2014). Resusitasi cairan intravena (20-40 ml/kg) biasa direkomendasikan untuk pasien sepsis dengan hipotensi atau elevasi serum laktat. Pilihan campuran kristaloid dan koloid masih menjadi kontroversial. Subgrup analisis *Saline versus Albumin Fluid Evaluation* (SAFE) mengemukakan bahwa resusitasi dengan 4% albumin (bentuk koloid) dapat mengurangi mortalitas pada pasien sepsis berat, namun penelitian lebih lanjut termasuk meta-analisis tidak mendukung penemuan ini. Koloid *Hydroxyethyl Starch* (HES) dapat meningkatkan tingkat cedera akut ginjal dibandingkan dengan normal saline dan meningkatkan mortalitas jika dibandingkan dengan kristaloid seimbang, dan FDA Amerika Serikat menyatakan bahwa solusi HES seharusnya tidak digunakan pada pasien kritis (Gantner dan Mason 2015).

7.3 Vasopresor. Vasopresor merupakan obat yang digunakan untuk mengembalikan kecukupan perfusi dan tekanan perfusi dari semua organ vital, maka pemberian terapi farmakologi secara vasopressor dibuat untuk tujuan memperbaiki sirkulasi abnormal, selanjutnya hanya untuk manajemen cairan, sehingga hal ini dibutuhkan (Girbes *et al.* 2008). Vasopresor sering digunakan untuk monitoring tekanan rata-rata arteri (MAP) setidaknya 65 mmHg pada pasien hipotensi yang diikuti dengan resusitasi intravena. Meskipun agen yang berbeda menimbulkan keuntungan teoritis, tidak ada satu agen vasoaktif yang lebih menguntungkan dibanding lainnya. Selain itu, tidak ada keuntungan untuk target MAP yang lebih tinggi (80-85 mmHg), kecuali pasien dengan hipertensi kronis. Noradrenalin (norepinefrin) secara luas digunakan pada syok sepsis terutama agonis alfa adrenoreseptor dan efek vasokonstriksi. Kekurangan vasopressin relatif telah diusulkan dalam terapi syok septik, namun penambahan vasopressin belum terbukti meningkatkan hasil. Sepsis dapat menyebabkan disfungsi miokard dan mengurangi kontraktilitas, dalam hal inotropik seperti dobutamin, adrenalin, atau dopamin mungkin tepat, meskipun hal ini dapat dikaitkan dengan risiko yang lebih besar dari aritmia jantung (Gantner dan Mason 2015).

Berikut ini adalah interaksi obat yang mungkin terjadi pada obat vasopresor yang digunakan pada pasien sepsis:

Tabel 8. Interaksi obat pada penggunaan obat dengan kombinasi 15rednisolon

Vasopresor	Obat lain	Interaksi Obat
Norepinefrin, dobutamin, dopamin, dan epinefrin	Linezolid	Meningkatkan tekanan darah
Dopamin	Seleginin	reaksi hipertensi
Fenilefrin	Monoamine oxidase inhibitor (antidepresan)	Hipertensi serius dan potesial fatal

Sumber : Baxter (2010).

7.4 Diuretik. Gagal liver akut merupakan komplikasi yang sangat umum dari sepsis. Pengembalian cairan tubuh menggunakan infus cairan dengan maksud untuk mengoptimalkan transportasi oksigen merupakan prioritas utama pada pasien sepsis. Sebuah deduksi berdasarkan patofisiologi didapat bahwa volemia yang optimal juga mengoptimalkan perfusi ginjal tetapi hal tersebut tidak dapat diverifikasi. Berkenaan dengan jenis cairan yang digunakan dalam resusitasi pasien sepsis, studi yang dilakukan sejauh ini sering tidak ditujukan untuk mengevaluasi

dampak cairan seperti pada fungsi ginjal tetapi memungkinkan untuk mengumpulkan beberapa informasi dari data yang tersedia. Penggunaan gel dan larutan koloid, jika dibandingkan dengan penggunaan larutan kristaloid tunggal, tampaknya menjadi faktor independen berkaitan dengan kerusakan ginjal pada sepsis (Piccinni dan Garzotto 2011).

Data ini telah dikonfirmasi oleh studi tentang transplantasi ginjal di mana sitologi kerusakan oleh osmosis telah diamati pada pasien yang telah diobati dengan solusi koloid (*Hydroxyethyl Starch*). Penggunaan larutan garam hipertonik tampaknya menimbulkan hasil yang lebih baik, beberapa penelitian mengungkapkan penggunaan ini meningkatkan hemodinamik dan transportasi oksigen selain memiliki efek anti-inflamasi. Dampak dari larutan garam hipertonik pada gagal ginjal dan pada kebutuhan untuk *Renal Replacement Therapy* (RRT) belum diverifikasi. Studi tentang *Early Goal-Directed Therapy* oleh E.P. Rivers mengungkapkan bahwa awal terapi infus pada pasien sepsis mengoptimalkan sirkulasi sistemik dan pada saatnya juga aliran ginjal. Namun ada penelitian yang meneliti hasil dalam kaitannya dengan ginjal mengikuti pendekatan ini. Hal ini jelas bahwa setelah perfusi sistemik telah dioptimalkan dan *cardiac output* yang memadai telah tercapai namun diuresis tetap tidak memuaskan, pemberian cairan lebih lanjut mungkin akan menjadi tidak efektif dalam mempertahankan aliran darah ginjal, hal tersebut akan berkontribusi pada keseimbangan cairan positif, dimana merusak bagi pasien yang menderita kerusakan paru akut (Piccinni dan Garzotto 2011).

Interaksi obat yang mungkin terjadi pada obat diuretik yang digunakan pada pasien sepsis adalah Furosemid. Penggunaan ACE inhibitor dengan loop diuretik atau tiazid biasanya aman dan efektif, tetapi hipotensi dosis pertama (pusing, pingsan) dapat terjadi, terutama jika dosis diuretik tinggi (furosemid >80 mg sehari atau setara) dan sering berhubungan dengan kondisi predisposisi (gagal jantung, hipertensi renovaskular, hemodialisis, renin dan angiotensin tingkat tinggi, diet rendah natrium, dehidrasi, diare atau muntah, dll). Gangguan ginjal dan gagal ginjal akut telah terjadi, dan diuretik menginduksi hipokalemia ketika ACE inhibitor digunakan dengan diuretik kalium rendah (Baxter 2010).

7.5 Kontrol gula. Berdasarkan kutipan Penelitian Van den Berghe *et al.* (2001), menunjukkan penurunan klinis dan signifikan secara statistik angka kematian pada pasien di bawah perawatan intensif diobati dengan terapi insulin intensif, yang ditujukan untuk mencapai kadar glukosa antara 4,4 dan 6,1 mmol/L. Kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol, dimana tingkat glukosa sampai 12 mmol/L diterima. Penurunan angka kematian sangat bagus dengan selisih 3,7% (10,9% pada kelompok kontrol dan 7,2% pada kelompok intervensi). Dalam sub kelompok pasien yang dirawat lebih dari 5 hari di ICU, selisihnya bahkan lebih jelas yaitu mortalitas 26,3% pada kelompok kontrol dibandingkan dengan 16,8% pada kelompok intervensi. Fakta bahwa pola makan tertentu mungkin telah berperan dalam hasil penelitian *single-center* ini, kritik yang paling penting adalah mengenai kasus-campuran populasi yang diteliti adalah : pasien operasi jantung 63% dan hanya 5% non-bedah pasien. Pada tahun 2006 kelompok yang sama dari Leuven mempublikasikan sebuah percobaan intervensi serupa pada pasien non-bedah. Dalam total populasi, tidak ada efek terapi intensif insulin terhadap mortalitas yang dapat dideteksi. Namun, dalam kelompok intervensi intensif insulin risiko hipoglikemia (glukosa <2,2 mmol/L) meningkat dengan faktor 6 dan hipoglikemia diakui sebagai faktor risiko independen untuk kematian (Girbes *et al.* 2008).

7.6 Steroid. Pemakaian steroid dapat digunakan pada syok sepsis bermacam-macam selama bertahun-tahun. Pengobatan sepsis umumnya menggunakan hidrokortison 200-300 mg dalam 24 jam selama 7 hari. Studi di Eropa menunjukkan bahwa efek menguntungkan pada pengembalian syok, gagal menurunkan mortalitas dengan dosis rendah. Hidrokortison yang sering digunakan adalah deksametason karena efek mineralkortikoid (Bennett 2012).

Interaksi obat yang mungkin terjadi pada obat steroid yang digunakan pada pasien sepsis adalah hidrokortison penggunaan hidrokortison dengan furosemid dapat menyebabkan hipokalemia karena kehilangan kalium yang cukup besar sehingga harus dimonitor kadar kalium dalam darah (Baxter 2010).

7.7 Profilaksis Stress Ulcer. Berdasarkan kutipan penelitian Plummer *et al* (2014), Mekanisme yang mendasari *Stress-Related Mucosal Damage* (SRMD) termasuk

mengurangi aliran darah lambung, iskemia mukosa dan cedera reperfusi, semua yang sering terjadi di pasien sakit kritis. Penelitian dengan metode cohort, yang dilakukan lebih dari tiga puluh tahun yang lalu, juga melaporkan hubungan antara perdarahan yang signifikan secara klinis dan hipotensi, sepsis, gagal liver, gagal ginjal, luka bakar, dan trauma besar, petunjuk *Surviving Sepsis Campaign* merekomendasikan penggunaan profilaksis *stress ulcer* pada pasien dengan sepsis berat yang memiliki faktor risiko, salah satunya adalah kebutuhan untuk mekanik ventilasi >48 jam. Tanpa dugaan sebelumnya rekomendasi untuk meresepkan obat profilaksis *stress ulcer* rekomendasi ini disahkan meskipun diskusi yang menyertainya mengakui bahwa tidak ada data yang menunjukkan menurunkan angka kematian ketika meresepkan obat ini. Petunjuk *Surviving Sepsis Campaign* merekomendasikan penggunaan PPI daripada H2RB untuk profilaksis *stress ulcer*. Berbeda dengan rekomendasi terbaru dari *Surviving Sepsis Campaign*, kami berpendapat bahwa masalah profilaksis *stress ulcer* tidak diselesaikan dan selanjutnya percobaan acak diperlukan untuk memandu pengambilan keputusan (Plummer *et al.* 2014).

Interaksi obat yang mungkin terjadi pada profilaksis *stress ulcer* yang digunakan pada pasien sepsis adalah : Omeprazol dan lansoprazol Klaritromisin hampir meningkatkan dua kali lipat tingkat serum dari omeprazol dan lansoprazol. Peningkatan sedikit tingkat serum dari klaritromisin juga terjadi, dimana mungkin bermanfaat untuk terapi (Baxter 2010).

B. Interaksi Obat

1. Definisi interaksi obat

Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug-related problem*) yang diidentifikasi sebagai kejadian atau keadaan terapi obat yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien. Sebuah interaksi obat terjadi ketika farmakokinetika atau farmakodinamika obat dalam tubuh diubah oleh kehadiran satu atau lebih zat yang berinteraksi (Piscitelli 2005).

2. Tingkat keparahan interaksi obat

Potensi interaksi obat yang diklasifikasikan menurut klasifikasi menurut klasifikasi yang diusulkan oleh Hansten dan Horn (2002) secara internasional diterima dan digunakan secara luas diseluruh dunia. Interaksi obat secara teratur diperbarui dan system klasifikasi ini memberikan ringkasan yang rinci dari hasil klinis, mekanisme aksi yang terjadi dan informasi tambahan. Menurut Tatro (2009)

menilai interaksi obat melalui peringkat signifikasi, onset dan tingkat keparahan efek interaksi dan dokumentasinya.

3. Mekanisme interaksi obat

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi secara farmaseutik atau inkompatibilitas, farmakokinetik dan farmakodinamik (Setiawati 2007).

3.1 Interaksi Farmaseutik. Interaksi farmaseutik atau inkompatibilitas terjadi di luar tubuh sebelum obat diberikan antara obat yang tidak dapat bercampur. Pencampuran obat tersebut menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna dan mungkin juga tidak terlihat secara visual. Interaksi ini biasanya mengakibatkan inaktivasi obat (Setiawati 2007).

3.2 Interaksi farmakokinetik. Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada berbagai tahap, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi sehingga meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia untuk menghasilkan efek farmakologisnya. (Fradgley 2003).

3.2.1 Absorpsi. Interaksi yang mempengaruhi absorpsi suatu obat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu perubahan Ph lambung, pembentukan kompleks, perubahan motilitas gastrointestinal dan induksi atau inhibisi protein transfer. Absorpsi obat ditentukan oleh nilai pKa obat, kelarutannya dalam lemak, Ph isi usus dan sejumlah parameter terkait formulasi obat sehingga penggunaan obat lain yang dapat merubah Ph akan mempengaruhi proses absorpsi. Sebagian besar obat akan diabsorpsi di usus kecil sehingga obat yang mengubah laju pengosongan lambung akan mempengaruhi proses absorpsi obat. Propantelin misalnya, menghambat pengosongan lambung sehingga mengurangi penyerapan parasetamol (Stockley 2008).

3.2.2 Distribusi. Penggunaan dua obat atau lebih secara bersamaan dapat mempengaruhi proses distribusi obat dalam tubuh. Dua obat yang berikatan tinggi pada protein atau albumin akan bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin dalam plasma sehingga akan terjadi penurunan pada ikatan protein salah satu atau lebih obat. Akibatnya banyak obat bebas dalam plasma yang bersirkulasi dan dapat menyebabkan toksisitas. Obat yang tidak berikatan dengan plasma atau obat bebas dapat mempengaruhi respon farmakologi (Stockley 2008).

Jika terdapat dua obat yang berikatan tinggi pada protein dan harus dipakai bersamaan perlu dilakukan penurunan dosis salah satu obat untuk menghindari terjadinya toksisitas.

3.2.3 Metabolisme dan biotransformasi. Suatu obat dapat meningkatkan metabolisme obat lain dengan menginduksi enzim pemetabolisme hati. Metabolisme yang meningkat akan mempercepat proses eliminasi obat dan menurunkan konsentrasi obat dalam plasma. Sehingga perlu diketahui apakah obat yang digunakan adalah jenis obat aktif atau bukan, karena jika obat yang dikonsumsi adalah jenis obat tidak aktif maka obat akan aktif setelah metabolisme sehingga metabolit yang dihasilkan semakin banyak karena metabolisme meningkat (Anugrah 1996).

3.2.4 Ekskresi. Pada nilai pH Tinggi (basa) obat-obat yang bersifat asam lemah (pK_a 3-7,5) sebagian besar ditemukan dalam molekul terionisasi lipid yang tidak dapat berdifusi dalam sel tubulus sehingga akan tetap berada dalam urin dan dikeluarkan dari tubuh dan sebaliknya untuk basa lemah dengan pK_a 7,5-10,5. Dengan demikian perubahan pH dapat meningkatkan/mengurangi jumlah obat dalam bentuk terionisasi yang mempengaruhi hilangnya obat dari tubuh (Stocley 2008).

3.3 Interaksi farmakodinamik. Interaksi obat farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi antara obat yang bekerja pada system reseptor, tempat kerja atau system fisiologis yang sama sehingga dapat menimbulkan efek yang aditif, sinergis atau antagonis tanpa mempengaruhi kadar obat dalam plasma (Setiawati 2007). Dalam interaksi farmakodinamik tidak ada perubahan kadar obat dalam darah, namun terjadi perubahan efek obat yang disebabkan karena pengaruhnya pada tempat kerja obat (Syamsudin 2011).

3.3.1 Interaksi aditif atau sinergis. Apabila terdapat dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan efeknya bisa bersifat aditif. Sebagai contoh, alkohol menekan SSP, jika diberikan dalam jumlah sedang dosis terapi normal sejumlah besar obat (misalnya ansiolitik, hipnotik, dan lain-lain), dapat menyebabkan mengantuk berlebihan. Kadang-kadang efek aditif

menyebabkan toksik (misalnya aditif ototoksisitas, nefrotoksisitas, depresi sumsum tulang dan perpanjangan interval QT) (Stockley 2008).

3.3.2 Interaksi antagonis atau berlawanan. Berbeda dengan interaksi aditif, ada beberapa pasang obat dengan kegiatan yang bertentangan satu sama lain. Misalnya kumarin dapat memperpanjang waktu pembekuan darah yang secara kompetitif menghambat efek vitamin K. Jika asupan vitamin K bertambah, efek dari antikoagulan oral dihambat dan waktu protrombin dapat kembali normal, sehingga menggagalkan manfaat terapi pengobatan antikoagulan (Stockley 2008).

4. Faktor-faktor timbulnya interaksi obat

Potensi interaksi obat yang sering terjadi pada pasien rawat inap karena peresepan beberapa obat. Prevalensi interaksi obat meningkat dengan mode linier sesuai dengan jumlah obat yang diresepkan, jumlah golongan obat terapi, jenis kelamin pasien, dan usia. Dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan korelasi Pearson positif antara jumlah interaksi obat-obat dan usia pasien, jumlah resep, pasien kardiologi, dan rawat inap pada akhir pekan. Pasien kardiologi dengan komorbiditas, usia lebih dari 55 tahun, memiliki tujuh atau lebih obat yang diresepkan (termasuk digoxin), dan dirawat di rumah sakit pada akhir pekan harus dipantau secara tertutup untuk hasil yang merugikan dari interaksi obat-obat, untuk menghindari konsekuensi klinis yang penting (Cruciol dan Thomson 2006).

5. Signifikansi interaksi obat

Obat yang diberikan dapat berinteraksi dan dapat mengubah kondisi pasien disebut derajat interaksi obat (*clinical signifance*). Menurut Tatro (2009) *clinical signifance* dikelompokkan berdasarkan keparahan dalam dokumentasi interaksi yang terjadi ditunjukkan pada tabel 9.

Tabel 9. Level signifikansi interaksi obat

Nilai	Keparahan	Dokumentasi
1	Mayor	<i>Suspected, probable, established</i>
2	Moderate	<i>Suspected, probable, established</i>
3	Minor	<i>Suspected, probable, established</i>
4	Mayor/moderate	<i>Possible</i>
5	Minor	<i>Possible</i>
	Any (major, moderate, minor)	<i>Unlikely</i>

Sumber : (Tatro 2009).

Terdapat 5 macam dokumentasi interaksi, yaitu *suspected* (interaksi obat dapat terjadi dengan data kejadian yang cukup, diperlukan penelitian lebih lanjut),

probable (interaksi obat sering terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis), *established* (interaksi obat terbukti terjadi dalam penelitian control), *possible* (interaksi obat belum pasti terjadi) *unlikely* (interaksi obat yang terjadi diragukan) (Tatro 2009).

Signifikasi klinis terbagi atas lima kategori tingkat signifikasi 1 hingga 5. Tingkat Signifikasi pertama berarti interaksi obat menyebabkan efek yang berat (*severe or life-threatening*), efek ini didukung oleh beberapa data yang bersifat *suspected, established or probable in well*. Tingkat signifikasi kelima merupakan jenis interaksi yang menghasilkan efek yang ringan, dengan tingkat kejadian yang rendah serta belum ada data yang cukup (*no good evidence of an altered clinical*). Dengan mengetahui signifikasi interaksi obat dapat ditentukan prioritas dalam hal monitoring pasien (Tatro 2009).

6. Penatalaksanaan interaksi obat

Penatalaksanaan interaksi obat diawali dengan monitoring pasien yang memperoleh obat-obat yang mungkin dapat berinteraksi dengan obat-obat yang lain, kemudian perlu dinilai apakah interaksi yang terjadi dapat bermakna secara klinis dan ditemukan kelompok-kelompok pasien yang beresiko mengalami interaksi obat. Tahap berikutnya mendiskusikan dengan dokter berbagai langkah yang dapat diambil untuk meminimalkan berbagai efek samping yang mungkin terjadi. Strategi penatalaksanaan interaksi obat dilakukan dengan menghindari kombinasi obat yang berinteraksi, penyesuaian dosis, pemantauan pasien, jika interaksi obat tidak bermakna secara klinis maka dapat melanjutkan pengobatan sebelumnya (Fradgley 2003).

C. Rumah Sakit

1. Pengertian rumah sakit

Rumah sakit adalah suatu organisasi yang kompleks, menggunakan gabungan alat ilmiah khusus dan rumit. Rumah sakit difungsikan oleh berbagai kesatuan personil terlatih, terdidik dalam menangani masalah medik modern

dimana semuanya terkait bersama-sama dalam maksud yang sama, untuk pemulihan dan pemeliharaan kesehatan yang baik (Siregar dan Amalia 2003).

2. Klasifikasi rumah sakit

Rumah sakit umum daerah Boyolali merupakan rumah sakit tipe C dengan jumlah tempat 258. Alamat rumah sakit terletak di JL. Kantil No. 14, Pulisen, Boyolali, Jawa Tengah. Telp.(0276) 321065, Fax. (0276) 321435.

3. Visi

Terwujudnya rumah sakit umum sebagai pusat pelayanan dan rujukan kesehatan terbaik, ditunjang dengan pelayanan professional dan familiar menjadi pilihan utama masyarakat.

4. Misi

Memberikan pelayanan kesehatan paripurna dan bermutu kepada seluruh lapisan masyarakat melalui organisasi pembelajaran/*learning organization*, sumber daya manusia yang professional, produktif dan berkomitmen serta manajemen mandiri, efektif dan efisien.

5. Fungsi rumah sakit

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Gawat darurat adalah keadaan klinis pasien yang membutuhkan tindakan medis segera, guna penyelamatan nyawa dan pencegahan kecacatan lebih lanjut. Pelayanan kesehatan adalah pelayanan kesehatan yang meliputi promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Pasien adalah setiap orang yang melakukan konsultasi masalah kesehatannya untuk memperoleh pelayanan kesehatan yang diperlukan, baik secara langsung maupun tidak langsung di Rumah Sakit (Kemenkes RI 2014).

D. Rekam Medik

1. Pengertian rekam medik

Menurut surat keputusan direktorat layanan rekam medik didefinisikan sebagai berkas yang berisikan dokumen tentang identitas, pemeriksaan, diagnosis, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang diberikan kepada seseorang

penderita selama dirawat dirumah sakit, baik rawat jalan maupun rawat inap (Siregar dan Amalia 2003).

2. Fungsi rekam medik

Fungsi rekam medik adalah (Siregar dan Amalia 2003):

- a. Digunakan sebagai dasar perencanaan dan keberlanjutan perawatan penderita.
- b. Merupakan suatu sarana komunikasi antara dokter dengan setiap professional yang berkontribusi pada perawatan penderita.
- c. Melengkapi bukti dokumen terjadinya atau penyebab kesakitan penderita dan penanganan atau pengobatan selama rawat inap di rumah sakit.
- d. Digunakan sebagai dasar untuk kaji ulang studi dan evaluasi perawatan yang diberikan kepada penderita.
- e. Membantu perlindungan kepentingan hukum penderita, rumah sakit dan praktisi yang bertanggung jawab.
- f. Menyediakan data untuk digunakan dalam penelitian dan pendidikan.
- g. Sebagai dasar perhitungan biaya dengan menggunakan data dalam rekam medik, bagian keuangan dapat menetapkan besarnya biaya pengobatan penderita.

3. Isi rekam medik

Rekam medik yang lengkap yaitu mencakup data identifikasi, sosiologis, sejarah keluarga pribadi dan sejarah kesakitan yang diderita. Pemeriksaan lainnya berupa pemeriksaan fisik, diagnosis sementara, diagnosis kerja, penanganan medik atau bedah, patologi mikroskopik nyata dan kondisi pada waktu pembebasan. Data laboratorium klinis, pemeriksaan sinar-X dan sebagainya. (Siregar dan Amalia 2003).

E. Landasan Teori

Sepsis adalah respon tubuh terhadap infeksi yang bersifat sistemik dan merusak. Sepsis dapat menyebabkan sepsis berat dan syok septik. Sepsis berat ditandai dengan disfungsi organ akut. Sedangkan syok septik adalah sepsis berat disertai hipotensi yang tidak membaik dengan resusitasi cairan (Dellinger *et al.* 2012). Sepsis sering terjadi di rumah sakit misalnya pada pasien pasca operasi,

pasien dengan ventilator di ICU atau penggunaan kateter pada geriatri. Pengobatan medis kedokteran seringkali juga menyebabkan sistem kekebalan pasien menjadi lemah (*compromised*) misalnya kemoterapi untuk kanker, steroid untuk inflamasi (Ayudiatama 2011).

Penyebab kematian pada sepsis biasanya oleh karena kegagalan fungsi organ multipel. Kerusakan organ lebih dari satu yang dialami pasien sepsis menyebabkan pasien mendapatkan beberapa medikasi obat atau disebut juga polifarmasi. Polifarmasi umum digunakan ketika pasien menggunakan berbagai macam medikasi obat, atau obat diresepkan oleh beberapa dokter, dan mungkin tidak terkoordinasi dengan baik (Rambhade *et al.* 2012). Polifarmasi atau banyak jumlah obat yang diterima pasien akan meningkatkan resiko efek samping dan interaksi obat.

Penggunaan kombinasi obat seringkali terdapat interaksi obat. Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai penggunaan obat yang dilakukan secara bersama. Penting untuk tenaga kesehatan terutama farmasis untuk mengetahui tentang farmakologi dan farmakokinetik suatu obat dengan harapan dapat diterapkan dalam peresepan (Rashed *et al.* 2012).

Interaksi obat diidentifikasi sebagai kejadian atau keadaan terapi obat yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien, terjadi ketika farmakokinetika atau farmakodinamika obat dalam tubuh diubah oleh kehadiran satu atau lebih zat yang berinteraksi (Piscitelli 2005). Risiko interaksi obat akan meningkat sesuai dengan jumlah obat yang digunakan pasien meningkat terutama pada pasien dewasa dan pasien kronis, karena pasien tersebut akan menggunakan obat yang lebih banyak daripada populasi umum (McCabe *et al.* 2003). Medikasi beberapa obat umum digunakan di rumah sakit, lebih tepatnya pada pasien dewasa dengan komorbiditas, dan merupakan salah satu penyebab interaksi obat (Espinosa *et al.* 2012).

Evaluasi potensi interaksi obat dilakukan secara teoritik berdasarkan studi literatur menggunakan aplikasi *Lexicomp*, *Stockley*. Data dianalisis menggunakan metode deskriptif kemudian ditentukan presentase terjadinya interaksi obat dengan obat baik yang mengikuti mekanisme interaksi farmakokinetik maupun

farmakodinamik serta menentukan jenis-jenis obat yang dapat berinteraksi dan memiliki hasil merugikan pada pasien.

F. Keterangan Empiris

Berdasarkan landasan teori, maka dapat dibuat keterangan empirik sebagai berikut:

1. Terdapat profil penggunaan obat pada pasien sepsis di instalasi rawat inap RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018.
2. Terdapat interaksi obat pada pasien sepsis dengan diagnosa sepsis di RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018. Yang terkait dengan penggunaan obat pada pasien sepsis.
3. Kejadian interaksi obat yang berupa *major*, *moderate*, *minor* yang dapat diidentifikasi menggunakan *Lexicomp Reference-Drug Interaction Checker* dan *Stockley Drug Interaction*.