

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Pasien

Hasil penelitian data rekam medik yang diperoleh di RSUD Pandan Arang Boyolali tahun 2018, data keseluruhan pasien sepsis sebanyak 140 pasien. Berdasarkan kriteria inklusi yaitu pasien sepsis yang berusia >26 tahun di RSUD Pandan Arang Boyolali tahun 2018 sebanyak 59 pasien.

1. Karakteristik pasien berdasarkan usia dan jenis kelamin

Pasien sepsis di RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018 yang masuk ke dalam kriteria inklusi sebanyak 59 pasien, berikut jumlah dari keseluruhan pasien terdiri dari beberapa usia.

Tabel 1. Persentase jenis kelamin dan usia pasien sepsis di RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018

| No | Karakteristik | Jumlah orang | Persentase (%) |
|----|---|--------------|----------------|
| 1 | Jenis Kelamin | | |
| | Perempuan | 37 | 62,7 |
| | Laki – Laki | 22 | 37,3 |
| | Total | 59 | 100 |
| 2 | Kelompok Usia (Menurut Depkes RI, 2009) | | |
| | Usia 26 – 35 tahun (Dewasa Awal) | 4 | 6,8 |
| | Usia 36 – 45 tahun (Dewasa Akhir) | 5 | 8,5 |
| | Usia 46 – 55 tahun (Lansia Awal) | 11 | 18,6 |
| | Usia 56 – 65 tahun (Lansia Akhir) | 11 | 18,6 |
| | Usia >65 tahun (Manula) | 28 | 47,5 |
| | Total | 59 | 100 |

Sumber : data sekunder yang diolah tahun (2019)

Dari data yang diperoleh, angka kejadian sepsis paling banyak terdapat pada pasien dengan jenis kelamin perempuan memiliki persentase sebesar (62,7%). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Adani *et al.* (2017) bahwa pasien laki-laki memiliki angka kejadian sebesar 56,3% yang lebih tinggi daripada perempuan sebesar 43,7%. Penelitian yang dilakukan oleh Adani *et al.* (2017) berbanding terbalik dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Pandan Arang. Sepsis tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin tetapi dipengaruhi oleh usia dan jenis penyakit yang mendasarinya. Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan

karena penggunaan metode penelitian dan jenis kasus yang berbeda, penelitian yang dilakukan sebelumnya menyatakan bahwa jenis kelamin tidak memiliki pengaruh bermakna terhadap sepsis (Tambajong 2016).

Sepsis terbukti menjadi ancaman bagi pasien usia >65 tahun (manula). Jumlah rentang usia pada pasien sepsis dapat dilihat dari tabel 10. Dari 59 pasien sepsis, usia dengan jumlah pasien paling banyak terdapat pada pasien dengan rentang usia >65 tahun. Adanya berbagai macam komplikasi penyakit serta kerusakan organ yang meningkatkan resiko terjadinya sepsis lebih tinggi bahkan hingga kematian (Purwanti *et al.* 2013). Faktor penuaan menjadi salah satu prognosis yang berpengaruh pada perkembangan sepsis. Hal ini disebabkan karena fungsi fisiologis tubuh dan sistem imunitas cenderung menurun yaitu kemampuan leukosit berkurang dalam menghilangkan antimikroba (Victoria 2014).

2. Distribusi pasien menurut keadaan sewaktu pulang

Tabel 2. Distribusi Pasien Menurut Keadaan Sewaktu Pulang di RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018

| No | Keadaan sewaktu pulang | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|----|------------------------|---------------|----------------|
| 1 | Meninggal Dunia | 40 | 67,8 |
| 2 | Membaik | 19 | 32,2 |
| | Total | 59 | 100 |

Sumber : data sekunder yang diolah tahun (2019)

Dari 59 pasien rawat inap penderita sepsis di instalasi RSUD Pandan Arang Boyolali menunjukkan 67,8% diantaranya tidak bertahan dan dinyatakan meninggal dunia sedangkan 32,2% lainnya dapat bertahan hidup. hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Arifin 2005) dari 89 pasien sepsis sebanyak 74 pasien meninggal. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yessica (2014) angka kejadian sepsis dan sepsis berat telah diidentifikasi antara 50-100 kasus per 10.000 orang dalam populasi. Sepertiga sampai setengah dari semua pasien sepsis meninggal dunia. Faktor resiko sepsis yang mengakibatkan terjadinya infeksi, penurunan fungsi organ dan memperparah keadaan sepsis diantaranya organisme penyebab sepsis, kesehatan yang mendasari, status pasien, kondisi fungsi organ dan penggunaan obat terapeutik yang tidak terbatas. Pasien sepsis dengan usia geriatri juga meninggal lebih awal pada saat rawat inap sekitar 26% meninggal dunia pada minggu pertama pada masa perawatan di rumah sakit. Seiring dengan

bertambahnya usia maka sistem imun juga semakin menurun sehingga infeksi atau keadaan sepsis dapat lebih mudah terjadi (Florian *et al.* 2010).

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Tambajong 2016) penyakit sepsis merupakan penyebab kematian tertinggi dibanding dengan penyakit-penyakit umum lainnya, karena pasien yang sudah terdiagnosa syok sepsis akan mengalami komplikasi selama dirawat di ruang ICU atau bisa juga tidak terdeteksi sejak awal sehingga menyebabkan angka mortalitas sepsis tinggi.

3. Distribusi pasien menurut penyakit utama dan penyerta

Pada penelitian kali ini dapat diambil data pasien sepsis sebagai penyakit utama dan penyerta. Penyakit penyerta merupakan penyakit yang dapat mempengaruhi terapi pasien sepsis, tidak hanya kerusakan organ atau infeksi, beberapa penyakit penyerta yang banyak di derita oleh pasien sepsis.

Tabel 3. Jumlah penyakit utama dan penyakit penyerta yang diderita oleh pasien sepsis di RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018

| No | Kategori penyakit | Jumlah | Persentase(%) |
|----|---------------------|--------|---------------|
| 1 | Penyakit Utama | | |
| | Sepsis | 41 | 67,7 |
| | Syok Sepsis | 18 | 30,5 |
| | Total | 59 | 100 |
| 2 | Penyakit Penyerta | | |
| | Diabetes Melitus | 9 | 27,2 |
| | Penurunan kesadaran | 5 | 15,1 |
| | MOF | 4 | 12,1 |
| | Ulkus | 4 | 12,1 |
| | CHF | 4 | 12,1 |
| | SNH | 2 | 6,0 |
| | Hipoalbumin | 1 | 3,0 |
| | PPOK | 1 | 3,0 |
| | TB Paru | 1 | 3,0 |
| | Anemia | 1 | 3,0 |
| | STEMI | 1 | 3,0 |
| | Total | 33 | 100 |

Sumber : Data sekunder yang diolah tahun (2019)

Dari total keseluruhan 59 pasien dewasa yang diteliti didapatkan hasil penyakit utama terbanyak, terdapat pada sepsis sebanyak 41 pasien, sepsis terjadi suatu respon tubuh terhadap inflamasi sistemik dan infeksi sehingga mengakibatkan vasodilatasi perifer. Respon klasik kardiovaskular terhadap syok septik adalah vasodilatasi perifer yang bermanifestasi sebagai hipotensi sistemik, walaupun respon ini sebenarnya kurang dapat menekan agen penyebab sepsis. Infeksi sendiri

merupakan istilah untuk menamakan keberadaan berbagai kuman yang masuk ke dalam tubuh manusia, kemudian berkembang biak dan menyebabkan kerusakan jaringan sehingga menimbulkan reaksi inflamasi. Proses terjadinya inflamasi pada dasarnya sama, tetapi intensitas dan luas tidak sama, tergantung reaksi tubuh (Guntur 2006). Inflamasi memiliki fungsi untuk menghancurkan, mengurangi, atau melokalisasi baik agen yang merusak maupun jaringan yang rusak (Agustina 2015).

Penyakit penyerta terbanyak terdapat pada diabetes mellitus sebanyak 9 pasien, Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang memerlukan pengobatan jangka panjang bahkan seumur hidup, 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). Pada penyakit DM dapat mengakibatkan turunnya kualitas hidup seseorang, hal ini disebabkan karena penderita DM khususnya DM tipe 2 yang sudah diderita secara menahun baik yang tidak diobati atau tidak terkontrol maupun yang diobati namun tidak teratur akan menimbulkan tingginya risiko komplikasi. Pasien DM biasanya menderita infeksi pada jaringan lunak. Perubahan aliran darah pada pembuluh darah perifer terkait dengan penyakit dan perubahan imunitas dapat membuat infeksi lebih sulit diobati daripada pasien yang tidak menderita diabetes melitus, sehingga keadaan penyakit penyerta tersebut dapat mempengaruhi pemilihan terapi pada pasien. Selain itu, pasien dengan sepsis salah satu tujuan utama terapi yaitu dengan terapi awal antimikroba yang agresif. Antibiotik yang digunakan dapat berupa antibiotik untuk terapi empirik sebelum dilakukan kultur. Pemberian terapi awal antimikroba pada penderita sepsis merupakan faktor penting dalam kelangsungan hidup pasien (DiPiro *et al.* 2008).

Penyakit penyerta terbanyak kedua yaitu penurunan kesadaran sebanyak 5 pasien, Penurunan kesadaran pada sepsis sulit dibedakan dengan akibat penyakit lain. Berbagai teori diajukan untuk mencari penyebab ensefalopati antara lain efek langsung Penurunan kesadaran pada sepsis sulit dibedakan dengan akibat penyakit lain. Berbagai teori diajukan untuk mencari penyebab ensefalopati antara lain efek langsung akibat beredarnya sitokin dan toksin, atau efek tidak langsung akibat

hipotensi dan hipoglikemia. Kelainan metabolisme asam amino dan transfer asam amino melalui sawar darah otak juga bisa penyebab ensefalopati (Perdaci 2014).

Penyakit penyerta terbanyak ketiga yaitu Gagal organ multiple (MOF), Gagal organ multiple (MOF) dapat terjadi sebagai komplikasi dari semua bentuk syok (Cipolle *et al.* 1993), semua sistem organ secara unik menderita kerusakan akibat kurangnya perfusi yang adekuat yang dapat menyebabkan gagal organ. Gagal organ multipel dinyatakan sebagai jumlah dari masing-masing gagal organ, 48 jam setelah penderita masuk RS dari 4 organ atau lebih. Gagal organ multipel adalah bentuk atau fase terakhir dari rentetan gagal tunggal ataupun ARDS yang sering berakhir dengan kematian. Pada kasus-kasus penyakit kritis kronis yang mengalami proses inflamasi yang lama akan terjadi fase dimana efek neuroendokrin yang terjadi akan menyebabkan mitokondria sel yang berfungsi sebagai sumber energi metabolisme akan mengalami penurunan aktivitas (*shutdown phase*) hingga terjadi disfungsi sel, yang dampaknya akan mengakibatkan gangguan metabolisme organ-organ vital (*metabolic shutdown*). Pada fase ini terjadi proses gangguan/disfungsi fisiologis dan biokimiawi organ-organ vital yang bila berlanjut akan mengakibatkan terjadinya gangguan organ multipel (MOF). Penatalaksanaan untuk mempertahankan MOF yaitu dengan cara mempertahankan oksigenasi jaringan pada pasien risiko tinggi, intubasi dini dan ventilasi mekanik, pemantauan volume, aliran, dan tekanan intravaskuler yang adekuat, Pemberian nutrisi enteral dini, pemberian antagonis histamin tipe 2 dan sitoprotektor.

Penyakit penyerta terbanyak keempat yaitu ulkus dekubitus. Ulkus dekubitus merupakan keadaan mikroangiopati yaitu neuropati perifer yang dapat memicu adanya luka terbuka pada permukaan kulit. Luka terbuka bisa menjadi infeksi karena masuknya bakteri dan akan berkembang dengan cepat karena didukung oleh gula darah yang tinggi (Waspadji 2006). Ulkus dekubitus dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah kelembaban. Akibat kelembaban yang intensitasnya bertambah akan terjadi resiko pembentukan dekubitus 5 kali lebih besar.

Berdasarkan Penelitian (Taghulihi 2008) di RSUP DR.dr.R. D.Kandao Manado mendapatkan bahwa pasien dengan kulit yang lembab beresiko 7 kali lebih tinggi mengalami dekubitus dengan nilai bermakna $p=0.020$. Kelembapan dapat

berasal dari drainase luka, keringat dan inkontinensia yang akan menyebabkan erosi kulit dan meningkatkan resiko terjadi luka tekan pada pasien. Hal ini sejalan dengan penelitian Setyajati (2002) di Rumah Sakit Dr.Moewardi Surakarta didapatkan angka kejadian ulkus dekubitus yaitu 38,18%.

B. Gambaran Penggunaan Obat Pada Pasien Sepsis

Sepsis merupakan kondisi yang masih menjadi masalah dalam dunia kesehatan karena pengobatannya yang sulit dan menduduki angka kematiannya cukup tinggi. Sepsis dapat didefinisikan sebagai suatu respon inflamasi sistemik terhadap infeksi. Infeksi sendiri merupakan istilah untuk menamakan keberadaan berbagai kuman yang masuk ke dalam tubuh manusia, kemudian berkembang biak dan menyebabkan kerusakan jaringan sehingga menimbulkan reaksi inflamasi. Proses terjadinya inflamasi pada dasarnya sama, tetapi intensitas dan luas tidak sama, tergantung reaksi tubuh (Guntur 2006). Inflamasi memiliki fungsi untuk menghancurkan, mengurangi, atau melokalisasi baik agen yang merusak maupun jaringan yang rusak (Agustina 2015). Pengobatan yang digunakan untuk mengatasi masalah tersebut ialah dengan antibakteri/antibiotik, sedangkan pemberian antibiotika yang tidak tepat dapat menyebabkan terjadinya reaksi sistemik dengan manifestasi klinik berupa sindroma respons inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response syndrome*) (Kentjono 2005).

Antibiotik merupakan salah satu terapi yang terbukti dapat menurunkan angka kematian pada syok septik dan harus diberikan segera setelah sepsis terdiagnosa (Ferrer *et al.* 2014). 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 13 dapat dilihat terapi antibiotik yang digunakan oleh pasien baik tunggal maupun kombinasi.

Tabel 4. Profil penggunaan obat pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018

| | Antibiotik | Jumlah | Persentase % |
|-----------|---|--------|--------------|
| Tunggal | Ceftriaxon | 18 | 40,0 |
| | Meropenem | 10 | 22,2 |
| | Ampicillin-Sulbactam | 3 | 6,7 |
| | Metronidazol | 3 | 6,7 |
| | Cefoperazone | 2 | 4,4 |
| | Ceftizoxime | 1 | 2,2 |
| | Streptomycin | 1 | 2,2 |
| | Ciprofloxacin | 1 | 2,2 |
| | Levofloxacin | 1 | 2,2 |
| | Ceftazidim | 1 | 2,2 |
| | Cefotaxim | 1 | 2,2 |
| | Cotrimoxazol | 1 | 2,2 |
| | Amikacin | 1 | 2,2 |
| | Claneksi | 1 | 2,2 |
| Kombinasi | Ceftriaxon + Metronidazol | 10 | 32,3 |
| | Meropenem + Metronidazol | 4 | 12,9 |
| | Ceftriaxon + Levofloxacin | 3 | 9,7 |
| | Metronidazol + Cefoperazon | 3 | 9,7 |
| | Meropenem + Levofloxacin | 2 | 6,5 |
| | Meropenem + Ceftriaxon | 1 | 3,2 |
| | Metronidazol + Ampicillin-Sulbactam | 1 | 3,2 |
| | Cefazolin + Cotrimoxazol | 1 | 3,2 |
| | Cefoperazon + Sulbactam | 1 | 3,2 |
| | Ceftriaxon + Meropenem + Metronidazol | 1 | 3,2 |
| | Ceftriaxon + Meropenem + Levofloxacin | 1 | 3,2 |
| | Cefotaxim + Meropenem + Metronidazol | 1 | 3,2 |
| | Ceftriaxon + Cefoperazon + Metronidazol | 1 | 3,2 |
| | Total | 75 | 100 |

Sumber : Data sekunder yang diolah tahun (2019)

Hasil penelitian menunjukkan dari 59 pasien terdapat 75 kejadian yang menerima terapi antibiotik. Terapi antibiotik paling banyak terdapat pada pemberian terapi antibiotik tunggal sebanyak 45 kejadian, sedangkan terapi kombinasi sebanyak 30 kejadian. Hal ini sejalan dengan penelitian (Wulandria, 2013) sebanyak 100 pasien, 76 pasien mendapatkan antibiotik tunggal dan 24 pasien mendapatkan terapi antibiotik kombinasi, karena pemberian antibiotik tunggal memiliki keuntungan biaya terapi yang lebih murah, meminimalkan resiko terjadinya interaksi obat, dan mengurangi efek samping yang mungkin timbul.

Pemberian terapi antibiotik tunggal terbanyak yang digunakan adalah ceftriaxon golongan cefalosporin generasi ketiga sebanyak 18 kejadian. Ceftriaxon merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan pada terapi pasien sepsis (Gushka 2015). Ceftriaxon merupakan antibiotik yang biasanya diberikan secara

empiris karena memiliki efek terhadap bakteri gram positif dan negatif (Guntur 2006). Ceftriaxon 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). Ceftriaxon memiliki waktu paruh lebih lama dibandingkan dengan antibiotik lainnya serta memiliki efektivitas dalam organisme yang rentan terhadap infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernapasan, septikemia/bakterimia, pneumonia, meningitis infeksi di pasien immunosupresi, infeksi genital, disebarkan penyakit dan diprofilaksis bedah infeksi (Tan dan Rahardja 2007). Hal ini terlihat dari kasus 3, 9, 10, 11, 17, 18, 23, 24, 26, 29, 36, 38, 39, 42, 43, 45, 52, 56.

Pemberian antibiotik terbanyak kedua setelah ceftriaxon sebanyak 10 kejadian adalah meropenem golongan karbapenem. Meropenem digunakan sebagai terapi empirik sebelum mikroorganisme penyebab infeksi teridentifikasi dan juga untuk penyakit yang disebabkan satu atau lebih bakteri pada orang dewasa maupun anak-anak. Meropenem di negara lain disetujui untuk digunakan dalam terapi pneumonia nosokomial, septikemia, infeksi saluran kencing, *cystic fibrosis* dan *community acquired pneumonia*. Di USA Meropenem disetujui untuk digunakan dalam terapi *complicated intraabdominal infection*, *complicated skin and skin structure infection* dan meningitis disebabkan oleh bakteri (Baldwin 2008). Meropenem direkomendasikan sebagai terapi empiris pada pasien sepsis dari sumber yang belum diketahui serta sumber yang disebabkan karena *bacteremia* dan *nosocomial*. Penggunaan Meropenem pada terapi tunggal dipenelitian ini sebanyak 4 pasien dengan persentase 12,5%. (Cunha 2017) Hasil ini terlihat dari kasus 10, 24, 25, 29, 34, 38, 44, 45, 51, 57.

Pemberian antibiotik terbanyak selanjutnya yaitu Ampicillin-sulbactam sebanyak 3 . Ampicillin-sulbactam merupakan antibiotik yang digunakan untuk infeksi saluran nafas atas dan bawah, pneumonia, bakterila, infeksi intra-abdominal, septikemia bacterial, untuk profilaksis terhadap sepsis pasca op abdomen & pelvis. Hasil ini terlihat dari kasus 1, 24, 35.

Antibiotik terbanyak selanjutnya yaitu metronidazol sebanyak 3 kejadian. metronidazol merupakan antibiotik dari golongan nitroimidazol. Antibiotik ini

merupakan rekomendasi terapi empiris untuk sepsis yang infeksiya berasal dari *pelvic* atau *intraabdominal* (Cunha 2017). Metronidazol adalah antiprotozoa dan antibakteri yang efektif melawan parasit protozoa anaerob dan bakteri anaerob gram negatif termasuk *Bacteroides* sp. dan bakteri anaerob gram positif pembentuk spora. Hal ini sejalan dengan penelitian Nurmala *et al.* (2015). Metronidazol tidak efektif terhadap bakteri aerob karena pada bakteri aerob tidak memiliki komponen transpor elektron yang memiliki komponen transpor elektron yang memiliki potensial redoks negatif yang cukup untuk mendonorkan elektron ke metronidazol. Hasil ini terlihat dari kasus 28, 30, 57.

Antibiotik terbanyak selanjutnya yaitu cefoperazon sebanyak 2 kejadian. Cefoperazone merupakan antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi akibat bakteri pada beberapa bagian tubuh yang berbeda, termasuk ke dalam kelompok antibiotik sefalosporin. Obat ini bekerja dengan cara membunuh bakteri atau mencegah pertumbuhan bakteri. Hasil ini terlihat dari kasus 51, 58,

Antibiotik yang digunakan lainnya yaitu ceftizoxime sebanyak 1 kejadian, streptomisin sebanyak 1 kejadian, ciprofloxacin sebanyak 1 kejadian, levofloxacin sebanyak 1 kejadian dan ceftazidim sebanyak 1 kejadian, cefotaxim sebanyak 1 kejadian, cotrimoxazol sebanyak 1 kejadian, Amikacin sebanyak 1 kejadian, clankesi sebanyak 1 kejadian. Hasil ini terlihat dari kasus 5, 32, 47, 4, 2, 31, 28, 31, 45.

Pemilihan antibiotik monoterapi yang digunakan, yaitu yang dapat mencakup patogen penyebab yang dicurigai dari fokus infeksi, memiliki potensi resistensi rendah, serta profil keamanan yang baik (Dewi 2011). Keuntungan dari pemakaian antibiotik tunggal yaitu meminimalkan biaya, meminimalkan terjadinya interaksi obat serta meminimalkan timbulnya efek samping (Wulandria 2013).

Pemberian terapi antibiotik kombinasi terbanyak yang digunakan adalah ceftriaxon dan metronidazol sebanyak 10 kejadian. Hal ini sejalan dengan penelitian (Meriyani *et al.* 2018) Pada pasien sepsis kombinasi antibiotik lebih disarankan, penggunaan antibiotik kombinasi digunakan pada pasien infeksi yang belum diketahui jelas patogen penyebabnya. Dalam hal ini pemberian antibiotik kombinasi ditujukan untuk mencapai spektrum antimikroba seluas mungkin, dan

digunakan untuk sepsis pada intra-abdominal. Hasil ini terlihat dari kasus 6, 15, 18, 20, 33, 37, 49, 53, 55, 59.

Pemberian antibiotik kombinasi terbanyak kedua yaitu meropenem dan metronidazol sebanyak 4 kejadian. Pemberian kombinasi antara meropenem dan metronidazole merupakan alternative antibiotic pilihan yang dapat digunakan dalam mengatasi masalah infeksi intra-abdominal (ISDA 2010). Hal ini terlihat dari kasus 8, 21, 37, 54. Pemberian antibiotik kombinasi terbanyak selanjutnya yaitu ceftriaxone dan levofloxacin sebanyak 3 kejadian. Menurut literatur (Cunha 2017) pemberian antibiotik tersebut digunakan untuk sepsis yang tidak diketahui penyebabnya, pemberian terapi kombinasi antibiotik ini direkomendasikan untuk terapi empiris pasien sepsis dengan infeksi dari sumber *Lung source Community Acquired Pneumonia* (Cunha 2017). Hal ini terlihat dari kasus 16, 27, 46.

Pemberian antibiotik kombinasi terbanyak selanjutnya yaitu metronidazole dan cefoperazon sebanyak 3 kejadian. Berdasarkan penelitian Chandra (2008) terapi antibiotik kombinasi cefoperazon dan metronidazole menunjukkan hasil yang lebih baik dalam mengatasi infeksi intra-abdominal dibandingkan dengan kombinasi antibiotik lain.

Pemberian antibiotik kombinasi terbanyak selanjutnya yaitu meropenem dan levofloxacin sebanyak 2 kejadian. Menurut literatur Cunha (2017) kombinasi antibiotik Meropenem dan Levofloxacin direkomendasikan sebagai terapi empiris untuk pasien sepsis dengan infeksi yang dicurigai dari *Nosocomial Pneumonia*. Hal ini terlihat dari kasus 13, 22.

Antibiotik yang digunakan lainnya yaitu meropenem dan ceftriaxone sebanyak 1 kejadian, metronidazole dan ampicillin sulbactam sebanyak 1 kejadian, cefazolin dan cotrimoxazol sebanyak 1 kejadian, cefoperazon dan sulbactam sebanyak 1 kejadian, ceftriaxone, meropenem dan metronidazole sebanyak 1 kejadian, ceftriaxone, meropenem dan levofloxacin sebanyak 1 kejadian, cefotaxim, meropenem dan metronidazole sebanyak 1 kejadian. Cefoperazon,

ceftriaxone dan metronidazole sebanyak 1 kejadian. Hasil ini terlihat dari kasus 19, 30, 41, 40, 12, 14, 48, 50.

Timbulnya populasi bakteri yang bermutasi menjadi resisten secara umum merupakan hasil dari pemakaian selektif dari terapi antimikroba. Mekanisme resistensi pada 2 antibiotik berbeda, resiko terjadinya strain mutan menjadi resisten untuk gabungan 2 antibiotik lebih rendah dibandingkan dengan pemakaian antibiotik tunggal. Hal ini diperjelas oleh Yeh *et al.* (2009) dengan model teoritis dan eksperimen baru mengungkapkan bahwa interaksi antagonis antar antibiotik dapat mencegah terjadinya evolusi resistensi dari obat. Dengan kata lain penggunaan terapi kombinasi antibiotik, akan menghasilkan hasil terapi yang lebih efektif, dibanding dengan pemakaian tunggal (Leekha *et al.* 2011).

Hal ini mengapa kombinasi terapi digunakan sebagai standar terapi untuk mengatasi infeksi, seperti tuberkulosis, dan HIV, terutama karena durasi pengobatan yang panjang dapat menyebabkan resistensi dapat dengan mudah terbentuk, dan agen terapi yang terbatas (Leekha *et al.* 2011). *Fix Dose Combination (FDC)* sebagai paduan obat kombinasi dapat mengurangi resiko resistensi, terutama resistensi akibat tidak terpenuhinya kombinasi obat (*drug interaction*) dan atau lamanya pengobatan (Tunkel *et al.* 2004)

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). Untuk pemberian terapi suportif dapat dilihat pada tabel 14.

Tabel 5. Terapi suportif pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018

| No | Jenis Terapi | Jumlah Pasien | Total |
|----|--|---------------|-------|
| 1 | Terapi Cairan Albumin | 4 | 4 |
| 2 | Vasopressor Vascon | 3 | 3 |
| 3 | Terapi Inotropik Dobutamin | 5 | 5 |
| 4 | Kontrol gula Lantus | 1 | 7 |
| | Novorapid | 2 | |
| | Insulin | 4 | |
| 5 | Steroid Metilprednisolon | 10 | 11 |
| | Deksametason | 1 | |
| 6 | Terapi profilaksis stress ulcer Omeprazole | 31 | 49 |
| | Ranitidine | 11 | |
| | Sucralfat | 3 | |
| | Lansoprazole | 4 | |

Sumber : Data sekunder diolah tahun (2019)

Pada penderita sepsis pemberian terapi cairan sangat dibutuhkan. Berdasarkan *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 adalah albumin. Penggunaan albumin pada penderita sepsis yaitu untuk memaksimalkan *cardiac output* dengan meningkatkan preload ventrikel kiri, dimana akan mengembalikan perfusi jaringan, Jika resusitasi cairan gagal untuk mengembalikan kecukupan perfusi dan tekanan perfusi dari semua organ vital, maka terapi vasopressor dapat digunakan untuk mengembalikan kekurangan tersebut (Girbes *et al.* 2008).

Terapi Vasopressor yang digunakan pada penelitian ini adalah vascon dengan total 3 pasien. Norepinefrin atau biasa disebut dengan vascon merupakan terapi vasopressor pilihan utama untuk penderita sepsis dan syok sepsis. Jika setelah diberikan terapi cairan dan vasopressor tidak mampu mengembalikan stabilitas hemodinamik, maka diperlukan kortikosteroid. Obat kortikosteroid yang sesuai untuk penderita sepsis antara lain metil prednisolon sebanyak 10 pasien.

Terapi selanjutnya yang diperlukan oleh penderita sepsis yaitu terapi profilaksis *stress ulcer*. Obat profilaksis *stress ulcer* yang direkomendasikan aman untuk pasien yang memiliki resiko perdarahan saluran cerna yaitu golongan H2 blocker dan golongan PPI. Obat profilaksis *stress ulcer* golongan H2 blocker adalah ranitidine sebanyak 11 pasien sedangkan golongan PPI adalah omeprazole sebanyak 31 pasien dan lansoprazole sebanyak 4 pasien. Kedua obat tersebut direkomendasikan untuk pasien yang memiliki faktor resiko perdarahan saluran cerna. Karena infeksi menyebabkan sepsis, penanganan infeksi merupakan komponen penting dalam penanganan sepsis. Tingkat kematian akan meningkat dengan adanya penundaan penggunaan antimikroba. Untuk meningkatkan keefektifitas penggunaan antibiotik, penggunaan antibiotik berspektrum luas sebaiknya disertai dengan kultur dan identifikasi sumber penularan kuman. Penundaan dalam penggunaan antibiotik berhubungan dengan peningkatan resiko kematian. Penggunaan vasopressor yang direkomendasikan adalah norepinefrin untuk mencapai target $MAP \geq 65$ mmHg. Penggunaan cairan yang dipilih adalah cairan kristaloid dengan dosis 30 ml/kgBB dan diberikan dengan melakukan *fluid challenge* selama didapatkan peningkatan status hemodinamik berdasarkan variabel dinamis (perubahan tekanan nadi, variasi volum sekuncup) atau statik (tekanan nadi, laju nadi). penggunaan drotrecogin α (*Human Activated Protein C*) menurunkan tingkat kematian pada pasien dengan sepsis. Protein C yang teraktivasi akan menghambat pembentukan thrombin dengan menginaktivasi faktor Va, VIIIa dan akan menurunkan respon inflamasi.

C. Potensi Interaksi Obat Pada pengobatan Pasien Sepsis

Evaluasi keamanan penggunaan obat sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018 kemudian di klasifikasikan keparahannya yaitu *major*, *moderate* dan *minor*.

Tabel 6. Potensi interaksi obat pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018

| Jenis kejadian | Jumlah Kasus | Persentase (%) |
|--|--------------|----------------|
| Interaksi obat sepsis dengan obat sepsis | 1 | 2,1 |
| Interaksi obat sepsis dengan obat lain | 17 | 36,1 |
| Interaksi obat lain dengan obat lain | 29 | 61,7 |
| Total | 47 | 100 |

Sumber : Data sekunder diolah tahun (2019)

Dalam penelitian ini, dari 59 pasien didapatkan sebanyak 47 kasus interaksi dengan 1 kejadian interaksi (2,1%) antara obat sepsis dengan obat sepsis, 17 kejadian interaksi (36,1%) antara obat sepsis dengan obat lain, 29 kejadian interaksi (61,7%) antara obat lain dengan obat lain. Pada penelitian ini hanya akan berfokus pada interaksi obat yang melibatkan obat bagi penderita sepsis. Untuk mekanisme dan resiko dari interaksi dapat dilihat di lampiran 7.

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). Sebuah interaksi obat terjadi ketika farmakokinetika atau farmakodinamika obat dalam tubuh diubah oleh kehadiran satu atau lebih zat yang berinteraksi (Piscitelli 2005).

Interaksi obat antara obat sepsis dengan obat sepsis yaitu pemberian dobutamin dan norepinephrine, Dobutamin menyebabkan peningkatan siklik AMP intrasel, yang menyebabkan aktivasi protein kinase. Saluran kalsium lambat merupakan tempat penting fosforilasi protein kinase. Jika ion kalsium dalam sel miokard meningkat, kontraksi akan meningkat (Mycek *et al.* 2001). Hal ini sejalan dengan penelitian (Nafrialdi 2007) bahwa efek samping dari obat ini utamanya adalah takikardia berlebihan dan aritmia. Hasil ini terlihat dari kasus 4.

Interaksi obat antara obat sepsis dengan obat lain yaitu pemberian metilprednisolon dan aspirin, hal tersebut dapat meningkatkan risiko efek samping pada saluran pencernaan seperti pembengkakan, perdarahan, ulserasi dan perforasi usus. Mekanisme interaksinya adalah adanya metilprednisolon akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus, yang dapat meningkatkan pembersihan salisilat. Ketika metilprednisolon ditarik, pembersihan kembali normal dan salisilat terakumulasi, selain itu, adanya metilprednisolon dapat meningkatkan metabolisme salisilat. Hal ini terlihat dari kasus 37.

Interaksi antara obat lain dengan obat lain yaitu pemberian concor dan digoxin, concor dapat meningkatkan risiko terjadinya bradikardia (denyut jantung

lambat) jika dikonsumsi dengan digoxin. Beresiko memiliki efek nefrotoksik(Van campen 2016) Hal ini terlihat dari kasus 1.

Interaksi obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan (Ganiswarna 1995). Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia yang masuk dari lingkungan, atau dengan obat ini. Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan menurunkan efektifitas obat yang berinteraksi (Ganiswarna 1995). Pasien-pasien yang memiliki resiko tinggi terjadi interaksi obat adalah mereka yang mendapatkan polifarmasi dan orang tua karena mereka mengalami fungsi liver dan ginjal (Stockley, 2008).

Potensi interaksi obat yang sering terjadi pada pasien rawat inap yaitu dengan memberikan obat di resep dengan jumlah obat lebih dari 1 macam. Interaksi obat dapat terjadi dengan beberapa mekanisme, antara lain mekanisme interaksi secara farmasetik, farmakokinetik dan farmakodinamik. dengan tingkat keparahan yaitu *major*, *moderate* dan *minor* (Setiawati 2007).

Tabel 7. Potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018

| No | Mekanisme interaksi | Jumlah kasus | Persentase (%) |
|----|---------------------|--------------|----------------|
| 1 | <i>Major</i> | 9 | 25 |
| 2 | <i>Moderate</i> | 22 | 63,8 |
| 3 | <i>Minor</i> | 4 | 11,1 |
| | Total | 35 | 100 |

Sumber : Data sekunder diolah tahun (2019)

Hasil dari analisis interaksi obat didapatkan tingkat keparahan obat yang terjadi yaitu pada tingkat *major* sebanyak 9 kejadian interaksi, tingkat *moderate* sebanyak 22 kejadian interaksi, sedangkan pada tingkat *minor* sebanyak 4 kejadian interaksi. Kejadian interaksi terbanyak pada tingkat keparahan *major* terjadi antara pemberian obat clopidogrel dan omeprazole, sebanyak 7 pasien. Mekanisme interaksi antara clopidogrel dan omeprazol tidak jelas. Tetapi mekanisme omeprazole dapat menghambat konversi clopidogrel menjadi metabolit aktifnya oleh isoenzim sitokrom P450 CYP2C19. Clopidogrel bekerja dengan memblokir reseptor adenosin difosfat (ADP) sehingga tidak terjadi aktivasi platelet dan pembekuan darah. Omeprazol (golongan proton pump inhibitor) untuk mencegah

stres ulseratif pada saluran cerna, omeprazol mempunyai mekanisme kerja yang bekerja langsung pada pompa asam dan bekerja memblokir sekresi asam lambung dengan menghambat ($H^+/K^+ATPase$) yang merupakan tahapan terakhir proses sekresi asam lambung (Anonim 2009). Ketidaktepatan dosis yang seharusnya didapatkan oleh pasien akan menghambat pengobatan dan memperlambat penyembuhan. Maka pemberian obat antara Clopidogrel dengan Omeprazol sebaiknya dihindari. Penggunaan omeprazole dan clopidogrel menyebabkan peningkatan resiko kejadian kardiovaskuler, termasuk di antaranya kematian, infark miokard, sindrom koroner akut, kejadian serebrovaskuler, thrombosis (Serbin 2016). Potensi interaksi yang terjadi antara omeprazole dan clopidogrel dapat mengurangi efek dari clopidogrel, omeprazole suatu induktor kuat yang dapat menurunkan efek obat lain (DIH 2009) maka manajemen untuk meminimalkan interaksi tersebut clopidogrel bisa digunakan bersamaan dengan obat golongan PPI lain yaitu pantoprazole, rabeprazole yang merupakan suatu substrat (Zou dan Goh 2017). Hal ini terlihat dari kasus 9, 22, 25, 27, 29, 38, 46.

Kejadian interaksi terbanyak kedua pada tingkat keparahan *major* yaitu pemberian furosemid dan sucralfat, sebanyak 1 pasien dengan rute pemberian secara oral. Mekanisme interaksi antara Furosemid dan Sucralfat, Sucralfat menurunkan absorpsi dan efek terapeutik dari furosemide. Pemberian keduanya harus diberikan jarak sekitar 2 jam. Sucralfat dapat mengganggu absorpsi hormon tiroid pada beberapa pasien. Sucralfat bekerja dengan cara membentuk kompleks polimer yang dapat melapisi jaringan tukak dengan cara mengikat eksudat protein pada lokasi ulkus. Kompleks polimer yang terbentuk berfungsi sebagai sawar/*barrier* yang mencegah keluarnya asam, pepsin dan asam empedu/*bile salts*, sehingga dapat melindungi mukosa lambung dari kerusakan lebih lanjut, Pemberian obat furosemid dan sucralfat harus diberikan terpisah, dengan jarak antar obat minimal 2 jam. Berdasarkan PIONAS (Pusat Informasi Obat Nasional) BPOM RI, Pemberian sucralfat dilakukan dalam keadaan perut kosong 1 jam sebelum makan atau 2 jam setelah makan. Hal ini terlihat dari kasus 48.

Kejadian interaksi terbanyak pada tingkat keparahan *moderate* terjadi antara pemberian obat Dobutamine dan Norepinephrine, sebanyak 1 pasien. Mekanisme

interaksi antara Dobutamine dan Norepinephrine kedua obat tersebut dapat mengurangi sedasi serum kalium, meningkatkan efek adrenergik termasuk peningkatan tekanan darah dan detak jantung. Maka pemberian kedua obat ini perlu di perhatikan. Hal ini terlihat dari kasus 4.

Kejadian interaksi terbanyak pada tingkat keparahan *moderate* terjadi antara pemberian obat Furosemid dan Ketorolac, sebanyak 1 pasien. Mekanisme interaksi antara Furosemid dan Ketorolac belum jelas. Mekanisme kerja dari ketorolac yaitu dapat menghambat reabsorpsi natrium dan membantu mempertahankan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus dalam menghadapi tekanan peredaran darah. Ketorolac / NSAID menyebabkan retensi cairan dan garam yang diharapkan akan memusuhi efek yang dihasilkan oleh diuretik. Penurunan laju filtrasi glomerulus dapat mengurangi kekuatan loop diuretik natriuretik, kerja obat NSAID yang tidak selektif dalam menghambat enzim siklooksigenase, penghambatan COX-1 pada mukosa lambung dapat menyebabkan perdarahan pada lambung. Ketidaktepatan dosis yang seharusnya didapatkan oleh pasien akan menghambat pengobatan dan memperlambat penyembuhan. Maka pemberian obat antara Furosemid dan Ketorolac perlu dimonitoring berguna untuk mengecek/memantau apabila memiliki efek yang bersifat toksik maka dianjurkan untuk melakukan penggantian obat dengan golongan lain yang lebih aman. Hal ini terlihat dari kasus 16.

Kejadian interaksi terbanyak pada tingkat keparahan *minor* terjadi antara pemberian obat loperamid dan ranitidine, sebanyak 1 pasien. Mekanisme interaksi antara loperamid dan ranitidin belum jelas. Mekanisme kerja ranitidin antagonis histamin dari reseptor histamin H2 ini bekerja untuk menghambat sekresi asam lambung, metabolisme lintas pertama terjadi di hati dalam jumlah yang cukup besar setelah pemberian oral. Hal ini terlihat dari kasus 10.

Tabel 8. Potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018

| No | Mekanisme interaksi | Jumlah kasus | Persentase (%) |
|----|---------------------|--------------|----------------|
| 1 | Farmakokinetik | 23 | 63,8 |
| 2 | Farmakodinamik | 12 | 36,1 |
| | Total | 35 | 100 |

Sumber : Data sekunder diolah tahun (2019)

Dari 35 jenis interaksi yang terjadi, sebanyak 23 kejadian interaksi secara farmakokinetik dan 12 kejadian interaksi terjadi secara farmakodinamik. Interaksi farmakodinamik terjadi ketika suatu obat mempengaruhi efek obat lain di tempat aksi. 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. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mengubah konsentrasi obat lain dengan konsekuensi klinis. Interaksi terjadi pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Pada fase absorpsi atau metabolisme awal dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat, pada fase distribusi digunakan sebagai transport membran menuju aksi, sedangkan pada fase metabolisme dan ekskresi dapat mempengaruhi klirens dari obat (Synder 2012). Salah satu contoh interaksi dengan mekanisme farmakokinetik adalah penggunaan bersamaan antara digoxin dan omeprazole dengan mekanisme interaksi terjadi pada fase di saluran cerna. Mekanisme yang dapat terjadi pada penggunaan digoxin dan omeprazole bersamaan dapat meningkatkan toksisitas digoxin, menyebabkan efek toksik (Medscape). Hal ini terlihat dari kasus 1.

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 contoh interaksi dengan mekanisme farmakodinamik adalah penggunaan bersamaan antara furosemid dan proxime dengan mekanisme interaksi antara keduanya belum jelas. Proxime dapat menurunkan efek furosemid dengan penurunan sintesis prostaglandin. Maka perlu diperhatikan lebih lanjut untuk pemberian obat, serta pemantauan efek toksik harus dilakukan untuk melihat ada tidaknya kejadian nefrotoksitas. (Medscape). Hal ini terlihat dari kasus 34.

Interaksi yang terjadi melalui mekanisme farmakokinetik yang lainnya adalah penggunaan bersamaan antara digoxin dan furosemide. Mekanisme kerja dari keduanya dapat menyebabkan aritmia karena hipokalemia. Keadaan hipokalemia dapat meningkatkan toksisitas dari digoxin (Wang MT *et. Al.* 2010), hal ini menyebabkan aritmia serius sehingga kadar kalium dan magnesium harus dipertahankan. Penambahan suplemen kalium, golongan ACEI/ARB dan antagonis

aldosteron bisa menjadi solusi dalam mengatasi efek hipokalemia. Hal ini terlihat dari kasus 27.

Interaksi lainnya yang terjadi melalui mekanisme farmakokinetik adalah penggunaan bersamaan antara clopidogrel dan lansoprazol. Mekanisme kerja keduanya dimana lansoprazol dapat menurunkan efek dari clopidogrel dengan memperngaruhi enzim metabolisme CYP2C19. Hal ini terlihat dari kasus 9.

Dari 35 jenis interaksi yang di analisis diketahui semuanya memiliki tingkat keparahan *major*, *moderate* dan *minor*. Oleh sebab itu memerlukan penanganan lebih untuk mencegah terjadinya hal yang tidak diinginkan selama pengobatan pasien sehingga dapat mencapai terapi maksimal untuk kesembuhan pasien. Masalah adanya interaksi obat harus ditangani secara tepat. Penatalaksanaan interaksi obat dapat dilakukan dengan penggunaan alternatif obat yang tidak berinteraksi dengan obat lainnya, memberi jarak waktu pemberian obat, serta jika kombinasi suatu obat yang berinteraksi harus diberikan maka dapat dilakukan monitoring hasil laboratorium sehingga dapat dilakukan penyesuaian dosis obat untuk mengurangi dampak klinik akibat interaksi obat. Beberapa interaksi obat yang berdampak klinik bisa jadi tetap diberikan karena mungkin lebih besar manfaatnya untuk terapi penyakit tertentu. Seorang farmasis bersama dokter dan seluruh tenaga kesehatan yang terlibat dalam pelayanan klinik dapat berkolaborasi serta meningkatkan komunikasi terkait terapi pengobatan yang diberikan kepada pasien untuk mencegah timbulnya dampak negatif interaksi obat sehingga pasien yang menjalani pengobatan dapat merasa aman tanpa rasa khawatir akan adanya interaksi obat dan memperoleh pengobatan yang efektif (Syamsudin 2011).