

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **A. Pengambilan Data**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik dan interaksi obat yang terjadi pada pasien yang menderita penyakit infeksi saluran kemih yang disertai dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo Tahun 2017 – 2018. Tujuan utama dilakukan penelitian ini yaitu untuk mengidentifikasi potensi terjadinya interaksi obat-obat terutama obat antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih RSUD Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo Tahun 2017 – 2018.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang bersifat non eksperimental secara retrospektif dengan mengambil data rekam medis pasien. Proses pengumpulan data dimulai dari penelusuran seluruh data rekam medis pasien yang menderita penyakit infeksi saluran kemih di RSUD Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo Tahun 2017 – 2018 dan ditemukan 290 data pasien rawat inap yang terdiagnosis infeksi saluran kemih, dari data populasi tersebut kemudian didapatkan 69 data pasien yang menjadi subyek penelitian yang termasuk kedalam kriteria inklusi. Dari 221 data pasien yang masuk kedalam kriteria inklusi sebagian besar merupakan pasien dengan penyakit tunggal infeksi saluran kemih sedangkan kriteria inklusi pada penelitian ini salah satunya adalah data pasien dengan penyakit utama infeksi saluran kemih yang memiliki penyerta, beberapa diantaranya tidak masuk kedalam kriteria usia yang digunakan untuk penelitian ini, dan selebihnya adalah data pasien yang rusak atau hilang.

Data yang diambil dari rekam medis pasien rawat inap secara keseluruhan yang masuk kedalam kriteria inklusi kemudian dianalisis dengan aplikasi *Lexicom* dan *Medscape* untuk mengetahui kejadian interaksi obat antibiotik yang terjadi, kemudian digunakan Guideline Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria 2015, guideline *Stockley's Drug Interactions, Guidelines on Urological Interactions* untuk dianalisis kesesuaianya.

## B. Karakteristik Pasien

### 1. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

Distribusi pasien ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo Tahun 2017-2018 berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 9.

**Tabel 9. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin**

No	Keterangan	Jumlah Pasien	Percentase (%)
1	Laki-laki	23	33.3
2	Perempuan	46	66.7
	Total	69	100.0

Dari data diatas menunjukkan bahwa terdapat 69 pasien ISK dimana jumlah penderita ISK yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 23 pasien dengan persentase 33,3% dan jumlah penderita ISK yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 46 pasien dengan persentase 66,7%.

Dapat dilihat pada penelitian ini 66,7% pasien ISK adalah perempuan. Hal ini disebabkan karena beberapa faktor seperti struktur anatomis saluran kemih perempuan, riwayat kehamilan, menopause, dan aktivitas seksual. Perempuan memiliki uretra yang lebih pendek dari laki-laki, serta letaknya yang dekat dengan anus, sehingga lebih mudah bagi bakteri untuk berpindah ke dalam saluran kemih (Sumolang *et al*, 2013). Mikroorganisme dapat masuk ke dalam saluran kemih melalui penyebaran secara hematogen atau limfatik, tapi banyak bukti klinis yang menyebutkan bahwa naiknya mikroorganisme dari uretra adalah jalur yang paling umum mengarah pada ISK, khususnya organisme yang berasal dari enterik seperti *E. coli* dan *Enterobacteriaceae* yang lain. Maka hal tersebut juga menjelaskan bahwa resiko terkena penyakit ISK lebih besar pada perempuan dibandingkan laki-laki (IAUI, 2015).

### 2. Distribusi pasien berdasarkan usia

Distribusi pasien ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo Tahun 2017-2018 berdasarkan usia dapat dilihat pada tabel.

**Tabel 10. Distribusi pasien berdasarkan usia**

No	Keterangan	Jumlah Pasien	Percentase (%)
1	17-45 tahun	24	34.8
2	46-65 tahun	30	43.5
3	<65 tahun	15	21.7
	Total	69	100.0

Penggolongan usia pasien berdasarkan Departemen Kesehatan RI (DEPKES RI) 2009 mengklasifikasikan usia manusia terdiri dari 8 kategori yaitu balita, kanak-kanak, remaja awal, remaja akhir, dewasa awal, dewasa akhir, lansia awal dan lansia akhir. Tabel diatas menyebutkan bahwa penyakit ISK pada usia 17-45 tahun berjumlah 24 pasien dengan persentase 34,8% terdiri dari 8 pasien laki-laki dan 16 pasien perempuan. Pada usia 45-65 tahun berjumlah 30 pasien dengan persentase 43,5% terdiri dari 8 pasien laki-laki dan 22 pasien perempuan. Pada usia diatas 65 tahun berjumlah 15 pasien dengan persentase 21,7% terdiri dari 6 pasien laki-laki dan 9 pasien perempuan. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa penyakit ISK lebih banyak terjadi pada usia kategori lansia.

Pada usia lansia beresiko mengalami infeksi saluran kemih karena terjadi penurunan daya imun. Hal ini ditandai dengan menurunnya fungsi atrofi sel timus. Dengan terjadinya involusi sel timus dapat menyebabkan jumlah dan kualitas respon sel T semakin berkurang (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009). Penderita ISK pada usia 45 tahun keatas lebih banyak terjadi pada wanita usia postmenopause, karena produksi hormon estrogen menurun yang mengakibatkan pH pada cairan vagina naik sehingga dapat meningkatkan perkembangan mikroorganisme pada vagina (Mantu *et al*, 2015). Terjadinya ISK pada usia lanjut dikarenakan oleh penurunan daya tahan tubuh dan kurangnya menjaga kebersihan yang mengakibatkan sistem imun kurang efektif sehingga proses penuaan membuat lansia lebih rentan terhadap infeksi (Adil dan Kundarto, 2019).

Pada umumnya ISK terjadi pada perempuan, tetapi tidak menutup kemungkinan bahwa ISK dapat terjadi pada laki-laki. Pada pasien laki-laki terjadinya ISK biasanya dikarenakan adanya kelainan anatomi, batu saluran kemih, dan terjadi penyumbatan pada saluran kemih, selain itu dapat terjadi faktor predisposisi bakteriuria yaitu adanya obstruksi uretra akibat hipertrofi prostat (Pontoan *et al*, 2017).

### 3. Distribusi pasien berdasarkan lama perawatan

LOS (*Length of Stay*) adalah waktu pasien tinggal di rumah sakit untuk mendapat perawatan terhadap penyakit yang diderita sampai dengan pasien tersebut keluar dari rumah sakit. Distribusi pasien ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo Tahun 2017-2018 berdasarkan lama pasien dirawat dapat dilihat pada tabel.

**Tabel 11. Distribusi pasien berdasarkan lama perawatan**

No	Keterangan	Jumlah Pasien	Percentase (%)
1	2-6 hari	59	85.5
2	7-12 hari	10	14.5
	Total	69	100.0

Berdasarkan tabel diatas, pasien yang dirawat dalam kurun waktu 2 sampai 6 hari lebih banyak yaitu berjumlah 59 pasien dengan persentase 85,5% dibandingkan dengan pasien dengan LOS 7 sampai 12 hari yang berjumlah 10 pasien dengan persentase 14,5%.

Kondisi pasien ISK tanpa penyakit penyerta secara umum membaik setelah penggunaan terapi antibiotik selama 3 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pasien yang menjalani masa lama rawat inap 7-12 hari hal ini disebabkan oleh penyakit lain yang diderita pasien yang memperparah infeksi sehingga memperlama proses penyembuhan dan pemberian terapi antibiotik (Febrianto *et al*, 2013).

Pada penelitian ini pasien yang terdiagnosisa ISK dengan penyakit penyerta paling singkat dirawat dirumah sakit selama 2 hari. Hasil ini berbeda dengan pedoman yaitu standar perawatan ISK adalah selama 3 hari. Dalam masa rawat inap selama 3 hari diharapkan dapat menurunkan derajat demam, menghilangkan disuria, menormalkan leukosit urin dan menormalkan bakteriuria (Rasjidi, 2011). Masa perawatan yang singkat dapat dikarenakan karena pasien sudah membaik dan dapat melanjutkan penggunaan antibiotik dirumah (Gunawan, 2012).

### C. Profil Penggunaan Antibiotik

Antibiotik digunakan untuk mengeradikasi patogen penyebab penyakit infeksi dan menjadi terapi empirik untuk penatalaksanaan awal (Zainul *et al*, 2017). Antibiotik yang digunakan pada pasien yang terdiagnosa infeksi saluran kemih di RSUD Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo Tahun 2017 – 2018 dibagi menjadi 2 kategori yaitu tunggal dan kombinasi. Berdasarkan data penggunaan antibiotik yang telah didapatkan, penggunaan antibiotik dibagi menjadi 3 kelompok yaitu tunggal, kombinasi 2 antibiotik, dan kombinasi 3 antibiotik. Penggunaan antibiotik kombinasi memiliki tujuan yaitu memperluas spektrum antibiotik pada pengobatan empirik sehingga dapat menghasilkan aktivitas yang sinergis dalam mengatasi organisme penyebab infeksi dan mengurangi potensi terjadinya resistensi antibiotik (Wulandria *et al*, 2013).

Berdasarkan data penggunaan antibiotik pada penyakit ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo penggunaan antibiotik adalah sebagai berikut.

**Tabel 12. Daftar kelompok Antibiotik**

No	Penggunaan Antibiotik	Jumlah	Percentase (%)
1	Tunggal	73	82.0
2	2 Antibiotik	14	15.7
3	3 Antibiotik	2	2.2
	Total	89	100.0

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik pada pasien yang terdiagnosis ISK dengan penyakit penyerta memiliki 3 kelompok yaitu kelompok penggunaan antibiotik tunggal dengan jumlah 73 kasus (82%), penggunaan kombinasi 2 antibiotik dengan jumlah 14 kasus (15,7%) dan 2 kasus (2,2%) penggunaan kombinasi 3 antibiotik. Pemberian antibiotik tunggal paling sering digunakan daripada antibiotik kombinasi, hal ini dilakukan untuk mengurangi potensi terjadinya interaksi, mengurangi terjadinya efek samping yang ditimbulkan antibiotik pada saat terapi dan mengurangi pengeluaran pasien selama perawatan (Bestari *et al*, 2017).

**Tabel 13. Penggunaan antibiotik tunggal pada pasien ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018**

Komposisi	Antibiotik	Golongan	Rute Pemberian	Nomor Tabel RM	Jumlah Pemakaian	Persentase (%)
				1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 36,		
	Ceftriaxone	Sefalosporin	IV	37, 38, 40, 41, 43, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 55, 56, 58, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 69	49	67.1
Tunggal						
	Cefotaxime	Sefalosporin	IV	1, 3, 23, 29, 32, 44, 51, 57, 61, 68	10	13.7
	Ciprofloxacin	Fluorokuinolon	IV/PO	11, 17, 21, 24, 45, 47, 54, 59, 64	9	12.3
	Cefixime	Sefalosporin	PO	38, 42	2	2.7
	Ampicillin	Penisilin	IV	4	1	1.4
	Asam Pipemidat	Kuinolon	PO	39	1	1.4
	Meropenem	Karbapenem	IV	60	1	1.4
			Total		73	100.0

Pada tabel 12 penggunaan antibiotik tunggal yang digunakan untuk pasien penyakit ISK dengan penyakit penyerta, antibiotik yang paling sering digunakan yaitu dari golongan sefalosporin dan fluorokuinolon. Dalam penelitian ini digunakan antibiotik Sefalosporin generasi ketiga yaitu Ceftriaxone, Cefotaxime, dan Cefixime. Obat antibiotik yang paling banyak digunakan adalah antibiotik Ceftriaxone dengan frekuensi penggunaan 49 kali (67,1%) melalui rute pemberian intravena (IV). Penggunaan antibiotik Cefotaxime sebanyak 10 kali (13,7%) melalui rute pemberian intravena (IV). Penggunaan antibiotik Ciprofloxacin sebanyak 9 kali (12,3%) melalui rute pemberian intravena (IV) atau peroral (PO). Penggunaan antibiotik Cefixime secara peroral (PO) digunakan 2 kali (2,7%). Antibiotik Ampicillin, Asam Pipemidat, dan Meropenem digunakan masing-masing 1 kali (1,4%) melalui rute pemberian intravena (IV).

Pemberian antibiotik tunggal Ceftriaxone dan Cefotaxime banyak digunakan karena memiliki kelebihan tertentu daripada antibiotik dari golongan

lain. Ceftriaxone adalah antibiotik golongan Sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai spektrum lebih luas terhadap bakteri, khususnya pada bakteri Gram negatif dan sangat stabil pada hidrolisis beta laktamase dibandingkan dengan antibiotik golongan Sefalosporin generasi pertama dan kedua (BPOM RI, 2008). Cefotaxime merupakan antibiotik golongan Sefalosporin generasi ketiga, pada hasil penelitian ini Cefotaxime menjadi antibiotik tunggal yang paling banyak digunakan setelah Ceftriaxone karena dari segi biaya lebih murah dari Ceftriaxone dan mempunyai nilai efikasi yang tinggi (Alansyah, 2018). Antibiotik golongan Sefalosporin generasi ketiga mempunyai mekanisme kerja menghambat sintesis atau merusak dinding sel (Depkes RI, 2011).

Pada urutan ketiga penggunaan antibiotik tunggal terbanyak yaitu Ciprofloxacin karena Ciprofloxacin memiliki sifat bakterisid yang berguna terutama untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh *E. coli* dan bakteri gram negatif lainnya, serta dapat terdistribusi baik dalam cairan tubuh. Ciprofloxacin merupakan antibiotik yang bekerja dengan menghambat kerja DNA gyrase selama proses pertumbuhan dan reproduksi bakteri (Febrianto *et al*, 2013). Pada urutan keempat penggunaan antibiotik tunggal terbanyak adalah Cefixime.

Penggunaan Asam Pipemidat (*Pipemicid Acid*) pada pengobatan pasien sistitis dan pielonefritis menunjukkan eradikasi yang baik sehingga dapat menjadi antibiotik yang efektif dalam pengobatan ISK (Pertiwi, 2018). Antibiotik dari golongan Karbapenem yaitu Meropenem juga digunakan dalam terapi pengobatan pasien yang terdiagnosis ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018. Antibiotik golongan Karbapenem digunakan sebagai pilihan terapi empiris karena mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas dari antibiotik golongan beta laktam, bekerja dengan cara menghambat sebagian besar bakteri gram positif, gram negatif dan bakteri anaerob (Depkes RI, 2011). Pemberian antibiotik Karbapenem pada penelitian ini karena pasien

mengalami syok sepsis telah sesuai dengan pedoman IDSA (*Infectious Disease Society of America*). Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak ditemukannya data tentang kultur bakteri pada hasil pemeriksaan pasien sehingga tidak diketahui bakteri penyebab ISK dan tidak dapat dibandingkan apakah pemberian terapi telah sesuai dengan guideline.

Pemberian antibiotik tunggal digunakan sebagai terapi empiris pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya. Tujuan pemberian antibiotik untuk pengobatan empiris yaitu eradikasi atau untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang diduga sebagai penyebab infeksi sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi (Depkes RI, 2011).

Penggunaan antibiotik tunggal Ceftriaxone pada pasien infeksi saluran kemih di RSUD Ir. Soekarno merupakan penggunaan antibiotik terbanyak. Ceftriaxone merupakan antibiotik *broad spectrum* dan sering digunakan pada pasien penderita ISK karena mempunyai efek bakterisid yang kuat (Triono dan Purwoko, 2012). Pada penelitian ini penggunaan antibiotik tunggal selain Ampisilin sudah sesuai dengan *EAU Guidelines on Urological Infections* (2017), antibiotik golongan Aminopenisilin tidak lagi menjadi terapi empirik karena resistensinya terhadap *E. coli* yang tinggi. Sebuah penelitian yang telah dilakukan oleh Lindayanti *et al* (2014) dilakukan uji sensitivitas terhadap antibiotik bakteri penyebab ISK salah satunya adalah antibiotik Ampisilin yang hasilnya menunjukkan resistensi *E. coli* terhadap antibiotik tersebut 94,7%. Ampisilin dapat digunakan hanya pada kasus tertentu.

Pada penggunaan antibiotik kombinasi dimaksudkan untuk meningkatkan aktivitas antibiotik pada infeksi yang lebih spesifik dan pada terapi empiris pada infeksi berat. Berikut adalah tabel yang menjelaskan penggunaan antibiotik kombinasi yang digunakan pada pasien ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo tahun 2017 – 2018.

**Tabel 14. Penggunaan antibiotik kombinasi pada pasien ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018**

Komposisi	Antibiotik	Golongan	Rute Pemberian	Nomor Tabel RM	Jumlah Pakai	Percentase (%)
Antibiotik Kombinasi	Cefotaxime + Asam Pipemidat	Sefalosporin + Kuinolon	IV PO	15, 51, 68	3	18.8
	Ceftriaxone + Cefotaxime	Sefalosporin + Sefalosporin	IV IV	23, 40, 61	3	18.8
	Ceftriaxone + Ampicillin	Safalosporin + Penisilin	IV IV	4	1	6.3
	Pipemedic Acid + Ampicillin	Fluorokuinolon + Penisilin	PO IV	4	1	6.3
	Cefotaxime + Ciprofloxacin	Sefalosporin + Fluorokuinolon	IV IV	24	1	6.3
	Ceftriaxone + Ciprofloxacin	Sefalosporin + Fluorokuinolon	IV IV	26	1	6.3
	Ceftriaxone + Cefixime	Sefalosporin + Sefalosporin	IV PO	38	1	6.3
	Ceftriaxone + Asam Pipemidat	Sefalosporin + Kuinolon	IV PO	54	1	6.3
	Ceftazidime + Metronidazole	Sefalosporin + Nitromidazole	IV IV	62	1	6.3
	Ceftriaxone + Metronidazole	Sefalosporin + Nitromidazole	IV IV	63	1	6.3
	Cefixime + Cefotaxime + Asam Pipemidat	Sefalosporin + Sefalosporin + Kuinolon	PO IV PO	15	1	6.3
	Ceftriaxone + Metronidazole + Ceftazidime	Sefalosporin + Nitromidazole + Sefalosporin	IV IV IV	62	1	6.3
Total				16	16	100.0

Penyakit ISK dengan penyakit penyerta merupakan suatu keadaan infeksi saluran kemih yang diperburuk dengan adanya penyakit lain yang dapat berupa infeksi diderita oleh pasien tersebut. Hal ini dapat diatasi dengan pemberian terapi antibiotik kombinasi dengan waktu pemberian lebih lama dibandingkan dengan ISK tanpa penyakit penyerta (Aristanti, 2015). Tujuan pemberian antibiotik kombinasi adalah untuk mengatasi masalah infeksi campuran yang tidak dapat ditanggulangi oleh satu jenis antibiotik serta infeksi yang membahayakan jiwa belum diketahui penyebabnya (Kemenkes RI, 2011).

Terapi antibiotik kombinasi pada penelitian digunakan kombinasi 2 antibiotik dan kombinasi 3 antibiotik. Pemberian kombinasi 2 antibiotik paling

banyak diberikan adalah kombinasi antibiotik Cefotaxime dengan Asam Pipemidat dan Ceftiaxone dengan Cefotaxime digunakan masing-masing sebanyak 3 kali (21,4%). Kombinasi antibiotik Cefotaxime dengan Ciprofloxacin, Ceftriaxone dengan Ciprofloxacin, Ceftriaxone dengan Cefixime, Ceftriaxone dengan Asam Pipemidat, dan Ceftazidime dengan Metronidazole, dan Ceftriaxone dengan Metronidazole termasuk kedalam kombinasi 2 antibiotik lainnya pada penelitian ini yang penggunaan sebanyak 1 kali (7,1%). Kombinasi 3 antibiotik yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi antibiotik Cefixime, Cefotaxime dan Asam Pipemidat digunakan 1 kali (7,1%) serta kombinasi antibiotik Ceftriaxone, Metronidazole dan Ceftazidime digunakan 1 (7,1%). Hasil dari penelitian ini tidak dikategorikan dalam ISK atas atau ISK bawah sehingga tidak dapat diketahui efek antibiotik untuk terapi ISK. Penggunaan kombinasi 3 antibiotik pada penelitian ini diberikan kepada pasien dengan kondisi infeksi yang lebih parah karena adanya penyakit infeksi lain yang diderita seperti otitis media dan edema cerebral.

Pada penelitian ini penggunaan antibiotik kombinasi banyak digunakan adalah penggunaan cefotaxime dengan asam pipemidat dan ceftriaxone dengan cefotaxime. Menurut *EAU Guidelines on Urological Infections* (2017) penggunaan antibiotik pada terapi ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo tahun 2017 – 2018 belum sesuai dengan guideline tersebut.

#### **D. Identifikasi Interaksi Obat Antibiotik**

Identifikasi interaksi obat antibiotik dilakukan pada 69 pasien yang terdiagnosa ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018. Dari 69 pasien ISK dengan penyakit penyerta terjadi interaksi obat antibiotik pada 15 pasien (21,7%) dan 54 pasien (78,3%) tidak terjadi interaksi obat antibiotik seperti pada tabel dibawah ini.

**Tabel 15. Kejadian interaksi obat antibiotik yang terjadi pada pasien ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017-2018**

Interaksi	Jumlah Pasien	Percentase (%)
Terjadi interaksi obat	15	21.7
Tidak terjadi interaksi obat	54	78.3
Total	69	100.0

Hasil identifikasi interaksi obat antibiotik pada pasien ISK dengan penyakit penyerta di Instalasi Rawat Inap RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018 ditemukan 13 kejadian interaksi antibiotik dengan obat lain yang dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 16. Interaksi obat antibiotik yang terjadi pada pasien ISK dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017-2018**

Obat yang berinteraksi	Klasifikasi Interaksi	Tingkat Keparahan	Jumlah Kasus	%
Asam Pipemidat + Ibuprofen	Farmakodinamik	Mayor	1	3.8
Asam Pipemidat + Ketorolac	Farmakodinamik	Mayor	2	7.7
Asam Pipemidat + Sukralfat	Farmakokinetik (absorbsi)	Mayor	3	11.5
Ciprofloxacin + Ketorolac	Farmakodinamik	Mayor	1	3.8
Ciprofloxacin + Sukralfat	Farmakokinetik (absorbsi)	Mayor	8	30.8
Metronidazole + Diazepam	Farmakokinetik (metabolisme)	Mayor	1	3.8
Asam Pipemidat + Dexamethasone	Farmakodinamik	Moderat	1	3.8
Asam Pipemidat + Glimepirid	Farmakodinamik	Moderat	1	3.8
Asam Pipemidat + Lisinopril	Farmakodinamik	Moderat	1	3.8
Asam Pipemidat + Metil Prednisolon	Farmakodinamik	Moderat	1	3.8
Ciprofloxacin + Insulin Aspart	Farmakodinamik	Moderat	1	3.8
Ciprofloxacin + Metformin	Farmakodinamik	Moderat	1	3.8
Ciprofloxacin + Ondansentron	Farmakodinamik	Minor	4	15.4
Total			26	100.0

Dari data diatas dapat dilihat bahwa pemakain obat secara bersama berpotensi terjadinya interaksi obat. Potensi interaksi obat paling banyak terjadi pada fase Farmakodinamik yaitu sebanyak 76,9% dan pada fase Farmakokinetik didapatkan sebanyak 23,1%. Mekanisme interaksi obat pada fase Farmakokinetik terjadi pada proses absorbs dan ekskresi. Berdasarkan tingkat keparahan interaksi secara signifikan terjadi pada tingkat keparahan mayor yaitu sebesar 61,5%, pada tingkat keparahan moderat didapatkan hasil 23,1%. Sedangkan pada tingkat keparahan minor yaitu 15,4%. Mekanisme interaksi dari hasil data diatas dijelaskan sebagai berikut:

### **1. Asam Pipemidat (Kuinolon), Ciprofloxacin (Fluorokuinolon) + NSAID (Ibuprofen, Ketorolac)**

Penggunaan obat Urinter atau Urotractin dengan kandungan antibiotik asam pipemidat atau ciprofloxacin bersama dengan obat dari golongan NSAID menyebabkan terjadinya interaksi. Agen NSAID (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory*) dapat meningkat efek neuroexcitatory dan efek kejang dari obat

golongan kuinolon. Dari beberapa kasus yang telah dilaporkan menunjukkan bahwa beberapa pasien yang mendapatkan terapi pengobatan NSAID bersama dengan antibiotik golongan kuinolon mengalami peningkatan terjadinya kejang-kejang. Mekanisme interaksi obat ini adalah menghambat peningkatan GABA-A (*Gamma-aminobutyric A*) sentral. Studi *in vitro* membuktikan beberapa obat golongan NSAID mempotensiasi epileptogenik. Antibiotik kuinolon juga meningkatkan resiko terjadinya induksi kejang pada individu yang rentan. Oleh karena itu kombinasi antara NSAID dan antibiotik kuinolon menunjukkan resiko kejang yang lebih tinggi (Lexicomp, 2019). Penggunaan fluorokuinolon bersama dengan NSAID beresiko mempotensiasi resiko toksisitas sistem saraf pusat. Cincin piperazin dari golongan antibiotik fluorokuinolon dapat menghambat peningkatan GABA ke reseptor otak dan NSAID dapat sinergis menambah efek ini, pasien dengan riwayat kejang beresiko lebih besar (Indira *et al*, 2015).

Pemberian antibiotik fluorokuinolon bersama dengan obat NSAID pada penelitian ini terjadi sebanyak 4 persepelan yang diberikan kepada pasien dengan nomor tabel RM 15, 26, 39, dan 51. Potensi interaksi ini memiliki tingkat keparahan mayor, untuk mengurangi terjadinya resiko interaksi obat dapat diatasi dengan penggantian obat dari golongan lain sehingga tidak terjadi peningkatan resiko kejang pada pasien. Sebagai salah satu terapi pengobatan antibiotik pada penyakit ISK, penggantian obat dari golongan lain dapat dilakukan dengan penggantian antibiotik dari golongan fluorokuinolon dengan golongan sefaloспорин seperti ceftriaxone. Pemilihan penggunaan ceftriaxone didasarkan pada tingkat efektivitas terhadap bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* yang secara umum merupakan bakteri penyebab ISK (Gunawan *et al*, 2008).

## 2. Asam Pipemidat (Kuinolon), Ciprofloxacin (Fluorokuinolon) + Sukralfat

Penggunaan obat Sukralfat atau Ulsafat yang memiliki kandungan sukralfat bersama dengan antibiotik dari golongan kuinolon atau fluorokuinolon (Asam Pipemidat, Ciprofloxacin) dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi serum kuinolon. Komponen alumunium hidroksida dalam sukralfat membentuk kelat yang tidak bisa larut antara kation dan gugus 4-keto dan 3-karboksil dari

kuinolon yang kemudian akan mengurangi penyerapan kuinolon. Mekanisme interaksi ini terjadi dengan cara pembentukan kompleks yang tidak larut antara kuinolon dan komponen alumunium sukralfat sehingga mengurangi daya serap antibiotik. Pada interaksi ini tampaknya tergantung dari faktor-faktor seperti waktu pemberian antibiotik kuinolon, rute pemberian dan keadaan waktu makan pasien atau puasa. Waktu pemberian juga penting diperhatikan untuk mengurangi interaksi yang terjadi dengan memberikan antibiotik kuinolon 2 jam setelah sukralfat. Pemberian antibiotik kuinolon atau fluorokuinolon 2 jam sebelum sukralfat menunjukkan terjadinya interaksi secara statistik dan secara klinis tidak signifikan (Lexicomp, 2019).

Potensi interaksi ini paling banyak terjadi yaitu sebanyak 11 peresepan pada pasien dengan nomor tabel RM 11, 17, 24, 26, 39, 45, 47, 51, 59, 64 dan 68. Tingkat keparahan pada potensi interaksi ini adalah mayor, untuk mengatasi masalah ini maka pemisahan kedua golongan dapat dilakukan setidaknya 2 jam sebelum atau 6 jam setelah pemberian sukralfat. Setelah mengetahui resiko dari interaksi kedua golongan ini maka dilakukan penggantian obat dengan mengganti salah satu dari golongan obat. Salah satu terapi rekomendasi untuk mengganti golongan antibiotik dapat dilakukan yaitu mengganti golongan antibiotik dari golongan fluorokuinolon menjadi golongan kombinasi inhibitor dihidrofolat reductase-sulfonamida yaitu Trimethoprim-sulfamethoxazole atau Kotrimoksasol. Kombinasi Trimethoprim-sulfamethoxazole sangat efektif terhadap sebagian besar bakteri yang dapat menyebabkan ISK, dapat mencapai pusat jaringan saluran kemih dan konsentrasi urin yang penting dalam pengobatan ISK, dan efektif untuk ISK berulang (Dipiro *et al*, 2015).

### **3. Metronidazole + Diazepam**

Penggunaan antibiotik Mitronidazole secara sistemik dapat meningkatkan efek yang tidak diinginkan atau efek toksik dari produk yang mengandung propylene glycol. Pada beberapa kasus menunjukkan tanda dan gejala dari reaksi disulfiram selama pemberian diazepam dan metronidazole secara bersama. Reaksi yang terjadi akibat penggunaan kedua obat tersebut dilaporkan berkisar dari efek kardiovaskular ringan sampai dengan kematian. Mekanisme kerja dari

metronidazole dan diazepam tidak jelas, seperti reaksi dilsufiram dimana metronidazole meningkatkan konsentrasi asetaldehida dengan menghambat asetaldehida dehydrogenase sehingga menghambat metabolisme asetaldehida menjadi asam asetat (Lexicomp, 2019).

Potensi interaksi obat antara metronidazole dengan diazepam terjadi 1 peresepan pada pasien dengan nomor Tabel RM 62, interaksi obat yang terjadi dengan tingkat keparahan interaksi yaitu mayor. Penggunaan obat diazepam dengan metronidazole atau tiga hari setelah menghentikan penggunaan metronidazole adalah kontaindikasi (Lexicomp, 2019). Setelah melihat resiko dari interaksi yang kemungkinan terjadi, dapat dipertimbangkan untuk penggantian obat dari golongan lain. Antibiotik golongan sefalosporin seperti cefotaxime menjadi salah satu rekomendasi untuk mengganti penggunaan metronidazole. Cefotaxime merupakan antibiotik *beta-lactam* golongan sefalosporin generasi ketiga berspektrum luas yang efek kerjanya dapat mencapai sistem saraf pusat. Penyebab terbanyak penyakit ISK adalah bakteri dari bakteri gram negatif dan bakteri gram positif (Triono dan Purwoko, 2012). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Maharia (2009) efektifitas antibiotik golongan sefalosporin terhadap bakteri gram negatif sebesar 82%-95% dan terhadap gram positif sebesar 67%-90%.

#### **4. Asam Pipemidat + Kortikosteroid**

Penggunaan obat Urinter atau Urotractin dengan kandungan antibiotik asam pipemidat obat dari golongan kortikosteroid menyebabkan terjadinya interaksi. Obat golongan kortikosteroid yang digunakan adalah dexamethasone dan metil prednisolon. Obat dari golongan kortikosteroid dapat meningkatkan efek yang tidak diinginkan atau efek toksik dari obat golongan kuinolon. Penggunaan kedua golongan obat ini akan meningkatkan resiko tendonitis dan rupture tendon. Resiko interaksi yang terjadi yaitu interaksi farmakodinamik secara sinergis meningkatkan terjadinya rupture tendon (Lexicomp, 2019).

Potensi interaksi ini terjadi 2 peresepan pada pasien dengan nomor tabel RM 4 dan 68 dengan tingkat keparahan interaksi moderat, sehingga perlu

dilakukan pemantauan pada pasien yang menerima resep kedua obat ini secara sistemik atau dapat dilakukan penjedaan waktu pada saat pemberian obat-obat dari golongan ini. Resiko tendonitis dan rupture tendon meningkat pada pasien yang lebih tua dan pada pasien yang menerima transplantasi jantung, paru-paru, dan ginjal.

#### **5. Asam Pipemidat (Kuinolon), Ciprofloxacin (Fluorokuinolon) + Agen Pengontrol Glukosa Darah**

Agen pengontrol glukosa darah yang digunakan adalah glimepiride, metformin dan novolog. Novolog adalah sediaan dari insulin aspart buatan yang mengandung insulin aspart digunakan sebagai terapi pengobatan diabetes melitus. Antibiotik dari golongan kuinolon dapat meningkatkan efek hipoglikemik dan dapat mengurangi efek terapeutik dari agen agen pengontrol glukosa darah. Fungsi dari pemberian obat dari golongan pengontrol glukosa darah akan hilang apabila digunakan dengan antibiotik kuinolon atau fluorokuinolon. Kuinolon atau fluorokuinolon juga memiliki efek ganda pada sel pulau pankreas yang pada awalnya merangsang pelepasan insulin tapi kemudian itu menghambat pelepasan insulin setelah paparan jangka panjang (Lexicomp, 2019).

Potensi interaksi obat ini terjadi sebanyak 3 peresepan pada pasien dengan nomor tabel RM 15 dan 11 (2 interaksi) dengan tingkat keparahan interaksi moderat, sehingga perlu dilakukan monitoring jika terjadi hipoglikemia atau hiperglikemia selama pemberian obat-obat dari kedua golongan ini secara bersamaan. Selain untuk mengurangi resiko terjadinya interaksi dapat dilakukan penjedaan waktu pemberian antara antibiotik golongan kuinolon dengan obat-obat agen pengontrol glukosa darah untuk menurunkan resiko hipoglikemia.

#### **6. Asam Pipemidat + Lisinopril**

Penggunaan obat Urinter atau Urotractin dengan kandungan antibiotik asam pipemidat dari golongan kuinolon dengan obat dari golongan ACE inhibitor dapat menyebabkan terjadinya interaksi. Obat dari golongan ACE inhibitor yang digunakan adalah lisinopril. Obat golongan kuinolon dapat meningkatkan efek nefrotoksik dari *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*. Resiko untuk cedera ginjal akut (AKI) bertambah 4,5 kali lipat lebih tinggi dengan pemberian

antibiotik kuinolon dan ACE inhibitor, meskipun banyak faktor resiko lain yang dapat menyebabkan cedera ginjal akut seperti penggunaan agen nefrotoksik yang lain, usia lebih dari 80 tahun, riwayat gagal ginjal, dan infeksi saluran kemih. Pada interaksi ini yang menyebabkan cedera ginjal akut tidak diketahui (Lexicomp, 2019).

Potensi interaksi obat pada antibiotik asam pipemidat dengan lisinopril terjadi sebanyak 1 kali pada pasien dengan nomor tabel RM 15. Interaksi ini termasuk kedalam interaksi dengan tingkat keparahan moderat, tidak diperlukan tindakan pada kasus ini kecuali ACE inhibitor dan fluorokuinolon digunakan oleh pasien dengan faktor cedera ginjal akut atau aritmia perlu dilakukan monitoring dan penjedaan waktu pemberian obat (Lexicomp, 2019). Dapat dilakukan penanganan dengan menjeda waktu pemberian obat antara antibiotik dengan ACE inhibitor.

## 7. Ciprofloxacin + Ondansentron

Karakteristik data resiko dari kombinasi antara ciprofloxacin dan ondansentron tidak tersedia. Terdapat bukti bahwa penggunaan obat secara individu menyebabkan perpanjangan QTc. Ciprofloxacin yang digunakan bersamaan dengan ondansentron keduanya dapat menyebabkan perpanjangan interval QTc (Medscape, 2019). Pada interaksi yang terjadi antara ciprofloxacin dengan ondansentron memiliki resiko interaksi yang tidak jelas, tapi pelabelan produk dari obat-obat tersebut menyarankan untuk menghindari penggunaan obat-obat yang diketahui memperpanjang QT. Kombinasi obat-obat yang dapat memperpanjang QTc meningkatkan resiko terjadinya toksisitas, tetapi evidensi dari resiko terbatas. Pada beberapa penelitian yang telah dilaporkan resiko perpanjangan QT tergantung pada obat-obatan tertentu (Lexicomp, 2019).

Potensi interaksi obat ini terjadi sebanyak 4 peresepan yaitu pada pasien dengan nomor tabel RM 21, 26, 45, dan 59. Interaksi ini memiliki tingkat keparahan minor. Interaksi ini biasanya terjadi pada pemberian ondansentron secara IV yang meningkatkan resiko memperpanjang interval QT. Dilihat dari pernyataannya maka tidak perlu dilakukan tindakan untuk kejadian interaksi ini. Pada sebagian pasien tidak diperlukan tindakan untuk kejadian ini, tetapi pada

pasien yang beresiko tinggi untuk perpanjangan interval QT yaitu pada pasien yang lebih tua, pasien dengan jenis kelamin wanita, pasien dengan bradikardia, hypokalemia, hypomagnesemia, penyakit jantung, dan pasien yang mendapatkan dosis obat lebih tinggi diperlukan adanya pemantauan EKG (Elektrokardiogram) (Lexicomp, 2019).

Pada penelitian ini dilakukan perbandingan antara kejadian interaksi obat dengan *outcome* pasien. Dilihat dari data rekam medis yang terkumpul, kejadian interaksi obat tidak menunjukkan adanya pengaruh secara signifikan pada pasien yang diidentifikasi pada terapi pengobatannya menunjukkan kejadian interaksi obat. Kejadian interaksi obat yang telah diidentifikasi dan dianalisis tidak mempengaruhi *outcome* pasien ISK dengan penyaki penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018.

#### **E. Keterbatasan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif yang hanya melihat data rekam medis pasien infeksi saluran kemih di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo tahun 2017 – 2018. Kelemahan penelitian ini adalah tidak diketahui keadaan pasien yang sebenarnya, seperti diagnosis utama penyakit infeksi saluran kemih tidak tercantum secara spesifik apakah sistitis, pielonefritis atau uretritis tidak dituliskan didalam rekam medis pasien. Kemudian beberapa data dari rekam medis memiliki data yang tidak lengkap yaitu tidak lengkapnya data diri pasien terkait gejala, data hasil laboratorium yang tidak lengkap dari awal masuk rumah sakit sampai pasien keluar dari rumah sakit, tidak adanya hasil kultur bakteri di urin dan hasil uji sensitivitas. Dalam penelitian ini peneliti hanya menggunakan beberapa literatur dan beberapa jurnal yang sesuai. Kemungkinan dalam literatur lain yang tidak digunakan oleh peneliti terdapat interaksi obat yang lebih banyak.