

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Pneumonia**

##### **1. Definisi Pneumonia**

Pneumonia adalah peradangan akut pada parenkim paru, bronkiolus respiratorius dan alveoli, menimbulkan konsolidasi jaringan paru sehingga dapat mengganggu pertukaran oksigen dan karbon dioksida di paru-paru. Pneumonia dapat terjadi sepanjang tahun pada semua usia. Manifestasi klinis yang berat dapat terjadi pada usia sangat muda, manula dan pasien dengan kondisi kritis (Dahlan 2007). Definisi lainnya menyebutkan Pneumonia adalah penyakit infeksi akut yang mengenai jaringan paru-paru (alveoli). Tanda dan gejala yang sering terjadi dan dijumpai pada kasus pneumonia adalah demam, tachypnea, takikardi, batuk yang produktif, nyeri dada seperti ditusuk pisau, serta perubahan sputum baik dari jumlah maupun karakteristiknya (Depkes RI 2005).

##### **2. Etiologi Pneumonia**

Pneumonia dapat disebabkan karena infeksi berbagai bakteri, virus dan jamur. Penyakit pneumonia yang disebabkan karena jamur sangat jarang. Penelitian menunjukkan bahwa 70% penyakit pneumonia disebabkan oleh bakteri. Berdasarkan studi mikrobiologi bakteri penyebab utama pneumonia adalah *Streptococcus pneumoniae* (30-50%) dan *Haemophilus influenza type b/ Hib* (10-30%), diikuti *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumoniae* pada kasus berat. Bakteri lain seperti *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia spp*, *Pseudomonas spp*, *Escherichia coli* (Said 2010). Pneumonia karena virus disebabkan *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), diikuti virus *influenza A* dan *B*, *Parainfluenza*, *Human metapneumovirus* dan *Adenovirus*. Pneumonia dapat juga disebabkan oleh bahan-bahan lain misal bahan kimia (aspirasi makanan atau keracunan hidrokarbon pada minyak tanah atau bensin) (Said 2010). Cara terjadinya penularan berkaitan pula pada jenis kuman misalnya infeksi melalui droplet sering disebabkan *Streptococcus pneumoniae*, melalui selang infus oleh *Staphylococcus aureus* sedangkan infeksi pada pemakaian ventilator oleh *Pseudomonas aeruginosa* (Sudoyo et al.2009).

Dari kepustakaan pneumonia komuniti yang di derita oleh masyarakat luar negeri banyak disebabkan bakteri gram positif, pneumonia di rumah sakit banyak disebabkan bakteri Gram negatif sedangkan pneumonia aspirasi banyak disebabkan oleh bakteri anaerob (PDPI 2003).

Pada rawat jalan jenis patogen tidak diketahui pada 40% kasus dilaporkan adanya *Streptococcus Pneumonia* pada (9-20%), *Mycobacterium pneumonia* (13-37%), *Chlamydia pneumonia* (17%) patogen pada pneumonia komuniti rawat inap diluar ICU. Pada 20-70% tidak diketahui penyebabnya. *Streptococcus pneumonia*, *Chlamydia pneumonia*, *Lagionella*, dan virus sebesar 10%. Sedangkan pada pneumonia komuniti rawat inap di ICU yang menjadi etiologinya adalah *Streptococcus pneumonia*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* (Sudoyo et al.2009).

### 3. Epidemiologi

Pneumonia merupakan infeksi yang sering menyebabkan kematian di Amerika Serikat, dimana sekitar 3 juta kasus yang didiagnosa umumnya membutuhkan dana lebih dari 20 milyar dolar untuk pelayanan kesehatan. Pneumonia terjadi sepanjang tahun dengan etiologi bermacam-macam. Pneumonia dapat terjadi pada semua usia namun lebih sering terjadi pada pediatrik, geriatrik, dan pasien dengan penyakit kronis (DiPiro 2009).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar di Indonesia pada tahun 2013, prevalensi pneumonia di Indonesia sebesar 4,5%. Faktor sosial dan ekonomi turut mempertinggi angka kematian. Prevalensi penderita pneumonia di Jawa Tengah pada tahun 2010 mencapai 26,76% dan kasus kematian akibat pneumonia sebesar 80-90%. *Period prevalence* pneumonia yang tinggi terjadi pada kelompok umur 1-4 tahun, kemudian mulai meningkat pada umur 45-54 tahun dan terus meningkat pada kelompok umur berikutnya (Kemenkes 2013).

### 4. Patofisiologi

Pneumonia disebabkan oleh masuknya partikel kecil pada saluran nafas bagian bawah. Partikel yang masuk akan menyebabkan kerusakan paru-paru karena mengandung agen penyebab infeksi. Infeksi dapat disebarkan melalui udara ketika agen masih aktif dan kemudian masuk ke jaringan tempat partikel

tersebut dapat menyebabkan infeksi. Partikel yang mempunyai ukuran sangat kecil terhirup, maka partikel tersebut akan mudah masuk ke jalan nafas. Rehidrasi dapat menyebabkan bertambahnya ukuran partikel, sehingga dapat menghambat pernafasan (Syamsudin dan Keban 2013). Infeksi saluran pernafasan juga bisa disebabkan oleh bakteri yang berada di dalam darah dari daerah lain di tubuh menyebar ke paru-paru. Patogen umumnya dikeluarkan melalui batuk yang kemudian ditangkap oleh sistem kekebalan tubuh. Mikroorganisme yang lolos dari sistem kekebalan tubuh maka terjadi aktivitas imun dan infiltrasi sel dalam sistem kekebalan tubuh. Sel tersebut menyebabkan rusaknya selaput lendir di dalam bronki dan selaput alvelokapiler, sehingga terjadi infeksi (Syamsudin dan Keban 2013).

Partikel infeksi yang terhirup namun masih berada di jalan nafas kecil dan alveoli berbeda dengan agen infeksi yang masuk. *Streptococcus pneumoniae* menyebabkan eskudat inflamasi dalam jumlah besar ikut membantu bakteri penyerangan melalui pori-pori yang berada di dalam alveoli hingga dihancurkan oleh septum yang memisahkan lobus paru-paru. Influenza menyebabkan inflamasi epital pernafasan di dalam trakea dan bronki. Hal ini dapat menyebabkan desquamation dan pneumonia hemorogi (Syamsudin dan Keban 2013).

## **5. Faktor Risiko**

### **5.1 Faktor Intrinsik.**

**5.1.1 Umur.** Bayi dan balita memiliki mekanisme pertahanan tubuh yang masih rendah dibanding orang dewasa, sehingga balita masuk dalam kelompok yang rentan terhadap penyakit infeksi seperti influenza dan pneumonia (Hartanti 2011). Anak yang berusia kurang dari 2 tahun lebih rentan terhadap penyakit pneumonia dibanding anak berusia di atas 2 tahun. Anak yang berusia kurang dari 2 tahun memiliki imunitas yang belum sempurna dan saluran pernafasan yang relatif sempit dari pada yang berusia diatas 2 tahun (Hartanti 2011). Pada usia lanjut juga rentan terkena pneumonia karena dalam hal ini usia lanjut mengalami penurunan anatomi fisiologis akibat proses penuaan sehingga memberikan konsekuensi penting terhadap cadangan fungsional paru, kemampuan untuk mengatasi penurunan komplikasi paru dan peningkatan resistensi saluran napas

terhadap infeksi dan penurunan daya tahan tubuh. Pasien geriatri lebih mudah terinfeksi pneumonia karena adanya gangguan reflek muntah, melemahnya imunitas, gangguan respon pengaturan suhu dan berbagai derajat kelainan kardiopulmoner (Rizqi dan Helmia 2014).

**5.1.2 Jenis Kelamin.** Anak laki-laki mempunyai risiko pneumonia sebesar 1,5 kali dibandingkan dengan perempuan, hal ini dikarenakan diameter saluran pernafasan anak laki-laki lebih kecil dibandingkan dengan anak perempuan atau adanya perbedaan dalam daya tubuh antara anak laki-laki dan perempuan (Hartanti 2011). Selain itu juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan yaitu sebagian besar perokok adalah laki-laki. Paparan asap rokok yang dialami terus menerus pada orang dewasa yang sehat dapat menambah risiko terkena penyakit paru-paru serta menjadi penyebab penyakit bronkitis, dan pneumonia (Elfidasari *et al.* 2013).

**5.1.3 Status Gizi.** Status gizi sangat berpengaruh terhadap daya tahan tubuh. Seseorang yang mempunyai status gizi baik maka akan mempunyai daya tahan tubuh yang lebih baik dibandingkan dengan yang mempunyai status gizi yang kurang maupun buruk. Keadaan gizi yang buruk muncul sebagai bagian dari faktor risiko kejadian pneumonia (Hartanti 2011).

## **5.2 Faktor ekstrinsik.**

**5.2.1 Polusi udara dalam ruangan atau rumah.** Rumah atau tempat tinggal yang buruk dapat mendukung terjadinya penularan penyakit dan gangguan kesehatan diantaranya adalah infeksi saluran pernafasan. Rumah yang penuh asap baik yang berasal dari kompor gas, pemakaian kayu bakar sebagai bahan bakar maupun dari asap kendaraan bermotor dan tidak memiliki sirkulasi udara yang memadai akan mendukung penyebaran virus atau bakteri yang mengakibatkan penyakit infeksi saluran pernafasan berat (Hartanti 2011).

## **6. Klasifikasi**

### **6.1 Berdasarkan klinis dan epidemiologi.**

**6.1.1 Pneumonia komunitas (*Community acquired pneumonia*)** adalah suatu penyakit yang dimulai diluar rumah sakit atau didiagnosa 48 jam setelah masuk rumah sakit pada pasien rumah sakit yang tidak tinggal dalam perawatan

jangka panjang selama 14 hari atau lebih sebelum onset gejala (Hariadi *et al.* 2010). Mortalitas pada penderita CAP yang membutuhkan perawatan rumah sakit diperkirakan sekitar 7-14% bervariasi menurut tingkat keparahan penyakitnya, meliputi bakteri, fungi, virus, protozoa, dan lain-lain. Namun sebagian besar kasus CAP etiologinya adalah kuman atau bakteri patogen. Beberapa studi di negara barat mengidentifikasi *Streptococcus pneumoniae* sebagai patogen etiologi yang paling sering teridentifikasi. Patogen etiologi lain yang juga banyak teridentifikasi adalah *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, agen viral, dan lain-lain. Kebanyakan patogen penyebab CAP baik pada usia lanjut maupun dewasa muda adalah sama, yaitu *Streptococcus pneumoniae* (PDPI 2003).

#### **6.1.2 Pneumonia nosokomial (*hospital acquired pneumonia*).**

Pneumonia nosokomial atau *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP) juga sering disebut sebagai *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP), atau *Health Care-Associated Pneumonia* (HCAP). HAP adalah pneumonia yang terjadi setelah pasien 48 jam dirawat di rumah sakit dan disingkirkan semua infeksi yang terjadi sebelum masuk rumah sakit. VAP adalah pneumonia yang terjadi setelah pasien 48 jam setelah pemasangan intubasi indotrakeal. Angka kejadian sebenarnya dari pneumonia nosokomial di Indonesia tidak diketahui disebabkan antara lain data nasional tidak ada dan data yang ada hanya berasal dari beberapa rumah sakit swasta dan pemerintah serta angkanya sangat bervariasi. Pneumonia HAP terjadi 5-10 kasus per 1000 pasien yang masuk ke rumah sakit dan menjadi lebih tinggi 6-20x pada pasien yang memakai alat bantu napas mekanis. Angka kematian pada pneumonia nosokomial 20-50%. Angka kematian ini meningkat pada pneumonia yang disebabkan *P.aeruginosa* atau yang mengalami bakteremia skunder. (PDPIN 2003).

**6.1.3 Pneumonia aspirasi** adalah pneumonia yang diakibatkan aspirasi sekret orofaringeal dan cairan lambung. Pneumonia jenis ini biasa didapat pada pasien dengan status mental terdepresi, maupun pada pasien dengan gangguan refleks menelan. Patogen yang menginfeksi pada *Community scquired aspiration pneumoniae* adalah kombinasi dari flora mulut dan flora saluran nafas atas, yakni meliputi *Streptococci anaerob*. Sedangkan pada *nossocomial pneumoniae* bakteri

yang lazim dijumpai campuran antara gram negatif batang, *Staphylococcus* dan *anaerob* (Depkes RI 2005).

**6.1.4 Pneumonia pada penderita *imunocompromised*** adalah pneumonia yang terjadi pada penderita yang mempunyai daya tahan tubuh yang lemah (Hariadi *et al.* 2010).

## **6.2 Berdasarkan kuman penyebab.**

**6.2.1 Pneumonia bakterial atau tipikal** adalah pneumonia yang dapat terjadi pada semua usia. Kuman mempunyai tendensi meyerang seseorang yang peka, misalnya bakteri *Klebsiella* pada penderita alkoholik dan bakteri *Staphylococcus aureus* pada penderita pasca infeksi influenza (Hariadi *et al.* 2010).

**6.2.2 Pneumonia atipikal** adalah pneumonia yang disebabkan oleh bakteri *Mycoplasma Legionella* dan *Chlamydia* (Hariadi *et al.* 2010).

**6.2.3 Pneumonia virus** adalah pneumonia yang disebabkan oleh virus antara lain *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) (Hariadi *et al.* 2010).

**6.2.4 Pneumonia jamur** adalah pneumonia yang disebabkan oleh jamur. Jenis jamur yang sering menyebabkan pneumonia antara lain *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*, *Blastomyces dermatitidis* (Hariadi *et al.* 2010).

## **6.3 Berdasarkan predileksi infeksi.**

**6.3.1 Pneumonia lobaris** adalah pneumonia yang terjadi pada satu lobus atau segmen dan kemungkinan disebabkan oleh adanya obstruksi bronkus misalnya pada aspirasi benda asing atau adanya proses keganasan. Jenis pneumonia ini jarang terjadi pada bayi dan orang tua dan sering pada pneumonia bakterial (Hariadi *et al.* 2010).

**6.3.2 Bronkopneumonia** adalah pneumonia yang ditandai dengan adanya bercak infiltrasi pada lapangan paru. Pneumonia ini sering terjadi pada bayi dan lansia, disebabkan oleh bakteri maupun virus dan jarang dihubungkan dengan obstruksi bronkus (Hariadi *et al.* 2010).

**6.3.3 Pneumonia interstisial** adalah suatu proses inflamasi yang lebih atau hanya terbatas di dalam dinding alveolar dan peribronchial dan jaringan interlobular (Hariadi *et al.* 2010).

## 7. Manifestasi Klinis

Gejala penyakit pneumonia biasanya didahului dengan infeksi saluran nafas atas akut selama beberapa hari. Gejala pneumonia antara lain demam, menggigil, suhu tubuh naik dapat mencapai  $39^{\circ}\text{C}$ , sesak nafas, nyeri dada dan batuk dengan dahak kental, terkadang dapat berwarna kuning hingga hijau. Pada sebagian penderita juga ditemui gejala lain seperti nyeri perut, kurang nafsu makan, dan sakit kepala (Misnadiarly2008).

## 8. Diagnosis

Penegakan diagnosis dibuat dengan maksud pengarahan kepada pemberian terapi yaitu dengan cara mencangkup betuk dan luas penyakit, tingkat berat penyakit dan perkiraan jenis kuman penyebab infeksi. Diagnosis didasarkan pada riwayat penyakit yang lengkap, pemeriksaan fisik yang teliti dan pemeriksaan penunjang.

**8.1 Anamnesis.** Gejala yang timbul biasanya mendadak tetapi dapat didahului dengan infeksi saluran nafas akut bagian atas. Gejalannya antara lain batuk, demam tinggi terus menerus, sesak, kebiruan di sekitar mulut, menggigil, kejang dan nyeri pada dada (Jeremy 2007).

**8.2 Pemeriksaan Fisik.** Tanda yang mungkin adalah suhu lebih dari  $38^{\circ}\text{C}$ , nafas cepat, retraksi (*Chest indrawing*), nafas cuping hidung dan sianosis. Gerakan dinding toraks dapat berkurang pada daerah yang terkena dan meningkat pada daerah yang sehat pada pemeriksaan palpasi, perkusi normal redup sampai pekat, pada daerah paru normal tepat diatas area konsolidasi, sering terdengar suara perkusi timpani. Pada pemeriksaan auskultasi paru dapat terdengar suara nafas utama melemah atau mengeras, suara nafas tambahan berupa bronki basah halus di lapangan paru yang terkena, pada pemeriksaan inspeksi, dada daerah yang terkena terlihat lebih mencembung, penderita tampak kesakitan pada daerah yang terkena, sehingga mempengaruhi posisi tidur (Jeremy 2007).

### 8.3 Pemeriksaan Penunjang.

**8.3.1 Pemeriksaan Laboratorium.** Pada pemeriksaan laboratorium terdapat peningkatan jumlah leukosit, biasanya lebih dari 10.000/ul kadang-kadang mencapai 30.000/ul, dan pada hitungan jenis leukosit terdapat pergeseran

kekiri serta terjadi peningkatan LED. Untuk menentukan diagnosis etiologi diperlukan pemeriksaan dahak, kultur darah dan serologi. Kultur darah dapat positif pada 20-25% penderita yang tidak diobati. Analisis gas darah menunjukkan hipoksemia hiperkaptik, pada stadium lanjut dapat terjadi asidosis respiratorik (PDPI 2003).

**8.3.2 Pemeriksaan radiologis.** Pola radiologis dapat berupa pneumonia alveolar dengan gambaran air brochogram (*airspace disease*) misalnya oleh *Streptococcus pneumoniae*, bronkopneumonia (*segmental disease*) oleh antara lain *Staphylococcus aureus*, virus atau mikoplasma dan pneumonia interstisial oleh virus dan mikoplasma. Distribusi infiltrat pada segment atipikal lobus bawah atau inferior atau lobus dan sugestif untuk kuman aspirasi. Pada pasien yang tidak sadar, lokasi ini bisa terjadi dimana saja. Infiltrat di lobus atas sering ditimbulkan oleh *Klebsiella*, dan *Tuberculosis*. Pada lobus bawah dapat terjadi infiltrat akibat *Staphylococcus* atau bakterimia (Jeremy 2007).

**8.3.3 Pemeriksaan Khusus.** Titer antibodi terhadap virus, legionella, dan mikoplasma. Nilai diagnostik bila titer tinggi atau terhadap kenaikan titer 4 kali. Analisa gas darah dilakukan untuk menilai tingkat hipoksia dan kebutuhan oksigen (Jeremy 2007).

## **9. Tatalaksana Pengobatan**

Tujuan pengobatan pada pasien pneumonia adalah penyembuhan secara klinis, menurunkan morbiditas, dan tetap waspada timbulnya toksisitas antara lain pada fungsi hati, jantung, ginjal, dan organ lainnya (Depkes RI 2005). Penatalaksanaan penyakit pneumonia yang disebabkan oleh bakteri sama seperti infeksi pada umumnya yaitu dengan pemberian antibiotik (Depkes RI 2005). Pemberian obat antibiotik dimulai secara empirik dengan antibiotik yang memiliki spektrum luas sambil menunggu hasil kultur, setelah bakteri patogen diketahui antibiotik diubah menjadi antibiotik yang memiliki spektrum luas sambil menunggu hasil kultur, setelah bakteri patogen diketahui antibiotik diubah menjadi antibiotik yang memiliki spektrum sempit sesuai dengan patogen (Depkes RI 2005). Terapi pendukung pasien pneumonia juga sangat diperlukan. Terapi pendukung pasien pneumonia terdiri atas pemberian oksigen bagi pasien



dengan sesak nafas, fisioterapi dada untuk membantu pengeluaran sputum, nutrisi yang memadai, hidrasi yang cukup dan pemberian analgetik-antipiretik pada pasien demam (Depkes RI 2005).

## **B. Antibiotika**

### **1. Definisi Antibiotika**

Antibiotik adalah suatu zat senyawa obat alami maupun buatan yang digunakan untuk membunuh kuman penyakit di dalam tubuh manusia dengan berbagai mekanisme sehingga manusia terbebas dari infeksi bakteri. Banyak antibiotik dewasa ini dibuat secara semisintetik atau sintetik yang tidak diturunkan dari produk mikroba (Misalnya sulfonamid dan kuinolon) juga sering digolongkan sebagai antibiotik (Katzung 2008). Antibiotik awalnya dikenal sebagai senyawa alami yang dihasilkan oleh jamur atau mikroorganisme lain yang digunakan untuk membunuh bakteri penyakit pada manusia dan hewan. Agen antibakteri mengacu pada senyawa alami dan buatan tersebut baik sintesis maupun semi sintesis. Antibiotik yang akan digunakan untuk membasmi mikroba penyakit penyebab infeksi pada manusia harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin terhadap mikroorganisme (Katzung 2008).

Penggunaan antibiotik didasari oleh dua pertimbangan, yaitu: pertama penyebab infeksi, pemberian antibiotik yang paling ideal adalah berdasarkan mikrobiologi dan uji kepekaan bakteri. Kedua, faktor pasien, pemberian antibiotik, yang perlu diperhatikan pada faktor pasien antara lain: fungsi ginjal, fungsi hati, riwayat alergi, daya tahan tubuh terhadap infeksi, dan untuk wanita yang hamil dan menyusui (Depkes 2009).

### **2. Penggolongan Antibiotika**

**2.1 Berdasarkan toksisitas selektif.** Sifat toksisitas selektif memiliki antibiotik yang bersifat bakteristatik dan bakterisida. Agen bakteristatik menghambat pertumbuhan bakteri, sedangkan agen bakterisida membunuh bakteri. Antibiotika yang bersifat bakteristatik yaitu kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, trimetoprim, sedangkan antibiotika yang bersifat bakterisida yaitu penisilin, sefalosporin, aminoglikosida dan vankomisin (Katzung 2008).

**2.2 Berdasarkan mekanisme kerja.** Mekanisme kerja terhadap bakteri, antibiotika dikelompokkan menjadi 5 yaitu inhibitor sintesis dinding sel bakteri (penisilin dan sefalosporin), inhibitor sintesis protein bakteri (kloramfenikol), menghambat sintesis folat (sulfonamid), mengganggu sintesis *Deoxyribo Nucleic Acid*(DNA) (kuinolon), mengganggu sintesis *Ribonucleid Acid*(RNA) (rifampisin) (Katzung 2008).

**2.3 Berdasarkan aktivitas antibiotik.** Aktivitas antibiotik dikelompokkan menjadi 2 yaitu antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*) meliputi antibiotik sefalosporin, ampicilin, tetrasiklin dan antibiotik spektrum sempit (*narrow spectrum*) meliputi antibiotik eritromisin, klindamisin (Katzung 2008).

### **3. Antibiotik Untuk Pneumonia**

**3.1 Golongan Makrolida.** Komponen lain golongan makrolida merupakan derivat sintetik dari eritromisin yang struktur tambahannya bervariasi antara 14-16 cincin lakton. Derivat makrolida tersebut terdiri dari spiramisin, midekamisin, roksitromisin, azitromisin dan klaritromisin. Azitromisin memiliki aktivitas yang lebih poten terhadap Gram negatif, volume distribusi yang lebih luas serta waktu paruh yang panjang. Klaritromisin memiliki sifat secara farmakokinetika yang meningkat (waktu paruh plasma lebih panjang, penetrasi ke jaringan lebih besar) serta peningkatan aktivitas terhadap *H. Influenzae*, *Legionella pneumophila*. Sedangkan roksitromisin memiliki aktivitas setara dengan eritromisin, namun profil farmakokinetiknya mengalami peningkatan sehingga lebih dipilih untuk infeksi saluran pernapasan. Profil keamanan lebih baik dibandingkan dengan eritromisin dan derivat ini dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Depkes RI 2005).

**3.2 Golongan Aminoglikosida.** Sampai sekarang derivat aminoglikosida telah dikembangkan seperti streptomisin, neomisin, kanamisin, parnomisin, gentamisin, tobramisin, sisomisin, dan netilmisin. Senyawa aminoglikosida dibedakan dari gugus gula amino yang terikat pada aminosiklitol. Gentamisin merupakan prototip golongan aminoglikosida. Antibiotik aminoglikosida merupakan bakterisid yang kerjanya cepat. Pembunuhan bakteri tergantung pada konsentrasi, tetapi aktivitas bakterisid residual masih ada walaupun konsentrasi

serum telah menurun di bawah konsentrasi penghambatan minimum (Bruton *et al.* 2008). Diatur oleh potensial elektrik membran aminoglikosida berdifusi melalui saluran-saluran encer yang dibentuk oleh protein porin pada membran terluar dari bakteri Gram negatif dan memasuki ruang periplasma. Proses yang kecepatannya terbatas ini dapat diblok atau dihambat dengan penurunan pada pH atau kondisi anaerobik, seperti pada bisul. Sekali berada di dalam sel, aminoglikosida mengikat polysome dan mengganggu sintesis protein dengan menyebabkan kesalahan pembacaan dan terminasi prematur dari translasi mRNA. Protein abnormal yang dihasilkan mungkin dimasukkan kedalam membran sel, mengubah permeabilitas dan kemudian menstimulasi transpor aminoglikosida (Bruton *et al.* 2008).

**3.3 Golongan Fluorokuinon.** Antibiotik golongan fluorokuinon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, levofloksasin, dan lain-lain. Fluorokuinolon bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh *Gonokokus*, *Shigella*, *E. Coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Kemenkes 2011). Golongan fluorokuinon merupakan antimikrobia oral yang memberikan pengaruh yang dramatis dalam terapi infeksi. Mekanisme kerja golongan fluorokuinon secara umum adalah dengan menghambat DNA-gyrase. Profil farmakokinetik yang sangat terlihat adalah bioavailabilitas yang tinggi, waktu paruh eliminasi yang panjang. Sebagai contoh ciprofloksasin memiliki bioavailabilitas berkisar 50-70%, waktu paruh 3-4 jam, serta konsentrasi puncak sebesar 1,51-2,91 mg/L setelah pemberian dosis 500 mg. Aktivitas antimikroba secara umum meliputi *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococci*, *Enterococci*, *Streptococci*. Aktivitas terhadap anaerob pada generasi kedua tidak dimiliki. Aktivitas terhadap anaerob seperti *Bacteroides fragilis* dan Gram positif baru muncul pada generasi keempat yaitu trovafloksasin. Resistensi merupakan masalah yang menghadang golongan quinolon di seluruh dunia karena penggunaan yang luas. (Depkes RI 2005).

**3.4 Golongan Penisilin.** Penisilin merupakan derivat  $\beta$ -lactam pertama yang memiliki aksi bakterisidal dengan mekanisme kerja menghambat sintesis dinding

sel bakteri (Depkes RI 2005). Masalah resistensi akibat penicilinase mendorong lahirnya terobosan dengan ditemukannya derivat penicilinase seperti methicilin, fenoksimetil pencilin yang dapat diberikan oral, karboksipenicilin yang memiliki aksi terhadap *Pseudomonas sp.* Namun hanya fenoksimetil penicilin yang dijumpai di Indonesia yang lebih dikenal dengan nama Pencilin V. Spektrum aktivitas dari fenoksimetil penicilin meliputi terhadap *Streptococcus pyrogen.*, *Streptococcus pneumoniae* serta aksi yang kurang kuat terhadap *Enterococcus faecalis*. Aktivitas terhadap bakteri Gram negatif sama sekali tidak dimiliki. Antibiotik terabsorpsi sekitar 60-73%, didistribusikan hingga ke cairan ASI sehingga pemberian pada ibu menyusui harus diwaspadai. Antibiotika ini memiliki waktu paruh 30 menit, namun memanjang pada pasien dengan gagal ginjal berat maupun terminal, sehingga interval pemberian 250 mg setiap 6 jam (Depkes RI 2005).

Penggunaan penisilin tidak dianjurkan kepada pasien yang memiliki kecenderungan untuk mengalami pendarahan, kolitis ulseratif dan penyakit pencernaan lainnya, mononukleosis (Ruam kulit dapat timbul dengan penggunaan ampisilin), gangguan fungsi ginjal (dosis rendah dapat diberikan dalam kasus tersebut). Terobosan lain terhadap penicilin adalah dengan lahirnya derivat penicilin yang berspektrum luas seperti golongan aminopenicilin (amoksisilin) yang mencakup *E Coli*, *Streptococcus pyogens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria gonorrhoeae*. Penambahan gugus  $\beta$ -lactamase inhibitor seperti klavulanat memperluas cakupan hingga *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides cayarrhalis*. Sehingga saat ini amoksisilin klavulanat merupakan alternatif bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi alternatif lain setelah resistensi amoksisilin. Profil farmakokinetik amoksisilin klavulanat antara lain absorpsi hampir komplit tidak dipengaruhi makanan (Depkes RI2005). Obat ini terdistribusi baik ke seluruh cairan tubuh dan tulang bahkan dapat menembus *blood brain barrier*, namun penetrasinya ke dalam sel mata sangat kurang. Metabolisme obat ini terjadi di liver secara parsial. Waktu paruhnya sangat bervariasi. Menurut Kemenkes (2011) penggolongan obat antibiotik penisilin ditunjukkan pada tabel 1.

**Tabel 1. Antibiotik golongan penisilin**

| Golongan  | Contoh   | Aktivitas  |
|---|--|--|
| Penisilin G dan Penisilin V                         | Penisilin G dan Penisilin V                                  | Sangat aktif terhadap kokus Gram positif, tetapi cepat hidrolisis oleh $\beta$ -laktamase, sehingga tidak efektif terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> .  |
| Penisilin yang resisten terhadap $\beta$ -laktamase | Metisilin, Nafsilin, Oksasilin, Kloksasin, dan Dikloksasilin | Obat pilihan pertama untuk terapi <i>Staphylococcus aureus</i> yang memproduksi penisilinase. Aktivitas antibiotik kurang poten terhadap mikroorganisme yang kurang sensitif terhadap penisilin G.   |
| Aminopenisilin                                      | Ampisilin, Amoksisilin                                       | Aminopenisilin mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram positif, juga mencakup mikroorganisme gram negatif seperti <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , dan <i>Proteus mirabilis</i> . Obat ini sering digunakan bersama inhibitor $\beta$ -laktamase (asam klavulanat, sulbaktam tazobaktam) untuk mencegah hidrolisis oleh $\beta$ -laktamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri gram negatif ini. |
| Karboksipenisilin                                   | Karbenisilin, Tikarsilin                                     | Antibiotik untuk <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> dan <i>Proteus</i> . Aktivitas antibiotik lebih rendah dibandingkan ampisilin terhadap kokus Gram positif dan kurang aktif dibandingkan piperasin melawan <i>Pseudomonas</i> . Golongan ini dirusak oleh $\beta$ -laktamase.   |
| Ureidopenisilin                                     | Mezlosilin, Azoloilin, Piperasilin                           | Aktivitas antibiotik terhadap <i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i> dan Gram negatif lainnya. Golongan ini dirusak oleh $\beta$ -laktamase.   |

Sumber: Kemenkes (2011)

**3.5 Golongan Sefalosporin.** Antibiotik golongan sefalosporin merupakan derivat  $\beta$ -lactam yang memiliki spektrum aktivitas bervariasi tergantung jenisnya. Golongan sefalosporin memiliki mekanisme kerja yang hampir sama yaitu menghambat sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri. Normalnya sintesis dinding sel ini diperantarai oleh *Penicilin Binding Protein* (PBP) yang akan berikatan dengan D-alanin, terutama untuk membentuk jembatan peptidoglikan (Depkes RI 2005). Golongan sefalosporin dihasilkan oleh jamur *Cephalosporium acremonium*. Sefalosporin memiliki efek samping meliputi diare, kram di perut, kandidiasis vagina, ruam, gatal-gatal, kemerahan atau edema. Spektrum kerjanya luas meliputi bakteri Gram positif dan Gram negatif. Penggolongan sefalosporin berdasarkan aktivitas dan resistensinya terhadap  $\beta$ -lactam terdiri dari 4 yaitu generasi pertama, kedua, ketiga dan keempat.

**3.6 Golongan Sulfonamid.** Sulfonamid merupakan salah satu antimikroba tertua yang masih digunakan. Preparat sulfonamid yang paling banyak digunakan adalah sulfametoksazol yang dikombinasikan dengan trimetropim yang lebih dikenal dengan nama kotrimoksazol. Mekanisme kerja sulfametoksazol adalah dengan menghambat sintesis asam folat, sedangkan trimetropim menghambat reduksi asam dihydrofolat menjadi tetrahydrofolat sehingga menghambat enzim pada alur sintesis asam folat. Kombinasi yang bersifat sinergis ini menyebabkan pemakaian yang luas pada terapi infeksi pneumonia, sinusitis, otitis media akut, infeksi saluran kencing. Aktivitas antimikroba yang dimiliki kotrimoksazol meliputi kuman gram negatif, gram positif dan parasit (Depkes RI 2005).

**3.7 Golongan Tetrasiklin.** Antibiotik golongan ini digunakan untuk mengobati infeksi jenis yang sama seperti yang diobati pada penisilin dan juga untuk infeksi lainya seperti kolera, demam, infeksi saluran nafas, paru-paru, infeksi saluran kemih, konjungtivitas mata dan ambiasis intestinal. Tetrasiklin merupakan agen antimikroba hasil biosintesis yang memiliki spektrum aktivitas luas. Mekanisme kerja tetrasiklin yaitu dengan memblokir terikatnya asam amino ke ribosom bakteri (sub unit 30S). Aksi yang ditimbulkan adalah bakteriostatik yang luas terhadap Gram positif, Gram negatif, *Chlamydia*, *Mycoplasma*. Generasi pertama meliputi tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin. Generasi kedua merupakan penyempurnaan dari sebelumnya yaitu terdiri dari doksisisiklin, minosiklin. Generasi kedua memiliki karakteristik farmakokinetik yang lebih baik yaitu antara lain memiliki volume distribusi yang lebih luas karena profil lipofiliknya. Generasi kedua memiliki bioavailabilitas lebih besar, demikian dengan waktu paruh eliminasi lebih panjang (> 15 jam) (Depkes RI 2005).

Dosis terapi antibiotik untuk pasien pneumonia komuniti, diacu pada tabel 2.

**Tabel 2. Dosis antibiotik pengobatan Pneumonia**

| Kelas             | Antibiotik               | Dosis anak                   | Dosis dewasa         |
|-------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|
| Penicillin        | Ampicillin ± sulbactam   | 150-200 mg/kg/hari           | 6-12 g               |
|                   | Amoxicillin± clavulanate | 45-100 mg/kg/hari            | 0,75-1 g             |
|                   | Piperacilin/tazobactam   | 200-300 mg/kg/hari           | 12-18 g              |
|                   | Penicillin               | 100.000-250.000 unit/kg/hari | 12-18 juta unit      |
| Sefalosporin      | Ceftriakson              | 50-75 mg/kg/hari             | 1-2 g                |
|                   | Cefotaxime               | 150 mg/kg/hari               | 2-12 g               |
|                   | Ceftazidime              | 90-150 mg/kg/hari            | 4-6 g                |
|                   | Cefepime                 | 100-150 mg/kg/hari           | 2-6 g                |
| Makrolida/azalida | Klaritromisin            | 15 mg/kg/hari                | 0,5-1 g              |
|                   | Eritromisin              | 30-50 mg/kg/hari             | 1-2 g                |
|                   | Azitromisin              | 10 mg/kg x 1 hari,           | 500 mg sehari, lalu  |
|                   |                          | lalu 5 mg/kg/hari x 4 hari   | 250 mg/hari x 4 hari |
| Fluoroquinolone   | Moxifloksasin            | -                            | 400 mg               |
|                   | Gemifloksasin            | -                            | 320 mg               |
|                   | Levofloksasin            | 8-20 mg/kg/hari              | 750 mg               |
|                   | Ciprofloksasin           | 30 mg/kg/hari                | 1,2 g                |
| Tetrasiklin       | Doxycycline              | 2-5 mg/kg/hari               | 10-200 mg            |
|                   | Tetrasiklin HCL          | 25-50 mg/kg/hari             | 1-2 g                |
| Aminoglikosida    | Gentamisin               | 7,5-10 mg/kg/hari            | 7,5 mg/kg            |
|                   | Tobramisin               | 7,5-10 mg/kg/hari            | 7,5 mg/kg            |
| Carbapenem        | Imipenem                 | 60-100 mg/kg/hari            | 2-4 g                |
|                   | Meropenem                | 30-60 mg/kg/hari             | 1-3 g                |
| Lainnya           | Vancomisin               | 45-60 mg/kg/hari             | 2-3 g                |
|                   | Linezolid                | 20-30 mg/kg/hari             | 1,2 g                |
|                   | Klindamisin              | 30-40 mg/kg/hari             | 1,8 g                |

Sumber: DiPiro (2015)

Berikut di bawah ini adalah terapi pengobatan antibiotika pada pneumonia komunitas menurut Depkes RI 2005 pada tabel 3.

**Tabel 3. Terapi Antibiotika Pada Pnumonia komunitas**

| Kondisi Klinik  | Patogen   | Terapi  | Dosis Pediatri (mg/kg/hari)   | Dosis Dewasa (dosis total/hari)   |
|---|---|---|---|---|
| Sebelumnya sehat  | <i>Pneumococcus</i> ,<br><i>Mycoplasma</i><br><i>Pneumoniae</i>   | Eritromisin<br>Karitromisin<br>Azitromisin  | 30 - 50<br>15<br>10 pada hari 1,<br>diikuti 5 mg<br>selama 4 hari                           | 1 - 2 g<br>0,5 - 1 g  |
| Komorbidity (manula, DM, gagal ginjal gagal jantung, keganasan) | <i>S. Pneumoniae</i> ,<br><i>Hemophilus influenzae</i> ,<br><i>Moraxella catarrhalis</i> ,<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i><br>dan <i>Legionella</i> | Cefuroksim<br>Cefotaksim<br>Seftriakson   | 50 – 75   | 1 - 2 g   |
| Aspirasi Community  |   |   |   |   |
| Hospitas  | Anaerob mulut<br>Anaerob mulut,<br>S.aureus, gram (-)<br>enterik  | Ampi/amox<br>Klindamisin<br>Klinamisin +<br>aminoglikosida  | 100-200<br>8-20<br>100 - 200<br>8 – 20  | 2 - 6 g<br>1,2- 1,8 g<br>2 – 6 g<br>1,2 – 1,8 g   |
| Nosokomial  |   |   |   |   |
| Pneumonia Ringan<br>Onset <5 hari, Risiko rendah                | <i>K. pneumoiae</i> ,<br><i>P. aeruginosa</i> ,<br><i>Enterobacter</i><br><i>Sp. S. Aureus</i>  | Cefuroksim<br>Cefotaksim<br>Ceftriakson<br>Ampisillin- Sulbaktam<br>Trikarcilin-Klav<br>Gatifloksasin<br>Levofloksasin<br>Klinda + azitro | 100 – 200<br>8 - 20<br>100 – 200<br>8 – 20<br>100 – 200<br>8 - 20<br>100 - 200<br>200 - 300 | 2 – 6 g<br>1,2 – 1,8 g<br>2 – 6 g<br>1,2 – 1,8 g<br>2 – 6<br>1,2 – 1,8 g<br>4-8 g<br>12 g |
| Pneumonia berat **,<br>Onset > 5 hari,<br>Risiko Tinggi         | <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. Aeruginosa</i> ,<br><i>Enterobacter sp.</i><br><i>S. aureus</i>  | (Gentamicin/Tobramicin<br>atau Ciprofloksasin)* +<br>Ceftazidime atau Cefepime<br>atau Tikarcilin-<br>klav/meronem/azetronam              | -<br>-<br>7,5<br>-<br>150<br>100-150  | 0,4 g<br>0,5-0,75 g<br>4-6 mg/kg<br>0,5-1,5 g<br>2-6 g<br>2-4 g                           |

Sumber: Depkes RI (2005)

Ket:

\*) Aminoglikosida atau Ciprofloksasin dikombinasi dengan salah satu antibiotika yang terletak di bawahnya dalam kolom yang sama.

\*\*) Pneumonia berat bila disertai gagal napas, penggunaan ventilasi, sepsis berat, gagal ginjal.



Berikut di bawah ini adalah pemilihan antibiotik pada pneumonia komunitas menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) 2014 pada tabel 4.

**Tabel 4. Pemilihan antibiotik untuk pneumonia komunitas**

| Golongan obat  | Obat yang dianjurkan |                   | Pilihan lain                      |                   |
|--|----------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
|  | Antibiotik           | Bioavailabiliti % | Antibiotik                        | Bioavailabiliti % |
| Fluorokuinolon   |                      |                   |                                   |                   |
| Siprofloksasin   | Siprofloksasin       | 70-80             | Fluorokuinolon G2                 | ≥ 88              |
| Levofloksasin  | Levofloksasin        | 99                | Fluorokuinolon G3                 | ≥ 88              |
| B-Lactam   |                      |                   |                                   |                   |
| Ampisilin  | Ampisilin            | 30-55             | B Lactam + makrolida              | Variabel          |
|  |                      |                   | Amoksisilin                       | 74-92             |
|  |                      |                   | Penisilin V                       | 70-80             |
|  |                      |                   | Amoksisilin/<br>Klavulanat        | 74-92             |
| Sefuroksim   | Sefuroksim           | 37-52             | Sefaklor                          | >90               |
|  |                      |                   | Sefprozil                         | >95               |
|  |                      |                   | Sefadroksil                       | >90               |
|  |                      |                   | Amksisilin/<br>Klavulanat         | 74-92             |
|  |                      |                   | Fluorokuinolon G2<br>atau G3      | ≥ 88              |
|  |                      |                   | Trimethropim/<br>Sulfamethoxazole | >90               |
|  |                      |                   | Fluorokuinolon G3                 | ≥ 88              |
| Seftriakson  |                      |                   |                                   |                   |
| Sefotaksim   | Sefuroksim           | 37-52             | Sefiksim                          | 40-60             |
|  |                      |                   | Sefodoksim                        | 50                |
|  |                      |                   | Seftibutin                        | 70 - 90           |
| Seftazidim,<br>imipenem,<br>atau<br>Piperasilin/<br>Tazobaktam | Sefuroksim           | 37 - 52           | Fuorokuinolon G4                  | ≥ 88              |
| Makrolid   |                      |                   |                                   |                   |
| Eritromisin  | Eritromisin          | Variabel          | Klaritromisin                     | -50               |
| Aziromisin   | Azitromisin          | ~ 37              | Fluorokuinolon G3                 | ≥ 88              |
|  |                      |                   | Doksisiklin                       | 60-90             |
| Tetrasiklin  |                      |                   |                                   |                   |
| Doksisiklin  | Doksisiklin          | 60-90             | Makrolid                          | Variabel          |
|  |                      |                   | Fuorokuinolon G3                  | ≥ 88              |
| Linkomisin   |                      |                   |                                   |                   |
| Klindamisin  | Klindamisin          | 90                | Metronidazol+β-laktam             | Variabel          |
|  |                      |                   | Fluorokuinolon G4                 | ≥88               |
| Sulfonamid   |                      |                   |                                   |                   |
| TMP/SMZ  | TMP/SMZ              | 70-100            | B-Lactam                          | Variabel          |
|  |                      |                   | Fluorokuinon                      | ≥ 88              |

Sumber: PDPI (2014)

## C. Interaksi Obat

### 1. Definisi interaksi obat

Interaksi obat adalah penyebab signifikan masalah terkait obat. Interaksi obat merupakan efek dari suatu obat dengan obat lain sehingga menimbulkan hasil secara kualitatif dan atau kuantitatif pada reaksi perubahan. Interaksi obat yang merugikan bisa dikatakan seperti peningkatan toksisitas obat atau berkurangnya efikasi. Medikasi beberapa obat umum digunakan di rumah sakit lebih tepatnya pada pasien dewasa dengan komorbiditas, dan merupakan salah satu penyebab interaksi obat. Beberapa studi melaporkan bahwa pasien rumah sakit menerima rata-rata 10 macam obat. Semakin besar keparahan gejala pasien semakin banyak obat yang diresepkan, dan membuat semakin besar kejadian interaksi obat yang merugikan. Interaksi obat di rumah sakit meningkat dalam beberapa tahun dan data pencegahan interaksi obat telah dibuat untuk mengatasinya. Program pencegahan interaksi spesifik akan dilakukan dan belum ada publikasi sebelumnya maka semua bukti dirangkum berdasarkan interaksi yang paling banyak terjadi dan seberapa sering terjadinya (Espinosa *et al.* 2012).

### 2. Mekanisme interaksi obat

Menurut Fradgley (2003) ada beberapa keadaan dimana obat berinteraksi dengan mekanisme yang unik, namun mekanisme interaksi tertentu sering dijumpai. Mekanisme tersebut dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakodinamik obat. Interaksi obat yang dikenal merupakan kombinasi lebih dari satu mekanisme.

**2.1 Interaksi Farmasetika.** Interaksi farmasetika terjadi jika antara dua obat yang diberikan bersamaan tersebut terjadi inkompatibilitas atau terjadi reaksi langsung, yang umumnya diluar tubuh, dan berakibat berubahnya atau hilangnya efek farmakologi obat yang diberikan. Sebagai contoh pencampuran penisilin dan aminoglikosida akan menyebabkan hilangnya efek farmakologi yang di harapkan.

**2.2 Interaksi Farmakokinetik.** Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada berbagai tahap, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi. Suatu obat dinyatakan berinteraksi secara farmakokinetik jika interaksi antara kedua obat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan

ekskresi(Syamsudin 2011). Karena terjadi perubahan pada proses ADME maka interaksi ini akan mengurangi atau meningkatkan jumlah obat yang tersedia dalam tubuh untuk menimbulkan efek farmakologinya (Badan POM 2015).

**2.2.1 Absorpsi.**Interaksi yang mempengaruhi absorpsi suatu obat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu perubahan 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).

**2.2.2 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).

**2.2.3 Metabolisme.**Beberapa metabolisme obat terjadi dalam serum, ginjal, kulit, dan usus, tetapi paling banyak dilakukan oleh enzim yang ditemukan dalam membran retikulum endoplasma (Stockley 2008). Banyak obat dimetabolisme di hati, terutama oleh enzim sitokrom P450 monooksigenase. Induksi enzim oleh suatu obat dapat meningkatkan kecepatan metabolisme obat lain dan mengakibatkan pengurangan efek. Induksi enzim melibatkan sintesa protein, efek maksimum terjadi setelah dua atau tiga minggu. Inhibisi enzim dapat mengakibatkan akumulasi dan peningkatan toksisitas obat lain. Waktu terjadinya reaksi akibat inhibisi enzim merupakan efek langsung, biasanya lebih cepat dari pada induksi enzim.

**2.2.4 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 (Stockley 2008).

**2.3 Interaksi Farmakodinamik.** Interaksi farmakodinamik adalah interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksi. Hal ini dapat terjadi akibat kompetisi pada reseptor yang sama atau intervensi obat pada sistem fisiologi yang sama. Interaksi jenis ini tidak mudah dikelompokkan seperti interaksi yang mempengaruhi konsentrasi obat dalam tubuh, tetapi terjadinya interaksi tersebut lebih diperkirakan dari efek farmakologi obat yang dipengaruhi.

**2.3.1 Sinergisme.** Interaksi farmakodinamik yang paling umum terjadi antara dua obat yang bekerja sama pada sistem, organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama. Semua obat yang mempunyai fungsi depresi pada susunan saraf pusat, sebagai contoh etanol, antihistamin, benzodiazepine (diazepam, lorazepam, parazepam, estazolam, bromazepam, alprazolam). Fenotiazin (klorpromazina, tioridazina, perfenazina, proklorperazina, trifluoperazina), metildopa, klonidin dapat meningkatkan efek sedasi.

**2.3.2 Antagonisme.** Antagonisme terjadi bila obat yang berinteraksi memiliki efek farmakologi yang berlawanan. Hal ini mengakibatkan pengurangan hasil yang diinginkan dari satu atau lebih obat. Penggunaan secara bersamaan obat yang bersifat *beta antagonist* dengan obat yang bersifat *beta bloker* (salbutamol untuk pengobatan asma dengan propranolol untuk pengobatan hipertensi dapat menyebabkan bronkospasme), vitamin K dan walfarin, diuretik tiazid dan obat anti diabetes.

**2.3.3 Efek reseptor tidak langsung.** Kombinasi obat dapat bekerja melalui mekanisme saling mempengaruhi efek reseptor yang meliputi sirkulasi kendali fisiologis atau biokimia.  $\beta$ -bloker non-selektif seperti propranolol dapat memperpanjang lamanya kondisi hipoglikemia pada pasien diabetes yang diobati

dengan insulin dengan cara menghambat mekanisme kompensasi pemecahan glikogen.

**2.3.4 Gangguan cairan dan elektrolit.** Interaksi obat dapat terjadi akibat gangguan cairan dan elektrolit. Kadar kalium dalam plasma dapat mengalami penurunan setelah pengobatan dengan diuretik, kortikosteroid, atau amfoterisina akan meningkatkan risiko kardiotoxicitas digoksin.

### **3. Faktor-Faktor Timbulnya Interaksi Obat**

Risiko interaksi obat akan meningkat sesuai dengan jumlah obat yang digunakan pasien meningkat. Risiko yang lebih besar untuk pasien dewasa dan pasien kronik, karena pasien tersebut akan menggunakan obat yang lebih banyak daripada populasi umum. Risiko juga meningkat bila rejimen pasien berasal dari beberapa peresepan. Peresepan lengkap dari suatu apotek dapat menurunkan risiko interaksi yang tak terdeteksi (McCabe *et al.* 2003). Potensi interaksi obat yang sering terjadi pada pasien rawat inap karena peresepan beberapa obat. Prevalensi interaksi obat meningkat dengan mode linier sesuai jumlah obat yang diresepkan, jumlah golongan obat terapi, jenis kelamin pasien, dan usia. Dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan korelasi person positif antara jumlah interaksi obat-obat dan usia pasien, jumlah resep, pasien kardiologi, dan rawat inap pada akhir pekan.

### **4. Tingkat Keparahan Interaksi**

Tingkat keparahan interaksi harus dinilai dan dapat diklasifikasi menjadi tiga tingkatan yaitu : *minor*, *moderate*, dan *major*. Interaksi keparahan *minor* adalah salah satu yang mungkin terjadi tetapi tidak dianggap signifikan sebagai potensi yang membahayakan pasien contohnya adalah penurunan dalam jumlah kecil pada absorpsi siprofloksasin dengan antasida ketika dosis digunakan lebih dari 2 jam terpisah. Interaksi keparahan *moderate* adalah salah satu yang potensial membahayakan pasien dan beberapa jenis intervensi/monitoring sering dilakukan. Interaksi *major* contohnya kombinasi vankomisin dan gentamicin, dimana pemantauan nefrotoksisitas penting dilakukan. Interaksi keparahan *major* adalah salah satu yang memiliki probabilitas tinggi membahayakan pasien, termasuk hasil yang mengancam nyawa contohnya adalah pengembangan aritmia

disebabkan oleh administrasi eritromisin dan terfenadin (Gallicano dan Drusano 2005).

## 5. Signifikasi Interaksi Obat

Suatu 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 5.

**Tabel 5. Level Signifikasi Interaksi Obat**

| Nilai | Keparahan                    | Dokumentasi                            |
|-------|------------------------------|--|
| 1     | Mayor                        | <i>Suspected, probable, establised</i> |
| 2     | Moderate                     | <i>Suspected, probable, establised</i> |
| 3     | Minor                        | <i>Suspected, probable, establised</i> |
| 4     | Mayor/moderate               | <i>Possible</i>                        |
| 5     | Minor                        | <i>Possible</i>                        |
|       | Any (mayor, 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 klinik), *established* (interaksi obat terbukti terjadi dalam penelitian control), *possible* (interaksi obat belum pasti terjadi) *unlikely* (interaksi obat yang terjadi diragukan) (Tatro 2009).

Signifikasi klinik terbagi atas lima kategori tingkat signifikasi 1 hingga 5. Tingkat Signifikasi pertama berarti interaksi obat menyebabkan efek yang berat (*servere 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

klinik dan ditemukan kelompok-kelompok pasien yang berisiko mengalami interaksi obat. Tahap berikutnya adalah mendiskusikan dengan dokter berbagai langkah yang dapat diambil untuk meminimalkan berbagai efek samping terjadi.

#### **D. Rumah Sakit**

Rumah sakit adalah suatu sarana kesehatan tempat penyelenggara upaya kesehatan. Upaya kesehatan adalah setiap kegiatan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan, bertujuan untuk mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat. Upaya kesehatan diselenggarakan dengan pendekatan, pemeliharaan, peningkatan kesehatan pencegahan penyakit (*promotif*), penyembuhan (*kuratif*), dan pemulihan kesehatan (*rehabilitatif*) yang dilaksanakan secara menyeluruh, terpadu dan berkesinambungan. Hasil tersebut diperjelas dalam Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.983/Menkes/SK/XI/1992, tentang Pedoman Organisasi Rumah Sakit Umum yang menyebutkan bahwa tugas rumah sakit mengutamakan penyembuhan dan pemulihan yang dilaksanakan secara serasi dan terpadu dengan upaya peningkatan dan pencegahan serta melaksanakan upaya rujukan (Siregar& Amalia 2012).

##### **1. Rekam Medik**

Rekam medik adalah dokumen yang berisikan semua data pasien seperti keadaan klinis pasien, diagnostik, hasil tes dan obat-obatan yang diberikan kepada seorang pasien. Rekam medik yang baik harus ditulis secara benar agar bisa mendukung para dokter dalam pengobatan seorang pasien. Setiap rumah sakit dipersyaratkan mengadakan dan memiliki rekam medik yang memadai dari setiap penderita, baik untuk pasien rawat inap maupun rawat jalan. Rekam medik menurut Surat Keputusan Direktur Jendral Pelayanan Medik adalah berkas yang diberikan catatan dokumen tentang identitas, anamnesis, pemeriksaan, diagnosis, pengobatan, tindakan, dan pelayanan lain yang diberikan kepada seseorang pasien selama di rumah sakit, baik rawat jalan maupun rawat inap (Siregar & Amalia 2012).

Data identifikasi dalam rekam medik pada umumnya terdapat pada lembar penerimaan masuk rumah sakit yang mengandung informasi yang

berkaitan misalnya nomor rekam medik, identitas pasien (nama, alamat, jenis kelamin tanggal lahir, tempat lahir, status perkawinan, keluarga, pekerjaan), nama dan alamat dokter, diagnosis penyakit, tanggal keluar dan masuk rumah sakit serta tempat di rumah sakit (Siregar dan Amalia 2012). Penggunaan rekam medik yaitu sebagai dasar perencanaan dan berlanjutan perawatan penderita, sarana komunikasi antara dokter dan setiap profesional yang berkontribusi pada perawatan penderita, melengkapi bukti dokumen terjadinya atau penyebab kesakitan penderita dan penanganan pengobatan selama tinggal di rumah sakit, sebagai dasar untuk mengkaji ulang studi dan evaluasi perawatan yang diberikan kepada penderita, menyediakan data untuk digunakan dalam penelitian dan pendidikan, dasar perhitungan biaya dengan menggunakan data yang ada dalam rekam medik, serta membantu perlindungan hukum penderita, rumah sakit, dan partisi yang bertanggung jawab (Siregar dan Amalia 2012).

## **2. Manfaat Rekam Medik**

Manfaat rekam medik berdasarkan Permenkes Nomor 269/MENKES/Per/III/2008, tentang rekam medik adalah sebagai berikut :

**2.1 Pengobatan.** Rekam medik bermanfaat sebagai dasar dan petunjuk serta merencanakan dan menganalisis penyakit serta merencanakan pengobatan, perawatan dan tindakan medik yang harus diberikan kepada pasien.

**2.2 Peningkatan kualitas pelayanan.** Membuat rekam medik bagi penyelenggaraan praktik kedokteran dengan jelas dan lengkap akan meningkatkan kualitas pelayanan untuk melindungi tenaga medik dan untuk pencapaian kesehatan masyarakat yang optimaal.

**2.3 Pendidikan dan penelitian.** Rekam medik yang merupakan informasi perkembangan kronologis penyakit, pelayanan medik, pengobatan dan tindakan medik, bermanfaat untuk bahan informasi bagi perkembangan pengajaran dan penelitian di bidang profesi kesehatan.

**2.4 Pembiayaan berkas rekam medik.** Dapat dijadikan petunjuk dan bahan untuk menetapkan pembiayaan dalam pelayanan kesehatan pada sarana kesehatan. Catatan tersebut dapat dipakai sebagai bukti pembiayaan kepada pasien.



**2.5 Statistik kesehatan rekam medik.** Dapat digunakan sebagai bahan statistik kesehatan, khususnya untuk mempelajari perkembangan kesehatan masyarakat dan untuk menentukan jumlah penderita pada penyakit tertentu, pembuktian masalah hukum, disiplin dan etik rekam medik dan merupakan alat bukti tertulis utama, sehingga bermanfaat dalam penyelesaian masalah hukum, disiplin dan etik.

### **E. Formularium Rumah Sakit**

Formularium rumah sakit merupakan daftar obat yang telah disepakati beserta informasinya yang harus diterapkan di rumah sakit. Formularium Rumah Sakit disusun oleh Panitia Farmasi dan Terapi (PFT) atau Komite Farmasi dan Terapi (KFT). Rumah sakit berdasarkan Daftar Obat Essensial Nasional (DOEN) dan telah disempurnakan dengan mempertimbangkan obat lain yang terbukti secara ilmiah dibutuhkan untuk pelayanan di rumah sakit tersebut. Penyusunan Formularium Rumah Sakit juga mengacu pada pedoman pengobatan berlaku. Penerapan Formularium Rumah Sakit harus selalu dipantau. Hasil pemantauan dipakai untuk pelaksanaan evaluasi dan revisi agar sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran (Depkes RI 2008).

Formularium yang dikelola dengan baik mempunyai manfaat untuk rumah sakit, antara lain yaitu :

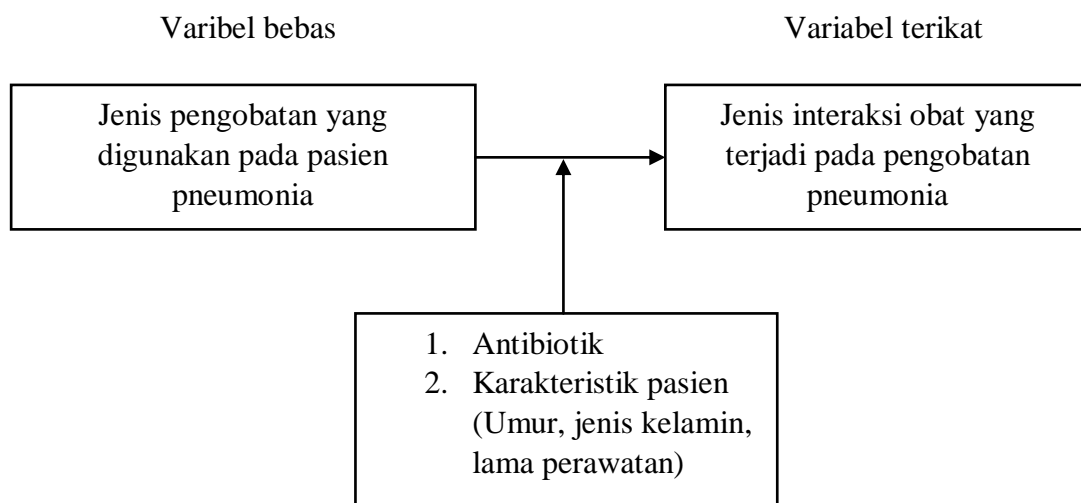
1. Meningkatkan mutu dan ketepatan penggunaan obat dirumah sakit.
2. Merupakan bahan edukasi baik profesional keehatan tentang terapi obat yang rasional.
3. Memberikan rasio manfaat biaya yang tertinggi, bukan hanya sekedar mencari harga obat yang termurah.
4. Memudahkan profesional kesehatan dalam memilih obat yang akan digunakan untuk perawatan pasien.

Membantu sejumlah pilihan terapi obat yang sejenisnya dibatasi sehingga profesional kesehatan dapat mengetahui dan mengingat obat yang mereka gunakan secara rutin (Depkes RI 2008).

### F. Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini mengkaji tentang interaksi obat pada pengobatan pasien pneumonia di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali tahun 2018. Pada penelitian ini obat-obatan yang tercatat dalam rekam medik pada pasien pneumonia merupakan variabel pengamatan dan kejadian interaksi obat sebagai parameter.

Hubungan keduanya digambarkan dalam kerangka pikir penelitian sebagai berikut :



Gambar 1. Kerangka pikir penelitian

### G. Landasan Teori

Pneumonia adalah bentuk infeksi pernafasan akut yang mempengaruhi paru-paru, dimana alveoli pada paru-paru terisi dengan cairan sehingga asupan oksigen terbatas untuk bernafas (WHO 2014). Pneumonia dapat disebabkan karena infeksi berbagai bakteri, virus dan jamur. Bacteri penyebab utama pneumonia adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* (IDAI 2009). Tingginya angka kejadian pneumonia tidak terlepas dari faktor risiko pneumonia.

Gejala dari penyakit pneumonia antara lain demam, menggigil, suhu tubuh lebih dari 38°C, sesak nafas, nyeri dada dan batuk serta dahak yang kental, terkadang dahak berwarna kuning hingga hijau. Pada sebagian penderita juga

ditemukan gejala lain seperti nyeri perut, nafsu makan berkurang, dan sakit kepala (Misnadiarly 2008).

Terapi empirik untuk pneumonia yang digunakan adalah golongan antibiotik. Antibiotik adalah suatu zat atau senyawa obat alami maupun sintetis yang digunakan untuk membunuh kuman penyakit di dalam tubuh manusia dengan berbagai mekanisme sehingga manusia terbebas dari infeksi bakteri (Katzung 2008). Antibiotik yang disarankan sebagai terapi empirik pneumonia rawat inap antara lain sefalosporin generasi ketiga dikombinasikan dengan makrolida, florokuinolon monoterapi dan tigesiklin untuk pasien yang intoleran sefalosporin dan florokuinolon (File *et al.* 2019). Pemberian antibiotik secara bersamaan dengan antibiotik lain, obat lain atau makanan dapat menimbulkan interaksi obat sehingga memiliki efek yang tidak diharapkan.

Banyaknya peresepan dan lamanya pengobatan pada pasien pneumonia merupakan salah satu penyebab intraksi obat. Interaksi yang terjadi dapat bersifat potensiasi atau antagonis satu obat dengan obat yang lainnya atau dapat menimbulkan efek lainnya. Interaksi obat dapat dibedakan menjadi interaksi yang bersifat farmakokinetik dan farmakodinamik (Badan POM 2015). Penelitian tentang interaksi obat pada pasien pneumonia yang sudah pernah dilakukan menurut penelitian Rima tahun 2017 tentang “Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Terdiagnosa Pneumonia Di Yogyakarta” hasil dari penelitian menunjukkan bahwa dari 79 potensi interaksi obat yang terjadi, 16,48% merupakan kategori intraksi mayor, 22,78% kategori interaksi moderate, dan 60,76% kategori minor.

Rancangan penelitian ini menggunakan metode deskriptif, maka hasil dari evaluasi interaksi obat pada pasien pneumonia dapat di ketahui dengan baik meliputi jenis obat, dan tingkat keparahan interaksi di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali tahun 2018.

## **H. Keterangan Empirik**

Berdasarkan landasan teori tersebut, maka dapat disusun keterangan empirik dari penelitian sebagai berikut :

1. Profil penggunaan obat yang digunakan pada pasien pneumonia di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali tahun 2018, berdasarkan golongan dan jumlah penggunaannya terbanyak adalah antibiotik sefalosporin golongan ketiga yaitu ceftriaxon.
2. Terdapat potensi interaksi obat pada pasien pneumonia di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali Tahun 2018. Kejadian interaksi obat yang berupa *major, moderate, minor* yang dapat diidentifikasi menggunakan *Medscape Reference-Drug Interaction Checker, Lexicomp Drug-Interaction Checker*, dan *Stockley's Drug Interaction* oleh Karen Baxter.