

## Studi Potensi Interaksi Obat Antibiotik Pada Peresepan Pasien Pneumonia Di Intensive Care Unit

### Study of Potential Antibiotics Interactions on Pneumonia Patients Prescription In Intensive Care Unit

Yeni Farida <sup>1\*</sup>, Zahra Yusvida <sup>2</sup>

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia <sup>1</sup>  
Instalasi Farmasi RSUD Dr.Harjo Kabupaten Ponorogo, Indonesia<sup>2</sup>  
email: yenifarida@staff.uns.ac.id

(tanggal diterima: 10-04-2020 , tanggal disetujui: 18-01-2022)

#### INTISARI

Interaksi obat potensial sangat umum ditemukan pada peresepan pasien pneumonia. Studi melaporkan bahwa ditemukan adanya 73,1% potensi interaksi obat pada peresepan pasien pneumonia. Efek klinis yang berbahaya dapat dicegah dengan mengidentifikasi potensi interaksi obat dan melakukan penanganan yang sesuai. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi interaksi antibiotik dengan obat lain dan pengaruhnya terhadap kondisi pasien berdasarkan data klinis maupun laboratorium.

Penelitian deskriptif non eksperimental dilakukan dengan pendekatan pengambilan data secara retrospektif. Subyek penelitian adalah pasien yang dirawat di ICU, NICU dan PICU pada periode tahun 2016 di RSUD Dr. Soedono Madiun. Kriteria inklusi yang ditetapkan yaitu pasien yang didiagnosis pneumonia dengan penyakit penyerta, mendapatkan terapi antibiotik minimal 3 hari, dan memiliki data kultur bakteri. Data pasien, penggunaan obat dan hasil pemeriksaan laboratorium diperoleh dari rekam medis. Interaksi obat dianalisis menggunakan Stockley's Drug Interaction, Drug Interaction Fact, dan Medscape lalu dihitung persentase potensi interaksi, fase dan tingkat keparahan efek (signifikansi) interaksinya.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa diantara 28 pasien terdapat 17 jenis obat yang berpotensi menyebabkan interaksi obat pada pasien pneumonia berdasarkan literatur. Persentase interaksi obat pada fase farmakokinetika 80% dan farmakodinamika 20%. Potensi interaksi obat fase farmakokinetik terbagi menjadi 2 fase yaitu metabolisme 44%; ekskresi 36%. Tingkat keparahan (signifikansi) interaksi obat yaitu mayor (10%), moderate (80%) dan minor (10%). Sebagian besar obat berpotensi berinteraksi pada fase metabolisme dengan signifikansi moderate. Potensi interaksi antara gentamisin dengan furosemid dengan signifikansi moderate, ditemukan dengan persentase paling tinggi yaitu 16%.

**Kata kunci** : Antibiotik; Interaksi obat; Intensive Care Unit (ICU); Pneumonia

#### ABSTRACT

Potential drug interactions are very common in pneumonia patients prescription. The study reported that in prescribing pneumonia patients, 73.1 percent of probable drug interactions were discovered. Harmful clinical effects can be prevented by identifying potential drug interactions and taking appropriate treatment. This study aimed to determine the potential interactions of antibiotics with other drugs and their effect on the patient's condition based on clinical and laboratory data. A descriptive research was conducted with a retrospective data collection approach.

The research subjects were patients admitted to ICU, NICU and PICU in 2016 at RSUD Dr. Soedono Madiun. Patients diagnosed with pneumonia with comorbidities, receiving antibiotic therapy for at least 3 days, and having bacterial culture data were eligible. The data of patients demographic, drug use and laboratory results were extracted from medical records. Drug interactions were analyzed using Stockley's Drug Interaction, Drug Interaction Fact, and Medscape then calculated the percentage potential of interaction, phase, and significance of interactions.



The results showed that among 28 patients there were 17 types of drugs that potentially cause drug interactions in patients with pneumonia based on literature. The percentage of pharmacokinetic drug interaction was 80%; pharmacodynamics was 20%. Potential drug interactions on the metabolism phase were 44%; the excretion phase was 36%. The potential effect of drug interactions was major (10%), moderate (80%), and minor (10%). Potentially, most drugs interact in the metabolic phase with moderate significance. The high drug interaction potential was gentamycin and furosemide with a moderate significance of about 16%.

**Keyword** : Antibiotics; Drugs Interaction; Intensive Care Unit; Pneumonia

## 1. PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan peradangan yang mengenai parenkim paru, distal dari brokiolus terminalis yang mencakup bronkiolus respiratorius dan alveoli, serta menimbulkan konsolidasi jaringan paru dan gangguan pertukaran gas setempat (1). Pneumonia dapat terjadi pada semua jenjang usia, di semua wilayah. Subyek yang berpotensi mengalami pneumonia diantaranya adalah balita terutama usia kurang dari 2 tahun, usia lanjut lebih dari 65 tahun dan orang yang memiliki masalah kesehatan (malnutrisi, gangguan imunologi) (2).

Prevalensi pneumonia di Indonesia di semua klasifikasi umur sebanyak 2,1% (3) dan naik menjadi 2,7% (4). Persentase pneumonia balita di Kota Madiun Tahun 2014 sebesar 84,9%, mendominasi dari jumlah kasus pneumonia pada semua usia (5). Kasus pneumonia di ICU yang banyak diperhatikan adalah *Ventilator-associated pneumonia* (VAP) dan *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP) karena prevalensinya yang cukup tinggi, akurasi diagnosis yang sulit dan biaya perawatan yang besar. Kejadian VAP memperpanjang lama perawatan pasien di ICU, dengan angka kematian mencapai 40-50% dari total penderita (6).

Antibiotik merupakan salah satu pengobatan yang paling banyak digunakan pada kasus infeksi bakteri (7). Salah satu faktor yang dapat mengubah respon terhadap obat adalah penggunaan bersamaan dengan obat lain (8). Interaksi obat-obat berpotensi terjadi sebesar 80% dari peresepan obat pada pasien rawat inap (9). Interaksi obat dapat memberikan perubahan pada aktivitas obat, baik dengan meningkatnya efek toksik, menurunkan efek terapi, saling mendukung kerja satu sama lain ataupun menghambat kerja salah satu obat oleh obat lain.

Studi tentang interaksi obat pada pasien pneumonia yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Yogyakarta melaporkan bahwa ada 49,3% potensi interaksi obat yang ditemukan (10). Studi lain di Surakarta melaporkan bahwa ada potensi interaksi obat pada fase farmakodinamik sebesar 26,3 % dari peresepan obat pada pasien pneumonia (11). Antibiotik yang diresepkan pada pasien pneumonia berpotensi untuk berinteraksi dengan obat lain paling banyak pada fase ekskresi sebesar 51,28% dengan signifikansi keparahan moderate (12). Sekitar 16,6%-59,1% *adverse drug effect (ADE)* disebabkan oleh interaksi obat, yang sebenarnya dapat dicegah. Pemahaman yang baik tentang potensi interaksi obat dapat meminimalkan terjadinya drug related problems (13). Kejadian ini umumnya disebabkan oleh adanya polifarmasi dan adanya gangguan fungsi ginjal dan hati pada pasien ICU. *Adverse drug effect (ADE)* yang terjadi dapat berpengaruh pada



peningkatan risiko kematian, perpanjangan lama perawatan dan peningkatan biaya (14). Oleh karena itu, diperlukan deteksi yang tepat potensi interaksi obat serta maknanya secara klinis pada pasien untuk dapat dilakukan manajemen risiko terjadinya ADE pada pasien ICU.

Potensi interaksi obat yang banyak diteliti sebelumnya dilakukan pada pasien rawat inap umum, sedangkan penelitian pada peresepan pasien di ICU belum pernah dilakukan terutama di RSUD Dr Soedono Madiun. Berdasarkan hal diatas maka perlu dilakukan penelitian interaksi antibiotik dengan obat lain pada pengobatan pneumonia dengan penyakit penyerta di ICU RSUD Dr. Soedono yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan di Madiun.

## 2. METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif non eksperimental dengan pendekatan retrospektif. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Soedono Madiun pada bulan April-Mei 2017 setelah mendapatkan ijin penelitian serta persetujuan komite etik RSUD Dr Moewardi Surakarta dengan nomor 179/II/HREC/2017.

Subyek penelitian ini adalah pasien rawat inap di ICU dengan diagnosis pneumonia pada tahun 2016, tanpa batasan usia. Kriteria inklusi sampel yang ditetapkan yaitu pasien pneumonia dengan penyakit penyerta, menerima terapi antibiotik minimal 3 hari, memiliki data kultur bakteri. Setelah data diperoleh, dilakukan analisis secara univariat dengan mempersentasikan data berdasarkan usia, jenis kelamin, rata-rata jumlah jenis obat yang diterima, lama perawatan dan penyakit penyerta. Analisis potensi interaksi antibiotik dengan obat lain dilakukan melalui penelusuran literatur yaitu Stockley's Drug Interaction, Drug Interaction Fact, Medscape dan jurnal yang sesuai, kemudian melihat adanya pengaruh interaksi terhadap kondisi pasien berdasarkan data klinis maupun laboratorium.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1. Karakteristik pasien

Subyek penelitian yang ditetapkan berdasarkan kriteria sebanyak 28 pasien. Subyek penelitian yang diperoleh jumlahnya terbatas karena periode penelitian hanya dilakukan 1 tahun dan membatasi pasien dengan diagnosis utama pneumonia dengan penyakit penyerta. Dari total 77 pasien pneumonia yang masuk ke ICU hanya 28 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien pneumonia di perawatan intensif didominasi oleh pasien pada rentang usia 0-5 yaitu sebanyak 12 pasien (42,86%) dengan perbedaan yang tidak terlalu besar antara laki-laki dan perempuan (tabel I). Studi menyebutkan bahwa pneumonia banyak terjadi pada usia di bawah 5 tahun kemudian menurun pada peningkatan usia dan meningkat kembali kejadiannya pada usia lansia (15,16).

Hasil ini juga selaras dengan penelitian Monita dkk.,(2015) yang menyatakan bahwa anak yang menderita pneumonia paling banyak pada usia 2 bulan sampai <1 tahun (17). Hal ini dikarenakan usia tersebut merupakan masa rentan bagi balita



untuk tertular penyakit pneumonia sebab daya tahan tubuh balita masih rendah dan sistem saluran napas yang belum berfungsi sempurna (18).

**Tabel I. Distribusi Pasien Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin (N=28)**

Usia	Jenis Kelamin		Jumlah Pasien	Persentase (%)
	Laki-Laki	Perempuan		
0-5 tahun (Balita)	5	7	12	42,86
5-11 tahun (Kanak-kanak)	0	0	0	0
12-16 tahun (Remaja Awal)	0	0	0	0
17-25 tahun (Remaja Akhir)	1	0	1	3,57
26-35 (Dewasa Awal)	1	2	3	10,71
36-45 (Dewasa Akhir)	0	2	2	7,14
46-55 (Lansia Awal)	3	1	4	14,29
56-65 (Lansia Akhir)	2	2	4	14,29
>65 tahun (Manula)	1	1	2	7,14
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

Jumlah obat adalah rata-rata jenis obat yang diterima oleh pasien per hari. Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa potensi interaksi obat meningkat dengan adanya peningkatan jumlah obat yang digunakan (19,20). Pada tabel II diketahui bahwa sebagian besar pasien menerima obat lebih dari 1.

**Tabel II. Rata-Rata Jumlah Obat dalam Resep**

Rata-rata Jumlah Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1-5	11	39,29
6-10	13	46,43
11-15	3	10,71
16-20	1	3,57
21-25	0	0
>25	0	0
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 46,43% pasien menerima obat berjumlah 6-10 jenis dan 39,29% pasien menerima 1-5 jenis obat (tabel II) Hal ini memungkinkan besarnya terjadi potensi interaksi antar obat. Studi menyebutkan bahwa risiko interaksi obat berhubungan dengan polifarmasi, dimana pasien mendapatkan 4 obat atau lebih (21).

**Tabel III. Distribusi Pasien Berdasarkan Lama Perawatan**

Lama Perawatan	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1-7 hari	13	46,43
8-14 hari	9	32,14
15-21 hari	3	10,71
22-35 hari	2	7,14
>36 hari	1	3,57
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>



Lama perawatan pasien dipengaruhi oleh keberhasilan terapi. Pada tabel III diketahui bahwa lama perawatan pasien paling banyak (46,43%) adalah 1-7 hari. Beberapa guideline menyarankan penggunaan antibiotik antara 7-14 hari tergantung tingkat keparahannya (22). Lama penggunaan antibiotik juga berhubungan dengan lama perawatan, terutama antibiotik yang diberikan secara injeksi. Pasien yang menjalani perawatan selama >36 hari dikarenakan juga menderita *Chronic Kidney Disease* (CKD) atau gagal ginjal kronik. Gagal ginjal kronik adalah kerusakan ginjal yang bersifat progresif dan *irreversible* dimana tubuh tidak dapat mempertahankan keseimbangan metabolik, cairan dan elektrolit sehingga mengakibatkan uremia (23). Hal ini menyebabkan pasien memerlukan perawatan yang lebih lama.

**Tabel IV. Distribusi Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta**

Penyakit Penyerta	Jumlah Kasus	Persentase (%)
Penyakit Paru	21	23,33
Hipertensi dan Kardiovaskuler	14	15,56
Lain-Lain	15	16,67
Infeksi Lain	12	13,33
Gangguan Elektrolit	10	11,11
Ginjal	6	6,67
Diabetes Mellitus	5	5,56
Hematologi Darah	3	3,33
Kanker	2	2,22
Hati	1	1,11
Gastrointestinal	1	1,11
Jumlah	90	100

Keparahan kasus pneumonia juga dipengaruhi oleh penyakit penyerta. Pada penelitian ini, diketahui bahwa pasien bisa menderita lebih dari 1 penyakit penyerta sehingga dalam menghitung persentase penyakit penyerta dilakukan tidak berdasarkan jumlah pasien tetapi jumlah kasus penyakit penyerta yang ditemukan. Berdasarkan tabel IV, penyakit penyerta yang mendominasi adalah penyakit paru yaitu sebanyak 21 kasus (23,33%). Dari 21 kasus penyakit paru tersebut, paling banyak adalah kasus edema paru dari pada kasus lain seperti gagal napas, *Asfiksia*, *Dispnea*, *Apnea*, *ARDS*, *Pulmonary Embolism* dan *Koch Pulmonum*. Munculnya komplikasi pada pneumonia dikarenakan rendahnya tingkat keberhasilan terapi empirik penggunaan antibiotik, sehingga memungkinkan terjadinya komplikasi pada pneumonia. Edema paru dapat terjadi akibat meningkatnya tekanan hidrostatik dalam kapiler paru-paru, menurunnya tekanan osmotik koloid seperti pada nefritis, atau kerusakan dinding kapiler. Peradangan pada pneumonia merupakan salah satu penyebab rusaknya dinding kapiler (24).

### 3.2. Identifikasi Interaksi Obat

Dari total 28 pasien, ditemukan adanya 25 peresepan yang terdiri dari 17 jenis kombinasi obat yang berpotensi berinteraksi. Jenis kombinasi obat yang berpotensi berinteraksi dapat ditemukan pada 1 peresepan atau lebih. Interaksi



obat dikelompokkan berdasarkan fase interaksinya pada tahap farmakokinetik atau farmakodinamik serta signifikansi (tingkat keparahan) efek yang dapat terjadi akibat interaksi obat. Dari total 25 peresepan, ditemukan adanya 20 peresepan (80%) yang berpotensi berinteraksi secara farmakokinetik, dan 5 peresepan (20%) yang berpotensi berinteraksi secara farmakodinamik. Interaksi obat secara farmakokinetik dapat dibagi berdasarkan fasenya yaitu metabolisme dan ekskresi, masing-masing sebanyak 11 peresepan (44%) dan 9 peresepan (36%). Pada tabel V dapat dilihat daftar obat antibiotik yang berpotensi berinteraksi dengan obat lain pada peresepan pasien pneumonia yang di rawat di *Intensif Care Unit (ICU)*.

Berikut ini adalah penjelasan terkait mekanisme terjadinya interaksi obat dan efek yang potensial yang dapat terjadi:

1). Sefalosporin dengan Furosemide

Antibiotik golongan sefalosporin yang diresepkan adalah ceftriaxone, cefepime dan cefixime. Furosemide dapat memperpanjang  $t_{1/2}$  sefalosporin hingga 25% dan mengurangi klirens, sehingga efek nefrotoksiknya meningkat. Peningkatan efek nefrotoksik dari sefalosporin akan mengganggu fungsi ginjal dari pasien (25). Pada 4 pasien yang diresepkan kedua obat, tidak terdapat pemeriksaan lengkap kadar kreatinin sebelum dan setelah menerima terapi pada rekam medik. Hal ini menyebabkan pengaruh interaksi sefalosporin dengan furosemide terhadap kondisi pasien tidak dapat diamati. Interaksi kedua obat ini memiliki signifikansi moderate, sehingga jika ada peningkatan kadar kreatinin dan penurunan kondisi pasien sebaiknya dihentikan. Selain itu disarankan untuk memberi jeda pemberian furosemide 3-4 jam sebelum obat golongan sefalosporin (26).

2). Gentamycin dengan Furosemide

Penggunaan gentamicin dan furosemide bersamaan akan meningkatkan efek toksisitas keduanya yang mempengaruhi kondisi ginjal dan pendengaran (ototoksik)(27). Faktor resiko nefrotoksik dari aminoglikosida salah satunya karena penggunaan bersama diuretik. Aminoglikosida berinteraksi dengan membran sel di telinga bagian dalam, meningkatkan permeabilitasnya. Ini memungkinkan diuretik loop (furosemide) untuk menembus ke dalam sel dengan konsentrasi yang lebih tinggi, sehingga menyebabkan kerusakan yang lebih parah (28).

Interaksi ini memiliki signifikansi mayor yaitu dapat berisiko kematian atau menyebabkan kecacatan irreversible. Disarankan untuk melakukan tes pendengaran awal dan pemantauan berkala, menghindari dosis yang berlebihan atau penurunan dosis salah satu atau kedua obat mungkin diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal (29). Efek interaksi kedua obat ini dapat dilihat dari hasil pengecekan kreatinin darah pasien. Pada penelitian ini ada 4 pasien yang diresepkan kombinasi gentamycin dan furosemide. Akan tetapi, tidak dilakukan pengecekan kadar kreatinin darah dan tes pendengaran sebelum maupun setelah terapi sehingga tidak dapat diketahui efek interaksi kedua obat tersebut.

3). Metronidazole dengan Calcium Channel Blocker (CCB)

Obat hipertensi golongan CCB yang diresepkan yaitu amlodipine dan nifedipine. Metronidazole akan menghambat enzim CYP3A4 yang memetabolisme amlodipine dan nifedipin sehingga menyebabkan efek amlodipine dan nifedipin



meningkat (27). Peningkatan efek amlodipine dan nifedipin dapat mempengaruhi tekanan darah pasien. Pada 3 pasien yang diresepkan kedua obat tidak terdapat pemeriksaan tekanan darah sebelum dan setelah menerima terapi pada rekam medik sehingga tidak dapat dilihat pengaruh interaksi terhadap tekanan darah pasien. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate, jika ditemukan perburukan klinis pasien maka sebaiknya terapi kedua obat dihentikan atau menggunakan alternatif obat lain.

**Tabel V. Antibiotik Yang Berpotensi Berinteraksi Pada Peresepan Pasien Pneumonia**

Interaksi Obat		Fase Interaksi Obat	Signifikansi	Jumlah Peresepan	Persentase (%)
<b>Farmakokinetika</b>					
Ceftriaxone	dengan	Ekskresi	Moderate	2	8
Furosemide					
Cefixime	dengan	Ekskresi	Moderate	1	4
Furosemide					
Cefepime	dengan	Ekskresi	Moderate	1	4
Furosemid					
Gentamycin	dengan	Ekskresi	Mayor	4	16
Furosemide					
Metronidazole	dengan	Metabolisme	Moderate	2	8
Nifedipine					
Metronidazole	dengan	Metabolisme	Moderate	1	4
Amlodipine					
Metronidazole	dengan	Metabolisme	Moderate	2	8
Paracetamol					
Gentamycin	dengan	Metabolisme	Moderate	1	4
Phenobarbital					
Gentamycin	dengan	Metabolisme	Moderate	1	4
Midazolam					
Metronidazole	dengan	Metabolisme	Moderate	1	4
Aminophylin					
Sulfamethoxazole	dengan	Ekskresi	Minor	1	4
Ranitidine					
Metronidazole	dengan	Metabolisme	Moderate	1	4
Phenytoin					
Ceftriaxone	dengan	Metabolisme	Moderate	1	4
Warfarine					
Metronidazole	dengan	Metabolisme	Moderate	1	4
Warfarine					
<b>Farmakodinamika</b>					
Gentamycin	dengan		Moderate	3	12
Salbutamol					
Levofloxacin	dengan		Moderate	1	4
Ondancetron					
Levofloxacin	dengan		Moderate	1	4
Methylprednisolone					
Total				25	100%

Keterangan : Persentase dihitung berdasarkan jumlah total peresepan pada obat yang berpotensi berinteraksi



#### 4). Metronidazole dengan Paracetamol

Metronidazole akan menghambat enzim CYP2E1 yang memetabolisme paracetamol, sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya. Hal ini menyebabkan efek paracetamol lebih besar dan lama (27). Peningkatan efek paracetamol dapat menyebabkan hepatotoksisitas yang selanjutnya dapat berkembang menjadi gagal hati dan nekrosis centrilobular hati (29). Gangguan fungsi hati akan menurunkan kemampuan hati dalam sintesis enzim dan berdampak pada kadar enzim *Serum Glutamic Piruvic Transaminase (SGPT)* dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)* (31).

Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate, jika terjadi peningkatan kadar SGOT dan SGPT serta penurunan kondisi pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat atau menggunakan alternatif obat lain. Pada penelitian ini, tidak ditemukan data kadar SGOT maupun SGPT sebelum dan setelah terapi pada pasien sehingga tidak dapat dilihat pengaruh interaksi kedua obat.

#### 5). Gentamycin dengan Phenobarbital

Phenobarbital akan menurunkan efek gentamycin oleh transporter effluks P-glikoprotein (MDR1) (27). Penurunan efek gentamycin dapat menyebabkan ketidakefektifan antibiotik dalam terapi pasien. Keefektifan antibiotik pada terapi pneumonia dapat dilihat dari keluhan sesak, batuk dan kadar leukosit (32). Pada penelitian ini, efek yang ditemukan pada semua pasien yang diresepkan kedua obat adalah masih adanya keluhan sesak dan batuk. Data kadar leukosit semua pasien tidak ditemukan pada rekam medik, sehingga tidak dapat diketahui pengaruh penurunan efek antibiotik gentamycin terhadap kondisi pasien. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate, jika terdapat penurunan kondisi pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat atau gunakan antibiotik kombinasi.

#### 6). Gentamycin dengan Midazolam

Midazolam menurunkan efek gentamycin oleh transporter effluks P-glikoprotein (MDR1) (27). Penurunan efek gentamycin dapat menyebabkan ketidakefektifan antibiotik dalam terapi pasien. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate, jika terdapat penurunan kondisi pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat atau gunakan antibiotik kombinasi keefektifan antibiotik pada terapi pneumonia dapat dilihat dari keluhan sesak, batuk dan kadar leukosit (32). Pada penelitian ini, pasien yang diresepkan kedua obat masih mengeluhkan sesak nafas, tetapi tidak terdapat data kadar leukosit sebelum dan setelah terapi.

#### 7). Metronidazole dengan Aminophylin

Metronidazole akan menghambat metabolisme aminophylin oleh enzim CYP3A4 sehingga menyebabkan efek aminophylin meningkat (27). Penggunaan aminophylin dengan metronidazole secara bersamaan kemungkinan dapat mengakibatkan kejang. Berdasarkan data dari rekam medis, pasien tidak mengalami kejang selama menjalani perawatan. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate, sehingga perlu memonitoring kadar aminofilin dan kondisi pasien. Jika terdapat penurunan kondisi pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat atau menggunakan alternatif obat lain.



#### 8). Sulfametoxazole dengan Ranitidin

Sulfametoxazole akan meningkatkan efek ranitidine melalui penurunan klirens ginjal (27). Penurunan klirens ginjal dapat diindikasikan dengan gangguan fungsi ginjal. Pada penelitian ini, efek klinis pada pasien tidak dapat diketahui karena tidak terdapat data klirens kreatinin dan kadar kreatinin. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi minor, sehingga tidak mempengaruhi hasil terapi.

#### 9). Metronidazole dengan Phenytoin

Metronidazole menghambat enzim CYP2C9 yang memetabolisme phenytoin sehingga meningkatkan efek dari phenytoin (27). Peningkatan efek phenytoin dapat mengakibatkan toksisitas phenytoin. Tanda-tanda terjadinya toksisitas dari phenytoin adalah salah satunya adalah hipotensi (33). Pada pasien yang diresepkan kedua obat, hanya 1 pasien yang dapat dilihat pengaruh interaksi yaitu hipotensi, tekanan darah sebelum dan setelah menerima terapi yaitu 148/73 mmHg dan 90/52 mmHg. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate, sehingga disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat bersamaan atau gunakan alternatif obat lain jika terjadi penurunan kondisi pasien.

#### 10). Ceftriaxone dengan Warfarin

Pemberian antibiotik salah satunya antibiotik golongan sefalosporin dapat meningkatkan resiko perdarahan pada sebagian besar pasien yang juga mendapatkan terapi warfarin (34). Antibiotik golongan sefalosporin dapat menurunkan aktivitas protrombin (27). Ceftriaxone secara signifikan meningkatkan nilai International Normalized Ratio (INR) pada pasien dengan penggunaan warfarin. Ceftriaxone dapat mengganggu flora normal usus yang menghasilkan sejumlah besar vitamin K sehingga menyebabkan pengurangan produksi vitamin K yang berfungsi sebagai koagulan (35).

Peningkatan efek warfarin akan beresiko terjadinya pendarahan yang dapat dilihat dari nilai INR pasien. Pada penelitian ini tidak ditemukan data INR pasien sehingga tidak dapat diketahui efek pendarahan dari penggunaan ceftriaxone dengan warfarin. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate disarankan untuk memantau waktu protrombin dan mengurangi dosis warfarin selama pemberian dengan sefalosporin parenteral (29).

#### 11). Metronidazole dengan Warfarin

Metronidazole akan menghambat enzim CYP3A4 yang memetabolisme warfarin di hati sehingga meningkatkan bioavailabilitas warfarin. Hal ini menyebabkan efek warfarin lebih besar dan lama. Peningkatan efek warfarin akan beresiko terjadinya pendarahan yang dapat dilihat dari nilai INR pasien (34). Efek klinis pada pasien tidak diketahui karena pada data rekam medik pasien tidak terdapat data nilai INR. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate, jika terjadi peningkatan INR atau kondisi klinis pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat ini secara bersamaan dan menggunakan alternatif obat lain (29).

#### 12). Gentamycin dengan Salbutamol

Gentamycin jika diberikan bersama dengan salbutamol berpotensi mengalami interaksi obat yaitu menurunkan kadar kalium serum (27). Potensi interaksi obat dapat dilihat dari kadar kalium darah pasien yang diresepkan kedua



obat. Pada penelitian ini, efek klinis terlihat pada 1 pasien yaitu penurunan kadar kalium menerima terapi tanpa obat penurun kalium, dari nilai 6 menjadi 4,9 mEq/L. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate, jika terdapat penurunan kadar kalium dan penurunan kondisi pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat ini atau menggunakan alternatif obat lain.

#### 13). Levofloxacin dengan Ondancetron

Potensi efek yang dapat terjadi akibat interaksi Levofloxacin dengan ondancetron yaitu keduanya dapat meningkatkan interval QTc (27). Levofloxacin dapat menyebabkan perpanjangan dosis interval QT, peningkatan risiko aritmia ventrikel dan kematian mendadak. Manifestasi klinis dari perpanjangan interval QT yaitu pusing, ritme jantung tidak teratur dan nafas pendek (36).

Efek klinis akibat interaksi kedua obat dapat dilihat berdasarkan pemantauan *Electrocardiogram* (ECG) pasien (27). Pada rekam medik pasien tidak tertera pemantauan ECG pasien. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate yaitu jika terdapat penurunan kondisi pasien, maka sebaiknya penggunaan kedua obat ini bersama dihentikan atau menggunakan alternatif obat lain.

#### 14). Levofloxacin dengan Methylprednisolone

Pemakaian bersama antara antibiotik floroquinolon dan kortikosteroid dapat meningkatkan resiko rupture tendon (27). *Arthropaty* yang diinduksi quinolon merupakan salah satu efek dari quinolon. Efek ini umumnya terjadi pada tendon achilles, tetapi laporan lainnya juga terjadi pada lengan tangan, bisep dan tendon lainnya. Efek interaksi kedua obat terhadap peningkatan resiko rupture tendon tidak dapat diamati pada kedua pasien karena pada data rekam medik pasien tidak tercantum. Potensi interaksi ini memiliki signifikansi moderate. Quinolon dihentikan jika pasien mengalami nyeri, radang atau rupture tendon (37). Berdasarkan data klinis pasien, efek *arthropaty* tidak ditemukan pada pasien yang menggunakan levofloxacin dan methylprednisolone dalam studi ini.

**Tabel VI. Rangkuman kejadian klinis interaksi obat aktual pada pasien**

Interaksi Obat	Fase Interaksi Obat- Signifikansi	Efek yang ditemukan	Jumlah Peresepan	Kejadian interaksi obat aktual (%)
Gentamycin dengan Midazolam	Metabolisme- Moderate	Penurunan efektivitas antibiotic (keluhan sesak nafas tidak membaik)	1	1 (4%)
Metronidazol dan Phenytoin	Metabolisme- Moderate	Hipotensi	1	1 (4%)
Gentamycin dan Salbutamol	Farmakodinami k- Moderate	Penurunan Kadar Kalium	3	1 (4%)

Keterangan : Persentase dihitung berdasarkan total peresepan yang berpotensi interaksi obat

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah subyek penelitian yang masih terbatas, dan kurang lengkapnya hasil pemeriksaan laboratorium maupun pemeriksaan penunjang lainnya pada pasien sehingga tidak dapat menggambarkan pengaruh interaksi obat secara klinis terhadap kondisi pasien. Saran untuk



penelitian sejenis yang dapat dilakukan adalah mengkaji relevansi klinis dari potensi interaksi obat yang ditemukan.

#### 4. KESIMPULAN

Potensi interaksi antibiotik dengan obat lain pada pasien pneumonia ditemukan pada 13 pasien dengan 17 jenis obat. Persentase interaksi obat farmakokinetika sebesar 80% dan farmakodinamika sebesar 20%. Potensi interaksi obat paling banyak pada fase metabolisme yaitu sebesar 44% dan fase ekskresi 36%. Persentase potensi interaksi kombinasi obat paling tinggi yaitu gentamycin dengan furosemide dengan signifikansi mayor sebesar 16%. Signifikansi interaksi obat yaitu mayor (10%), moderate (80%) dan minor (10%). Sebagian besar obat berpotensi berinteraksi pada fase metabolisme dengan signifikansi moderate. Tidak semua interaksi obat berefek secara klinis pada pasien.

#### 5. DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Dahlan, Z., 2007, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi IV, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Indonesia, Jakarta
- [2]. Kemenkes RI, 2016, Profil Kesehatan Indonesia 2015, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta
- [3]. Kemenkes RI, 2007, Riset Kesehatan Dasar : Laporan Nasional, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kemenkes RI, Jakarta
- [4]. Kemenkes RI, 2013, Riset Kesehatan Dasar : Laporan Nasional, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kemenkes RI, Jakarta
- [5]. Dinkes, 2015, Profil Kesehatan Kota Madiun Tahun 2014, Dinas Kesehatan Kota Madiun, Madiun
- [6]. Susanti, E., Utomo, W., dan Dewi, Y.I., 2015, Identifikasi Faktor Resiko Kejadian Infeksi Nosokomial Pneumonia Pada Pasien Yang Terpasang Ventilator Di Ruang Intensive Care, *Jurnal Online Mahasiswa*, 2(1) : 590-599.
- [7]. Tjay, T.H., dan Rahardja, K., 2013, Obat-Obat Penting, Edisi VI, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta
- [8]. Katzung, 2014. Farmakologi dasar dan Klinik edisi 12, EGC, Jakarta
- [9]. Magro, L Moretti, U., Leone, R., 2012, Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions, *Expert Opin Drug Saf*, 11: 83-94 doi: 10.1517/14740338.2012.631910
- [10]. Erviana, R. 2017, Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Terdiagnosa Pneumonia Di Rumah Sakit Paru Respira Yogyakarta, *Pharmacy : Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2):199-211, doi : 10.30595/pharmacy.v14i2.1989
- [11]. Farida, Y., Putri, V.W., Hanafi, M., Herdianti, N.S., 2020, Profil Pasien dan Penggunaan Antibiotik pada Kasus Community-Acquired Pneumonia Rawat Inap di Rumah Sakit Akademik Wilayah Sukoharjo, *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2020, 02, 151-164. doi: 10.20961/jpscr.v5i2.39763
- [12]. Farida, Y. dan Sholekhah, A., 2016, Identification Of Potential antibiotics – Drugs interaction On Pneumonia Prescription, *Journal of Pharmaceutical*



- Science and Clinical Research*, 2016, 01(02): 90 – 101. doi: 10.20961/jpscr.v1i2.1940
- [13]. Jazbar,J., Locatelli I., Horvat, N., Kos,M., 2018, Clinically relevant potential drug–drug interactions among outpatients: A nationwide database study, *Research in Social and Administrative Pharmacy*,14(6): 572-580 doi: 10.1016/j.sapharm.2017.07.004
- [14]. Bakker T, Abu-Hanna A, Dongelmans DA, Vermeijden WJ, Bosman RJ, de Lange DW, et al. 2021, Clinically relevant potential drug-drug interactions in intensive care patients: A large retrospective observational multicenter study. *J Crit Care*, 62:124–30. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.11.020
- [15]. Eida, M.N, El-Maraghy M., Azab N., Khaled (2015) ‘Pattern of hospital-acquired pneumonia in Intensive Care Unit of Suez Canal University Hospital’, *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64(3): 625–631. doi: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.028
- [16]. Rozenbaum, M. H. Mangen, Marie Josee J. Huijts, Susanne M. van der Werf, Tjip S. Postma, Maarten J, 2015, Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis’, *Vaccine*, 33(28): 3193–3199. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.001
- [17]. Monita, O., Yani, F. F., dan Lestari, Y., 2015, Profil Pasien Pneumonia Komunitas di Bagian Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang Sumatera Barat, *Jurnal Kesehatan*, 4(1) : 218-226. doi: 10.25077/jka.v4i1.225
- [18]. Puspitasari, D.E., dan Syahrul F., 2015, Faktor Risiko Pneumonia Pada Balita Berdasarkan Status Imunisasi Campak dan Status ASI Eksklusif. *Jurnal Berkala Epidemiologi*,3(1):69-81
- [19]. Arnata, A., Cahaya, N., dan Intannia, D., 2014, Prevalensi Kejadian Berpotensi Interaksi Obat Pada Pasien Intensive Care Unit (ICU) Di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2012, *Jurnal Pharmascience*, 1(1) : 28-34.
- [20]. Astuti, S.D., dan Endang, E., 2018, Kajian Penggunaan Antihipertensi dan Potensi Interaksi Obat Pada Pengobatan Pasien Hipertensi Dengan Komplikasi, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15 (2): 148-162. doi:10.31001/jfi.v15i2.483
- [21]. Syamsudin, 2011, *Interaksi Obat Konsep Dasar Dan Klinis*, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- [22]. Pinzone M.R, Cacopardo B., Abbo L., Nunnari G., 2014. Duration of Antimicrobial Therapy in Community Acquired Pneumonia: Less Is More. *The Scientific World Journal*, 2014, 759138. doi: 10.1155/2014/759138
- [23]. Rostanti, A., Bawotong, J., dan Onibala, F., 2016, Faktor Faktor yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Menjalani Terapi Hemodialisa Pada Penyakit Ginjal Kronik di Ruang Dahlia dan Melati RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado, *Journal Keperawatan*, 4(2):1-6 doi:10.35790/jkp.v4i2.12873
- [24]. Huldani, 2014, Edem Paru Akut, *Karya Ilmiah*, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin



- [25]. Prasetya, F., 2006, Evaluasi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Kontraindikasi, Efek Samping dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap dengan Infeksi Saluran Pernapasan Bawah di Rumah Sakit Pati Rapih Yogyakarta Periode Januari-Juni 2005, *Thesis*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- [26]. Baxter, K., 2008, *Stockley's Drug Interaction Eight Edition*, Pharmaceutical Press, United States Of America, London.
- [27]. Medscape, 2017, Drug Interaction Checker, Tersedia di <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Diakses pada tanggal 6 Juni 2019
- [28]. Bates, D.E., Beaumont, S.J., and Baylis, B.W., 2002, Ototoxicity Induced by Gentamicin and Furosemide. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(3):446-451. doi:10.1345/aph.1A216
- [29]. Tatro, S.D., 2008, *Drug Interaction Facts*, Wolters Kluwer Health, United States of America
- [30]. Azim, S.A.A., Abdelrahem, M.T., Saud, M.M., and Khattab, A., 2017, Protective Effect Moringa Peregrina Leaves Extract on Acetaminophen-Induced Liver Toxicity in Albino Rats, *Africa Journal Tradit Complement Altern Medical*, 14(2) : 206-216. doi: 10.21010/ajtcam.v14i2.22
- [31]. Indiyani, N.S., Susilowati, dan Lestari, S.R., 2015, Pengaruh Pemberian Deksametason Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar, *Karya Ilmiah*, Universitas Negeri Malang, Malang.
- [32]. Harjanti, A.T., 2016, Efektivitas Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Moewardi Surakarta Tahun 2014-2015, *Tugas Akhir*, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- [33]. Simarmata, M., 2010, Pharmacist Intervention on Drug Related Problems of Stroke and Cardiovascular Disorders Patients at Intensive Care Unit Dr. Mintohardjo Navy Hospital Jakarta, *Thesis*, Universitas Indonesia, Depok.
- [34]. Yulianti, N.R.A., 2016, Identifikasi Drug Related Problems Pada Pasien Congestive Heart Failure Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Panembahan Senopati Bantul Periode Januari Sampai Mei 2015, *Karya Tulis Ilmiah*, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- [35]. Saum, L.M., and Balmat, R.P., 2016, Ceftriaxone Potentiates Warfarin Activity Greater Than Other Antibiotics in the Treatment of Urinary Tract Infections, *Journal of Pharmacy Practice*, 12(2) : 121-124. doi:10.1177/0897190014544798
- [36]. Manik, U.C., 2012, Studi Retrospektif Interaksi Obat pada Pasien Pediatrik Rawat Inap di RSUP H. Adam Malik Medan Periode Januari-Juni 2012, *Skripsi*, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- [37]. Bolhuis, M.S., Prashant N. Panday, Arianna D. P, Jos G. W. Kosterink and Alffenaar J.W., 2011, Pharmacokinetic Drug Interactions of Antimicrobial Drugs: A Systematic Review on Oxazolidinones, Rifamycines, Macrolides, Fluoroquinolones, and Beta-Lactam. *Pharmaceutics*, 3, 865-913. doi:10.3390/pharmaceutics3040865

