

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hati adalah suatu keadaan disorganisasi dari struktur hati akibat nodul regeneratif yang dikelilingi jaringan yang mengalami fibrosis. Secara lengkap sirosis hati adalah suatu penyakit di mana sirkulasi mikro, anatomi pembuluh darah besar dan seluruh sistem arsitektur hati mengalami perubahan menjadi tidak teratur serta terjadi penambahan jaringan ikat (fibrosis) di sekitar parenkim hati yang mengalami regenerasi. Penderita sirosis hati lebih banyak dijumpai pada kaum laki-laki jika dibandingkan dengan kaum wanita sekitar 1,6:1 dengan umur terbanyak antara golongan umur 30 – 59 tahun (Sutadi, 2003).

Sirosis hati dijumpai di seluruh negara termasuk Indonesia. Sirosis hati dengan komplikasinya merupakan masalah kesehatan yang masih sulit diatasi di Indonesia dan mengancam jiwa manusia. Hal itu ditandai dengan semakin meningkatnya angka kesakitan dan kematian akibat sirosis hati di Indonesia. Menurut data WHO, pada tahun 2004 di Indonesia *Age Standarized Death Rates* (ASDR) sirosis hati mencapai 13,9 per 100.000 penduduk. Di Indonesia pada tahun 2004 terdapat 9.441 penderita sirosis hati dengan proporsi 0,4% dan *Proportionate Mortality Rate* (PMR) 1,2%. Diperkirakan prevalensi sirosis hati di Indonesia adalah 3,5% seluruh proporsi pasien penyakit dalam atau rata-rata proporsi 47,4% dari seluruh penyakit hati yang dirawat. Penderita sirosis hati lebih banyak dijumpai pada kaum laki-laki dibandingkan dengan kaum wanita (Runyon, 2009).

Berdasarkan data WHO (2004) sirosis hati merupakan penyebab kematian ke delapan belas di dunia, dengan prevalens 1,3%. Cause Spesifik Death Rate (CSDR) sirosis hati di Inggris tahun 2002 sebesar 26,9

per 100.000 penduduk. Di Amerika Serikat pada tahun 2001 CSDR sirosis hati sebesar 22,0 per 100.000 penduduk., dan dari data WHO (2007), penyakit hati kronik dan sirosis hati merupakan penyebab kematian peringkat kedua belas pada tahun 2007 di Amerika Serikat dengan jumlah 29.165 (1,2%). Pada tahun 2007 prevalensi sirosis hati di Australia sebesar 2 % dan di Jepang sebesar 2,7 %. Prevalensi sirosis hati di Indonesia pada tahun 2007 sebesar 1,7%. Di negara maju, sirosis hati merupakan penyebab kematian terbesar pada pasien yang berusia 45 – 46 tahun (setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker). Diseluruh dunia sirosis menempati urutan ke tujuh penyebab kematian, sekitar 25.000 orang meninggal setiap tahun akibat penyakit ini (Sherlock,1997).

Stadium awal sirosis sering tanpa gejala sehingga kadang ditemukan pada waktu pasien melakukan pemeriksaan kesehatan rutin atau karena penyakit lain. Gejala awal sirosis (Kompensata) meliputi perasaan mudah lelah dan lemas, selera makan berkurang, perasaan perut kembung, mual, berat badan menurun, pada laki-laki dapat timbul impotensi, testis mengecil, buah dada membesar, hilangnya dorongan seksualitas. Bila sudah lanjut (sirosis dekompensata), gejala-gejala lebih menonjol terutama bila timbul komplikasi kegagalan hati dan hipertensi porta, meliputi hilangnya rambut badan, gangguan tidur, dan demam yang tidak begitu tinggi. Mungkin disertai adanya gangguan siklus haid, ikterus dengan air kemih berwarna seperti teh pekat, muntah darah dan/atau melena, serta perubahan mental, meliputi mudah lupa, sukar konsentrasi, bingung, agitasi, sampai koma (Nurdjanah, 2009).

Komplikasi yang dialami pasien sirosis hati antara lain ; perdarahan saluran cerna bagian atas, koma peptikum, hepatorenal sindrom, dan asites, *Spontaneous bacterial peritonitis* serta hepatosellular carcinoma. Secara umum yang sering terjadi pada pasien rawat inap adalah *Spontaneous*

Bacterial Peritonitis (SBP). Peritonitis adalah peradangan yang biasanya disebabkan oleh infeksi pada selaput rongga perut (peritoneum) lapisan membrane serosa rongga abdomen dan dinding perut bagian dalam (Nurdjanah, 2009).

SBP tidak hanya disebabkan oleh sirosis hepatis, melainkan juga disebabkan oleh gastroenteritis, ulkus, dan varises esophagus. Pada penelitian ini lebih diutamakan SBP yang disebabkan oleh sirosis hepatis, SBP terjadi bukan karena infeksi intra abdomen, namun biasanya terjadi pada pasien dengan asites akibat penyakit hati kronik. Akibat asites akan terjadi kontaminasi hingga ke rongga peritoneal sehingga terjadi translokasi bakteri menuju dinding perut atau pembuluh limfe mensesenterium, kadang – kadang terjadi juga penyebaran hematogen bila telah terjadi bakterimia. Pathogen yang paling sering menyebabkan infeksi ialah bakteri gram negative (40%), *escherichia coli* (7%), *klebsiella pnemunae*, sepsis *psedomonas*, *proteus* dan gram negatif lainnya (20%). Sementara gram positif, yakni *streptococcus* (3%), mikroorganisme anaerob (kurang dari 5%) dan infeksi campuran beberapa mikroorganisme (10%) (Sherlock, 1997).

Antibiotik diberikan sebagai terapi profilaksis dan pengobatan pada pasien dengan risiko infeksi bakteri yaitu pada asites, SBP, hematemesis-melena dan ensefalopati hepatic. Dari antibiotika yang digunakan harus memiliki sifat selektif yang tinggi. Golongan antibiotika yang bekerja terhadap lebih banyak, baik jenis bakteri Gram positif maupun Gram negatif, antara lain : sulfonamida, ampicilin, sefalosforin, kloramfenikol, tetrasiklin, dan rifampisin (Tan dan Rahardja, 2003). Antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien sirosis hepatic adalah golongan sefalosporin yaitu sefotaksim sebesar 62,74% dan ceftriaxone sebesar 29,42%. Mekanisme kerja antibiotik golongan sefalosporin ini dengan

menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga menghambat perkembangbiakan dan menimbulkan lisis (Lisniawati, 2012).

Penggunaan antibiotik ceftriaxone untuk pengobatan SBP dalam uji klinis dengan dosis yang digunakan telah baik 2 x 1 g atau 1 x 2 g diberikan secara intravena selama 3 sampai 10 hari. Ceftriaxone sering diberikan pada 1 g sehari. Adapun keunggulan ceftriaxone di bandingkan dengan golongan antibiotik lainnya adalah : ceftriaxone tergolong dalam antibiotik beta laktam merupakan antibiotik yang bermanfaat dan sering diresepkan oleh dokter, bersifat lipofilik, memiliki pasangan elektron bebas, sehingga dapat dengan mudah menembus membrane barrier, memiliki struktur umum dan mekanisme kerja yang sama yaitu menghambat sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri, baik bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif, jarang menimbulkan resistensi, selain itu juga karena harganya relatif murah sehingga banyak digunakan untuk pengobatan SBP. Ceftriaxone merupakan golongan sefalosporin yang mempunyai spektrum luas dengan waktu paruh eliminasi panjang antara 5,8 dan 8,7 jam antara 33 dan 67 persen dosis diekskresikan dalam urin, dan sisanya disekresi dalam empedu dan akhirnya ditemukan dalam kotoran senyawa yang mikrobiologis tidak aktif. Dilihat dari struktur kimianya, ceftriaxone memiliki rantai samping yang lebih aktif dan stabil dalam menghambat serta membunuh mikroorganisme gram positif dan gram negatif. Ceftriaxone juga sangat stabil terhadap enzim beta laktamase yang dihasilkan oleh bakteri.

Berdasarkan Internasional sosial peritonitis dialysis (ISPD) sebagai lini pertama empirik antibiotik untuk peritonitis, pedoman ISPD merekomendasikan dosis intraperitoneal sekali sehari dari 1 gram sampai 1,5 gram untuk sebagian besar sefalosporin. Untuk pengobatan SBP digunakan dosis 1 g sehari versus 2 g sehari tidak pernah dievaluasi

selama ini. Penggunaan ceftriaxone tidak boleh melebihi dosis 2 gram per hari karena dapat mengganggu fungsi ginjal dan hati. Penggunaan ceftriaxone melebihi dosis 2 gram akan menyebabkan ADR adalah masalah serius dalam perawatan kesehatan modern. Sebuah meta-analisis studi prospektif dari rumah sakit AS mengungkapkan insiden keseluruhan 6,7% untuk ADR serius (yang membutuhkan rawat inap atau mengakibatkan cacat tetap atau kematian), 0,32% untuk ADR fatal, dan 15,1% untuk semua beratnya ADR. Penelitian ini lebih lanjut diilustrasikan dampak klinis dengan menunjukkan bahwa, pada tahun 1994, 106.000 kematian diperkirakan disebabkan oleh ADR di Amerika Serikat, menempatkan ADR yang fatal sebagai penyebab utama kematian kelima.

Pada pasien SBP ceftriaxone lebih disukai karena menyediakan lebih tinggi konsentrasi di ruang peritoneal. Penyerapan sistemik melalui membran peritoneum diperkirakan 40% di pasien tanpa peritonitis. Penyerapan mungkin lebih tinggi pada pasien SBP berkelanjutan meningkatkan permeabilitas membran peritoneum. Adapun kelemahan yang timbul pada pemakaian ceftriaxone adalah : ceftriaxone dengan pemakaian dosis 2 x 1 atau 1 x 2 dengan PH asam yang cukup tinggi, apabila dipakai secara injeksi, pasien merasa sakit sehingga disuntikan secara perlahan-lahan. Tidak diketahui apa efek yang paling dominan dari kedua dosis ceftriaxone yang digunakan ini untuk pengobatan SBP, baik Asosiasi Amerika untuk Studi Penyakit Hati (AASLD) maupun Asosiasi Eropa untuk Studi Hati (EASL) pedoman pengelolaan SBP mengomentari , dosis ceftriaxone mana yang paling efektif untuk pengobatan SBP. Catatan medis untuk semua pasien berturut-turut diobati dengan ceftriaxone untuk SBP di Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Amerika Serikat, antara Januari 2003 dan Desember 2011, dengan

menggunakan kohort retrospektif didapatkan hasil dengan dosis 1 gram, kelangsungan hidup rata-rata pasien lebih lama dibanding menerima 2 gram (228 hari vs. 102 hari ($p = 0,26$) dan satu tahun kelangsungan hidup secara signifikan lebih tinggi ($p = 0,0034$). Setelah disesuaikan untuk dasar Model Tahap Akhir Hati Penyakit (MELD) skor, namun perbedaan ini tidak lagi signifikan (Runyon, 2009).

Di sinilah peran seorang farmasis sangatlah besar untuk membantu para klinisi dalam menentukan terapi antibiotik ceftriaxone, dengan target terapi yang ingin dicapai adalah penurunan jumlah bakteri yang menyebabkan infeksi peritonitis. Dengan alasan tersebut, maka begitu penting untuk mengetahui pola penggunaan antibiotik ceftriaxone pada pasien SBP, yang dilakukan di RSUD SIDOARJO, demi meningkatkan pelayanan rumah sakit dan berguna untuk klinisi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pola penggunaan Antibiotik Ceftriaxone pada Pasien Sirosis Dengan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pola penggunaan Antibiotik Ceftriaxone pada Pasien Sirosis Dengan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

- a. Mempelajari hubungan terapi antibiotik ceftriaxone terkait jenis, dosis, rute, frekuensi, interval, dan lama penggunaan yang dikaitkan dengan data klinik dan data labotarorium pada Pasien Sirosis Dengan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo.
- b. Mengidentifikasi kemungkinan terjadinya *Drug Related Problem* terkait dengan pemberian Antibiotik Ceftriaxone pada Pasien Sirosis Dengan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo.

1.4 Manfaat

Penelitian yang dilakukan ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pola penggunaan obat Antibiotik Ceftriaxone pada Pasien Sirosis Dengan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan penggunaan obat pada pasien, serta sebagai bahan masukan atau referensi bagi peneliti selanjutnya. Bagi farmasis yang bergerak dalam bidang pelayanan, diharapkan dapat meningkatkan kualitas asuhan, pelayanan kefarmasian kepada pasien.