

POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA GOLONGAN FLUOROKUINOLON DARI PASIEN DEWASA DENGAN DEMAM TIFOID

Pertiwi, G.A.E.¹, Niruri, R.¹, Tanasale, J.D.², Erlangga, I.B.E.³

¹Jurusan Farmasi-Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam-Universitas Udayana

²Dokter Spesialis Penyakit Dalam di Rumah Sakit Umum Puri Raharja Denpasar

³Dokter Umum di Rumah Sakit Umum Puri Raharja Denpasar

Korespondensi: Pertiwi, G.A.E.

Jurusan Farmasi-Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam-Universitas Udayana

Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364. Telp/Fax: 0361-703837

Email: eqha_pertiwi@yahoo.com

ABSTRAK

Demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan yang bersifat endemik dengan angka kejadian yang tinggi di Indonesia. Fluorokuinolon merupakan golongan antibiotika yang dikenal efektif dalam pengobatan demam tifoid pada pasien dewasa. Selain pemberian antibiotika, diberikan juga obat-obat simptomatik pada pengobatan demam tifoid. Pemberian antibiotika secara bersamaan dengan obat lain dapat menimbulkan efek yang tidak diharapkan mulai dari penurunan absorpsi atau penundaan absorpsiantibiotika. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi interaksi penggunaan antibiotika golongan fluorokuinolon dengan obat-obat lain yang diberikan bersamaan padapasien dewasa dengan demam tifoid. Metode: Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional dengan jenis penelitian *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum (RSU) Puri Raharja Denpasar dengan menggunakan data pasien yang diambil selama periode 1 Januari 2013 - 31 Maret 2014. Hasil: Selama rawat inap, pemberian obat yang menimbulkan potensi interaksi, diantaranya levofloksasin dengan antasida (8,6%); levofloksasin dengan sukralfat (5,2%); dan siprofloksasin dengan antasida (3,4%). Untuk obat pulang, pemberian obat yang berpotensi menimbulkan interaksi, diantaranya levofloksasin dengan antasida (6,9%), levofloksasin dengan sukralfat(1,7%), dan sparfloksasin dengan antasida (1,7%). Resikoinidapatdiminimalkandenganpemberian antibiotikafluorokuinolon2 jam sebelum atau 6 jam setelah pemberian antasida dan sukralfat. Kesimpulan: Potensi interaksi penggunaan fluorokuinolon dapat terjadi akibat pemberian levofloksasin, siprofloksasin, dan sparfloksasin dengan antasida, serta levofloksasin dengan sukralfat.

Kata kunci: Demam tifoid, fluorokuinolon, interaksi, pasien dewasa

1. PENDAHULUAN

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serotype *typhi* (*S. typhi*) (Agarwal *et al.*, 2004). Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di seluruh dunia (Su *et al.*, 2004). Demam tifoid diperkirakan telah menyebabkan 21,6 juta kesakitan dan 216,5 ribu kematian di seluruh dunia pada tahun 2000 (Bhanet *et al.*, 2005).

Penyakit demam tifoid kebanyakan terjadi di negara berkembang yang memiliki kondisi sanitasi yang buruk (Parry

et al., 2002). Di Asia Tenggara, insidensi demam tifoid terbilang tinggi dengan lebih dari 100 kasus per 100 ribu populasi per tahunnya (Bhanet *et al.*, 2005).

Di Indonesia, demam tifoid bersifat endemik dengan angka kejadian yang masih sangat tinggi (Menkes RI, 2006). Demam tifoid menduduki urutan ketiga dari sepuluh penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit di seluruh Indonesia pada tahun 2009 (Kemenkes RI, 2010).

Saat ini, antibiotika golongan fluorokuinolon; yaitu siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, perfloksasin, dan

fleroksasin; dianggap sebagai terapi optimal untuk pengobatan demam tifoid pada pasien dewasa. Antibiotika golongan ini lebih cepat dan efektif dalam pengobatan demam tifoid dibandingkan obat-obat yang dulunya menjadi lini pertama pengobatan demam tifoid seperti kloramfenikol, ampicilin, amoksisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol (WHO, 2003).

Fluorokuinolon sangat aktif melawan *Salmonella* secara *in vitro*, memiliki penetrasi ke jaringan yang sangat baik, dapat membunuh *Salmonella typhi* intraseluler di dalam makrofag, serta mencapai konsentrasi yang tinggi dalam kandungempedu dibandingkan antibiotika lain dalam pengobatan demam tifoid (Kalra, 2003; Nelwan, 2012). Antibiotika golongan fluorokuinolon memiliki angka kesembuhan klinis sebesar 98% dan memberikan respon terapeutik yang cepat (waktu penurunan demam dan hilangnya gejala-gejala demam tifoid 3-5 hari), serta angka kekambuhan dan *fecal carrier* kurang dari 2% dalam pengobatan demam tifoid (Bhan *et al.*, 2005; WHO, 2003).

Dalam pengobatan demam tifoid, selain pemberian antibiotika, diberikan juga obat-obat penunjang yang sifatnya simptomatik (Menkes RI, 2006). Pemberian antibiotika secara bersamaan dengan obat lain dapat menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi sehingga meningkatkan efek toksik obat lainnya (Menkes RI, 2011).

Fluorokuinolon memiliki interaksi dengan beberapa obat seperti antasida, sukralfat, zat besi oral, kortikosteroid sistemik, *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs), teofilin, dan antikoagulan warfarin (Lacy, *et al.*, 2005; Menkes RI, 2011; Sweetman, 2009). Penggunaannya secara bersamaan dengan obat-obat tersebut dapat menyebabkan penurunan absorpsi fluorokuinolon (Lacy *et al.*, 2005). Oleh sebab itu, dilakukan penelitian ini untuk mengetahui potensi interaksi penggunaan antibiotika golongan fluorokuinolon terhadap obat-obat lain yang diberikan

bersamaan pada pengobatan pasien dewasa dengan demam tifoid.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data yang diambil dari rekam medis pasien dewasa dengan demam tifoid, yaitu data umur dan jenis kelamin, serta data penggunaan obat baik selama rawat inap maupun obat yang diresepkan pada saat pasien keluar rumah sakit (obat pulang).

2.2 Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional dengan jenis penelitian *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum (RSU) Puri Raharja Denpasar, menggunakan data pasien yang diambil selama periode 1 Januari 2013-31 Maret 2014. Subyek dalam penelitian ini adalah seluruh pasien dewasa dengan demam tifoid selama periode 1 Januari 2013-31 Maret 2014. Dalam penelitian ini, digunakan beberapa kriteria sebagai subyek penelitian yaitu: pasien berusia di atas 18 tahun dan didiagnosa demam tifoid oleh dokter, serta pasien yang mendapatkan terapi dengan antibiotika golongan fluorokuinolon baik selama rawat inap atau sebagai obat pulang.

3. HASIL

Dalam penelitian ini didapat 104 pasien dewasa dengan demam tifoid selama periode 1 Januari 2013-31 Maret 2014. Dari 104 pasien, terdapat 58 pasien yang memenuhi kriteria sebagai subyek penelitian. Karakteristik 58 pasien yang menjadi subyek penelitian, dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Setelah dilakukan evaluasi terhadap obat selama rawat inap maupun obat pulang pada 58 pasien, didapat beberapa pemberian obat pada pasien dewasa dengan demam tifoid yang berpotensi mengalami interaksi dengan antibiotika fluorokuinolon. Pemberian obat yang menimbulkan potensi interaksi selama rawat inap dan sebagai obat pulang dapat dilihat pada Tabel 3.2 dan Tabel 3.3.

Tabel 3.1 Karakteristik Subyek Penelitian (Total Pasien = 58)

Karakteristik	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Umur		
19-30 tahun	21	(36,2%)
31-40 tahun	12	(20,7%)
41-50 tahun	15	(25,9%)
51-60 tahun	5	(8,6%)
61-70 tahun	5	(8,6%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	25	(43,1%)
Perempuan	33	(56,9%)

Tabel 3.2 Potensi Interaksi Pemberian Antibiotika Golongan Fluorokuinolon Selama Rawat Inap (Total pasien = 58)

Interaksi Obat	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Levofloksasin per oral dan Antasida	5	(8,6)
Levofloksasin per oral dan Sukralfat	3	(5,2)
Siprofloksasin per oral dan Antasida	2	(3,4)

Keterangan : Persentase (%) = n / total pasien

Tabel 3.3 Potensi Interaksi Pemberian Antibiotika Golongan Fluorokuinolon Sebagai Obat Pulang (Total pasien = 58)

Interaksi Obat	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Levofloksasin per oral dan Antasida	4	(6,9)
Levofloksasin per oral dan Sukralfat	1	(1,7)
Sparfloksasin per oral dan Antasida	1	(1,7)

Keterangan : Persentase (%) = n / total pasien

4. PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, didapat potensi interaksi obat yang terjadi akibat pemberian levofloksasin, siprofloksasin, dan sparfloksasin dengan antasida, serta levofloksasin dengan sukralfat. Selama rawat inap potensi interaksi yang terjadi diantaranya levofloksasin dengan antasida (8,6%); levofloksasin dengan sukralfat (5,2%); dan siprofloksasin dengan antasida (3,4%). Untuk obat pulang, terdapat peresepan obat yang berpotensi menimbulkan interaksi, diantaranya

levofloksasin dengan antasida (6,9%), levofloksasin dengan sukralfat (1,7%), dan sparfloksasin dengan antasida (1,7%).

Pada demam tifoid, pemberian antasida yang merupakan obat yang menekan asam lambung, digunakan untuk mengatasi gangguan saluran pencernaan, salah satunya nyeri epigastrik, yang dapat disebabkan peningkatan asam lambung (Menkes RI, 2006; Sweetman, 2009).

Antasida merupakan basa lemah yang bereaksi dengan asam hidroklorida lambung

untuk membentuk garam dan air (Katzung, 2002). Antasida digunakan untuk mengatasi penyakit saluran pencernaan yang diasosiasikan dengan peningkatan sekresi asam lambung (Sweetman, 2009). Antasida dapat mempengaruhi absorpsi beberapa obat lain dengan berikatan dengan obat tersebut, sehingga menyebabkan penurunan absorpsi obat yang diberikan bersamaan dengan antasida (Katzung, 2002).

Antasida yang mengandung kation divalen atau trivalen seperti Ca^{2+} , Mg^{2+} , atau Al^{3+} , dapat mengurangi absorpsi antibiotika fluorokuinolon yang diberikan secara oral karena dapat membentuk khelat dengan antibiotika fluorokuinolon. Kation multivalen pada antasida akan membentuk kompleks dengan gugus 3-ketone dan 4-carboxylic acid pada molekul siprofloksasin atau gugus fungsi 3-carbonyl dan 4-oxo pada molekul siprofloksasin. Kompleks yang terbentuk adalah kompleks yang tidak larut dan tidak dapat diabsorpsi (Hussain *et al.*, 2006; Sultana *et al.*, 2005).

Penurunan absorpsi fluorokuinolon akan mempengaruhi konsentrasi maksimum (C_{\max}) dan persentase bioavailabilitas, sehingga dapat menurunkan efektivitas terapi antibiotika (Lacy, *et al.*, 2005; Sultana *et al.*, 2004). Antasida dilaporkan dapat mengurangi bioavailabilitas siprofloksasin sebesar 13% dan levofloksasin sebesar 55% (Lacy *et al.*, 2005). Pemberian antasida bersamaan dengan siprofloksasin, menurunkan bioavailabilitas siprofloksasin sebesar 50% (Sultana *et al.*, 2004). Pemberian antasida 5-10 menit, 2 jam, dan 4 jam setelah pemberian siprofloksasin menurunkan C_{\max} siprofloksasin masing-masing 80%, 74%, dan 13%; serta mempengaruhi Area Under Curve (AUC) siprofloksasin masing-masing sebesar 85%, 77%, dan 30% (Bolhuis *et al.*, 2011).

Interaksi ini dapat diminimalkan dengan pemberian fluorokuinolon oral setidaknya 2 jam sebelum pemberian antasida, atau 6 jam setelah pemberian antasida. Selain itu, dapat dipertimbangkan pemberian *non-interacting acid reducers*, seperti *H₂-receptor blockers* atau *Proton Pump Inhibitor* karena tidak memiliki interaksi dengan fluorokuinolon (Hussain, 2006; Lacy *et al.*, 2005).

Sukralfat merupakan *cytoprotective agent*, yang pada susasana saluran pencernaan yang asam, akan membentuk kompleks dengan protein yang akan melapisi mukosa lambung (Sweetman, 2009). Pemberian sukralfat bersamaan dengan antibiotika fluorokuinolon, dapat menyebabkan penurunan absorpsi antibiotika fluorokuinolon. Mekanisme interaksi ini terkait dengan pembentukan kompleks yang tidak larut antara fluorokuinolon dan komponen aluminium dari sukralfat, sehingga menurunkan kemampuan absorpsi fluorokuinolon (Lacy *et al.*, 2005).

AUC siprofloksasin yang diberikan secara oral menurun lebih dari 90% ketika diberikan bersamaan dengan sukralfat. Pemberian siprofloksasin 2 jam dan 6 jam sebelum sukralfat, mengurangi efek siprofloksasin masing-masing sebesar 82% dan hanya 4% (Lacy *et al.*, 2005).

Pada penelitian yang dilakukan Lee *et al.* (1997), dimana sukralfat diberikan 2 jam setelah pemberian levofloksasin, menunjukkan sukralfat tidak berpengaruh secara signifikan terhadap bioavailabilitas levofloksasin. Maka untuk mencegah terjadinya interaksi obat, sukralfat harus diberikan setidaknya 2 jam setelah pemberian levofloksasin (dilakukan Lee *et al.*, 1997). Interaksi fluorokuinolon dengan sukralfat juga dapat diminimalkan dengan pemberian fluorokuinolon 6 jam setelah pemberian sukralfat (Lacy *et al.*, 2005).

5. KESIMPULAN

Potensi interaksi yang terjadi pada pemberian fluorokuinolon bersama obat lain di RSUD Puri Raharja Denpasar diantaranya levofloksasin dengan antasida, siprofloksasin dengan antasida, siprofloksasin dengan antasida, dan levofloksasin dengan sukralfat. Interaksi ini dapat diminimalkan dengan pemberian antibiotika fluorokuinolon 2 jam sebelum atau 6 jam setelah pemberian antasida dan sukralfat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing beserta staf dan pegawai di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA

Universitas Udayana, dokter beserta staf rekam medis RSUD Puri Raharja Denpasar, keluarga, serta teman-teman yang telah memberikan saran dan dukungan kepada peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, P.K., Gogia, A., and Gupta, R.K. (2004). Typhoid Fever. *JACM*, 5 (1), 60-4.
- Bhan, M.K., Bahl, R., and Bhatnagar, S. (2005). Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet*, 366, 749-762.
- Bolhuis, M.S., Panday, P.N., Pranger, A.D., Kosterink, J.G., and Alffenaar, W.C. (2011). Pharmacokinetic Drug Interactions of Antimicrobial Drugs: A Systematic Review on Oxazolidinones, Rifamycines, Macrolides, Fluoroquinolones, and Beta-Lactams. *Pharmaceutics*, 3, 865-913.
- Hussain, F., Arayne, M.S., and Sultana. (2006). Interactions between sparfloxacin and antacids –dissolution and adsorption studies. *N. Pak. J. Pharm. Sci.*, 19 (1), 16-21.
- Kemenkes RI. 2010. Profil Kesehatan Indonesia 2009. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kalra, S.P., Naithani, N., Mehta, S.R., and Swamy, A.J. (2003). Current Trends in the Management of Typhoid Fever. *MJAFI*, 59, 130-135.
- Katzung, B.G. (Ed.). (2006). Basic and Clinical Pharmacology. San Fransisco: McGraw-Hill.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., and Lance, L.L. (Eds.). (2005). Drug Information Handbook 17th Edition. Ohio : Lexi-Comp Inc.
- Lee, L.J., Hafkin, B., Lee, I.D., Hoh, J., and Dix, R. (1997). Effects of food and sucralfate on a single oral dose of 500 milligrams of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother*, 41(10), 2196-2200.
- Menkes RI. 2006. Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 364/Menkes/SK/V/2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. Jakarta : Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Nelwan, R.(2012). Tata Laksana Terkini Demam Tifoid. *CDK-192*, 39 (4), 247-250.
- Parry, C.M., Hien, T.T., Dougan, G., White, N.J., and Farrar, J.J. (2002). Typhoid Fever. *NEJM*, 347 (22), 1770-1782.
- Su, C.P, Chen, Y.C., and Chang, S.C. Yee-Chun Chen. (2004). Changing Characteristics Of Typhoid Fever In Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.*, 37, 109-114.
- Sultana, N., Arayne, M.S., and Hussain, F. (2005). In Vitro Monitoring of Ciprofloxacin Antacids Interactions by UV & HPLC. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 18 (4), 23-31.
- Sweetman, S.C. (Ed.). (2009). Martindale The Complete Drug Reference 36th edition. Grayslake: Pharmaceutical Press.
- WHO. 2003. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. Geneva : World Health Organization.