

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Penelitian Terdahulu

Pada sub-bab ini akan dipaparkan ringkasan hasil dan perbedaan penelitian sebelumnya dan akan dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti. Berikut penelitian terdahulu yang dimaksud adalah :

Penelitian sebelumnya	Persamaan & perbedaan	Hasil
Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Dengan Metode Gyssens Di RSUD Universitas Muhammadiyah Malang (UMM), Anood Muhammed Mohammed Alamin.	Persamaan : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluasi menggunakan metode gyssens</li> <li>- Pasien PPOK</li> </ul> Perbedaan : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pengambilan data secara retrospektif</li> <li>- Penelitian dilakukan di RSUD Universitas Muhammadiyah Malang (UMM)</li> <li>- Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2018 – Desember 2019</li> </ul>	Hasil yang didapat yaitu penggunaan antibiotik tidak rasional sebesar 57% dan yang rasional sebesar 43% (Alamin, 2021).

<p>Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien PPOK di RSUD Bangil Tahun 2018, Nur Atik Ul Ghoutsiyah.</p>	<p>Persamaan :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sama-sama mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotik pada pasien PPOK</li> </ul> <p>Perbedaan :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menggunakan metode kuantitatif</li> <li>- Pengambilan data secara retrospektif</li> <li>- Penelitian dilakukan di instalasi rekam medis RSUD Bangil</li> <li>- Penelitian dilakukan pada tanggal 28 April – 28 Mei 2019</li> </ul>	<p>Hasil yang diperoleh yaitu 43,13 DDD/100 hari rawat inap (Ghoutsiyah, 2019).</p>
<p>Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2016-2017, Syafa Intani.</p>	<p>Persamaan :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sama-sama mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotik pada pasien PPOK</li> </ul> <p>Perbedaan :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Penelitian dilakukan di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta</li> <li>- Pengambilan data secara retrospektif</li> <li>- Penelitian dilakukan pada data rekam medis tahun 2016-2017</li> <li>- Evaluasi berdasarkan tepat pasien, tepat indikasi, tepat obat, &amp; tepat dosis</li> </ul>	<p>Hasil yang diperoleh berdasarkan tepat indikasi sebesar 83,3%, tepat pasien 80,0%, tepat obat 66,7% dan tepat dosis 33,3% (Intani, S. 2018)</p>

## B. Landasan Teori

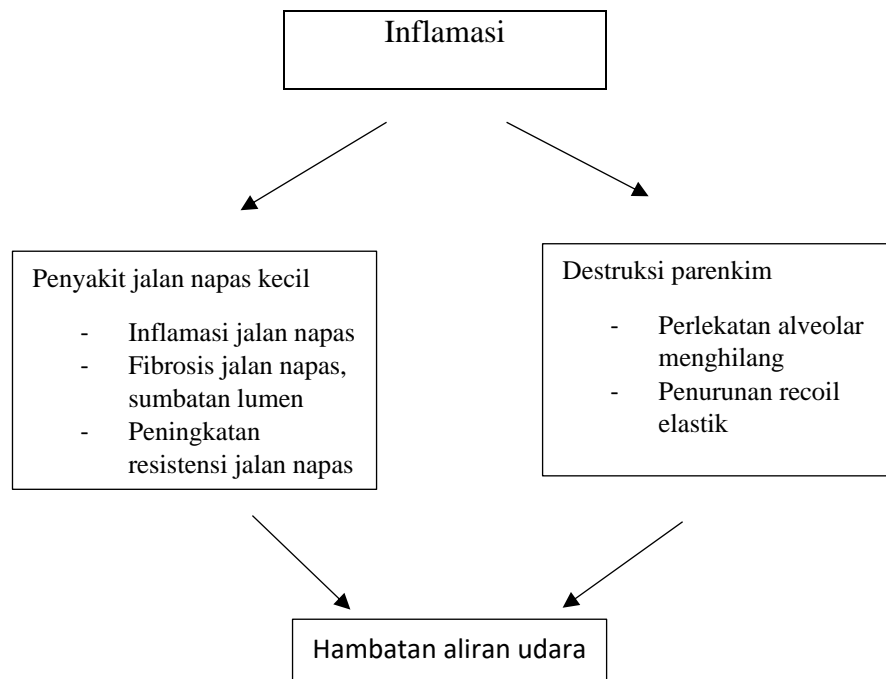
### 1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit paru umum yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan adanya gejala keterbatasan pada aliran udara yang tidak sepenuhnya *reversible*, berbeda dengan adanya keterbatasan aliran udara yang *reversible* pada asma. PPOK ini bersifat kronis dan progresif yang berhubungan dengan adanya respon peradangan abnormal pada paru-paru karena adanya gas berbahaya dan partikel lainnya, yang akan menyebabkan efek ekstrapulmoner signifikan yang berkontribusi terhadap keparahan penyakit pada sebagian pasien (Dipiro, 2020). Seseorang dapat didefinisikan mengidap PPOK jika mengalami peningkatan dispnea ketika melakukan aktifitas atau meningkat seiring dengan bertambahnya usia yang disertai batuk dengan adanya sputum. Selain itu penderita PPOK juga dapat dilihat dari gejala dispnea yang disertai batuk dengan adanya sputum dan nilai Indeks Brinkman  $\geq 200$ . Pengukuran Indeks Brinkman yaitu jumlah batang rokok yang dihisap, dihitung dari durasi merokok (dalam tahun) dikali dengan jumlah rokok yang dihisap perhari. Hasil yang biasanya diperoleh dari kuisioner akan lebih kecil dibandingkan dengan pemeriksaan secara spirometri hal ini karena PPOK akan menimbulkan keluhan jika fungsi paru-paru terganggu secara signifikan (Risksdas, 2013).

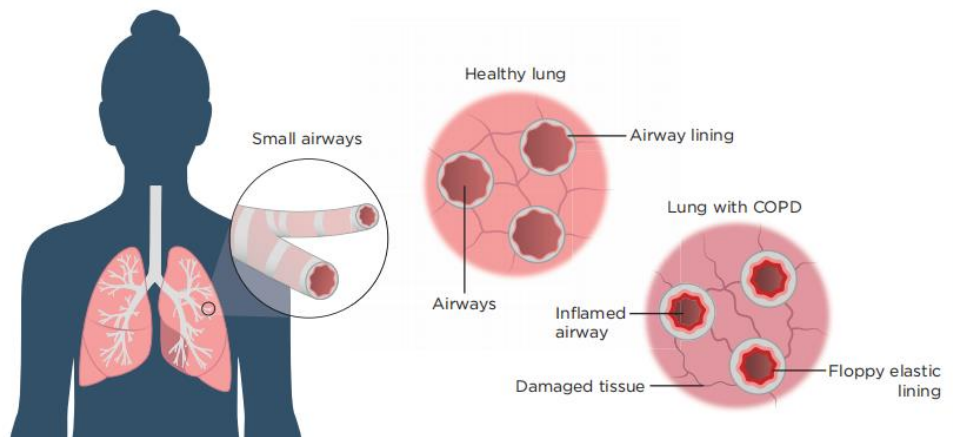
PPOK seringkali digambarkan sebagai sekelompok penyakit paru-paru dengan keterbatasan aliran udara. Pada sebagian besar pasien PPOK menunjukkan gejala bronkitis kronis dan emfisema. Kondisi bronchitis kronis dikaitkan dengan adanya sekresi lendir yang berlebihan atau berulang pada bronkial. Dengan frekuensi batuk hampir setiap hari selama 3 (tiga) bulan dalam setahun sekurang-kurangnya dua tahun berturut-turut. Sedangkan emfisema diartikan dengan adanya pembesaran/pelebaran permanen dari

rongga udara distal bronkiolus terminal yang disertai adanya kerusakan pada dinding alveolus (Dipiro, 2020).

Pada PPOK seringkali ditemukan adanya bronkitis kronis dan emfisema secara bersamaan, namun hal ini tidak termasuk kedalam definisi PPOK. Hal ini karena emfisema termasuk dalam diagnosis patologik dan bronkitis kronik adalah diagnosis klinik dimana keduanya ini tidak selalu mencerminkan adanya hambatan aliran udara. Pada patofisiologi PPOK yang berkontribusi dalam keterbatasan aliran udara kronis, peradangan kronis akan mempengaruhi integritas saluran udara yang akan menyebabkan kerusakan. Permasalahan utama pada PPOK adalah paparan terus-menerus terhadap partikel atau gas berbahaya yang akan menimbulkan terjadinya respon inflamasi dimana aliran udara pada paru-paru ini sangat rentan dengan adanya peradangan yang akan berakibat terjadinya keterbatasan aliran udara kronis yang merupakan ciri PPOK (Dipiro, 2020).



**Gambar 2.1 Mekanisme hambatan aliran udara pada PPOK (Dipiro, 2020)**



**Gambar 2.2 Perbedaan paru-paru normal dan PPOK (British Lung Foundation, 2019) dalam (Gundry S, 2019)**

## 2. Faktor resiko

Pada PPOK faktor resiko dapat dibedakan menjadi 2 yaitu :

### a. Faktor paparan lingkungan

#### 1) Merokok

Merokok adalah penyebab primer/utama dari PPOK, yang meningkatkan prevalensi penyakit pernapasan dan mengurangi fungsi paru-paru (Ikawati, 2011). Hubungan penyakit PPOK dengan merokok yaitu peningkatan risiko penyakit karena jumlah batang rokok yang dihisap per hari, usia mulai merokok, jumlah batang rokok pertahun dan durasi merokok (Antariksa budhi *et al*,2011).

#### 2) Sosial ekonomi

Status sosial ekonomi yang rendah dikaitkan dengan risiko peningkatan kejadian PPOK. Namun hal ini belum jelas secara pasti, apakah paparan polusi udara di dalam dan di luar ruangan, pemukiman yang padat, nutrisi yang buruk, infeksi dan faktor lain yang terkait dengan status sosial ekonomi yang rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya PPOK (GOLD, 2022).

### 3) Polusi udara

Partikel dan gas yang terdapat di udara sekitar dapat menjadi penyebab terjadinya polusi udara, berbagai ukuran dan macam partikel akan memberikan efek yang berbeda terhadap timbulnya PPOK dan beratnya PPOK. Untuk mempermudah mengidentifikasi partikel penyebab, polusi udara terbagi menjadi : (Antariksa budhi *et al*,2011).

- a. polusi di dalam ruangan (asap rokok, asap kompor)
- b. polusi di luar ruangan (gas buang kendaraan, debu jalanan)
- c. polusi tempat kerja (bahan kimia, zat iritasi, gas beracun)

### b. Faktor resiko yang berasal dari pasien

#### 1) Genetik

Faktor genetik yang terjadi yaitu kekurangan  $\alpha$ -antitripsin yang merupakan protein serum pada keadaan normal diproduksi oleh hepar dan ada di paru-paru, fungsinya yaitu penghambatan pada aktivitas enzim elastase neutrofil 1 yang memiliki sifat dapat merusak jaringan pada paru-paru. Berkurangnya  $\alpha$ -antitripsin sebesar 35% dari kadar normal (150-350%) dapat menyebabkan berkurangnya perlindungan terhadap jaringan paru sehingga akan terjadi perusakan pada dinding alveoli (Ghoutsiyah, 2019). Faktor risiko dari genetik ini memberikan kontribusi sebesar 1-3% pada pasien PPOK (Oemiati, 2013).

#### 2) Jenis kelamin

Pada jenis kelamin ini berkaitan pada penggunaan rokok yang di dominasi oleh laki-laki dibandingkan dengan wanita. Dimana menurut Riskesdas tahun 2013 menunjukkan bahwa

pada laki-laki memiliki prevalensi lebih tinggi yaitu 4,2 % dibandingkan dengan prevalensi pada perempuan yaitu 3,3 %.

### 3. Etiologi Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Beberapa faktor resiko yang menjadi penyebab terjadinya PPOK seperti polusi udara, merokok, perokok pasif, riwayat infeksi saluran nafas pada saat anak-anak dan keturunan. Selain itu paparan pada polusi industri di tempat kerja juga dapat meningkatkan faktor resiko terjadinya PPOK. Yang menjadi faktor resiko utama terjadinya PPOK adalah merokok. Kandungan zat yang terdapat di dalam rokok akan menstimulasi produksi *mucus* yang berlebih, penyebab batuk, dapat merusak fungsi silia, dapat menyebabkan inflamasi, dan terjadinya kerusakan pada bronkiolus serta dinding alveolus (Black, 2014). Selain itu terdapat beberapa faktor yang dapat berpengaruh pada perburukan PPOK yaitu : (GOLD, 2017)

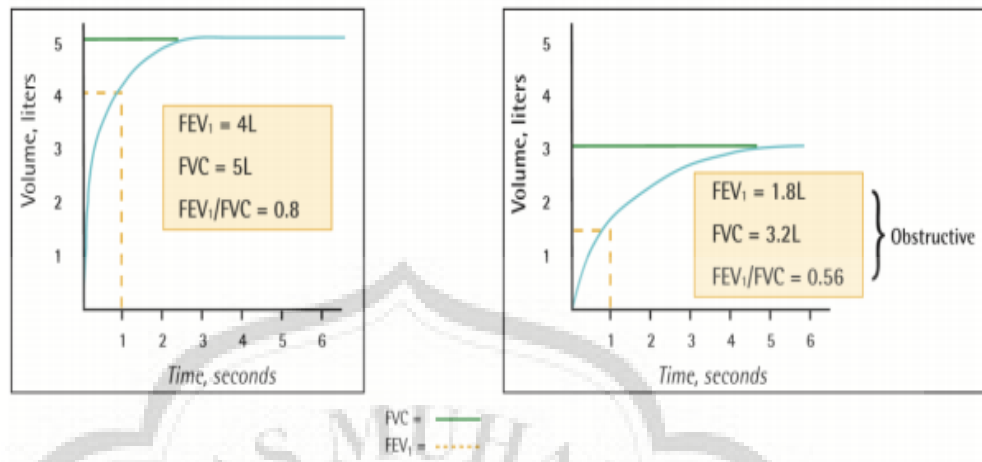
- a. Usia dan jenis kelamin
- b. Faktor ekonomi dan sosial
- c. Faktor genetik
- d. Pertumbuhan dan perkembangan paru
- e. Bronkitis kronis
- f. Paparan terhadap partikel gas berbahaya
- g. Penyakit asma dan hipersensitivitas pada saluran napas
- h. Infeksi berulang pada saluran napas

Berdasarkan data Riskesdas 2013, prevalensi PPOK akan mengalami peningkatan seiring dengan bertambahnya usia. Pada laki-laki memiliki prevalensi lebih tinggi yaitu 4,2 % dibandingkan prevalensi pada perempuan yaitu 3,3 % dan akan meningkat pada usia  $\geq 25$  tahun.

### 4. Patologi Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Perubahan patologis pada pasien PPOK ditemukan pada parenkim paru, saluran udara dan pembuluh darah paru. Perubahan ini terdiri dari peradangan kronis dengan adanya perubahan struktural akibat adanya luka dan perbaikan yang berulang serta meningkatnya jumlah sel inflamasi di paru. Peradangan

yang terjadi pada saluran pernapasan umumnya meningkat seiring dengan beratnya penyakit (GOLD, 2017).



Gambar 2.3 A

Gambar 2.3 B

Gambar 2.3 Tipe spirometri tracing normal pada gambar 2.3A dan tipe spirometri tracing pasien penyakit obstruktif pada gambar 2.3B (GOLD, 2017)

#### 5. Patofisiologi dan Patogenesis PPOK

Penyakit PPOK memiliki karakteristik utama yaitu adanya keterbatasan udara yang berakibat pada pengosongan paru akan membutuhkan waktu yang lebih lama. Adanya peningkatan tahanan nafas di jalan nafas yang kecil dan kerusakan emfisematus (*compliance* paru) akan berakibat pada perpanjangan waktu pengosongan paru-paru, yang dapat dilihat dari nilai VEP<sub>1</sub> (Volume Ekspirasi Paksa detik pertama) dan rasio VEP<sub>1</sub> dengan Kapasitas Vital Paksa (VEP<sub>1</sub>/KVP). Patofisiologi pada pasien PPOK sebagai berikut : (GOLD,2017)

- a. Ketidaknormalan pertukaran udara
- b. Hipertensi pulmoner
- c. Hipersekresi mukus
- d. Eksaserbasi
- e. Gangguan sistemik
- f. Keterbatasan aliran udara dan air trapping

Pada PPOK terdapat 3 mekanisme yang menjadi dasar patogenesis diantaranya yaitu stress oksidatif, apoptosis, dan inflamasi. Ketiganya

merupakan penyebab utama dari terjadinya kerusakan pada jalan nafas dan paru yang bersifat *irreversible*.

#### 1) Stress oksidatif

Stress oksidatif adalah salah satu kunci patogenesis PPOK yang dapat menyebabkan kerusakan pada saluran nafas dan pada parenkim paru serta bersifat *irreversible*, yang akan berakibat terjadinya peningkatan ekspresi gen inflamasi, mempercepat penuaan, dapat menyebabkan emfisema serta terjadinya kegagalan dalam memperbaiki respon inflamasi (Alexandre *et al*, 2013).

Ketidakseimbangan yang terjadi pada antioksidan dan oksidan akan mengakibatkan terjadinya stress oksidatif. Oksidan ini di dapatkan dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau radikal bebas. ROS ini ada 2 yaitu ROS endogen dan ROS eksogen. ROS endogen dapat di dapatkan dari metabolisme seluler dan sistem biologi tubuh sedangkan ROS eksogen diperoleh dari lingkungan luar (Durackova, 2010).

Sel struktural saluran nafas merupakan penghasil ROS endogen yang terdiri dari sel epitel, makrofag alveolar, sel inflamasi, dan sel endotel yang terdiri dari : limfosit, eosinofil, makrofag, neutrofil dan monosit. Pada radikal bebas yang berasal dari luar (ROS eksogen) dapat berupa gas yaitu sulfus dioksida, ozon, nitrogen dan partikel atau zat berbahaya dengan ukuran <10 mikrometer, biasanya terdapat pada sisa-sisa pembakaran, seperti pada asap rokok. Sebelumnya telah disebutkan bahwa asap rokok merupakan penyebab utama dari penyakit PPOK. Dalam hal ini tubuh manusia dapat melawan adanya ROS endogen dan eksogen melalui paru yang dapat memberikan perlawanan dengan adanya antioksidan endogen (Durackova, 2010).

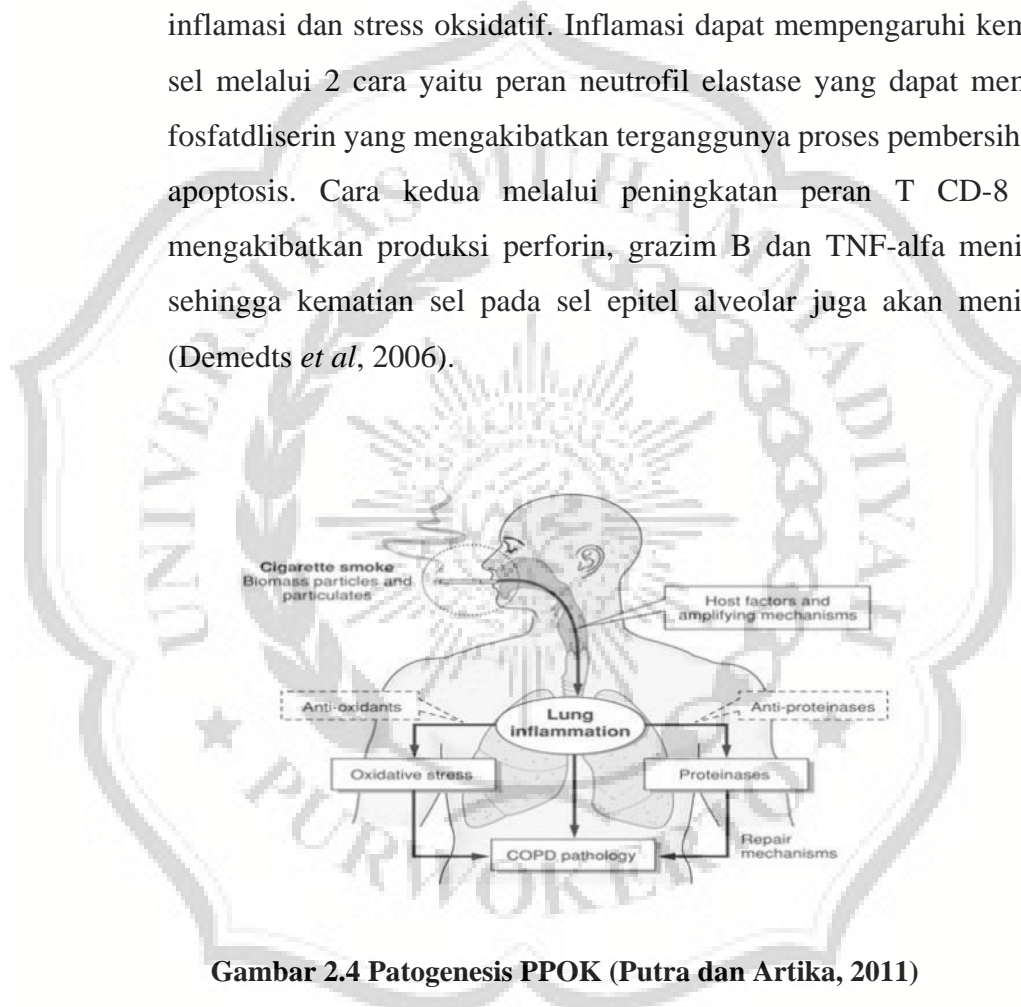
#### 2) Inflamasi

Seringkali kasus PPOK ditandai dengan adanya peningkatan jumlah makrofag pada saluran udara perifer bersamaan dengan adanya peningkatan neutrofil teraktivasi dan peningkatan limfosit (GOLD,

2017). Respon inflamasi yang abnormal ini menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan parenkim yang mengakibatkan emfisema, dan mengganggu mekanisme pertahanan sehingga terjadi fibrosis saluran napas kecil. Perubahan patologis ini menyebabkan udara terperangkap dan keterbatasan aliran udara progresif (Antariksa budhi *et al*,2011).

### 3) Apoptosis

Pada PPOK apoptosis yang terjadi merupakan hasil interaksi antara inflamasi dan stress oksidatif. Inflamasi dapat mempengaruhi kematian sel melalui 2 cara yaitu peran neutrofil elastase yang dapat memecah fosfatdiserin yang mengakibatkan terganggunya proses pembersihan sel apoptosis. Cara kedua melalui peningkatan peran T CD-8 yang mengakibatkan produksi perforin, grazim B dan TNF-alfa meningkat sehingga kematian sel pada sel epitel alveolar juga akan meningkat (Demedts *et al*, 2006).



**Gambar 2.4 Patogenesis PPOK (Putra dan Artika, 2011)**

## 6. Diagnosis Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Gejala utama yang dikeluhkan pasien PPOK yaitu sesak nafas. Beberapa gejala lain seperti riwayat paparan akan faktor resiko, produksi sputum dan batuk kronis (GOLD, 2017). Dalam mendiagnosa secara klinis pada pasien PPOK dibutuhkan spirometri, adanya postbronkodilator dengan

nilai FEV<sub>1</sub>/FEC < 0,70 mengindikasikan adanya keterbatasan aliran udara dan PPOK (GOLD, 2022).

**Tabel 1.1 Indikator Kunci dalam Mendiagnosa PPOK**

Gejala	Keterangan
Sesak	Progresif (sesak bertambah berat seiring berjalannya waktu) Bertambah berat dengan adanya aktivitas Persistent (menetap sepanjang hari) Dijelaskan oleh bahasa pasien sebagai “perlu usaha untuk bernapas” Berat, terengah-engah dan sukar bernapas
Batuk kronik	Mungkin tidak berdahak dan hilang timbul
Batuk kronik berdahak	Setiap batuk kronik berdahak dapat mengindikasikan PPOK
Riwayat terpajan faktor resiko utama	Asap rokok Bahan kimia ditempat kerja dan debu Asap dapur

Sumber:(Antariksa budhi *et al*,2011)

Dalam mendiagnosis PPOK pada pasien dapat dilakukan pemeriksaan fisik. Pada pasien PPOK dengan derajat ringan jarang ditemukan kelainan yang jelas terutama pada auskultasi, hal ini disebabkan karena telah terjadi hiperinflasi alveoli. Penderita PPOK sedang hingga berat sering mengalami perubahan pernapasan (perubahan anatomi dada) (Menteri Kesehatan RI, 2008). Dapat dilakukan pemeriksaan fisik seperti :

a. Inspeksi

Dalam pemeriksaan fisik secara inspeksi ini dapat dilihat dari bentuk dada menyerupai tong, adanya pelebaran sela iga, bernafas seperti orang meniup.

b. Auskultasi

Dapat dilihat dari ekspirasi yang panjang, suara nafas ventricular yang lemah, adanya fremitus, ronki dan mengi.

c. Perkusi (hipersonor)

Dilakukan juga pemeriksaan penunjang pada pasien untuk mendiagnosis pasien PPOK. Pemeriksaan penunjang ini dapat berupa foto toraks, spirometri, laboratorium darah rutin, mikrobiologi sputum dan analisis gas darah. Klasifikasi penyakit PPOK berdasarkan derajat obstruksinya yaitu :

**Tabel 2.1 Klasifikasi PPOK**

Klasifikasi	Gejala klinis
Stage I (Ringan)	Berdasarkan hasil pemeriksaan spirometri <i>post-bronchodilator</i> menunjukkan bahwa rasio FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% dan nilai FEV <sub>1</sub> > 80% dari nilai prediksi.
Stage II (Sedang)	Memiliki rasio FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% dengan perkiraan nilai FEV <sub>1</sub> antara 50-80% dari nilai prediksi.
Stage III (Berat)	Memiliki rasio FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% dan nilai FEV <sub>1</sub> menunjukkan antara 30-50% dari nilai prediksi.
Stage IV (Sangat Berat)	Memiliki rasio FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% dan nilai FEV <sub>1</sub> di prediksi < 30-50% dengan kegagalan respirasi kronik.

Keterangan : Gagal nafas kronik pasien PPOK dapat dilihat dari pemeriksaan gas darah, yaitu : hipoksemia dengan normokapnia atau hipoksemia dengan hiperkapnia.

**Sumber: (Gold,2017)**

Berdasarkan penjelasan diatas maka pasien dapat dinyatakan atau didiagnosis secara klinis menderita PPOK jika pasien memiliki riwayat paparan faktor resiko disertai dengan adanya batuk kronik dengan dahak serta mengalami sesak nafas jika sedang beraktifitas pada seseorang yang berusia pertengahan atau yang lebih tua (Menteri Kesehatan RI, 2008).

#### 7. Penatalaksanaan terapi paru obstruktif kronik (PPOK)

Klasifikasi pada eksaserbasi PPOK dibagi 3 yaitu derajat ringan, sedang hingga berat. Pada penatalaksanaan PPOK ringan dapat dilakukan di poliklinik rawat jalan, pada PPOK sedang diberikan pengobatan dengan parenteral atau injeksi yang selanjutnya dapat diberikan obat peroral.

Kemudian pada derajat berat biasanya pengobatan diberikan melalui jalur infus yang kemudian dirujuk ke rumah sakit yang lebih memadai. Dilakukannya penatalaksanaan pada PPOK bertujuan untuk mencegah terjadinya progresifitas penyakit, mencegah dan menangani terjadinya komplikasi serta eksaserbasi, menurunkan gejala, meningkatkan toleransi latihan, status kesehatan pasien meningkat dan menurunkan angka kematian (Antariksa budhi *et al*,2011).

a. Terapi non-farmakologi pada keadaan stabil

1) Edukasi dan *self management*

Tujuan dari dilakukannya edukasi dan self management adalah membantu pasien dalam memodifikasi faktor resiko yang menjadi penyebab terjadinya eksaserbasi, serta membantu pasien dalam menangani gejala yang muncul. Pada kelompok A, B, C, dan D bisa dilakukan modifikasi pada faktor resiko seperti merokok, aktifitas fisik, menjaga pola hidup sehat dan mengatur pola tidur (GOLD, 2017).

2) Aktivitas fisik dan program rehabilitasi paru

Aktivitas fisik ini bertujuan untuk memperbaiki efisiensi dan *capacity system* transportasi oksigen. Latihan fisik yang baik akan menghasilkan : (Antariksa budhi *et al*,2011)

- a) Peningkatan  $VO_2$  max
- b) Perbaikan kapasitas kerja aerobik maupun anaerobik
- c) Peningkatan *cardiac output* dan *stroke volume*
- d) Peningkatan efisiensi distribusi darah
- e) Pemendekkan waktu yang diperlukan untuk *recovery*

Pada program rehabilitasi paru ini diindikasikan pada semua pasien dengan gejala yang relevan dan/atau berisiko tinggi terjadi eksaserbasi (GOLD, 2021)

3) Vaksinasi

Vaksinasi influenza direkomendasikan untuk semua pasien PPOK (Evidence A). Vaksinasi PPSV23 dapat diberikan

kepada pasien PPOK pada usia muda yang mempunyai penyakit penyerta seperti penyakit gagal jantung kronik maupun penyakit paru lainnya. Selain itu pada vaksinasi PPSV23, pneumococcus, dan PCV13 dapat direkomendasikan pada pasien usia >65 tahun (Evidence B) (GOLD, 2021).

#### 4) Terapi oksigen

Pada PPOK terjadi hipoksemia progresif dan berkepanjangan yang menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Pemberian terapi oksigen merupakan hal yang sangat penting untuk mempertahankan oksigenasi seluler dan mencegah kerusakan sel baik di otot maupun organ-organ lainnya. Manfaat oksigen diantaranya :

- a) Mengurangi sesak
- b) Mengurangi hipertensi pulmonal
- c) Memperbaiki aktiviti
- d) Mengurangi vasokonstriksi
- e) Mengurangi hematokrit
- f) Memperbaiki fungsi neuropsikiatri
- g) Meningkatkan kualitas hidup

Terapi dapat diberikan untuk pasien indikasi  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  atau  $\text{Sat O}_2 < 90\%$  ,  $\text{PaO}_2$  diantara 55-59 mmHg atau  $\text{Sat O}_2 > 55\%$  dan tanda-tanda gagal jantung kanan, sleep apnea, dan penyakit paru lain (Antariksa budhi *et al*,2011).

#### 5) Terapi ventilasi

Terapi diberikan pada pasien PPOK eksaserbasi dengan gagal napas akut, gagal napas akut pada gagal napas kronik atau pada pasien PPOK derajat berat dengan gagal napas kronik. Penggunaan ventilasi mekanik pada pasien PPOK eksaserbasi berat akan mengurangi mortality dan morbidity, serta memperbaiki symptom. Ventilasi mekanik dapat diberikan di

rumah sakit di ruang ICU atau di rumah (Antariksa budhi *et al*,2011).

6) Terapi pembedahan

Terapi pembedahan ini bertujuan untuk : (Antariksa budhi *et al*,2011)

- a) Memperbaiki fungsi paru
- b) Memperbaiki mekanik paru
- c) Meningkatkan kualitas hidup
- d) Meningkatkan toleransi terhadap eksaserbasi

Pembedahan atau operasi paru yang dapat dilakukan yaitu :

- a) Bulektomi
- b) Bedah reduksi volume paru (BRVP) / *lung volume reduction surgery* (LVRS)
- c) Transplantasi paru

b. Terapi farmakologi umum

1) Bronkodilator

Pemberian bronkodilator sesuai klasifikasi derajat penyakit, baik dalam pengobatan tunggal maupun kombinasi. Bentuk obat yang dipilih akan sangat berpengaruh, bentuk inhalasi sangat disarankan. Dalam penggunaan jangka panjang tidak disarankan pemberian dengan nebulizer. Pada PPOK berat, obat lepas lambat (*slow release*) dan obat *long acting* harus diberikan. Terdapat beberapa macam golongan bronkodilator diantaranya : (Antariksa budhi *et al*,2011).

a) Golongan antikolinergik

Golongan ini digunakan sebagai bronkodilator pada PPOK juga dapat mengurangi sekresi lendir dengan aturan pakai maksimal 4 kali dalam sehari. Biasanya digunakan pada pasien PPOK derajat ringan hingga berat (Antariksa budhi *et al*,2011).

b) Golongan agonis Beta-2

Dalam bentuk inhaler biasanya diberikan untuk mengatasi sesak nafas, meningkatnya jumlah penggunaan dapat sebagai monitor timbulnya eksaserbasi. Sedangkan bentuk nebulizer diberikan untuk mengobati eksaserbasi akut pada penggunaan jangka panjang tidak direkomendasikan. Pada kasus eksaserbasi berat biasanya diberikan dalam bentuk injeksi subkutan ataupun drip (Antariksa budhi *et al*,2011).

c) Kombinasi antikolinergik dan agonis B-2

Adanya kombinasi antikolinergik dan agonis B-2, secara tidak langsung juga akan memudahkan pasien dalam penggunaan obat. Selain itu adanya kombinasi dari kedua golongan ini akan memberikan efek bronkodilatasi yang lebih kuat karena mempunyai tempat kerja yang berbeda (Antariksa *et al*,2011).

d) Golongan xantin

Golongan xantin ini digunakan pada kasus derajat sedang hingga berat dengan pengobatan pemeliharaan jangka panjang dan dalam bentuk lepas lambat. Untuk mengatasi sesak nafas bisa dalam bentuk tablet atau puyer sedangkan untuk pengobatan eksaserbasi akut dapat dilakukan dalam bentuk suntikan bolus ataupun drip. Perlu adanya pemeriksaan kadar aminofilin dalam darah pada penggunaan jangka panjang (Antariksa *et al*,2011).

e) Beta<sub>2</sub>-agonist

Prinsip kerja dari Beta<sub>2</sub>-agonist yaitu dengan merelaksasikan otot polos di saluran pernafasan melalui stimulasi reseptor beta<sub>2</sub>-adrenergik yang meningkatkan siklus AMP serta menghasilkan efek fungsional yang berlawanan dengan bronkokonstriksi. Pada beta<sub>2</sub>-agonist dibedakan menjadi 2 berdasarkan cara kerjanya yaitu kerja

pendek (SABA) dan kerja panjang (LABA). Pada efek kerja pendek (SABA) akan terlihat dalam 4-6 jam. Secara regular SABA akan meningkatkan FEV<sub>1</sub> serta dapat memulihkan gejala. Sedangkan pada kerja panjang (LABA) memberikan durasi kerja 12 jam. Yang termasuk LABA yaitu Salmeterol dan Formoterol biasanya diberikan dosis 2 kali sehari yang secara signifikan akan memulihkan laju eksaserbasi, volume paru, FEV<sub>1</sub>, dispnea, dan mengurangi angka kejadian masuk rumah sakit. Akan tetapi tidak berefek pada perbaikan terhadap mortalitas dan fungsi paru-paru. Obat Indacaterol (LABA) biasanya dikonsumsi 1 kali sehari ini bisa memulihkan laju eksaserbasi, dispnea, dan status kesehatan. Pemberian indacaterol inhalasi biasa diberikan pada pasien yang memiliki riwayat batuk. Pemberian Olodaterol dan Vilanterol dengan dosis 1 kali sehari dapat memulihkan gejala dan fungsi paru-paru. Stimulasi yang dilakukan terhadap reseptor *beta*<sub>2</sub>-adrenergik ini dapat menghasilkan sinus, takikardi serta masalah pada ritme jantung. Pada dosis tinggi dapat menyebabkan tremor pada pasien usia tua (Alamin, 2021).

f) Antimuskarinik

Golongan antimuskarinik ini memiliki prinsip kerja yaitu dengan mem-blok efek bronkokonstriksi asetilkolin pada reseptor muskarinik M<sub>3</sub> pada otot polos di saluran pernafasan. Ipratropium dan oxitropium yang merupakan *Short Acting Antimuscarinic* (SAMAs) juga memiliki prinsip kerja dengan cara mem-blok reseptor neuronal M<sub>2</sub> yang secara potensial dapat memicu terjadinya bronkokonstriksi. Tiotropium, aclidinium, umeclidinium, dan glycopyrronium bromide yang merupakan *Long Acting Muscarinic Antagonist* (LAMAs) memiliki ikatan dengan

reseptor muskarinik M3 dengan disosiasi yang lebih cepat dibanding dengan reseptor muskarinik M2 dengan efek memperlama durasi efek bronkodilator. Obat tiotropium dan umeclidinium biasa dikonsumsi 1 kali sehari dan obat aclidinium 2 kali sehari. Obat tiotropium ini memiliki efek dengan memperbaiki efektivitas dari rehabilitasi paru serta dapat mengurangi eksaserbasi terkait hospitalisasi. Pada penelitian lain juga menyatakan bahwa tiotropium (golongan LAMAs) memiliki efek eksaserbasi yang lebih besar dibanding dengan LABA. Gangguan buang air kecil dan mulut kering mungkin akan terjadi pada pasien yang mengonsumsi obat ini (Alamin, 2021).

g) Methylxanthines

Salah satu golongan *methylxanthines* yaitu teofilin dan aminofilin dapat menyebabkan bronkodilatasi dengan berbagai mekanisme yaitu melalui penghambatan fosfodiesterase (meningkatkan kadar cAMP), melalui penghambatan masuknya ion kalsium ke otot polos, antagonisme prostaglandin, stimulasi katekolamin endogen, antagonisme reseptor adenosine, dan penghambatan pelepasan mediator dari sel mast dan leukosit. Pemberian teofilin pada pasien PPOK dapat memberikan perbaikan fungsi paru-paru dan pertukaran gas, secara subjektif teofilin terbukti dapat mengurangi dyspnea, meningkatkan toleransi latihan, dan meningkatkan dorongan pernapasan pada pasien PPOK. Meskipun teofilin tersedia dalam berbagai sediaan oral, namun sediaan lepas lambat dirasa tepat digunakan untuk manajemen jangka panjang PPOK karena memiliki beberapa keunggulan yaitu dapat meningkatkan kepatuhan

pengobatan dan dapat mencapai konsentrasi serum yang lebih konsisten (Dipiro, 2020).

2) Kombinasi terapi bronkodilator

Penggunaan obat bronkodilator SABAs dan SAMAs dapat diberikan, yang memiliki efek dapat memperbaiki FEV<sub>1</sub> dan gejala dibandingkan dengan pemberian tunggal. Pada pemberian formoterol dan tiotropium inhaler memiliki pengaruh yang lebih tinggi terhadap FEV<sub>1</sub> serta dapat memulihkan status kesehatan dan fungsi paru-paru. Pemberian obat LABA dan LAMA yang dikombinasikan lebih baik dibanding kombinasi LABA dengan *inhaled corticosteroid* (ICS). Selain itu kombinasi ini juga dapat dijadikan lini pertama dalam pengobatan PPOK dengan eksaserbasi. Pada PPOK dengan eksaserbasi yang lebih parah dianjurkan pengobatan kombinasi LABA dan LAMA (Dipiro, 2020).

3) Antiinflamasi

a) *Inhaled corticosteroid* (ICS)

Terapi ICS yang direkomendasikan adalah untuk pasien dengan risiko tinggi ekaserbasi (kategori C dan D) yang mengalami eksaserbasi berulang meskipun terapi optimal dengan bronkodilator inhalasi. Pada analisis kasus terhadap lebih dari 200.000 pasien mengamati adanya peningkatan risiko patah tulang dengan dosis harian ICS yang lebih tinggi dan penggunaan jangka panjang (> 4 tahun). Mengingat risiko dari terapi ICS jangka panjang maka dokter harus tepat mengidentifikasi pasien yang akan menerima terapi dengan manfaat terbaik (Dipiro, 2020).

b) Terapi inhaler triple

Terapi triple ini yaitu gabungan dari LAMA, LABA dan ICS yang direkomendasikan sebagai terapi eskalasi awal, terapi tripel inhaler ini memberikan manfaat tambahan dalam

mengurangi frekuensi eksaserbasi sedang hingga berat pada pasien PPOK (Dipiro, 2020).

c) *Phosphodiesterase-4* (PDE-4) inhibitors

Penghambatan (PDE-4) ini menghasilkan relaksasi sel otot polos pada saluran pernapasan dan penurunan aktifitas sel inflamasi dan mediator seperti TNF- $\alpha$  dan IL-8. Roflumilast direkomendasikan untuk pasien PPOK dengan eksaserbasi berulang. Teofilin dan roflumilast tidak boleh digunakan secara bersamaan karena memiliki mekanisme yang serupa (Dipiro, 2020).

4) Antibiotik

Antibiotik merupakan suatu zat kimia yang diperoleh dari fungi dan bakteri serta mempunyai khasiat untuk menghambat dan mematikan pertumbuhan kuman. Antibiotik ini memiliki sifat toksik yang relative lebih kecil terhadap manusia. Antibiotik berasal dari seluruh bagian tertentu dari suatu mikroorganisme yang digunakan untuk mengobati infeksi yang diakibatkan karena adanya bakteri. Sedangkan infeksi yang terjadi karena virus tidak dapat diberikan antibiotik hal ini karena virus tidak mengalami proses metabolisme sesungguhnya dan hanya bergantung pada tuan rumah (Tjay dan Rahardja, 2007).

a) Antibiotik berdasarkan spektrum kerja

Berdasarkan luas spektrum kerja antibiotik dibagi menjadi 2 yaitu spektrum luas dan spektrum sempit. Antibiotik spektrum luas (*broad spektrum*) bekerja terhadap lebih banyak baik jenis kuman Gram-positif maupun Gram-negatif. Antara lain sulfonamida, ampicilin, sefalosporin, kloramfenikol, tetrasiklin, dan rifampisin. Sedangkan untuk antibiotik spektrum sempit (*narrow spektrum*) bekerja dengan cara membunuh hanya beberapa spesies bakteri saja atau spesies tertentu, misalnya penisilin-G na

penisilin-V, eritromisin, klindamisin, kanamisin, dan asam fusidat hanya bekerja terhadap kuman Gram-positif, sedangkan streptomisin, gentamisin, polimiksin-B dan asam nalidiksat khusus aktif terhadap kuman Gram-negatif (Tjay dan Rahardja, 2007).

b) Antibiotik berdasarkan mekanisme kerja

Beberapa mekanisme kerja dari antibiotik diantaranya yaitu :

- (1) Menghambat sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri, yaitu golongan glikopeptida (vancomycin, bacitracin) dan golongan  $\beta$ -lactam (sefalosporin, penisilin, dan carbapenem) (Etebu dan Arikekpar, 2016).
- (2) Merusak sintesa molekul lipoprotein di dalam membran sel yang mengakibatkan meningkatnya permeabilitas serta zat-zat yang ada di dalam sel merembas keluar, seperti polyen (nistatin, amfoterisin) dan imidazol (mikonazol, ketokonazol) (Tjay dan Rahardja, 2007).
- (3) Menghambat sintesis protein dengan cara merusak fungsi subunit 50S ribosom yaitu antibiotik golongan makrolida, klindamisin, kloramfenikol, streptogramin dan linezolid serta antibiotik yang bekerja dengan cara berikatan dengan subunit 30S ribosom seperti antibiotik golongan tetrasiklin dan aminoglikosida sehingga terjadi penghambatan pada pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) (Etebu dan Arikekpar, 2016).
- (4) Mempengaruhi metabolisme asam nukleat dengan cara menghambat polimerisasi RNA dan menghambat topoisomerase, yaitu antibiotik

golongan quinolone, rifampisin (Etebu dan Arikekpar, 2016).

- (5) Memblok enzim dalam proses sulfonamid asam folat (antibiotik antimetabolik), yaitu kombinasi sulfonamid dan trimethorprim (Etebu dan Arikekpar, 2016).

c ) Pembagian antibiotik berdasarkan golongannya :

(1) Golongan Penisilin

penisilin terbagi menjadi beberapa golongan diantaranya :

(a) Penisilin natural (Penisilin G)

Golongan penisilin ini bersifat bakterisidal terhadap terutama kuman Gram-positif (khususnya cocci) dan hanya beberapa kuman Gram-negatif. Antibiotik dengan sifat bakterisidal tidak dapat dikombinasikan dengan bakteriostatika seperti tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin dan asam fusidat. Hal ini karena zat-zat yang disebut terakhir menghambat pertumbuhan sel dan dindingnya (Tjay dan Rahardja, 2007). Penisilin G memiliki aktifitas 5 hingga 10 kali lebih aktif untuk melawan *Neisseria spp*, dan pada beberapa bakteri anaerob (Goodman & Gilman, 2010).

(b) Penisilin isoksazolil (oksasilin, kloksasilin, dan diklosasin)

Pada golongan ini sangat stabil dalam keadaan asam dan dapat diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral. Obat ini juga kurang aktif melawan mikroba yang rentan terhadap penisilin G (Goodman & Gilman, 2010).

(c) Penisilin antipseudomonal (ureidopenisilin dan karboksipenisilin)

Karboksipenisilin, karbenisilin, tikarsilin memiliki aktifitas terhadap bakteri *P. aeruginosa* dan beberapa proteus spp. namun obat ini lebih lemah dibandingkan dengan ampisilin dan turunannya. Obat ureidopenisilin, piperasilin dan mezlosilin memiliki aktifitas yang lebih unggul terhadap *P. aeruginosa* dibandingkan dengan karbesilin dan tikarsilin. Pada karboksipenisilin dan ureidopenisilin sensitive pada destruksi oleh  $\beta$ -laktamase (Goodman & Gilman, 2010).

(d) Penisilin dengan spektrum yang diperluas (Ampisilin dan Penisilin antipseudomonas)

Pada golongan ini memiliki aktifitas yang lebih luas hingga mikroba gram negatif tertentu (*Haemophilus influenzae*, *proteus mirabilis* dan *E. coli*) (Goodman & Gilman, 2010). Ampisilin diabsorpsi sangat baik setelah pemberian oral. Namun adanya makanan dapat mengurangi absorbs dari ampisilin. Pada ampisilin mengalami sirkulasi enterohepatik dan diekskresi dalam jumlah yang cukup besar pada feses. Amoksisilin memiliki hubungan yang erat dengan ampisilin, amoksisilin diabsorpsi lebih cepat dari ampisilin. Spektrum amoksisilin juga sama dengan ampisilin namun amoksisilin kurang efektif pada sigelosis. Pada amoksisilin kadar puncak pada plasma dua kali lebih besar dibanding ampisilin setelah pemberian oral dengan dosis yang sama. Adanya makanan tidak mempengaruhi absorpsi amoksisilin. Pada amoksisilin sebagian besar

diekskresi dalam bentuk aktif di urine. Dikloksasin merupakan penisilin yang paling aktif. Pada golongan ini kurang aktif terhadap mikroba yang rentan penisilin G dan tidak aktif melawan mikroba gram-negatif (Goodman & Gilman, 2010).

(e) Golongan sefalosporin dan sefamisin

Secara kimiawi, toksisitas dan cara kerja sefalosporin ini mirip dengan penisilin, namun sefalosporin lebih stabil terhadap bakteri  $\beta$ -laktamase sehingga memiliki spektrum yang lebih luas. Mekanisme kerja dari sefalosporin dan sefamisin adalah dengan menghambat sintesis dinding sel pada bakteri. Golongan sefalosporin ini tidak aktif pada bakteri enterokokus dan *L. monocytogenes*. Golongan sefalosporin terbagi menjadi beberapa generasi :

- Sefalosporin generasi I

Antibiotik yang masuk kedalam generasi I sefalosporin adalah sefadroxil, sefalexin, sefazolin, sefalotin, sefafirin, dan sefradin. Golongan ini aktif terhadap kokus gram positif (pneumokokus, streptokokus viridian, *S. aureus*, dan grup streptokokus A hemolitikus (Goodman & Gilman, 2010).

- Sefalosporin generasi II

Pada generasi kedua sefalosporin memiliki aktifitas dengan spektrum yang sama seperti generasi pertama. Yang membedakan adalah pada generasi kedua ini memiliki spektrum yang diperluas pada bakteri gram negatif, tetapi kurang aktif dibanding dengan

sefalosporin generasi ketiga. Antibiotik yang masuk dalam generasi kedua ini yaitu sefamandol, sefaklor, sefanisid, sefprozil, sefuroxim, loracarbef dan seforanid (Goodman & Gilman, 2010). Sefaklor, sefamandol, sefmetazol dan sefuroksim lebih aktif terhadap kuman Gram-negatif, termasuk H. influenzae, proteus, Klebsiella, gonococci dan kuman-kuman yang resisten untuk amoksisilin. Obat-obat ini agak kuat tahan lactamase (Tjay dan Rahardja, 2007).

- Sefalosporin generasi III

Pada generasi ketiga ini memiliki aktivitas yang lebih kuat terhadap kuman Gram-negatif dan lebih luas. Resistensinya terhadap lactamase juga lebih kuat. Akan tetapi tidak aktif terhadap MRSA dan MRSE. Antibiotik yang masuk kedalam generasi ketiga ini yaitu sefotaxime, seftazidime, sefoperazone, seftriaxone, seftizoxime, sefixime, sefotiam, sefpodoksim dan lainnya (Tjay dan Rahardja, 2007). Antibiotik pada golongan ini kurang aktif dalam melawan kokus gram positif akan tetapi jauh lebih aktif melawan Enterobacteriaceae, dan galur penghasil  $\beta$ -laktamase (Goodman & Gilman, 2010).

- Sefalosporin generasi IV

Golongan ini memiliki spektrum yang lebih luas dibanding dengan generasi ketiga serta memiliki ketahanan terhadap hidrolisis oleh

$\beta$ -laktamase. Golongan ini digunakan untuk pengobatan empiris pada infeksi serius dengan pasien rawat inap jika mikroorganisme gram positif, *Pseudomonas* dan *Enterobacteriaceae* menjadi penyebab yang potensial (Goodman & Gilman, 2010).

(f) Golongan antibiotik  $\beta$ -laktam lain (karbapenem)

Antibiotik ini merupakan golongan  $\beta$ -laktam yang memiliki spektrum lebih luas dibandingkan dengan antibiotik  $\beta$ -laktam yang lainnya.

- Imipenem

Mekanisme dari imipenem yaitu dengan mengganggu sintesis dinding sel bakteri serta menyebabkan kematian pada mikroorganisme yang rentan. Imipenem juga memiliki aktifitas yang baik pada mikroba aerob dan anaerob. Namun sangat resisten terhadap hidrolisis oleh kebanyakan  $\beta$ -laktamase (Goodman & Gilman, 2010).

- Meropenem

Meropenem memiliki efikasi dan toksisitas yang identik dengan imipenem, kecuali bahwa meropenem lebih kecil menyebabkan *seizure*.

- Ertapenem

Ertapenem memiliki aktifitas terhadap mikroba gram positif. Pada ertapenem memiliki  $t_{1/2}$  yang lebih lama dibandingkan dengan imipenem dan meropenem, sehingga memungkinkan dosis sehari serta memiliki aktifitas yang rendah pada *P. aeruginosa*

dan *Acinetobacter spp.* (Goodman & Gilman, 2010).

- Aztreonam

Aztreonam memiliki aktifitas terhadap bakteri gram negatif tetapi tidak aktif pada bakteri gram positif dan anaerob. Aztreonam juga merupakan  $\beta$ -laktam monosiklik. Aztreonam juga resisten terhadap  $\beta$ -laktamase yang dihasilkan oleh sebagian besar bakteri gram negatif. Aktifitas aztreonam baik pada *P. Aeruginosa* dan sangat aktif terhadap *H. Influenza* dan gonokokus (Goodman & Gilman, 2010).

(g) Golongan Kloramfenikol

Kloramfenikol memiliki spektrum yang luas dan bersifat bakteriostatik terhadap hampir semua kuman gram positif dan gram negative. Mekanisme kerjanya berdasarkan perintang sintesa polipeptida kuman. Terhadap kebanyakan suku *Pseudomonas*, *Proteus*, dan *Enterobacter*, kloramfenikol tidak aktif (Tjay dan Rahardja, 2007).

(h) Golongan Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan obat pilihan terhadap infeksi yang diakibatkan oleh organisme intraseluler, karena dapat menembus makrofag dengan baik. Mekanisme kerjanya berdasarkan diganggunya sintesa protein kuman dan memiliki spectrum yang luas dan meliputi banyak cocci gram positif dan gram negative serta kebanyakan bacilli. Penggunaan tetrasiklin pada infeksi saluran napas

dan paru-paru, saluran kemih, kulit dan mata. Pada bronchitis kronis adakalanya tetrasiklin digunakan sebagai profilaksis serangan akut. Efek samping dari tetrasiklin adalah sifat penyerapannya pada jaringan tulang dan gigi yang sedang tumbuh pada janin dan anak-anak. Pembentukan kompleks tetrasiklin-kalsiumfosfat dapat menimbulkan gangguan pada struktur Kristal dari gigi (Tjay dan Rahardja, 2007).

(i) Golongan Makrolida

Yang termasuk golongan ini yaitu azitromisin, klaritromisin, eritromisin, dan roksitromisin. Azitromicin terikat baik pada jaringan, dengan kadar sampai 50 kali lebih besar dari pada dalam plasma. Masa paruhnya sangat panjang (40-60 jam). Dianjurkan untuk infeksi saluran napas, kulit dan otot, ISK, dan pada infeksi *Mycobacterium avium* pada pasien HIV (Tjay dan Rahardja, 2007).

(j) Golongan Aminoglikosida

Golongan aminoglikosida memiliki spectrum yang luas dan meliputi terutama banyak bacilli gram negative, influenza, klebsiella, E-coli, proteus, enterobacter, salmonella, dan shigella. Amikasin dan tobramisin berkhasiat kuat terhadap pseudomonas, sedangkan gentamisin lebih lemah. Amikasin memiliki spectrum yang luas. Gentamisin dan tobramisin seerring digunakan bersamaan suatu penisilin atau sefalosporin pada infeksi dengan pseudomonas. Aktifitas aminoglikosida adalah bakterisid berdasarkan daya untuk menembus dinding bakteri dan mengikat diri pada ribosom

dalam sel. Efek samping pada semua aminoglikosida penggunaan parenteral adalah kerusakan pada organ pendengaran dan keseimbangan terutama pada lansia (Tjay dan Rahardja, 2007).

(k) Golongan sulfonamide dan trimethoprim

Sulfonamide memiliki berbagai aktivitas antimikroba terhadap gram positif dan gram negatif, aktivitas yang kuat terhadap sebagian besar isolate *Haemophilus ducreyi*, *nocardia*, dan *klebsiella granulomatis*. Pengobatan kombinasi (trimethoprim dan sulfametoxazole) adalah pengobatan yang efektif terhadap pneumonia akibat *P. jiroveci*, infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernapasan. Kombinasi (trimethoprim dan sulfametoxazole) efektif untuk eksaserbasi akut ringan dari bronchitis kronik. Pemberian 800 mg – 1200 mg sulfametoxazole ditambah 160 mg – 240 mg trimethoprim 2 kali sehari efektif dalam menurunkan demam, purulensi dan volume sputum serta jumlah bakteri sputum (Goodman & Gilman, 2018).

(l) Golongan Kuinolon

Senyawa kuinolon berkhasiat bakterisid pada fase pertumbuhan kuman berdasarkan inhibisi dua enzim bakteriil (topo-isomerase), yakni DNA-gyrase dan topo-isomerase IV sehingga sintesa DNA nya terganggu. DNA gyrase adalah enzim yang mengkompres DNA bakteri sehingga dapat diinkorporasi dalam sel bakteri, sedangkan topo-isomerase diperlukan bagi struktur ruang DNA.

Kedua proses itu dihambat oleh kuinolon. Enzim tersebut hanya ada pada kuman dan tidak pada sel dari organisme lebih tinggi, sehingga sintesa DNA manusia tidak dihambat, hal yang sama berlaku bagi sulfonamide dan antibiotik beta-laktam (Tjay dan Rahardja, 2007).

Terapi antibiotik secara umum dapat diberikan pada pasien PPOK eksaserbasi akut dengan menunjukkan setidaknya 2 gejala klinis yaitu : peningkatan volume dahak, peningkatan konsistensi dahak, dan meningkatnya dispnea (Dipiro, 2020). Pemberian terapi antibiotik dilakukan selama 5-7 hari berdasarkan efikasi klinis untuk eradikasi pada sebagian besar infeksi seperti pneumonia dan septikemia, selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis, kondisi pasien serta data penunjang lain (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011).

Penggunaan antibiotik pada PPOK berdasarkan beberapa kriteria tertentu yaitu sebagai berikut :

- a) Lini pertama yang digunakan dalam keadaan infeksi yaitu amoksisilin dan golongan makrolida. Untuk lini kedua dapat digunakan asam klavulanat dan amoksisilin, golongan sefalosporin, makrolid baru dan kuinolon (Ghoutsiyah, 2019).
- b) Dalam rawat inap dapat diberikan antibiotik amoksisilin, asam klavulanat, kuinolon peroral dan sefalosporin (generasi II dan III) injeksi. Selain itu juga diberikan anti pseudomonas yaitu kuinolon per injeksi, aminoglikosida injeksi dan injeksi sefalosporin (generasi IV) (Ghoutsiyah, 2019).

Berdasarkan penelitian profilaksis menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik berkepanjangan tidak mempengaruhi

frekuensi eksaserbasi pasien PPOK. Pada penelitian selanjutnya menyatakan bahwa penggunaan antibiotik dengan teratur dapat menurunkan laju eksaserbasi pasien PPOK. Pemberian antibiotik azithromycin dengan dosis 250 mg/hari atau 500 mg 3 kali per minggu dan eritromycin 250 mg diberikan 2 kali sehari selama 1 tahun akan mengurangi risiko eksaserbasi pada pasien yang rentan terhadap eksaserbasi dibandingkan dengan perawatan biasa. Kemungkinan efek samping pemberian antibiotik azitromisin dapat dihubungkan dengan meningkatnya insiden kekebalan bakteri, gangguan pendengaran, serta perpanjangan interval QTc (GOLD, 2022).

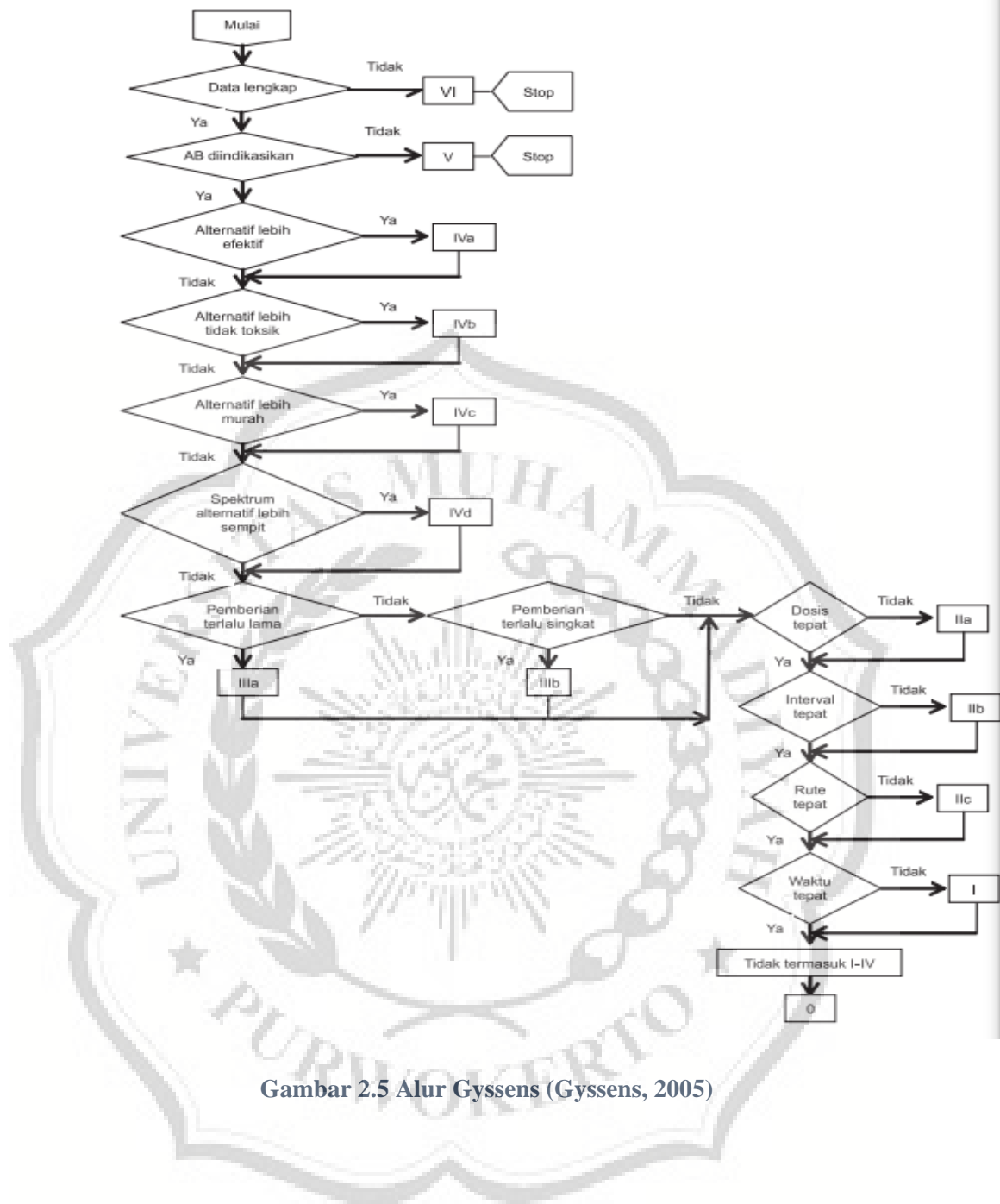
Pada Penelitian tentang pola resistensi bakteri penyebab PPOK terhadap beberapa antibiotika di Laboratorium Mikrobiologi RSUP.Dr.M.Djamil periode 2010 – 2012 dengan metode deskriptif retrospektif. Telah ditemukan bahwa bakteri gram negatif dan gram positif merupakan penyebab dari PPOK. Akan tetapi lebih dominan diakibatkan oleh bakteri gram negatif, karena bakteri ini termasuk kedalam salah satu penyebab terbanyak pada infeksi nosokomial. Berikut ini beberapa bakteri penyebab PPOK yaitu *Klebsiella spp* (42,44%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,21%), *Streptococcus α hemolyticus* (38,37%), *Staphylococcus aureus* (4,65%), *Proteus mirabilis* (1,16%), *Staphylococcus epidermidis* (0,58%) dan *Streptococcus pneumoniae* (0,58%). Dari pernyataan di atas, bakteri paling banyak terdapat pada dahak penderita PPOK adalah *Klebsiella sp.* (Sonita, Erly and Masri, 2014).

Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa antibiotik paling resisten terhadap bakteri penyebab PPOK yaitu *Ampicillin* dengan nilai rata-rata sebesar 76%. Di urutan kedua dan ketiga ada *Sulfamethoxazole+Trimethoprim* dan *Erythromycin*. Salah satu penyebabnya yaitu karena antibiotik ini merupakan

antibiotik lini pertama yang digunakan untuk mengobati infeksi. Sedangkan antibiotik dengan kepekaan yang tinggi pada bakteri penyebab PPOK yaitu *Netilmicin* (53%). Hal ini karena *Netilmicin* (golongan aminoglikosida) merupakan antibiotik yang baru dipasarkan maka dari itu penggunaan antibiotik ini masih jarang digunakan (Sonita, Erly and Masri, 2014).

#### 8. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien PPOK

Evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dilakukan dengan metode Gyssens yaitu mengukur ketepatan dari penggunaan antibiotik (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Metode Gyssens terdiri dari ketepatan berdasarkan toksisitas, efektivitas, ketepatan indikasi, harga, durasi, dosis, interval, rute pemberian, spektrum, dan waktu pemberian (Gyssens,2005). Pemberian antibiotik dapat dikelompokkan menjadi 3 kategori diantaranya yaitu terapi empirik dengan pengobatan antibiotik tanpa mengetahui bakteri penyebab infeksi. Terapi definitif yaitu pengobatan antibiotik pada infeksi aktif yang telah diketahui bakteri penyebab dari infeksi. Terapi profilaksis penggunaan antibiotik dalam rangka mencegah kemungkinan infeksi yang dapat terjadi. Tujuan dari penggunaan antibiotik yang efektif adalah untuk mencegah terjadinya resistensi bakteri (Gyssens,2005). Dalam alur gyssens terdapat 6 kategori, I (tepat penggunaan), IIa (tidak sesuai dosis), IIb (tidak sesuai interval), IIc (tidak tepat rute), IIIa (penggunaan antibiotik terlalu lama), IIIb (penggunaan terlalu singkat), IVa (terdapat antibiotik lain yang lebih efektif), IVb (terdapat antibiotik lain yang lebih aman), IVc (ada antibiotik yang lebih murah), IVd (terdapat spektrum yang lebih sempit), V (tidak ada indikasi antibiotik), VI (rekam medis tidak lengkap). Penggunaan antibiotik tepat atau sesuai jika memenuhi kategori I, sedangkan pemberian antibiotik tidak tepat jika masuk dalam kategori IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc (Katarnida, Murniati and Katar, 2016).



Gambar 2.5 Alur Gyssens (Gyssens, 2005)

- a. Kategori VI (data lengkap)

Data yang tidak lengkap yaitu data tanpa ada hasil pemeriksaan laboratorium, dapat juga karena data rekam medik rusak atau hilang yang mengakibatkan data tidak dapat dievaluasi. Jika data sudah lengkap maka dapat dilanjutkan dengan pertanyaan berikutnya yaitu apakah ada indikasi untuk pemberian antibiotik?
- b. Kategori V (tidak ada indikasi antibiotik)

Jika ada indikasi untuk penggunaan antibiotik maka dilanjut kategori selanjutnya yaitu apakah terdapat antibiotik lain yang lebih efektif?
- c. Kategori IVa (terdapat antibiotik lain yang lebih efektif)

Jika tidak ada maka dapat dilanjut kategori berikutnya yaitu adakah pilihan antibiotik lain yang lebih aman?
- d. Kategori IVb (terdapat antibiotik lain yang lebih aman)

Jika tidak ada dapat dilanjut dengan kategori berikutnya yaitu adakah pilihan antibiotik lain yang lebih murah?
- e. Kategori IVc (terdapat antibiotik yang lebih murah)

Jika tidak maka dapat dilanjut kategori berikutnya yaitu adakah antibiotik dengan spektrum lebih sempit?
- f. Kategori IVd (terdapat spektrum yang lebih sempit)

Jika tidak ada bisa dilanjut kategori selanjutnya yaitu adakah antibiotik yang penggunaannya terlalu lama?
- g. Kategori IIIa (penggunaan antibiotik terlalu lama)

Jika tidak ada maka bisa dilanjut dengan kategori selanjutnya yaitu adakah penggunaan antibiotik yang terlalu singkat?
- h. Kategori IIIb (penggunaan terlalu singkat)

Jika tidak ada maka dapat dilanjut dengan kategori selanjutnya yaitu apakah pemberian dosis antibiotik sudah tepat?
- i. Kategori IIa (tidak tepat dosis)

Jika pemberian dosisnya sudah tepat dapat dilanjut dengan kategori selanjutnya yaitu apakah interval pemberian antibiotik sudah tepat?

j. Kategori IIb (tidak tepat interval)

Jika interval pemberian antibiotik sudah tepat maka dapat dilanjut pertanyaan berikutnya yaitu apakah rute pemberian antibiotik sudah tepat?

k. Kategori IIc (tidak tepat rute)

Jika pemberian antibiotik tepat rute maka dapat dilanjut dengan kategori selanjutnya

l. Kategori I (Penggunaan antibiotik tepat waktu pemberian)

Jika pemberian antibiotik tepat waktu pemberian maka dapat dilanjut dengan kategori selanjutnya

m. Kategori 0 (tidak termasuk kategori I-VI)

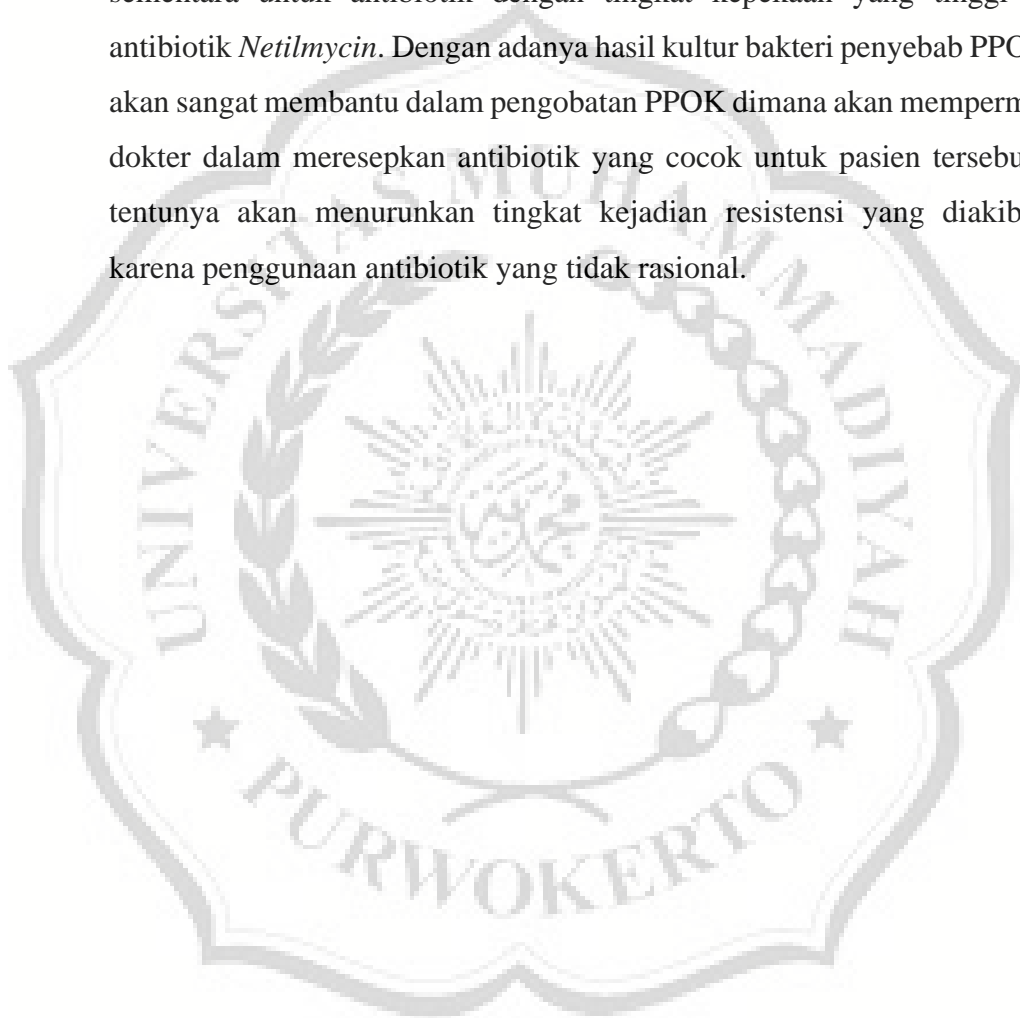
Jika antibiotik tidak masuk kedalam kategori I-VI maka antibiotik tersebut masuk kedalam kategori 0

Penelitian ini dilakukan dengan dibantu 1 reviewer yaitu apoteker hal ini dilakukan guna memberikan hasil evaluasi yang maksimal terkait penggunaan antibiotik pasien PPOK di RSUD Banyumas. Pada penelitian ini dibutuhkan data rekam medis pasien PPOK rawat inap di RSUD Banyumas pada periode 2020 - April 2022. Data lengkap terdiri dari hasil diagnosis dokter, hasil pemeriksaan laboratorium, nama lengkap, usia, jenis kelamin, catatan riwayat pengobatan pasien.

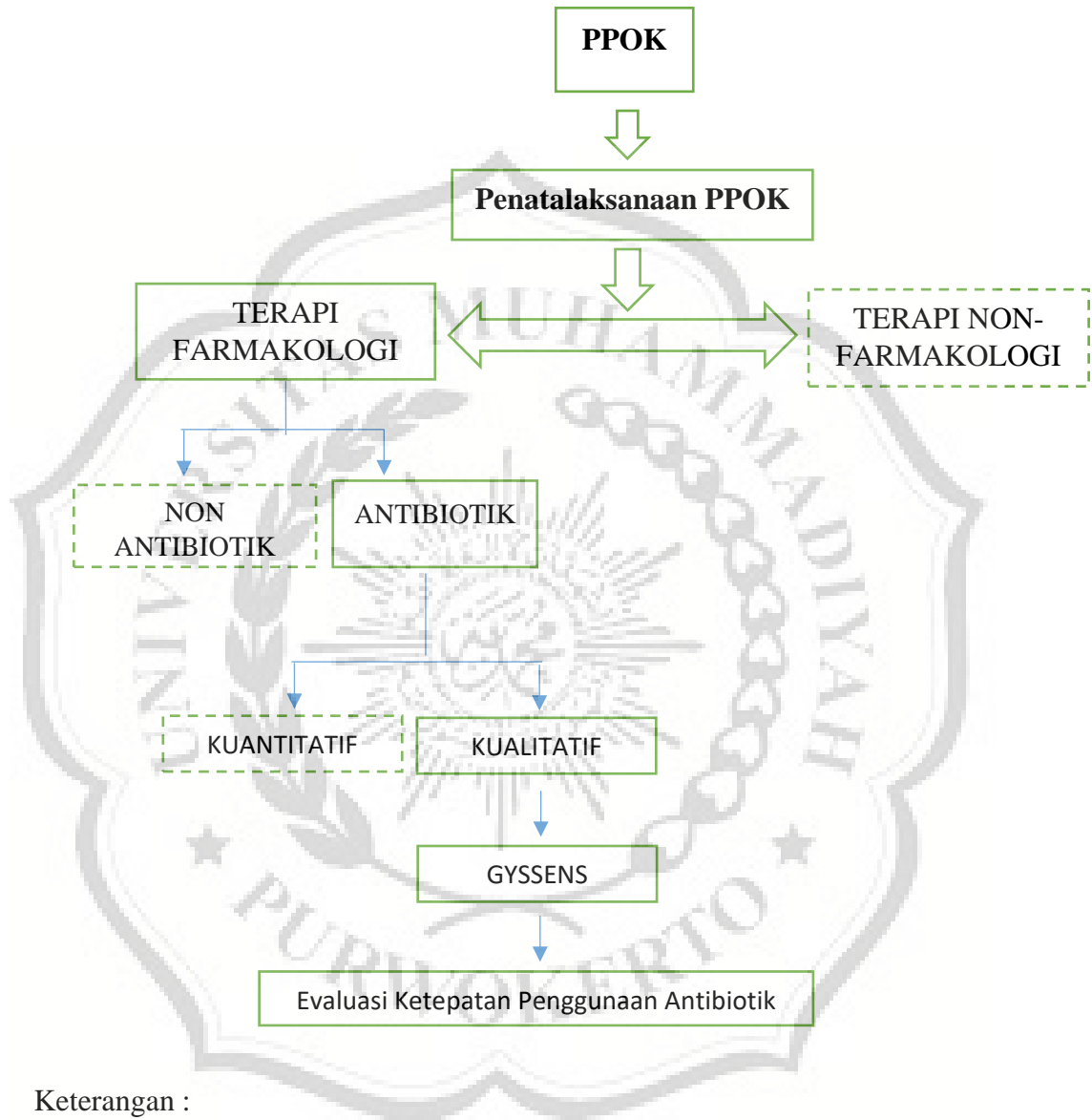
**Tabel 3.1 Data peta kuman di RSUD Banyumas Tahun 2020**

No.	Jenis sampel	Jenis kuman	Jumlah	%
1.	Sputum	- <i>Escherichia coli</i>	5	36
		- <i>Klasiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	3	21
		- <i>Streptobacillus sp.</i>	1	7
		- <i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	1	7
		- <i>Staphylococcus hominis ss. hominis epidermidis</i>	1	7
		- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	7
		- <i>Enterococcus faecium</i>	1	7
		- <i>Acinetobacter baumannii</i>	1	7

Pada tabel menunjukkan bahwa persentase bakteri *Klebsiella Pneumoniae ss. Pneumoniae* yaitu 21% cukup tinggi, dimana menurut penelitian yang dilakukan (Sonita *et al.* 2014) dengan hasil bakteri yang paling sering terdapat pada dahak pasien PPOK yaitu *Klebsiella spp.* Antibiotik yang memiliki kekebalan tinggi yaitu antibiotik *Ampicillin*, sementara untuk antibiotik dengan tingkat kepekaan yang tinggi yaitu antibiotik *Netilmycin*. Dengan adanya hasil kultur bakteri penyebab PPOK ini akan sangat membantu dalam pengobatan PPOK dimana akan mempermudah dokter dalam meresepkan antibiotik yang cocok untuk pasien tersebut dan tentunya akan menurunkan tingkat kejadian resistensi yang diakibatkan karena penggunaan antibiotik yang tidak rasional.



### C. Kerangka konsep



Keterangan :



= Variabel yang diteliti



= Variabel yang tidak diteliti