

**PEMANTAUAN TERAPI OBAT PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS
SISTEMIK *CO-MORBID* INFEKSI *CYTOMEGALOVIRUS*, *CHRONIC KIDNEY
DISEASE*, DAN *VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA* DI RUANG INTENSIVE
CARE UNIT RS PEMERINTAH KOTA BANDUNG**

Alisha Z. Salsabila*, Gofarana Wilar
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
alisha19004@mail.unpad.ac.id
diserahkan 01/11/2023, diterima 19/03/2024

ABSTRAK

Lupus Eritematosus Sistemik (SLE) biasa disebut penyakit seribu wajah merupakan penyakit autoimun yang bersifat kronis dengan manifestasi berubah-ubah dan menyerang hampir semua organ. SLE adalah jenis lupus dengan kejadian terbanyak dibanding lupus lainnya. Data dari *Lupus Foundation of America* pada tahun 2023 menunjukkan bahwa SLE menyumbang angka sekitar 70% dari tiga jenis lupus lainnya. Pemantauan Terapi Obat (PTO) ini dilakukan pada pasien Ny. RI berusia 24 tahun selama tujuh hari di ruang intensif salah satu Rumah Sakit Pemerintah di Bandung. Diagnosis utama pasien, yaitu SLE dengan *infeksi cytomegalovirus* (CMV), *Chronic Kidney Disease* (CKD), dan *Ventilator Assosiated Pneumonia* (VAP) dengan pemberian obat berupa ceftazidime avibactam, fosfomisin, meropenem, vankomisin, parasetamol, n-acetylcystein, lovenox, hidrosiklorokuin, dexamethasone, calos, asam folat, amlodipin, esomeprazole, KCl, dan kalsium glukonat. Perawatan dan terapi yang diterima oleh pasien berisiko menimbulkan efek samping obat yang kompleks akibat penggunaan terapi polifarmasi jangka panjang sehingga perlu dilakukan pemantauan terapi ketat untuk meminimalkan terjadinya efek obat yang tidak diinginkan dan memastikan pemberian obat yang tepat. Berdasarkan hasil pengkajian dan analisis PTO terapi yang diberikan sudah sesuai dosis dan indikasi, tetapi menyebabkan beberapa efek samping yang kompleks akibat penggunaan terapi polifarmasi jangka panjang.

Kata kunci: PTO, SLE, CMV, CKD, VAP

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE), commonly called the disease of a thousand faces, is a chronic autoimmune disease with variable manifestations and attacks almost all organs. SLE is a type of lupus with the most occurrences compared to other lupus. Data from the Lupus Foundation of America in 2023 shows that SLE accounts for about 70% of the other three types of lupus. Drug Therapy Monitoring (PTO) was carried out on Mrs. RI was 24 years old for seven days in the intensive care unit of a government hospital in Bandung. The patient's main diagnosis was SLE with cytomegalovirus (CMV) infection, Chronic Kidney Disease (CKD), and Ventilator Associated Pneumonia (VAP) by administering drugs such as ceftazidime avibactam, fosfomycin, meropenem, vancomycin, paracetamol, n-acetylcysteine, lovenox, hydroxychloroquine, dexamethasone, calos, folic acid, amlodipine, esomeprazole, KCl, and calcium gluconate. Treatment and therapy received by patients is at risk of causing complex drug side effects due to the use of long-term polypharmacy therapy, so close monitoring of therapy is necessary to avoid unwanted drug effects and ensure proper drug administration. Based on the study and analysis of PTO, therapy given was in accordance with the dosage and indication, but caused several complex side effects due to the use of long-term polypharmacy therapy.

Keywords: PTO, SLE, CMV, CKD, VAP

PENDAHULUAN

Pelayanan kefarmasian terkait Pemantauan Terapi Obat (PTO) bertujuan untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien dengan cara meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan resiko terjadinya efek samping karena obat sehingga mencapai tujuan keselamatan pasien (*patient safety*) (Kemenkes, 2016).

SLE merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan sistem kekebalan tubuh menyerang jaringannya sendiri sehingga menyebabkan peradangan luas hingga kerusakan jaringan pada organ yang terkena. Hal ini dapat memengaruhi organ lain, seperti sendi, kulit, otak, paru-paru, ginjal, dan pembuluh darah. Tidak ada obat untuk lupus, tetapi intervensi medis dan perubahan gaya hidup dapat membantu mengendalikan kondisi tubuh penderita lupus (CDC, 2018).

Pasien lupus memiliki waktu penyakit dalam keadaan sangat aktif yang disebut *flare* dan waktu penyakit dalam keadaan tenang yang disebut remisi (American College of Rheumatology, 2019).

Pasien lupus memiliki waktu penyakit dalam keadaan sangat aktif yang disebut *flare* dan waktu penyakit dalam keadaan tenang yang disebut remisi (American College of Rheumatology, 2019). Sebagian besar odapus mengalami *flare* dalam periode tindak lanjut ± 6 bulan dan banyak terjadi pada kelompok usia 26–30 tahun kemudian diikuti kelompok usia 21–25 tahun. Faktor pemicu terjadinya *flare* adalah ketidakpatuhan pengobatan (39,21%), infeksi (27,45%), musim panas (5,88%), obat herbal (3,92%), stres psikologis (3,92%), gastritis akut (3,77%), kosmetik (1,96%) dan dosis yang tidak memadai (1,96%) serta sebanyak 11,76% faktor lain yang tidak diketahui (Kakati et al., 2015).

Pasien SLE pada umumnya mengalami

gangguan pada sistem imun karena disfungsi imun penyakit itu sendiri serta sering menggunakan kortikosteroid dosis tinggi dan pengobatan immunosupresif lainnya.

Dalam beberapa tahun pertama diagnosis, penyebab kematian paling umum pada pasien SLE adalah infeksi, komplikasi glomerulonephritis, dan penyakit neuropsikiatri. Dalam jangka panjang, penyebab kematian yang paling umum adalah komplikasi aterosklerosis dan keganasan. Peningkatan tingkat keganasan dapat disebabkan oleh disregulasi imun serta paparan obat-obatan yang bersifat karsinogenik.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit lain dan kondisi kesehatan. Beberapa penyakit yang umum terkait dengan SLE meliputi:

1. Penyakit kardiovaskular: penderita SLE berisiko lebih tinggi terkena penyakit kardiovaskular, termasuk serangan jantung dan stroke.
2. Infeksi: Orang dengan SLE berisiko lebih tinggi terkena infeksi, termasuk infeksi bakteri, virus, dan jamur.
3. Penyakit ginjal: SLE dapat menyebabkan peradangan pada ginjal, menyebabkan kerusakan ginjal dan gagal ginjal.
4. Osteoporosis: Orang dengan SLE berisiko lebih tinggi terkena osteoporosis, suatu kondisi yang melemahkan tulang dan meningkatkan risiko patah tulang.
5. Kanker: Orang dengan SLE berisiko lebih tinggi terkena jenis kanker tertentu, termasuk limfoma.

Penting bagi penderita SLE untuk bekerja sama dengan penyedia layanan kesehatan mereka untuk mengelola penyakit mereka dan mencegah atau mengobati komplikasi yang mungkin timbul

(Mak & Tay, 2014; Petzold et al., 2015).

Infeksi Cytomegalovirus (CMV) dapat terjadi pada orang dengan lupus eritematosus sistemik (SLE) dan dapat menyebabkan berbagai gejala, seperti demam, nyeri otot hingga memar, pembesaran kelenjar getah bening, sakit tenggorokan, mual, muntah, dan diare, lalu pada kasus yang parah infeksi CMV dapat merusak organ hati, paru-paru, dan mata (Wald & Corey, 2007). *Human cytomegalovirus* adalah anggota famili virus yang dikenal sebagai herpesvirus, herpesviridae, atau *human herpesvirus-5* (HHV-5), virus yang tersebar luas, dengan manifestasi mulai dari asimtomatik hingga disfungsi organ akhir yang parah pada pasien *immunocompromised* dengan penyakit CMV bawaan. Secara keseluruhan, pasien dengan komorbiditas dan immunosupresi memiliki prognosis yang buruk. Pasien dengan pneumonitis CMV dan membutuhkan ventilasi memiliki prognosis yang buruk (Shahidi et al., 2018).

Ventilator acquired pneumonia (VAP) merupakan pneumonia (infeksi paru-paru) yang berkembang pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis selama lebih dari 48 jam. Angka kejadian VAP mencapai 9–27% dari seluruh pasien terintubasi dan *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) melaporkan insidensi VAP mencapai 13,6 per-1.000 ventilator per hari.

Oleh karena besarnya kemungkinan terjadinya *Drug Related Problem* dari perkembangan pasien lupus dengan CMV, VAP, dan CKD, Pemantauan Terapi Obat (PTO) perlu dilakukan. Hal ini bertujuan untuk memastikan apakah pasien menunjukkan tanda-tanda DRP atau ROTD.

METODE

Bahan

Penelitian deskriptif ini menggunakan data hasil pemantauan terapi obat di ruang *intensive care unit*

Metode

Penelitian ini dilakukan secara retroaktif terhadap data pasien *intensive care unit* yang mendapatkan pelayanan PTO oleh apoteker di RS Pemerintah kota Bandung selama bulan Mei 2023, yang dilaksanakan sesuai Peraturan Menteri Kesehatan No. 72 Tahun 2016. Data pasien yang diambil dari lembar observasi rawat intensif atau *flow chart* mulai tanggal 22 Mei hingga 28 Mei 2023.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil didapatkan dari penelusuran rekam medis dan hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien saat *visite*. Pasien merupakan pasien rujukan dari salah satu RS Ciamis yang masuk IGD dengan diagnosa awal anemia hemolitik lalu dirawat selama 5 hari dilakukan perawatan awal dengan transfusi darah WRC, lalu pasien pulang dengan perbaikan. Setelah 3 hari pulang ke rumah, keluhan lemah badan kembali memberat. Pasien dirujuk dengan diagnosis *Respiratory failure on tracheostomy*, *CMV infection*, Suspek GBS post IV IG 5 hari, SLE, CAP, dan *Electrolyte imbalance* (dalam perbaikan), dengan riwayat terapi Ceftazidim 3x1 gr H6, Glibotik 1x1500mg H6, megabal 3x500mcq (IV), heparin 2x5000unit (IV), Cellcept 2xI (po), Vip Albumin 4x3 caps (po), intraperawatan transfusi WRC total 6 unit, Cellcept 2xI (po), Vip Albumin 4x3 caps (po), dan IVIG selama 5 hari.

Berdasarkan standar pelayanan rumah sakit salah satu kegiatan pelayanan farmasi klinik di rumah sakit adalah melakukan monitoring

Tabel 1. Data Pemeriksaan Tanda Vital

Parameter	Nilai Normal	22/05	23/05	24/05	25/05	26/05	27/05	28/05
Tanda Vital								
Tekanan Darah	97 – 112/ 57 – 71 mmHg	143/94	139/90	131/98	122/64	106/61	133/89	128/89
Nadi	75 – 118 bpm	132	129	128	127	136	122	128
Respirasi	20 – 28 x/min	37	19	29	26	16	23	21
Saturasi O ₂	95 – 100%	98	98	97	99	99	96	99
Suhu (°C)	< 37.7	37	37	37	36	36.7	37.4	37.5
Hematologi								
Hemoglobin	12.3 – 15.3 g/dL	10.3	11.8	8,9	12.0	11.3	11.5	12.2
Hematokrit	36.0 – 45.0 %	29.8	33.8	26.0	35.5	34.0	34.3	37.8
Eritrosit	4.5 – 5.1 juta/uL	3.63	4.13	3.09	4.2	3.98	4.00	4.38
Leukosit	4.4 – 11.3 10 ³ /uL	4.54	3.23	9.86	5.15	7.69	8.57	13.42
Trombosit	150 – 450 ribu/uL	185	129	133	138	114	128	178
Index Eritrosit								
MCV	80 – 96 fL	82.1	81.8	84.1	84.5	85.4	85.8	86.3
MCH	27.5 – 33.2 pg	28.4	28.6	28.8	28.6	28.4	28.8	28.1
MCHC	33.4 – 35.5 %	34.6	34.9	34.2	33.8	33.2 1	33.5	32.5
Basofil	0 – 1%	0	0	0	0	0	0	0
Eosinofil	0 – 4 %	0	0	0	0	0	0	0
Neutrofil Batang	3 – 5 %	0	2	4	2	4	2	2
Neutrofil Segmen	45 – 73 %	77	75	80	89	81	86	84
Limfosit	18 – 44 %	6	7	7	5	7	5	7
Monosit	3 – 8 %	11	6	5	4	6	–	7
Total Neutrofil	2.10 – 8.89 %	3.68	2.49	–	4.69	6.54	7.54	11.54
Total Limfosit	1.26 – 3.35 %	0.27	0.55	0.69	0.26	0.54	0.43	0.94

Parameter	Nilai Normal	22/05	23/05	24/05	25/05	26/05	27/05	28/05
Total Monosit	0.29 – 0.95 103/uL	–	0.19	0.49	0.21	0.46	0	0
PCT @	0.18 – 0.39 %	0.17	0.12	0.13	0.14	0.11	0.18	0.18
RDW–CV @	11.5 – 14.5 %	18.8	18.4	19.6	18.3	18.6	16.5	16.5
PDW @	9.0 – 13.0 fL	8.41	9.6	9.7	10.3	11.0	10.4	10.4
MPV @	7.2 – 11.1 fL	9.4	9.6	9.8	10.2	10.1	10.0	10.0
Neutrofil Limfosit Ratio		13.63	4.53	12	18.04	12.11	12.28	12.28
RDW–SD @	36.4 – 46.3 fL	50.4	50.5	57.1	54.5	56.0	56.3	50.9
IG% @	0.0 – 0.6 %	8.8	1.9	7.8	1.6	7.7	2.2	1.6
IG# @	0.00 – 0.06 103/mm3	0.4	0.06	0.77	0.08	0.59	0.19	0.21
Glukosa sewaktu	< 140 mg/dL	94	–	–	130	–	–	–
Glukosa Puasa	70 – 100 mg/dL	–	–	–	–	–	–	–
Ureum	15 – 40 mg/dL	17.4	–	–	–	23.9	–	–
Kreatinin	0.57 – 1.11 mg/dL	0.31	–	0.30	–	0.32	–	0.32
Natrium (Na)	135 – 145 mEq/L	129	135	135	137	138	138	140
Kalium (K)	3.5 – 5.1 mEq/L	2.0	2.5	4.4	3.1	5.0	3.7	2.4
Klorida	98 – 109 mEq/L	–	–	–	–	–	–	–
Kalsium Ion	4.5 – 5.6 mg/dL	3.87	6.42	4.3	5.06	4.85	4.64	4.6
Magnesium	1.6 – 2.6 mg/dL	1.1	1.5	1.2	1.6	1.3 1	1.9	1.4
Nilai Gas Darah								
pH	7.35 – 7.45	7.493	7.39	7.398	7.308 1	7.303 1	7.369	7.278
pCO2	35.0 – 45.0 mmHg	19.91	26.0	27.2	35.1	52.9	47.7	77
pO2	80 – 105 mmHg	216.8	72.9	298.4	107.8	156.1	150.4	88.3
Status Asam Basa								
HCO3	22 – 26 mmol/L	15,4	15.7	16.9	17.8	26.5	27.8	36.4
tCO2	23.05 – 27.35 mmol/L	16.0	16.5	17.7	18.8	28.1	29.2	38.7

Parameter	Nilai Normal	22/05	23/05	24/05	25/05	26/05	27/05	28/05
Standar BE–b	(–2) – (+2) mmol/L	–5,6	–6.7	–6.1	–7.1	0.1	2.5	7.6
Saturasi O2	95 – 100 %	99.8	93.7	99.9	98.1	99.6	99.6	95.1
Procalcitonin	<0,5 : Local bacterial infection is possible. Systemic infection (sepsis) is not likely 0,5 - < 2 : Systemic infection (sepsis) is possible 2 - < 10 : Systemic infection (sepsis) is likely > = 10 : High likely	0.14	–	–	–	–	–	–
Prothrombin Time								
PT	12 – 16 detik	–	–	–	–	–	–	13.5
INR@	0.8 – 1.2	–	–	–	–	–	–	0.94
APTT	21 – 41 detik	–	–	–	–	–	–	21.10
SGOT (AST)	15 – 37 U/L	–	–	–	–	–	–	–
SGPT (ALT)	0 – 55 U/L	–	–	–	–	–	–	–
Bilirubin Total	0.100 – 1000 mg/dL	–	–	–	–	–	–	–
Bilirubin Direk	0.100 – 0.300 mg/dL	–	–	–	–	–	–	–
Bilirubin Direk	0.200 – 0.800 mg/dL	–	–	–	–	–	–	–
Fibrinogen	238 – 498 mg/dL	–	–	–	–	–	–	–
D-Dimer Kuantitatif @	< 0.55 µg/mL	–	–	–	–	–	–	1.27
Pewarnaan Gram								
Preparat Jamur		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan
Spesimen		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan
Batang Gram Positif		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan
Batang Gram Negatif		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan
Coccus Gram Positif		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan
Coccus Gram Negatif		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan
Leukosit		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan
Epitel		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan
Jamur		–	–	–	–	–	–	Negatif / Tidak ditemukan

Tabel 2. Drug Related Problem

No.	Drug Related Problem	Keterangan
1.	Indikasi tidak diterapi	Tidak ada
2.	Obat tanpa indikasi	Tidak ada
3.	Dosis terlalu rendah	Tidak ada
4.	Dosis terlalu tinggi	Tidak ada
5.	ROTD	Tidak ada
6.	Interaksi obat	Moderate dan minor
7.	Duplikasi	Calos dan kalsium glukonat
8.	Pasien tidak patuh	Tidak ada

Tabel 3. Ketepatan Indikasi dan Dosis

Nama Obat	Indikasi	Dosis Pasien	Dosis Literatur	Keterangan
Parasetamol FLS	Pereda nyeri sedang hingga berat dengan kombinasi opioid (IBM Micromedex, 2023)	1 g/6 jam	1 g/6 jam (IBM Micromedex, 2023)	Indikasi dan dosis tepat
N-Acetylcystein	Pengencer dahak pada pneumonia (MIMS, 2023)	400 mg/8 jam	600–1200 mg/hari selama 10 hari (MIMS,	Indikasi dan dosis tepat
Lovenox	Antikoagulan, DVT (Deep Vein Thrombosis), mencegah pembekuan darah dari trombosis	0,6 cc/12 jam	1 mg/kg diberikan secara subkutan sekali sehari	Indikasi dan dosis tepat
Hidroksiklorokuin	Antiplatelet untuk lupus eritematosus sistemik, menghambat aktivitas sitokin, menurunkan sensitivitas terhadap sinar UV, aktivitas antiinflamasi, antihiperlipidemik	200 mg/24 jam	200–400 mg diminum sehari 1 atau 2 tablet. (FDA, 2023)	Indikasi dan dosis tepat
Dexamethasone	Antiinflamasi, VAP (<i>Ventilator Acquired Pneumonia</i>)	2,5 mg/8 jam	0,5–9 mg/hari yang diberikan dalam 2–4 kali	Indikasi dan dosis tepat
Ceftazidime avibactam	VAP (<i>Ventilator Acquired Pneumonia</i>)	3 x 1 vial @ drip 3 jam selama 7 hari	2,5 g (ceftazidime 2 g + avibactam 0,5 g) diinfuskan selama 2 jam i.v setiap 8 jam selama 7–14 hari.	Indikasi dan dosis tepat
Fosfomycin	VAP (<i>Ventilator Acquired Pneumonia</i>)	4 x 2 gr @drip 2 jam selama 7 hari	12–24 g/hari. diberikan dalam 2–3 dosis terbagi. Maksimal 8 g dalam sekali dosis.	Indikasi dan dosis tepat
Meropenem	VAP (<i>Ventilator Acquired Pneumonia</i>)	1 g/8 jam	1 gr IV tiap 8 jam selama 7 hari (IBM Micromedex, 2023)	Indikasi dan dosis tepat
Vankomisin	VAP (<i>Ventilator Acquired Pneumonia</i>)	1 g/24 jam	15-20 mg/kg/hari i.v tiap 8-12 jam	Indikasi dan dosis tepat

Nama Obat	Indikasi	Dosis Pasien	Dosis Literatur	Keterangan
Calos	Hipokalsemia/defisiensi kalsium, mengatasi osteoporosis akibat pemberian kortikosteroid	500 mg/8 jam	3 x 500 mg – 1 g/24 jam (DiPiro, 2020).	Indikasi dan dosis tepat
Asam Folat	Anemia	1 mg/24 jam	1 x 1–5 mg/24 jam (Merrell and McMurry, 2021)	Indikasi dan dosis tepat
Amlodipin	Hipertensi	10 mg/24 jam	1 x 5 atau 10 mg/24 jam	Indikasi dan dosis tepat
Kalsium Glukonat	Hipokalsemia akut (IBM Micromedex, 2023)	4 g dalam Dextrose 5% 100 cc 1 jam x 1 (IBM Micromedex, 2023)	maksimal 500 mg. 3–4 kali sehari (IBM Micromedex, 2023)	Indikasi dan dosis tepat
Digoxin	Mengatasi gangguan irama jantung, diberikan jika HR > 150	0,25 mg/24 jam	0,25 mg secara i.v dengan dosis berulang. Maksimal 1,5 mg selama 24 jam (IBM Micromedex, 2023)	Indikasi dan dosis tepat
Diazepam	Mengatasi kejang, memberikan efek sedasi	10 mg saat kejang (IBM Micromedex, 2023)	5–15 mg (IBM Micromedex, 2023)	Indikasi dan dosis tepat
Esomeprazole	Tukak lambung	40 mg/12 jam	80–120 mg per hari, dosis disesuaikan dengan kondisi pasien. Maksimal 240 mg/hari (IBM Micromedex, 2023)	Indikasi dan dosis tepat
KCl	Konsentrasi kalium serum rendah (hipokalemia)	KCl 50 mEq + RL 400 cc. 2 siklus @drip per 4 jam	10 mEq/jam	Overdosis

Tabel 4. Interaksi Obat

Obat yang berinteraksi	Jenis Interaksi	Keterangan	Manajemen
Calos – Digoksin	Moderate	Peningkatan kalsium darah → memperburuk toksisitas digitalis dan memicu aritmia jantung serius pada pasien. Mekanisme ini melibatkan efek inotropik aditif atau sinergis kalsium dan glikosida digitalis pada miokardium (Drugs.com, 2023).	Gunakan calos pada rentang dosis aman dan efektif, hindari pemberian calos melewati dosis maksimal. Monitoring gejala perpanjangan QT seperti pusing, pingsan, jantung berdebar, aritmia, sesak nafas.
Calos – Amlodipine	Moderate	Calos dapat menurunkan efektivitas amlodipin. Terjadi karena kalsium karbonat dapat mengganggu penyerapan amlodipine, mengurangi bioavailabilitasnya dan berpotensi menurunkan efek penurunan tekanan darah (Zhang et al., 2017)	Pemantauan tekanan darah target: 130-139/80-89 Pemantauan serum kalsium Hindari penggunaan secara bersamaan, Pemberian dosis harian dijeda minimal 3-4 jam.
Calos – Dexamethasone	Minor	Calos (antasida) yang bekerja menetralkan asam dapat mengganggu penyerapan dexamethasone (Drugs.com, 2023).	Hindari penggunaan secara bersamaan, Pemberian dosis harian dijeda minimal 2 jam.
Dexamethasone – Amlodipine	Moderate	Dexamethasone dengan Amlodipine menurunkan efek amlodipine dalam menurunkan tekanan darah. Interaksi terjadi saat dexamethasone digunakan selama >7 hari, penggunaan panjang dexamethasone dapat menyebabkan retensi natrium dan air (Drugs.com, 2023).	Pemantauan tekanan darah, kadar elektrolit, dan berat badan secara rutin. Pemantauan perkembangan edema dan gagal jantung kongestif. Lakukan penyesuaian dosis obat antihipertensi

terapi obat (*drug therapy monitoring*/PTO). Tujuan PTO adalah untuk mencegah kesalahan pengobatan dengan mengidentifikasi potensi *Drug Related Problem* (DRP) yang mungkin terjadi pada pasien. Penilaian PTO menentukan terapi yang paling efektif, hemat biaya, dan rasional sambil meminimalkan terjadinya efek samping pada pasien. Meskipun pemantauan terapi obat umumnya dilakukan pada semua pasien, hal ini dibatasi oleh ketersediaan apoteker. Oleh karena itu, pasien yang memenuhi kriteria PTO, terutama pasien polifarmasi dengan kondisi khusus seperti pasien hamil, pediatri, dan geriatri, yang memiliki risiko DRP lebih tinggi daripada pasien normal, diberikan prioritas. Dalam kasus khusus ini, pemantauan terapi obat diberikan kepada penderita SLE yang menerima obat polifarmasi, memiliki beberapa diagnosis, dan

berisiko interaksi obat.

Pemantauan terapi obat (PTO) dilakukan dengan menggunakan metode SOAP (*Subjective, Objective, Assessment, dan Plan*) atas data pasien yang telah dikumpulkan melalui catatan terintegrasi dokter, hasil pemeriksaan laboratorium, catatan pengobatan pasien, identifikasi masalah terkait obat, pengkajian pemilihan obat (meliputi kesesuaian pemilihan obat, dosis, aturan pakai, rute pemberian, dan respon terapi), serta pemberian rekomendasi secara sistematis. Dengan dilakukannya PTO akan diketahui permasalahan terkait obat yang diresepkan hingga efektivitas terapi yang didapat.

Pemantauan terapi obat terhadap pasien Ny. RA berusia 24 tahun dilakukan mulai tanggal 22 Mei hingga 28 Mei 2023, di ruang ICU RS Pemerintah kota Bandung. Pasien merupakan

pasien rujukan dari salah satu RS di Ciamis dengan diagnosa awal anemia hemolitik lalu dirawat selama 4 hari dilakukan perawatan awal dengan transfusi darah WRC sebanyak 6 unit dan beberapa obat secara intravena. *Wash Red Cell* (WRC) dapat menjadi pengobatan yang efektif untuk pasien dengan anemia hemolitik yang disebabkan oleh autoantibodi reaktif hangat (WRA). Proses transfusi melibatkan penghapusan plasma dan komponen lain dari sel darah merah untuk mengurangi jumlah autoantibodi dan zat lain yang dapat berkontribusi terhadap hemolisis (Barcellini, 2014). Sel darah merah yang dicuci kemudian ditransfusikan kembali ke pasien. Penggunaan sel darah merah yang dicuci dapat mengurangi risiko reaksi transfusi dan memperbaiki gejala pasien. Proses pencucian biasanya melalui beberapa langkah, termasuk sentrifugasi, pencucian, dan suspensi ulang sel darah merah dalam larutan garam. Selama proses pencucian berlangsung ada kemungkinan sel darah merah rusak. Oleh sebab itu, penggunaan sel darah merah yang dicuci biasanya disediakan untuk pasien dengan anemia hemolitik berat yang belum menanggapi perawatan lain. Setelah itu, pasien pulang dengan perbaikan. Setelah 3 hari pulang ke rumah, keluhan lemah badan kembali memberat sehingga pasien dirujuk ke bangsal rawat inap intensif RS Pemerintah kota Bandung pada tanggal 2 April 2023 dengan penyakit *Respiratory failure on tracheostomy, CMV infection, Suspek GBS post IV IG 5 hari, SLE, CAP, dan Electrolyte imbalance* (dalam perbaikan). Pasien diketahui telah mengeluhkan sakit sejak tiga bulan sebelum masuk RS Ciamis.

Selama masuk perawatan intensif pasien melakukan pemeriksaan laboratorium rutin, meliputi gula darah sewaktu, elektrolit (Na, K, Cl, Ca, dan Mg), tanda vital, gula darah, hematologi. Kondisi kesadaran pasien menurun dan terpasang

NGT. Selama di rumah sakit pasien menggunakan obat yang terlampir pada tabel pengobatan pasien. Jumlah obat yang diberikan pasien termasuk polifarmasi dengan kondisi khusus sehingga dilakukan pemantauan terapi obat untuk meningkatkan efektifitas terapi dan menurunkan resiko reaksi obat yang tidak dikehendaki.

Berdasarkan diagnosis tim dokter MIC pasien mengalami *Neuropsychiatric Lupus Erythematosus* (NPSLE), *Acute Kidney Injury* (AKI) Superimposed (*Chronic Kidney Disease*) CKD akibat Lupus, Sepsis akibat *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) dengan AKI (*Acute Kidney Injury*), infeksi *Cytomegalovirus disease* dengan *secondary Hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH), disertai hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia chronic interstitia nefritis akibat lupus, ulkus dekubitus grade II a.r gluteal akibat maleolus bilateral. Infeksi merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan SLE. Pasien dengan SLE memiliki tingkat infeksi yang lebih tinggi. Hal ini dapat terjadi karena berbagai faktor seperti gangguan fungsi kekebalan tubuh, aktivitas penyakit, dan penggunaan obat immunosupresif seperti kortikosteroid, siklofosamid.. Diperkirakan setidaknya 50% dari penderita akan menderita episode infeksi berat selama perjalanan penyakit (Ospina et al., 2017).

Cytomegalovirus (CMV) dan SLE memiliki keterkaitan yang cukup kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Beberapa penelitian menunjukkan peran potensial untuk CMV dalam pengembangan dan/atau perkembangan SLE, CMV dapat memiliki banyak interaksi dengan sistem kekebalan tubuh inang dan berperan dalam kejadian *flare-up* dan mungkin dalam patogenesis SLE. Infeksi CMV dapat memicu kelainan autoimun yang menyerupai yang ditemukan pada SLE, dan ada laporan kasus infeksi CMV aktif

Tabel 5. Monitoring Efek Samping dan Solusi

No.	Obat	Efek Samping	Solusi	Literatur
1.	Parasetamol FLS	<p>Umum Dermatologis: Pruritus ($\geq 5\%$) Gastrointestinal: Konstipasi ($\geq 5\%$), nausea (dewasa: 34%, anak: $\geq 5\%$), muntah (dewasa: 15%) Neurologi: Sakit kepala (1-10%), insomnia (1-7%) Psikiatri: Agitasi ($\geq 5\%$) Respiratory: Atelectasis ($\geq 5\%$)</p> <p>Serius Dermatologi: Generalized exanthematois pustulosis, Stevens Johnson syndrome, nekrolisis epidermal toksik Hepatik: Gagal hati Respiratory: Pneumonitis</p>	<p>1. Pemeriksaan fungsi hati berkala (albumin, kadar globulin, elektroforesis protein, waktu prothrombin, kadar kolinesterase, kadar bilirubin, asam empedu, kadar ammonia, enzim transaminase yaitu alanine transaminase (ALT)/SGPT dan aspartate transaminase (AST)/SGOT, Alkalin fosfatase (ALP) dan Gama (Medscape) glutamiltransferasi (GGT).</p> <p>2. Pemeriksaan kadar magnesium dan denyut jantung.</p>	<p>IBM Micro medex, 2023; FDA, 2023</p>
2.	N-Acetylcystein	<p>Umum Dermatologis: Pruritus (1%–3%), Ruam (4%–5%), Urtikaria Pencernaan: Diare, Mual (2%–7%), Muntah (9%–12%)</p> <p>Serius Kardiovaskular: Penurunan fungsi jantung, Elektrokardiogram abnormal, Hipervolemia → Pasien mengalami hipervolemia yang ditandai dengan sesak napas karena banyaknya cairan di paru, perut kembung, tetapi belum diketahui secara pasti apakah kondisi tersebut disebabkan oleh administrasi n-acetylcystein Imunologi: Reaksi hipersensitivitas (Dewasa, 8%–18%; anak-anak, 10%), Anafilaksis non-alergi (0,1%–0,2%) Neurologi: status epileptikus Respiratory: gangguan pernapasan, bronkopasme</p>	<p>1. Pemeriksaan kadar fosfat dan kalsium secara berkala,</p> <p>2. Memperbanyak konsumsi air mineral.</p>	<p>IBM Micromedex, 2023; FDA, 2023</p>

No.	Obat	Efek Samping	Solusi	Literatur
3.	Lovenox	<p>Umum Gastrointestinal: Diare (2,2%), Mual (2,5% — 3%) → Pasien diketahui mengalami feses yang cair Hematologi: Anemia (16%), Perdarahan (4%), Trombositopenia (<3%) → Pasien mengalami penurunan kadar trombosit (trombositopenia), namun belum diketahui secara pasti apakah kondisi trombositopenia disebabkan oleh administrasi lovenox, karena setelah pemberhentian lovenox kadar trombosit belum meningkat Hati: Peningkatan tes fungsi hati (6%) Lainnya: Demam (8%)</p> <p>Serius Kardiovaskular: Fibrilasi atrium (0,7%), Gagal jantung (0,95%) Dermatologis: Erupsi obat eczematous, Nekrosis kulit Hematologi: Hematoma, Perdarahan (4% hingga 13%), Trombosis katup jantung prostetik (25% (wanita hamil)) Neurologis: Perdarahan intrakranial (0,8%), Paraplegia Pernapasan: Pneumonia (0,82%)</p>	<p>1. Pemeriksaan darah lengkap, meliputi cek jumlah trombosit, 2. Pemeriksaan koagulasi secara rutin, seperti Prothrombin Time (PT) dan Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT). 3. Jika terjadi perdarahan dapat dilakukan pemeriksaan kadar anti-faktor Xa untuk memantau efek antikoagulan Lovenox</p>	Micromedex, 2023; FDA, 2023

No.	Obat	Efek Samping	Solusi	Literatur
4.	Hydroxy chloroquine sulfate	<p>Umum Gastrointestinal: Mual Gangguan mata: retinopathy dengan perubahan pigmentasi, penurunan kualitas penglihatan, jarak pandang kabur (7,5%)</p> <p>Serius Kardiovaskular: memperpanjang interval QT (LSE 83%), artimia ventrikel, takikardia dan Torsade de pointes Metabolik endokrin: Hipoglikemia (Berat) → Pasien mengalami asidosis metabolic ditandai dengan data laboratorium analisis gas darah (pH, pCO₂, HCO₃, dan tCO₂ yang tidak sesuai dengan ambang batas normal) Hematologi: Agranulositosis, Anemia, Anemia aplastik, Hemolisis, Pansitopenia, Trombositopenia → Pasien mengalami anemia dan trombositopenia, terlihat dari nilai Hb, hematokrit, eritrosit, dan trombosit di bawah rentang normal Kulit dan subkutan: lecet pada kulit, mata, bibir atau di mulut, gatal atau terbakar, dengan atau tanpa demam Sistem imun: urtikaria, angioderma, bronkopasme Sistem saraf: nyeri kepala, pusing, kejang → Pasien dapat kejang pada kondisi tertentu Jiwa: gelisah, psikosis, mimpi buruk, labil Telinga dan labirin: vertigo, tinnifus, gangguan pendengaran Metabolisme dan gizi: anoreksia, hipohlikemia, penurunan berat badan → Pasien mengalami penurunan berat badan, saat perawatan awal di MICU (2/4/2023) berat badan pasien 68 kg, lalu pada (22/5/23) berat badan turun menjadi 50 kg (data tersebut diambil dari flow chart dan KOP) Jaringan ikat dan muskuloskeletal: gangguan sensorimotor, miopati</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bila ada masalah kardio anjurkan pasien untuk segera mencari pertolongan medis jika mereka mengalami gejala perubahan irama jantung termasuk detak jantung yang cepat atau tidak teratur, kepala terasa ringan, pusing , atau sinkop 2. Bila terasa toksisitas retina. Beri tahu pasien mengenai p e n t i n g n y a k u n j u n g a n oftalmologi untuk memantau mata. 3. Pantau kadar gula darah dan mencari pertolongan medis jika mengalami salah satu tanda dan gejala hipoglikemia seperti berkeringat, gemetar, lemah, pusing, 4. Transfusi darah 	IBM Micromedex, 2023; FDA, 2023

No.	Obat	Efek Samping	Solusi	Literatur
5.	Dexame thasone	<p>Umum Kardiovaskular: Hipertensi (Diabetic macular edema 13%) Metabolik endokrin: Sindrom Cushing, Penurunan pertumbuhan tubuh Oftalmik: Penglihatan abnormal (1-9%), Katarak (Edema makula diabetik, 68%; oklusi vena retina dan uveitis, 5-54%), Edema konjungtiva (5%), Konjungtivitis (6%), Edema kornea (Peradangan dan nyeri mata pasca operasi, 1%; peradangan pasca operasi, 5% hingga 15%), Ketidaknyamanan, Mata (10%), Gangguan bilik mata depan, Peradangan (10%), Sindrom mata kering (5%), Iridosiklitis, Iritis (5-15%), Peningkatan tekanan intraokular (oklusi vena retina dan uveitis, 24-25%; peradangan dan nyeri pasca operasi, 5-15%; gatal okular, 3%), floaters vitreous (1-5%) Psikiatri: Depresi, Euforia Pernafasan: Tuberkulosis paru</p> <p>Serius Kardiovaskular: Kardiomiopati, Pecahnya ventrikel akibat infark miokard akut Metabolik endokrin: Hiperglikemia, Hipokalemia → Pasien mengalami hipokalemia, kadar kalium dalam darah pasien 2.0 – 3.1, tetapi mulai 26/5/2023 kalium sudah normal Gastrointestinal: Pankreatitis Imunologi: Penyakit menular Muskuloskeletal: Osteoporosis Mata: Perdarahan konjungtiva (Edema makula diabetik, 23%; oklusi vena retina dan uveitis, 22%), Glaukoma (Edema makula diabetik, 1,2%), Keratitis (2%), Katarak subkapsular posterior, Robekan retina (2%), Retina gangguan pembuluh darah (3%), Uveitis (2%)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemeriksaan glukosa secara berkala, 2. Pemeriksaan denyut jantung, 3. P e m e r i k s a a n kondisi pasien yang menunjukkan adanya takikardia atau tukak lambung. 	<p>IBM Micromedex, 2023; FDA, 2023</p>

No.	Obat	Efek Samping	Solusi	Literatur
6.	Ceftazidime ceftazidime bactam	<p>Umum Dermatologi: Flebitis di tempat suntikan (>3%), Ruam (>3%) Gastrointestinal: Sembelit (2%–10%), Diare (3%–8%), Mual (3%–7%), Muntah (Dewasa, pneumonia terkait ventilator atau yang didapat di rumah sakit, 5% infeksi intra-abdomen yang rumit) → Pasien diketahui mengalami feses yang cair Psikiatri: Kecemasan (<1%).</p> <p>Serius Gastrointestinal: Clostridium difficile diare → → Pasien diketahui mengalami feses yang cair Imunologi: Reaksi hipersensitivitas Neurologis: Asteriks, Ensefalopati, Rangsangan, Neuromuskular, Status epileptikus nonkonvulsif, Kejang Lainnya: Koma</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemeriksaan CrCl setidaknya setiap hari pada pasien dewasa dan anak-anak dengan perubahan fungsi ginjal dan sesuaikan dosis. 2. Reaksi hipersensitivitas: Termasuk anafilaksis dan reaksi kulit yang serius. Hipersensitivitas silang dapat terjadi pada pasien dengan riwayat alergi penisilin. Jika terjadi reaksi alergi, hentikan AVYCAZ. 3. Evaluasi jika diare terkait Clostridium difficile (CDAD) 4. Reaksi Sistem Saraf Pusat: Kejang dan peristiwa neurologis lainnya dapat terjadi, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal. Sesuaikan dosis pada pasien dengan gangguan ginjal. 	IBM Micro medex, 2023; FDA, 2023
7.	Fosfomicin	<p>Umum Gastrointestinal: Diare (9%–10,4%), Mual (4,1%–5,2%) → Pasien diketahui mengalami feses yang cair Muskuloskeletal: Sakit Punggung (3%) Neurologis: Sakit kepala (3,9%–10,3%) Reproduksi: Dismenore (2,6%) Pernafasan: Faringitis (2,5%), Rhinitis (4,5%)</p>	Periksa kondisi pasien terkait efek samping tersebut	IBM Micro medex, 2023; FDA, 2023
8.	Meropenem	<p>Umum Gastrointestinal: Konstipasi (1.4 – 7%), diare (3.5 – 5%), nausea (7.8%) → Pasien diketahui mengalami feses yang cair Hematologi: Anemia (> 5.5%) → Pasien mengalami anemia dan trombositopenia, terlihat dari nilai Hb, hematokrit, eritrosit, dan trombosit di bawah rentang normal, tetapi belum diketahui apakah penggunaan Meropenem juga menjadi salah satu penyebab anemia pada pasien, karena pasien juga memiliki riwayat anemia hemolitik Neurologi: Sakit kepala (2.3 – 7.8%) Lain -lain: Nyeri (5.1%) → Kondisi subjektif pasien memperlihatkan bahwa pasien tampak sakit berat</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemeriksaan kultur bakteri 2. Reaksi Sistem Saraf Pusat: Kejang dan peristiwa neurologis lainnya dapat terjadi, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal. Sesuaikan dosis pada pasien dengan gangguan ginjal. 3. Reaksi hipersensitivitas (anafilaktik) yang serius dan terkadang fatal telah dilaporkan pada pasien yang menerima β-laktam. 4. Evaluasi jika terjadi diare. Diare terkait Clostridium difficile (mulai dari diare ringan hingga kolitis fatal) telah dilaporkan. 5. Pantau kadar trombosit pada pasien dengan disfungsi ginjal 	IBM Micro medex, 2023; FDA, 2023

No.	Obat	Efek Samping	Solusi	Literatur
9.	Vankomisin	<p>Umum Metabolik endokrin: Hipokalemia (13%) → Pasien mengalami hipokalemia, kadar kalium dalam darah pasien 2.0 – 3.1, tetapi mulai 26/5/2023 kalium sudah normal Gastrointestinal: Sakit perut (15%), Diare (9%), Mual (17%), Muntah (9%) → Pasien diketahui mengalami feses yang cair</p> <p>Serius Kardiovaskular: Henti jantung, Hipotensi Gastrointestinal: Clostridium difficile diare → Pasien diketahui mengalami feses yang cair Hematologi: Agranulositosis, Neutropenia, Trombositopenia → Pasien mengalami trombositopenia, terlihat dari nilai trombosit di bawah rentang normal, tetapi belum diketahui pasti apakah penyebabnya dari penggunaan vankomisin Imunologi: Anafilaksis, Reaksi obat dengan eosinofilia dan gejala sistemik Otik: ototoksisitas Ginjal: Nefrotoksisitas (5%) Pada infus cepat dapat terjadi hipotensi berat (shock, henti jantung), napas meninggi, sesak napas</p>	<p>1. Pantau fungsi ginjal 2. Pemakaian jangka panjang vankomisin perlu monitoring jumlah leukosit secara berkala untuk mengantisipasi neutropenia</p>	IBM Micro medex, 2023; FDA, 2023
10.	Calos	<p>Umum Gastrointestinal: Sembelit, Perut kembung, Perut bengkak → Pasien mengalami perut kembung</p> <p>Serius Kardiovaskular: Infark miokard Ginjal: Urolitiasis Reproduksi: Kanker prostat Lainnya: Sindrom alkali susu</p>	Periksa kondisi pasien terkait efek samping tersebut	IBM Micro medex, 2023; FDA, 2023
11.	Asam Folat	<p>Umum Gastrointestinal: Rasa tidak enak di mulut, Dosis besar, kehilangan nafsu makan, mual Neurologis: kebingungan Psikiatri: Lekas marah, Gangguan pola tidur</p> <p>Serius Imunologi: Kondisi alergi</p>	Periksa kondisi pasien terkait efek samping tersebut	IBM Micro medex, 2023
12.	Amlodipin	<p>Umum Kardiovaskular: Edema (1,8%–10,8%) → Pasien mengalami edema, kondisi edema diketahui dari hasil pemeriksaan EKG Gastrointestinal: Sakit perut (1,6%), mual (2,9%) Neurologis: Somnolen (1,4%) → Pasien mengalami somnolen, yang dialami sejak awal perawatan sehingga belum diketahui pasti apakah somnolen ini disebabkan oleh pemberian amlodipin Lainnya: Kelelahan (4,5%) → Anamnesis subjektif pasien tampak lemas</p>	Bila terjadi edema dapat ditangani dengan pemberian diuretik	IBM Micro medex, 2023

No.	Obat	Efek Samping	Solusi	Literatur
13.	Kalsium Glukonat	<p>Umum Gastrointestinal: Rasa tidak normal di mulut, Sembelit, Perut kembung, Perut bengkak</p> <p>Serius Kardiovaskular: Bradyarrhythmia, Henti jantung, Disritmia jantung, Hipotensi, Infark miokard, Vasodilatasi Dermatologis: Ekstravasasi tempat injeksi, Nekrosis Ginjal: Urolitiasis</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemantauan EKG untuk melihat aritmia jantung 2. Siapkan kalsium glukonat dengan diencerkan bersama D5% atau salin normal untuk menghindari efek samping setelah pemberian 3. Jika terjadi ekstravasasi atau manifestasi klinis kalsinosis kutis, segera hentikan pemberian intravena di tempat tersebut dan obati sesuai kebutuhan. 	IBM Micromedex, 2023; FDA, 2023
14.	Digoxin	<p>Umum Gastrointestinal: Mual dan muntah Neurologis: Pusing, Sakit kepala Psikiatri: Gangguan jiwa</p> <p>Serius Kardiovaskular: Disritmia jantung, Iskemia, blok Sinoatrial, Sinus bradikardia, Vasokonstriksi Hematologi: Trombositopenia</p>	Pemantauan kadar elektrolit (Na, K, Ca, Cl), hindari pemberian pada pasien dengan kondisi infeksi miokardial, miokarditis	IBM Micromedex, 2023; FDA, 2023
15.	Diazepam	<p>Umum Dermatologis: Ruam (Gel dubur, 3%) Gastrointestinal: Indra perasa berubah (semprotan hidung, 2%) Neurologis: Ataksia (Gel rektal, 3%), Pusing (Gel rektal, 3%), Sakit kepala (Gel rektal, 5%), Inkoordinasi (Gel rektal, 3%), Somnolen (Gel rektal, 23%) Psikiatri: Euforia (Gel rektal, 3%) Pernafasan: Pendarahan dari hidung (semprotan hidung, 3%), Hidung tersumbat (semprotan hidung, 3%), Iritasi hidung (semprotan hidung, 6%)</p> <p>Serius Neurologis: Depresi sistem saraf pusat Psikiatri: Pikiran untuk bunuh diri</p>	Pemantauan kondisi kardiovaskuler, respirasi, jiwa dan psikis pasien.	IBM Micromedex, 2023; FDA, 2023

No.	Obat	Efek Samping	Solusi	Literatur
16.	Esome prazole	<p>Umum Dermatologis: Gangguan tempat suntikan (2– 4%) Gastrointestinal: Sakit perut (6%), Sembelit (3%), Diare (4%), Perut kembung (10%), Mual (6%), Xerostomia (4%) Neurologis: Pusing (3%), Sakit kepala (11%)</p> <p>Serius Dermatologis: Lupus eritematosus kulit, Eritema multiforme, Pustulosis eksantema umum, akut, sindrom Stevens-Johnson, nekrolisis epidermal toksik Metabolik endokrin: Hipomagnesemia Gastrointestinal: Diare Clostridium difficile, Poliposis kelenjar fundus lambung → Pasien diketahui mengalami feses yang cair Imunologi: Reaksi obat dengan eosinofilia dan gejala sistemik Muskuloskeletal: Fraktur tulang, Rhabdomyolysis Ginjal: Nefritis tubulointerstitial akut</p>	<p>1. Pemeriksaan kadar magnesium dan denyut jantung. 2. Pemeriksaan fungsi hati secara berkala</p>	<p>IBM Micromedex, 2023; FDA, 2023</p>
17.	KCl	<p>Umum Gastrointestinal: Diare, Perut kembung, Mual, Muntah → Pasien diketahui mengalami feses yang cair</p> <p>Serius Kardiovaskular: Henti jantung, Elektrokardiogram abnormal Metabolik endokrin: Hiperkalemia Gastrointestinal: Sakit perut, tukak lambung Gangguan sistem imun: Hipersensitivitas, seperti yang dimanifestasikan oleh ruam dan angioedema Gangguan metabolisme dan nutrisi: Hiperkalemia, hiponatremia Gangguan jantung: Henti jantung, asistol, fibrilasi ventrikel, bradikardia sebagai manifestasi pemberian intravena cepat dan/atau hiperkalemia Gangguan Toraks, dan Mediastinum: Dispnea Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian: Nyeri dada, trombosis tempat infus, flebitis tempat infus.</p>	<p>Periksa kondisi pasien terkait efek samping tersebut</p>	<p>IBM Micromedex, 2023; FDA, 2023</p>

disebabkan SLE yang aktif. Selain itu, penyakit CMV dapat muncul secara perlahan dengan gejala yang mirip dengan *flare* SLE dan dapat menyebabkan kerusakan beberapa sistem organ.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar kalium pasien di bawah nilai normal. Hipokalemia atau rendahnya kadar kalium dalam darah adalah komplikasi yang diketahui dari lupus eritematosus sistemik (SLE). Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor termasuk keterlibatan ginjal, penggunaan obat-obatan tertentu (seperti diuretik dan kortikosteroid), dan kerugian gastrointestinal. Gejala hipokalemia mungkin termasuk kelemahan otot, kram, dan irama jantung yang tidak teratur. Pengobatan hipokalemia pada pasien SLE melibatkan mengatasi penyebab kehilangan kalium, serta suplementasi kalium. Dalam kasus dimana hipokalemia disebabkan oleh penggunaan obat, menyesuaikan dosis atau beralih ke pengobatan alternatif mungkin diperlukan. Selain itu, pengelolaan ketidakseimbangan elektrolit pada pasien SLE sangat penting, seperti hiponatremia dan hipomagnesemia. Oleh karena itu, diberikan calos atau kalsium carbonate secara ngt untuk mengatasi hipokalemia. Namun, dari hasil pemantauan terapi obat ditemukan beberapa masalah terkait pengobatan pasien.

Penatalaksanaan pengobatan pasien pada tanggal 22 Mei 2023 (hari pertama dimulainya pemantauan terapi obat) adalah Ceftazidime avibactam 3 x 1 vial @drip 3 jam, Fosfomisin 4 x 2 gr @drip 2 jam, Paracetamol 1 gr x 4, N-Acetylcystein 200 mg x 3, Lovenox 0,6 cc x 2, Hidroksiklorokuin 200 mg x 1, Dexamethasone 2,5 mg x 3, Calos 500 mg x 3, Asam Folat 1 mg x 1, Amlodipin 10 mg x 1, dan Esomeprazole 40 mg x 2 @drip 8 mg/jam, serta KCl dengan dosis 50 mEq dilarutkan dalam Ringer lactat 400 c secara drip 8 mg/jam. Kemudian pada hari ke-2 (23 Mei

2023) ditambahkan terapi kalsium glukonat 4 gr dilarutkan dalam Dextrose 5% 100 cc 1 jam x 1 dan penggantian rute esomeprazole intravena menjadi rute bolus. Hari ke-3 (24 Mei 2023) terapi antibiotik ceftazidime dan avibactam, serta agen antikoagulan lovenox diberhentikan, lalu hari ke-4 (25 Mei 2023) pemberian terapi KCl dihentikan sehingga pasien mendapat Paracetamol 1 gr x 4, N-Acetylcystein 200 mg x 3, Hidroksiklorokuin 200 mg x 1, Dexamethasone 2,5 mg x 3, Calos 500 mg x 3, Asam Folat 1 mg x 1, Amlodipin 10 mg x 1, Esomeprazole 40 mg x 2 @drip 8 mg/jam, dan kalsium glukonat 4 gr dilarutkan dalam Dextrose 5% 100 cc 1 jam x 1. Hari ke-5 (26 Mei 2023) pasien menerima terapi sama seperti hari ke-4. Kemudian, hari ke-6 (27 Mei 2023) ditambahkan terapi antibiotik meropenem vial dengan dosis 1 g setiap 8 jam dan vankomisin sehari 1 g. Pada hari ke-7 (28 Mei 2023) terapi analgesik paracetamol dihentikan dan selanjutnya obat lainnya seperti hari sebelumnya.

Selama masuk perawatan intensif pasien melakukan pemeriksaan laboratorium rutin, meliputi gula darah sewaktu, elektrolit (Na, K, Cl, Ca, dan Mg), tanda vital, gula darah, hematologi. Hasil laboratorium pada tanggal 22 Mei 2022 menunjukkan kadar *procalcitonin* yang normal, yakni sebesar 0.14 ng/mL (kurang dari 0.5 ng/mL). *Procalcitonin* adalah protein yang diproduksi oleh sel-sel tertentu dalam tubuh, termasuk kelenjar tiroid, paru-paru, dan hati, sebagai respons terhadap peradangan yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Tingkat prokalsitonin normal menunjukkan bahwa tidak ada infeksi bakteri yang signifikan atau peradangan hadir dalam tubuh. Namun, di sisi lain hasil pemeriksaan hematologi (22 Mei 2023 sampai 28 Mei 2023) terdapat nilai yang stabil di atas batas normal diantaranya jumlah neutrofil segmen, RDW-CV, RDW-SD, dan IG% dan IG#. Neutrofil adalah

jenis sel darah putih yang memainkan peran kunci dalam respon kekebalan tubuh terhadap infeksi dan peradangan. Peningkatan neutrofil segmen atau neutrofil matang dalam darah dapat mengindikasikan adanya infeksi bakteri akut, inflamasi, atau kerusakan jaringan. Dilihat dari data pasien hal ini pula yang menyebabkan *anemia of inflammation*.

Pada tanggal 22 Mei 2023 hingga 23 Mei 2023 pasien menerima antibiotik ceftazidime-avibactam yang dikombinasikan dengan fosfomicin, diberikan secara selang-seling. Penggunaan dosis sudah sesuai literatur, yaitu untuk ceftazidime-avibactam 1 vial secara drip 3 jam setiap 8 jam dan fosfomicin 2 gr secara drip 2 jam setiap 6 jam. Kemudian, keesokan harinya tanggal 24 Mei 2023 obat harus dihentikan karena sudah mencapai batas maksimal penggunaan antibiotik selama 7 hari. Selain itu, lovenox yang mengandung zat aktif enoxaparin berfungsi antikoagulan juga dihentikan. Ditinjau dari hasil laboratorium pada tanggal 25 Mei 2023 hingga 27 Mei 2023 setelah antibiotik dan antikoagulan dihentikan, nilai leukosit berada pada rentang normal, tetapi hasil tersebut tidak dapat diinterpretasikan bahwa prognosis pasien baik setelah pemberian ceftazidime-avibactam, fosfomicin, dan lovenox dihentikan karena nilai PCT@ pasien yang rendah, jumlah total limfosit yang berturut-turut masih menunjukkan angka di bawah normal. Kondisi ini dikenal juga dengan limfopenia, yang dapat disebabkan oleh berbagai kondisi, termasuk infeksi virus, gangguan autoimun, dan pengaruh obat-obatan tertentu.

Ceftazidime-avibactam adalah agen antimikrobakombinasi yang terdiri dari ceftazidime (spektrum diperpanjang, generasi ketiga, sefalosporin *anti-pseudomonal semisintetik*) dan avibactam (inhibitor β -laktamase non- β -laktam). Ceftazidime memiliki aktivitas *in vitro* yang luas

terhadap bakteri aerob Gram-negatif, termasuk *P. aeruginosa* dan *Enterobacterales*. Kombinasi ceftazidime-avibactam dan fosfomicin telah dipelajari sebagai pilihan pengobatan potensial untuk pasien sakit kritis dengan infeksi seperti infeksi MDR dan XDR *P. aeruginosa* (Daikos et al., 2019). Kedua obat memiliki aktivitas spektrum luas terhadap bakteri Gram-negatif, termasuk organisme *Multi Drug Resistance* (MDR), dan memiliki mekanisme aksi yang berbeda, yang dapat meningkatkan efektivitas bila digunakan bersama-sama (Papp-Wallace et al., 2019). Sebuah studi yang dilakukan oleh Sheu et al (2019) mengevaluasi kombinasi ceftazidime-avibactam dan fosfomicin pada pasien sakit kritis dengan infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE). Studi ini menemukan bahwa terapi kombinasi efektif dalam mengobati infeksi, dengan tingkat kesembuhan klinis 93,3% dan tingkat pemberantasan mikrobiologis 100%. Selain itu, Studi lain yang dilakukan dalam *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* mengevaluasi kombinasi ceftazidime-avibactam dan fosfomicin pada pasien dengan infeksi aliran darah yang disebabkan oleh *carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae* (CRKP). Studi ini menemukan bahwa terapi kombinasi efektif dalam mengobati infeksi, dengan tingkat kesembuhan klinis 60% dan tingkat pemberantasan mikrobiologis 80%. Kombinasi ceftazidime-avibactam dan fosfomicin telah menunjukkan pilihan pengobatan yang berpotensi untuk pasien sakit kritis yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif yang resistan terhadap berbagai obat.

Dalam riwayat pengobatan pasien yang diketahui dari Kartu Obat Pasien (KOP) telah diberikan antibiotik golongan karbapenem, yaitu meropenem. Pengobatan dengan meropenem sebagai monoterapi empiris awal efektif dalam

berbagai infeksi serius pada pasien ICU dewasa, tetapi setelah pemberian meropenem selama 10 hari, dari hasil laboratorium didapatkan hasil sputum menunjukkan resistensi terhadap meropenem. Penyebab terjadinya resistensi ini bervariasi, seperti adanya peningkatan penggunaan karbapenem di rumah sakit, penyalahgunaan antibiotik pada awal terapi, lamanya waktu perawatan di rumah sakit, muncul bakteri yang bermutasi secara genetik, dan kolonisasi dari patogen yang telah resisten (Santoso & Rostinawati, 2022).

Hasil pemeriksaan laboratorium pasien pada tanggal 28 Mei 2023, hasil PT-INR dan APTT pasien menunjukkan hasil normal menandakan normalitas pembekuan darah. Namun, data hasil laboratorium analisis gas darah (pH, pCO₂, HCO₃, dan tCO₂) yang tidak sesuai dengan ambang batas normal didukung dengan timbulnya asidosis metabolik atas kondisi infeksi CMV dari pasien. Nilai pH rendah menunjukkan asidosis dan pCO₂ tinggi menunjukkan asidosis respiratorik karena oksigenasi darah yang tidak memadai dan retensi karbon dioksida. Tingkat HCO₃ juga dapat meningkat sebagai upaya tubuh untuk mengkompensasi asidosis.

Menurut Maciel et al (2010), koreksi secara farmakologis terhadap asidosis metabolik tidak berhubungan dengan perbaikan hasil secara klinis meskipun situasi tanpa diberikan koreksi farmakologis dapat menghindari memburuknya asidosis sekunder akibat perubahan volume. Jika asidosis metabolik semakin memburuk, maka dapat diberikan terapi secara konvensional dengan memberikan natrium bikarbonat. Menurut Dipiro et al (2020), pasien infeksi *cytomegalovirus* (CMV) berisiko perdarahan, peradangan, dan ulserasi pada saluran pencernaan, termasuk kerongkongan, lambung, dan usus. Gejala perdarahan gastrointestinal ditandai dengan sakit

perut, mual, muntah, dan tinja berdarah atau hitam. Hal ini juga dapat terjadi karena sistem kekebalan tubuh pasien yang lemah. Direkomendasikan untuk menggunakan PPI atau H2RA mempertimbangkan disfungsi ginjal, hati, dan hematologi pasien sehingga mungkin diperlukan adjustment dosis. Perdarahan tersebut juga harus diimbangi dengan potensi efek samping dari penurunan pH lambung akibat penggunaan PPI yang diberikan pada pasien, yaitu esomeprazole seperti kemungkinan berkembangnya infeksi *C. difficile*. Pasien diberikan esomeprazole ampul dengan dosis 40 mg tiap 12 jam melalui rute administrasi IV pada tanggal 22 Mei 2023. Lalu, penggantian rute menjadi bolus pada 23 Mei 2023. Lalu, pada tanggal 24 Mei 2023 terjadi feses cair berwarna hitam dan pasien tampak sakit berat secara visual sehingga esomeprazole yang diberikan untuk stress ulcer prophylaxis. Kondisi ini terjadi kemungkinan karena durasi penggunaan yang berkepanjangan.

Selain itu, secara farmakologis esomeprazole sendiri juga memberikan efek samping. Efek samping umum yang tampak pada pasien adalah diare, sedangkan efek samping serius yang tampak pada pasien adalah adanya trombositopenia dan nefritis. Pada tanggal 22–28 Mei 2023, kadar trombosit pasien di bawah nilai normal menandakan adanya trombositopenia (hasil: 114-133, nilai normal: 150–450). Efek samping tersebut dapat diatasi dengan segera memberhentikan esomeprazole. Ada banyak penyebab neutropenia dan trombositopenia, seperti infeksi bakteri atau virus, penyakit autoimun, anemia aplastik, leukemia, limfoma, dan efek samping obat (Yu et al., 2018). Hal ini terjadi kemungkinan karena kerusakan trombosit yang dimediasi oleh kekebalan tubuh. *Drug induced thrombocytopenia* biasanya membutuhkan waktu berminggu–minggu atau

berbulan-bulan untuk muncul, tetapi dapat muncul dalam 12 jam setelah adanya intake obat pada individu yang sensitif (Bangia, et al., 2011).

Pasien diketahui telah menggunakan dexamethasone dalam jangka waktu panjang. Dexamethasone adalah kortikosteroid yang biasa digunakan pada pasien sakit kritis untuk mengurangi peradangan dan pembengkakan. Namun, penggunaan deksametason jangka panjang pada pasien kritis dapat menyebabkan berbagai efek samping, meliputi peningkatan risiko infeksi jamur atau bakteri, perdarahan gastrointestinal dan ulkus, memburuknya diabetes yang ada atau timbulnya kadar gula darah tinggi baru, osteoporosis atau patah tulang, katarak atau glaukoma, dan perubahan suasana hati atau masalah kesehatan mental. Kejadian feses berwarna hitam cair yang dialami pasien dapat disebabkan oleh penggunaan dexamethasone jangka waktu lama dengan dosis harian yang cukup besar karena kortikosteroid bekerja menstimulasi produksi asam lambung sehingga lapisan lambung menipis, dan akan menyebabkan perdarahan gastrointestinal.

Kondisi kesadaran pasien menurun dan terpasang NGT. Selama di rumah sakit pasien menggunakan obat yang terlampir pada tabel pengobatan pasien. Jumlah obat yang diberikan pasien termasuk polifarmasi dengan kondisi khusus sehingga dilakukan pemantauan terapi obat untuk meningkatkan efektifitas terapi dan menurunkan resiko reaksi obat yang tidak dikehendaki.

Pertama ditemukan interaksi moderat calos dengan beberapa obat. Calos adalah garam anorganik yang terutama digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan kondisi kalsium rendah, GERD, CKD, dan berbagai kondisi terindikasi lainnya. Calos mengandung kalsium tergolong obat antasida dan pengikat fosfat.

Pemberian calos akan meningkatkan kadar serum kalsium darah, yang mana dapat memperburuk toksisitas digoxin, yang mengendalikan irama jantung yang tidak teratur sehingga perlu dilakukan monitoring kadar kalsium secara rutin. Hal ini karena jumlah kalsium terionisasi yang ditemukan dalam darah penting dan diatur secara ketat oleh kontrol homeostatik karena aktif secara fisiologis dan memainkan peran penting dalam proses seluler jaringan yang dapat dirangsang, seperti pembuluh darah, otot, kelenjar, dan saraf. Intervensi yang diberikan adalah pemberian calos dan digoxin tidak digunakan di waktu yang bersamaan, menyampaikan informasi kepada dokter penulis resep terkait risiko terjadinya efek toksisitas digoxin. Hasil intervensi tidak diusulkan kepada dokter hal ini dikarenakan apoteker penanggung jawab menjelaskan kemungkinan interaksi kedua obat yang terjadi sehingga masalah terselesaikan. Selain itu, ditemukan calos juga memiliki interaksi moderat dengan amlodipine dan hydroxychloroquine. Intervensi yang diberikan adalah disarankan untuk tidak digunakan bersamaan dan pemberian calos-hydroxychloroquine dijeda minimal 2 jam. Intervensi diterima, tidak dimplementasikan dikarenakan resiko rendah sehingga masalah terselesaikan. Calos dapat menurunkan efektivitas obat penekan tekanan darah seperti amlodipine. Intervensi yang diberikan adalah manajemen pemantauan efektivitas amlodipin dan penegakan pemantauan tekanan darah selama pemberian bersama calos. Penggunaan calos dan hydroxychloroquine di hari yang sama juga ditemukan ada interaksi golongan antasida dapat mengganggu penyerapannya di saluran pencernaan (Browning, 2014). Penelitian oleh Hamijoyo et al (2019) menemukan 16 kejadian interaksi amlodipin dengan kalsium karbonat. Efek dari kombinasi tersebut berupa penurunan

efek amlodipin oleh Kalsium Karbonat, amlodipin pada awalnya berfungsi untuk memperlambat pergerakan kalsium untuk masuk ke dalam sel jantung dan dinding arteri kemudian arteri menjadi rileks sehingga tekanan darah ke jantung dapat diturunkan, tetapi adanya asupan Kalsium Karbonat dapat menurunkan efektivitas CCB karena terjadi penjumlahan saluran kalsium oleh adanya akumulasi kalsium. Hal yang bisa dilakukan untuk mengatasi efek dari interaksi dari kedua obat ini adalah tidak memberikan kedua obat secara bersamaan. Penggunaan amlodipin dan

Kalsium Karbonat harus diberikan jeda waktu sekitar 2–4 jam. Selain itu harus dilakukan pemantauan agar tidak terjadi efek samping yang merugikan.

Masalah kedua ditemukan interaksi minor antara calos dan dexamethasone. Calos termasuk golongan antasida yang bekerja menetralkan asam dapat mengganggu penyerapan dexamethasone. Intervensi yang diberikan adalah disarankan untuk tidak digunakan bersamaan dan pemberian calos-dexamethasone dijeda minimal 2 jam. Intervensi diterima, tidak diimplementasikan dikarenakan resiko rendah sehingga masalah terselesaikan

SIMPULAN

Pemantauan Terapi Obat (PTO) dilakukan pada pasien Ny. RI yang berusia 24 tahun selama tujuh hari, pasien RI mendapatkan diagnosa utama SLE, VAP, dan CMV dengan pemberian obat berupa ceftazidime avibactam, fosfomisin, meropenem, vankomisin, paracetamol, n-acetylcystein, lovenox, hidrosiklorokuin, dexamethasone, calos, asam folat, amlodipin, esomeprazole, KCl, dan kalsium glukonat. Hingga akhir pengambilan data PTO pasien belum mengalami peningkatan kondisi klinis. Efektivitas penggunaan obat pasien sehingga

efektivitas penggunaan obat perlu pengkajian lebih lanjut.

Berdasarkan hasil pengkajian dan analisis Pemantauan Terapi Obat dapat ditarik kesimpulan bahwa pasien Ny. RA didiagnosis SLE, CMV, dan VAP. Perawatan dan terapi yang diterima oleh Ny. RA di Intensive Care Unit (MICU) menimbulkan efek samping obat yang kompleks akibat penggunaan terapi polifarmasi jangka panjang dan kondisi pasien yang telah multidiagnosis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT, pemantauan terapi obat ini dapat terselesaikan. Terima kasih kepada Bapak apt. Gofarana Wilar, Ph.D sebagai dosen pembimbing dan kepada Ibu Avi yang telah membantu penulis selama pengambilan data, penyusunan, hingga penyelesaian pemantauan terapi obat ini.

DAFTAR PUSTAKA

- American College of Rheumatology. (2019). 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Tersedia online di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827566/> [Diakses pada tanggal 27 Mei 2023].
- Barcellini, W., Zaninoni, A., Giannotta, J. A., & Fattizzo, B. (2020). New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy Stage 1. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3859.
- Browning D. J. (2014). Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. 2(3), 35–63.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2018. About CMV. Tersedia online di <https://www.cdc.gov/cmV/overview.html> [Diakses pada tanggal 27 Mei 2023].

- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2018). Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Tersedia Online di <https://www.cdc.gov/lupus/facts/detailed.html> [Diakses pada tanggal 25 Mei 2023].
- Dipiro, J.T, et al. (2020). Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Eleventh ed. USA: The Mc., Graw Hill Company.
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Parasetamol FLS. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204767s000lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). N-Acetylcystein. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021539s004lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Lovenox. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020164s085lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- CMS. Enoxapharin. (2023). Tersedia online di <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/enox-dosingchart11-14.pdf> [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Hydroxychloroquine sulfate. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/009768s053lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Dexamethasone. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/11664slr062_decadron_lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Ceftazidime avibactam. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206494s005,s0061lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Fosfomycin. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050717s0051lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Meropenem. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050706s037lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Vankomisin. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/060180s047lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Kalsium Glukonat. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208418s000lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Digoxin. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020405s013lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Diazepam. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013263s094lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). Esomeprazole. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/

- label/2014/022101s014021957s017021153s050lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- FDA (Food and Drug Administration). (2023). KCl. Tersedia online di https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019904s020lbl.pdf [Diakses pada tanggal 6 Juni 2023].
- Hamijoyo, L., Candrianita, S., Rahmadi, A. R., Dewi, S., Darmawan, G., Suryajaya, B. S., Wachjudi, R. G. (2019). The clinical characteristics of systemic lupus erythematosus patients in Indonesia: a cohort registry from an Indonesia-based tertiary referral hospital. *Lupus*, 28(13), 1604–1609.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). LUPUS. Tersedia online di <https://perpustakaan.kemkes.go.id/wp-content/uploads/2022/05/Pathfinder-KEMENKES-RI-Lupus.pdf> [Diakses pada tanggal 25 Mei 2023].
- Kakati, S., Teronpi, R., & Barman, B. (2015). Frequency, pattern and determinants of flare in systemic lupus erythematosus: A study from North East India. *The Egyptian Rheumatologist*, 37(4), S55-S59.
- Mak, A., & Tay, S. H. (2014). Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. *International journal of molecular sciences*, 15(9), 16043–16056.
- Maciel, A. T., Noritomi, D. T., & Park, M. (2010). Metabolic acidosis in sepsis. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 10(3), 252–257.
- Ospina, A. Echeverri, D. Zambrano, J.P. Suso, J. Martínez-Blanco, C.A. Cañas, et al. (2017). Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 56(1): i46-i54.
- Petzold, A., Solimena, M., & Knoch, K. P. (2015). Mechanisms of Beta Cell Dysfunction Associated With Viral Infection. *Current diabetes reports*, 15(10): 73.
- Santoso, I dan Rostinawati, T. (2022). Review Artikel: Perkembangan Resistensi Antibiotik Meropenem terhadap Bakteri *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii*, serta *Klebsiella Pneumoniae* di Indonesia. *Farmaka*, 20(3), 123-134.
- Wald A, Corey L. Persistence in the population: epidemiology, transmission. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. (2007). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* Chapter 36. Tersedia online di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47447/> [Diakses pada tanggal 27 Mei 2023].