



PEDOMAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK TAHUN 2022



**PEMERINTAH PROVINSI SUMATERA BARAT
RSUD MOHAMMAD NATSIR**

Jl.Simpang Rumbio Kota Solok Telp. (0755) 20003 Faks: (0755) 20003

Website: www.rsudmnatsir.sumbarprov.go.id email: rsud.mnatsir@sumbarprov.go.id

KOTA SOLOK

DAFTAR ISI

	Hal
Daftar Isi.....	i
Daftar Tabel.....	ii
Daftar Gambar.....	iii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan.....	2
BAB II. PRINSIP PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA.....	3
2.1 Faktor-Faktor Yang Harus Dipertimbangkan Pada Penggunaan Antibiotika.....	3
BAB III. TATA LAKSANA PENGGUNAAN ANTIMIKROBA	7
3.1 Prinsip Penggunaan Antibiotika	7
3.1.1 Prinsip Penggunaan Antibiotika Bijak (<i>Prudent</i>).....	7
3.1.2 Prinsip Penggunaan Antibiotika Untuk Terapi Empiris dan Definitif	8
3.1.3 Prinsip Penggunaan Antibiotika Profilaksis Pembedahan.....	11
3.1.4 Penggunaan Antibiotika Kombinasi.....	15
3.1.5 Pertimbangan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Antibiotik	17
3.2 Penggolongan Antibiotika	20
3.3 Upaya Untuk Meningkatkan Mutu Penggunaan Antibiotika	33
DAFTAR PUSTAKA.....	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Evaluasi Penggunaan Antibiotika Empiris.....	10
Tabel 2.	Klasifikasi Operasi dan Penggunaan Antibiotika.....	14
Tabel 3.	Presentase Kemungkinan ILO Berdasarkan Kelas Operasi dan Indeks	14
Tabel 4.	Pembagian Status Fisik Pada Pasien Berdasarkan Skor ASA	15
Tabel 5.	Indeks Risiko.....	15
Tabel 6.	Pola Aktivitas Antibiotika Berdasarkan Parameter Farmakokinetik/ Farmakodinamik.....	19
Tabel 7.	Antibiotika Golongan Penicillin.....	21
Tabel 8.	Parameter Farmakokinetik Untuk Beberapa Penicillin.....	23
Tabel 9.	Klasifikasi dan Aktivitas Cephalosporin.....	24
Tabel 10.	Parameter Farmakokinetik Untuk Beberapa Cephalosporin.....	25
Tabel 11.	Karakteristik Aminoglycosides.....	29
Tabel 12.	Beberapa Sifat Tetracycline dan Obat Segolongan.....	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Parameter Farmakokinetik/Farmakodinamik	18
8Gambar 2. Pola Aktivitas Antibiotika Berdasarkan Profil Farmakokinetik/ Farmakodinamik.....	20

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting terutama di negara berkembang. Obat yang digunakan secara luas untuk mengatasi masalah tersebut adalah antimikroba yang terdiri atas antibiotika, antivirus, anti jamur, dan antiparasit. Diantara keempat obat tersebut, antibiotika adalah yang terbanyak digunakan. Berbagai penelitian menyimpulkan bahwa sekitar 40-62% antibiotika digunakan pada penyakit yang tidak memerlukan antibiotika. Penggunaan antibiotika bukan tanpa akibat, terutama bila tidak digunakan secara bijak.

Intensitas penggunaan antibiotika yang tinggi menimbulkan berbagai masalah baik masalah kesehatan maupun masalah pengeluaran yang tinggi. Masalah kesehatan yang dapat timbul akibat penggunaan antibiotika tidak rasional adalah resistensi bakteri terhadap antibiotika, yang mempersulit penanganan penyakit infeksi karena bakteri. Resistensi tidak hanya terjadi terhadap satu antibiotika melainkan dapat terjadi terhadap berbagai jenis antibiotika sekaligus, seperti bakteri MRSA (*Methycillin Resistant Staphylococcus Aureus*), ESBL (*Extended Strain Beta Lactamase*), dsb. Kesulitan penanganan akibat resistensi bakteri terhadap berbagai antibiotika selanjutnya berakibat meningkatnya morbiditas dan mortalitas.

Disamping antibiotika yang secara spesifik adalah antibakterial, penggunaan antijamur juga meningkat terutama pada pasien defisiensi imun dan akibat pemberian antibiotika lama. Penggunaan antijamur yang berlebihan dan tanpa indikasi selanjutnya juga akan berakibat terjadi resistensi terhadap jamur terutama golongan candida. Antivirus dan antiparasit lebih jarang digunakan tetapi tetap perlu dibuat pedoman penggunaannya dengan baik.

1.2 Tujuan

1. Sebagai panduan bagi klinisi dalam pemilihan dan penggunaan antimikroba secara bijak
2. Untuk meningkatkan mutu pelayanan dan keselamatan pasien

BAB II

PRINSIP PENGGUNAAN ANTIMIKROBA

2.1 Faktor-Faktor Yang Harus Dipertimbangkan Pada Penggunaan Antibiotika

1. Resistensi Mikroorganisme Terhadap Antibiotika

a. Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotika. Hal ini dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu (Drlica & Perlman, 2011):

- 1) Merusak antibiotika dengan enzim yang diproduksi.
- 2) Mengubah reseptor titik tangkap antibiotika.
- 3) Mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotika pada sel bakteri.
- 4) Antibiotika tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri.
- 5) Antibiotika masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.

b. Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM (Kadar Hambat Minimal) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yaitu kadar terendah antibiotika ($\mu\text{g/mL}$) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten.

c. Enzim perusak antibiotika khusus terhadap golongan beta-lactam, pertama dikenal pada tahun 1945 dengan nama *penicillinase* yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus* dari pasien yang mendapat

pengobatan penicillin. Masalah serupa juga ditemukan pada pasien terinfeksi *Escharichia coli* yang mendapat terapi ampicillin (Acar and Goldstein, 1998). Resistensi terhadap golongan beta-lactam antara lain terjadi karena perubahan atau mutasi gen penyandi protein (*Penicillin Binding Protein*, PBP). Ikatan obat golongan beta- lactam pada PBP akan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga sel mengalami lisis.

d. Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan 2 cara, yaitu:

1) Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resistens tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20-30 menit (untuk bakteri yang berbiak cepat), maka dalam 1-2 hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten, maka upaya penanganan infeksi dengan antibiotika semakin sulit.

2) Penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui plasmid. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain.

e. Ada dua strategi pencegahan peningkatan bakteri resisten:

1) Untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotika secara bijak (*prudent use of antibiotics*).

2) Untuk penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar (*universal precaution*).

2. Faktor Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Pemahaman mengenai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotika sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotika secara tepat. Agar

dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakterisida ataupun bakteriostatik, antibiotika harus memiliki beberapa sifat berikut ini:

- a. Aktivitas mikrobiologi. Antibiotika harus terikat pada tempat ikatan spesifiknya (misalnya ribosom atau ikatan penicillin pada protein).
- b. Kadar antibiotika pada tempat infeksi harus cukup tinggi. Semakin tinggi kadar antibiotika semakin banyak tempat ikatannya pada sel bakteri.
- c. Antibiotika harus tetap berada pada tempat ikatannya untuk waktu yang cukup memadai agar diperoleh efek yang adekuat.
- d. Kadar hambat minimal. Kadar ini menggambarkan jumlah minimal obat yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri.

Secara umum terdapat dua kelompok antibiotika berdasarkan sifat farmakokinetiknya, yaitu;

- a. *Time dependent killing*. Lamanya antibiotika berada dalam darah dalam kadar di atas KHM sangat penting untuk memperkirakan *outcome* klinik ataupun kesembuhan. Pada kelompok ini kadar antibiotika dalam darah di atas KHM paling tidak selama 50% interval dosis. Contoh antibiotika yang tergolong *time dependent killing* antara lain penicillin, cephalosporin, dan macrolide.
- b. *Concentration dependent*. Semakin tinggi kadar antibiotika dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri. Untuk kelompok ini diperlukan rasio kadar/KHM sekitar 10. Ini mengandung arti bahwa rejimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan 10 kali lebih tinggi dari KHM. Jika gagal mencapai kadar ini di tempat infeksi atau jaringan akan mengakibatkan kegagalan terapi. Situasi inilah yang selanjutnya menjadi salah satu penyebab timbulnya resistensi.

3. Faktor Interaksi dan Efek Samping Obat

Pemberian antibiotika secara bersamaan dengan antibiotika lain, obat lain atau makanan dapat menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari yang ringan seperti penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi hingga meningkatkan efek toksik obat lainnya. Sebagai contoh pemberian ciprofloxacin bersama dengan teofilin dapat meningkatkan kadar teofilin dan dapat berisiko terjadinya henti jantung atau kerusakan otak permanen. Demikian juga pemberian doksisisiklin bersama dengan digoksin akan meningkatkan efek toksik dari digoksin yang bisa fatal bagi pasien. Data interaksi obat antibiotika dapat dilihat pada leaflet obat antibiotika sebelum digunakan.

4. Faktor Biaya

Antibiotika yang tersedia di Indonesia bisa dalam bentuk obat generik, obat merek dagang, obat originator atau obat yang masih dalam lindungan hak paten (obat paten). Harga antibiotika pun sangat beragam. Harga antibiotika dengan kandungan yang sama bisa berbeda hingga 100 kali lebih mahal dibanding generiknya. Apalagi untuk sediaan parenteral yang bisa 1000 kali lebih mahal dari sediaan oral dengan kandungan yang sama. Peresepan antibiotika yang mahal, dengan harga di luar batas kemampuan keuangan pasien akan berdampak pada tidak terbelinya antibiotika oleh pasien, sehingga mengakibatkan terjadinya kegagalan terapi. Setepat apapun antibiotika yang diresepkan apabila jauh dari tingkat kemampuan keuangan pasien tentu tidak akan bermanfaat.

BAB III

TATALAKSANA PENGGUNAAN ANTIBIOTIK

3.1 Prinsip Penggunaan Antibiotika

3.1.1 Prinsip Penggunaan Antibiotika Bijak (*Prudent*)

1. Penggunaan antibiotika bijak yaitu penggunaan antibiotika dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
2. Kebijakan penggunaan antibiotika (*antibiotic policy*) ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotika dan mengutamakan penggunaan antibiotika lini pertama.
3. Pembatasan penggunaan antibiotika dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotika, penerapan penggunaan antibiotika secara terbatas (*restricted*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotika tertentu (*reserved antibiotics*).
4. Indikasi ketat penggunaan antibiotika dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya. Antibiotika tidak diberikan pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus atau penyakit yang dapat sembuh sendiri (*self-limited*).
5. Pemilihan jenis antibiotika harus berdasar pada:
 - a. Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan terhadap antibiotika.
 - b. Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi.

- c. Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotika.
 - d. Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat.
 - e. *Cost effective* : obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.
6. Penerapan penggunaan antibiotika secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah berikut:
- a. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotika secara bijak.
 - b. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.
 - c. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten di bidang infeksi
 - d. Mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim (*teamwork*)
 - e. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotika secara bijak yang bersifat multi disiplin.
 - f. Memantau penggunaan antibiotika secara intensif dan berkesinambungan.
 - g. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotika secara lebih rinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya dan masyarakat.

3.1.2 Prinsip Penggunaan Antibiotika untuk Terapi Empiris dan Definitif

1. Antibiotika Terapi Empiris

- a. Penggunaan antibiotika untuk terapi empiris adalah penggunaan antibiotika pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya.
- b. Tujuan pemberian antibiotika untuk terapi empiris adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi.

c. Indikasi

ditemukan sindroma klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri tertentu yang paling sering menjadi penyebab infeksi.

- 1) Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotika data epidemiologi dan pola resistensi bakteri yang tersedia di komunitas atau di rumah sakit setempat.
- 2) Kondisi klinis pasien.
- 3) Ketersediaan antibiotika.
- 4) Kemampuan antibiotika untuk menembus ke dalam jaringan/organ yang terinfeksi.
- 5) Untuk infeksi berat yang diduga disebabkan oleh polimikroba dapat digunakan antibiotika kombinasi.

d. Rute pemberian

antibiotika oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotika parenteral (Cunha, BA., 2010).

e. Lama pemberian

antibiotika empiris diberikan untuk jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (IFIC., 2010; Tim PPRA Kemenkes RI., 2010).

f. Evaluasi penggunaan antibiotika empiris dapat dilakukan seperti pada tabel berikut (Cunha, BA., 2010; IFIC., 2010).

Tabel 1. Evaluasi Penggunaan Antibiotika Empiris			
Hasil Kultur	Klinis	Sensitivitas	Tindak Lanjut
+	Membaik	Sesuai	Lakukan sesuai prinsip “DeEskalasi”
+	Membaik	Tidak Sesuai	Evaluasi Diagnosis dan Terapi
+	Tetap/Memburuk	Sesuai	Evaluasi Diagnosis dan Terapi
+	Tetap/Memburuk	Tidak Sesuai	Evaluasi Diagnosis dan Terapi
-	Membaik	0	Evaluasi Diagnosis dan Terapi
-	Tetap/Memburuk	0	Evaluasi Diagnosis dan Terapi

2. Antibiotika untuk Terapi Definitif

- a. Penggunaan antibiotika untuk terapi definitif adalah penggunaan antibiotika pada kasus infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya (Lloyd W., 2010).
- b. Tujuan pemberian antibiotika untuk terapi definitif adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang menjadi penyebab infeksi, berdasarkan pemeriksaan mikrobiologi.
- c. Indikasi

sesuai dengan hasil mikrobiologi yang menjadi penyebab infeksi.

- d. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotika.
 - 1) Efikasi klinik dan keamanan berdasarkan hasil uji klinik.
 - 2) Sensitivitas.
 - 3) Biaya.
 - 4) Kondisi klinis pasien.
 - 5) Diutamakan antibiotika lini pertama/spektrum sempit.
 - 6) Ketersediaan antibiotika (sesuai formularium rumah sakit).
 - 7) Sesuai dengan Pedoman Diagnosis dan Terapi (PDT) setempat yang terkini.
 - 8) Paling kecil memunculkan risiko terjadi bakteri resisten

- e. Rute pemberian

antibiotika oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotika parenteral (Cunha, BA., 2010). Jika kondisi pasien memungkinkan, pemberian antibiotika parenteral harus segera diganti dengan antibiotika per oral.

- f. Lama pemberian antibiotika definitif berdasarkan pada efikasi klinik untuk eradikasi bakteri sesuai diagnosis awal yang telah dikonfirmasi. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (IFIC., 2010; Tim PPRA Kemenkes RI., 2010).

3.1.3 Prinsip Penggunaan Antibiotika Profilaksis Pembedahan

Pemberian antibiotika sebelum (30–60 menit sebelum insisi pertama), saat dan hingga 24 jam pasca operasi pada kasus yang secara klinis tidak didapatkan tanda-tanda infeksi dengan tujuan untuk mencegah terjadi infeksi

luka operasi. Diharapkan pada saat operasi, konsentrasi antibiotika di jaringan target operasi sudah mencapai kadar optimal yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri kulit dan lingkungan (Avenia, 2009).

Prinsip penggunaan antibiotika profilaksis selain tepat dalam pemilihan jenis juga mempertimbangkan konsentrasi antibiotika dalam jaringan saat mulai dan selama operasi berlangsung. Rekomendasi antibiotika yang digunakan pada profilaksis bedah dapat dilihat pada kebijakan penggunaan antibiotika profilaksis bedah/tindakan medis dan PPA.

1. Tujuan pemberian antibiotika profilaksis pada kasus pembedahan:
 - a. Menurunkan dan mencegah kejadian Infeksi Daerah Operasi (IDO).
 - b. Menurunkan morbidity dan mortalitas pasca operasi.
 - c. Menghambat munculnya flora normal resisten antibiotika.
 - d. Meminimalkan biaya pelayanan kesehatan.
2. Indikasi penggunaan antibiotika profilaksis ditentukan berdasarkan kelas operasi, yaitu operasi bersih dan bersih kontaminasi.
3. Dasar pemilihan jenis antibiotika untuk tujuan profilaksis:
 - a. Sesuai dengan sensitivitas dan pola bakteri patogen terbanyak pada kasus bersangkutan (EMPIRIS)
 - b. Spektrum sempit untuk mengurangi risiko resistensi bakteri
 - c. Toksisitas rendah
 - d. Tidak menimbulkan reaksi merugikan terhadap pemberian obat anestesi
 - e. Bersifat bakterisidal
 - f. Harga terjangkau.

Gunakan cephalosporin generasi I-II untuk profilaksis bedah.
Pada kasus tertentu yang dicurigai melibatkan bakteri anaerob
dapat ditambahkan metronidazol.

Tidak dianjurkan menggunakan cephalosporin generasi III-
IV, golongan carbapenem, dan golongan quinolone untuk
profilaksis bedah.

4. Rute pemberian

- a. Antibiotika profilaksis diberikan secara intravena.
- b. Untuk menghindari risiko yang tidak diharapkan dianjurkan pemberian antibiotika intravena drip.

5. Waktu pemberian

Antibiotika profilaksis diberikan ≤ 30 – maksimal 60 menit sebelum insisi kulit.

6. Dosis pemberian

Untuk menjamin kadar puncak yang tinggi serta dapat berdifusi dalam jaringan dengan baik, maka diperlukan antibiotika dengan dosis yang cukup tinggi. Pada jaringan target operasi kadar antibiotika harus mencapai kadar hambat minimal 2 kali kadar terapi.

7. Lama pemberian

Durasi pemberian adalah dosis tunggal. Dosis ulangan dapat diberikan atas indikasi perdarahan lebih dari 1500 ml atau operasi berlangsung lebih dari 3 jam (SIGN, 2008).

8. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap risiko terjadinya ILO, antara lain:

a. Kategori/kelas operasi (*Mayhall Classification*) (SIGN, 2008).

Tabel 2. Kelas Operasi dan Penggunaan Antibiotik

Kelas Operasi	Definisi	Penggunaan Antibiotik
Operasi Bersih	Operasi yang dilakukan pada kondisi pra bedah tanpa infeksi, tanpa membuka traktus (respiratorius, urinarius, gastrointestinal, bilier), operasi terencana, atau penutupan kulit primer dengan atau tanpa digunakan drain tertutup	Kelas operasi bersih terencana umumnya tidak memerlukan antibiotik profilaksis kecuali pada beberapa jenis operasi, misalnya mata, jantung, dan sendi
Operasi Bersih-kontaminasi	Operasi yang dilakukan pada traktus (digestivus, bilier, urinarius, respiratorius, reproduksi kecuali ovarium) atau operasi tanpa disertai kontaminasi yang nyata	Pemberian antibiotik profilaksis pada operasi bersih kontaminasi perlu dipertimbangkan manfaat dan risikonya karena bukti ilmiah mengenai efektivitas antibiotik profilaksis belum ditemukan
Operasi Kontaminasi	Operasi yang membuka saluran cerna, saluran empedu, saluran kemih, saluran nafas sampai orofaring, saluran reproduksi kecuali ovarium, atau operasi yang tanpa pencemaran nyata (<i>Gross Spillage</i>)	Kelas antibiotik kontaminasi memerlukan antibiotik terapi (bukan profilaksis)
Operasi Kotor	Adalah operasi pada perforasi saluran cerna, saluran urogenital atau saluran nafas yang terinfeksi atau operasi yang melibatkan daerah yang purulen (inflamasi bakterial). Dapat pula operasi pada luka terbuka lebih dari 4 jam setelah kejadian atau terdapat jaringan nonvital yang luas atau nyata kotor.	Kelas operasi kotor memerlukan antibiotik terapi

Tabel 3. Presentase Kemungkinan ILO Berdasarkan Kelas Operasi dan Indeks Risiko

Kelas Operasi	Indeks Ratio		
	0	1	2
Bersih	1,0%	2,3%	5,4%
Bersih-Kontaminasi	2,1%	4,0%	9,5%
Kontaminasi/Kotor	3,4%	6,8%	13,2%

(SIGN, 2008; Avenia, 2009)

b. Skor ASA (*American Society of Anesthesiologist*)

Tabel 4. Pembagian Status Fisik Pasien Berdasarkan Skor ASA

Skor ASA	Status Fisik
1	Normal dan sehat
2	Kelainan sistemik ringan
3	Kelainan sistemik berat, aktivitas terbatas
4	Kelainan sistemik berat yang sedang menjalani pengobatan untuk life support
5	Keadaan sangat kritis, tidak memiliki harapan hidup, diperkirakan hanya bisa bertahan sekitar 24 jam dengan atau tanpa operasi

c. Lama rawat inap sebelum operasi

Lama rawat inap 3 hari atau lebih sebelum operasi akan meningkatkan kejadian ILO.

d. Ko-morbiditas (DM, hipertensi, hipertiroid, gagal ginjal, lupus, dll)

e. Indeks Risiko

Dua ko-morbiditas (skor ASA > 2) dan lama operasi dapat diperhitungkan sebagai indeks risiko

Tabel 5. Indeks Risiko

Indeks Risiko	Definisi
---------------	----------

0	Tidak ditemukan faktor resiko
1	Ditemukan 1 faktor resiko
2	Ditemukan 2 faktor resiko

f. Pemasangan implan

Pemasangan implan pada setiap tindakan bedah dapat meningkatkan kejadian IDO.

3.1.4 Penggunaan Antibiotika Kombinasi

1. Antibiotika kombinasi adalah pemberian antibiotika lebih dari satu jenis untuk mengatasi infeksi.
2. Tujuan pemberian antibiotika kombinasi adalah :
 - a. Meningkatkan aktivitas antibiotika pada infeksi spesifik (Efek sinergis).
 - b. Memperlambat dan mengurangi risiko timbulnya bakteri resisten.
3. Indikasi penggunaan antibiotika kombinasi (Bruton et. Al, 2008; Archer, GL., 2008):
 - a. Infeksi disebabkan oleh lebih dari satu bakteri (polibakteri).
 - b. Abses intraabdominal, hepatic, otak dan saluran genital (infeksi campuran aerob dan anaerob).
 - c. Terapi empiris pada infeksi berat.
4. Hal-hal yang perlu perhatian (Bruton et. Al.; Cunha, BA., 2010):

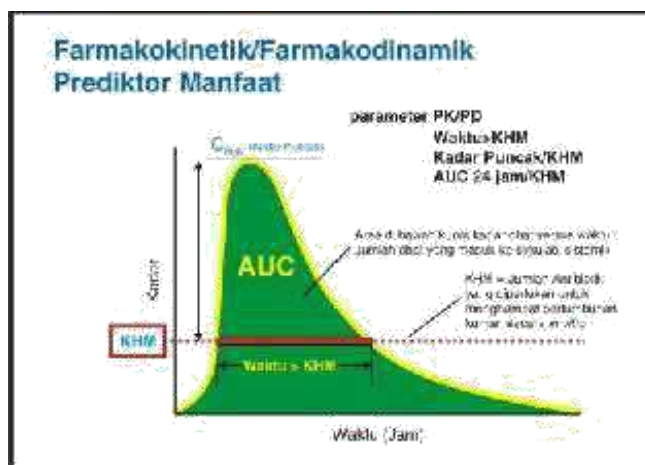
- a. Kombinasi antibiotika yang bekerja pada target yang berbeda dapat meningkatkan atau mengganggu keseluruhan aktivitas antibiotika.
- b. Suatu kombinasi antibiotika dapat memiliki toksisitas yang bersifat aditif atau superaditif. Contoh: Vancomycin secara tunggal memiliki efek nefrotoksik minimal, tetapi pemberian bersama Aminoglycoside dapat meningkatkan toksisitasnya.
- c. Diperlukan pengetahuan jenis infeksi, data mikrobiologi dan antibiotika untuk mendapatkan kombinasi rasional dengan hasil efekti.
- d. Hindari penggunaan kombinasi antibiotika untuk terapi empiris jangka lama.
- e. Pertimbangkan peningkatan biaya pengobatan pasien.

3.1.5 Pertimbangan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Antibiotika

Farmakokinetik (*pharmacokinetic*, PK) membahas tentang perjalanan kadar antibiotika di dalam tubuh, sedangkan farmakodinamik (*pharmacodynamic*, PD) membahas tentang hubungan antara kadar-kadar itu dan efek antibiotikanya. Dosis antibiotika dulunya hanya ditentukan oleh parameter PK saja. Namun, ternyata PD juga memainkan peran yang sama, atau bahkan lebih penting. Pada abad resistensi antibiotika yang terus meningkat ini, PD bahkan menjadi lebih penting lagi, karena parameter-parameter ini bisa digunakan untuk mendesain rejimen dosis yang melawan atau mencegah resistensi. Jika walaupun efikasi klinis dan keamanan masih menjadi standar emas untuk membandingkan antibiotika, ukuran farmakokinetik dan farmakodinamik telah semakin sering digunakan. Beberapa ukuran PK dan PD lebih prediktif terhadap efikasi klinis.

Ukuran utama aktivitas antibiotika adalah Kadar Hambat Minimum (KHM). KHM adalah kadar terendah antibiotika yang secara sempurna menghambat pertumbuhan suatu mikroorganisme secara *in vitro*. Walaupun KHM adalah indikator yang baik untuk potensi suatu antibiotika, KHM tidak menunjukkan apa-apa tentang perjalanan waktu aktivitas antibiotika.

Parameter-parameter farmakokinetik menghitung perjalanan kadar serum antibiotika. Terdapat 3 parameter farmakokinetik yang paling penting untuk mengevaluasi efikasi antibiotika, yaitu kadar puncak serum (C_{max}), kadar minimum (C_{min}), dan *area under curve* (AUC) pada kurva kadar serum vs waktu. Walaupun parameter-parameter ini mengkuantifikasi perjalanan kadar serum, parameter-parameter tersebut tidak mendeskripsikan aktivitas bakterisidal suatu antibiotika. Aktivitas antibiotika dapat dikuantifikasi dengan mengintergrasikan parameter-parameter PK/PD dengan KHM. Parameter tersebut yaitu: rasio kadar puncak/KHM, waktu > KHM, dan rasio *AUC*-24 jam/KHM.



Gambar 1. Parameter Farmakokinetik/Farmakodinamik

Tiga sifat farmakodinamik antibiotika yang paling baik untuk menjelaskan aktivitas bakterisidal adalah *time-dependence*, *concentration-dependence*, dan efek persisten. Kecepatan bakterisidal ditentukan oleh panjang waktu yang diperlukan untuk membunuh bakteri (*time-dependence*), atau efek meningkatkan kadar obat

(concentration-dependence). Efek persisten mencakup *Post-Antibiotic Effect* (PAE). PAE adalah supresi pertumbuhan bakteri secara persisten sesudah paparan antibiotika.

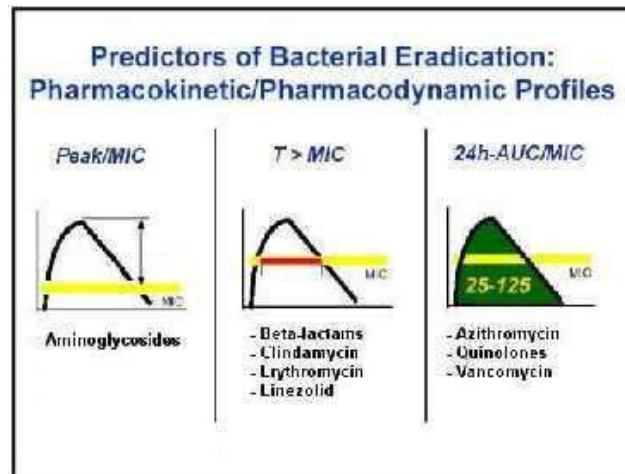
Tabel 6. Pola Aktivitas Antibiotika berdasarkan parameter PK/PD

Pola Aktivitas	Antibiotika	Tujuan Terapi	Parameter PK/PD
Tipe I Bakterisidal <i>concentration-dependence</i> dan Efek persisten yang lama	Aminoglycoside Fluoroquinolone Ketolid	Memaksimalkan kadar	- Rasio <i>AUC-24</i> jam/KHM - Rasio kadar puncak/KHM
Tipe II Bakterisidal <i>time-dependence</i> dan Efek persisten minimal	Carbapenem Cephalosporin Erythromycin Linezolid Penicillin	Memkasimalkan durasi paparan	Waktu>KHM
Tipe III Bakterisidal <i>time-dependence</i> dan Efek persisten sedang sampai Lama	Azithromycin Clindamycin Oxazolidinone Tetracycline Vancomycin	Memaksimalkan jumlah obat yang masuk sirkulasi sistemik	Rasio <i>AUC-24</i> jam/KHM

Untuk antibiotika tipe I, rejimen dosis yang ideal adalah memaksimalkan kadar, semakin ekstensif dan cepat tingkat bakterisidalnya. Karena itu, rasio AUC 24 jam/KHM, dan rasio kadar puncak/KHM merupakan prediktor efikasi antibiotika yang penting. Untuk fluoroquinolone vs bakteri Gram-negatif, rasio AUC 24 jam/KHM optimal adalah sekitar 125. Bila fluoroquinolone vs Gram-positif, 40 nampaknya cukup optimal. Namun, rasio AUC 24 jam/KHM untuk fluoroquinolone sangat bervariasi.

Antibiotika tipe II menunjukkan sifat yang sama sekali berlawanan. Rejimen dosis ideal untuk antibiotika ini diperoleh dengan memaksimalkan durasi paparan. Parameter yang paling berkorelasi dengan efikasi adalah apabila waktu (t) di atas KHM. Untuk beta-lactam dan erythromycin, efek bakterisidal maksimum diperoleh bila waktu di atas KHM minimal 70% dari interval dosis.

Antibiotika tipe III memiliki sifat campuran, yaitu tergantung waktu dan efek persisten yang sedang. Rejimen dosis ideal untuk antibiotika ini diperoleh dengan memaksimalkan jumlah obat yang masuk dalam sirkulasi sistemik. Efikasi obat ditentukan oleh rasio AUC 24 jam/KHM. Untuk Vancomycin, diperlukan rasio AUC 24 jam/KHM minimal 125.



Gambar 2. Pola Aktivitas Antibiotika berdasarkan Profil PK/PD

3.2 Penggolongan Antibiotika

Infeksi bakteri terjadi bila bakteri mampu melewati *barrier* mukosa atau kulit dan menembus jaringan tubuh. Pada umumnya, tubuh berhasil mengeliminasi bakteri tersebut dengan respon imun yang dimiliki, tetapi bila bakteri berkembang biak lebih cepat daripada aktivitas respon imun tersebut maka akan terjadi penyakit infeksi yang disertai dengan tanda-tanda inflamasi. Terapi yang tepat harus mampu mencegah berkembangbiaknya bakteri lebih lanjut tanpa membahayakan *host*. Antibiotika adalah obat yang digunakan

untuk mengatasi infeksi bakteri. Antibiotika bisa bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau *immunocompromised* (misalnya pada pasien neutropenia) atau infeksi di lokasi yang terlindung (misalnya pada cairan cerebrospinal), maka antibiotika bakterisid harus digunakan.

Penggolongan antibiotika berdasarkan mekanisme kerja :

1. Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri

a. Antibiotika Beta-lactam

Antibiotika beta-lactam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-lactam, yaitu penicillin, cephalosporin, monobactam, carbapenem, dan inhibitor beta lactamase. Obat-obat antibiotik beta-lactam umumnya bersifat bakterisid, dan sebagian besar efektif terhadap organisme Gram-positif dan negatif. Antibiotika beta-lactam mengganggu sintesis dinding sel bakteri, dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri.

1) Penicillin

Golongan penicillin diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotikanya.

Tabel 7. Antibiotika Golongan Penicillin		
Golongan	Contoh	Aktivitas
Penicillin G dan penicillin V	Penicillin G dan penicillin V	Sangat aktif terhadap kokus Gram-positif, tetapi cepat dihidrolisis oleh penicillinase atau beta-lactamase, sehingga tidak efektif terhadap <i>S. aureus</i>

Penicillin yang resisten terhadap beta-lactamase/penicillinase	Metisilin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin, dan dicloxacillin	Merupakan obat pilihan utama untuk terapi <i>S.Aureus</i> yang memproduksi penicillinase. Aktivitas antibiotika kurang poten terhadap mikroorganisme yang sensitif terhadap penicillin G.
Aminopenicillin	Ampicillin, amoxicillin	Selain mempunyai aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, juga mencakup Mikroorganisme Gram-negatif, seperti <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , dan <i>Proteus mirabili</i> . Obat-obat ini sering diberikan bersama inhibitor beta-lactamase (clavulanic acid, sulbactam, tazobactam) untuk mencegah hidrolisis oleh beta-lactamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri Gram-negatif ini.
Carboxypenicillin	Carbenicillin, ticarcillin	Antibiotika untuk <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , dan <i>Proteus</i> . Aktivitas antibiotika lebih rendah dibanding ampicillin terhadap kokus gram-positif, dan kurang aktif dibanding piperacillin dalam melawan <i>Pseudomonas</i> . Golongan ini dirusak oleh beta-lactamase
Ureidopenicillin	Mezlocillin, azlocillin, dan Piperacillin	Aktivitas antibiotika terhadap <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , dan Gram-negatif lainnya. Golongan ini dirusak oleh beta-lactamase.

Tabel 8. Parameter-parameter Farmakokinetik untuk Beberapa Penisilin

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis Pada Gagal Ginjal
Penicillin alami				
Penicillin G	IM, IV	0,5	79-85	Ya
Penicillin V	Oral	0,5	20-40	Ya
Penicillin Anti-staphylococcus (resisten penicillinase)				
Nafisilin	IM, IV	0,8-1,2	31-38	Tidak
Oxacillin	IM, IV	0,4-0,7	39-66	Tidak
Kloxacillin	Oral	0,5-0,6	49-70	Tidak
Dikloxacillin	Oral	0,6-0,8	35-90	Tidak
Aminopenicillin				
Ampicillin	Oral, IM, IV	1,1-1,5	40-92	Ya
Amoxicillin	Oral	1,4-2,0	86	Ya
Penicillin Anti-pseudomonas				
Carbenicillin	Oral	0,8-1,2	85	Ya
Mezlocillin	IM, IV	0,9-1,7	61-69	Ya
Piperacillin	IM, IV	0,8-1,1	74-89	Ya
Ticarcillin	IM, IV	1,0-1,4	95	Ya

IM = intramuskuler; IV = intravena

2) Cephalosporin

Cephalosporin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme serupa dengan penicillin. Cephalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasinya.

Tabel 9. Klasifikasi dan Aktivitas Cephalosporin

Generasi	Contoh	Aktivitas
I	Cefalexin, cefalotin, cefazolin, cefradin, Cefadroxil	Antibiotika yang efektif terhadap Gram-positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap Gram-negatif.
II	Cefaclor, cefamandol, cefuroxime, cefoxitin, cefotetan, cefmetazole, cefprozil.	Aktivitas antibiotika Gram-negatif yang lebih tinggi daripada generasi I.
III	Cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefixime, cefoperazone, cefpodoxime, moxalactam.	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram-positif dibanding generasi I, tapi lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain yang memproduksi beta-lactamase. Ceftazidime dan cefoperazone juga aktif terhadap <i>P. Aeruginosa</i> , tapi kurang aktif dibanding generasi III lainnya terhadap kokus Gram-positif
IV	Cefepime, cefpirome.	Aktivitas lebih luas dibanding generasi III dan tahan terhadap beta-lactamase

Tabel 10. Parameter-parameter Farmakokinetik untuk Beberapa Cephalosporin

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis pada Gagal ginjal
Generasi I				
Cefadroxil	Oral	1,2-2,5	70-90	Ya
Cefazolin	i.m., i.v.	1,5-2,5	70-95	Ya
Cefalexin	Oral	1,0	95	Ya
Cefapirin	i.m., i.v.	0,6	50-70	Ya
Cefradin	Oral	0,7	75-100	Ya
Generasi II				
Cefaclor	Oral	0,6-0,9	60-85	Ya
Cefamandole	i.m., i.v.	0,5-1,2	100	Ya
Cefmetazole	i.v.	1,2-1,5	85	Ya
Cefonizid	i.m., i.v.	3,5-4,5	95-99	Ya
Cefotetan	i.m., i.v.	2,8-4,6	60-91	Ya
Cefoxitin	i.m., i.v.	0,7-1,0	85	Ya
Cefprozil	Oral	1,2-1,4	64	Ya
Cefuroxime	i.m., i.v.	1,1-1,3	95	Ya
Cefuroxime axetil	Oral	1,1-1,3	52	Ya
Generasi III				
Cefdinir	Oral	1,7	18	Ya
Cefepime	i.m., i.v.	2,0	70-99	Ya
Cefixime	Oral	2,3-3,7	50	Ya
Cefoperazone	i.m., i.v.	2,0	20-30	Tidak

Cefotaxime	i.m., i.v.	1,0	40-60	Ya
Cefpodoxime proxetil	Oral	1,9-3,7	40	Ya
Ceftazidime	i.m., i.v.	1,9	80-90	Ya
Ceftibuten	Oral	1,5-2,8	57-75	Ya
Ceftizoxime	i.m., i.v.	1,4-1,8	57-100	Ya
Cefriaxone	i.m., i.v.	5,8-8,7	33-67	Tidak
Carbapenem				
Imipenem/Cilastatin	i.m., i.v.	1,0	50-70	Ya
Metropenem	i.v.	1,0	79	Ya
Monobactam				
Aztreonam	i.m., i.v.	2,0	75	Ya
Generasi IV				
Ceftazidime	i.m., i.v.	1,9	NA	NA
Cefepime	i.m.	2,0	NA	NA

3) Monobactam (beta-lactam monosiklik)

Contoh: aztreonam.

Aktivitas : resisten terhadap beta-lactamase yang dibawa oleh bakteri Gram-negatif. Aktif terutama terhadap bakteri Gram-negatif. Aktivitasnya sangat baik terhadap Enterobacteriaceae, *P. Aeruginosa*, *H. Influenzae* dan ganokokus.

Pemberian: parenteral, terdistribusi baik ke seluruh tubuh, termasuk cairan serebrospinal.

Waktu paruh: 1,7 jam.

Ekskresi: sebagian besar obat diekskresi utuh melalui urin.

4) Carbapenem

Carbapenem merupakan antibiotika lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotika yang lebih luas daripada sebagian besar beta-lactam lainnya. Yang termasuk carbapenem adalah imipenem, meropenem dan doripenem.

Spektrum aktivitas: menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram-negatif, dan anaerob. Ketiganya sangat tahan terhadap beta-lactamase.

Efek samping: paling sering adalah mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi yang diberi pada pasien dengan lesi SSP atau dengan insufisiensi ginjal. Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang.

5) Inhibitor beta-lactamase

Inhibitor beta-lactamase melindungi antibiotika beta-lactam dengan cara menginaktivasi beta-lactamase. Yang termasuk ke dalam golongan ini adalah clavulanic acid, sulbactam, dan tazobactam.

Clavulanic acid merupakan *suicide inhibitor* yang mengikat beta-lactamase dari bakteri Gram-positif dan Gram-negatif secara *irreversible*. Obat ini dikombinasi dengan amoxicillin untuk pemberian oral dan dengan ticarcillin untuk pemberian parenteral.

Sulbactam dikombinasi dengan ampicillin untuk penggunaan parenteral, dan kombinasi ini aktif terhadap kokus Gram-positif, termasuk *S. Aureus* penghasil beta-lactamase, aerob Gram-negatif (tapi tidak terhadap *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob.

Tazobactam dikombinasi dengan piperacillin untuk penggunaan parenteral. Waktu paruhnya memanjang dengan kombinasi ini, dan eksresinya melalui ginjal.

b. Bacitracin

Bacitracin adalah kelompok yang terdiri dari antibiotika polipeptida, yang utama adalah bacitracin A. Berbagai kokus dan basil Gram-positif, *Neisseria*, *H. Influenzae*, dan *Treponema pallidum* sensitif terhadap obat ini. Bacitracin tersedia dalam bentuk salep mata dan kulit, serta bedak untuk topikal. Bacitracin jarang menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, sering dikombinasi dengan neomisin dan/atau polimiksin. Bacitracin bersifat nefrotoksik bila memasuki sirkulasi sistemik.

c. Vancomycin

Vancomycin merupakan antibiotika lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif. Vancomycin hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. Aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Semua basil Gram-negatif dan mikrobakteria resisten terhadap Vancomycin.

Vancomycin diberikan secara intravena, dengan waktu paruh sekitar 6 jam. Efek sampingnya adalah reaksi hipersensitivitas, demam, *flushing* dan hipotensi (pada infus cepat), serta gangguan pendengaran dan nefrotoksisitas pada dosis tinggi.

2. Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein

Obat antibiotika yang termasuk golongan ini adalah Aminoglycoside, tetracycline, Chloramphenicol, macrolide (erythromycin, azithromycin, klaritromisin), Clindamycin, mupirocin, dan spectinomycin.

a. Aminoglycoside

Spektrum aktivitas: Obat golongan ini menghambat bakteri aerob Gram-negatif. Obat ini mempunyai indeks terapi sempit, dengan toksisitas serius pada ginjal dan pendengaran, khususnya pada pasien anak dan usia lanjut.

Efek samping: Toksisitas ginjal, ototoksisitas (auditorik maupun vestibular), blokade neuromuskular (lebih jarang).

Tabel 11. Karakteristik Aminoglycosides

Obat	Waktu Paruh (jam)	Kadar Terapeutik Serum (µg/ml)	Kadar Toksik Serum (µg/ml)
Streptomycin	2-3	25	50
Neomycin	3	5-10	10
Kanamycin	2,0-2,5	8-16	35
Gentamycin	1,2-5,0	4-10	12
Tobramycin	2,0-3,0	4-8	12
Amikacin	0,8-2,8	8-16	35
Netilmycin	2,0-2,5	0,5-10	16

Diadaptasi dengan izin dari buku Fakta dan Perbandingan Obat. St. Louis Lippincott, 1985:1372.

b. Tetracycline

Antibiotika yang termasuk ke dalam golongan ini adalah tetracycline, doxycycline, oxytetracycline, minocycline, dan chlortetracycline. Antibiotika golongan ini mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri Gram-positif, Gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme lain seperti Rickettsia, Mycoplasma, Chlamydia, dan beberapa spesies mikobakteria.

Tabel 12. Beberapa Sifat Tetracycline dan Obat-obat Segolongan

Obat	Cara Pemberian yang Disukai	Waktu Paruh Serum (jam)	Ikatan Protein Serum (%)
Tetracycline HCl	Oral, i.v.	8	25-60
Chlortetracycline HCl	Oral, i.v.	6	40-70

Oxytetracycline HCl	Oral, i.v.	9	20-35
Demeclocycline HCl	Oral	12	40-90
Methacycline HCl	Oral	13	75-90
Doxycycline	Oral, i.v.	18	25-90
Minocycline HCl	Oral, i.v.	16	70-75

c. Chloramphenicol

Chloramphenicol adalah antibiotik berspektrum luas, menghambat bakteri Gram-positif dan negatif aerob dan anaerob, Chlamydia, Rickettsia, dan Mycoplasma. Chloramphenicol mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S.

Efek samping : supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan timbulnya ruam.

d. Macrolide (erythromycin, azithromycin, clarithromycin, Roxithromycin)

Macrolide aktif terhadap bakteri Gram-positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil Gram-positif. Sebagian besar Gram-negatif aerob resisten terhadap macrolide, namun azithromycin dapat menghambat Salmonela. Azithromycin dan klaritromisin dapat menghambat *H. Influenzae*, tetapi azithromycin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif terhadap *H. Pylori*.

Macrolide mempengaruhi sintesis protein bakteri dengan cara berikatan dengan subunit 50s ribosom bakteri, sehingga menghambat translokasi peptida.

- 1) Erythromycin dalam bentuk basa bebas dapat diinaktivasi oleh asam, sehingga pada pemberian oral, obat ini dibuat dalam sediaan salut enterik. Erythromycin dalam bentuk estolat tidak boleh diberikan pada dewasa karena akan menimbulkan *liver injury*.

- 2) Azithromycin lebih stabil terhadap asam jika dibanding erythromycin. Sekitar 37% dosis diabsorpsi, dan semakin menurun dengan adanya makanan. Obat ini dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada hati.
- 3) Clarithromycin. Absorpsi per oral 55% dan meningkat jika diberikan bersama makanan. Obat ini terdistribusi luas sampai ke paru, hati, sel fagosit, dan jaringan lunak. Metabolit clarithromycin mempunyai aktivitas antibakteri lebih besar daripada obat induk. Sekitar 30% obat disekresi melalui urin, dan sisanya melalui feses.
- 4) Roxithromycin mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dan aktivitas yang lebih tinggi melawan *Haemophilus influenzae*. Obat ini diberikan dua kali sehari.

Roxithromycin hanya dimetabolisme sebagian, lebih dari separuh senyawa diekskresi dalam bentuk utuh. Tiga metabolit telah diidentifikasi di urin dan feses: metabolit utama adalah deskladinosa Roxithromycin, dengan N-mono dan N-di-demetil Roxithromycin sebagai metabolit minor. Roxithromycin dan ketiga metabolitnya terdapat di urin dan feses dalam persentase yang hampir sama.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah efek saluran cerna: diare, mual, nyeri abdomen dan muntah. Efek samping yang lebih jarang termasuk sakit kepala, ruam, nilai fungsi hati yang tidak normal dan gangguan pada indra penciuman dan pengecap.

e. Clindamycin

Clindamycin menghambat sebagian besar kokus Gram-positif dan sebagian besar bakteri anaerob, tetapi tidak bisa menghambat bakteri Gram-negatif aerob seperti *Haemophilus*, *Mycoplasma* dan *Chlamydia*. Efek samping: diare dan enterocolitis pseudomembranosa.

f. Mupirocin

Mupirocin merupakan obat tipikal yang menghambat bakteri Gram-positif dan beberapa Gram-negatif.

Tersedia dalam bentuk krim atau salep 2% untuk penggunaan di kulit (lesi kulit traumatik, impetigo yang terinfeksi sekunder oleh *S. Aureus* atau *S. Pyogenes*) dan salep 2% untuk intranasal.

Efek samping: iritasi kulit dan mukosa serta sensitisasi. Obat ini diberikan secara intramuskular.

Dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat ini tidak efektif untuk infeksi Gonore faring. Efek samping: nyeri lokal, urtikaria, demam, pusing, mual, dan insomnia.

3. Obat Antimetabolit yang Menghambat Enzim-enzim Esensial dalam Metabolisme Folat

a. Sulfonamide dan Trimethoprim

Sulfonamide bersifat bakteriostatik.

Trimethoprim dalam kombinasi dengan sulfametoksazol, mampu menghambat sebagian besar patogen saluran kemih, kecuali *P. Aeruginosa* dan *Neisseria sp.* Kombinasi ini menghambat *S. Aureus*, Staphylococcus koagulase negatif, *Streptococcus hemotilicus*, *H. Influenzae*, *Neisseria sp.*, bakteri Gram-negatif aerob (*E. Coli* dan *Klebsiella sp.*), Enterobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, *P. Carinii*.

4. Obat yang Mempengaruhi Sintesis atau Metabolisme Asam Nukleat

a. Quinolone

1) Nalidixic acid

Nalidixic acid menghambat sebagian besar Enterobacteriaceae.

2) Fluoroquinolone

Golongan fluoroquinolone meliputi norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, pefloxacin, levofloxacin, dan lain lain. Fluoroquinolone bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh Gonokokus, Shigella, *E. Coli*, Salmonella, Haemophilus, *Moraxella catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *P. Aeruginosa*.

b. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon. Absorpsi melalui saluran cerna 94% dan tidak berubah dengan adanya makanan. Nitrofurantoin bisa menghambat Gram-positif dan negatif, termasuk *E. Coli*, *Staphylococcus sp*, Klebsiella sp, *Enterococcus sp*, *Neisseria sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, dan *Proteus sp*.

3.3 Upaya Untuk Meningkatkan Mutu Penggunaan Antibiotika

1. Prinsip penetapan dosis, interval, rute, waktu dan lama pemberian (rejimen dosis) (Depkes, 2004; Tim PPRA Kemenkes RI, 2010; Dipiro, 2006; Thomas, 2006; Trissel, 2009; Lacy, 2010):

a. Dokter menulis di rekam medik secara jelas, lengkap dan benar tentang regimen dosis pemberian antibiotika, dan instruksi tersebut juga ditulis di rekam pemberian antibiotika (RPA) (Formulir Terlampir).

- b. Dokter menulis resep antibiotika sesuai ketentuan yang berlaku, dan farmasis/apoteker mengkaji kelengkapan resep serta dosis rejimennya.
- c. Apoteker mengkaji ulang kesesuaian instruksi pengobatan di RPA dengan rekam medik dan menulis informasi yang perlu disampaikan kepada dokter/perawat/tenaga medis lain terkait penggunaan antibiotika tersebut dan memberi paraf pada RPA.
- d. Apoteker menyiapkan antibiotika yang dibutuhkan yang dibutuhkan secara *Unit Dose Dispensing* (UDD) ataupun secara *aseptic dispensing* (pencampuran sediaan parenteral secara aseptis) jika SDM dan sarana tersedia. Obat yang sudah disiapkan oleh Instalasi Farmasi diserahkan kepada perawat ruangan.
- e. Perawat yang memberikan antibiotika kepada pasien (sediaan parenteral/nonparenteral/oral) harus mencatat jam pemberian antibiotika yang sudah ditemtukan/disepakati.
- f. Antibiotika parenteral dapat diganti per oral, apabila setelah 24-48 jam (NHS, 2009):
 - 1) Kondisi klinis pasien membaik.
 - 2) Tidak ada gangguan fungsi pencernaan (muntah, malabsorpsi, gangguan menelan, diare berat.
 - 3) Kesadaran baik.
 - 4) Tidak demam (suhu $>36^{\circ}\text{C}$ dan $<38^{\circ}\text{C}$), disertai tidak lebih dari satu kriteria berikut:
 - a. Nadi >90 kali/menit
 - b. Pernapasan >20 kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
 - c. Tekanan darah tidak stabil

d. Leukosit <4.000 sel/dl atau >12.000 sel/dl (tidak ada neutropeni)

2. Monitoring efektivitas, efek samping dan kadar antibiotika dalam darah

a. Monitoring (Depkes, 2004; Lacy, 2010)

- 1) Dokter, apoteker dan spesialis mikrobiologi klinik melakukan pemantauan terapi antibiotika setiap 48-72 jam, dengan memperhatikan kondisi klinis pasien dan data penunjang yang ada.
- 2) Apabila setelah pemberian antibiotika selama 72 jam tidak ada perbaikan kondisi klinis pasien, maka perlu dilakukan evaluasi ulang tentang diagnosis klinis pasien, dan dapat dilakukan diskusi dengan Tim PPRA Rumah Sakit untuk mencari solusi masalah tersebut.

b. Monitoring efek samping/*Adverse Drug Reactions* (ESO/ADRs) (Aronson, 2005; Thomas, 2006; Lacy, 2010; Depkes, 2008)

- 1) Dokter, apoteker, perawat dan spesialis mikrobiologi klinik melakukan pemantauan secara rutin kemungkinan terjadi ESO/ADRs terkait antibiotika yang digunakan pasien.
- 2) Pemantauan ESO/ADRs dilakukan dengan mengkaji kondisi klinik pasien, data laboratorium serta data penunjang lain.
- 3) Jika terjadi ESO/ADRs dapat dilakukan ke Pusat MESO Nasional, menggunakan form MESO.
- 4) Pelaporan ESO/ADRs dapat dilakukam oleh dokter, apoteker maupun perawat, dan sebaiknya di bawah koordinasi Sub Komite Farmasi dan Terapi yang ada di rumah sakit.

- 5) ESO/ADRs antibiotika yang perlu diwaspadai antara lain adalah (Aroson, 2005; Koda Kimble, 2009; Pedoman MESO Nasional; Lacy, 2010; WHO, 2004):
- a. Efek samping/ADRs akibat penggunaan antibiotika yang perlu diwaspadai seperti syok anafilaksis, *Steven Johnson's Syndrome* atau *toxic epidermal necrolysis* (TEN). Antibiotika yang perlu diwaspadai penggunaannya terkait kemungkinan terjadinya *Steven Johnson's Syndrome* atau *toxic epidermal necrolysis* (TEN) adalah golongan sulfonamide (Co-trimoxazole), penicillin/ampicillin, cephalosporin, quinolone, rifampisin, tetracycline dan erythromycin.
 - b. Penggunaan penggunaan Chloramphenicol perlu diwaspadai terkait efek samping yang mungkin terjadi pada sistem hematologi (*serious and fatal blood dyscrasias* seperti anemi aplastik, anemia hipoplastik, trombositopenia, dan granulositopenia).
 - c. Penggunaan antibiotika golongan Aminoglycosidea dapat menyebabkan efek samping nefrotoksisitas dan ototoksisitas.
 - d. Penggunaan Vancomycin perlu diwaspadai kemungkinan terjadi efek samping *Redman's syndrome* karena pemberian injeksi yang terlalu cepat, sehingga harus diberikan secara drip minimal selama 60 menit.
- c. Monitoring kadar antibiotika dalam darah (TDM= *Therapeutic drug monitoring*) (Depkes, 2004; Thomas, 2006; Lacy, 2010)
- 1) Pemantauan kadar antibiotika dalam darah perlu dilakukan untuk antibiotika yang mempunyai rentang terapi sempit.

- 2) Tujuan pemantauan kadar antibiotika dalam darah adalah untuk mencegah terjadinya toksisitas/ADRs yang tidak diinginkan dan untuk mengetahui kecukupan kadar antibiotika untuk membunuh bakteri
 - 3) Antibiotika yang perlu dilakukan TDM adalah golongan Aminoglycoside seperti gentamisin dan amikasin, serta Vancomycin
 - 4) Apabila hasil pemeriksaan kadar obat dalam darah sudah ada, maka apoteker dapat memberikan rekomendasi/saran kepada dokter apabila perlu dilakukan penyesuaian dosis.
3. Interaksi antibiotika dengan obat lain (Dipiro, 2006; Depkes, 20014; Depkes, 2008; Aronson, 2005; Karen, 2010; Lacy, 2010)
- a. Apoteker mengkaji kemungkinan interaksi antibiotika dengan obat lain/larutan infus/makanan-minuman. Pemberian antibiotika juga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium.
 - b. Apoteker dapat memberikan rekomendasi kepada dokter/perawat/pasien terkait dengan masalah interaksi yang ditemukan.
4. Pemberian informasi dan konseling
- a. Pelayanan informasi obat (PIO) (Depkes, 2004; McEvoy, 2005; Thomas, 2006; Trissel, 2009; Lacy, 2010)
 - 1) Apoteker dapat memberikan informasi kepada dokter/perawat tentang antibiotika parenteral/nonparenteral maupun topikal yang digunakan pasien.

- 2) Informasi yang diberikan antara lain adalah tentang regimen dosis, rekonstruksi, pengeceran/pencampuran antibiotika dengan larutan infus. Pencampuran antibiotika dengan larutan infus memerlukan pengetahuan tentang kompatibilitas dan stabilitas. Penyimpanan obat sediaan asli/yang sudah direkonstitusi awal/dalam larutan infus juga memerlukan kondisi tertentu.
 - 3) Pemberian informasi oleh farmasis/apoteker dapat dilakukan secara lisan maupun tertulis. Informasi tertulis tentang antibiotika dibuat oleh Unit Pelayanan Informasi Obat (PIO) Instalasi Farmasi Rumah Sakit.
- b. Konseling (Depkes, 2006; McEvoy, 2005; Thomas, 2006; Lacy, 2010)
- 1) Konseling terutama ditujukan untuk meningkatkan kepatuhan pasien menggunakan antibiotika sesuai instruksi dokter dan untuk mencegah timbul resistensi bakteri serta meningkatkan kewaspadaan pasien/keluarganya terhadap efek samping/ *adverse drug reactions* (ADRs) yang mungkin terjadi, dalam rangka menunjang pelaksanaan program *patient safety* di rumah sakit.
 - 2) Konseling tentang penggunaan antibiotika dapat diberikan pada pasien/keluarganya di rawat jalan maupun rawat inap.
 - 3) Konseling pasien rawat jalan dilakukan secara aktif oleh apoteker kepada semua pasien yang mendapat antibiotika oral maupun topikal.
 - 4) Konseling pasien rawat jalan sebaiknya dilakukan di ruang konseling khusus obat yang ada di apotik, untuk menjamin *privacy* pasien dan memudahkan farmasis/apoteker untuk menilai kemampuan pasien/keluarganya menerima informasi yang telah disampaikan.

- 5) Konseling pada pasien rawat inap dilakukan secara aktif oleh farmasis/apoteker kepada pasien/keluarganya yang mendapat antibiotika oral maupun topikal, dapat dilakukan pada saat pasien masih dirawat (*bed-side counseling*) maupun pada saat pasien akan pulang (*discharge counseling*).
- 6) Konseling sebaiknya dilakukan dengan metode *show and tell*, dapat disertai dengan pemberian informasi tertulis berupa leaflet dan lain-lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kazemi A. An overview on the global frequency superficial/cutaneous mycoses and deep mycoses. *Jundishapour J Microbiol.* 2013;6:202-4.
2. Bruckner DA, Kokkinos HM. Classification of fungi. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-

Harrison GJ, Kaplan SL. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Eds. 6th ed. 2009: 2715-7.
3. Cramer R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infections and colonization. *Eur Respir J.*2002;19:151-7.
4. Mc Cullers JA, Williams BF, Wu S, Smeltzer MP, Williams BG, Hayden RT. et al. *JPIDS;*2012:26-34.
5. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.*2011;20:156-74.
6. Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update.*JAC.*1999;43:321-31.
7. Lionakis MS. New insight into innate immune control of systemic candidiasis. *Medical mycology.*2014;52:555-64.
8. Brad S. Novel insight into disseminated candidiasis: Pathogenesis research and clinical experience converge. *Plos pathogens.*2008;4:e38.
9. Khan ZK, Jain P. Antifungal agents and immunomodulators in systemic mycoses. *Indian J Chest Dis Allied Sci.*2002;42:345-55.

10. Allen UD. Antifungal agents for the treatment of systemic fungal infections in children. *Pediatr Child Health*.2010;15:603-8.
11. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *CMR*.2014;27:68-88.
12. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*.2012;36:288-305.
13. Rex JH, Walsh TJ, Nettleson M, Anaissie EJ, Bennett JE, Bow EJ. et al. Need for alternative trial designs and evaluation strategies for therapeutic studies of invasive mycoses. *CID*.2001;33:95-106.
14. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *CID*.2011;52:e56-e93.
15. Eschenauer GA, Carver PL, Lin SW, Klinker KP, Chen YC, Potoski BA, et al. Fluconazole versus an echinocandin for *Candida glabrata* fungemia: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*.2013;68:922-6.
16. Pappas PG, Kaufmann CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America.2009;48:503-35.
17. Estrella MC. Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *JAC*;54:854-69.
18. Bizerra FC, Ortigoza CJ, Souza AC, Breda GL, Telles FQ, Perlin DS, Colombo AL. Breakthrough candidemia due to multidrug-resistant *Candida glabrata* during prophylaxis with a low dose of micafungin. *AAC*.2014;58:2448-50