

BAB II.

TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI

A. Telaah Pustaka

1. Antibiotik

Antibiotik adalah “senyawa kimia khas yang dihasilkan oleh organisme hidup, termasuk turunan senyawa dan struktur analognya yang dibuat secara sintetik, dan dalam kadar rendah mampu menghambat proses penting dalam kehidupan satu spesies atau lebih mikroorganisme” (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Antibiotik adalah produk yang dihasilkan oleh bermacam-macam spesies dari mikroorganisme (bakteri, fungi dan *actinomycetes*) yang dapat menekan pertumbuhan dari mikroorganisme lain (Brunton, *et al.*, 2010).

Setiap antibiotik mempunyai sifat-sifat fisik, kimia dan farmakologi yang berbeda, demikian pula spektrum antibiotik dan mekanisme kerjanya (Sandeet *al.*, 1992 *cit* Sastramihardja, 1997). Secara *in vitro*, antibiotik dibagi menjadi dua, yaitu :

- a. Secara primer bersifat bakteriostatik, yaitu pada dosis biasa berefek utama menghambat pertumbuhan dan multiplikasi bakteri, misalnya: sulfonamid, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin (konsentrasi rendah), linkomisin, klindamisin dan asam fusidat.
- b. Secara primer bersifat bakterisid, yaitu pada dosis biasa berefek utama membunuh bakteri, misalnya: penisillin, sefalosporin, aminoglikosida, eritromisin (konsentrasi tinggi), kotrimoksazol, rifampisin dan vankomisin.

Pembagian ini tidak mutlak, karena beberapa obat bersifat bakteriostatik atau bakterisid tergantung konsentrasinya. Misalnya cotrimoxazole, erythromycin, novobiocin, nitrofurantion, lincomycin, dan clindamycin (Lauraence and Banette, 1987 *cit* Sastramihardja, 1997). Berdasarkan struktur kimia dan mekanisme aksi antibiotik diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Agen penghambat sintesis dinding sel bakteri yang meliputi: golongan beta laktam (penisilin, sefalosporin,

dan karbapenem) dan golongan yang lain yang meliputi: sikloserin, vankomisin, dan basitrasin.

- b. Agen yang beraksi secara langsung terhadap membran sel mikroorganisme, meningkatkan permeabilitas meliputi polomisin; polien antifungal agent (nistatin and amfoterisin B) yang mana berikatan dengan dinding sel sterol; lipopeptida daptomisin.
- c. Agen yang menghambat sintesis protein yang mana bersifat bakteriostatik pada umumnya seperti meliputi: kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, streptogramin, dan linezolid.
- d. Agen yang menghambat sintesis protein yang mana bersifat bakterisidal yaitu golongan aminoglikosida.
- e. Agen yang memetabolisme asam nukleat dari bakteri yang meliputi golongan rimfampisin (rimfampin and rifabutin) yang mana menghambat polimerase RNA dan golongan quinolon yang mana menghambat topoisomerase.

- f. Agen antimetabolit meliputi trimetoprim dan sulfonamid yang mana menghambat metabolisme dari enzim folat.

Berdasarkan cara memperoleh obat antibiotik, diketahui ada beberapa jenis golongan antibiotik (Sjoekoer,2003):

- a. Antibiotik sintetis. Obat ini diperoleh secara kimiawi dibuat di laboratorium. Beberapa buku menyebut obat sintetis ini kemoterapeutika. Sebagai contoh golongan sulfonamid, INH (isonicotinic acid hydrazid) dan golongan quinolon
- b. Antibiotik alamiah. Adanya penghambatan pertumbuhan suatu spesies bakteri yang satu oleh spesies bakteri yang lainnya oleh karena suatu produk atau metabolit yang dihasilkan oleh suatu jenis mikroorganisme. Bahan metabolit yang dapat menghambat atau membunuh bakteri disebut antibiotik dan cara kerjanya disebut antibiosis. Dari sekian banyak antibiotik yang ditemukan hanya beberapa yang tidak toksik untuk dipakai dalam

pengobatan dan kebanyakan diperoleh dari genus bacillus, penicillium dan Streptomyces. Sebagai contoh antibiotik adalah penisilin, tetrasiklin, eritromisin dan sebagainya.

- c. Antibiotik semisintetik. Obat antibiotik ini diperoleh dengan cara melakukan modifikasi rumus kimia dari senyawa alamiah. Tujuan dari pembuatan antibiotik ini adalah untuk memperluas spektrum, menurunkan toksisitas, meningkatkan stabilitas atau memperbaiki farmakokinetik. Sebagai contoh ampisilin dan metisilin.

Menurut Siswandono dan Soekardjo (2000) berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya antibiotik dapat dibedakan sebagai berikut :

- a. Antibiotik dengan spektrum luas efektif untuk bakteri gram positif dan gram negatif, misalnya: beberapa turunan penisilin, seperti ampisilin, amoksisilin, bakampisilin, karbenisilin, hetasilin, pivampisilin, sulbenisilin, dan tikarsilin, turunan tetrasiklin, turunan

amfenikol, turunan aminoglikosida, turunan makrolida, rifampisin, dan sebagian besar turunan sepalosporin.

- b. Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap bakteri gram positif, misalnya: sebagian besar turunan penisilin, seperti benzilpenisilin, penisilin G prokain, penisilin V, fenetisilin K, metikillin Na, nafsilin Na, okasilin Na, kloksilin Na, diklosasilin Na dan floksasilin Na, turunan linksamid, asam fusidat, basitrasin, eritromisin, dan beberapa turunan sepalosporin.
- c. Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap bakteri gram negatif, misalnya: kolistin, sulfomisin, dan polimiksin B sulfat.
- d. Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap *Mycobacteriae*(antituberkolosis), misalnya: streptomisin, rifampisin, kanamisin, viomisin, sikloserin dan kapreomisin.

- e. Antibiotik yang aktif terhadap jamur (antijamur), misalnya: antibiotik polien, seperti nistatin, amphotericin B dan candicidin serta griseofulvin.
- f. Antibiotik yang aktif terhadap neoplasma (antikanker), misalnya: aktinomisin, bleomisin, dokсорubisin, vinkristin, siklofosamid, 5-fluorourasil.

Secara historis, menurut Goodman & Gilman's (2001), klasifikasi yang paling umum didasarkan pada struktur kimia dan mekanisme kerja sebagai berikut :

- a. Senyawa yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, ini meliputi penisilin dan sefalosporin yang secara struktur mirip dan senyawa-senyawa yang tidak mirip seperti sikloserin, vankomisin, basitrasin dan senyawa antifungi golongan *azol* (contohnya klotrimazol, flukonazol dan itrakonazol).
- b. Senyawa yang bekerja langsung pada membran sel mikroorganisme, mempengaruhi permeabilitas dan menyebabkan kebocoran senyawa-senyawa intraselular, dalam hal ini termasuk senyawa-senyawa yang bersifat

deterjen seperti polimiksin dan senyawa antifungi poliena nistatin serta amfoterizin B yang berikatan dengan sterol-sterol dinding sel.

- c. Senyawa yang mempengaruhi fungsi subunit ribosom 30S atau 50S sehingga menyebabkan penghambatan sintesis protein yang reversibel. Obat bakteriostatik ini meliputi kloramfenikol, golongan tetrasiklin, eritromisin, klindamisin dan pristinamisin.
- d. Senyawa yang berikatan dengan subunit ribosom 30S dan mengubah sintesis protein, yang akhirnya akan mengakibatkan kematian sel dalam hal ini termasuk aminoglikosida.
- e. Senyawa yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat bakteri, seperti golongan rifamisin (misalnya rifampin) yang menghambat RNA polimerase dan golongan kuinolon yang menghambat topoisomerase.

Tabel 2.1. Penggolongan antibiotik berdasarkan tempat kerjanya

Tempat Kerja	Antibiotik	Proses yang dihambat	Tipe Aktivitas
Dinding sel	Penisilin	Biosintesis peptidoglikan	Bakterisid
	Sefalosporin	Biosintesis peptidoglikan	Bakterisid
	Basitrasin	Sintesis mukopeptida	Bakterisid
	Vankomisin	Sintesis mukopeptida	Bakterisid
	Sikloserin	Sintesis peptide dinding sel	Bakterisid
Membran sel	Nistatin	Fungsi membran	Fungisid
	Amforestin B	Fungsi membran	Fungisid
	Polimiksin B	Integritas membran	Bakterisid
Asam nukleat	Mitomisin C	Biosintesis AND	Pansidal (antikanker)
	Rifampisin	Biosintesis mARN	Bakterisid
	Griserofulvin	Pembelahan sel, mikrotubuli	Fungistatik
	Aktinomisin	Biosintesis AND dan mARN	Pansidal
Ribosom.	Aminoglikosida	Biosintesis protein	Bakteriosid
Sub unit 30 S prokariotik	Tetrasiklin		Bakteriostatik
sub unit 50 S prokariotik	Amfenikol	Biosintesis protein	Bakteriostatik
Sub unit 60 S eukariotik	Makrolida		Bakteriostatik
	Linkosamida		Bakteriostatik
	Glutarimid	Biosintesis protein	Fungisid

Sumber: Carpenter dan Chambers (2004)

- Menurut Sjoekoer (2003) secara ideal seharusnya antibiotik mempunyai sifat-sifat sebagai berikut:
- a. Menghambat dan membunuh patogen tanpa merusak hospes
 - b. Bersifat bakterisidal dan bukan bakteriostatik
 - c. Tidak menyebabkan resistensi pada kuman

- d. Berspektrum luas
- e. Tidak bersifat alergenik atau tidak menimbulkan efek samping bila digunakan dalam jangka waktu yang lama
- f. Tetap aktif dalam plasma, cairan tubuh atau eksudat
- g. Larut dalam air dan stabil
- h. Kadar bakterisidal di dalam tubuh cepat tercapai dan bertahan untuk waktu lama.

2. Rasionalitas Pemberian Antibiotik

Secara etimologis Rasionalisme berasal dari kata bahasa Inggris *rationalism*. Kata ini berakar dari kata bahasa Latin *ratio* yang berarti “akal”. Berdasarkan akar katanya Rasionalisme adalah sebuah pandangan yang berpegangan bahwa akal merupakan sumber bagi pengetahuan dan pembenaran. Sementara itu, secara terminologis aliran ini dipandang sebagai aliran yang berpegang pada prinsip bahwa akal harus diberi peranan utama dalam penjelasan. Ia menekankan akal budi (*rasio*) sebagai sumber utama pengetahuan, mendahului atau unggul atas, dan bebas

(terlepas) dari pengamatan inderawi. Hanya pengetahuan yang diperoleh melalui akal yang memenuhi syarat semua pengetahuan ilmiah. Pengalaman hanya dipakai untuk mempertegas pengetahuan yang diperoleh akal. Akal tidak memerlukan pengalaman (Lorens, 2002).

Penggunaan antibiotik secara rasional diartikan sebagai pemberian antibiotik yang tepat indikasi, tepat penderita, tepat obat, tepat dosis dan waspada terhadap efek samping obat yang dalam arti konkritnya adalah pemberian resep yang tepat atau sesuai indikasi, penggunaan dosis yang tepat, lama pemberian obat yang tepat, interval pemberian obat yang tepat, aman pada pemberiannya, terjangkau oleh penderita.

Faktor-faktor yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotic (Depkes R.I., 2011):

- a. Resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik.
- b. Faktor farmakokinetik dan farmakodinamik. Hal ini diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotika secara tepat.

- c. Faktor interaksi dan efek samping obat. 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.
- d. Faktor biaya. Peresepan antibiotik yang mahal, dengan harga diluar batas kemampuan keuangan pasien akan berdampak pada tidak terbelinya antibiotik oleh pasien, sehingga mengakibatkan terjadinya kegagalan terapi. Setepat apapun antibiotik yang diresepkan apabila jauh dari tingkat kemampuan keuangan pasien tentu tidak akan bermanfaat.

Prinsip Penggunaan Antibiotik Bijak (*Prudent*) (Depkes R.I., 2011):

- a. Penggunaan antibiotik bijak yaitu penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.

- b. Kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama.
- c. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan penggunaan antibiotik secara terbatas (*restricted*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu (*reserved antibiotics*).
- d. Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya. Antibiotik tidak diberikan pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus atau penyakit yang dapat sembuh sendiri (*self-limited*).
- e. Pemilihan jenis antibiotik harus berdasar pada (Depkes R.I., 2011):
 - 1) Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik.

- 2) Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi.
- 3) Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.
- 4) Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat.
- 5) *Cost effective*: obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.

Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut (Depkes R.I., 2011a):

- a. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotik secara bijak.
- b. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium hematologi, imunologi, dan mikrobiologi atau 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 (*team work*).
- e. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara bijak yang bersifat multi disiplin.
- f. Memantau penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan.
- g. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotik secara lebih rinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya dan masyarakat.

Antibiotik untuk terapi empiris (Depkes R.I., 2011a):

- a. Penggunaan antibiotik untuk terapi empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya.
- b. Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi empiris adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang

diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi.

- c. Indikasi: ditemukan sindrom klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri tertentu yang paling sering menjadi penyebab infeksi.
- d. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik
 - 1) Data epidemiologi dan pola resistensi bakteri yang tersedia di komunitas atau di rumah sakit setempat.
 - 2) Kondisi klinis pasien.
 - 3) Ketersediaan antibiotik.
 - 4) Kemampuan antibiotik untuk menembus ke dalam jaringan / organ yang terinfeksi.
 - 5) Untuk infeksi berat yang diduga disebabkan oleh polimikroba dapat digunakan antibiotik kombinasi.
- e. Rute pemberian: antibiotik oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral.

- f. Lama pemberian: antibiotik empiris diberikan untuk jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya.
- g. Evaluasi penggunaan antibiotik empiris dapat dilakukan seperti pada tabel berikut:

Tabel 2.2. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris

Hasil Kultur	Klinis	Sensitivitas	Tindak Lanjut
+	Membaik	Sesuai	Lakukan sesuai prinsip “De-Eskalasi”
+	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

Sumber: Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406 tahun 2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik

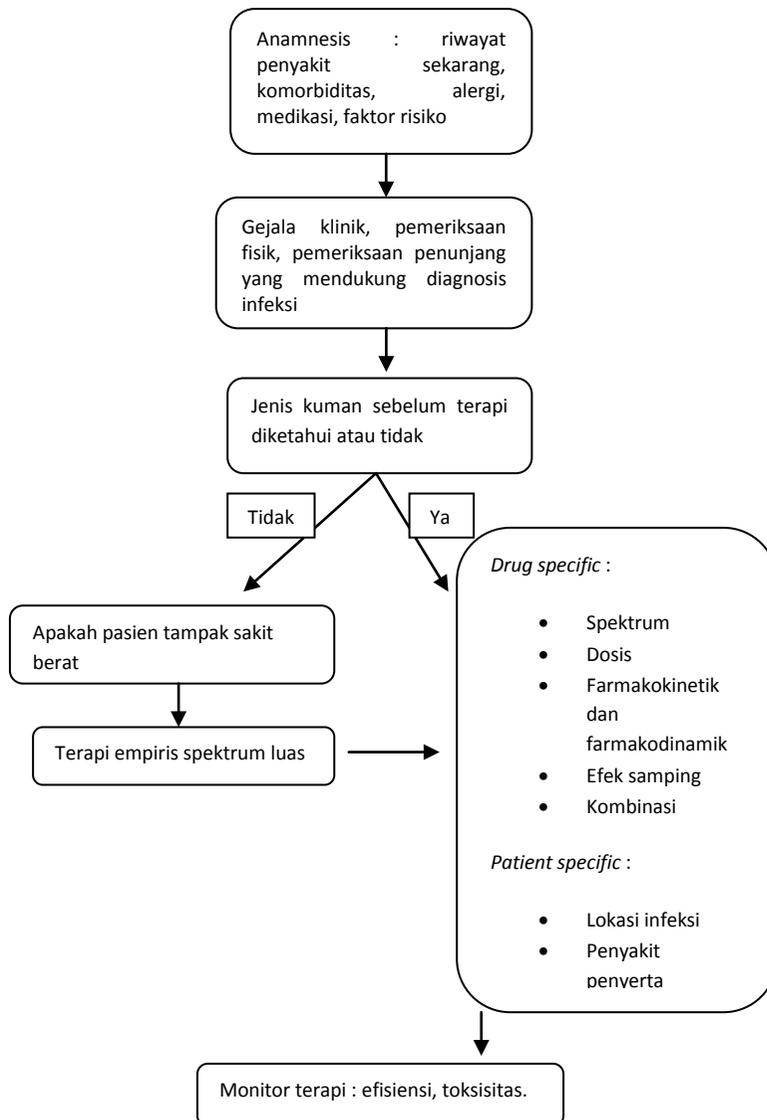
- a. Penggunaan antibiotik untuk terapi definitif adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya.
- b. Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi definitif adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang menjadi penyebab infeksi, berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi.

- c. Indikasi: sesuai dengan hasil mikrobiologi yang menjadi penyebab infeksi.
- d. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik:
 - 1) Efikasi klinik dan keamanan berdasarkan hasil uji klinik.
 - 2) Sensitivitas.
 - 3) Biaya.
 - 4) Kondisi klinis pasien.
 - 5) Diutamakan antibiotik lini pertama / spektrum sempit.
 - 6) Ketersediaan antibiotik (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: antibiotik oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral. Jika kondisi pasien memungkinkan,

pemberian antibiotik parenteral harus segera diganti dengan antibiotik per oral.

- f. Lama pemberian antibiotik definitif berdasarkan pada efikasi klinis untuk eradikasi bakteri sesuai diagnosis awal yang telah dikonfirmasi. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya

Alur agar pemberian antibiotic rasional, melalui langkah :



Gambar 2.1. Alur Pemberian Antibiotik
Sumber: Depkes R.I. (2011)

Adatigaparametermikrobiologis yang perlu dikuasai dalam penggunaan antibiotik di klinik (Nelwan, 2007) yaitu

:a. Pengertian Kepekaan

Kadar hambat minimal merupakan konsentrasi terendah obat antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan kuman setelah diinkubasi selama satu malam, karena metode dilusi untuk menetapkan ini agak rumit untuk dikerjakan yang lebih populer dan lebih mudah untuk dilaksanakan adalah metode difusi. Lempeng(*disc*) antibiotik yang diletakkan di tengah-tengah pembiakan kuman akan mengakibatkan ketidaktumbuhan kuman disekitarnya dan tergantung zona yang tampak sekitarnya yakni jarak antara pinggir lempeng dan batas kuman yang tumbuh dan tidak dapat tumbuh dapat diinterpretasikan sebagai sensitif, indiferen atau resisten.

b. Relevansi Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Situasi dimana pasien ternyata dapat disembuhkan dengan sebuah antibiotik tertentu walaupun laporan laboratorium menunjukkan kuman tersebut sudah resisten terhadap antibiotik yang digunakan dapat dijumpai diklinik dan sebaliknya tidak asing juga keadaan dimana kuman yang tidak resisten terhadap antibiotik yang dipakai tetapi pasien tidak dapat disembuhkan dengan obat yang sudah tepat tersebut. Inkonsisten seperti ini dapat mengakibatkan polifarmasi dan preskripsi irasional. Perlu selalu diingat bahwa obat yang digunakan *in vivo* sangat dipengaruhi faktor-faktor environmental. Kadang-kadang perlu dianalisis sederhana untuk dapat menginterpretasi hasil yang inkonsisten tersebut dan kadang-kadang baru dapat dijawab setelah proses penelitian yang panjang. Antibiotik yang *in vitro* berkhasiat terhadap suatu jenis kuman tertentu tidak otomatis juga efektif *in vivo*. Untuk memastikan khasiat ini perlu dilaksanakan uji klinis yang obyektif dan pedoman penggunaan antibiotik tersebut

harus berdasarkan hasil-hasil uji klinis yang telah dilaksanakan sesuai GCRP (*Good Clinical Research Practice*).

c. Mencegah Berkembangnya Resistensi Bakteri

Penggunaan rasional antibiotik akan mengurangi perkembangan resistensi. Setiap wilayah perlu mengembangkan suatu kebijaksanaan penggunaan antibiotik sesuai prevalensi resistensi setempat. Situasi penggunaan antibiotik memang perlu dievaluasi dari waktu ke waktu dan disesuaikan dengan hasil monitoring kepekaan kuman yang muktakhir serta masukan yang dapat diberikan oleh para klinikus.

Menurut (*Victoria Drug usage Committee, 2008*) ketentuan penggunaan antibiotik di rumah sakit dibagi dalam tiga kategori, yaitu:

a. Kategori 1

Antibiotik yang penggunaannya tidak dibatasi (*unrestricted*). Antibiotik yang masuk kategori ini adalah

antibiotik yang sudah terbukti efektif, aman, dan relatif murah.

b. Kategori 2

Antibiotik yang penggunaannya dibatasi (*restricted*). Antibiotik yang termasuk dalam kategori ini adalah antibiotik yang penggunaannya memerlukan pertimbangan dalam hal keamanan, harga dan timbulnya bahaya resistensi kuman, sehingga dalam penggunaannya memerlukan pembatasan.

c. Kategori 3

Antibiotik yang tidak digunakan (*excluded*). Antibiotik yang termasuk dalam kategori ini adalah antibiotik yang belum terbukti lebih baik dari pada antibiotik yang ditetapkan diatas. Antibiotik dalam kategori ini ditunda penggunaannya atau tidak digunakan sampai komite Farmasi dan Terapi Rumah Sakit memutuskan untuk memakai dan memasukkan kedalam salah satu kategori tersebut di atas.

Menurut Simon (2007) ada lima parameter farmakologis yang perlu dikuasai dalam penggunaan antibiotik di klinik, meliputi :

a. Farmakodinamik Antibiotik

Ciri antibiotik yang ideal adalah bebas dari efek pada sistem atau organ pasien. Efek farmakodinamik pada kuman dapat berupa pengrusakan terhadap sintesis dinding luar (kelompok β laktam) atau gangguan pada sintesis komponen sitoplasma (kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikosida dan eritromisin) atau gangguan pada sintesis asam nukleat (kuinolon dan rifampisin). Pengetahuan mengenai mekanisme kerja akan dapat memperbaiki pemilihan obat kombinasi yang tepat agar tercapai sinergi atau potensi kerja terutama bilamana kombinasi yang digunakan memiliki mekanisme yang berlainan, tetapi segala sesuatu dengan sendirinya harus melalui proses pengujian dalam klinik.

b. Farmakokinetik Antibiotik

Untuk antibiotik yang diberikan secara oral perlu dipastikan agar absorpsi berlangsung dengan baik sehingga konsentrasi yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan kuman dapat tercapai. Difusi obat dalam jaringan/organ atau sel-sel tertentu sangat menentukan dalam pemilihan antibiotik. Seftriakson mencapai konsentrasi berpuluh kali lebih tinggi di empedu dibandingkan dalam darah. Selain itu cara ekresi obat sehingga dapat dicegah gangguan negatif dan akumulasi obat. Umumnya dianggap hanya bagian antibiotik yang tidak terikat protein darah memberikan efek antibiotikl, tetapi sebenarnya keadaan ini adalah suatu ekuilibrium. Metabolisme sangat bervariasi melalui proses oksidasi, reduksi, hidrolisis atau konjugasi hingga dihasilkan senyawa yang inaktif. Eliminasi antibiotik umumnya melalui ginjal, seftriakson, sefozperaon dan rimpapisin mengalami eliminasi terutama di empedu.

c. Kombinasi Antibiotik

Biasanya digunakan pada infeksi berat yang belum diketahui dengan jelas kuman penyebabnya dengan tujuan mencapai spektrum antibiotikl yang seluas mungkin. Selain itu kombinasi digunakan untuk mencapai efek sinergistik dan juga menghambat timbulnya resistensi terhadap obat-obat antibiotik yang digunakan.

d. Efek Samping Antibiotik

Efek samping dapat berupa efek toksis, alergi atau biologis. Efek samping seperti paralisis respiratorik dapat terjadi setelah instilasi neomisin, gentamisin, tobramisin, streptomisin atau amikin secara intraperitoneal atau intrapleural. Eritromisin estolat sering menyebabkan *kolestasisl* hepatitis. Perlu diingat bahwa antibiotik yang bekerja pada metabolisme kuman seperti rifampisin, kotrimoksasol dan isoniasid potensial hemato atau hepatotoksik. Antibiotik yang dapat menekan fungsi sum-sum tulang adalah pemakaian

kloramfenikol yang melampaui batas keamanan dan menyebabkan anemia dan neuropenia. Anemia aplastik secara eksplisit merupakan efek samping yang dapat mengakibatkan kematian pasien setelah pemakaian kloramfenikol. Efek samping alergi lainnya terutama disebabkan oleh penggunaan penisillin dan sefalosporin, antara lain reaksi anafilaktik tetapi tidak sesering ruam dan urtikaria. *Syndrom Steven Johnson* adalah efek samping dari penggunaan sulfonamid. Efek samping biologis disebabkan karena pengaruh antibiotik terhadap flora normal di kulit maupun di selaput-selaput lendir tubuh. *Candida albicans* dapat menyebabkan superinfeksi seperti stomatitis, esofagitis, pneumonia, vaginitis dan sebagainya. Di lingkungan rumah sakit selalu dikhawatirkan penyebaran dari jenis kuman *Meticillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA). Enterokolitis yang berat dan yang memerlukan pengobatan intensif dapat juga disebabkan

oleh penggunaan antibiotik seperti klindamisin, tetrasilin dan antibiotik berspektrum luas lainnya.

e. Pola Pemberian Antibiotik

Berdasarkan parameter yang telah diuraikan di atas, kemoterapi antibiotikl dapat diberikan berdasarkan beberapa pola tertentu, antara lain:

1) Direktif

kuman penyebab infeksi sudah diketahui dan kepekaan terhadap antibiotik sudah ditentukan, sehingga dapat dipilih obat antibiotik efektif dengan spektrum sempit, misalnya infeksi saluran nafas dengan penyebabnya *Streptococcus pneumoniae* yang sensitive terhadap penisillin diberikan penisillin saja. Jelas bahwa kesulitan yang dihadapi dalam hal ini terletak pada fasilitas pemeriksaan mikrobiologis yang cepat dan tepat.

2) Kalkulatif

Obat diberikan secara *best guess*. Pemilihan harus didasarkan pada antibiotik yang diduga akan

ampuh terhadap bakteri yang sedang menyebabkan infeksi pada organ/jaringan yang dikeluhkan. Misalnya infeksi kulit yang sering disebabkan *Stapilococcus* berbeda pemilihan antibiotik dengan infeksi saluran kemih yang disebabkan *Enterobacteri* yang tepat dan kemungkinan kuman penyebab sangat penting dalam penerapan terapi antibiotik kalkulatif.

3) Interventif

Pada infeksi tertentu metode penggunaan antibiotik selalu harus berpedoman pada sebuah protokol pemberian antibiotik dan dapat menambah kelompok obat antibiotik lainnya bilamana tidak berhasil didapat respons yang memuaskan dengan terapi antibiotik inisial. Protokol-protokol ini akan menyesuaikan diri dengan perkembangan dan pengalaman mutakhir dengan penggunaan obat antibiotik pada infeksi pasien keganasan yang mengalami granulositopenia.

4) Omnispektrif

Terapi ini diberikan bilamana hendak dijangkau spektrum seluas-luasnya dan dapat diberikan secara empirik. Meliputi infeksi pada leukemia, luka bakar, peritonitis dan renjatan septik.

5) Profilaktif

Antibiotik digunakan untuk mencegah infeksi baru pada seseorang atau untuk mencegah kekambuhan dan terutama digunakan untuk mencegah komplikasi-komplikasi serius pada waktu dilakukan tindakan pembedahan.

3. Penggolongan Antibiotik

Penggunaan klinis Beberapa Golongan Antibiotik (Depkes R.I, 2011):

a. Golongan Penisilin

Penisilin dan turunannya bersifat bakterisidik, dan aktif terhadap jenis bakteri aerob dan anaerob. Merupakan obat pilihan untuk infeksi oleh bakteri gram positif seperti streptokokus, pneumokokus, meningokokus, bakteri bentuk gram positif

seperti *clostridium* dan juga spirokheta. Amoksisilin dikombinasi dengan asam klavulanat efektif untuk *H. influenza* penghasil β laktamase, yang aktif terhadap bakteri gram positif negatif termasuk *Pseudomonas aeruginosa*. Penisilin diekskresikan terutama melalui ginjal dan ekskresi ini dapat diperlambat dengan penambahan bahan tertentu sehingga dapat diperoleh 'long acting penisilin'. Resistensi terhadap golongan penisilin dapat disebabkan karena bakteri memproduksi enzim *penicilinase* yang bersifat *plasmid dependent* atau dapat juga karena perubahan pada reseptor PBPs yang terjadi secara kromosomal.

b. Golongan Sepalosporin

Sepalosporin bersifat bakterisidik dan memiliki spektrum luas, diekskresikan melalui urin. Bisa digunakan untuk infeksi saluran kemih karena diekskresi melalui urin dan masih dalam bentuk aktif. Resistensi terhadap sepalosporin karena bakteri menghasilkan enzim golongan β laktamase yang bernama *sepalosporinase* atau terjadi perubahan pada target obat PBPs. Ada empat kelas dari sepalosporin, yaitu :

- 1) Sepalosporin generasi pertama yaitu sefaleksin, sefradin, sefalotin sangat aktif terhadap kokus gram positif, kecuali enterokokus dan juga terhadap strain stafilokokus yang resisten terhadap metisilin atau MRSA (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*), aktif sedang terhadap *E. coli*, *proteus* dan *klebsiella*.
- 2) Sefalosporin generasi kedua (sefoksitin, sefotetan) khususnya aktif untuk infeksi campuran. Pada umumnya, generasi kedua memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap batang gram negatif, termasuk *H. influenza*.
- 3) Sepalosporin generasi ketiga yaitu seftazidim, sefoperazon, sefotaksim, dan seftriakson. Kecuali sefoperazon, generasi ketiga ini mampu mencapai sistem syaraf pusat. Aktivitas terhadap kokus gram positif menurun dibanding generasi sebelumnya, tetapi terhadap batang gram negatif makin luas termasuk *P. aeruginosa* dan *P. pseudomallei*.
- 4) Sepalosporin generasi keempat yaitu sefepime, aktif terhadap genus *Enterobacter* dan *Citrobacter* yang

biasanya resisten terhadap generasi ketiga dan juga terhadap *P. aeruginosa*.

Resistensi terhadap sefalosporin karena bakteri menghasilkan enzim golongan β laktamase yang bernama *sefalosporinase* atau terjadi perubahan pada target obat PBPs.

c. Golongan Aminoglikosida

Senyawa golongan aminoglikosida bersifat bakterisidik, tetapi tidak aktif terhadap bakteri anaerob. Efektif untuk infeksi bakteri batang gram negatif, baik famili *Enterobacteriaceae* maupun *Pseudomonas aureginosa*. Aminoglikosida dapat mengganggu fungsi ginjal (*nephrotoxic*) dan syaraf pendengaran (*ototoxic*). Amikasin juga digunakan untuk infeksi oleh *Nocardia asteroides*, untuk *Mycobacterium avium intracellulare complex* dan '*rapid grower mycobacteria*'. Resistensi bakteri terhadap aminoglikosida terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu: defisiensi *ribosomal reseptoryang* disebabkan oleh mutasi kromosomal, produksi enzim yang merusak obat yang bergantung plasmid, serta hilangnya permeabilitas tranpor aktif molekul obat

kedalam sel. Bakteri anaerob resisten terhadap senyawa aminoglikosida oleh karena transpor melalui membran sel memerlukan energi yang bergantung oksigen. Neomisin dan kanamisin digunakan untuk menurunkan jumlah flora normal usus sebelum dilakukan pembedahan usus.

d. Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan antibiotik dengan spektrum luas, namun bersifat toksis. Obat ini seyogyanya dicadangkan untuk infeksi berat akibat *Haemophilus influenzae* demam tifoid, meningitis dan abses otak, bakteremia dan infeksi berat lainnya karena toksisitasnya, obat ini tidak cocok untuk penggunaan sistemik, kecuali untuk keadaan yang disebutkan diatas. Bentuk tetes mata sangat bermanfaat untuk konjungtivitis bakterial. Kloramfenikol suksinat dan palminat dalam tubuh menjadi kloramfenikol yang aktif.

e. Golongan Makrolida

Eritomisin memiliki spektrum antibiotik yang hampir sama dengan penisilin, sehingga obat ini digunakan sebagai alternatif penisilin. Indikasi eritomisin mencakup infeksi saluran nafas,

pertusi, penyakit legionnaire dan enteritis karena kampilobakter. Eritromisin juga aktif terhadap kuman anerob di usus dan pernah digunakan bersama dengan neomisin untuk profilaksis sebelum operasi usus. Beberapa kuman yang resisten terhadap penisilin sensitif terhadap eritromisin, namun sekarang sebagian diantaranya juga sudah resisten terhadap eritromisin, Eritromisin juga aktif terhadap klamidia dan mikoplasma, tapi kurang atau tidak aktif terhadap *H.influenzae*.

f. Sulfonamid dan trimetropin

Penggunaan sulfonamid semakin berkurang dengan semakin banyaknya kuman yang resisten, dan semakin banyaknya antibiotik yang efektif dan kurang toksik. Sulfonamid dan trimetropin digunakan dalam bentuk kombinasi (kotrimoksazol) karena sifat sinergistiknya. Trimetropin dapat digunakan tersendiri untuk infeksi saluran kemih, prostat dan saluran nafas, sigelosis dan infeksi salmonella yang invasif. Sulfonamid kerja panjang, Sulfametopirazin yang terikat kuat pada protein plasma bersifat lebih toksik karena kecenderungan kumulasi, namun

memiliki keuntungan dapat diberikan dalam frekuensi yang lebih rendah.

g. Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan antibiotik dengan spektrum luas. Penggunaannya semakin lama semakin berkurang karena masalah resistensi. Tetrasiklin dideposit di jaringan tulang dan gigi yang sedang tumbuh (terikat pada kalsium) menyebabkan pewarnaan dan kadang-kadang hipoplasia pada gigi. obat ini tidak boleh diberikan pada anak-anak di bawah 12 tahun, ibu hamil dan menyusui. Tetrasiklin tidak boleh diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal karena dapat menyebabkan eksaserbasi penyakit ginjal, kecuali doksisisiklin dan minoksiklin. Absorpsi tetrasiklin terganggu bila diberikan bersama susu (kecuali doksisisiklin dan minoksiklin), antasida, kalsium, zat besi dan magnesium.

4. Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Evaluasi penggunaan antibiotik dilakukan bertujuan untuk:

- 1) Mengetahui jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit,

- 2) Mengetahui dan mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit,
- 3) Sebagai dasar dalam menetapkan surveilans penggunaan antibiotik di rumah sakit secara sistematis dan terstandar,
- 4) Sebagai indikator kualitas layanan rumah sakit.

Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dilakukan secara kuantitatif maupun kualitatif. Evaluasi secara kuantitatif dapat dilakukan dengan penghitungan DDD per 100 hari rawat (*DDD per 100 bed days*), untuk mengevaluasi jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan. Evaluasi secara kualitatif dapat dilakukan antara lain dengan metode Gyssen, untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotik (Depkes R.I., 2011).

- a. Penilaian Kuantitas Penggunaan Antibiotik

Kuantitas penggunaan antibiotik adalah jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit yang diukur secara retrospektif dan prospektif melalui studi validasi. Evaluasi penggunaan antibiotik secara retrospektif dapat dilakukan dengan memperhatikan ATC/ DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*). DDD adalah

asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada orang dewasa. Penilaian penggunaan antibiotik di rumah sakit dengan satuan DDD/100 hari rawat; dan di komunitas dengan satuan DDD/1000 penduduk. Untuk mempermudah perhitungan dapat dilakukan dengan menggunakan piranti lunak ABC calc yang dikembangkan oleh *World Health Organization* (WHO). Studi validasi adalah studi yang dilakukan secara prospektif untuk mengetahui perbedaan antara jumlah antibiotik yang benar digunakan pasien dibandingkan dengan yang tertulis di rekam medis.

Berikut adalah rumus perhitungan konsumsi antibiotik, DDD per 100 hari rawat:

$$\text{DDD per 100 hr} = \frac{(\text{jumlah gr AB terjual dlm setahun}) \times 100 \text{ rawat inap}}{\text{Standar DDD WHO dalam gr (populasi x365)}}$$

Cara perhitungan:

Untuk menghitung penggunaan antibiotik selama 1 tahun

- 1) Jumlah antibiotik terjual adalah jumlah antibiotik terjual dalam waktu 1 tahun

- 2) DDD WHO sesuai dengan ATC/DDD , WHO 2006
- 3) Angka 100 untuk 100 hari rawat
- 4) Jumlah populasi: (jumlah tempat tidur x dengan *Bed Occupation Rate* (BOR) Rumah Sakit dalam tahun yang sama)
- 5) Angka 365: lamanya hari dalam 1 tahun.

Kuantitas penggunaan antibiotik juga dapat dinyatakan dalam *DDD 100 patient-days*. Cara perhitungan:

- 1) Kumpulkan data semua pasien yang menerima terapi antibiotik
- 2) Kumpulkan lamanya waktu perawatan pasien rawat inap (total
- 3) *Length Of Stay*, LOS semua pasien)
- 4) Hitung jumlah dosis antibiotik (gram) selama dirawat
- 5) Hitung DDD 100 *patient-days*:

$$DDD\ 100\ patient\ days = \frac{(\text{jumlah gr AB yg dipakai oleh pasien}) \times 100}{\text{Standar DDD WHO dalam gram (total LOS)}}$$

b. Penilaian Kualitas Penggunaan Antibiotik

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik bertujuan untuk perbaikan kebijakan atau penerapan program edukasi yang lebih tepat terkait kualitas penggunaan antibiotik. Penilaian kualitas penggunaan antibiotik sebaiknya dilakukan secara prospektif oleh minimal tiga *reviewer* (dokter ahli infeksi, apoteker, dokter yang merawat). Kualitas penggunaan antibiotik dinilai dengan menggunakan data yang terdapat pada Rekam Pemberian Antibiotik (RPA), catatan medik pasien dan kondisi klinis pasien. Berikut ini adalah langkah yang sebaiknya dilakukan dalam melakukan penilaian kualitas penggunaan antibiotik:

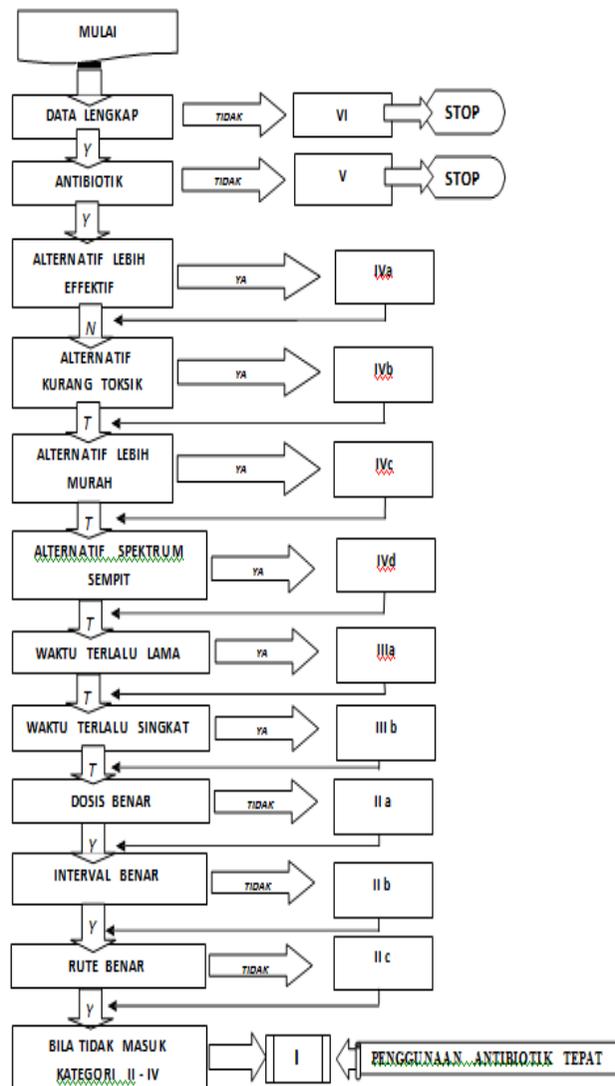
- 1) Untuk melakukan penilaian, dibutuhkan data diagnosis, keadaan klinis pasien, hasil kultur, jenis dan regimen antibiotik yang diberikan.
- 2) Untuk setiap data pasien, dilakukan penilaian sesuai alur pada Lampiran 1.

3) Hasil penilaian dikategorikan sebagai berikut: (Gyssen

IC, 2005):

- Kategori 0 = penggunaan antibiotik tepat/bijak
- Kategori I = penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
- Kategori IIA = penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
- Kategori IIB = penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian
- Kategori IIC = penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian
- Kategori IIIA = penggunaan antibiotik terlalu lama
- Kategori IIIB = penggunaan antibiotik terlalu singkat
- Kategori IVA = ada antibiotik lain yang lebih efektif
- Kategori IVB = ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman
- Kategori IVC = ada antibiotik lain yang lebih murah
- Kategori IVD = ada antibiotik lain yang spectrum antibakterinya lebih sempit
- Kategori V = tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
- Kategori VI = data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

Alur Penilaian Kualitatif Penggunaan Antibiotik menggunakan *Gyssen Classification*



Gambar 2.2. Alur Gyssen

B. Penelitian Terdahulu

Tabel 2.3. Penelitian Terdahulu

Nama penulis, tahun	Judul	Metode dan Subyek Penelitian	Kesimpulan
Katarnida (2014)	Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kualitatif di RS Penyakit Infeksi Sulianti Saroso, Jakarta	Pendekatan deskriptif, retrospektif dari status rekam medis pasien anak non-bedah, yang mendapat antibiotik dan dirawat di ruang Melati RSPI Sulianti Saroso pada periode tahun 2010. Evaluasi dilakukan menggunakan alur Gyssens dan penghitungan diolah dengan program SPSS versi 19.0	Penggunaan antibiotik secara tepat 338(40,9%), tidak tepat 362(43,8%) dan tidak berdasarkan indikasi 119(14,4%). Penggunaan antibiotik secara empiric 821(99,4%), terapi definitive 4(0,5%) dan terapi profilaksis 1(0,1%). Antibiotik yang paling banyak digunakan sefotaksim 308 (37,3%), seftriakson 189 (22,9%) dan kloramfenikol 131 (15,9%). Sefotaksim digunakan secara tepat 106 (34,4%), tidak tepat 144 (46,8%) dan tanpa indikasi 55 (17,9%). Penelitian ini menyimpulkan bahwa dari semua pasien anak yang dirawat dan mendapat antibiotik, penggunaan antibiotik secara tepat 40,9%,

			<p>pemberian tidak tepat 43,8%, dan pemberian tanpa indikasi 14,4%. Sebagian besar terapi secara empirik 99,4%, terapi definitif hanya 0,4%. Sefotaksim paling banyak digunakan, sebagian besar digunakan tidak tepat 46,8%.</p>
<p>Anggriani <i>et al.</i> (2013)</p>	<p>Evaluasi Penggunaan Antibiotika di Ruang HCU dan Ruang ICU Rumah Sakit Kanker “Dharmais” Februari – Maret 2012</p>	<p>Penelitian prospektif dengan mengambil data dari rekam medis dan pengamatan langsung pasien yang sedang dirawat. Parameter evaluasi kuantitatif menggunakan indikator WHO tentang evaluasi. Evaluasi kualitatif menggunakan kriteria Gyssens</p>	<p>Penggunaan antibiotika sesuai dengan formularium 93,9%. Kategori VI paling banyak ditemukan yaitu sebanyak 88,2%. Pasien ADE (<i>Antimicrobial Documented Empirical</i>) sebanyak 98,7%, ADT (<i>Antimicrobial Documented Therapy</i>) sebanyak 1,3% dan ADET (<i>Antimicrobial Documented Empirical Therapy</i>) sebanyak 8,6%.</p>

Fauziyah, 2011	Hubungan Antara Penggunaan Antibiotika ada Terapi Empiris dengan Kepekaan Bakteri di Ruang Perawatan ICU (<i>Intensive Care Unit</i>) RSUPFatmawati Jakarta	Rancangan studi potong lintang (<i>Cross Sectional</i>), pengambilan data secara retrospektif terhadap rekam medik	Dengan hasil seftriakson merupakan antibiotika yang paling besar memberikan hubungan terhadap resistensi bakteri, dalam penelitian ini disarankan agar dilakukan perputaran penggunaan antibiotika (<i>antibiotic cycling</i>) berdasarkan pada pola penggunaan antibiotika dan pola kepekaan bakteri.
Dewi FY, 2015	Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik dengan Metode “Gyssens” di Ruang Rawat <i>Intensive Care Unit</i> (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta	Penelitian observasional deskriptif dengan rancangan <i>cross sectional</i> yang dilakukan secara retrospektif melalui pengambilan data rekam medik di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.	pemakaian antibiotik yang kurang tepat (kategori I-V); adalah pemakaian antibiotik tanpa adanya indikasi, kategori V sebesar 18,75%; ada antibiotik lain yang lebih efektif, kategori IV a sebesar 38,24%; durasi antibiotik yang terlalu lama, kategori III a sebesar 25,74%; durasi antibiotik yang terlalu singkat, kategori III b sebesar 3,31%; dosis antibiotik yang kurang tepat, kategori II a sebesar 0,74%;

			interval pemberian antibiotik yang kurang tepat, kategori II b sebesar 1,84%; sesuai dengan kriteria “Gyssens”. Sedangkan kriteria “Gyssens”, pemakaian antibiotik di ICU yang sudah tepat (kategori 0) sebanyak 11,40%.
Tunger <i>et al.</i> (2008)	<i>Rational antibiotic use</i>	Data dari rekam medis pada pasien rawat inap yang mendapat antibiotik (n = 495) selama periode Januari-Juni 2006 dibandingkan dengan data tahun 1998 (sebelum kebijakan penggunaan antibiotik). Kesesuaian terapi antibiotik ditentukan dengan menggunakan kriteria yang dijelaskan oleh Kunin dan Jones. Data dianalisis dengan menggunakan uji beda X^2 test.	Tingkat penggunaan antibiotik menurun dari 16,6% menjadi 11,3%, sedangkan penggunaan rasional meningkat setelah kebijakan pembatasan penggunaan antibiotik (p <0,001). Penggunaan antibiotik profilaksis ditemukan menurun (p <0,001). Kebijakan pembatasan efektif dalam mengurangi konsumsi antibiotik dan meningkatkan resep antibiotik yang rasional di rumah sakit Celal Bayar University Turki.
Lusiana <i>et al.</i> (2015)	<i>Rational Antimicrobial Use in an</i>	Penelitian dilakukan di ICU Rumah Sakit	Data untuk 410 pasien ICU dan sebanyak 912

	<p><i>Intensive Care Unit in Jakarta, Indonesia: A Hospital-Based, Cross-Sectional Study</i></p>	<p>Umum Fatmawati, Jakarta, Indonesia. Metode Gyssens digunakan untuk menilai rasionalitas penggunaan antimikroba. Penelitian menggunakan desain cross-sectional retrospektif dari file rekam medis pasien. Analisis multivariat dengan regresi logistik ordinal digunakan untuk menentukan faktor dominan yang mempengaruhi ketepatan penggunaan Antibiotik.</p>	<p>rejimen antimikroba diresepkan untuk pasien. Berdasarkan metode Gyssens, 805 rejimen antimikroba empiris dan 107 definitif. Dari rejimen empiris, 596 (74,03%) yang tidak rasional, sementara dari rejimen definitif, 84 (78,51%) yang tidak rasional. Tempat infeksi, kondisi komorbiditas dan status ekonomi pasien adalah faktor utama yang mempengaruhi penggunaan antibiotik.</p>
<p>Baktygul <i>et al.</i> (2015)</p>	<p><i>An Assessment Of Antibiotics Prescribed At The Secondary Health-Care Level In The Kyrgyz Republic</i></p>	<p>Analisis retrospektif dilakukan terhadap resep antibiotik pada 251 rekam medis pasien rawat inap yang dirawat di Rumah Sakit Sokuluk Nagoya Jepang.</p>	<p>Penisilin G (24,9%), Gentamisin (16,1%), Metronidazol (15,6%) dan Cefazolin (14,5%) adalah antibiotik yang paling sering diresepkan. Indikasi utama untuk antibiotik adalah penyakit pada sistem pernapasan (28,0%), cedera, keracunan dan</p>

			<p>konsekuensi tertentu lainnya dari penyebab eksternal (25,5%), dan penyakit pada sistem pencernaan (14,3%). Hampir tiga perempat dari antibiotik yang digunakan secara parenteral, 252 (58,9%) yang diberikan secara intramuskular dan 70 (16,4%) intravena. Empat puluh lima persen pasien menerima dua antibiotik, dan 12,0% menerima tiga antibiotik selama pasien tinggal di rumah sakit. terapi antibiotik terbukti tidak rasional untuk 184 pasien (73,3%). Ketidaktepatan penggunaan ditunjukkan oleh 143 (48,6%) kasus. Meskipun antibiotik yang diresepkan dalam semua kasus pasca-operasi, tidak satupun dari mereka pasien diberi antibiotik profilaksis pra-operasi.</p>
--	--	--	--

Katarnida (2014) melakukan penelitian dengan judul “Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kualitatif di RS Penyakit Infeksi Sulianti Saroso, Jakarta”. Tujuan. Melakukan evaluasi penggunaan antibiotik di ruang perawatan anak RS Penyakit Infeksi Sulianti Saroso secara kualitatif menggunakan alur Gyssens. Penelitian dilakukan dengan pendekatan deskriptif, retrospektif dari status rekam medis pasien anak non-bedah, yang mendapat antibiotik dan dirawat di ruang Melati RSPI Sulianti Saroso pada periode tahun 2010. Evaluasi dilakukan menggunakan alur Gyssens dan penghitungan diolah dengan program SPSS versi 19.0. Hasil penelitian menemukan di antara 619 (41,7%) subjek penelitian yang mendapat antibiotik, terbanyak kelompok bayi umur 1 bulan-1 tahun 234 (37, 8%). Penggunaan antibiotik secara tepat 338 (40,9%), tidak tepat 362 (43,8%) dan tidak berdasarkan indikasi 119 (14,4%). Penggunaan antibiotik secara empirik 821 (99,4%), terapi definitif 4 (0,5%) dan terapi profilaksis 1 (0,1%). Antibiotik yang paling banyak digunakan sefotaksim 308 (37,3%), seftriakson 189 (22,9%)

dan kloramfenikol 131 (15,9%). Sefotaksim digunakan secara tepat 106 (34,4%), tidak tepat 144 (46,8%) dan tanpa indikasi 55 (17,9%). Penelitian ini menyimpulkan bahwa dari semua pasien anak yang dirawat dan mendapat antibiotik, penggunaan antibiotik secara tepat 40,9%, pemberian tidak tepat 43,8%, dan pemberian tanpa indikasi 14,4%. Sebagian besar terapi secara empirik 99,4%, terapi definitif hanya 0,4%. Sefotaksim paling banyak digunakan, sebagian besar digunakan tidak tepat 46,8%.

Anggriani *et al.* (2013) melakukan penelitian dengan judul “Evaluasi Penggunaan Antibiotika di Ruang HCU dan Ruang ICU Rumah Sakit Kanker “Dharmais” Februari – Maret 2012”. Penelitian bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotika secara kuantitatif dan kualitatif selama bulan Februari-Maret 2012. Pengambilan data dilakukan secara prospektif dengan mengambil data dari rekam medis dan pengamatan langsung pasien yang sedang dirawat. Parameter evaluasi kuantitatif menggunakan indikator WHO tentang evaluasi penggunaan antibiotika di rumah sakit dan Defined

Daily Dose. Evaluasi kualitatif menggunakan kriteria Gyssens. Hasil studi menunjukkan, antibiotika paling banyak digunakan pada bulan Februari adalah seftriakson, yaitu 54,5 DDD/100 hari rawat di ruang HCU dan 52,5 DDD/100 hari rawat di ruang ICU. Penggunaan antibiotika terbanyak di bulan Maret adalah meropenem (Ruang HCU 36,0 DDD/100 dan ruang ICU 122,73 DDD/100 hari rawat). Penggunaan antibiotika kombinasi sebesar 32,9% di HCU dan pada pasien ICU 40%. Tes sensitivitas antibiotika hanya dilakukan pada 11,1% pasien yang menerima antibiotika. Tes kultur kuman hanya dilakukan pada 18 dari 153 pasien (11,8%). Pasien ADE (*Antimicrobial Documented Empirical*) sebanyak 98,7%, ADT (*Antimicrobial Documented Therapy*) sebanyak 1,3% dan ADET (*Antimicrobial Documented Empirical Therapy*) sebanyak 8,6%. Kategori VI paling banyak ditemukan yaitu sebanyak 88,2%. Penggunaan antibiotika sesuai dengan formularium 93,9%.

Fauziah *et al.* (2011) melakukan penelitian dengan judul “Hubungan Antara Penggunaan Antibiotika dan Terapi

Empiris dengan Kepekaan Bakteri di Ruang Perawatan ICU (Intensive Care Unit) RSUP Fatmawati Jakarta”. Penelitian tentang penggunaan antibiotika pada terapi empiris dengan kepekaan bakteri di ruang ICU RSUP Fatmawati Jakarta, dilatarbelakangi oleh tingginya penggunaan antibiotika dalam terapi empiris di ruang perawatan intensive care unit (ICU), tanpa harus menunggu hasil kepekaan bakteri. Penelitian ini menggunakan rancangan studi potong lintang (cross sectional), pengambilan data secara retrospektif terhadap rekam medik dan data dianalisis dengan uji regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara intensitas penggunaan antibiotika pada terapi empiris dengan kepekaan bakteri dengan nilai $P=0,000$ (P lebih kecil dari $\alpha=0,05$), dengan hasil seftriakson merupakan antibiotika yang paling besar memberikan hubungan terhadap resistensi bakteri. Dari hasil penelitian ini disarankan agar dilakukan perputaran penggunaan antibiotika (*antibiotic cycling*) berdasarkan pola penggunaan antibiotika dan pola kepekaan bakteri.

Dewi (2015) melakukan penelitian dengan judul “Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik dengan Metode “Gyssens” di Ruang Rawat Intensive Care Unit (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta”. Penelitian ini secara khusus bertujuan untuk menganalisis dan mengevaluasi beberapa masalah yang terkait dengan penggunaan antibiotik pada pasien rawat intensif yakni pada Ruang Rawat ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Maret – Juli 2014. Penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif dengan rancangan cross sectional yang dilakukan secara retrospektif melalui pengambilan data rekam medik di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Semua pasien yang menggunakan antibiotik dan memenuhi kriteria inklusi, di ruang rawat ICU, akan dievaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dengan metode “Gyssens”. Sejumlah 81 rekam medik yang diambil data penggunaan antibiotik, terdapat 205 regimen peresepan antibiotik, untuk berbagai kasus. Untuk pemakaian antibiotik yang kurang tepat (kategori I-V); adalah pemakaian antibiotik tanpa adanya indikasi, kategori V sebesar 18,75%; ada

antibiotik lain yang lebih efektif, kategori IV a sebesar 38,24%; durasi antibiotik yang terlalu lama, kategori III a sebesar 25,74%; durasi antibiotik yang terlalu singkat, kategori III b sebesar 3,31%; dosis antibiotik yang kurang tepat, kategori II a sebesar 0,74%; interval pemberian antibiotik yang kurang tepat, kategori II b sebesar 1,84%; sesuai dengan kriteria “Gyssens”. Sedangkan kriteria “Gyssens”, pemakaian antibiotik di ICU yang sudah tepat (kategori 0) sebanyak 11,40%. Kata kunci: evaluasi kualitatif antibiotik, Metode “Gyssens”, resistensi bakteri, intensive care unit.

Rajalingam *et al.* (2016) melakukan penelitian dengan judul “Assessment of Rational Use of Antibiotics in a Private Tertiary Care Teaching Hospital”. Penggunaan antibiotik yang rasional adalah penting, karena resistensi antibiotik tidak hanya menjadi masalah bagi pasien tetapi juga mengurangi efektivitas pengobatan dan telah menjadi ancaman utama bagi kesehatan publik dengan meningkatkan kompleksitas, biaya pengobatan dan mengurangi efektivitas pengobatan. Tujuan penelitian adalah untuk membandingkan pengobatan penyakit

dengan standar pedoman klinis dengan menerapkan indikator penggunaan antibiotik. Metode: studi prospektif acak 200 pasien yang terdaftar dalam 6 bulan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelitian ini menemukan bahwa sebanyak 1.955 obat umum diresepkan untuk pasien dengan rata-rata $9,09 \pm 6,95$ obat. Rata-rata lama menginap populasi penelitian $7,5 \pm 4,18$ hari. Rasionalitas dinilai menggunakan pedoman yang dibuat dari Micromedex dan NFI 2011. Antibiotik yang paling sering diresepkan adalah Ceftriaxone (15,38%) dan Levofloxacin (6,76%). FDC yang paling sering diresepkan adalah Cefepime + Tazobactam (19,69%) dan Piperacillin + Tazobactam (14,76%). Tes sensitivitas dilakukan untuk 37 pasien dan menemukan bahwa Cefepime / Tazobactam lebih sensitif terhadap *S. pneumoniae* diikuti oleh gram cocci positif dan Amikacin menjadi lebih sensitif terhadap *E.coli*. Ketika rasionalitas diperiksa untuk kesesuaian secara keseluruhan antibiotik, ditemukan menjadi 57,85%. Ketepatan antibiotik untuk indikasi (60,61%), durasi (55,38%), dosis (59,07%) dan frekuensi (56,31%). Interaksi rata-rata per resep ditemukan

menjadi $1,5 \pm 1,29$. Dari 205 kompatibel 60,97% adalah dengan antibiotik.

C. Landasan Teori

Penelitian ini menggunakan teori Rasionalitas Penggunaan Obat Antibiotik (Gyssen, 2001; Gyssens et al, 2005), untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotic yang rasional. Evaluasi penggunaan antibiotik dilakukan bertujuan untuk (Kemenkes, Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Terapi Antibiotik, 2011): 1) mengetahui jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit, 2) mengetahui dan mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit, 3) sebagai dasar dalam menetapkan surveilans penggunaan antibiotik di rumah sakit secara sistematis dan terstandar, 4) sebagai indikator kualitas layanan rumah sakit. Menurut Gyssens (2001), penggunaan obat antibiotic yang rasional bertujuan untuk memperoleh efikasi yang maksimal dengan risiko dan biaya minimal.

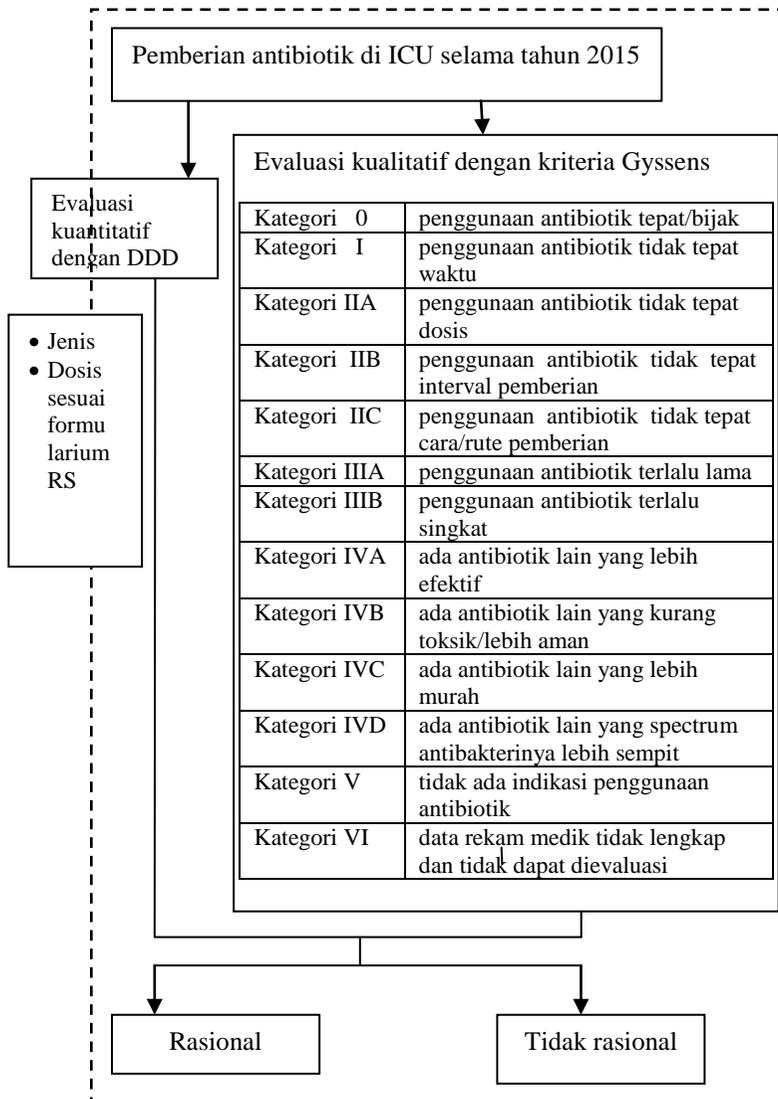
Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dilakukan secara kuantitatif maupun kualitatif. WHO (2006)

merekomendasikan ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) bersama dengan unit DDD (Defined Daily Dose) sebagai standar global untuk studi penggunaan obat dan pelaporan reaksi efek obat. DDD adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada orang dewasa.

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik bertujuan untuk perbaikan kebijakan atau penerapan program edukasi yang lebih tepat terkait kualitas penggunaan antibiotik. Gyssens et al (2005), mengembangkan evaluasi kualitatif kebijakan penggunaan antibiotik untuk menilai ketepatan penggunaan antibiotik seperti: ketepatan indikasi, ketepatan pemilihan antibiotik berdasarkan efektivitas, toksisitas, harga dan spektrum, lama pemberian, dosis, interval, rute, dan waktu pemberian.

D. Kerangka Konsep

Kerangka Konseptual dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 2.3. Kerangka konsep penelitian

E. Pertanyaan Penelitian

1. Apasaja jenis antibiotik yang digunakan di ICU RS PKU Muhammadiyah Bantul selama tahun 2015?
2. Apakah pemberian antibiotik di ICU RS PKU Muhammadiyah Bantul Selama tahun 2015 sudah rasional?
3. Apakah pemberian antibiotik di ICU RS PKU Muhammadiyah Bantul Selama tahun 2015 sudah sudah sesuai formularium?