

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Infeksi Saluran Kemih (ISK)**

##### **1. Definisi Infeksi Saluran Kemih**

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh tumbuhnya mikroorganisme di dalam saluran kemih. Bakteriuria adalah kondisi ditemukannya bakteri di dalam urin, yang berasal dari saluran kemih, dan bukan berasal dari vagina maupun preputium (Praktika W, 2009). Bakteriuria bermakna (*significant bacteriuria*) adalah kondisi yang menunjukkan pertumbuhan mikroorganisme (MO) murni dengan jumlah lebih dari  $10^5$  *colony forming units* (cfu/mL) pada biakan urin. Bakteriuria bermakna mungkin tanpa disertai presentasi klinis ISK disebut sebagai bakteriuria asimtomatik (*convert bacteriuria*). Sebaliknya bakteriuria bermakna yang disertai presentasi klinis ISK dinamakan bakteriuria bermakna simtomatik. Pada beberapa keadaan pasien dengan presentasi klinis tanpa bakteriuria bermakna. Piuria bermakna (*significant pyuria*), bila terdapat neutrofil  $>10$  per lapang pandang (LPB) (Sudoyo, 2009).

##### **2. Klasifikasi Infeksi Saluran Kemih**

Klasifikasi infeksi saluran kemih (ISK) berdasarkan klinisnya terbagi menjadi tiga, antara lain (IAUI, 2015):

- a. ISK non komplikata yaitu ISK yang terjadi pada orang dewasa, termasuk episode sporadik yang didapat dari komunitas, dalam

hal ini terdiri dari sistitis akut dan pielonefritis akut pada individu yang sehat. Faktor resiko pada ISK ini adalah faktor resiko yang tidak diketahui, infeksi berulang dan faktor resiko diluar saluran urogenitalis. ISK ini banyak diderita oleh perempuan tanpa terdapat kelainan struktural dan fungsional di dalam saluran kemih.

- b. ISK komplikata adalah infeksi yang dihubungkan dengan suatu kondisi, misalnya abnormalitas struktural atau fungsional saluran genitourinari atau adanya penyakit dasar yang mengganggu mekanisme pertahanan diri individu, yang meningkatkan resiko untuk menderita infeksi atau kegagalan terapi.
- c. Sindroma sepsis urologi (urosepsis) sebaiknya didiagnosis pada tahap awal khususnya pada ISK komplikata. Peningkatan angka mortalitas terjadi bila sepsis atau syok septik muncul, namun prognosis urosepsis pada umumnya lebih baik dibandingkan sepsis karena penyebab yang lain.

Klasifikasi infeksi saluran kemih (ISK) berdasarkan level anatomisnya dibedakan menjadi dua, antara lain:

- a. ISK bagian bawah pada umumnya terjadi tanpa disertai komplikasi, umumnya dapat berupa peradangan kandung kemih bagian bawah (sistitis) pada pasien dengan saluran kemih yang normal. Sistitis dapat bersifat akut maupun kronik dan pada sistitis akut urin pasien keluar sedikit serta sering diikuti rasa sakit

jika peradangan tersebut meluas menjadi uretritis (Tjay *et al.*, 2002). Uretritis adalah peradangan pada uretra yang terbagi menjadi urethritis gonokokus (UG) dan urethritis non gonokokus (UNG) (Djuanda A *et al.*, 2010).

- b. ISK bagian atas meliputi pielonefritis akut dan kronis. Pielonefritis akut adalah proses inflamasi parenkim ginjal yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Sedangkan pielonefritis kronis mungkin proses lanjut dari pielonefritis akut yang berkepanjangan atau infeksi sejak kecil (Sukandar, 2014).

### 3. Etiologi Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih dapat disebabkan oleh mikroorganisme patogen, contoh bakteri *Escherichia Coli*, *Streptococcus* dan *Pseudomonas*. Faktor resiko yang umum terjadi pada ISK adalah ketidakmampuan kandung kemih untuk mengosongkan isinya secara sempurna serta terjadi penurunan daya tahan tubuh dan peralatan yang digunakan pada saluran perkemihan seperti kateter dan prosedur sitoskopi (Suharyanto *and* Madjid, 2009).

### 4. Epidemiologi Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) tergantung banyak faktor, mulai dari umur, jenis kelamin, prevalensi bakteriuria dan faktor predisposisi yang dapat menyebabkan perubahan struktur saluran perkemihan dan ginjal. Selama periode usia beberapa bulan sampai lebih dari usia 65 tahun wanita cenderung dapat menderita ISK dibanding pria. ISK berulang pada pasien

pria jarang dilaporkan, kecuali disertai faktor predisposisi (pencetus) (Sukandar, 2014).

Prevalensi bakteriuria asimtomatik sering dijumpai pada wanita. Prevalensi selama periode sekolah (*school girls*) 1% meningkat menjadi 5% selama masa aktif secara seksual. Prevalensi infeksi asimtomatik dapat meningkat sampai 30%, baik pada pria maupun wanita bila disertai faktor predisposisi, seperti litiasis, obstruksi saluran kemih, penyakit ginjal polikistik, nekrosis papilar, diabetes mellitus pasca transplantasi ginjal, nefropati analgesik, penyakit *sikle-cell*, senggama, kehamilan dan peserta KB dengan tablet progesteron serta kateterisasi (Edriani, 2010).

#### 5. Patofisiologi Infeksi Saluran Kemih

Pada individu normal, biasanya urin pria dan wanita dalam kondisi steril karena dipertahankan jumlah dan frekuensi kemihnya. Uterodistal merupakan tempat kolonisasi mikroorganisme *nonpathogenic fastidious gram-positive* dan *gram-negative*. Hampir semua ISK terjadi karena invasi mikroorganisme *ascending* dari uretra ke dalam kandung kemih. Pada beberapa pasien tertentu, invasi mikroorganisme sampai ke ginjal. Proses ini dipermudah oleh adanya refluks vesikoureter (Sudoyo, 2009).

Proses invasi mikroorganisme hematogen jarang ditemukan di klinik, mungkin akibat lanjut dari bakteremia. Ginjal diduga merupakan lokasi infeksi sebagai akibat lanjut dari septikemia atau endokarditis akibat *Staphylococcus Aureus*. Kelainan ginjal yang terkait dengan endokarditis (*Staphylococcus Aureus*) dikenal dengan *nephritis lohein*. Beberapa

penelitian melaporkan pielonefritis akut sebagai akibat lanjut invasi hematogen dari infeksi sistemik gram negatif (Sukandar, 2014).

#### 6. Manifestasi Klinis Infeksi Saluran Kemih

Tanda dan gejala yang berhubungan dengan ISK bervariasi. Sebagian dari penderita ISK yang ditemukan adanya bakteri dalam urin, tetapi tidak menunjukkan gejala (asimtomatik). Gejala tipikal ISK adalah berupa rasa nyeri dan panas ketika berkemih (*dysuria*), frekuensi berkemih yang meningkat dan terdesak ingin selalu berkemih (*urgency*), sulit berkemih dan disertai kejang otot pinggang (*stranguria*), rasa nyeri dengan keinginan mengosongkan kandung kemih walaupun sudah kosong (*tenesmus*), kecendrungan selalu ingin buang air kecil pada malam hari (nokturia) dan kesulitan memulai berkemih (*prostatismus*) (Suharyanto and Madjid, 2009).

#### 7. Penegakan Diagnosis Infeksi Saluran Kemih

Diagnosis infeksi saluran kemih (ISK) berdasarkan pada hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mendukung adanya tanda dan gejala tipikal terjadinya ISK (Agpoa *et al.*, 2015). Pemeriksaan penunjang yang merupakan protokol standar untuk pendekatan diagnosis ISK bisa berupa analisis urin rutin, pemeriksaan mikroskopis urin segar tanpa putar, kultur urin serta jumlah bakteri/mL urin (Sukandar, 2014). Selain itu untuk penunjang lain untuk menegakkan diagnosis ISK bisa menggunakan berbagai metode antara lain (Tjay *et al.*, 2007):

- a. Tes sedimentasi untuk mendeteksi secara mikroskopis adanya bakteri dan leukosit dalam endapan urin.
- b. Tes nitrit (*Nepdur R*) menggunakan strip mengandung nitrat yang dicelupkan ke urin. Praktis semua bakteri gram negatif dapat mereduksi nitrat menjadi nitrit, yang tampak sebagai perubahan warna tertentu pada strip. Bakteri-bakteri gram positif tidak terdeteksi.
- c. *Dip-slide test (Uricult)* menggunakan persemaian bakteri di kaca obyektif, sesuai dengan inkubasi yang kemudian ditentukan jumlah koloninya secara mikroskopis. Tes ini dapat dipercaya dan lebih cepat daripada pembiakan lengkap dan jauh lebih murah.
- d. Pembiakan lengkap terutama dilakukan sesudah terjadinya residif 1-2 kali, terlebih pada ISK anak-anak dan pria.
- e. Tes ABC (*Antibody Coated Bacteria*) adalah tes imunologi untuk menentukan ISK yang letaknya lebih tinggi. Dalam hal ini tubuli secara lokal membentuk antibodi-antibodi terhadap bakteri, yang bereaksi dengan antigen yang berada di dinding bakteri tersebut. Kompleks yang terbentuk dapat diperlihatkan dengan teknik imunofluoresens.
- f. Pemeriksaan *renal imaging procedures* tidak boleh rutin dan harus berdasarkan pada indikasi klinis yang kuat untuk investigasi faktor predisposisi ISK, pemeriksaan tersebut

misalnya ultrasonografi (USG), radiografi dan *isotope scanning* (Sukandar, 2014).

#### 8. Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih

Prinsip manajemen ISK meliputi intake cairan yang banyak, terapi antibiotik yang adekuat dan jika perlu terapi simptomatik untuk alkalinisasi urin (Sukandar, 2014).

Antibiotik merupakan terapi utama pada ISK. Efektivitas terapi antibiotik pada ISK dapat dilihat dari penurunan angka leukosit urin disamping hasil pembiakan bakteri dari urin setelah terapi dan perbaikan status klinis pasien (Coyle *and* Prince, 2005). Berikut antibiotik-antibiotik yang direkomendasikan pada penyakit ISK berdasarkan pada *Guidelines on Urological Infections* dari *European Association of Urology* (EAU) Tahun 2015, Guideline Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria dari Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) Tahun 2015 dan *Drug Information Handbook 22<sup>nd</sup>* (APhA, 2013).

**Tabel 2.** Antibiotik pada Sistitis Akut Non Komplikata (EAU, 2015)

Antibiotik	Dosis Harian	Durasi Terapi	Keterangan
<b>Pilihan pertama</b>			
Fosfomicin Trometamol	3 g dosis tunggal	1 hari	
Nitrofurantoin Macrocrystal	100 mg dua kali sehari	5 hari	Hindari pada kondisi defisiensi G6PD
Pivmecillinam	400 mg tiga kali sehari	3 hari	
<b>Pilihan alternatif</b>			
Ciprofloxacin	250 mg dua kali sehari	3 hari	Tidak diberikan selama kehamilan
Levofloxacin	250 mg satu kali sehari	3 hari	Tidak diberikan selama kehamilan

Ofloxacin	200 mg dua kali sehari	3 hari	Tidak diberikan selama kehamilan
Sefalosporin (contoh: cefadroxil)	500 mg dua kali sehari	3 hari	Atau sebanding (lihat pada appendix 4,5)
Jika pola resistensi lokal diketahui (resistensi <i>Escherichia Coli</i> < 20%)			
Trimethoprim (TMP)	200 mg dua kali sehari	5 hari	TMP tidak diberikan pada kehamilan trimester pertama
Trimethoprim-Sulphamethoxazole (TMP-SMX)	160/800 mg dua kali sehari	3 hari	SMX tidak diberikan pada kehamilan trimester terakhir

**Tabel 3.** Antibiotik Oral Empiris Awal pada Pielonefritis Akut Ringan-Sedang (EAU, 2015)

Terapi oral pada pielonefritis akut non komplikata ringan sampai sedang			
Antibiotik	Dosis Harian	Durasi Terapi	Keterangan
Ciprofloxacin	500-750 mg dua kali sehari	7-10 hari	Dapat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama jika tingkat resistensi <i>Escherichia Coli</i> masih < 10%
Levofloxacin	500 mg satu kali sehari	7-10 hari	
Levofloxacin	750 mg satu kali sehari	5 hari	Jika dosis meningkat, durasi terapi mungkin dapat dikurangi menjadi 5 hari
Pilihan alternatif (kemanjuran setara secara klinis tetapi bukan mikrobiologis dibandingkan dengan fluorokuinolon):			
Cefpodoxime Proxetil	200 mg dua kali sehari	10 hari	
Ceftibuten	400 mg satu kali sehari	10 hari	
Hanya jika patogen diketahui rentan (bukan untuk terapi empiris awal):			
Trimethoprim-Sulphamethoxazole	160/800 mg dua kali sehari	14 hari	Jumlah koloni > 10 <sup>4</sup> cfu/mL uropatogen dianggap sebagai indikasi bakteriuria yang relevan secara klinis
Co-amoxiclav	0,5/0,125 g tiga kali sehari	14 hari	

**Tabel 4.** Antibiotik Parenteral Empiris Awal pada Pielonefritis Akut Berat Non Komplikata (EAU, 2015)

Terapi parenteral awal pada pielonefritis berat tanpa komplikasi		
Antibiotik	Dosis Harian	Keterangan
Ciprofloxacin	400 mg dua kali sehari	Dapat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama jika tingkat resistensi <i>Escherichia Coli</i> masih <10%
Levofloxacin	250-500 mg satu kali sehari	
Levofloxacin	750 mg satu kali sehari	Jika dosis meningkat, durasi terapi mungkin dapat dikurangi menjadi 5 hari
Pilihan alternatif		
Cefotaxime	2 g tiga kali sehari	
Ceftriaxone	1-2 g satu kali sehari	
Ceftazidime	1-2 g tiga kali sehari	
Cefepime	1-2 g dua kali sehari	
Co-amoxiclav	1,5 g tiga kali sehari	
Piperacillin/tazobactam	2,5-4,5 g tiga kali sehari	
Gentamicin	5 mg/kg satu kali sehari	
Amikacin	15 mg/kg satu kali sehari	
Ertapenem	1 g satu kali sehari	
Imipenem/cilastatin	0,5/0,5 g tiga kali sehari	
Meropenem	1 g tiga kali sehari	
Doripenem	0,5 g tiga kali sehari	

**Tabel 5.** Pilihan Antibiotik untuk Terapi Empiris (IAUI, 2015)

Antibiotik yang direkomendasikan untuk terapi empiris awal
Fluorokuinolon
Aminopenicillin + $\beta$ -Lactam Inhibitor
Sefalosporin
Aminoglikosida

Antibiotik yang direkomendasikan untuk terapi empiris dalam kasus kegagalan terapi awal, atau untuk kasus yang berat
Fluorokuinolon (jika tidak digunakan untuk terapi awal)
Piperacillin + $\beta$ -Lactam Inhibitor
Sefalosporin
Karbapenem
Antibiotik yang tidak dianjurkan untuk terapi empiris
Aminopenicillin (contoh: amoxicillin, ampicillin)
Trimethoprim-Sulphamethoxazole (hanya jika kerentanan patogen diketahui)
Fosfomycin Trometamol

**Tabel 6.** Dosis Antibiotik Berdasarkan *Drug Information Handbook 22<sup>nd</sup>* (APhA, 2013)

Jenis Antibiotik	Dosis
Gentamicin	Dosis umum: IM, IV $\rightarrow$ 1-2,5 mg/kg/dose tiap 8-12 jam 4-7 mg/kg/dose tiap 24 jam Dosis untuk ISK: $\rightarrow$ 1,5 mg/kg/dose tiap 8 jam
Ciprofloxacin	Dosis umum: Oral $\rightarrow$ 250-750 mg tiap 12 jam IV $\rightarrow$ 200-400 mg tiap 12 jam Dosis untuk ISK: ISK non komplikata (sistitis): Oral $\rightarrow$ <i>immediate release formulation</i> 250 mg tiap 12 jam selama 3 hari <i>extended release formulation</i> 500 mg tiap 24 jam selama 3 hari IV $\rightarrow$ 200 mg tiap 12 jam selama 7-14 hari ISK komplikata (termasuk pielonefritis): Oral $\rightarrow$ <i>immediate release formulation</i> 500 mg tiap 12 jam selama 7-14 hari <i>extended release formulation</i> 1000 mg tiap 24 jam selama 7-14 hari IV $\rightarrow$ 400 mg tiap 12 jam selama 7-14 hari
Levofloxacin	Dosis umum: Oral, IV $\rightarrow$ 250-500 mg tiap 24 jam Untuk infeksi yang parah/dengan komplikasi: 750 mg tiap 24 jam Dosis untuk ISK: ISK non komplikata: 250 mg tiap 24 jam selama 3 hari ISK komplikata (termasuk pielonefritis): 250 mg tiap 24 jam selama 10 hari atau 750 mg tiap 24 jam selama 5 hari

Cefuroxime	Dosis umum: Oral → 250-500 mg dua kali sehari IM, IV → 750 mg – 1,5 g tiap 6-8 jam (max: 6 g/hari) Dosis untuk ISK: ISK non komplikata: Oral → 125-250 mg tiap 12 jam selama 7-10 hari IM, IV → 750 mg tiap 8 jam
Cefotaxime	Dosis umum: IM, IV → 1 – 2 g tiap 4-12 jam Infeksi tanpa komplikasi : IM, IV 1 g tiap 12 jam Infeksi moderat-parah : IM, IV 1 – 2 g tiap 8 jam Infeksi yang mengancam jiwa : IV 2 g tiap 4 jam
Ceftriaxone	Dosis umum: IM, IV → 1 -2 g tiap 12-24 jam Dosis untuk ISK: ISK non komplikata (pielonefritis akut): Pada perempuan IV 1 -2 g sekali sehari
Ceftazidime	Dosis umum: IM, IV → 500 mg – 2 g tiap 8-12 jam
Cefixime	Dosis umum: Oral → 400 mg/hari tiap 12-24 jam
Clindamycin	Dosis umum: Oral → 150-450 mg/dose tiap 6-8 jam (max dose: 1,8 g/hari) IM,IV → 1,2-2,7 g/hari dalam 2-4 divided doses, (max dose: 4,8 g/hari)
Azithromycin	Dosis umum: Oral → 250-600 mg sekali sehari atau 1-2 g sebagai dosis tunggal IV → 250-500 mg sekali sehari

## B. Resistensi Antibiotik

### 1. Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat pertumbuhan atau membasmi mikroba jenis lain. Antibiotik juga dapat dibuat dari bahan sintesis, sedangkan antimikroba dapat diterjemahkan sebagai obat pembasmi mikroba, khususnya yang dapat merugikan manusia (BPOM, 2009).

Antibiotik terdiri dari dua yaitu bakterisid (membunuh bakteri) dan bakteriostatik (menghambat pertumbuhan bakteri). Antibiotik yang termasuk golongan bakterisid diantaranya adalah golongan penisilin, sefalosporin, aminoglikosida (dosis besar), kotrimoksazol, rifampisin, isoniazid dan lain-lain. Sedangkan antibiotik yang termasuk bakteriostatik adalah sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, trimetropim, linkomisin, klindamisin, asam paraaminosalisilat dan lain-lain (Rahayu, 2011).

Aktivitas bakterisid dan bakteriostatik terkait dengan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik suatu antibiotik. Sifat-sifat antibiotik tersebut antara lain berupa kadar antibiotik yang semakin tinggi yang dapat menyebabkan semakin banyak tempat ikatannya pada sel bakteri dan harus tetap berada pada tempat ikatan tersebut untuk jangka waktu yang lama agar efek yang diinginkan dapat tercapai dan antibiotik mempunyai kadar hambat minimal yang berguna untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Kemenkes RI, 2011).

## 2. Penggolongan Antibiotik

Antibiotik dapat digolongkan berdasarkan mekanisme kerjanya, antara lain antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel bakteri misalnya golongan penisilin, antibiotik yang menghambat fungsi membran sel bakteri mencakup golongan polimiksin, antibiotik yang menghambat sintesis protein sel bakteri (mencakup banyak jenis antibiotik) misalnya golongan aminoglikosida, antibiotik yang

menghambat sintesis asam nukleat sel bakteri misalnya golongan kuinolon dan antibiotik yang menghambat metabolisme sel bakteri misalnya golongan sulfonamid (Praktika W, 2009).

Antibiotik berdasarkan struktur kimianya digolongkan menjadi beberapa golongan.

**Tabel 7.** Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Struktur Kimia (Tjay *et al.*, 2007)

No	Golongan	Contoh Antibiotik
1.	Beta-Laktam	Golongan sefalosporin, golongan monosiklik dan golongan penisilin. Penisilin adalah suatu agen antibakterial alami yang dihasilkan dari jamur jenis <i>Penicillium Chrysognum</i> .
2.	Aminoglikosida	Streptomisin, gentamisin, amikasin, neomisin dan paranomisin.
3.	Tetrasiklin	Tetrasiklin, doksisisiklin dan monosiklin
4.	Makrolida	Eritromisin, azitromisin, klaritromisin dan roksitromisin.
5.	Linkomisin	Linkomisin.
6.	Kuinolon	Asam nalidiksat, siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, levofloksasin dan trovafloksasin.
7.	Kloramfenikol	Kloramfenikol.

### 3. Prinsip Penggunaan Antibiotik

Prinsip penggunaan antibiotik didasarkan pada dua pertimbangan antara lain (BPOM, 2009):

#### a. Penyebab infeksi

Pemberian antibiotik yang paling ideal adalah mengacu pada hasil pemeriksaan mikrobiologis dan uji kepekaan kuman. Sedangkan untuk infeksi yang berat dan memerlukan penanganan segera, pemberian antibiotik dapat segera digunakan setelah pengambilan sampel bahan biologik untuk biakan dan pemeriksaan kepekaan kuman.

b. Faktor pasien

Diantara faktor pasien yang penting dalam pemberian antibiotik antara lain fungsi ginjal, fungsi hati, riwayat alergi, daya tahan terhadap infeksi (status imunologis), daya tahan terhadap obat, beratnya infeksi, usia, wanita hamil maupun menyusui, dan lain-lain.

4. Penggunaan Antibiotik yang Rasional

Penggunaan antibiotik yang rasional harus sesuai dengan diagnosis penyakit, tepat sasaran dan dapat menimbulkan efek samping yang paling minimal (Katarnida *et al.*, 2016). Menurut WHO, kriteria pemakaian obat yang rasional adalah sebagai berikut:

- a. Sesuai dengan indikasi penyakit
- b. Pemberian dosis harus tepat
- c. Cara pemberian harus memenuhi waktu interval yang tepat
- d. Lama pemberian yang tepat
- e. Obat yang diberikan harus efektif dengan mutu yang terjamin
- f. Tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau

5. Penyebab Kegagalan Terapi

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan kegagalan terapi antibiotik antara lain (Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2008):

- a. Dosis yang kurang
- b. Masa terapi yang kurang

c. Terdapat faktor mekanik

Dengan adanya faktor mekanik yang mengikuti seperti abses, benda asing, jaringan debrimen, sekueter tulang, batu saluran kemih, dan sebagainya, merupakan beberapa faktor yang dapat menyebabkan gagalnya terapi antibiotik. Tindakan yang dapat mengatasi faktor tersebut yaitu dengan pencucian luka, debrimen, insisi, dan lain-lain dapat menentukan keberhasilan dalam mengatasi infeksi.

d. Kesalahan dalam menetapkan etiologi

Demam tidak selalu disebabkan oleh kuman. Virus, jamur, parasit, reaksi obat dan lain-lain juga bisa menjadi penyebab peningkatan suhu tubuh sehingga pemberian antibiotik pada penyebab-penyebab tersebut tidak bermanfaat.

e. Faktor farmakokinetik

Hanya beberapa bagian tubuh yang dapat ditembus dengan mudah oleh antibiotik seperti prostat.

f. Pilihan antibiotik yang kurang tepat

g. Faktor pasien

Kondisi yang sudah buruk dan gangguan mekanisme pertahanan tubuh (seluler dan hormonal) merupakan faktor yang penting yang dapat menyebabkan gagalnya terapi antibiotik.

## 6. Resistensi Antibiotik

Semakin tinggi penggunaan antibiotik, maka semakin tinggi tekanan selektif proses evolusi dan proliferasi strain mikroorganisme yang bersifat resisten (Mardiah, 2017). Resisten mikroorganisme dapat dibedakan menjadi (Pratiwi, 2008):

### a. Resistensi bawaan (primer)

Merupakan resistensi yang bersifat alami mikroorganisme, misalnya disebabkan oleh enzim pengurai antibiotik pada mikroorganisme sehingga secara alami mikroorganisme tersebut dapat menguraikan antibiotik.

### b. Resistensi dapatan (sekunder)

Diakibatkan adanya kontak dengan agen mikroorganisme dalam waktu yang lama dengan frekuensi yang tinggi sehingga menyebabkan mutasi dari mikroorganisme tersebut, mekanisme ini juga dapat berlangsung akibat adanya mekanisme adaptasi atau penyesuaian aktivitas metabolisme mikroorganisme untuk melawan efek obat, contohnya dengan perubahan pola enzim yang dapat menguraikan antibiotik.

### c. Resistensi episomal

Dapat terjadi karena adanya faktor genetik diluar kromosom. Beberapa bakteri memiliki faktor resisten pada plasmidnya yang dapat menular pada bakteri lain yang mempunyai kaitan spesies melalui kontak sel secara konjugasi maupun transduksi.

## 7. Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Penilaian kerasionalitas antibiotik dievaluasi dengan dua hal, yaitu dari segi kuantitas dan kualitas. Kuantitas adalah perhitungan jumlah antibiotik yang digunakan, sedangkan kualitas yaitu penilaian ketepatan dalam pemilihan jenis antibiotik, dosis dan lama pemberian.

### a. Kuantitas penggunaan antibiotik

Perhitungan terhadap kuantitas penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan metode retrospektif maupun prospektif. Metode retrospektif dilakukan dengan mencatat rekam medis pasien yang pulang dari rumah sakit serta mendapatkan terapi antibiotik. Sedangkan metode prospektif dilakukan dengan melakukan pengamatan terhadap antibiotik yang diberikan ke pasien setiap hari sampai keluar dari rumah sakit dan tanpa melihat rekam medisnya. Menurut studi AMRIN menyatakan bahwa metode retrospektif memerlukan waktu yang lebih pendek dibandingkan dengan metode prospektif (*Directorate General of Medical Care Ministry of Health, Republic Indonesia, 2005*). WHO telah menetapkan sistem klarifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* dan pengukuran dengan metode *Defined Daily Doses (DDD)* sebagai standar untuk mengukur kuantitas penggunaan antibiotik (WHO, 2011). Berikut adalah hasil yang didapat dari pengukuran kuantitas penggunaan antibiotik:

- 1) Persentase pasien yang memperoleh pengobatan antibiotik selama menjalani rawat inap di rumah sakit
- 2) Jumlah penggunaan antibiotik yang dinyatakan dalam *Defined Daily Doses* (DDD) per 100 pasien setiap harinya (*Directorate General of Medical Care Ministry of Health, Republic Indonesia, 2005*).

DDD adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada pasien dewasa. Penghitungan data tersebut dilakukan dengan bantuan piranti lunak *ABC calc* yang disediakan oleh *World Health Organization* (WHO) (Kemenkes RI, 2011).

b. Kualitas penggunaan antibiotik

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik mempunyai tujuan untuk memperbaiki kebijakan maupun menerapkan program edukasi yang terkait dengan kualitas penggunaan antibiotik tersebut. Kualitas penggunaan antibiotik dinilai dengan membaca data yang ada pada rekam pemberian antibiotik (RPA), catatan medis pasien dan keadaan klinis dari pasien. Berikut adalah cara yang seharusnya dilakukan dalam menilai kualitas penggunaan antibiotik (Kemenkes RI, 2011):

- 1) Untuk melakukan penilaian, hal-hal yang dibutuhkan adalah data diagnosis, kondisi klinis pasien, hasil kultur, jenis dan regimen antibiotik yang diberikan.

2) Untuk setiap data pasien, penilaian yang dilakukan harus sesuai alur pada tabel rekonstitusi antibiotik untuk pemberian intravena yang tertera dalam Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Terapi Antibiotik dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2011.

3) Hasil penilaian kemudian dapat dikategorikan sebagai berikut (menggunakan metode Gyssens):

Kategori 0 : penggunaan antibiotik tepat atau 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 atau cara 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 atau lebih aman

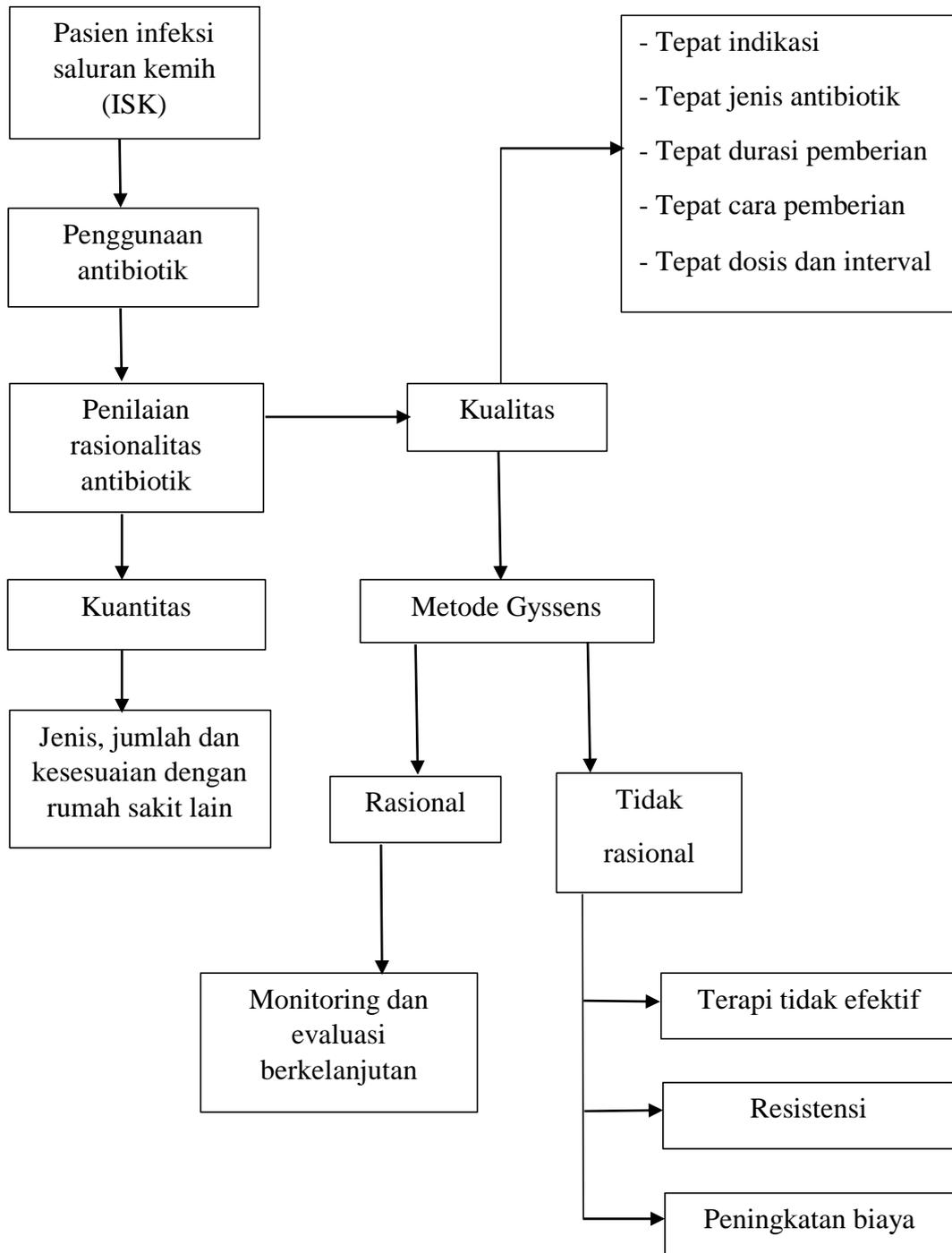
Kategori IVC : ada antibiotik lain yang lebih murah

Kategori IVD : ada antibiotik lain yang spektrum antibakterinya lebih sempit

Kategori V : tidak ada indikasi penggunaan antibiotik

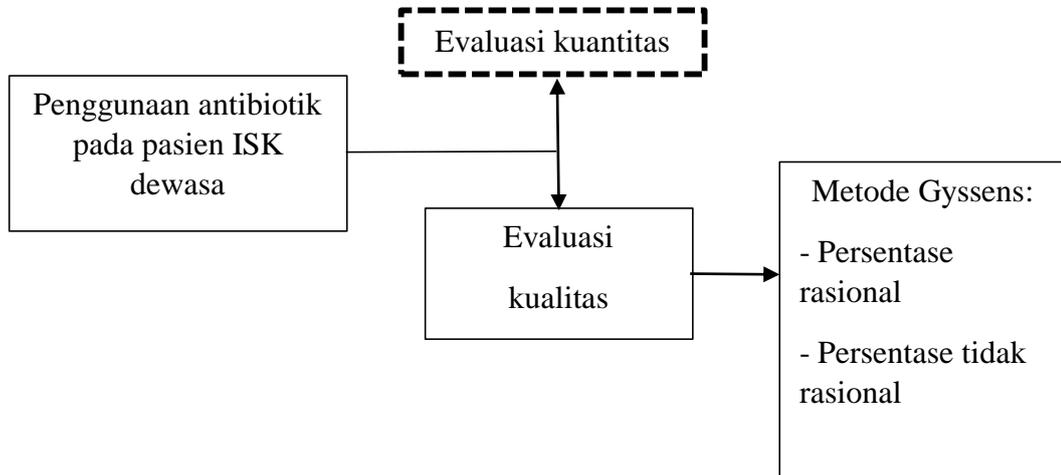
Kategori VI : data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

### C. Kerangka Teori



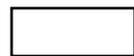
**Gambar 1.** Kerangka Teori (Kemenkes RI, 2011)

#### D. Kerangka Konsep



**Gambar 2.** Kerangka Konsep

Keterangan:



: fokus penelitian



: tidak dievaluasi dalam penelitian