

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Antibiotik

1. Definisi

Antibiotik adalah zat kimia yang diproduksi oleh mikroorganisme, terutama fungi yang memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan serta membunuh mikroorganisme jenis lain (Dorland, 2010). Antibiotik merupakan obat yang berkhasiat untuk membunuh serta menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitas bagi manusia sendiri relatif sedikit (Tjay *et al.*, 2007).

Antibiotik terdiri dari bakterisid (membunuh bakteri) dan bakteristatik (menghambat pertumbuhan bakteri). Antibiotik yang termasuk golongan bakterisid diantaranya ialah golongan penisilin, sefalosporin, aminoglikosida (dosis besar), kotrimoksazol, rifampisin, isoniazid dan lain-lain. Contoh antibiotik yang termasuk bakteristatik ialah sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, trimetropim, linkomisin, klindamisin, asam paraaminosalisilat dan lain-lain (Rahayu *et al.*, 2011).

Aktivitas bakterisid atau bakteristatik dapat diketahui dengan mengetahui sifat farmakokinetik dan farmakodinamik suatu antibiotik. Sifat-sifat tersebut antara lain, kadar antibiotik yang semakin tinggi 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 memiliki kadar hambat minimal yang berguna untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Kemenkes RI, 2011).

Saat ini sudah banyak ditemukan kuman resisten antibiotik di seluruh dunia, antara lain *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)*, *Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE)*, *Penicillin-Resistant Pneumococci*, *Klebsiella Pneumoniae* yang menghasilkan *Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)*, *Carbapenem-Resistant Acinetobacter Baumannii* dan *Multiresistant Mycobacterium tuberculosis* (Kemenkes RI, 2011).

2. Penggolongan Antibiotik

Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerja dapat dibedakan menjadi antibiotik yang menghambat sintesis dan merusak dinding sel bakteri, antibiotik yang memodifikasi dan menghambat sintesis protein, antibiotik yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat serta antibiotik penghambat enzim-enzim esensial untuk metabolisme folat.

Antibiotik yang menghambat sintesis dan merusak dinding sel bakteri antara lain golongan penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, basitrasin dan vankomisin. Golongan antibiotik yang memodifikasi dan menghambat sintesis protein adalah golongan aminoglikosid, tetrasiklin, makrolida, klindamisin, dan kloramfenikol. Golongan antibiotik yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat adalah golongan kuinolon dan nitrofurantoin. Sedangkan antibiotik penghambat

enzim-enzim esensial untuk metabolisme folat antara lain sulfonamid dan trimethoprim.

Berdasarkan struktur kimia antibiotik dibedakan menjadi beberapa golongan.

Tabel 2. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Struktur Kimia

No	Golongan	Contoh Antibiotik
1.	Aminoglikosida	Amikasin, dibekasin, gentamisin, kanamisin, neomisin, netilmisin, paromomisin, sisomisin, streptomisin, tobramisin.
2.	Beta-Laktam	Golongan karbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem), golongan sefalosporin (sefalekssin, sefazolin, sefuroksim, sefadroksil, seftazidim), golongan beta-laktam monosiklik, dan golongan penisilin (penisilin, amoksisilin).
3.	Glikopeptida	Yankomisin, teikoplanin, ramoplanin dan dekaplanin.
4.	Poliketida	Golongan makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin), golongan ketolida (telitromisin), golongan tetrasiklin (doksisisiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin).
5.	Polimiksin	Polimiksin dan kolistin.
6.	Kinolon (fluorokinolon)	Asam nalidiksat, siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, levofloksasin, dan trovafloksasin.
7.	Streptogramin	Pristinamycin, virginiamycin, mikamycin, dan kinupristin-dalfopristin.
8.	Oksazolidinon	Linezolid
9.	Sulfonamida	Kotrimoksazol dan trimethoprim

Penggolongan antibiotik berdasarkan tujuan penggunaan dibedakan menjadi antibiotik profilaksis, *unknown* dan tipe terapi. Peresepan untuk antibiotik profilaksis atau ADP (*Antimicrobial Drug Prophylaxis*) ialah

pemberian antibiotik setengah sampai satu jam sebelum tindakan bedah tanpa tanda infeksi. Antibiotik tipe terapi *unknown* atau ADU (*Antimicrobial Drug Unknown Therapy*) adalah terapi yang diberikan tanpa ada indikasi penggunaan antibiotik. Pemberian antibiotik tipe terapi dibedakan menjadi tiga, yaitu:

- a. ADE (*Antimicrobial Drug Empiric Therapy*) adalah terapi empirik yang digunakan untuk 72 jam pertama perawatan dan belum diketahui hasil kulturnya.
- b. ADET (*Antimicrobial Drug Extended Empiric Therapy*) adalah terapi empirik luas tanpa diagnosis definitif yang merupakan kelanjutan dari ADE.
- c. ADD (*Antimicrobial Drug Documented Therapy*) adalah terapi yang diberikan setelah diagnosis definitif tegak atau setelah hasil kultur keluar.

3. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik

Rasionalitas penggunaan antibiotik adalah penggunaan antibiotik sesuai dengan diagnosis penyakit, tepat sasaran dan menimbulkan efek samping yang paling minimal (Katarnida et al., 2016).

Menurut WHO, kriteria pemakaian obat yang rasional antara lain:

- a. Sesuai dengan indikasi penyakit

Pengobatan didasarkan pada keluhan individual dan hasil pemeriksaan fisik yang akurat dan adekuat.

- b. Diberikan dengan dosis yang tepat

Pemberian obat diberikan berdasarkan umur, berat badan dan kronologis penyakit.

- c. Cara pemberian dengan interval waktu pemberian yang tepat

Jarak minum obat dengan aturan pemakaian yang ditentukan sebelumnya.

- d. Lama pemberian yang tepat

Pada kasus tertentu memerlukan pemberian obat dalam jangka waktu tertentu.

- e. Obat yang diberikan harus efektif dengan mutu terjamin

Menghindari pemberian obat yang sudah kedaluwarsa dan tidak sesuai dengan jenis keluhan penyakit.

- f. Tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau

Jenis obat harganya relatif murah dan mudah didapatkan.

Prinsip penggunaan antibiotik yang rasional berdasarkan ketentuan

Kemenkes (2011) adalah:

- a. Penggunaan antibiotik yang rasional adalah penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, serta interval serta lama pemberian yang tepat.
- b. Kebijakan penggunaan antibiotik ditentukan dengan cara pembatasan penggunaan antibiotik serta mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama.
- c. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilaksanakan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, menerapkan penggunaan antibiotik secara terbatas dan menerapkan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu.

- d. Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti serologi, mikrobiologi, serta penunjang lainnya. Antibiotik tidak diberikan pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus atau penyakit yang dapat sembuh dengan sendirinya (*self-limited*).
- e. Pemilihan jenis antibiotik harus berdasarkan pada informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik, hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi, profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik, melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat. Obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.

Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut:

- 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.

e. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara rasional yang bersifat multidisiplin.

f. Memantau penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan.

4. Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Rasionalitas penggunaan antibiotik dievaluasi dalam dua hal yaitu kuantitas dan kualitas. Kuantitas adalah jumlah antibiotik yang digunakan sedangkan kualitas penggunaan antibiotik adalah ketepatan dalam menentukan jenis antibiotik, dosis, dan lama pemberian.

Evaluasi kuantitas penggunaan antibiotik yang sering digunakan adalah *Defined Daily Doses (DDD)/100 patient days*. DDD adalah perkiraan dosis rata-rata penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada pasien dewasa dalam sehari. Penilaian secara kuantitatif dapat diukur secara retrospektif dan prospektif, studi yang dilaksanakan secara prospektif bertujuan untuk membandingkan jumlah antibiotik yang benar-benar digunakan dengan yang tertulis di rekam medis. Kualitas penggunaan antibiotik dapat dipertimbangkan dengan melihat kesesuaian diagnosis dengan indikasi, jenis obat, dosis obat, keamanan obat serta harga obat. Alur penilaian kualitas penggunaan antibiotik tersebut dapat menggunakan kategori Gyssens (Kemenkes RI, 2011).

5. Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik yaitu kemampuan bakteri untuk melemahkan serta menetralkan daya kerja dari suatu antibiotik dengan beberapa cara, yakni merusak keefektifan antibiotik dengan enzim yang dihasilkan, mengubah

reseptor titik tangkap dari suatu antibiotik, mengubah fisiko-kimiawi target sasaran dari suatu antibiotik pada sel bakteri serta dinding sel tidak dapat ditembus bakteri akibat adanya perubahan sifat dinding sel (Drlica & Perlin, 2011).

Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat terjadi dengan beberapa cara diantaranya dengan penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui plasmid dan mekanisme *selection pressure*. Bakteri resisten dapat berduplikasi setiap 20–30 menit (pada bakteri dengan perkembangbiakan yang cepat), maka dalam 1–2 hari seseorang bisa terserang oleh bakteri resisten, oleh karena itu penanganan infeksi dengan antibiotik semakin sulit dilakukan (Kemenkes RI, 2011).

Bakteri resisten antibiotik terjadi karena penggunaan antibiotik yang kurang bijak. Berbagai macam kerugian dapat terjadi karena resistensi tersebut diantaranya kegagalan terapi dan kebutuhan untuk obat alternatif yang mahal dan atau lebih toksik dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi serta durasi rawat inap yang lebih lama (Bisht, 2009).

B. Demam Tifoid

1. Definisi

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan bakteri *Salmonella typhi* dan dapat mengenai kelenjar limfe, saluran cerna, sistem retikuloendotelial dan kandung empedu (Sidabutar *et al.*, 2010).

Manusia merupakan satu-satunya penjamu yang alamiah dan reservoir untuk bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri tersebut dapat bertahan

hidup selama sehari-hari di air kolam, air tanah, air laut dan tiram yang dibekukan atau selama berbulan-bulan dalam telur yang sudah terkontaminasi (Nelwan, 2012).

2. Epidemiologi

Indonesia memiliki angka insiden demam tifoid yang tinggi bahkan menempati urutan tertinggi ketiga di dunia. Kasus demam tifoid ini tersebar merata di seluruh provinsi di Indonesia dengan insidensi di daerah pedesaan 358 dari 100.000 penduduk pertahun dan di daerah perkotaan 760 dari 100.000 penduduk pertahun (Sabir *et al.*, 2016).

Menurut Ditjen Bina Upaya Kesehatan Masyarakat Depkes RI 2010, dilaporkan demam tifoid menempati urutan ke-3 dari 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap (Widodo, 2014).

3. Etiologi dan Cara Penularan

Salmonella enterica serovar Typhi (*S. Typhi*) merupakan bakteri gram negatif penyebab demam tifoid (Sabir *et al.*, 2016). *Salmonella typhi* memiliki flagella, tidak membentuk spora, fakultatif aerob, serta tidak berkapsul. Bakteri tersebut mempunyai antigen flagelar (H) yang terdiri atas protein, antigen somatik (O) terdiri atas oligosakarida, dan envelope antigen (K) yang terdiri dari polisakarida. *Salmonella typhi* juga mempunyai endotoksin yang merupakan lapisan luar dinding sel yang tersusun atas makromolekular lipopolisakarida kompleks (Soedarmo *et al.*, 2010).

Penyebaran demam tifoid terjadi melalui makanan dan air yang telah tercemar oleh tinja atau urin penderita demam tifoid, sanitasi yang buruk, air

sumur yang tercemar, tangan yang kurang higienis terutama setelah dari toilet serta beberapa *carrier* (pembawa) demam tifoid lainnya (Tjipto *et al.*, 2009).

4. Patofisiologi

Setelah bakteri *Salmonella typhi* tertelan, sebagiannya dapat dimusnahkan oleh asam lambung dan separuh dapat lolos ke usus kemudian berkembang biak. Bakteri *Salmonella typhi* akan menembus sel-sel epitel (terutama sel M), bakteri masuk ke lamina propia apabila respon imun humoral mukosa (IgA) usus kurang baik. Di lamina propia bakteri akan berkembang biak serta akan difagosit oleh makrofag. Selanjutnya bakteri yang dapat bertahan dan berkembang biak dari makrofag akan dibawa ke plak peyeri ileum distal kemudian ke sistem limfoid mesenterika. Setelah beberapa proses tersebut bakteri kemudian menyebar ke dalam sirkulasi darah menyebabkan bakteremia pertama yang bersifat asimtomatik. Bakteri tersebut juga menyebar ke semua organ retikuloendotelial terutama hati dan limpa.

Bakteremia kedua disertai gejala-gejala penyakit sistemik yang terjadi setelah bakteri meninggalkan organ retikuloendotelial kemudian berkembang biak di luar sel dan kembali masuk ke sirkulasi darah. Bersamaan dengan proses fagositosis bakteri *Salmonella typhi*, terjadi proses pelepasan mediator inflamasi yang mengakibatkan gejala inflamasi sistemik seperti demam, sakit kepala, sakit perut, malaise, mialgia, gangguan vaskular dan lain-lain. Perdarahan saluran cerna terjadi karena erosi dari pembuluh darah di sekitar plak peyeri yang mengalami hiperplasia dan nekrosis akibat akumulasi sel-

sel mononuklear pada dinding usus (Widodo, 2014). Periode inkubasi demam tifoid terjadi selama 7-14 hari (Nelwan, 2012).

Endotoksin yang terdapat dalam *Salmonella Typhi* akan merangsang pelepasan endogen pirogen dari leukosit, sel-sel limpa, dan sel-sel kupffer hepar. Reseptor sel endotel kapiler dapat ditemplei oleh endotoksin hingga menyebabkan komplikasi seperti gangguan pernapasan, neuropsikiatrik, kardiovaskuler dan lain-lain (Santoso, 2009).

Demam tifoid bersifat akut dapat menyebabkan kematian adalah karena sifat virulensi flagela. Flagela adalah alat pergerakan bakteri *S. Typhi* yang terdiri dari protein yang disebut flagelin. Flagela dapat meningkatkan kemampuan motilitas dan daya invasi dari *S. Typhi* yang dapat menyebabkan terjadinya perforasi usus (Baker *et al.*, 2007).

5. Gejala Klinis

Gejala klinis demam tifoid sangat bervariasi, mulai dari gejala yang ringan sampai tidak terdiagnosis, gejala yang khas (sindrom demam tifoid), sampai gejala klinis berat yang disertai komplikasi. Makin muda umur seseorang, gejala klinis demam tifoid semakin tidak khas. Perjalanan penyakit biasanya berlangsung dalam jangka waktu pendek dan jarang melebihi 2 minggu. Beberapa gejala klinis demam tifoid yakni demam, gangguan kesadaran, gangguan saluran pencernaan, hepatosplenomegali, *rose spot*, bradikardia relatif dan lain-lain (Tjipto *et al.*, 2009).

Gejala tifoid yang ringan meliputi demam dengan suhu yang tidak terlalu tinggi, malaise, batuk kering. Sedangkan demam tifoid berat

memiliki gejala tidak nyaman bagian abdomen, penurunan kesadaran, dan beberapa komplikasi lainnya. Timbulnya gejala klinis yang berat disebabkan karena beberapa faktor yaitu durasi penyakit sebelum pengobatan, pilihan antibiotik, riwayat vaksinasi, usia, virulensi bakteri, faktor imunitas penderita, jumlah bakteri yang masuk gastrointestinal, dan lain-lain (WHO, 2011).

Pasien dengan diare berat, distensi abdomen, muntah yang menetap atau kesadaran menurun memerlukan rawat inap dan jika mengalami gejala klinis tersebut maka harus diterapi sebagai penderita demam tifoid berat (Nelwan, 2012).

6. Diagnosis

Diagnosis dini demam tifoid dan pemberian terapi yang tepat dapat bermanfaat untuk mendapatkan hasil yang optimal sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi. Pada kasus tertentu, dibutuhkan pemeriksaan penunjang dari laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis (Nelwan, 2012).

Beberapa pemeriksaan penunjang yang sering digunakan untuk mendiagnosis demam tifoid antara lain identifikasi kuman melalui isolasi/biakan, pemeriksaan darah tepi, dan identifikasi kuman melalui uji serologis (Uji Widal, Uji Tyhidot). Terdeteksinya antibodi yang spesifik atau adanya gejala klinis yang khas untuk demam tifoid merupakan diagnosis yang bersifat sugestif. Diagnosis definitif demam tifoid ialah

isolasi kuman *Salmonella Typhi* baik dari sumsum tulang, darah, maupun tempat lesi lain (Sucipta, 2015).

7. Tata Laksana

Terapi pada demam tifoid bertujuan untuk mendapatkan keadaan bebas demam dan gejala penyerta, mencegah komplikasi, mencegah kekambuhan dan mencegah kematian. Tirah baring dengan perawatan optimal serta menjaga kebersihan tempat tidur, pakaian, dan perlengkapan yang digunakan sangat membantu proses penyembuhan. Diet adalah hal yang cukup penting pada pemulihan pasien demam tifoid karena konsumsi makanan yang kurang akan menurunkan keadaan umum dan gizi penderita yang menyebabkan lamanya waktu penyembuhan (Widodo, 2014). Pemberian cairan secara adekuat bertujuan untuk mencegah dehidrasi akibat diare, mual dan muntah yang ditimbulkan. Pemberian metoclorpramide 3 x 5 ml sebelum makan berfungsi untuk mengurangi gejala mual dan muntah dan pemberian dapat dihentikan kapan saja jika gejala mual muntah sudah tidak timbul lagi (Kemenkes RI, 2006).

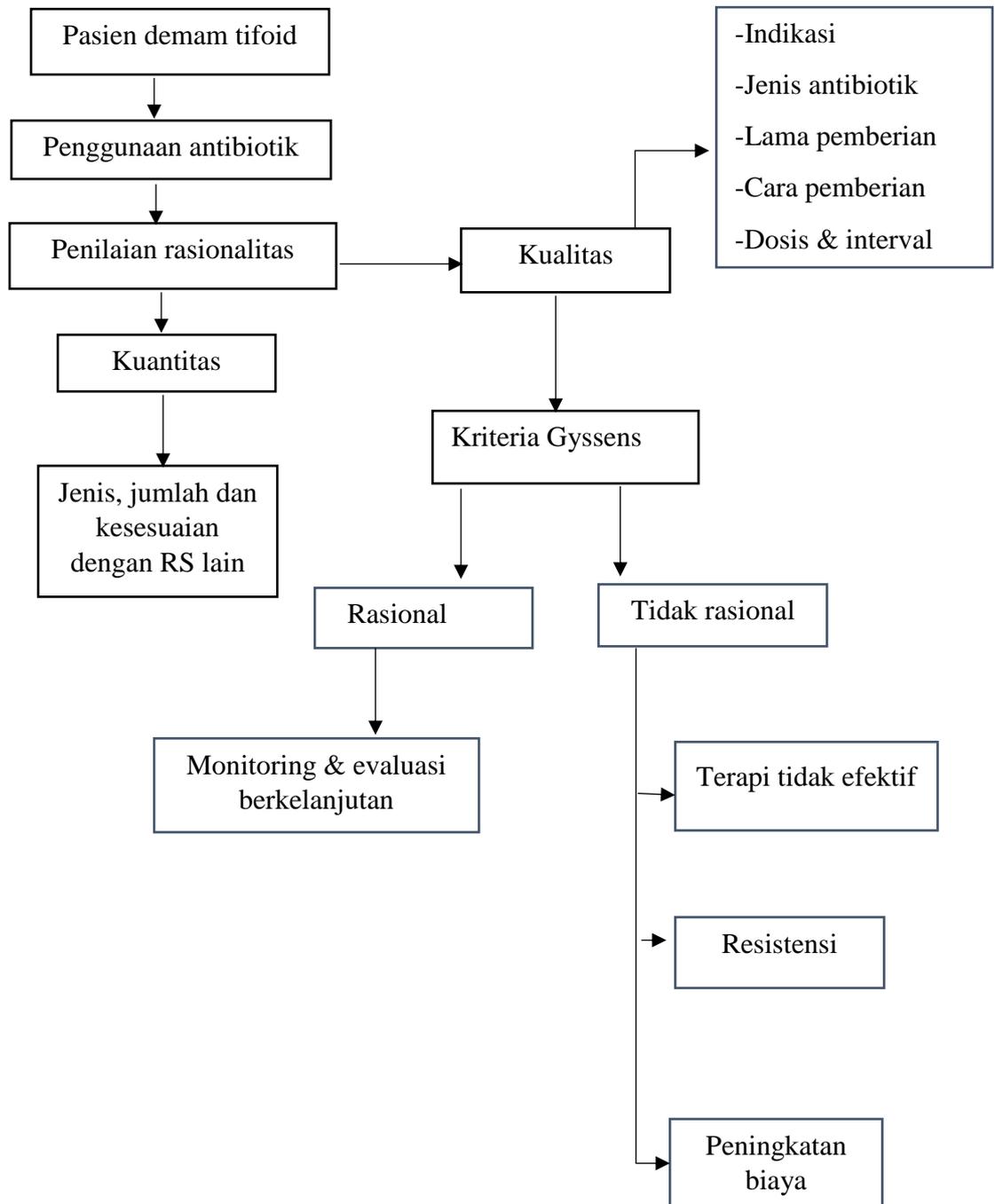
Pemberian antibiotik yang tepat pada pasien demam tifoid sangatlah penting karena dapat mencegah komplikasi dan mengurangi angka kematian. Kloramfenikol, ampicilin, dan kotrimoksazol adalah antibiotik lini pertama yang telah dipakai puluhan tahun sampai akhirnya menimbulkan resistensi yang disebut *Multidrug Resistant Salmonella Typhi* (MDRST) (Sidabutar *et al.*, 2010).

Tabel 3. Tata laksana Antibiotik Demam Tifoid menurut

WHO 2011

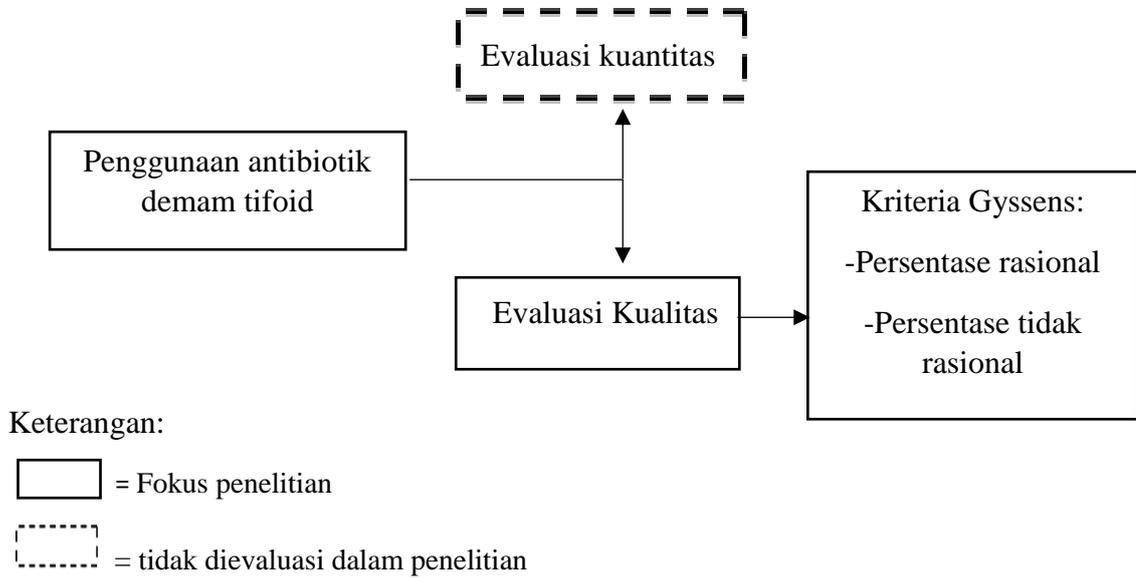
Terapi Optimal				Obat Alternatif		
Kelemahan	Antibiotik	Dosis harian mg/kg	Hari	Antibiotik	Dosis harian mg/kg	Hari
Sakit ringan						
<i>Fully sensitive</i>	Ciprofloxacin or Ofloxacin	15	5 -7	Chloramphenicol	50 - 75	14 - 21
				Amoxicilin	75 - 100	14
				Cotrimoxazole	8 - 40	14
<i>Multi drug resistant</i>	As above or Cefixime	15 15 - 20	7 - 14 7 - 14	Azythromycin	8 - 10	7
				Cefixime	15 - 20	7 - 14
<i>Quinolone resistance</i>	Azythromycin	8 - 10	7	Cefixime	20	7 - 14
	Rocephin	75	10 - 14			
Sakit berat						
<i>Fully sensitive</i>	Ciprofloxacin or Ofloxacin	15	10 - 14	Chloramphenicol	100	14 - 21
				Amoxicilin	100	14
				Cotrimoxazole	8 - 40	14
<i>Multi drug resistant</i>	As above or Cefixime	15 15 - 20	10 - 14 10 - 14	Rocephine	75	10 - 14
				Cefotaxime	80	10 - 14
<i>Quinolone resistance</i>	Rocephine	75	10 - 14	Fluoroquinolone	20	7 - 14
	Cefotaxime	80	10 - 14			
	Azythromycin	8 - 10	10 - 14			

C. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori
(Kemenkes, 2011)

D. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep