

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pneumonia

1. Patofisiologi

Pneumonia adalah suatu penyakit peradangan pada paru yang timbul karena invasi dari beberapa patogen dan salah satu penyebab yang paling banyak yaitu bakteri sehingga bisa menyebabkan gangguan fungsi organ pernapasan seperti kesulitan untuk bernapas karena kekurangan oksigen (*World Health Organization, 2014*).

2. Prevalensi Penyakit

Di benua Eropa angka kejadian pneumonia khususnya pneumonia komunitas lebih banyak diderita oleh seseorang yang berjenis kelamin laki-laki dengan rasio yaitu 1,4:1, sedangkan data yang diperoleh dari rumah sakit dilaporkan dengan rasio yaitu (1,85:1) dan dari hasil survei lain juga dilaporkan kejadian tambahan mencapai 1,12-3,16 kasus per 1.000 penduduk (*The Assosiation of Physician of India, 2013*). Dilaporkan bahwa kasus kematian yang diakibatkan oleh pneumonia di dunia diperkirakan mencapai 935.000 jiwa pertahun dan bahkan lebih dari 2.500 jiwa perhari meninggal dunia (*World Health Organization, 2014*). Hasil survei data yang dilakukan oleh lembaga di Indonesia pada tahun 2014 melaporkan bahwa angka kematian yang terjadi akibat penyakit pneumonia mencapai 944.000 jiwa dari 5,9 juta jiwa (Ditjen P2PL, 2015). Apabila tidak segera ditangani maka pneumonia akan mengancam

keselematan jiwa. Oleh karena itu pneumonia masih tergolong dalam penyakit yang mematikan bukan hanya di Indonesia bahkan di dunia.

3. Etiologi

Pneumonia komunitas menginvasi pada seseorang yang berusia dewasa di Oslo (ibukota dari Norwegia) paling banyak disebabkan oleh berbagai patogen terutama bakteri yaitu *Streptococcus pneumoniae* dan virus yaitu *rhinovirus*, *influenza viral* (Holter, 2015).

4. Patogenesis

Apabila seseorang dalam keadaan sehat, maka tidak akan ada pertumbuhan mikroorganisme pada organ parunya karena terjadi mekanisme sistem pertahanan paru. Apabila terjadi ketidakseimbangan pada sistem imun dalam tubuh maka tidak sulit bagi mikroorganisme melakukan perkembangbiakan sehingga dapat menimbulkan penyakit. Risiko terjadinya infeksi di organ paru dipengaruhi oleh kemampuan mikroorganisme untuk sampai dan merusak jaringan permukaan epitel saluran napas. Terdapat beberapa cara mikroorganisme mencapai jaringan permukaan epitel saluran napas yaitu melalui inokulasi langsung, penyebaran melalui pembuluh darah, inhalasi bahan aerosol, dan kolonisasi dipermukaan mukosa (PDPI,2003).

5. Tanda dan Gejala

Seseorang yang terkena pneumonia akan mengalami beberapa tanda dan gejala yaitu batuk, *dyspnea*, *fatigue*, nyeri dada *pleuritik* (Marrie, 2004), dahak berwarna kuning dan perdarahan mukus (Zieve, 2015).

6. Faktor Risiko

Ada berbagai faktor risiko yang menyebabkan seseorang dapat terkena penyakit pneumonia sebagai berikut:

- a. Seseorang yang berusia diantara 15-64 tahun, perokok, pengguna alkohol (*The Assosiation of Physician of India*, 2013).
- b. Seseorang yang tidak menjalankan vaksinasi pneumococal dengan baik, penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK), pengguna obat kortikosteroid (Garcia-Vidal, 2009).
- c. Seseorang yang mempunyai penyakit gangguan neurologi salah satunya yaitu *Parkinson's disease* (Chang, 2016).
- d. Perubahan kesadaran (predisposisi pada pneumonia aspirasi), splenektomi (*Pneumococcal pneumoniae*), infeksi saluran pernapasan karena virus (Depkes RI, 2005).

7. Klasifikasi Pneumonia

Pneumonia dibagi menjadi tiga macam berdasarkan penyebab patogen yang menginvasi sebagai berikut (Depkes RI, 2005):

- a. *Community Acquired Pneumonia (CAP)* adalah pneumonia pada orang dewasa yang penyebabnya seperti *S.pneumoniae*, *H.influenza*, *Respiratory Syncytial virus (RSV)*, biasanya diperoleh dari luar rumah sakit. Sedangkan pada anak-anak patogen penyebab pneumonia yang sering ditemukan seperti *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*.
- b. Nosokomial Pneumonia adalah pneumonia yang diperoleh dari rumah sakit. Patogen penyebabnya yaitu bakteri nosokomial yang resisten

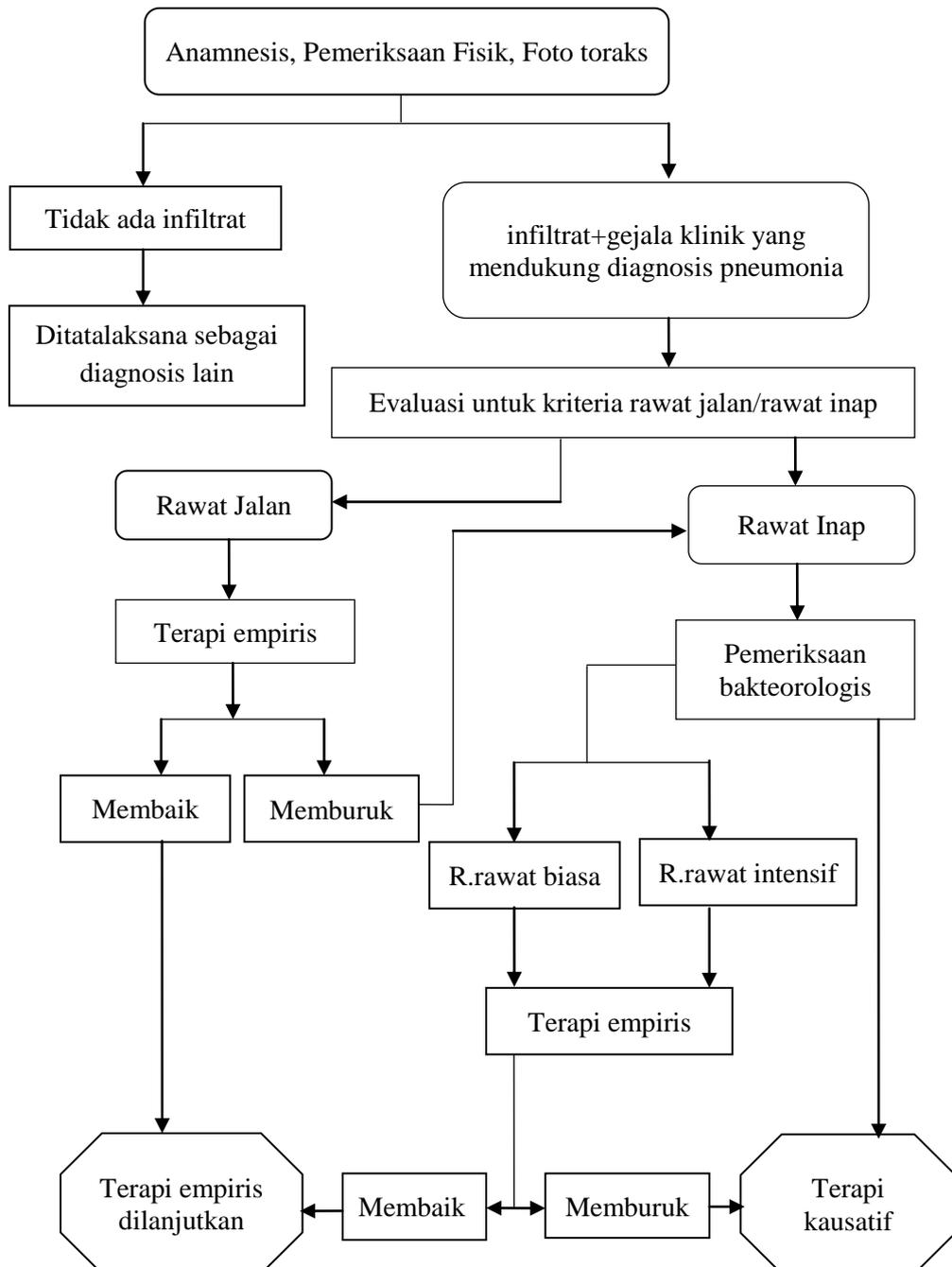
terhadap antibiotik yang ada di rumah sakit seperti *E.coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*. Pada pasien yang dahulu mendapatkan terapi sefalosporin generasi ketiga, umumnya dijumpai bakteri enterik yaitu *Citrobacter sp.*, *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.*, *P.aeruginosa* adalah patogen yang jarang dijumpai, tetapi sering dijumpai pada pneumonia yang fulminan. *S. aureus* khususnya yang resisten terhadap methicilin seringkali dijumpai pada pasien yang dirawat di ICU.

- c. Pneumonia Aspirasi adalah salah pneumonia yang diakibatkan aspirasi sekret oropharyngeal dan cairan lambung, biasanya didapat pada pasien dengan status mental terdepresi, maupun pasien dengan gangguan refleks menelan. Patogen yang menginfeksi pada *Community Acquired Aspiration Pneumoniae* adalah kombinasi dari flora mulut dan flora saluran napas atas, yakni meliputi *Streptococci* anaerob. Sedangkan pada *Nosocomial Aspiration Pneumoniae* bakteri yang lazim dijumpai adalah campuran antara Gram negatif batang dan *S. aureus* anaerob.

Menurut PAPDI (2009) bahwa pneumonia dibagi menjadi 6 macam berdasarkan faktor inang dan lingkungan yaitu pneumonia komunitas (sporadis atau endemik, muda atau orang tua), pneumonia nosokomial (didahului perawatan di rumah sakit), pneumonia rekurens (terjadi berulang sesuai penyakit paru kronik), pneumonia aspirasi (alkoholik, usia tua), pneumonia pada gangguan imun (pada pasien transplantasi, onkologi dan AIDS).

B. Penatalaksanaan Pneumonia Komuniti

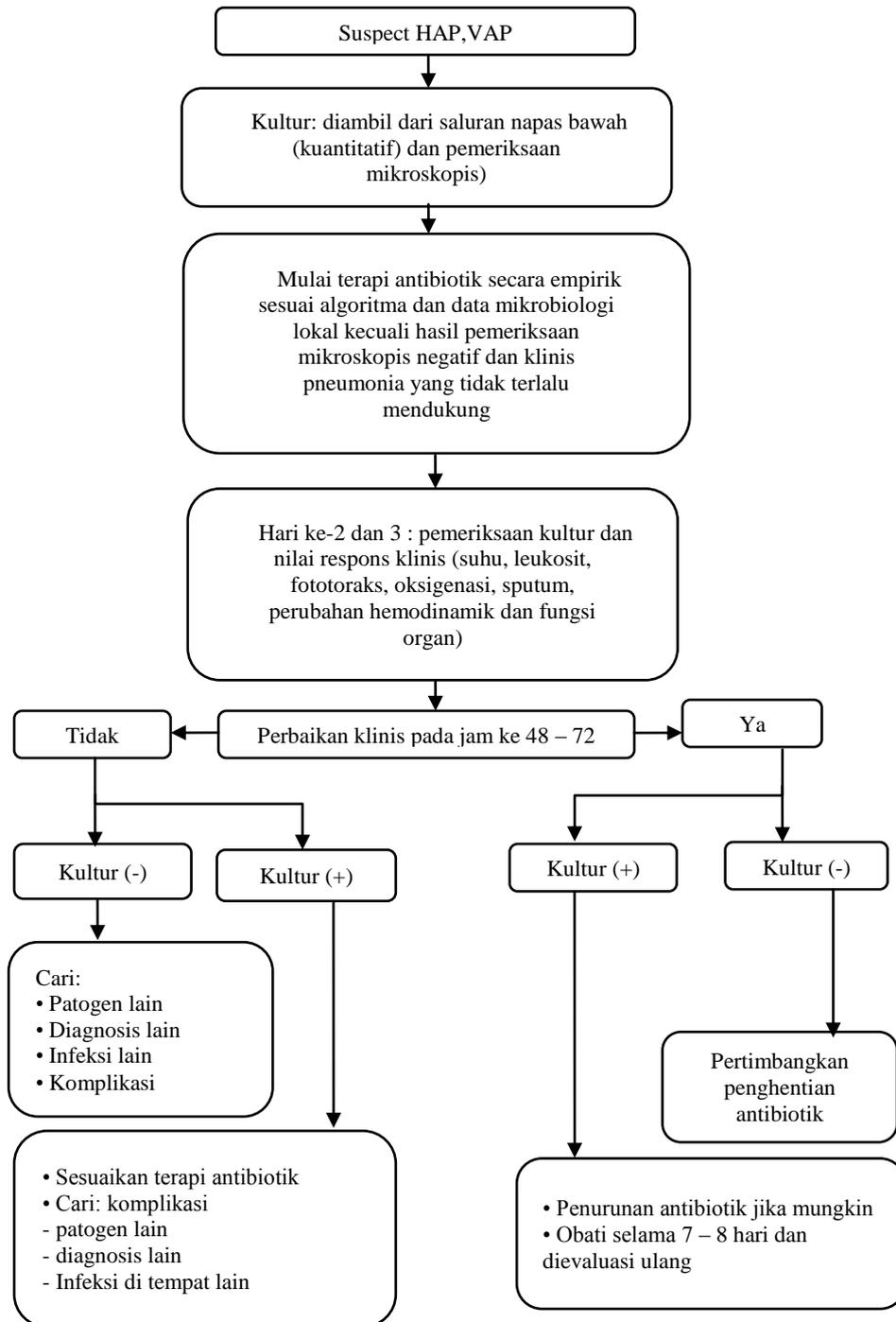
Penatalaksanaan pneumonia komunitas ditampilkan pada gambar 1.



Gambar 1. Tatalaksana Pneumonia Komunitas (PDPI, 2003)

C. Penatalaksanaan Pneumonia Nosokomial

Penatalaksanaan pneumonia nosokomial ditampilkan pada gambar 2.



Gambar 2. Tatalaksan Pneumonia Nosokomial (PDPI, 2005)

Terapi antibiotik pasien pneumonia ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Terapi Antibiotik Pasien Pneumonia (Depkes RI, 2009)

Kondis Klinik	Patogen	Terapi	Dosis Dewasa (Dosis Total/Hari)
Sebelumnya sehat	<i>Pneumococcus</i> ,	Eritromisin	1-2g
	<i>Mycoplasma</i>	Klariromisin	0,5-1g
	<i>pneumonia</i>	Azitromisin	
Komorbiditas (manula, DM, gagal ginjal, gagal jantung, keganasan)	<i>S. pneumonia</i> ,	Sefuroksim	1-2 g
	<i>Haemophilus</i>	Sefotaksim	
	<i>influenza</i> ,	Seftriakson	
	<i>Moraxella</i>		
	<i>catarrhalis</i> ,		
	<i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> <i>pneumoniae</i> dan <i>Legionella</i>		
Aspirasi			
Community	Anaerob mulut	Ampisilin/Amoksilin Klindamisin	2-6g 1,2-1,8g
Hospital	Anaerob mulut, <i>S. aureus</i> , gram (-) <i>enteric</i>	Klindamisin +Aminoglikosida	s.d.a.
Nosokomial			
Pneumonia Ringan, Onset <5 hari, Risiko rendah	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> <i>spp.</i> , <i>S. aureus</i>	Sefuroksim	s.d.a.
		Sefotaksim	s.d.a.
		Seftriakson	s.d.a.
		Ampicilin-Sulbaktam	4-8g
		Tikarsilin-Klavulanat	12g
		Gatifloksasin	0,4g
		Levofloksasin	0,5-0,75g
Klindamisin+Azitromisin			
Pneumonia berat**, Onset > 5 hari, Risiko Tinggi	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> <i>spp.</i> , <i>S. aureus</i> ,	(Gentamisin/Tobramisin atau Siprofloksasin)* +	4-6 mg/kg 0,5-1,5g
		Seftazidim atau	2-6g
		Sefepim atau	2-4g
		Tikarsilin-Klavulanat/ Morepenem /Aztreonam	

Keterangan:

*) Aminoglikosida atau Siprofloksasin dikombinasi dengan salah satu antibiotik yang ada di bawahnya dalam kolom tabel yang sama.

**) Pneumonia berat, apabila ada gangguan penyerta yaitu gagal nafas, penggunaan ventilasi, sepsis berat dan gagal jantung.

s.d.a: Sama dengan di atas

Kemenkes RI (2012) menetapkan formularium antibiotik untuk penyakit infeksi saluran nafas ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Formularium Antibiotik (Kemenkes RI, 2012)

Nama Obat	Indikasi	Golongan Obat	Dosis
Lefloksasin	Pneumonia Komunitas	Kuinolon	Injeksi 500mg/hari
s.d.a	Pneumonia Nosokomial	s.d.a	Injeksi 750mg/hari
Azitromisin	Pneumonia Komunitas	Makrolida	Oral 500mg/hari
Metronidazol	Infeksi bakteri anaerob	Nitroimidazol	Injeksi 7,5mg/kgBB tiap 6 jam maksimal dosis 4g perhari.
Morepenem	Pneumonia	Karbapenem	Injeksi intravena 1g/8jam
s.d.a	Pneumonia Nosokomial	s.d.a	s.d.a
Sefepim	Infeksi saluran napas bawah	Sefalosporin Generasi IV	Injeksi intravena/intramuskuler 1g/12 jam
s.d.a	Infeksi ringan-sedang	s.d.a	s.d.a
s.d.a	Infeksi berat	s.d.a	Injeksi intravena 2 g/12 jam
s.d.a	Infeksi sangat berat	s.d.a	Injeksi intravena 2 g/8 jam
Sefoperazon	Infeksi saluran napas	Sefalosporin Generasi III	Lazim Injeksi intravena/intramuskuler 2-4g/hari terbagi tiap 12 jam
s.d.a	Infeksi berat	s.d.a	Injeksi intravena/intramuskuler 6-12 gram dibagi 2, 3 atau 4 kali pemberian 1,5-4 gram sekali pakai.
Seftriakson	Infeksi saluran napas bawah serius	Sefalosporin Golongan III	Lazim Injeksi intravena 1-2g/24jam
s.d.a	Infeksi berat	s.d.a	Injeksi intravena 1-2g/24jam (dapat ditingkatkan 4g/hari atau dalam 2 dosis terbagi)

Keterangan:

s.d.a: Sama dengan di atas

Berdasarkan beberapa literatur terapi antibiotik untuk pasien pneumonia adalah:

1. Menurut PDPI (2003) bahwa terapi antibiotik yang direkomendasikan untuk pasien rawat inap CAP adalah:
 - a. Lini pertama yaitu sefalosporin generasi 3 ditambah makrolida atau betalaktam atau antibetalaktamase
 - b. Lini kedua yaitu fluorokuinolon respirasi atau sefalosporin generasi 2,3 atau generasi 4 ditambah makrolida
 - c. Apabila ada faktor modifikasi (penyakit kardiopulmoner) maka antibiotik yang direkomendasikan yaitu injeksi intravena betalaktam ditambah injeksi intravena makrolida atau doksisisiklin atau fluorokuinolon saja (anti-pneumokokus).
 - d. Apabila tanpa faktor modifikasi (tanpa penyakit kardiopulmoner) maka antibiotik yang direkomendasikan yaitu injeksi intravena azitromisin saja. Apabila alergi dengan azitromisin maka alternatif terapi yang direkomendasikan yaitu doksisisiklin, betalaktam atau fluorokuinolon saja (anti-pneumokokus).
2. Menurut PAPDI (2006) bahwa terapi empiris yang direkomendasikan untuk HAP/VAP (tanpa faktor risiko patogen jamak, onset dini, semua derajat penyakit) dengan patogen potensial seperti *S. pneumoniae*, *H. influenza*, bakteri gram negatif sensitif antibiotik (*E. coli*), *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens* yaitu seftriakson atau levofloksasin, moksifloksasin atau siprofloksasin atau ampicillin atau sulbaktam atau ertapenem. Catatan: S.

pneumoniae sering resisten terhadap penisilin maka terapi yang dianjurkan yaitu Levofloksasin, Moksifloksasin.

3. Menurut PAPDI (2006) bahwa terapi empiris yang direkomendasikan untuk HAP/VAP (tanpa faktor risiko patogen jamak, onset lanjut, semua derajat penyakit) berdasarkan patogen potensial adalah:
 - a. Patogen resisten antibiotik jamak (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp*), *Meticillin* sensitif *S. aureus*, bakteri gram negatif sensitif antibiotik (*E. Coli*), *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp* maka antibiotik yang direkomendasikan adalah sefalosporin antipseudomonal (sefepim atau seftazidim) atau karbapenem antipseudomonal (morepenem/imipenem) atau betalaktam/penghambat betalaktamase (piperasillin-tazobaktam) ditambah kuinolon antipseudomonal (siprofloksasin atau levofloksasin) atau aminoglikosida (amikasin, gentamisin atau tobramisin) ditambah linzolid atau vankomisin.
 - b. Jika patogen yang dicurigai karena *Legionella* maka antibiotik yang direkomendasikan adalah makrolida (azitromisin) atau fluorokuinolon.
4. Rekomendasi dosis antibiotik empiris untuk pasien HAP/VAP dengan onset lanjut dan ada risiko patogen jamak (PAPDI, 2006):
 - a. Sefalosporin antipseudomonal yaitu sefepim 1-2 gram tiap 8-12 jam atau seftazidim 2 gram tiap 8 jam atau sefpirom 1 gram tiap 8 jam.
 - b. Karbapenem antipseudomonal yaitu morepenem 1 gram tiap 8 jam atau imipenem 500 mg tiap 6 jam atau 1 gram tiap 8 jam.

- c. Betalaktam/penghambat betalaktamase yaitu piperasillin-tazobaktam 4,5 gram tiap 6 jam.
 - d. Aminoglikosida yaitu gentamisin 7mg/kgBB atau tobramisin 7mg/kgBB atau amikasin 20mg/kgBB.
 - e. Kuinolon antipseudomonal yaitu levofloksasin 750 mg perhari atau siprofloksasin 400 mg tiap 8 jam.
 - f. Vankomisin 15 mg/kgBB tiap 12 jam
 - g. Linzolid 600 mg tiap 12 jam.
5. Menurut Fauci, *et al.*, (2015) bahwa terapi empiris untuk pasien pneumonia sebagai adalah:
- a. Pasien pneumonia komunitas (pasien rawat inap non-icu) maka antibiotik yang direkomendasikan yaitu:
 - 1) Fluorokuinolon aspirasi yaitu moksifloksasin 400 mg perhari (oral/intravena) atau levofloksasin 750 mg (oral/intravena).
 - 2) Betalaktam yaitu seftriakson 1-2 gram perhari intravena atau ampicillin 1-2 gram tiap 4-6 jam intravena atau sefotaksim 1-2 gram tiap 8 jam intravena, ertapenem 1-2 gram perhari intravena ditambah makrolida (oral klaritromisin/azitromisin 500 mg perhari atau intravena azitromisin 1 gram per hari).
 - b. Pertimbangan khusus untuk pasien pneumonia komunitas rawat inap non-icu dengan penyebab patogen potensial seperti:
 - 1) Pseudomonas maka antibiotik yang direkomendasikan adalah antipseudomonas betalaktam (piperasillin-tazobaktam 4-5 gram tiap

6 jam intravena atau sefepim 1-2 gram tiap 12 jam intravena atau imipenem 500 mg tiap 6 jam atau meropenem 1 gram tiap 8 jam) ditambah kuinolon (siprofloksasin 400 mg tiap 12 jam intravena atau levofloksasin 750 mg per hari intravena). Antibiotik yang dianjurkan bisa juga menggunakan betalaktam tadi ditambah aminoglikosida (amikasin 15mg/kgBB per hari atau tobramisin 1,7mg/kgBB/hari) ditambah makrolida (azitromisin).

2) *Methicillin Resistance S.aureus* (MRSA) maka antibiotik yang direkomendasikan adalah vankomisin 15mg/kgBB tiap 12 jam atau linzolid 600 mg tiap 12 jam dengan penyesuaian dosis.

c. Terapi empiris untuk pasien pneumonia yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan sebagai berikut:

1) Tanpa faktor risiko patogen *multy drug reaction* maka antibiotik yang direkomendasikan adalah seftriakson 1-2 gram perhari intravena atau sefotaksim 1-2 gram tiap 6-8 jam intravena atau moksifloksasin 400 mg perhari intravena atau siproflksasin 400 mg tiap 8 jam intravena atau ampicillin/sulbaktam 3 gram tiap 6 jam intravena atau ertapenem 3 gram perhari intravena.

2) Disertai faktor risiko patogen *multy drug reaction* maka antibiotik yang direkomendasikan adalah betalaktam (seftazidim 2 gram tiap 8 jam intravena atau sefepim 2 gram tiap 8-12 jam intravena atau piperasillin/tazobaktam 4-5 gram tiap 6 jam atau imipenem 500 mg tiap 6 jam intravena atau 1 gram tiap 8 jam intravena atau

morepenem 1 gram tiap 8 jam ditambah dengan antibiotik yang aktif terhadap patogen gram negatif (gentamisin atau tobramisin 7 mg/kgBB/hari intravena atau amikasin 20mg/kgBB/hari intravena atau siprofloksasin 400 mg tiap 8 jam intravena atau levofloksasin 750 mg/hari intravena) ditambah dengan antibiotik yang aktif terhadap patogen gram positif (vankomisin 15 mg/kgBB/12 jam atau linzolid 600 mg tiap 12 jam dengan penyesuaian dosis).

D. Antibiotik

Antibiotika adalah suatu agen terapi yang digunakan untuk penyakit infeksi karena invasi bakteri dengan tujuan pengobatan yaitu untuk terapi empirik infeksi, terapi definitif infeksi, terapi profilaksis non-bedah, terapi profilaksis bedah (Depkes RI, 2005).

1. Penggolongan Antibiotik

Menurut Alaa, et *al.*, (2014) bahwa penggolongan antibiotik berdasarkan struktur kimia ada beberapa diantaranya sebagai berikut:

a. Antibiotik Beta-Laktam

Antibiotik beta-laktam bekerja menghambat sintesis dinding sel bakteri yaitu melalui pembentukan kompleks enzim transpeptidase dari membran sitoplasma bakteri dengan cincin beta-laktam akan terjadi reaksi stimulasi dari senyawa autolisin yang dapat menguraikan dinding sel bakteri sehingga dinding sel bakteri tidak

terbentuk dan lisis. Antibiotik ini dibagi menjadi 4 golongan diantaranya yaitu:

1) Penisilin

Antibiotik ini merupakan antibiotik alami atau sintetis yang bersifat bakterisidal. Penisilin bermacam-macam jenisnya diantaranya yaitu:

- a) Penisilin alami merupakan antibiotik berspektrum sempit yaitu aktivitasnya pada bakteri gram positif yang dapat rusak oleh enzim penisilinase. Contohnya: Penisilin G (benzilpenisilin) dan penisilin V (fenoksimetilpenisilin).
- b) Aminopenisilin merupakan antibiotik berspektrum luas yaitu aktivitasnya pada bakteri gram positif atau gram negatif yang dapat rusak oleh enzim penisilinase. Contohnya: Ampisillin, amoksisillin, bakamasillin.
- c) Penisilin yang resisten terhadap enzim penisilinase. Contohnya: Kloksillin, metisillin, flukosasillin, co-amoksiklav.
- d) Penisilin yang mempunyai aktivitas antipseudomonas. Contohnya: Tikarsillin dan piperasillin.

2) Sefalosporin

Antibiotik ini merupakan antibiotik yang bersifat bakterisidal dan sekarang mempunyai 5 generasi, diantaranya yaitu:

- a) Generasi pertama yaitu antibiotik yang mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram positif. Contohnya: Sefazolin, sefadroksil, sefaleksin.
 - b) Generasi kedua yaitu antibiotik yang mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram negatif. Contohnya: Sefuroksim, sefprozil, sefaklor, sefoksitin, sefotetan.
 - c) Generasi ketiga yaitu antibiotik yang aktivitasnya lebih mengarah pada bakteri gram negatif. Contohnya: Sefiksim, sefotaksim, seftriakson, seftibuten, sefpodoksim, sefdinir, sefditoren, sefoperazon, seftazidim.
 - d) Generasi keempat yaitu antibiotik yang aktivitasnya baik terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Contohnya: Sefepim.
 - e) Generasi kelima merupakan satu-satunya antibiotik generasi terbaru dari sefalosporin yang aktivitasnya meningkat lebih baik dari generasi sebelumnya terhadap banyak jenis bakteri gram negatif dan gram positif yaitu seftarolin fosamil.
- 3) Monobaktam memiliki kemampuan bakterisidal dengan aktivitas spektrum sempit dan poten terhadap bakteri gram negatif yaitu aztreonam.
- 4) Karbapenem

Antibiotik ini mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum yang luas terhadap bakteri gram positif atau gram

negatif dan bersifat bakterisidal. Contohnya: Imipenem, morepenem, panipenem, biapenem, ertapenem.

b. Antibiotik Non-Betalaktam

Antibiotik ini merupakan antibiotik yang tidak memiliki cincin laktam dan masing-masing memiliki mekanisme aksi di lokasi yang berbeda-beda terhadap bakteri diantaranya yaitu:

1) Antibiotik penghambat sintesis protein dengan mengikat ribosom di bagian sub unit 50S pada bakteri yaitu:

a) Makrolida mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum luas tetapi aktivitasnya cenderung pada bakteri gram positif dan dapat bersifat bakteriostatik atau bakterisidal. Contoh: Eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin, spiramisin.

b) Linkosamid mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram positif dan dapat bersifat bakteriostatik atau bakterisidal. Contohnya: Klindamisin, linkomisin.

c) Amfenikol mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum luas terhadap bakteri gram positif atau negatif dan dapat bersifat bakteriostatik atau bakterisidal. Contohnya: Kloramfenikol, tiamfenikol.

2) Antibiotik penghambat sintesis dengan mengikat ribosom di bagian sub unit 30S pada bakteri yaitu:

- a) Tetrasiklin mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum luas terhadap bakteri gram positif atau negatif dan dapat bersifat bakteriostatik atau bakterisidal. Contohnya: Tetrasiklin, oksitetrasiklin, doksisiklin, demeklosiklin hidroklorida, minosiklin.
 - b) Aminoglikosida mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum sempit terhadap bakteri gram negatif dan dapat bersifat bakteriostatik dan bakterisidal. Contohnya: Gentamisin, kanamisin, neomisin sulfat, amikasin, netilmisin, tobramisin, streptomisin.
 - c) Asam fusidik mempunyai aktivitas bakteriostatik dengan spektrum sempit terhadap bakteri gram negatif.
- 3) Antibiotik penghambat sintesis asam nukleat pada bakteri yaitu:
- a) Kuinolon mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum luas terhadap bakteri gram positif atau gram negatif. Contohnya:
 - (1) Generasi pertama yaitu asam nalidiksat, asam oksolinik, sinoksasin.
 - (2) Generasi kedua yaitu siprofloksasin, perfloksasin, norfloksasin, ofloksasin, lomefloksasin.
 - (3) Generasi ketiga yaitu levofloksasin, sparfloksasin, temafloksasin, grepafloksasin.

- (4) Generasi keempat yaitu trovafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, klinafloksasin, gemifloksasin.
- b) Novobiocin mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram positif.
- 4) Antibiotik penghambat sintesis metabolit esensial (asam folat) pada bakteri yaitu sulfonamid merupakan antibiotik yang mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum yang luas terhadap bakteri gram positif atau gram negatif dan bersifat bakterisidal. Contohnya: Sulfametizol, trimetropim atau sulfametoksazol, kotrimoksazol, sulfadiazin, sulfadimidin, sulfalazin.

Penggolongan antibiotik berdasarkan aspek farmakodinamik ada beberapa diantaranya sebagai berikut (Depkses, 2005):

1. **Aksi antimikroba yang *time-dependent*** yaitu bahwa kadar antibiotika bebas yang ada dalam plasma harus di atas *minimum inhibitory concentration* (MIC) sebanyak 25-50% pada interval dosis untuk bisa menghambat maupun membunuh patogen. Proporsi interval dosis bervariasi tergantung spesies patogen yang terlibat. Sebagai contoh staphylococci memerlukan waktu yang pendek untuk dihambat sedangkan untuk menghambat streptococci dan bakteri gram negatif diperlukan waktu yang panjang. Antibiotika yang memiliki sifat ini adalah derivat β -laktam. Sehingga frekuensi pemberian β -laktam adalah 2-3 kali tergantung spesies bakteri yang menjadi target.

2. **Aksi antimikroba yang *concentration-dependent*** artinya bahwa daya bunuh preparat ini dicapai, dengan semakin tingginya konsentrasi plasma melampaui MIC. Namun tetap sebaiknya memperhatikan batas konsentrasi yang dapat menyebabkan toksisitas. Antibiotik yang memiliki sifat ini adalah antibiotika derivat kuinolon, aminoglikosida.
3. ***Post-Antibiotic Effect (PAE)*** yaitu salah satu sifat antibiotik yang dimiliki oleh aminoglikosida, dimana daya bunuh terhadap gram negatif basil masih dimiliki 1-2 jam setelah antibiotika dihentikan.

2. Prinsip Terapi Antibiotik

Menurut Kemenkes (2011) bahwa prinsip-prinsip dari terapi antibiotik secara bijak sebagai berikut :

- a. Terapi menggunakan antibiotik yang memiliki spektrum sempit, indikasi yang ketat, dosis yang adekuat, interval dan pemberian yang tepat.
- b. Pembatasan penggunaan antibiotik dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan antibiotik secara terbatas (*restricted*), penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu (*reserved antibiotics*) dan mengutamakan penggunaan antibiotik pilihan pertama.
- c. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilakukan karena ketidaksesuaian indikasi terhadap penyakit.

- 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 yaitu berdasar pada:
- 1) 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) Dilakukan de-eskalasi (penggunaan antibiotik awal dengan spektrum luas) setelah mempertimbangkan hasil tes mikrobiologi, keadaan klinis pasien dan ketersediaan obat.
 - 5) *Cost effective* yaitu obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.
 - 6) Penggunaan antibiotik secara bijak dapat 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 (*teamwork*).
- 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.

3. Rasionalitas Terapi Antibiotik

Menurut WHO (2001) bahwa penggunaan terapi antibiotik yang rasional harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

- a. Berdasarkan indikasi penyakit yang tepat.
- b. Antibiotik diberikan pada dosis yang tepat dengan memperhatikan umur, berat badan dan status penyakit.
- c. Cara pemberian dengan interval waktu pemberian yang tepat berdasarkan aturan pakai.
- d. Lama pemberian terapi terkait dengan penyakit tertentu membutuhkan jangka waktu tertentu.

- e. Obat yang diberikan dengan efektivitas yang terjamin.
- f. Selalu tersedia dengan harga terjangkau.
- g. Mengurangi resiko efek samping dan alergi.

4. Faktor Penyebab Ketidakberhasilan Terapi Antibiotik

Ketidakberhasilan seorang pasien menggunakan antibiotik untuk terapi dipengaruhi oleh beberapa faktor yang berhubungan dengan penderita (*host*), bakteri dan antibiotik, sebagai berikut (Misnadiarly, 2008):

a. Faktor penderita

- 1) Pasien yang pada tubuhnya terjadi immunosupresif seperti pasien kanker, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*).
- 2) Adanya penghalang pada distribusi obat misal harus dilakukan tindakan operasi karena abses atau nekrotik.
- 3) Adanya komplikasi penyakit yaitu gangguan jantung, gangguan sistem imun, dan keabnormalan organ dalam tubuh.
- 4) Eliminasi obat meningkat misalnya pada pasien yang sedang hamil mengakibatkan kliren dan volume distribusi meningkat.
- 5) Gangguan penetrasi pada tempat terjadinya infeksi misal pada pasien diabetes mellitus, infeksi pada mata, meningitis dan infeksi pada prostat.

b. Faktor Obat

- 1) Kesalahan ketika melakukan uji sensitivitas dan identifikasi.
- 2) Adanya interaksi dengan obat yang lain.

3) Penentuan dosis dan rute pemberian tidak tepat.

c. Faktor bakteri

1) Bakteri telah resisten.

2) Bakteri tidak sensitif, tidak sedang berproliferasi tetapi dalam keadaan dorman.

5. Resistensi Antibiotik

Tingginya resistensi antibiotik dipengaruhi oleh makin tingginya penggunaan antibiotik sehingga mengakibatkan tingginya tekanan selektif evolusi dan proliferasi strain mikroorganisme yang resisten. Peristiwa resistensi pada antibiotik dapat dibagi menjadi sebagai berikut (Zhang,2007) :

- a. Resistensi berdasarkan perlawanan alami dan ketahanan yang diperoleh.
- b. Resistensi berdasarkan genetik dan fenotip.

Resistensi antibiotik dapat terjadi karena adanya mutasi kromosom dengan mekanisme sebagai berikut (Zhang, 2007) :

- a. Mengurangi serapan dan permeabilitas.
- b. Meningkatkan efluks.
- c. Menginaktivasi enzim.
- d. Adanya perubahan atau ekspresi berlebih dari target obat.
- e. Kehilangan enzim yang terlibat dalam aktivasi obat.

6. Evaluasi Terapi Antibiotik

Tujuan dari evaluasi terapi antibiotik adalah untuk meminimalisir terjadinya resistensi antibiotik. Selain itu juga evaluasi antibiotik perlu dilakukan karena dapat bermanfaat sebagai acuan dalam menetapkan surveilans penggunaan antibiotik di rumah sakit secara sistematis dan terstandar.

Evaluasi dilakukan berdasarkan penilaian kualitas penggunaan antibiotik dengan melihat rekam medik pemberian obat dan rekam medik pasien. Penilaian antibiotik dilakukan dengan dasar pertimbangan diantaranya kesesuaian diagnosis (gejala klinis dan hasil lab), indikasi, regimen dosis, keamanan dan harga (Kemenkes, 2015).

Kriteria *Gyssens* merupakan diagram alur yang digunakan sebagai alat untuk menilai kualitas penggunaan antimikroba. Melalui diagram alur ini maka dapat dievaluasi ketepatan penggunaan antibiotik yang digunakan untuk terapi empiris pada kasus infeksi (Van der Meer dan Gyssens, 2001).

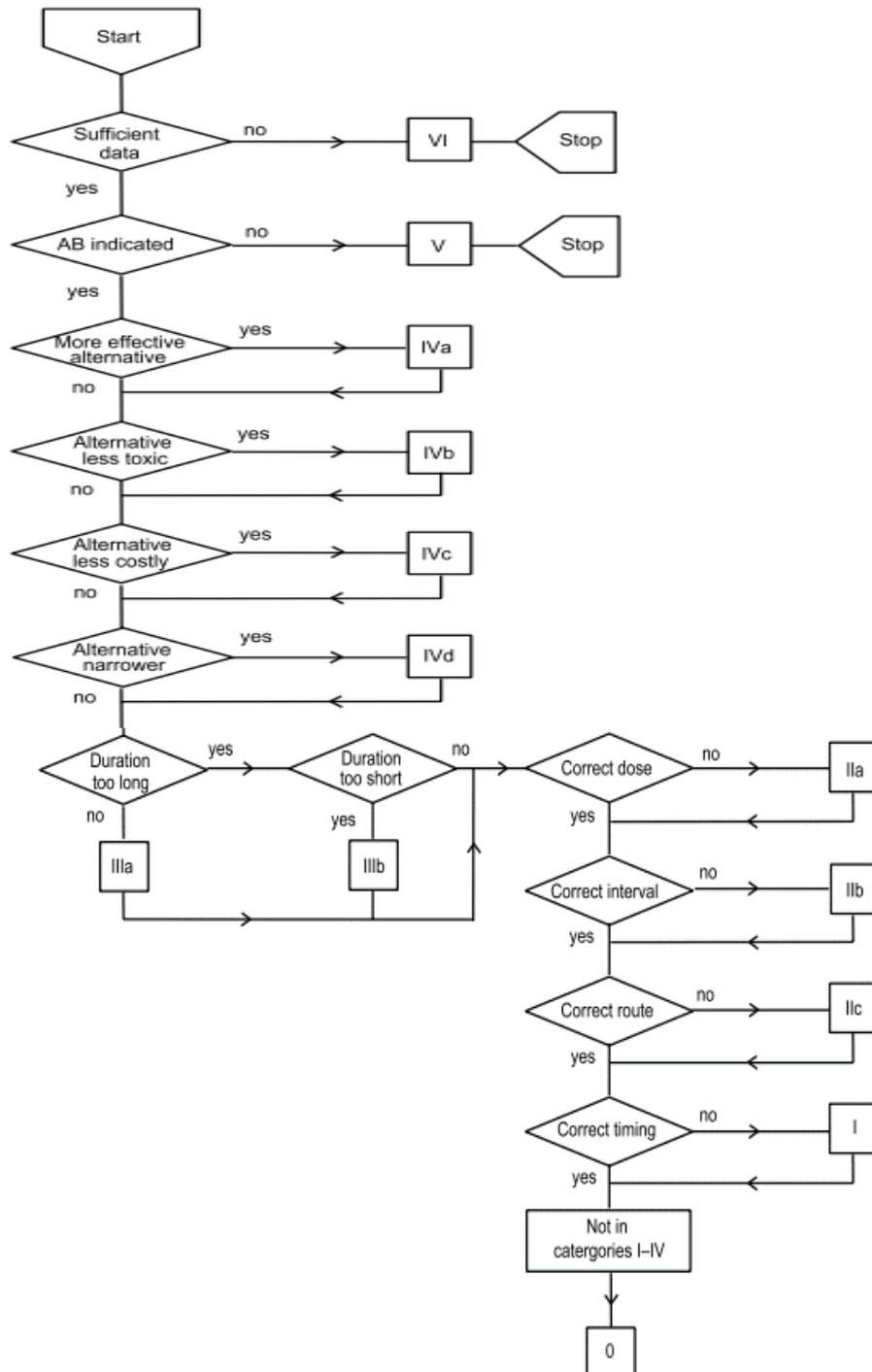
Penilaian kualitas penggunaan antibiotik menggunakan kategori-kategori yang telah ditetapkan dalam kriteria *Gyssen* secara kualitatif (Permenkes, 2011).

Kategori-kategori yang terdapat dalam diagram alur *Gyssens* untuk penilaian kualitas pemberian terapi antibiotik adalah:

- a. Kategori 0 menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik sudah rasional.

- b. Kategori I menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik tidak tepat waktu.
- c. Kategori II A menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik tidak tepat dosis.
- d. Kategori II B menunjukkan bahwa interval pemberian antibiotik tidak tepat.
- e. Kategori II C menunjukkan bahwa rute pemberian antibiotik tidak tepat.
- f. Kategori III A menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik terlalu singkat.
- g. kategori III B menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik terlalu lama.
- h. Kategori IV A menunjukkan bahwa ada antibiotik yang lebih efektif.
- i. Kategori IV B menunjukkan bahwa ada antibiotik yang kurang toksik.
- j. Kategori IV C menunjukkan bahwa antibiotik yang lebih murah.
- k. Kategori IV D menunjukkan bahwa ada antibiotik yang spektrumnya lebih sempit.
- l. Kategori V menunjukkan bahwa tidak ada indikasi penggunaan antibiotik.
- m. Kategori VI menunjukkan data rekam medik yang tidak lengkap.

Dapat dilihat pada gambar 3 terdapat diagram alur Gyssens yang terdiri dari beberapa kategori untuk menilai kualitas antibiotik.



Gambar 3. Diagram Alur Gyssens

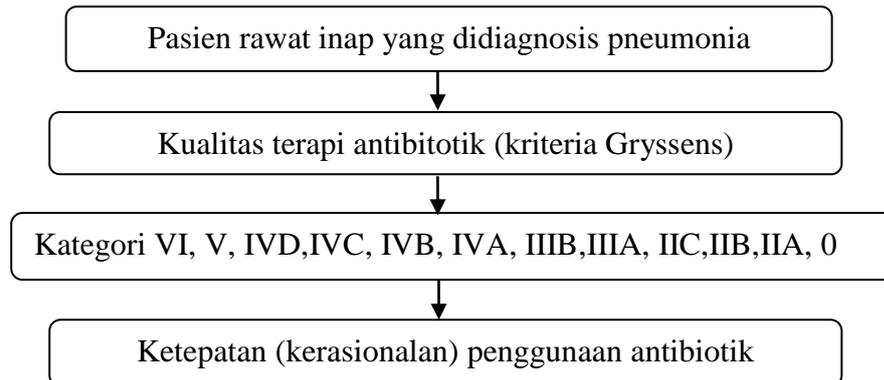
Berikut ini adalah tahapan-tahapan penggunaan diagram alur Gyssens:

- a. Evaluasi antibiotik dimulai dari kotak paling atas dengan melihat kelengkapan dari data (lengkap/tidak) untuk mengkategorikan penggunaan antibiotik.
- b. Apabila data tidak lengkap maka berhenti di kategori VI sedangkan apabila data lengkap maka dilanjutkan pertanyaan yang ada dibawahnya, apakah ada infeksi yang membutuhkan antibiotik.
- c. Apabila tidak ada indikasi pemberian antibiotik maka berhenti di kategori VI sedangkan apabila memang antibiotik terindikasi maka dilanjutkan pertanyaan dibawahnya. Apakah pemilihan antibiotik sudah tepat.
- d. Apabila ada pilihan antibiotik yang lebih efektif maka berhenti di kategori IV A sedangkan apabila tidak ada pilihan yang lebih efektif maka dilanjutkan pertanyaan di bawahnya. Apakah ada alternatif lain yang kurang toksik.
- e. Apabila ada pilihan antibiotik yang kurang toksik maka berhenti di kategori IV B sedangkan apabila tidak ada pilihan yang kurang toksik maka dilanjutkan pertanyaan di bawahnya. Apakah ada alternatif yang lebih murah.
- f. Apabila ada antibiotik lain yang lebih murah maka berhenti di kategori IV C sedangkan apabila tidak ada yang lebih murah maka dilanjutkan pertanyaan dibawahnya. Apakah ada pilihan lain yang spektrumnya lebih sempit.

- g. Apabila ada antibiotik lain yang spektrum lebih sempit maka berhenti dikategori IV D sedangkan apabila tidak ada pilihan yang spektrumnya lebih sempit maka dilanjutkan pertanyaan dibawahnya. Apakah durasi pemberiannya terlalu panjang.
- h. Apabila antibiotik yang diberikan durasinya terlalu panjang maka berhenti dikategori III A sedangkan apabila durasinya tidak panjang maka dilanjutkan pertanyaan di bawahnya. Apakah durasi pemberiannya terlalu singkat.
- i. Apabila durasi pemberian antibiotik terlalu singkat maka berhenti dikategori III B sedangkan apabila durasinya tidak terlalu singkat maka dilanjutkan lagi pertanyaan di bawahnya. Apakah dosis yang diberikan sudah tepat.
- j. Apabila dosis antibiotik yang diberikan tidak tepat maka berhenti dikategori II A sedangkan apabila dosis yang diberikan tepat maka dilanjutkan pertanyaan yang ada dibawahnya. Apakah interval saat pemberian sudah tepat.
- k. Apabila interval pemberian antibiotik tidak tepat maka berhenti dikategori II B sedangkan apabila interval pemberiannya tepat maka di lanjutkan pertanyaan di bawahnya. Apakah rute pemberiannya tepat.
- l. Apabila rute pemberian antibiotiknya tidak tepat maka berhenti dikategori II C sedangkan apabila rute pemberiannya tepat maka dilanjutkan di kotak selanjutnya.

- m. Apabila antibiotika yang dianalisis tidak termasuk kategori I-IV maka antibiotika tersebut masuk dalam kategori 0 yaitu penggunaan antibiotik sudah tepat dan rasional.

7. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

E. Keterangan Empirik

Penelitian ini dimaksudkan untuk menilai kualitas penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap yang didiagnosis pneumonia di Rumah Sakit Khusus Paru Respira Yogyakarta tahun 2015 yang hasilnya digambarkan melalui kerasionalan penggunaan antibiotik menggunakan kriteria Gyssens.