

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Antibiotik

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba (terutama fungi) yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain (Syarif, *et al.*, 2007). Menurut Tjay Tan Hoan dan Rahardja Kirana (2007), berdasarkan mekanisme kerjanya antibiotik dibagi menjadi 2 yaitu kelompok antibiotik *bakterisid* (mematikan/membunuh) dan kelompok antibiotik *bakteriostatik* (menghambat pertumbuhan dan perkembangan bakteri). Kelompok *bakterisid* dibagi lagi dalam 2 kelompok yaitu :

1. Bekerja pada fase tumbuh

Contoh : penisilin, sefalosporin, polipeptida (polimiksin dan basitrasin), rifampisin, asam nalidiksik dan golongan quinolon.

2. Bekerja pada fase istirahat

Contoh : aminoglikosida, nitrofurantoin, isoniazid, kotrimoksazol, dan juga polipeptida tersebut diatas.

Antibiotik bakteriostatik yang bekerja menghentikan/menghambat pertumbuhan bakteri contohnya sulfonamid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida dan linkomisin.

Prinsip penggunaan antibiotik didasarkan pada pertimbangan utama, yaitu (Menkes, 2008) :

1. Penyebab Infeksi

Antibiotik idealnya diberikan berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologis dan uji kepekaan kuman, namun dalam prakteknya tidak mungkin melakukan pemeriksaan mikrobiologis untuk setiap pasien yang dicurigai menderita suatu penyakit. Untuk infeksi berat yang membutuhkan penanganan segera, pemberian antibiotik dapat segera dimulai setelah pengambilan sampel bahan biologis untuk biakan dan pemeriksaan kuman. Pemberian antibiotik tanpa pemeriksaan mikrobiologis dapat didasarkan pada *educated guess* yakni penggunaan antibiotik didasarkan pada pemilihan antibiotik untuk organ yang terkena infeksi dan pola resistensi kuman, tanpa melakukan pembiakan (Menkes, 1995).

2. Faktor Pasien

Faktor pasien yang perlu diperhatikan dalam pemberian antibiotik antara lain fungsi ginjal, fungsi hati, riwayat alergi, daya tahan terhadap infeksi, daya tahan terhadap obat, beratnya infeksi, etnis, usia, penggunaan pengobatan konkomitan, untuk wanita sedang hamil atau menyusui, serta menggunakan kontrasepsi oral.

Banyak orang yang mengira antibiotik diberikan untuk mengobati flu. Memang antibiotik dapat diberikan bersamaan dengan obat flu, tetapi tujuannya hanyalah untuk mencegah terjadinya infeksi bakteri sekunder seperti sakit tenggorokan, bukan untuk mengobati flu yang disebabkan oleh virus.

Berikut ini merupakan penggolongan jenis antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya (Menkes, 2011) :

1. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta-laktamase), basitrasin, dan vankomisin.
2. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein, misalnya aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.
3. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan sulfonamid.
4. Mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon, nitrofurantoin.

Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerja :

1. Obat yang menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri
 - a. Antibiotik Beta-Laktam
 - 1) Penisilin

Golongan penisilin diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya (Menkes, 2011), seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Antibiotik Golongan Penisilin

Golongan	Contoh	Aktivitas
Penisilin G dan Penisilin V	Penisilin G dan Penisilin V	Sangat aktif terhadap kokus Gram-positif, tetapi cepat dihidrolisis oleh penisilinase atau beta-laktamase, sehingga tidak efektif terhadap <i>S. aureus</i> .
Penisilin yang resisten terhadap beta-laktamase/ penisilinase	metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin, dan dikloksasilin	Merupakan obat pilihan utama untuk terapi <i>S. aureus</i> yang memproduksi penisilinase. Aktivitas antibiotik kurang poten terhadap mikroorganisme yang sensitive terhadap penisilin G.
Aminopenisilin	ampisilin, amoksisilin	Selain mempunyai aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, juga mencakup mikroorganisme Gram-negatif, seperti <i>Haemophilus Influenzae</i> , <i>Escherichia Coli</i> , dan <i>Proteus Mirabilis</i> . Obat-obat ini sering diberikan bersama inhibitor betalaktamase (asam klavulanat, sulbaktam, tazobaktam) untuk mencegah hidrolisis oleh betalaktamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri Gram-negatif ini.
Karboksipenisilin	karbenisilin, tikarsilin	Antibiotik untuk <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , dan <i>Proteus</i> . Aktivitas antibiotik lebih rendah dibanding ampisilin terhadap kokus Gram-positif, dan kurang aktif dibanding piperasilin dalam melawan <i>Pseudomonas</i> . Golongan ini dirusak oleh betalaktamase.
Ureidopenisilin	mezlosilin, azlosilin, dan piperasilin	Aktivitas antibiotik terhadap <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , dan Gram-negatif lainnya. Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.

2) Sefalosporin

3) Sefalosporin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme serupa dengan penisilin. Sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasinya (Menkes, 2011), seperti yang terlihat pada

Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi dan Aktivitas Sefalosporin

Generasi	Contoh	Aktivitas
I	Sefaleksin, Sefalotin, Sefazolin, Sefradin, Sefadroksil	Antibiotik yang efektif terhadap Gram-positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap Gram-negatif.
II	Sefaklor, Sefamandol, Sefuroksim, Sefoksitin, Sefotetan, Sefmetazol, Sefprozil.	Aktivitas antibiotik Gram-negatif yang lebih tinggi daripada generasi-I.
III	Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim, Sefiksim, Sefoperazon, Seftizoksim, Sefpodoksim, Moksalaktam.	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram-positif dibanding generasi-I, tapi lebih aktif terhadap <i>Enterobacteriaceae</i> , termasuk strain yang memproduksi betalaktamase. Seftazidim dan sefoperazon juga aktif terhadap <i>P.aeruginosa</i> , tapi kurang aktif dibanding generasi-III lainnya terhadap kokus Gram-positif.
IV	Sefepim, Sefpirom	Aktivitas lebih luas dibanding generasi-III dan tahan terhadap beta-laktamase.

4) Monobaktam (beta-laktam monosiklik)

Aztreonam merupakan contoh antibiotik dari golongan Monobaktam.

Aztreonam resisten terhadap beta-laktamase yang dibawa oleh bakteri Gram-negatif. Aktifitas antibiotik ini sangat baik terhadap bakteri Gram-negatif, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* dan *Gonokokus* (Menkes, 2011).

5) Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar beta-laktam lainnya. Contoh antibiotik dari golongan karbapenem adalah

imipenem, meropenem dan doripenem. Aktivitas dari golongan karbapenem yaitu menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram-negatif, dan anaerob (Menkes, 2011).

6) Inhibitor beta-laktamase

Inhibitor beta-laktamase melindungi antibiotik beta-laktam dengan cara menginaktivasi beta-laktamase. Yang termasuk ke dalam golongan ini adalah asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam. Asam klavulanat merupakan *suicide inhibitor* yang mengikat betalaktamase dari bakteri Gram-positif dan Gram-negatif secara ireversibel. Obat ini dikombinasi dengan amoksisilin untuk pemberian oral dan dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral. Sulbaktam dikombinasi dengan ampisilin untuk penggunaan parenteral, dan kombinasi ini aktif terhadap kokus Gram-positif, termasuk *S. aureus* penghasil beta-laktamase, aerob Gram-negatif (tapi tidak terhadap *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob. Sulbaktam kurang poten dibanding klavulanat sebagai inhibitor beta-laktamase. Tazobaktam dikombinasi dengan piperasilin untuk penggunaan parenteral (Menkes, 2011).

b. Basitrasin

Basitrasin adalah kelompok yang terdiri dari antibiotik polipeptida. Berbagai kokus dan basil Gram-positif, *Neisseria*, *H. influenzae*, dan *Treponema pallidum* sensitif terhadap obat ini. Basitrasin tersedia dalam bentuk salep mata dan kulit, serta bedak untuk topikal. Basitrasin jarang

menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, sering dikombinasi dengan neomisin dan/atau polimiksin. Basitrasin bersifat nefrotoksik bila memasuki sirkulasi sistemik (Menkes, 2011).

c. Vankomisin

Vankomisin merupakan antibiotik lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif. Vankomisin hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Semua basil Gram-negatif dan mikobakteria resisten terhadap vankomisin. Vankomisin diberikan secara intravena, dengan waktu paruh sekitar 6 jam (Menkes, 2011).

2. Obat yang memodifikasi atau menghambat sintesis protein

Obat antibiotik yang termasuk golongan ini adalah aminoglikosid, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin (Menkes, 2011).

a. Aminoglikosida

Obat golongan ini menghambat bakteri aerob Gram-negatif. Obat ini mempunyai indeks terapi sempit, dengan toksisitas serius pada ginjal dan pendengaran, khususnya pada pasien anak dan usia lanjut. Contoh antibiotik dari golongan aminoglikosida adalah streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin dan netilmisin (Menkes, 2011).

b. Tetrasiklin

Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan tetrasiklin adalah tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin. Antibiotik golongan ini mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri Gram-positif, Gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme lain seperti *Rickettsia*, *Mikoplasma*, *Klamidia*, dan beberapa spesies mikobakteria (Menkes, 2011).

c. Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik berspektrum luas, menghambat bakteri Gram-positif dan negatif aerob dan anaerob, *Klamidia*, *Rickettsia*, dan *Mikoplasma*. Kloramfenikol mencegah sintesis protein dengan berikatan pada sub-unit ribosom 50S (Menkes, 2011).

d. Makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin)

Makrolida aktif terhadap bakteri Gram-positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil Gram-positif. Sebagian besar Gram-negatif aerob resisten terhadap makrolida, namun azitromisin dapat menghambat *Salmonella*. Azitromisin dan klaritromisin dapat menghambat *H. Influenzae*, tapi azitromisin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif terhadap *H. Pylori*. Makrolida mempengaruhi sintesis protein bakteri dengan cara berikatan dengan sub-unit 50S ribosom bakteri, sehingga menghambat translokasi peptida.

Berikut merupakan contoh antibiotik golongan Makrolida (Menkes, 2011):

- 1) Eritromisin dalam bentuk basa bebas dapat dinaktivasi oleh asam, sehingga pada pemberian oral, obat ini dibuat dalam sediaan salut enterik. Eritromisin dalam bentuk estolat tidak boleh diberikan pada pasien dewasa karena akan menimbulkan liver injury.
 - 2) Azitromisin lebih stabil terhadap asam jika dibanding eritromisin. Sekitar 37% dosis diabsorpsi, dan semakin menurun dengan adanya makanan. Obat ini dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada hati.
 - 3) Klaritromisin sekitar 55% diabsorpsi melalui per oral dan meningkat jika diberikan bersama makanan. Obat ini terdistribusi luas sampai ke paru, hati, sel fagosit, dan jaringan lunak. Metabolit klaritromisin mempunyai aktivitas antibakteri lebih besar daripada obat induk. Sekitar 30% obat diekskresi melalui urin, dan sisanya melalui feses.
 - 4) Roksitromisin mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dan aktivitas yang lebih tinggi melawan *Haemophilus Influenzae*. Obat ini diberikan dua kali sehari.
- e. Klindamisin
- Klindamisin menghambat sebagian besar kokus Gram-positif dan sebagian besar bakteri anaerob, tetapi tidak bisa menghambat bakteri Gram-negatif aerob seperti *Haemophilus*, *Mycoplasma* dan *Chlamydia* (Menkes, 2011).

f. Mupirosin

Mupirosin merupakan obat topikal yang menghambat bakteri Gram-positif dan beberapa Gram-negatif. Tersedia dalam bentuk krim atau salep 2% untuk penggunaan di kulit (lesi kulit traumatik, impetigo yang terinfeksi sekunder oleh *S. aureus* atau *S. pyogenes*) dan salep 2% untuk intranasal (Menkes, 2011).

g. Spektinomisin

Spektinomisin diberikan secara intramuskular. Antibiotik ini dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat ini tidak efektif untuk infeksi Gonore faring (Menkes, 2011).

3. Obat antimetabolit yang menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat

a. Sulfonamid dan Trimetoprim

Penggunaan sulfonamid semakin berkurang dengan semakin banyaknya kuman yang resisten, dan digeser oleh antibiotik yang umumnya lebih efektif dan kurang toksik. Trimetoprim dalam kombinasi dengan sulfametoksazol, mampu menghambat sebagian besar patogen saluran kemih, kecuali *P. aeruginosa* dan *Neisseria sp.* Kombinasi ini menghambat *S. aureus*, *Staphylococcus koagulase negatif*, *Streptococcus hemolyticus*, *H. influenzae*, *Neisseria sp*, bakteri Gram-negatif aerob (*E. coli* dan *Klebsiella sp*), *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, dan *P. carinii* (Menkes, 2011).

4. Obat yang mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat

a. Kuinolon

- 1) Asam nalidiksik menghambat sebagian besar *Enterobacteriaceae*.
- 2) Golongan fluorokuinolon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, levofloksasin, dan lain-lain. Fluorokuinolon bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh *Gonokokus*, *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa* (Menkes, 2011).

b. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon. Absorpsi melalui saluran cerna 94% dan tidak berubah dengan adanya makanan. Nitrofurantoin bisa menghambat Gram-positif dan negatif, termasuk *E. coli*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp*, *Enterococcus sp*, *Neisseria sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, dan *Proteus sp* (Menkes, 2011).

B. Obat Generik

Obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Nonproprietary Names* (INN) yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat generik bermerek/bernama dagang adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan (Menkes, 2010^a). Pembinaan pelaksanaan penulisan obat generik dilakukan melalui komunikasi, informasi dan edukasi dengan bimbingan teknis dan pertemuan berkala secara berjenjang (Menkes, 2010^b). Obat yang telah

beredar di pasaran saat ini pada umumnya adalah obat dengan nama dagang yang digunakan oleh masing-masing produsen obat. Karena setiap produsen melakukan promosi untuk masing-masing produk, maka inilah yang membuat obat dengan nama dagang umumnya lebih mahal. Kebijakan pemerintah tentang obat generik merupakan salah satu kebijakan untuk mengendalikan harga obat (Menkes, 2008). Mutu obat generik tidak perlu diragukan mengingat setiap obat generik juga mendapat perlakuan yang sama dalam hal evaluasi terhadap pemenuhan kriteria khasiat, keamanan dan mutu obat. Namun, penggunaan obat generik mulai menurun. Hasil pemeriksaan mutu dan informasi mengenai obat generik harus selalu dikomunikasikan kepada pemberi pelayanan maupun masyarakat luas (Menkes, 2008).

C. Indikator WHO

Menurut Kepmenkes Nomor 1202/Menkes/SK/VIII/2003 mengenai Indikator Indonesia Sehat 2010 dan Pedoman Penetapan Indikator Provinsi Sehat dan Kabupaten / Kota Sehat, indikator adalah variabel yang dapat digunakan untuk mengevaluasi keadaan atau status dan memungkinkan dilakukannya pengukuran terhadap perubahan-perubahan yang terjadi dari waktu ke waktu. Persyaratan yang harus dipertimbangkan dalam merumuskan indikator adalah (Menkes, 2003) :

1. *Simple*, yaitu sederhana. Artinya, indikator yang ditetapkan sedapat mungkin sederhana dalam pengumpulan data maupun dalam rumus perhitungan untuk mendapatkannya.

2. *Measureable*, yaitu dapat diukur. Artinya, indikator yang ditetapkan harus merepresentasikan informasinya dan jelas ukurannya.
3. *Attributable*, yaitu bermanfaat. Artinya, Indikator yang ditetapkan harus bermanfaat untuk kepentingan pengambilan keputusan.
4. *Reliable*, yaitu dapat dipercaya. Artinya, indikator yang ditetapkan harus dapat didukung oleh pengumpulan data yang baik, benar dan teliti.
5. *Timely*, yaitu tepat waktu. Artinya, indikator yang ditetapkan harus dapat didukung oleh pengumpulan data dan pengolahan data serta pengemasan informasi yang waktunya sesuai dengan saat pengambilan keputusan.

Indikator penggunaan obat yang ditetapkan oleh WHO 1993 merupakan salah satu pedoman praktis untuk memantau penggunaan obat di fasilitas kesehatan. Indikator penggunaan obat yang inti atau utama terdiri atas (WHO, 1993) :

1. Indikator persepsian, meliputi :
 - c. Rata-rata jumlah item obat tiap lembar resep.
 - d. Persentase persepsian obat dengan nama generik.
 - e. Persentase persepsian antibiotik.
 - f. Persentase persepsian sediaan injeksi.
 - g. Persentase persepsian obat yang sesuai dengan formularium rumah sakit.
2. Indikator pelayanan pasien, meliputi :
 - a. Rata-rata waktu untuk konsultasi.
 - b. Rata-rata waktu untuk dispensing.
 - c. Persentase obat yang terlayani.

- d. Persentase obat yang dilabel dengan tepat.
 - e. Pengetahuan pasien dalam memahami dosis dengan tepat.
3. Indikator fasilitas, meliputi :
- a. Ketersediaan daftar obat esensial atau formularium.
 - b. Ketersediaan obat esensial yang terdapat dalam daftar obat esensial atau formularium.

Adapun estimasi Indikator Peresepan WHO 1993 adalah sebagai berikut :

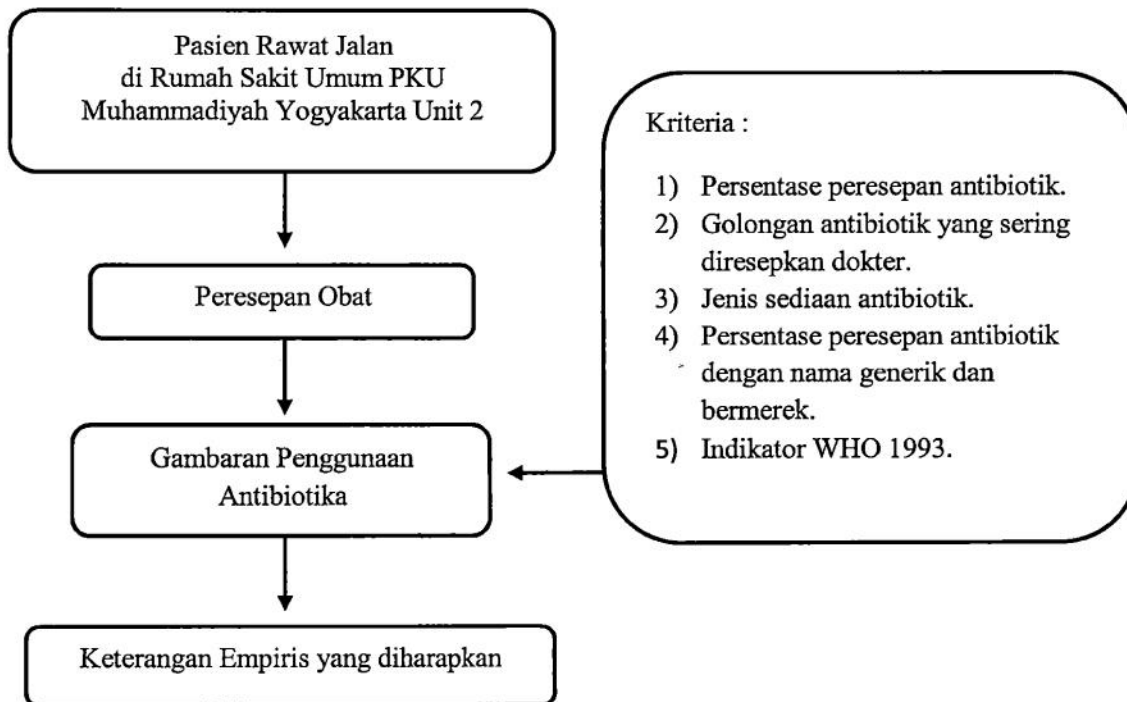
1. Rata-rata jumlah item obat tiap lembar resep adalah 1,8 - 2,2 item obat.
2. Persentase peresepan obat dengan nama generik adalah $> 82,00\%$.
3. Persentase peresepan antibiotik adalah $\leq 22,70\%$.
4. Persentase peresepan sediaan injeksi adalah seminimal mungkin.
5. Persentase peresepan obat yang sesuai dengan formularium rumah sakit adalah 100% .

D. Rumah Sakit

Rumah sakit adalah suatu organisasi yang kompleks, menggunakan gabungan alat ilmiah khusus dan rumit, difungsikan oleh berbagai kesatuan personil terlatih dan terdidik dalam menghadapi dan menangani masalah medik modern, yang semuanya terkait bersama-sama dalam maksud yang sama, untuk pemulihan dan pemeliharaan kesehatan yang baik (Siregar dan Amalia, 2003). Menurut UU RI Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit, tugas rumah sakit adalah memberikan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna. Untuk melaksanakan tugasnya, rumah sakit mempunyai berbagai fungsi, yaitu (Depkes, 2009) :

1. Penyelenggaraan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit.
2. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis.
3. Penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan.
4. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

E. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka konsep penelitian

F. Keterangan Empiris

Penelitian dilakukan untuk memperoleh keterangan empiris mengenai gambaran antibiotika yang diresepkan di Rumah Sakit Umum PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 pada bulan Februari, Juni, November tahun 2013 melalui persepan antibiotika maupun non antibiotika, golongan antibiotika dan jenis-jenis sediaan antibiotika yang paling banyak dituliskan dalam resep dokter, distribusi persepan antibiotika generik dan antibiotika bermerek dagang, dan mengetahui persentase penggunaan antibiotika berdasarkan Indikator WHO 1993. Kerangka konsep dari penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1.