

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi Rumah Sakit**

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.3 Tahun 2020 “Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat”.

##### **2.1.1 Klasifikasi Rumah Sakit berdasarkan bentuknya:**

1. Rumah Sakit Statis

Rumah sakit statis merupakan Rumah Sakit yang didirikan di suatu lokasi dan bersifat permanen untuk jangka waktu lama dalam menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan kegawatdaruratan.

2. Rumah Sakit Bergerak

Rumah Salkit Bergerak merupakan rumah sakit yang siap guna dan bersifat sementara dalam jangka waktu tertentu dan dapat dipindahkan dari satu lokasi ke lokasi lain. Rumah sakit bergerak dapat berbentuk bus, pesawat, kapal laut, karavan, gerbong kereta api atau kontainer.

3. Rumah Sakit Lapangan

Rumah Sakit Lapangan merupakan rumah sakit yang didirikan di lokasi tertentu dan bersifat sementara selama kondisi darurat dan masa tanggap darurat bencana, atau selama pelaksanaan kegiatan tertentu. .Rumah sakit lapangan dapat berbentuk tenda, container atau bangunan permanen yang difungsikan sementara sebagai Rumah Sakit.

##### **2.1.2 Berdasarkan jenis pelayanan yang diberikan, Rumah Sakit dikategorikan :**

1. Rumah Sakit Umum

Rumah sakit umum memberikan pelayanan kesehatan pada semua bidang dan jenis penyakit diantaranya ; pelayanan medik dan penunjang medik, pelayanan keperawatan dan kebidanan, pelayanan non medik.

2. Rumah Sakit khusus

Rumah sakit khusus memberikan pelayanan utama pada satu bidang atau satu jenis penyakit tertentu berdasarkan disiplin ilmu, golongan umur, organ, jenis penyakit, atau

kekhususan lainnya meliputi pelayan rawat inap, rawat jalan, dan kedaruratan. Rumah sakit khusus terdiri ;

- a. Ibu dan anak
- b. Mata
- c. Gigi dan mulut
- d. Ginjal
- e. Jiwa
- f. Infeksi
- g. Telinga-hidung-tenggorok kepala leher
- h. Paru
- i. Ketergantungan obat
- j. Bedah
- k. Otak
- l. Orthopedi
- m. Kanker dan
- n. Jantung dan pembuluh darah

Dan memberikan pelayanan medik dan penunjang medik, pelayanan keperawatan dan/ atau kebidanan dan pelayanan nonmedik.

Rumah Sakit Umum diklasifikasikan ;

1. Rumah Sakit umum kelas A  
Merupakan rumah sakit umum yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 250 ( dua ratus lima puluh ) buah.
2. Rumah Sakit umum kelas B  
Merupakan rumah sakit umum yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 200 ( dua ratus ) buah.
3. Rumah Sakit umum kelas C  
Merupakan rumah sakit umum yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 100 ( seratus ) buah.
4. Rumah Sakit umum kelas D ( Rumah Sakit umum kelas D dan Rumah Sakit kelas D pratama.  
Merupakan rumah sakit yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 50 ( lima puluh ) buah.

Rumah Sakit Khusus diklasifikasikan atas;

1. Rumah Sakit khusus kelas A

Merupakan Rumah sakit khusus yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 100 ( seratus ) buah.

2. Rumah Sakit khusus kelas B

Merupakan Rumah Sakit khusus yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 75 ( tujuh puluh lima ) buah.

3. Rumah Sakit khusus kelas C

Merupakan Rumah Sakit khusus yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 25 ( dua puluh lima ) buah.

### **2.1.3 Pelayanan Farmasi Rumah Sakit**

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 72 tahun 2016 pelayanan kefarmasian di Rumah Sakit merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari sistem pelayanan kesehatan Rumah Sakit yang berorientasi kepada pelayanan pasien, penyediaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai yang bermutu dan terjangkau bagi semua lapisan masyarakat termasuk pelayanan farmasi klinik.

Pelayanan kefarmasian adalah suatu pelayanan langsung dan bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan dengan sediaan farmasi dengan maksud mencapai hasil yang pasti untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien. Standar Pelayanan Kefarmasian adalah tolak ukur yang dipergunakan sebagai pedoman bagi tenaga kefarmasian dalam menyelenggarakan pelayanan kefarmasian.

Pengaturan Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit bertujuan untuk:

1. Meningkatkan mutu Pelayanan Kefarmasian.
2. Menjamin kepastian hukum bagi tenaga kefarmasian ; dan
3. Melindungi pasien dan masyarakat dari penggunaan obat yang tidak rasional dalam rangka keselamatan pasien ( *patient safety* ).

Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit meliputi standar ;

1. Pengelolaan Sediaan Farmasi, Alat Kesehatan, dan Bahan Medis Habis Pakai ; dan
2. Pelayanan farmasi klinik.

Untuk menjamin mutu Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, harus dilakukan Pengendalian Mutu Pelayanan Kefarmasian yang meliputi:

1. monitoring; dan

## 2. evaluasi.

Penyelenggaraan Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit dilaksanakan di Instalasi Farmasi Rumah Sakit melalui sistem satu pintu. Instalasi Farmasi dipimpin oleh seorang Apoteker sebagai penanggung jawab. Dalam penyelenggaraan Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit dapat dibentuk satelit farmasi sesuai dengan kebutuhan yang merupakan bagian dari Instalasi Farmasi Rumah Sakit.

Menurut UU RI no. 44 tahun 2009 menjelaskan bahwa penyelenggaraan rumah sakit bertujuan memberikan perlindungan terhadap keselamatan pasien ( *pasient safety* ), masyarakat, lingkungan rumah sakit dan sumber daya manusia di rumah sakit .Oleh sebab itu, rumah sakit berkewajiban memberikan pelayanan kesehatan yang aman, bermutu, anti diskriminasi dan efektif dengan mengutamakan kepentingan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit. Pembedahan merupakan salah satu tindakan medis yang penting dalam pelayanan kesehatan. Tindakan pembedahan merupakan salah satu tindakan medis yang bertujuan menyelamatkan nyawa, mencegah kecacatan dan komplikasi. Namun demikian, pembedahan yang dilakukan juga dapat menimbulkan komplikasi yang dapat membahayakan nyawa. Kesalahan-kesalahan selama operasi, antara lain kesalahan insisi pada posisi yang akan dilakukan operasi, kesalahan dalam pemberian label pada specimen patologi, kesalahan tranfusi dan obat-obatan, sehingga pasien sangat rentan terhadap bahaya yang disebabkan oleh kesalahan-kesalahan tersebut saat menjalani operasi. Standar Prosedur Pembedahan yang aman dapat mencegah terjadinya cedera dan kesalahan dalam prosedur pembedahan.

### 2.2 Antibiotik

Antibiotik adalah golongan molekul, baik alami maupun sintetis, yang mempunyai efek menekan atau menghentikan suatu proses biokimia di dalam organisme, khususnya berkaitan dengan pengobatan penyakit infeksi meskipun dalam proses bioteknologi dan rekayasa genetika juga digunakan sebagai alat seleksi terhadap mutan atau transforman. (Widodo 2015). Resistensi antimikroba ( AMR ) adalah kemampuan mikroorganisme ( seperti bakteri, virus, dan beberapa parasite ) untuk menghentikan antimikroba ( seperti antibiotik, antiviral, antimalaria ) agar tidak bekerja melawannya. Akibatnya perawatan standar menjadi tidak efektif, infeksi terus berlanjut dan menyebar orang lain ( WHO 2017 )

### 2.2.1 Penggolongan antibiotik berdasarkan spektrum kerjanya :

#### 1. Antibiotik spektrum luas ( *broad spectrum* )

Adalah antibiotik yang aktif bekerja terhadap banyak jenis mikroba yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif contoh antibiotik golongan ini sulfonamid, ampicilin, sefalosporin, kloramfenikol, tetrasiklin, dan rifampicin.

#### 2. Antibiotik spektrum sempit ( *narrow spectrum* )

Adalah antibiotik yang aktif bekerja terhadap beberapa jenis mikroba saja, yaitu bakteri gram positif saja atau bakteri gram negatif saja. Contoh antibiotik yang aktif pada gram positif saja ; eritromisin, klindamisin, kanamisin. Contoh antibiotik yang aktif pada gram negatif saja : streptomisin, gentamisin.

### 2.2.2 Penggolongan antibiotik berdasarkan daya kerjanya ( Boundless, 2016 ) ;

#### 1. Bakterisid

Yaitu antibiotik yang secara aktif membunuh bakteri. Yang termasuk golongan ini adalah penisilin, sefalosporin, aminoglikosida ( dosis besar ), kotrimoksazol, polipeptida, rifampisin, isoniazid.

#### 2. Bakteriostatik

Yaitu antibiotik yang bekerja dengan mencegah atau menghambat pertumbuhan bakteri. Yang termasuk golongan ini adalah sulfonamid, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, trimetropim, linkomisin, makrolida, klindamisin, asam para aminosalisilat.

### 2.2.3 Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya ;

#### 1. Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri.

##### a. Antibiotik Beta-laktam

Antibiotik Beta-laktam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-laktam, yaitu penisilin, sefalosporin, monobactam, karbapenem, dan inhibitor beta-laktamase. Antibiotik beta-laktam bersifat bakterisid, dan sebagian besar efektif terhadap organisme Gram positif dan negatif. Antibiotik beta-laktam mengganggu sintesis dinding sel bakteri dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri.

##### 1. Penisilin

Golongan penisilin diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya.

**Tabel 2.1 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 beta-laktamase (asam klavulanat, sulbaktam, tazobaktam) untuk mencegah hidrolisis oleh beta-laktamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri Gram-negatif ini.
Karboksipenisilin	karbenisilin, tikarsilin	Antibiotik untuk Pseudomonas, Enterobacter, dan Proteus. Aktivitas antibiotik lebih rendah dibanding ampisilin terhadap kokus Gram-positif, dan kurang

		aktif dibanding piperasilin dalam melawan Pseudomonas. Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.
Ureidopenisilin	mezlosilin, azlosilin, dan piperasilin	Aktivitas antibiotik terhadap Pseudomonas, Klebsiella, dan Gram-negatif lainnya. Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.

## 2. Sefalosporin

Sefalosporin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme serupa dengan penisilin. Sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasinya.

**Tabel 2.2 Klasifikasi dan Aktivitas Sefalosporin**

	Contoh	Generasi
I	Sefalekssin, 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	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram-positif dibanding

	sefiksim sefoperazon, seftizoksim, sefpodoksim, moksalaktam.	generasi-I, tapi lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain yang memproduksi beta-laktamase. 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.

**Tabel 2.3 Parameter-parameter farmakokinetik untuk Beberapa Sefalosporin**

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis pada Gagal Ginjal
<b>GENERASI I</b>				
Sefadroksil	Oral	1,2-2,5	70-90	Ya
Sefazolin	i.m.,i.v.	1,5-2,5	70-95	Ya
Sefaleksin	Oral	1,0	95	Ya
Sefapirin	i.m.,i.v.	0,6	50-70	Ya
Sefradin	Oral	0,7	75-100	Ya
<b>GENERASI II</b>				
Sefaklor	Oral	0,6-0,9	60-85	Ya
Sefamandol	i.m.,i.v.	0,5-1,2	100	Ya
Sefmetazol	i.v.	1,2-1,5	85	Ya
Sefonisid	i.m.,i.v.	3,5-4,5	95-99	Ya
Sefotetan	i.m.,i.v.	2,8-4,6	60-91	Ya
Sefoksitin	i.m.,i.v.	0,7-1,0	85	Ya
Sefprozil	Oral	1,2-1,4	64	Ya
Sefuroksim	i.m.,i.v.	1,1-1,3	95	Ya
Sefuroksim Aksetil	Oral	1,1-1,3	52	Ya
<b>GENERASI III</b>				
Sefdinir	Oral	1,7	18	Ya
Sefepim	i.m.,i.v.	2,0	70-99	Ya
Sefiksim	Oral	2,3-3,7	50	Ya

Sefoperazon	i.m.,i.v.	2,0	20-30	Tidak
Sefotaksim	i.m.,i.v.	1,0	40-60	Ya
Sefpodoksim Proksetil	Oral	1,9-3,7	40	Ya
Seftazidim	i.m.,iv.	1,9	80-90	Ya
Seftibuten	Oral	1,5-2,8	57-75	Ya
Seftizoksim	i.m.,i.v.	1,4-1,8	57-100	Ya
Seftriakson	i.m.,i.v.	5,8-8,7	33-67	Ya
Karbapenem				
Imipenem silastasin	i.m.,i.v.	1,0	50-70	Ya
Meropenem	i.m.,i.v.	1,0	79	Ya
Monobaktam				
Aztreonam	i.m.,i.v.	2,0	75	Ya
GENERASI IV				
Seftazidim	i.m.,i.v.	1,9	NA	NA
Sefepim	i.m	2,0	NA	NA

i.m = intramuskuler; i.v = intravena

### 3. Monobaktam ( beta-laktam monosiklik )

Contoh; aztreonam

Aktivitas; resisten terhadap beta-laktamase yang dibawa oleh bakteri Gram-negatif. Aktif terutama terhadap bakteri Gram-negatif. Aktivitasnya sangat baik terhadap Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *H influenzae* dan gonokokus.

Pemberian; parenteral, terdistribusi baik ke seluruh tubuh, termasuk cairan serebrospinal.

Waktu paruh; 1,7 jam

Ekskresi; sebagian besar obat diekskresi utuh melalui urin.

### 4. Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar beta-laktam lainnya. Yang termasuk karbapenem adalah imipenem, meropenem, dan doripenem. Spektrum aktivitas; menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram-negatif, dan anaerob. Ketiganya sangat tahan terhadap beta-laktamase.

Efek samping; paling sering mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi, yang diberi pada pasien dengan lesi SSP atau dengan insufisiensi ginjal. Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang

## 5. 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 beta-laktamase dari bakteri Gram-positif dan Gram-negatif secara ireversibel. Obat ini dikombinasikan dengan amoksisilin untuk pemberian oral dan dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral. Sulbaktam dikombinasikan dengan ampisilin untuk penggunaan parenteral, dan kombinasi ini aktif terhadap kokus Gram-positif, termasuk *S. aureus* penghasil betalaktamase, aerob Gram negatif (tapi tidak termasuk *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob. Sulbaktam kurang poten dibanding klavulanat sebagai inhibitor beta-laktamase. Tazobaktam dikombinasi dengan piperasilin untuk penggunaan parenteral. Waktu paruhnya memanjang dengan kombinasi ini, dan ekskresinya melalui Ginjal.

## 6. Basitrasin

Basitrasin adalah kelompok yang terdiri dari antibiotik polipeptida, yang utama adalah basitrasin A. 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 jarang menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, sering dikombinasikan dengan neomisin dan/ atau polimiksin. Basitrasin bersifat nefrotoksik bila memasuki sirkulasi sistemik.

## 7. 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. Efek sampingnya adalah reaksi hipersensitivitas, demam, *flushing* dan hipotensi (pada infus cepat), serta gangguan pendengaran dan nefrotoksisitas pada dosis tinggi.

## 2. Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein

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

a. Aminoglikosid

Spektrum aktivitas; 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.

Efek samping; Toksisitas ginjal, ototoksisitas ( auditorik maupun vestibular ), blokade neuromuskular ( lebih jarang ).

b. Tetrasiklin

Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan ini 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.

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 subunit ribosom 50S.

Efek samping; supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan timbulnya ruam.

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

Makrolida aktif terhadap Gram-positif, tetapi juga 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 subunit 50s ribosom bakteri, sehingga menghambat translokasi peptida.

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 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. Absorpsi per oral 55% 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

Roksitromisin mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dan aktivitas yang lebih tinggi melawan *Haemophilus influenzae*. Obat ini diberikan dua kali sehari.

Roksitromisin adalah antibiotik makrolida semisintetik. Obat ini memiliki komposisi, struktur kimia dan mekanisme kerja yang sangat mirip dengan eritromisin, azitromisin, atau klaritromisin. Roksitromisin mempunyai spektrum antibiotik yang mirip eritromisin, namun lebih efektif melawan bakteri gram negatif tertentu seperti *Legionella pneumophila*. Antibiotik ini dapat digunakan untuk mengobati infeksi saluran nafas, saluran urin dan jaringan lunak. Roksitromisin hanya dimetabolisme sebagian, lebih dari separuh senyawa induk diekskresi dalam bentuk utuh. Tiga metabolit telah diidentifikasi di urin dan feses; metabolit utama adalah deskladinosa roksitromisin, dengan N-mono dan N-di-dimetil roksitromisin sebagai metabolit minor, Roksitromisin dan ketiga metabolitnya terdapat di urin dan feses dalam persentase yang hampir sama.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah efek pada saluran cerna; diare, mual, nyeri abdomen dan muntah. Efek samping yang lebih jarang termasuk sakit kepala, ruam, nilai fungsi hati yang tidak normal dan gangguan pada indra penciuman dan pengecap.

#### 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*.

Efek samping; diare dan enterokolitis pseudomembranosa.

f. Mupirosin

Mupirosin merupakan obat topikal yang menghambat 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* dan *S.pyogenes*) dan salep 2% untuk intranasal.

Efek samping; iritasi kulit dan mukosa serta sensitisasi.

g. Spektinomisin

Obat ini diberikan secara intramuskular. Dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat ini tidak efektif untuk infeksi Gonore faring. Efek samping; nyeri lokal, urtikaria, demam, pusing, mual, dan insomnia.

4. Obat Antimetabolit yang Menghambat Enzim-Enzim Esensial dalam Metabolisme Folat.

a. Sulfonamid dan Trimetoprim

Sulfonamid bersifat bakteriostatik.

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, *P.carinii*.

5. Obat yang Mempengaruhi Sintesis atau Metabolisme Asam Nukleat

a. Kuinolon

1. Asam nalidiksik

Asam nalidiksik menghambat sebagian besar Enterobacteriaceae.

2. Fluorokuinolon

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*.

b. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon.

Absorpsi melalui saluran cerna 94% dan tidak berubah dengan adanya makanan.

Nitrofurantoin menghambat Gram-positif dan negatif, termasuk *E.*

*Coli*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp*, *Enterococcus sp*, *Neisseria sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, dan *Proteus sp*. (PERMENKES RI NO 2406/MENKES/PER/XII/2011)

### 2.3 Antibiotik Profilaksis

Antibiotik profilaksis adalah penggunaan antibiotik sebelum, selama, dan paling lama 24 jam pasca operasi, pada kasus yang secara klinis tidak memperlihatkan tanda infeksi, dengan tujuan mencegah terjadinya infeksi luka daerah operasi (Permenkes 2015).

#### Prinsip Penggunaan Antibiotik Profilaksis Bedah

Pemberian sebelum, saat dan hingga 24 jam pasca operasi pada kasus yang secara klinis tidak didapatkan tanda-tanda infeksi dengan tujuan untuk mencegah terjadi infeksi luka operasi.

Diharapkan pada saat operasi antibiotik di jaringan target operasi sudah mencapai kadar optimal yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Avenia 2009). Prinsip penggunaan antibiotik profilaksis selain tepat dalam pemilihan jenis juga mempertimbangkan konsentrasi antibiotik dalam jaringan saat mulai dan selama operasi berlangsung. Rekomendasi antibiotik yang digunakan pada profilaksis bedah sebagaimana diuraikan di bawah ini.

**Tabel 2.4 Rekomendasi Antibiotik Pada Profilaksis Bedah**

Prosedur Bedah	Rekomendasi	Indikasi Antibiotik Profilaksis
<i>Intracranial</i>		
• <i>Craniotomy</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Cerebrospinal fluid (CSF) shunt</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Spinal surgery</i>	A	<i>Recommended</i>
<i>Ophthalmic</i>		
• <i>Operasi katarak</i>	A	<i>Highly recommended</i>
• <i>Glaukoma atau</i>	B	<i>Recommended</i>

<i>corneal grafts</i>		
• <i>Operasi lakrimal</i>	C	<i>Recommended</i>
• <i>Penetrating eye injury</i>	B	<i>Recommended</i>
<i>Facial</i>		
• <i>Open reduction dan internal fixation compound mandibular fractures</i>	A	<i>Recommended</i>
	A	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
• <i>Intraoral bone grafting Procedures</i>	B	<i>Recommended</i>
• <i>Orthognathic surgery</i>	A	<i>Recommended</i>
	A	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
	B	Antibiotik spektrum luas yang tepat untuk oral flora dapat diberikan
• <i>Facial surgery (clean)</i>		<i>Not recommended</i>
• <i>Facial plastic surgery (with implant)</i>		<i>Should be considered</i>
<i>Ear, nose and throat</i>		
• <i>Ear surgery (clean-contaminated)</i>	A	<i>Not recommended</i>
• <i>Routine nose, sinus and endoscopic sinus surgery</i>	A	<i>Not recommended</i>
• <i>Complex septorhinoplasty</i> • <i>Including grafts</i>	A	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
• <i>Tonsillectomy</i>	A	<i>Not recommended</i>
• <i>Adenoidectomy (by curettage)</i>	A	<i>Not recommended</i>
• <i>Grommet insertion</i>	B	<i>Recommended</i>
<i>Head and neck</i>		
• <i>Head and neck surgery (clean, benign)</i>	D	<i>Not recommended</i>
• <i>Head and neck surgery (clean, malignant, neck</i>	C	<i>Should be considered</i>

<i>dissection)</i>		
• <i>Head and neck surgery (contaminated/cleancontaminated)</i>	A	<i>Recommended</i>
	C	Lama pemberian antibiotik tidak boleh 24 jam
	D	Pastikan broad spectrum antimicrobial meliputi aerobik dan anaerobic organisms
<i>Thorax</i>		
• <i>Breast cancer surgery</i>	A	<i>should be considered</i>
• <i>Breast reshaping procedures</i>	C	<i>Should be considered</i>
• <i>Breast surgery with implant (reconstructive or aesthetic)</i>	C	<i>Recommended</i>
• <i>Cardiac pacemaker insertion</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Open heart surgery</i>	C	<i>Recommended</i>
	C	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
• <i>Pulmonary resection</i>	A	<i>Recommended</i>
<i>Upper Gastrointestinal</i>		
• <i>Oesophageal surgery</i>	D	<i>Recommended</i>
• <i>Stomach and duodenal surgery</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Gastric bypass surgery</i>	D	<i>Recommended</i>
• <i>Small intestine surgery</i>	D	<i>Recommended</i>
<i>Hepatobiliary</i>		
• <i>Bile duct surgery</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Pancreatic surgery</i>	B	<i>Recommended</i>
• <i>Liver surgery</i>	B	<i>Recommended</i>
• <i>Gall bladder surgery (open)</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Gall bladder surgery (laparoscopic)</i>	A	<i>Not recommended</i>
<i>Lower Gastrointestinal</i>		
• <i>Appendectomy</i>	A	<i>Highly recommended</i>
• <i>Colorectal surgery</i>	A	<i>Highly recommended</i>
<i>Abdomen</i>		
• <i>Hernia repair-groin</i>	A	<i>Not recommended</i>

(inguinal/femoral with or without mesh)		
• Hernia repair-groin (laparoscopic with or without mesh)	B	Not recommended
• Hernia repair (incisional with or without mesh)	C	Not recommended
• Open/laparoscopic surgery with mesh (eg gastric band or rectopexy)	B	Not recommended
• Diagnostic endoscopic procedures	D	Not recommended
• Therapeutic endoscopic procedures (endoscopic retrograde cholangiopancreatography and percutaneous endoscopic gastrostomy)	D	Should be considered in high risk patient
<i>Spleen</i>		
• Splenectomy	-	Not recommended Should be considered in high risk patient
<i>Gynecological</i>		
• Abdominal hysterectomy	A	Recommended
• Vaginal hysterectomy	A	Recommended
• Caesarean section	A	Highly recommended
• Assisted delivery	A	Not recommended
• Perineal tear	D	Recommended for third/fourth degree perineal tear
<i>Abdomen gynecological</i>		
• Manual removal of the placenta	D	Should be considered
	D	Recommended pada pasien terbukti chlamydia atau infeksi gonorrhoea
• Induced abortion	A	Highly recommended
• Evacuation of incomplete miscarriage	A	Not recommended
• Intrauterine contraceptive device (IUCD) insertion	A	Not recommended
<i>Urogenital</i>		

• <i>Transrectal prostate biopsy</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Shock wave lithotripsy</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Percutaneous nephrolithotomy</i>	B	<i>Recommended</i> untuk pasien dengan >20 mm atau dengan pelvicalyc
• <i>Endoscopic ureteric stone fragmentation/removal</i>	B	<i>Recommended</i>
• <i>Transurethral resection of the prostate</i>	A	<i>Highly recommended</i>
<i>Abdomen Urogenital</i>		
• <i>Transurethral resection of</i> • <i>Bladder tumours</i>	D	<i>Not recommended</i>
• <i>Radical cystectomy</i>	-	<i>Recommended</i>
<i>Limb</i>		
• <i>Arthroplasty</i>	B	<i>Highly recommended</i>
	B	<i>Antibiotic-loaded cement is recommended in addition to intravenous antibiotics</i>
	B	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
• <i>Open fracture</i>	A	<i>Highly recommended</i>
• <i>Open surgery for closed</i> • <i>Fracture</i>	A	<i>Highly recommended</i>
• <i>Hip fracture</i>	A	<i>Highly recommended</i>
• <i>Orthopaedic surgery (without implant)</i>	D	<i>Not recommended</i>
• <i>Lower limb amputation</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Vascular surgery (abdominal and lower limb arterial reconstruction)</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Soft tissue surgery of the hand</i>	-	<i>Should be considered</i>
<i>Non-operative intervention</i>		
• <i>Intravascular catheter insertion</i> a. <i>non tunnelled</i> <i>central venous</i>	D A	<i>Not recommended</i> <i>Not recommended</i>

<i>catheter (CVC) b. tunnelled CVC</i>		
<i>General</i>		
• <i>Clean-contaminated procedures-where no specific evidence is available</i>	D	<i>Recommended</i>
• <i>Insertion of a prosthetic device or implant-where no specific is available</i>	D	<i>Recommended</i>
<i>Head and Neck</i>		
• <i>Craniotomy</i>	B	<i>Recommended</i>
• <i>CSF shunt</i>	A	<i>Recommended</i>
• <i>Spinal surgery</i>	B	<i>Recommended</i>
• <i>Tonsillectomy</i>	-	<i>Not recommended</i>
• <i>Cleft lip and palate</i>	-	<i>Recommended untuk major cleft palate repairs</i>
• <i>Adenoidectomy (by curettage)</i>	A	<i>Not recommended</i>
• <i>Grommet insertion</i>	B	<i>Recommended</i>
<i>Thorax</i>		
• <i>Open heart surgery</i>	D	<i>Recommended</i>
• <i>Closed cardiac procedures (clean)</i>	-	<i>Not recommended</i>
• <i>Interventional cardiac catheter device placement</i>	-	<i>Highly recommended</i>
<i>Gastrointestinal</i>		
• <i>Appendicectomy</i>	A	<i>Highly recommended</i>
• <i>Colorectal surgery</i>	B	<i>Highly recommended</i>
• <i>Insertion of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG)</i>	B	<i>Recommended</i>
• <i>Splenectomy</i>	-	<i>Not recommended</i>
<i>Urogenital</i>		
• <i>Circumcision (routine elective)</i>	-	<i>Not recommended</i>
• <i>Hypospadias repair</i>	B	<i>Should be considered sampai catheter dilepas</i>
• <i>Hydrocoeles/hernia repair</i>	C	<i>Not recommended</i>
• <i>Shock wave lithotripsy</i>	B	<i>Recommended</i>
• <i>Percutaneous nephrolithotomy</i>	C	<i>Recommended</i>

• <i>Endoscopic ureteric stone fragmentation/removal</i>	C	<i>Recommended</i>
• <i>Cystoscopy</i>	-	<i>Not recommended</i>
	-	Hany ajika ada resiko tinggi UTI
• <i>Nephrectomy</i>	-	<i>Not recommended</i>
• <i>Pyeloplasty</i>	-	<i>Recommended</i>
• <i>Surgery for vesicoureteric reflux (endoscopic or open)</i>	-	<i>Recommended</i>
<i>Non-operative interventions</i>		
• <i>Intravascular catheter insertion;</i>	D	<i>Not recommended</i>
<i>a. Non-tunnelled central venous catheter (CVC)</i>	D	<i>Not recommended</i>
<i>b. Tunnelled CVC</i>		
<i>General</i>		
• <i>Clean-contaminated procedures-where no specific evidence is available</i>	D	<i>Recommended</i>
• <i>Insertion of a prosthetic device or implant-where no specific evidence is available</i>	D	<i>Recommended</i>

1. Tujuan pemberian antibiotik profilaksis pada kasus pembedahan;
  - a. Penurunan dan pencegahan kejadian Infeksi Luka Operasi (ILO).
  - b. Penurunan morbiditas dan mortalitas pasca operasi.
  - c. Penghambatan muncul flora normal resisten.
  - d. Meminimalkan biaya pelayanan kesehatan.
2. Indikasi penggunaan antibiotik profilaksis didasarkan kelas operasi, yaitu operasi bersih dan bersih kontaminasi.
3. Dasar pemilihan jenis antibiotik untuk tujuan profilaksis;
  - a. Sesuai dengan sensitivitas dan pola bakteri pathogen terbanyak pada kasus bersangkutan.
  - b. Spektrum sempit untuk mengurangi risiko resistensi bakteri.
  - c. Toksisitas rendah.
  - d. Tidak menimbulkan reaksi merugikan terhadap pemberian obat anestesi.
  - e. Bersifat bakterisidal.

## f. Harga terjangkau.

Gunakan sefalosporin generasi I - II untuk profilaksis bedah. Pada kasus tertentu yang dicurigai melibatkan bakteri anaerob dapat ditambahkan Metronidazole.
--

Tidak dianjurkan menggunakan sefalosporin generasi III dan IV, golongan karbapenem, dan golongan kuinolon untuk profilaksis bedah.
--

## 4. Rute pemberian

- a. Antibiotik profilaksis diberikan secara intravena.
- b. Untuk menghindari risiko yang tidak diharapkan dianjurkan pemberian antibiotik intravena drip.

## 5. Waktu pemberian

Antibiotik profilaksis diberikan  $< 30$  menit sebelum insisi kulit. Idealnya diberikan pada saat induksi anestesi.

## 6. Dosis pemberian

Untuk menjamin kadar puncak yang tinggi serta dapat berdifusi dalam jaringan dengan baik, maka diperlukan antibiotik dengan dosis yang cukup tinggi. Pada jaringan target operasi kadar antibiotik harus mencapai kadar hambat minimal hingga 2 kali lipat kadar terapi.

## 7. Lama pemberian

Durasi pemberian adalah dosis tunggal.

Dosis ulangan dapat diberikan atas indikasi pendarahan lebih dari 1500 ml atau operasi berlangsung lebih dari 3 jam.
--

(SIGN, 2008).

## 8. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap risiko terjadinya ILO, Antara lain;

- a. Kategori/kelas operasi (*Mayhall Classification*) (SIGN, 2008)

**Tabel 2.5 Kelas Operasi dan Penggunaan Antibiotik**

Kelas operasi	Definisi	Penggunaan Antibiotik
Operasi Bersih	Operasi yang dilakukan pada daerah dengan kondisi pra bedah tanpa infeksi,	Kelas operasi bersih terencana umumnya tidak memerlukan antibiotik profilaksis

	tanpa membuka traktus (respiratorius, gastrointestinal, urinarius, bilier), operasi terencana, atau penutupan kulit primer dengan atau tanpa digunakan drain tertutup.	kecuali pada beberapa jenis operasi, misalnya mata, jantung, dan sendi.
Operasi Bersih-Kontaminasi	Operasi yang dilakukan pada traktus (digestivus, bilier, urinarius, respiratorius, reproduksi kecuali ovarium) atau operasi tanpa disertai kontaminasi yang nyata.	Pemberian antibiotik profilaksis pada kelas operasi bersih kontaminasi perlu dipertimbangkan manfaat dan risikonya karena bukti ilmiah mengenai efektivitas antibiotik profilaksis belum ditemukan.
Operasi Kontaminasi	Operasi yang membuka saluran cerna, saluran empedu, saluran kemih, saluran nafas sampai orofaring, saluran reproduksi kecuali ovarium atau operasi yang tanpa pencemaran nyata (Gross Spillage).	Kelas operasi kontaminasi memerlukan antibiotik terapi (bukan profilaksis).
Operasi kotor	Adalah operasi pada perforasi saluran cerna, saluran urogenital atau saluran napas yang terinfeksi ataupun operasi yang melibatkan daerah yang purulen (inflamasi bacterial).Dapat pula operasi pada luka terbuka lebih dari 4 jam setelah kejadian atau terdapat jaringan nonvital yang luas atau nyata kotor.	Kelas operasi kotor memerlukan antibiotik terapi.

Tabel  
2.6

Persentase Kemungkinan ILO Berdasarkan Kelas Operasi dan indeks risiko

Kelas Operasi	Indeks Risiko
---------------	---------------

	0	1	2
Bersih	1,0%	2,3%	5,4%
Bersih Kontaminasi	2,1%	4,0%	9,5%
Kontaminasi/kotor	3,4%	6,8%	13,2 %

(Sign,2008;Avenia,2009)

- b. skor ASA (American society of Anesthesiologists)

**Tabel 2.7 Pembagian Status Fisik Pasien berdasarkan skor ASA**

Skor ASA	Status Fisik
1	Normal dan sehat
2	Kelainan sistemik ringan
3	Kelainan sistemik berat, aktivitas terbatas
4	Kelainan sistemik berat yang sedang menjalani pengobatan untuk <i>life support</i>
5	Keadaan sangat kritis, tidak memiliki harapan hidup, diperkirakan hanya bisa bertahan sekitar 24 jam dengan atau tanpa operasi

- c. Lama rawat inap sebelum operasi

Lama rawat inap 3 hari atau lebih sebelum operasi akan meningkatkan kejadian ILO.

- d. Ko-morbiditas (DM, hipertensi, hipertiroid, gagal ginjal, lupus, dll)

- e. Indeks Risiko

Dua ko-morbiditas (skor ASA>2) dan lama operasi dapat diperhitungkan sebagai indeks risiko.

**Tabel 2.8 Indeks Risiko**

Indeks risiko	Definisi
0	Tidak ditemukan factor risiko
1	Ditemukan 1 faktor risiko

f. Pemasangan implan

Pemasangan implan pada setiap tindakan bedah dapat meningkatkan kejadian ILO.

## 2.4 Penggunaan antibiotik untuk profilaksis

Profilaksis antibiotik diperlukan dalam keadaan-keadaan berikut:

1. Untuk melindungi seseorang yang terpapar kuman tertentu: Misalnya untuk pencegahan demam rematik pada orang yang terpapar kuman *Streptococcus hemolyticus* grup A, diberikan fenoksimetilpenisilin 2 kali 250 mg per hari.
2. Mencegah endokarditis pada pasien yang mengalami kelainan katup jantung atau defek septum yang akan menjalani prosedur dengan risiko bakteremia, misalnya pencabutan gigi, pembedahan dan lain-lain. **Amoksisilin:** DEWASA: 1 g per oral, 3 jam sebelum tindakan. ANAK di bawah 5 tahun: seperempat dosis dewasa. ANAK 5-10 tahun: setengah dosis dewasa. Obat di atas diberikan dalam dosis tunggal.
3. Untuk kasus bedah, profilaksis diberikan untuk tindakan bedah tertentu yang sering disertai infeksi pasca bedah atau yang berakibat berat bila terjadi infeksi pasca bedah.
  - a. Operasi lambung, esofagus, kolesistektomi pada pasien dengan kemungkinan infeksi kandung empedu: Gentamisin atau sefalosporin dosis tunggal. Diberikan 2 jam sebelum operasi.
  - b. Reseksi kolon atau rektum: Gentamisin + metronidazol dosis tunggal atau sefuroksim + metronidazol, diberikan 2 jam sebelum operasi.
  - c. Histerektomi: Metronidazol supositoria atau intravena dosis tunggal.

## 2.5 Antibiotik Golongan Sefalosporin

Sefalosporin merupakan antibiotik spektrum luas yang digunakan untuk terapi septikemia, pneumonia, meningitis, infeksi saluran empedu, peritonitis, dan infeksi saluran urin. Aktivitas farmakologi dari sefalosporin sama dengan penisilin, diekskresi sebagian besar melalui ginjal. Kemampuan sefalosporin melintas sawar otak sangat rendah kecuali pada kondisi inflamasi; sefotaksim merupakan sefalosporin yang baik untuk infeksi sistem saraf

pusat (misalnya meningitis). Efek samping utama dari sefalosporin adalah hipersensitifitas dan sekitar 10% dari pasien sensitif terhadap penisilin juga akan alergi terhadap sefalosporin.(IONI 2014).

### **2.5.1 Sefalosporin generasi pertama:**

Terutama aktif terhadap kuman Gram positif. Golongan ini efektif terhadap sebagian besar *Staphylococcus aureus* dan *streptokokus* termasuk *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* dan *Streptococcus pneumoniae*. Bakteri gram positif yang juga sensitif adalah *Streptococcus anaerob*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* dan *Corynebacterium diphteria*. Kuman yang resisten antara lain *MRSA*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Streptococcus faecalis*. Sefaleksin, sefradin, sefadroksil, aktif pada pemberian per oral. Obat ini diindikasikan untuk infeksi saluran kemih yang tidak memberikan respons terhadap obat lain atau yang terjadi selama hamil, infeksi saluran napas, sinusitis, infeksi kulit dan jaringan lunak.

### **2.5.2 Sefalosporin generasi kedua:**

Dibandingkan dengan generasi pertama, sefalosporin generasi kedua kurang aktif terhadap bakteri gram positif, tapi lebih aktif terhadap bakteri gram negatif, misalnya *Hemophilus influenzae*, *Pr. mirabilis*, *Escherichia coli* dan *Klebsiella*. Golongan ini tidak efektif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *enterokokus*. Sefoksitin aktif terhadap kuman anaerob. Sefuroksim dan sefamandol lebih tahan terhadap penisilinase dibandingkan dengan generasi pertama dan memiliki aktivitas yang lebih besar terhadap *Hemophilus influenzae* dan *N. gonorrhoeae*.

### **2.5.3 Sefalosporin generasi ketiga:**

Golongan ini umumnya kurang aktif terhadap kokus gram positif dibandingkan dengan generasi pertama, tapi jauh lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk strain penghasil penisilinase. Seftazidim aktif terhadap *pseudomonas* dan beberapa kuman gram negatif lainnya. Seftriakson memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan sefalosporin yang lain, sehingga cukup diberikan satu kali sehari. Obat ini diindikasikan untuk infeksi berat seperti septikemia, pneumonia dan meningitis. Garam kalsium seftriakson kadang-kadang menimbulkan presipitasi di kandung empedu. Tapi biasanya menghilang bila

obat dihentikan. Sefoksitin aktif terhadap flora usus termasuk *Bacteroides fragilis*, sehingga diindikasikan untuk sepsis karena peritonitis.(IONI 2014)

Antibiotik golongan Sefalosporin tersedia pada unit pelayanan kefarmasian Rumah Sakit Swasta di kota Bandung, dan menjadi pilihan terapi terbanyak yang dipakai dokter dalam berbagai terapi antibakteri. Selain itu pada era BPJS ini golongan Sefalosporin adalah golongan antibakteri yang sebagian besar masuk dalam buku e katalog BPJS dan menjadi pilihan utama dokter dalam kasus bedah yang memerlukan terapi antibakteri.

Antibiotik golongan sefalosporin yang sering digunakan di kamar bedah sebagai profilaksis adalah seftriakson. Dengan pemberian secara parenteral, seftriakson dapat berdifusi ke dalam jaringan dan cairan tubuh, dimana kadar bakterisidal obat akan bertahan selama 24 jam. Ikatan proteinnya adalah 80-95 %. Seftriakson dapat menembus sawar darah otak sehingga dapat dicapai kadar obat cukup tinggi dalam cairan serebrospinal.

## 2.6 Antibiotik Seftriakson

Eksresinya dalam bentuk aktif, melalui ginjal (60%) dan hati (40%), waktu paruh eliminasinya adalah 8 jam.

Indikasi:

Seftriakson digunakan untuk pengobatan :

Berlabel ;

- a. Infeksi saluran pernafasan bagian bawah
- b. Otitis media bakteri akut
- c. Infeksi struktur kulit dan kulit
- d. Infeksi tulang dan sendi
- e. Infeksi saluran kemih
- f. Penyakit radang panggul (PID)
- g. Gonore yang tidak rumit
- h. Septikemia bakteri
- i. Meningitis
- j. Digunakan dalam profilaksis bedah.

Tidak berlabel/investigasi ;

- a. Pengobatan chancroid

- b. Epididymitis
- c. Infeksi gonococcal yang rumit
- d. Penyakit menular seksual (PMS)
- e. Selulitis periorbital/bukal
- f. Salmonellosis atau shigellosis
- g. Pneumonia yang di dapat dari komunitas atipikal
- h. Epiglottitis
- i. Penyakit lyme
- j. Digunakan untuk kemoprofilaksis untuk kontak berisiko tinggi dan orang dengan Penyakit meningokokus invasif
- k. Kekerasan seksual
- l. Demam tifoid
- m. Penyakit whipple.

Gigi : antibiotik alternatif untuk pencegahan endokarditis infeksiif ketika pemberian parenteral

diperlukan individu yang alergi terhadap amoksisilin (penisilin) dapat menerima

seftriakson asalkan mereka tidak memiliki reaksi alergi anafilaksis yang dimediasi

IgA langsung dengan sistemik lokal terhadap penisilin.

### **2.6.1 DOSIS ; DEWASA**

- a. Dosis normal ; 1-2 g setiap 12-24 jam, tergantung pada jenis dan tingkat keparahan infeksi.
- b. Arthritis, septik (penggunaan tidak berlabel) ; I.V. ; 1-2 g sekali sehari.
- c. Abses otak (penggunaan tidak berlabel) ; I.V.; 2 g setiap 12 jam dengan metronidazole.
- d. Thrombosis sinus kavernosa (penggunaan tidak berlabel) ; I.V.; 2 g sekali sehari dengan Vankomisin atau linezolid.
- e. Chancroid (penggunaan tidak berlabel) ; I.M.; 250 mg sebagai dosis tunggal.
- f. Chemoprophylaxis untuk kontak berisiko tinggi dan orang dengan penyakit meningokokus invasif (penggunaan tidak berlabel) ; I.M.; 250 mg dalam dosis tunggal.
- g. Infeksi gonokokal ; konjungtivitis, rumit (penggunaan tidak berlabel) ; I.M.; 1 g sehari sekali selama 7 hari.
- h. Diseminasi (penggunaan tidak berlabel) ; I.M.,I.V.; 1 g sehari sekali selama 7 hari.

- i. Endokarditis (penggunaan tidak berlabel) I.M.,I.V.; 1-2 g setiap 24 jam selama setidaknya 28 hari.
- j. Epididimitis,akut (penggunaan tidak berlabel) I.M.; 250 mg dalam dosis tunggal dengan doksisisiklin.
- k. Prostatitis (penggunaan tidak berlabel) ; I.M.;125-250 mg dalam dosis tunggal dengan doksisisiklin. Tidak rumit ; I.M.; 125-250 mg dalam dosis tunggal.
- l. Endokarditis infeksi ;
  - 1. Katup asli ; I.M.,I.V.; 2 g sehari sekali selama 2-4 minggu, catatan; jika menggunakan rejimen 2 minggu, gentamisin bersamaan dianjurkan.
  - 2. Katup prostetik ; I.M.,I.V.; 2 g sehari sekali selama 6 minggu (dengan atau tanpa 2 minggu gentamisin [ bergantung pada penisili MIC]).
- m. Enterococcus faecalis (resisten terhadap penisilin,aminoglikosida, dan vankomisin), katup asli atau prostetik; 2 g dua kali sehari selama >8 minggu yang diberikan bersamaan dengan ampicilin.
- n. Profilaksis; I.M.,I.V.; 1 g 30-60 menit sebelum prosedur. Suntikan intramuscular harus dihindari pada pasien yang menerima terapi koagulan. Dalam keadaan ini, rejimen yang diberikan secara oral harus diberikan bila memungkinkan. Antibiotik yang harus diberikan secara intravena harus digunakan untuk pasien yang tidak dapat mentolerir atau menyerap obat oral.
- o. Penyakit lyme (penggunaan tanpa label) ; I.V.; 2 g sehari sekali selama 14-28 hari.
- p. Mastoiditis (dirawat di rumah sakit; penggunaan tidak berlabel); I.V.; 2 g sekali sehari;> 60 tahun; 1 g sekali sehari.
- q. Meningitis; I.V.; 2 g setiap 12 jam selama 7-14 hari (kursus lebih lama mungkin diperlukan untuk organisme tertentu.
- r. Selulitis orbital (penggunaan tidak berlabel) dan endoftalmitis; I.V.; 2 g sekali sehari.
- s. PID; I.M.; 250 mg dalam dosis tunggal.
- t. Pneumonia, didapat di komunitas; I.V.; 1 g sekali sehari, biasanya dalam kombinasi dengan makrolida; pertimbangkan 2 g / hari untuk pasien dengan risiko infeksi yang lebih parah dan / atau organisme resisten (status ICU, usia > 65 tahun, infeksi yang menyebar).
- u. Fasciitis syok septik/toksik/nekrotikans (penggunaan tidak berlabel); I.V.; 2 g sekali sehari; dengan klindamisin untuk syok toksik.
- v. Prifilaksis STD pada korban kekerasan seksual; I.M.; 125 mg sebagai dosis tunggal.
- w. Profilaksis bedah; I.V.; 1 g 30 menit hingga 2 jam sebelum operasi.

- x. Sifilis (penggunaan tidak berlabel); I.M.,I.V; 1 g sekali selama 8-10 hari.
- y. Demam tipus (penggunaan tidak berlabel); I.V.; 2 g sekali sehari selama 14 hari.
- z. Penyakit whipple (penggunaan tidak berlabel); awal; 2 g sehari sekali selama 10-14 hari, kemudian terapi oral selama 1 tahun.

### **2.6.2 DOSIS; GANGGUAN GINJAL**

Secara umum tidak diperlukan penyesuaian; jika gangguan berat, terutama dengan disfungsi hati bersamaan, jangan melebihi 2 g / hari tanpa pemantauan konsentrasi serum. Tidak bisa dialyzable (0% hingga 5 %). Berikan dosis postdialisis. Dialisis peritoneum rawat jalan berkelanjutan (CAPD); diberikan 1 g setiap 12 jam.

Terapi penggantian ginjal berkelanjutan (CRRT)); pemberian obat sangat tergantung pada metode penggantian ginjal, tipe filter, dan laju aliran. Dosis yang tepat membutuhkan pemantauan respons farmakologis, tanda-tanda reaksi yang merugikan karena akumulasi obat, serta tingkat obat dalam kaitannya dengan target palung (jika sesuai).

### **2.6.3 DOSIS; GANGGUAN HATI**

Tidak perlu penyesuaian.

### **2.6.4 ADMINISTRASI;**

1. I.M.; disuntikkan pada massa otot yang besar; konsentrasi 250mg/mL atau 350 mg/ML direkomendasikan untuk semua ukuran botol kecuali ukuran 250 mg (disarankan 250 mg/mL); dapat diencerkan dengan air 1:1 dan 1 % lidokain untuk pemberian I.M.
2. I.V.; lihat kompatibilitas. Jangan menyusun kembali atau bekerja sama dengan solusi yang mengandung kalsium. Berikan infus intermiten lebih dari 30 menit.

### **2.6.5 PENYIMPANAN**

Bubuk untuk injeksi; sebelum rekonstitusi, simpan pada suhu kamar < 25 derajat C (77 derajat F) lindungi dari cahaya.

Solusi premixed (pabrikan premixed); simpan pada – 20 derajat C; setelah dicairkan, larutan stabil selama 3 hari pada suhu kamar 25 derajat C (77 derajat F) atau selama 21 hari didinginkan pada suhu 5 derajat C (41derajat F). Jangan dibekukan.

### 2.6.6 KONTRAINDIKASI

Hipersensitivitas terhadap ceftriaxone sodium, komponen apapun dari formulasi, atau sefalosporin lainnya; jangan gunakan pada neonatus hyperbilirubinemia, terutama mereka yang prematur karena seftriakson dilaporkan untuk menggantikan bilirubin dari situs pengikatan albumin; penggunaan bersamaan dengan solusi / produk yang mengandung kalsium intravena pada neonatus (< 28 hari).

### 2.6.7 EFEK SAMPING

1. Peningkatan INR; dapat dikaitkan dengan peningkatan INR (jarang), terutama pada pasien kurang gizi, perawatan jangka Panjang, penyakit hati atau ginjal.
2. Pankreatitis; obstruksi sekunder hingga bilier, pankreatitis jarang dilaporkan.
3. Alergi penisilin; digunakan dengan hati hati pada pasien dengan riwayat alergi penisilin, terutama reaksi yang dimediasi IgE (misalnya anafilaksis, angioedema, urtikaria).
4. Superinfeksi; penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan superinfeksi jamur atau bakteri, termasuk diare yang berhubungan dengan *C. Difficile* (CDAD) dan colitis pseudomembran; CDAD telah diamati >2 bulan pasca perawatan antibiotik.
5. Penyakit kandung empedu; sonogram kandung empedu abnormal telah dilaporkan, kemungkinan karena endapan Seftriakson-kalsium; hentikan pada pasien dengan tanda dan gejala penyakit kandung empedu.
6. Penyakit gastrointestinal; gunakan dengan hati hati pada pasien dengan riwayat penyakit GI, terutama colitis.
7. Gangguan ginjal; tidak ada penyesuaian yang umumnya diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal; jika gangguan ginjal berat terutama dengan disfungsi hati bersamaan, jangan melebihi 2 g / hari tanpa pemantauan konsentrasi serum.
8. Pertimbangan kehamilan, efek teratogeni belum diamati dalam penelitian hewan; oleh karena itu, seftriakson diklasifikasikan sebagai kategori kehamilan B. Farmakokinetik seftriakson pada trimester ketiga mirip dengan pasien tidak hamil, dengan kemungkinan pengecualian pada konsentrasi puncak yang lebih rendah selama persalinan. Seftriakson melintasi plasenta dan menyebar ke cairan ketuban. Seftriakson direkomendasikan untuk digunakan pada wanita hamil untuk pengobatan infeksi gonokokus.
9. Pertimbangan menyusui; sejumlah kecil seftriakson diekskresikan dalam ASI (Drug information 2014).

## 2.7 Faktor-Faktor yang Harus Dipertimbangkan pada Penggunaan Antibiotik

### 1. Resistensi Mikroorganisme Terhadap Antibiotik.

- a. Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik. Hal ini dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu (Drlica & Perlin, 2011)
  1. Merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi
  2. Mengubah reseptor titik tangkap antibiotik.
  3. Mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri.
  4. Antibiotik tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri.
  5. Antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.
- b. Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM (Kadar Hambat Minimal) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yaitu kadar terendah antibiotik ( $\mu\text{g/mL}$ ) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten.
- c. Enzim perusak antibiotik khusus terhadap golongan beta-laktam, pertama dikenal pada tahun 1945 dengan nama penisilinase yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus* dari pasien yang mendapat pengobatan penisilin. Masalah serupa juga ditemukan pada pasien terinfeksi *Escherichia coli* yang mendapat terapi ampicilin (Acar and Goldstein, 1998). Resistensi terhadap golongan beta-laktam antara lain terjadi karena perubahan atau mutasi gen penyandi protein (*Penicillin Binding Protein*, PBP). Ikatan obat golongan beta-laktam pada PBP akan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga sel mengalami lisis
- d. Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan 2 cara, yaitu:
  1. Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resisten tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20-30 menit (untuk bakteri yang berbiak cepat), maka dalam 1-2 hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten maka upaya penanganan infeksi dengan antibiotik semakin sulit.
  2. Penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui plasmid. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain.
- e. Ada dua strategi pencegahan peningkatan bakteri resisten

1. Untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*).
2. Untuk penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar(*universal precaution*).

## 2. Faktor Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Pemahaman mengenai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotik secara tepat . Agar dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakterisida ataupun bakteristatik, antibiotik harus memiliki beberapa sifat berikut ini:

- a. Aktivitas mikrobiologi. Antibiotik harus terikat pada tempat ikatan spesifiknya (misalnya ribosom atau ikatan penisilin padaprotein).
- b. Kadar antibiotik pada tempat infeksi harus cukup tinggi. Semakin tinggi kadar antibiotik semakin banyak tempat ikatannya pada sel bakteri.
- c. Antibiotik harus tetap berada pada tempat ikatannya untuk waktu yang cukup memadai agar diperoleh efek yang adekuat.
- d. Kadar hambat minimal .Kadar ini menggambarkan jumlah minimal obat yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri.

Secara umum terdapat dua kelompok antibiotik berdasarkan sifat farmakokinetikanya, yaitu;

- a. *Time dependent killing*. Lamanya antibiotik berada dalam darah dalam kadar diatas KHM sangat penting untuk memperkirakan *outcome* Klinik ataupun kesembuhan. Pada kelompok ini kadar antibiotik dalam darah diatas KHM paling tidak selama 50% intervaldosis. Contoh antibiotik yang tergolong *time dependent killing* antara lain penisilin ,sefalosporin, dan makrolida).
- b. *Concentration dependent*. Semakin tinggi kadar antibiotik dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri. Untuk kelompok ini diperlukan rasio kadar/KHM sekitar 10.

Ini mengandung arti bahwa rejimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan 10 kali lebih tinggi dari KHM. Jika gagal mencapai kadar ini di tempat infeksi atau jaringan akan mengakibatkan kegagalan terapi. Situasi inilah yang selanjutnya menjadi salah satu penyebab timbulnya resistensi.

### 3. Faktor Interaksi dan Efek Samping Obat

Pemberian antibiotik secara bersamaan dengan antibiotik lain, obat lain atau makanan dapat menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari yang ringan seperti penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi hingga meningkatkan efek toksik obat lainnya.

Sebagai contoh pemberian siprofloksasin bersama dengan teofilin dapat meningkatkan kadar teofilin dan dapat berisiko terjadinya henti jantung atau kerusakan otak permanen. Demikian juga pemberian doksisisiklin bersama dengan digoksin akan meningkatkan efek toksik dari digoksin yang bisa fatal bagi pasien.

### 2.8 Penggunaan Antibiotik Kombinasi

1. Antibiotik kombinasi adalah pemberian antibiotik lebih dari satu jenis untuk mengatasi infeksi.
2. Tujuan pemberian antibiotik kombinasi adalah:
  - a. Meningkatkan aktivitas antibiotik pada infeksi spesifik (efeksinergis).
  - b. Memperlambat dan mengurangi risiko timbulnya bakteri resisten.
3. Indikasi penggunaan antibiotik kombinasi (Bruntonet .Al,2008; Archer, GL.,2008):
  - a. Infeksi disebabkan oleh lebih dari satu bakteri (polibakteri).
  - b. Abses intraabdominal, hepatic, otak dan saluran genital (infeksi campuran aerob dan anaerob).
  - c. Terapi empiris pada infeksi berat (permenkes 2011)

### 2.9 Program Pengendalian Resistensi Antibiotik Rumah Sakit ( PPRA RS)

Pencegahan penyebaran mikroba resisten di Rumah Sakit dilakukan melalui upaya Pencegahan Pengendalian Infeksi ( PPI ). Pasien yang terinfeksi dapat menyebarkan mikroba ke lingkungan sekitarnya, sehingga perlu dilakukan upaya membatasi terjadinya transmisi mikroba. Setiap rumah sakit harus melaksanakan Program Pengendalian Resistensi antimikroba secara optimal. Indikator mutu Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit meliputi ;

1. perbaikan kuantitas penggunaan antibiotik;
2. perbaikan kualitas penggunaan antibiotik;
3. perbaikan pola kepekaan antibiotik dan penurunan pola resistensi antimikroba;
4. penurunan angka kejadian infeksi di rumah sakit yang disebabkan oleh mikroba multiresisten

5. peningkatan mutu penanganan kasus infeksi secara multidisiplin, melalui forum kajian kasus infeksi terintegrasi.

Maka dibentuklah Tim Pelaksana Program Pengendalian Resistensi Antimikroba

Rumah Sakit ( Tim PPRA RS ) berdasarkan keputusan direktur rumah sakit. Tim PPRA RS dibentuk untuk menerapkan pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit melalui perencanaan, pengorganisasian, pelaksanaan, monitoring, dan evaluasi.

Anggota Tim PPRA RS terdiri dari ; ketua, wakil ketua, sekretaris, dan anggota. Keanggotaan Tim PPRA RS meliputi tenaga kesehatan yang kompeten dari unsur;

1. Klinisi perwakilan SMF
2. Keperawatan
3. Instalasi farmasi
4. Laboratorium mikroba klinik
5. Komite/tim pencegahan pengendalian infeksi (PPI )
6. Komite/tim farmasi dan terapi ( KFT ).

### **2.9.1 Peran serta Instalasi Farmasi dalam PPRA antara lain ;**

- a. Mengelola serta menjamin mutu dan ketersediaan antibiotik yang tercantum dalam formularium.
- b. Memberikan rekomendasi dan konsultasi serta terlibat dalam tata laksana pasien infeksi melalui ; penkajian persepsi, pengendalian dan monitoring penggunaan antibiotik, visit ke bangsal pasien Bersama tim.
- c. Memberikan informasi dan edukasi tentang penggunaan antibiotik yang tepat dan benar.
- d. Melakukan evaluasi penggunaan antibiotik Bersama tim ( Permenkes RI NO 8 Tahun 2015 ).