

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Antibiotik

II.1.1 Pengertian Antibiotik

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Turunan zat-zat ini yang dibuat secara semi-sintetis dengan khasiat antibakterinya. (Tjay dan Rahardja,2010) .

II.1.2 Penggolongan Antibiotik

1. Berdasarkan Daya Kerjanya

Berdasarkan daya kerjanya antibiotik dibagi menjadi dua jenis yaitu bakterisid dan bakteriostatik. Antibiotik bisa bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau bakteriostatik (mencegah berkembang biaknya bakteri). Antibiotik yang termasuk golongan bakterisid antara lain: Penisilin, Sefalosporin, Aminoglikosida (dosisbesar), Kotrimoksazol, Rifampisin, Isoniazid dan lain-lain. Sedangkan antibiotik yang memiliki sifat bakteriostatik antara lain Sulfonamid, Tetrasiklin, Kloramfenikol, Eritromisin, Trimetropin, Linkomisin, Klindamisin, Asam Paraaminosalisilat, dan lain-lain (Depkes RI,2011).

2. Berdasarkan Indikasinya

Penggunaan antibiotik dapat di golongkan menjadi antibiotik untuk terapi definitive, hanya digunakan untuk infeksi karena bakteri. Untuk mengetahui apakah infeksi tersebut di sebabkan karena bakteri dapat dilakukan kultur bakteri, uji sensivitas, tes serologi ataupun test lainnya. Berdasarkan laporan yang ada antibiotik dengan spektrum sempit, toksisitas rendah, harga terjangkau, dan juga efektivas

tertinggi harus diresepkan pada terapi definitive. Pada terapi secara empiris ,pemberian antibiotik diberikan pada kasus infeksi yang belum diketahui secara jelas jenis kumannya seperti pada kasus gawat karena sepsis, pasien imun kompromise dan sebagainnya. Terapi antibiotik pada kasus ini diberikan dengan berdasarkan data epidemiologi kuman yang ada sedangkan terapi profilaksis adalah terapi antibiotik yang diberikan untuk pencegahan pada pasien yang rentan terkena infeksi antibiotik yang di berikan adalah antibiotik yang berspektrum sempit dan spesifik (Carlet, dkk, 2011).

3. Berdasarkan Mekanisme Kerjanya

Berdasarkan mekanisme kerjanya antibiotik dikelompokkan sebagai berikut (Noviani, 2019):

- a. Inhibitor sintesis dinding sel bakteri memiliki efek bakterisid dengan cara memecah enzim dinding sel dan menghambat enzim dalam sintesis dinding sel contohnya: golongan Beta-Laktamseperti: Penisilin, Sefalosporin, Karbapenem, Monobactam dan inhibitor sintesis dinding sel lainnya seperti: Vancomycin, Basitrasin, Fosmycin dan Daptomycin.
- b. Inhibitor sintesis protein bakteri memiliki efek bakterisid atau bakteriostatik dengan cara mengganggu sintesis protein tanpa mengganggu sel-sel normal dan menghambat tahap-tahap sintesis protein. Obat-obat yang aktifitasnya menginhibitor sintesis protein bakteri seperti: Aminoglikosida, Makrolida, Tetrasiklin, Streptogamin, Klindamisin, Oksazalidin, Kloramfenikol.
- c. Mengubah permeabilitas membran sel memiliki efek bakteriostatik dan bakterisid dengan menghilangkan permeabilitas membran dan oleh karena hilangnya

substansi seluler yang menyebabkan sel menjadi lisis. Obat-obat yang memiliki aktifitas ini antara lain: Polimiksin, Amfotesisin B, Gramisidin, Nistatin, Kolistin.

- d. Menghambat sintesa folat mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obatan seperti: Sulfonamid dan Trimetoprin. Bakteri tidak dapat mengabsorbsi asam folat, tetapi harus membuat asam folat dan asam para aminobenzoat (PABA) dan Glutamat. Sedangkan pada manusia, asam folat merupakan vitamin dan kita tidak dapat mensintesis asam folat. Hal ini menjadi suatu target yang baik dan selektif untuk senyawa-senyawa antimikroba.
- e. Mengganggu sintesis DNA mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obat seperti: Metronidazol, Kinolon, Novobiosin. Obat-obat ini menghambat asam darsiribonuleat (DNA) girase sehingga menghambat sintesis DNA. DNA girase adalah enzim yang terdapat pada bakteri yang menyebabkan terbukanya dan terbentuknya superheliks pada DNA sehingga menghambat replikasi DNA.

4. Berdasarkan Aktifitasnya

Berdasarkan aktifitasnya antibiotik di golongkan sebagai berikut (Tjay dan Rahardja, 2010).

- a. Antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*) contohnya Tetrasiklin dan Sefalosporin efektif terhadap organism baik gram positif maupun gram negatif. Antibiotik spektrum luas seringkali dipakai untuk mengobati penyakit infeksi yang belum diidentifikasi dengan pembedaan dan sensivitas.

b. Antibiotik spektrum sempit (*narrow spectrum*) golongan ini terutama efektif untuk melawan satu jenis organism contohnya: Penisilin, dan Eritromisin dipakai untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif karena antibiotik berspektrum sempit bersifat selektif, maka obat-obat ini lebih aktif dalam melawan organisme organisme tunggal tersebut daripada antibiotik berspektrum luas.

5. Berdasarkan Struktur Kimia

Berdasarkan struktur kimianya antibiotik dibagi menjadi (Tjay dan Rahardja,2010):

- a. Golongan Beta-Laktam antara lain golongan Sefalosporin (Sefazolin, Sefaleksin, Sefuroksim, Sefadroksil, Seftazidim), golongan Moniasiklik, dan golongan Penisilin (Penisilin, Aminoksisilin). Penisilin adalah suatu gen antibakterial alami yang dihasilkan dari jamur jenis *Penicillium clarysognum*
- b. Golongan Aminoglikosida dihasilkan oleh jenis fungi *Streptomises* dan mikromospora. Semua senyawa dan turunan semisintesanya memgandung dua atau tiga gula amina didalam molekulnya yang saling terkait secara glukasidas. Spektrum kerjanya luas dan meliputi terutama banyak *Bacilli* gram negatif Obatini aktif juga terhadap gonococci dan sejumlah kuman gram positif. Aktifitasnya adalah bakterisid berdasarkan dayanya untuk menembus dinding bakteri dan mengikat diri pada ribosom didalam sel contohnya: Streptomisin, Gentamisin, Amikasin, Neomisin dan Paranamisin.
- c. GolonganTetrasiklin khasiatnya bersifat bakteriostatik, hanya melalui injeksi intravena dapat dicapai kadar plasma yang bakterisid lemah. Mekanisme kerjanya berdasarkan

diganggunya sintesa protein kuman. Spektrum antibakterinya luas dan meliputi banyak *Cocci* gram positif dan gram negatif serta kebanyakan *Bacilli*. Tidak efektif *Pseudomonas* dan *Proteus* tetapi aktif terhadap mikroba khusus *Clamydiatrachomatis* (penyebab penyakit mata trachoma dan penyakit kelamin) dan beberapa protozoa (amuba) lainnya contohnya Tetrasiklin, Doksisiklin dan Monosiklin

- d. Golongan Makrolida, bekerja bakteriostatik terutama terhadap bakteri gram positif dan spektrum kerjanya mirip Penisilin-G mekanisme kerjanya melalui peningkatan resersibel pada ribosom kuman sehingga sintesa proteinnya dirintangi. Bila digunakan terlalu lama atau sering dapat menyebabkan resistensi. Absorbsinya tidak teratur agak sering menimbulkan efek samping lambung-usus dan waktu paruhnya singkat, maka perlu ditakarkan sampai 4 kali sehari
- e. Golongan Linkomisin, dihasilkan oleh *Streptomiseslinkoinesis*. Khasiatnya bakteriostatik dengan spektrum kerja lebih sempit daripada makrolida terutama terhadap kuman gram positif dan anaerob.
- f. Golongan Kuinolon, senyawa-senyawa kuinolon berkhasiat bakterisid pada fase pertumbuhan kuman, berdasarkan inhibisi terhadap enzim DNA-gyrasekuman ,sehingga sintesis DNA-nya dihindarkan. Golongan ini hanya dapat digunakan pada infeksi saluran kemih tanpa komplikasi.
- g. Golongan Kloramfenikol, Kloramfenikol mempunyai spektrum luas berkhasiat bakteriostatik terhadap hampir semua kuman gram positif dan sejumlah kuman gram negatif Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan sintesa polipeptida kuman contohnya Kloramfenikol.

II.1.3 Antibiotik Restriksi

Restriksi atau pembatasan jenis antibiotik dalam formularium rumah sakit telah diakui sebagai salah satu strategi untuk mengurangi kejadian resistensi antibiotik, menekan biaya antibiotik, menurunkan pemakaian berlebihan antibiotik spektrum luas secara empiris. (Kollef, MH. 2001).

Dengan pembatasan formularium, antibiotik dibedakan menjadi dua, yaitu unrestricted dan restricted antibiotics.

1. *Unrestricted antibiotics* dapat diresepkan oleh tiap dokter tanpa perlu meminta persetujuan sebelumnya.
2. *Restricted antibiotics* hanya boleh diresepkan atas dasar pedoman yang disusun oleh Panitia Pengendalian Antibiotik atau setelah melalui diskusi dengan “pakar” yang telah ditunjuk. (Brown, EM. 2005).

Antibiotik berspektrum luas (misal karbapenem), antibiotik yang mudah mengalami resistensi (misal sefalosporin) dan antibiotik yang mudah menimbulkan toksisitas (misal aminoglikosida). Namun, hal tersebut sulit untuk diterapkan sehingga pembatasan antibiotik sebaiknya berdasarkan data kejadian outbreak resistensi terhadap antibiotik tertentu yang diperoleh dari survei berkala dan laporan dari laboratorium mikrobiologi (Brown, EM. 2005).

Disamping antibiotik yang sudah disebutkan di atas akhir-akhir ini juga mulai diperkenalkan antibiotik jenis baru dari golongan Beta-laktam misalnya kelompok monosiklik beta laktamnya Aztreonam, yang terutama aktif terhadap kuman gram negatif, termasuk *Pseudomonas* juga antibiotik Karbapenem (misalnya Imipenem, Meropenem) yang dikatakan tahan terhadap *Penicillinase* dan aktif terhadap kuman-kuman gram positif dan gram negatif (Putri, dkk. 2014).

1. Meropenem

Mekanisme kerja Meropenem menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat dinding protein Penisilin (MIMS,2017). Meropenem merupakan antibiotik *ultra broad spectrum* yang diindikasikan untuk bakteri gram positif, gram negatif dan anaerob (Permenkes RI,2011). Meropenem seharusnya menjadi antibiotik pilihan terakhir untuk mengobati infeksi yang sangat berat. Apabila pemakaiannya tidak sesuai dengan indikasi maka dapat menyebabkan resistensi terhadap meropenem dan pengobatan selanjutnya akan lebih sulit serta akan memberatkan pasien karena harga meropenem cukup mahal (Putri,dkk,2014).

Indikasi Meropenem antara lain: pneumonia, infeksi saluran kemih, meningitis, infeksi polimikroba, septisemia, infeksi kulit, infeksi intra-abdomen, sedangkan efek samping dari meropenem diantaranya: thromboflebitis, sakit kepala, diare, mual, muntah, rash, inflamasi,nyeri.

2. Doripenem

Doripenem adalah antibiotik spektrum luas dengan aktifitas antibakteri in-vitro yang kuat terhadap bakteri aerob dan anaerob termasuk *Pseudomonaaeruginosa*. Doripenem mekanisme kerjanya menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat beberapa protein Penisilin, yang pada gilirannya menghambat langkah transpeptidase akhir sintesis peptidoglikan di dinding sel bakteri.

Indikasi doripenem di antaranya infeksi pneumonia nosokomial pada pasien dewasa termasuk pneumonia dengan ventilator, infeksi intra abdominal dengan komplikasi, sedangkan efek samping doripenem di antaranya: sakit kepala, diare, mual, pruritus, infeksi *vulvomikosis*, kenaikan enzim hati,ruam, flebitis.

3. Imipenem

Mekanisme kerja dari imipenem diantaranya menghambat sintesis dinding sel bakteri dan bersifat bakterisid dengan spektrum yang luas. Imipenem tahan terhadap degradasi oleh enzim Beta-laktamase. Cilastatin merupakan inhibitor *dehydropeptidase* yaitu enzim yang di temukan di tubulus ginjal. Diberikan sebagai garam natrium bagi Imipenem untuk mencegah metabolism oleh ginjal dan melindungi terhadap efek nefrotoksik. Indikasi dari Imipenem diantaranya untuk infeksi intra-abdomen, infeksi saluran pernafasan bawah, infeksi saluran kemih. Efek sampingnya bisa menyebabkan thromboflebitis, nyeri, eritema, rash, urtikaria, pruritus (MIMS, 2019).

4. Ertapenem

Ertapenem adalah antibiotik karbapenem beta-laktam sintesis yang menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan satu atau lebih protein pengikat Penisilin. Ertapenem aktif terhadap bakteri aerob dan anaerob gram positif dan gram negatif dan stabil terhadap hidrolisis *dehydropeptidase* (MIMS, 2019).

Indikasinya antara lain untuk infeksi sedang hingga berat pada pasien dewasa yang disebabkan oleh strain mikroorganisme yang peka atau terbukti resisten terhadap antibiotik lain pada infeksi intra abdominal yang kompleks, infeksi kulit dan struktur kulit yang komplek, infeksi saluran kemih yang kompleks termasuk pielonefritis, infeksi pelvis akut termasuk endometriosis post partum, infeksi pasca bedah ginekolog dan abortus septik, Efek samping yang umum dari Ertapenem diantaranya sakit kepala, komplikasi area vena, flebitis atau thrombo flebitis, diare, mual, muntah, ruam, vaginitis sedangkan efek samping yang tidak umum yaitu pusing, insomnia, kejang, bingung, ektravasasi, hipotensi, sesak nafas, kandidiasis mulut, kostipasi, dipepsia, anoreksia,

eritema, pruritus, nyeri abdomen, gangguan pengecapan, letih, kandiasis, udem atau bengkak, nyeri, nyeri dada, pruritus vagina, reaksi alergi, malaise, infeksi jamur (PIONAS, 2019).

5. Linezolid

Linezolid di gunakan untuk mengobati infeksi bakteri gram positif yang serius dan tidak bisa di obati dengan antibiotik lain. Monoterapi Linezolid tidak direkomendasikan jika diketahui atau di duga patogen gram negatif konkomitan (PIONAS, 2019). Linezolid hanya di berikan untukn terapi infeksi yang sudah terbukti atau diduga kuat disebabkan oleh bakteri yang peka ,jika kultur bakteri dan informasi kepekaan tersedia harus dijadikan pertimbangan dalam pemilihan atau modifikasi terapi antibiotik.

Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh Linezolid di antaranya adalah gangguan darah, gangguan ginjal berat, fungsi platelet. Interaksi: penhambat Monoamine oxidase, sebaiknya tidak di gunakan bersamaan dengan golongan buspiron, analgetik opioid, dopamenergik.

6. Vancomycin

Vancomycin adalah antibiotik golongan glikopeptida yang memiliki aktifitas terutama pada bakteri gram positif. Vancomycin bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri gram positif. Vancomycin digunakan terutama untuk mengatasi infeksi *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap penisilin.

Efek samping dari Vancomycin di antaranya: nefrotoksisitas termasuk gagal ginjal,thrombositopenia,mual,muntah, demam menggigil ,sesak nafas,urtikaria, pruritus,

7. Tygecyclin

Tygecyclin adalah antibiotik glycycline yang mencegah sintesis protein dan infeksi bakteri dengan cara mengikat sub unit ribosom 30-an. Rute pemberian secara intravena serta memiliki aktifitas melawan bakteri gram negatif dan gram positif dan anerob termasuk *Staphylococcus aureus* (MRSA), yang resisten terhadap methicillin, *Haemophillus influenza* dan *Nisseria gonorrhoeae*. Efek samping dari pemberian tygecyclin antara lain: mual, muntah, diare, sakit perut, anoreksia, sakit kepala, abses, fotosensitifitas, thromboflebitis, Interaksi obat : Warfarin dan Tacrolimus.

Tygecyclin tidak di rekomendasikan pada anak yang sedang mengalami pertumbuhan gigi karena dapat menyebabkan perubahan warna gigi yang permanen.

II.2 Resistensi

Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralisir dan melemahkan daya kerja antibiotik. Hal ini dapat terjadi karena beberapa cara yaitu (Permenkes,2011):

- a. Merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi,
- b. Mengubah resptortitik tangkap antibiotik
- c. Mengubah fisika-kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri,
- d. Antibiotik tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri,
- e. Antibiotik masuk dalam sel bakteri,namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif keluar sel.

Resistensi antibiotik terjadi ketika mikroorganisme mengalami perubahan yang menyebabkan obat yang diberikan dengan tujuan untuk menyembuhkan infeksi oleh mikroorganisme menjadi tidak efektif lagi. Hal ini menjadi perhatian serius karena dapat menyebabkan kematian,

menyebar dan membebankan biaya yang besar pada individu dan masyarakat (Sadikin, 2011).

Penggunaan antibiotik secara bijaksana erat kaitannya dengan penggunaan antibiotik berspektrum sempit dan indikasi yang tepat dosis yang ade kuat, serta tidak lebih lama dari yang dibutuhkan. WHO menyatakan lebih dari setengah peresepan obat diberikan secara tidak rasional.

Menurut Kemenkes RI, 2011 kriteria pemakaian obat yang rasional antara lain:

a. Tepat diagnosa.

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosa yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut. Akibatnya obat yang diberikan tidak sesuai indikasi yang sebelumnya.

b. Tepat indikasi penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. Antibiotik misalnya diindikasikan untuk infeksi bakteri dengan demikian pemberian obat ini hanya dianjurkan untuk pasien yang memberi gejala adanya infeksi bakteri.

c. Tepat pemilihan obat

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Dengan demikian obat yang dipilih harus memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakitnya.

d. Tepat dosis

Dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat dengan terapi yang sangat sempit akan sangat beresiko timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.

e. Tepat cara pemberian

Obat antasida seharusnya dikunyah dulu baru ditelan, demikian pula antibiotik tidak boleh dicampur dengan susu karena akan membentuk ikatan sehingga menjadi tidak diabsorpsi dan menurunkan efektifitasnya.

f. Tepat interval waktu pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati pasien. Makin sering frekuensi pemberian obat per hari misalnya: 4 kali sehari, semakin rendah tingkat ketiautan minum obat, obat yang harus diminum 3 kali sehari harus diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam.

g. Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai dengan penyakitnya masing-masing. Untuk tuberculosis dan kusta lama pemberian obat paling singkat adalah 6 bulan. Lama pemberian kloramfenikol pada demam tifoid adalah 10-14 hari, pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama dari yang seharusnya akan berpengaruh pada hasil pengobatan.

h. Tepat penilaian kondisi pasien

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam, hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti Teofilin dan Aminoglikosida. Pada penderita dengan kelainan ginjal pemberian Aminoglikosida sebaiknya dihindarkan resiko terjadinya nefrotoksitas pada kelompok ini meningkat secara bermakna. Beberapa kondisi berikut harus dipertimbangkan sebelum memutuskan pemberian obat.

i. Tepat informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi, sebagai contoh peresepan Rifampisin akan menyebabkan urine penderita berwarna merah. Jika hal ini tidak diinformasikan kemungkinan penderita

akan menghentikan minum obat karena menduga obat menyebabkan kencing disertai darah.

j. Tepat tindak lanjut

Saat memutuskan pemberian terapi harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan bila pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping.

II.3 Uji Kultur

Kultur darah merupakan metode pemeriksaan diagnostik untuk mendeteksi adanya mikro organisme di dalam darah. Mikro organisme tersebut bisa bakteri, jamur, atau parasit, pada kondisi normal, darah seharusnya steril dari berbagai mikro organisme. Jika terdapat mikro organisme di dalam darah serta menimbulkan infeksi, kondisi ini disebut bakterimia atau septicemia. Jika mikro organisme terus berkembang biak dan menyebar serta tidak tertangani dengan baik penderitanya akan mengalami sepsis yang merupakan reaksi peradangan di seluruh tubuh.

Proses pengambilan sampel darah dan pemeriksaan kultur darah cukup sederhana. Dokter akan melakukan pemeriksaan sampel darah pasien di laboratorium. Selain pasien dewasa, kultur darah direkomendasikan bagi bayi dan anak-anak yang di duga menderita infeksi. Jika hasil kultur darah seseorang menunjukkan hasil positif yang menandakan adanya bakteri dalam darah, dokter dapat melakukan tes resistensi bakteri terhadap antibiotik. Tujuan tes resistensi bakteri adalah untuk menentukan jenis antibiotik yang paling efektif dalam membasi bakteri. Pemeriksaan kultur selain darah adalah sputum, pus, urine serta jaringan tubuh.