

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Tentang Antibiotik

2.1.1 Sejarah Antibiotik

Sejak zaman dahulu orang kuno telah mempraktekkan fitoterapi dengan jalan mencoba-coba. Orang Yunani dan Aztec (Mexico) menggunakan masing masing pakis pria (*filix mas*) dan minyak *chenopodi* untuk membasmi cacing dalam usus. Orang Hindu sudah beribu-ribu tahun lalu mengobati lepra dengan minyak *chaulmogra* dan di China serta di Pulau Mentawai (Sumatera Barat) sejak dahulu borok diobati dengan menggunakan jamur-jamur tertentu sebagai pelopor antibiotika. China dan Vietnam sejak dua ribu tahun lalu menggunakan tanaman *qinghaosu* (mengandung *artemisin*) untuk mengobati malaria, sedangkan suku-suku Indian di Amerika Selatan memanfaatkan kulit pohon kina. Pada abad ke-16 air raksa (*merkuti*) mulai digunakan sebagai *kemoterapetikum* pertama terhadap sifilis (Tjay & Rahardja, 2010).

Penemuan antibiotik diinisiasi oleh Paul Ehrlich yang pertama kali menemukan apa yang disebut “*magic bullet*”, yang dirancang untuk menangani infeksi mikroba. Pada tahun 1910, Ehrlich menemukan antibiotika pertama, *salvarsan* yang digunakan untuk melawan *syphilis*. Ehrlich kemudian diikuti oleh Alexander Fleming yang secara tidak sengaja menemukan penisilin pada tahun 1928. Tujuh tahun kemudian, Gerhard Domagk menemukan sulfa, yang membuka jalan penemuan obat anti TB, isoniazid. Pada tahun 1943, anti TB pertama streptomycin, ditemukan oleh Selkman Waksman dan Albert Schatz. Waksman juga orang pertama yang memperkenalkan terminologi antibiotik. Sejak saat itu antibiotika ramai digunakan klinisi untuk menangani berbagai penyakit infeksi (Utami, 2011).

Setelah penisilin, mulai banyaknya antibiotik yang ditemukan seperti kloramfenikol dan kelompok sefalosporin, tetrasiklin, aminoglikosida, makrolida, polipeptida, linkomisin dan rifampisin. Selain sulfonamida dikembangkan juga kemoterapeutika sintesis, seperti senyawa nirofuran pada tahun 1944, asam nalidixat pada tahun 1962, serta turunannya flurokuinolon pada tahun 1985, obat-obatan TBC (PAS, INH) dan obat protozoa (kloroquin, proguanil, metronidazol, dll. Dewasa ini banyak obat antimikroba baru yang telah dikembangkan yang mampu menyembuhkan hampir semua infeksi antimikroba (Tjay & Rahardja, 2010).

Antibiotik yang seperti yang kita ketahui saat ini berasal dari bakteri yang telah dilemahkan, tidak ada yang menduga bahwa bakteri yang telah dilemahkan tersebut dapat membunuh bakteri lain yang berkembang didalam tubuh makhluk hidup. Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh mikroba terutama jamur, yang dapat menghambat atau membunuh pertumbuhan dari mikroba lain (Nastiti, 2011).

Namun seiring berjalannya waktu, satu demi satu bakteri mulai resisten terhadap pemberian antibiotik. Pada tahun 1950-an telah muncul jenis bakteri baru yang tidak dapat dilawan dengan penisilin. Tetapi ilmuan terus menerus melakukan berbagai penelitian, sehingga antibiotik–antibiotik baru terus ditemukan. Antara tahun 1950 sampai 1960-an jenis bakteri yang resisten masih belum mengawatirkan, karena penemuan antibiotik baru masih bisa membasminya. Namun sejak akhir 1960-an, tidak ada lagi penemuan yang bisa diandalkan. Baru pada tahun 1999 ilmuan berhasil mengembangkan antibiotik baru, tetapi sudah semakin banyak bakteri yang resisten terhadap antibiotik (Borong, 2012).

2.1.2 Definisi

Antimikroba adalah obat yang digunakan untuk memberantas infeksi mikroba pada manusia. Sedangkan antibiotik adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme khususnya dihasilkan oleh fungi atau dihasilkan secara sintetik yang dapat

membunuh atau menghambat perkembangan bakteri dan organisme lain (Utami, 2011).

2.1.3 Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik bisa diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu:

1. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, antara lain beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta-laktamase), basitrasin, dan vankomisin.
2. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein antara lain, aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.
3. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat antara lain, trimetoprim dan sulfonamid.
4. Mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat antara lain, kuinolon, nitrofurantoin (Kemenkes, 2011).

Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerja:

2.1.3.1 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, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor beta-laktamase. Obat-obat antibiotik beta-laktam umumnya 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 (Kemenkes, 2011).

Penisilin

Golongan penisilin mempunyai persamaan sifat kimiawi, mekanisme kerja, farmakologi, dan karakteristik imunologis dengan sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan penghambat beta-laktamase. Semua obat tersebut merupakan senyawa beta laktam yang dinamakan demikian karena mempunyai cincin laktam beranggota empat yang unik (Katzung, 2012).

Penisilin mempunyai mekanisme kerja dengan cara mempengaruhi langkah akhir sintesis dinding sel bakteri (*transpeptidase* atau ikatan silang), sehingga membran kurang stabil secara osmotik. Lisis sel dapat terjadi, sehingga penisilin disebut bakterisida. Keberhasilan penisilin menyebabkan kematian sel berkaitan dengan

ukurannya, hanya defektif terhadap organisme yang tumbuh secara cepat dan mensintesis peptidoglikan dinding sel (Mycek *et al.*, 2001).

Golongan penisilin diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya, antara lain penisilin G dan penisilin V, penisilin yang resisten terhadap beta-laktamase, aminopenisilin, karboksipenisilin, ureidopenisilin. Tampak 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 pertama untuk terapi <i>S.aureus</i> yang memproduksi penisilinase. Aktivitas antibiotik kurang poten terhadap mikroorganisme yang kurang sensitiv 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 beta-laktamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri Gramnegatif 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 beta-laktamase.
Ureidopenisilin	mezlosilin, azlosilin, dan piperasilin	Aktivitas antibiotik terhadap <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , dan Gramnegatif lainnya. Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.

Sumber : Kemenkes (2011)

Penisilin G (Benzil Penisilin) merupakan klasifikasi dari antibiotik golongan penisilin yang diindikasikan pada pasien dengan penyakit pneumonia, infeksi tenggorokan, otitis media, penyakit Lyme, endokarditis streptokokus, infeksi meningokokus, enterokolitis nekrotika, fasciitis nekrotika, leptospirosis, antraks, aktinomikosis, abses otak,

gas gangren, selulitis, osteomielitis. Golongan antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitif. Dosis pemakaian penisilin pada infeksi ringan sampai sedang pada organisme yang sensitif adalah dengan cara injeksi (Intarmuskular) IM atau (Intravena) IV lambat atau infus IV. Pada neonatus dosis yang digunakan 50 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis terbagi, pada usia 1–4 minggu dosis yang digunakan 75 mg/kgBB/hari dalam 3 dosis terbagi, usia 1 bulan–12 tahun: 100 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis terbagi. Pada infeksi berat digunakan dosis yang lebih tinggi (IDAI, 2012).

Golongan Benzatin Penisilin diindikasikan pada pasien dengan faringitis yang disebabkan oleh *Streptokokus, carrier difteri, sifilis* dan infeksi *treponema* lain (ulkus tropikum), profilaksis demam rematik. Dosis yang digunakan untuk faringitis streptokokal, profilaksis primer demam rematik adalah injeksi IM jika berat badan <30 kg dosis yang digunakan 450–675 mg dosis tunggal. Berat badan >30 kg, 900 mg dosis tunggal (IDAI, 2012).

Ampisilin diindikasikan pada pasien dengan penyakit mastoiditis, infeksi ginekologik, septikemia, peritonitis, endokarditis, meningitis, kolesistitis, osteomielitis yang disebabkan oleh kuman yang sensitif. Antibiotik ini

dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitif terhadap golongan penisilin. Dosis yang digunakan pada neonatus 25–50 mg/kgBB/dosis, pada usia 1 minggu setiap 12 jam, usia 2–4 minggu setiap 6–8 jam pemberian secara IV. Dosis pada bayi dan anak secara oral adalah 7,5–25 mg/kgBB/dosis setiap 6 jam (IDAI, 2012).

Golongan amoksisilin diindikasikan pada pasien dengan penyakit infeksi saluran kemih, infeksi saluran napas bagian atas, bronkitis, pneumonia, otitis media, abses gigi, osteomielitis, penyakit Lyme pada anak, profilaksis endokarditis, profilaksis paska-splenektomi, infeksi ginekologik, gonore, eradikasi *Helicobacter pylori*. Tersedia dalam bentuk kapsul dan tablet. Dosis untuk anak <10 tahun, 125 mg setiap 8 jam, untuk infeksi berat dosis diberikan dosis ganda. Dosis untuk neonatus sampai umur 3 bulan, 20–30 mg/kgBB dalam dosis terbagi setiap 12 jam (IDAI, 2012).

Sefalosporin

Sefalosporin dan analog 7-metoksinya, sefamisin seperti *cefoxitin* (se FOX i tin), *cefotetan* (se foe TEE tan), dan *cefmetazole* (sef MET a zol) adalah antibiotik beta-laktam yang berkaitan erat dengan penisilin secara struktur dan fungsional. Kebanyakan sefalosporin dihasilkan secara

semisintetik dengan pengikatan kimia pada rantai samping asam 7-aminosefalosporanat. Sefalosporin dan sefamisin mempunyai mekanisme kerja sama dengan penisilin dan dipengarungi oleh mekanisme resistensi yang sama, tetapi obat-obat tersebut lebih cenderung menjadi lebih resisten dibandingkan penisilin terhadap beta-laktam (Mycek *et al*, 2001).

Golongan sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasi, yang terdiri dari generasi I, generasi II, generasi III, dan generasi IV. Tampak 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 aktif daripada generasi I
III	Sefotaksim Seftriakson Seftazidim Sefiksim Sefoperazon Sefrizoksim Sefpodoksim Moksalaktam	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram positif dibandingkan generasi I, tapi lebih aktif terhadap <i>Enterobacteriaceae</i> , termasuk strain yang memproduksi beta laktamase. Seftazidim dan sefoperazon juga aktif terhadap <i>P. Aeruginosa</i> , tapi kurang aktif dibandingkan generasi III lainnya terhadap kokus Gram positif
IV	Sefepim Sefpirom	Aktivitas lebih luas dibandingkan generasi II dan tahan terhadap beta-laktamase

Sumber : Kemenkes (2011)

Sefotaksim termasuk golongan sefalosporin generasi III
Golongan ini diindikasikan pada pasien dengan infeksi traktus respiratorius bawah, infeksi kulit atau struktur kulit, infeksi tulang dan sendi, infeksi intra-abdomen, dan infeksi traktus genitourinarius. Terapi *proven atau suspected* meningitis yang disebabkan oleh organisme seperti *H. influenzae* dan *N. meningitidis*, infeksi *Neisseria gonorrhoeae*, infeksi bakteri batang gram negatif nonpseudomonas pada pasien dengan risiko mengalami

nefrotoksisitas dan/atau ototoksisitas akibat aminoglikosida. Infeksi bakteri yang terbukti sensitif terhadap sefotaksim. Antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap sefotaksim, sefalosporin, atau komponennya. Dosis untuk bayi dan anak usia 1 bulan–12 tahun dengan berat badan <50 kg, 100–200 mg/kgBB/hari dibagi setiap 6–8 jam. Untuk berat badan 50 kg, infeksi sedang sampai berat diberikan 1–2 g setiap 6–8 jam, untuk infeksi yang mengancam jiwa diberikan 2 g/dosis setiap 4 jam dosis maksimum 12 g/hari. Untuk anak usia >12 tahun diberikan 1–2 g setiap 6–8 jam hingga 12 g/hari (IDAI, 2012).

Seftriakson diindikasikan pada pasien dengan infeksi serius disebabkan oleh bakteri yang sensitif termasuk septikemia, pneumonia, dan meningitis, profilaksis pada pembedahan profilaksis meningitis meningokokal, gonore. Antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitif terhadap sefalosporin, porfiria, neonatus dengan ikterus, hipoalbuminemia, asidosis atau gangguan pengikatan bilirubin. Dosis untuk bayi dan anak di injeksi IM dalam, IV lambat (3–4 menit) atau infus IV 20–50 mg/kgBB/hari sampai 80 mg/kgBB/hari, pada infeksi serius, infus IV dalam 60 menit (IDAI, 2012).

Seftazidim diindikasikan pada pasien dengan infeksi karena bakteri yang sensitif, terutama *Pseudomonas sp*, termasuk yang resisten terhadap aminoglikosida. Antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitif terhadap sefalosporin, porfiria. Dosis untuk bayi usia <2 bulan adalah injeksi IV atau infus IV: 25–50 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis terbagi. Untuk bayi usia >2 bulan adalah injeksi IV atau infus IV 50–100 mg/kgBB/hari dalam 2–3 dosis terbagi (IDAI, 2012).

Monobaktam (beta-laktam monosiklik)

Yang termasuk kedalam golongan adalah 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 secara parenteral, terdistribusi baik ke seluruh tubuh, termasuk cairan serebrospinal. Sebagian besar obat diekskresi utuh melalui urin (Kemenkes, 2011).

Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar beta-laktam lainnya. Spektrum dengan

aktivitas menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram negatif, dan anaerob (Kemenkes, 2011).

Spektrum bakteri *imipenemin /solastatin* merupakan preparat antibiotik beta-laktam berspektrum paling luas yang tersedia saat ini. Obat ini menunjukkan peranan dalam terapi empirik karena obat ini aktif terhadap organisme gram positif penghasil *penisilinase* dan organisme gram negatif, anaerob dan *Pseudomonas aeruginosa* , meskipun strain *pseudomonas* lainnya resisten (Mycek *et al*, 2001).

Farmakokinetik Imipenen diberikan secara intravena dan penetrasinya baik ke jaringan dan cairan tubuh termasuk cairan serebrospinalis terutama bila di meningen ada inflamasi. Obat ini diekskresikan melalui filtrasi glomerulus dan mengalami pembelahan oleh *dihidropeptidase* yang dijumpai pada tubulus proksimal ginjal membentuk metabolit inaktif yang bersifat nefrotoksik. Kombinasi *imipenem* dan *silastatin* (suatu penghambat dihidropeptidase), melindungi imipenem untuk tidak membelah sehingga pembentukan metabolit toksik tidak terjadi. Hal ini menyebabkan obat tersebut aktif untuk pengobatan infeksi saluran kemih (Mycek *et al.*, 2001).

Efek samping yang paling sering adalah mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi yang diberi pada pasien dengan lesi (Sistem Saraf Pusat) SSP atau dengan insufisiensi ginjal. Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang (Kemenkes, 2011).

Obat yang termasuk karbapenem adalah meropenem. Antibiotik ini diindikasikan pada pasien dengan infeksi berat oleh kuman gram negatif yang resisten terhadap antibiotik turunan penisilin dan sefalosporin generasi ketiga serta resisten terhadap bakteri yang memproduksi *extended spectrum beta lactamase* (ESBL). Antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan riwayat kejang. Dosis yang diberikan untuk infeksi standar adalah IV 20 mg/kgBB/dosis, sedangkan untuk infeksi berat adalah IV 40 mg/kgBB/dosis pada meningitis yang disebabkan *Pseusomonas sp* (IDAI, 2012)

Inhibitor beta-laktamase

Inhibitor beta-laktamase melindungi antibiotik beta-laktam dengan cara menginaktivasi beta-laktamase. Golongan antibiotik 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 dikombinasi dengan amoksisilin untuk pemberian oral dan dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral. Sulbaktam dikombinasi dengan ampicilin 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. Waktu paruhnya memanjang dengan kombinasi dan ekskresinya melalui ginjal (Kemenkes, 2011).

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

c. Vankomisin

Vankomisin (van koe MYE sin) adalah suatu glikopeptida trisiklik yang penting karena efektivitasnya terhadap organisme resisten multi-obat seperti *stafilokokus* resisten *metilisin*. Masyarakat kesehatan sekarang ini prihatin tentang laporan adanya resistensi vankomisin pada strain ini (Mycek *et a.l.*, 2001).

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 (Kemenkes, 2011).

Vankomisin kurang diabsorpsi disaluran cerna dan diberikan peroral hanya untuk terapi enterokolitis akibat *C.difficile* yang disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang berlebihan (Katzung, 2012). Indikasi pemberian vankomisin adalah infeksi *S. aureus* resisten methicillin atau *stafilokokus* resisten beta-laktam koagulase negatif; infeksi serius atau mengancam jiwa (endokarditis, meningitis, osteomielitis) yang disebabkan *stafilokokus* atau *streptokokus* pada pasien dengan alergi terhadap penisilin

dan/atau sefalosporin terapi empirik pada infeksi yang berkaitan dengan akses sentral, *VP shunt*, *hemodialysis shunt*, *vascular grafts*, katup jantung prostetik (persetujuan FDA untuk anak dan dewasa). Vankomisin dapat diberikan dengan cara infus intravena intermiten selama 60 menit dengan konsentrasi akhir tidak melebihi 5 mg/ml, jika timbul ruam makulopapular pada wajah, leher, tubuh, dan ekstremitas atas, perlambat kecepatan infus selama 90–120 menit dan tingkatkan volume pengenceran, reaksi umumnya berkurang dalam 30–60 menit, berikan antihistamin sesaat sebelum pemberian obat untuk mencegah atau meminimalkan reaksi (IDAI, 2012).

2.1.3.2 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 (Kemenkes, 2011).

a. Aminoglikosida

Aminoglikosida dihasilkan oleh jenis-jenis fungi *Streptomyces* dan *Micromonospora* semua senyawa dan turunan semi-sintesisnya mengandung dua atau tiga gula amino di dalam molekulnya yang saling terikat secara

glukosidis. Dengan adanya gugusan-amino, zat-zat ini bersifat basa lemah dan garam sulfatnya yang digunakan dalam terapi mudah larut dalam air (Tjay & Rahardja, 2010).

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 yang ditimbulkan adalah toksisitas ginjal, ototoksitas (auditorik maupun vestibular), blokade neuromuskular lebih jarang (Kemenkes. 2011).

Gentamisin

Gentamisin termasuk golongan Aminoglikosida. Gentamisin bersifat bakterisid yang aktif terutama terhadap gram negatif termasuk *Pseudomonas aerogenosa*, *Proteus serratia*. Antibiotik ini diindikasikan pada pasien dengan pneumonia, kolesistitis, peritonitis, septikemia, pyelo nefritis, infeksi kulit, inflamasi pada tulang panggul, endokarditis, meningitis, listeriosis, brucellosis, pes, pencegahan infeksi setelah pembedahan. Dosis yang diberikan secara IM, IV lepas lambat lebih lambat 3 menit dan IV pada usia <2 minggu, 3 mg/kgBB setiap 12 jam.

Untuk usia 2 minggu–12 tahun, 2 mg/kgBB setiap 8 jam. (IDAI, 2012).

b. Tetrasiklin

Tetrasiklin adalah suatu grup senyawa yang terdiri dari 4 cincin yang berfungsi dengan suatu sistem ikatan ganda konjugasi. Perbedaannya yang kecil yaitu dalam efektivitas klinik menunjukkan variasi farmakokinetik secara individual akibat substitusi pada cincin–cincin tersebut (Mycek *et al.*, 2001).

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. Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan ini adalah tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin (Kemenkes, 2011).

Doksisiklin

Doksisiklin merupakan antibiotik golongan tetrasiklin dan mempunyai spektrum luas. Efektif pada kondisi yang disebabkan oleh *klamidia sp*, *riketsia sp*, *brucella sp* dan *spirochaete*, *Borrelia burgdorfer* (*Lyme disease*). Merupakan golongan tetrasiklin yang paling disukai karena

mempunyai profil farmakokinetik yang lebih baik dibandingkan dengan tetrasiklin. Tersimpan pada tulang dan gigi yang sedang dalam pertumbuhan sehingga menyebabkan pewarnaan (*staining*) dan kadang-kadang hipoplasia gigi. Tidak diberikan pada anak usia dibawah 12 tahun atau pada wanita hamil. Antibiotik ini diindikasikan pada pasien dengan infeksi saluran napas, termasuk pneumonia dan bronkitis kronik, infeksi saluran urin, sifilis, klamidia, mikoplasma, dan riketsia, prostatitis, limfogranuloma venereum, penyakit radang pelvik dengan metronidazol, penyakit Lyme, *brucellosis* dengan rifampisin, leptospirosis, kolera, melioidosis, pes, antraks. Terdapat dalam bentuk kapsul atau tablet 100 mg, tablet 50 mg, dan sirup 10 mg/ml. Dosis anak peroral pada hari pertama 4 mg/kgBB/hari, selanjutnya 2 mg/kgBB/hari (IDAI, 2012).

c. Kloramfenikol

Kloramfenikol aktif terhadap sejumlah organisme gram positif dan gram negatif, tetapi karena toksisitasnya penggunaan obat ini dibatasi hanya untuk mengobati infeksi yang mengancam kehidupan dan tidak ada alternatif lain (Mycek *et al.*, 2001).

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 yang ditimbulkan adalah supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan timbulnya ruam (Kemenkes, 2011).

Antibiotik ini diindikasikan pada pasien dengan demam tifoid, infeksi berat lain terutama yang disebabkan oleh *Haemophilus influenzae*, abses serebral, mastoiditis, ganggren, septikemia, pengobatan empiris pada meningitis. Dosis yang diberikan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri sensitif tetapi tidak sensitif terhadap antibiotik lainnya adalah bayi < 2 minggu: 25 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis terbagi, bayi 2 minggu–1 tahun: 50 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis terbagi, anak : oral atau injeksi IV atau infus IV: 50 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis terbagi. Untuk infeksi berat seperti meningitis, septikemia, dan epiglottitis hemofilus hingga 100 mg/kgBB/hari dalam dosis terbagi, kurangi dosis tinggi segera setelah terjadi perbaikan gejala klinis (IDAI 2012).

d. Makrolid

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* (Kemenkes, 2011). Makrolida mengikat secara irreversible pada tempat subunit 50S ribosom bakteri, sehingga menghambat langkah translokasi sintesis protein (Mycek *et al.*, 2001).

Eritromisin

Efektif terhadap organisme yang sama seperti penisilin, karena itu obat ini digunakan pada penderita yang alergi terhadap penisilin (Mycek *et al.*, 2001).

Diindikasikan untuk pasien hipersensitif terhadap penisilin, *enteritis campylobacter*, difteri. Dosis yang diberikan peroral untuk usia <2 tahun, 125 mg setiap 6 jam, usia 2–8 tahun, 250 mg setiap 6 jam, dosis digandakan pada infeksi berat, untuk usia > 8 tahun, 250–500 mg setiap 6 jam, hingga 4 g sehari pada infeksi berat. Hindari pemberian susu dan sayuran yang asam 1 jam sebelum atau sesudah

minum obat. Berikan sesudah makan untuk mengurangi gangguan saluran cerna (IDAI, 2012).

Azitromisin

Azitromisin merupakan suatu senyawa cincin makrolid lakton 15-atom, diturunkan dari eritromisin melalui penambahan nitrogen termetilisasi kedalam cincin lakton. Spektrum aktivitas dan penggunaan klinisnya hampir identik dengan klaritromisin. Azitromisin efektif terhadap *Mycobacterium avium* kompleks dan *T. gondii*. Azitromisin sedikit kurang aktif dari pada eritromisin dan klaritromisin terhadap stafilokokus dan streptokokus serta sedikit lebih aktif terhadap *H. influenzae*. Azitromisin sangat efektif terhadap klamid (Katzung, 2012). Sekitar 37% dosis diabsorpsi, dan semakin menurun dengan adanya makanan. Obat ini dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada hati (Kemenkes, 2011).

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 (Kemenkes, 2011).

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-demetil roksitromisin sebagai metabolit minor. Roksitromisin dan ketiga metabolitnya terdapat di urin dan feses dalam persentase yang hampir sama (Kemenkes, 2011).

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* (Kemenkes, 2011).

Mekanisme kerja klindamisin sama dengan eritromisin. Klindamisin terutama diberikan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri anaerob, seperti bakteri *Bacteriodes fragilis* yang sering kali menimbulkan infeksi abdomen yang diakibatkan trauma (Katzung, 2012).

2.1.3.3 Obat Antimetabolit yang menghambat enzim-enzim

esensial dalam metabolisme folat

a. Sulfonamida dan Trimetropim

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 hemoliticus*, *H. influenzae*, *Neisseria sp*, bakteri Gram negatif aerob (*E. coli* dan *Klebsiella sp*), *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *P. Carinii* (Tjay & Rahardja, 2010).

2.1.3.4 Obat yang mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat

a. Kuinolon

Asam nalidiksat

Asam nalidiksat menghambat sebagian besar *Enterobacteriaceae*.

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* (Kemenkes, 2011).

2.1.4 Resistensi Antibiotik

Resistensi didefinisikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya. Sedangkan *multiple drugs* resisten didefinisikan sebagai resistensi terhadap dua atau lebih obat maupun klasifikasi obat. Sedangkan *cross resistance* adalah resistensi suatu obat yang diikuti dengan obat lain yang belum pernah dipaparkan (Tripathi, 2003).

Penyebab utama resistensi antibiotika adalah penggunaannya yang meluas dan irasional. Lebih dari separuh pasien dalam perawatan

rumah sakit menerima antibiotik sebagai pengobatan ataupun profilaksis. Sekitar 80% konsumsi antibiotik dipakai untuk kepentingan manusia dan sedikitnya 40% berdasar indikasi yang kurang tepat, misalnya infeksi virus. Terdapat beberapa faktor yang mendukung terjadinya resistensi, antara lain :

1. Penggunaannya yang kurang tepat (irrasional) terlalu singkat, dalam dosis yang terlalu rendah, diagnosa awal yang salah, dalam potensi yang tidak adekuat.
2. Faktor yang berhubungan dengan pasien. Pasien dengan pengetahuan yang salah akan cenderung menganggap wajib diberikan antibiotik dalam penanganan penyakit meskipun disebabkan oleh virus, misalnya flu, batuk-pilek, demam yang banyak dijumpai di masyarakat. Pasien dengan kemampuan finansial yang baik akan meminta diberikan terapi antibiotik yang paling baru dan mahal meskipun tidak diperlukan, bahkan pasien membeli antibiotika sendiri tanpa peresepan dari dokter (*self medication*), sedangkan pasien dengan kemampuan finansial yang rendah seringkali tidak mampu untuk menuntaskan regimen terapi.
3. Peresepan dalam jumlah besar, meningkatkan *unnecessary health care expenditure* dan seleksi resistensi terhadap obat-obatan baru. Peresepan meningkat ketika diagnosis awal belum pasti. Klinisi sering kesulitan dalam menentukan antibiotik

yang tepat karena kurangnya pelatihan dalam hal penyakit infeksi dan tatalaksana antibiotiknya.

4. Penggunaan monoterapi dibandingkan dengan penggunaan terapi kombinasi, penggunaan monoterapi lebih mudah menimbulkan resistensi.
5. Perilaku hidup sehat terutama bagi tenaga kesehatan, misalnya mencuci tangan setelah memeriksa pasien atau desinfeksi alat-alat yang akan dipakai untuk memeriksa pasien.
6. Penggunaan di rumah sakit adanya infeksi endemik atau epidemik memicu penggunaan antibiotika yang lebih massif pada bangsal-bangsal rawat inap terutama di *intensive care unit*. Kombinasi antara pemakaian antibiotik yang lebih intensif dan lebih lama dengan adanya pasien yang sangat peka terhadap infeksi, memudahkan terjadinya infeksi nosokomial.
7. Penggunaannya untuk hewan dan binatang ternak, antibiotik juga dipakai untuk mencegah dan mengobati penyakit infeksi pada hewan ternak. Dalam jumlah besar antibiotik digunakan sebagai suplemen rutin untuk profilaksis atau merangsang pertumbuhan hewan ternak. Bila dipakai dengan dosis subterapeutik, akan meningkatkan terjadinya resistensi.
8. Promosi komersial dan penjualan besar-besaran oleh perusahaan farmasi serta didukung pengaruh globalisasi, memudahkan terjadinya pertukaran barang sehingga jumlah

antibiotika yang beredar semakin luas. Memudahkan akses masyarakat luas terhadap antibiotika.

9. Kurangnya penelitian yang dilakukan para ahli untuk menemukan antibiotika baru.
10. Lemahnya pengawasan yang dilakukan pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotika, seperti pasien dapat dengan mudah mendapatkan antibiotika meskipun tanpa peresepan dari dokter, selain itu juga kurangnya komitmen dari instansi terkait baik untuk meningkatkan mutu obat maupun mengendalikan penyebaran infeksi (Kemenkes RI, 2011).

2.2 Terapi pada Anak

Pemberian antimikroba pada anak memerlukan pertimbangan klinis secara seksama karena karakteristik farmakokinetik pada anak berbeda pada dewasa. Kepatuhan makan obat juga merupakan faktor yang menonjol pada subpopulasi anak. Jenis penyakit infeksi juga mempunyai karakteristik tertentu pada anak (Putra, 2008).

Hal-hal yang harus dipertimbangkan dalam penggunaan obat pada anak antara lain :

2.2.1 Faktor –faktor farmakokinetik obat

a. Absorpsi

Pada neonatus jumlah obat-obatan yang dapat diabsorpsi di usus sulit untuk di perkirakan karena terjadinya perubahan biokimiawi dan fisiologis di saluran gastrointestinal berupa

peningkatan keasaman lambung serta penurunan kecepatan pengkosongan lambung dan gerakan peristaltik. (Pagliaro *et al.*, 1995). Kemampuan bayi untuk memproduksi asam lambung lebih rendah dibandingkan orang dewasa, karena itu penisilin oral yang mudah dirusak oleh asam lambung diserap lebih lengkap pada pasien kelompok usia ini (Putra, 2008).

b. Distribusi

Merupakan penyebaran obat keseluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Proses distribusi obat dalam tubuh sangat dipengaruhi oleh massa jaringan, kandungan lemak, aliran darah, permeabilitas membran dan ikatan protein (Gunawan *et al.*, 2007). Neonatus mempunyai volume cairan ekstraselular yang proporsinya lebih besar dari orang dewasa. Neonatus dan bayi prematur masing-masing mempunyai cairan ekstraseluler 50% dan 45% dari berat badan. Pada orang dewasa hanya 25%. Oleh karena itu sebagian besar obat-obat yang digunakan dalam bidang pediatri adalah obat-obatan yang larut dalam air, maka volume distribusi obat yang larut dalam air menjadi lebih besar pada neonatus dan pada bayi prematur. Akibatnya diperlukan dosis muatan (*loading dose*) yang lebih besar pada kelompok usia ini (Putra, 2008).

c. Metabolisme

Merupakan ialah proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi di dalam tubuh dan dikatalisasi oleh enzim. Orang yang berperan penting dalam proses metabolisme adalah hati (Gunawan *et al.*, 2007). Volume hati pada neonatus dua kali lebih besar dibandingkan dengan volume hati anak usia sepuluh tahun sehingga kecepatan metabolisme obat paling cepat pada bayi hingga awal masa kanak-kanak kemudian metabolisme obat menurun mulai masa anak sampai masa dewasa (Pagliaro *et al.*, 1995).

d. Eksresi

Neonatus belum mempunyai kemampuan metabolisme yang memadai untuk banyak obat. Dengan demikian pemanjangan masa paruh eliminasi dan waktu untuk mencapai kadar obat *steady state* terjadi untuk obat-obatan yang dimetabolisme di hati (Putra, 2008).

2.2.2 Pertimbangan efek terapik dan toksik

Penilaian efek terapetik (dari segi manfaat) dan efek toksik (dari segi risiko) harus dipertimbangkan dimana manfaat yang didapatkan harus lebih banyak dibandingkan risiko yang di dapatkan (Pagliaro *et al.*, 1995).

2.2.3 Perhitungan dosis

Penentuan dosis yang lebih adekuat pada anak sebaiknya mengacu pada buku-buku standar anak dan buku-buku pedoman terapi pada anak lainnya. Dalam keadaan terpaksa penentuan dosis dapat melihat pada petunjuk kemasan yang disediakan oleh industri farmasi dalam kemasan obat yang diproduksi. Jika tidak ditemukan informasinya, perhitungan dosis dapat dilakukan berdasarkan usia, berat badan atau luas permukaan tubuh. Berikut ini beberapa cara penghitungan dosis anak yang lazim dipakai (Katzung, 2006):

- a. Berdasarkan usia (Formula Young) :

$$\text{Dosis anak} = \frac{n}{70} \times \text{dosis dewasa}$$

Keterangan : n = umur pasien (tahun)

Rumus ini digunakan untuk pasien kurang dari atau sama dengan delapan tahun.

- b. Berdasarkan berat badan (formula Clark)

$$\text{Dosis anak} = \frac{\text{berat badan (kg)}}{70\text{kg}} \times \text{dosis dewasa}$$

c. Berdasarkan luas permukaan tubuh

$$\text{Dosis anak} = \frac{\text{Luas permukaan tubuh (m}^2\text{)}}{1,73(\text{m}^2)} \times \text{dosisi dewasa}$$

2.3 Peresepan Rasional

Penggunaan obat secara rasional menurut WHO (1985) adalah jika pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhannya untuk periode yang adekuat dengan harga yang terjangkau untuknya dan masyarakat. Penggunaan obat yang tidak rasional merupakan masalah penting yang dapat menimbulkan dampak cukup besar dalam penurunan mutu pelayanan kesehatan, misalnya peningkatan resistensi akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Penggunaan obat dikatakan tidak rasional jika tidak dapat dipertanggungjawabkan secara medik (*medically inappropriate*), baik menyangkut ketepatan jenis, dosis, dan cara pemberian obat (Ditjen Binfar dan Alkes, 2010).

2.3.1 Kriteria Penggunaan Obat Rasional

1. Tepat Diagnosis

Penggunaan obat dapat dikatakan rasional apabila diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan secara tepat maka pemilihan obat tidak sesuai dengan indikasi yang seharusnya.

2. Tepat Indikasi Penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik, misalnya Antibiotik yang diindikasikan untuk infeksi bakteri, dengan

demikian pemberian obat ini tidak dianjurkan untuk pasien yang tidak menunjukkan adanya gejala infeksi bakteri.

3. Tepat Pemilihan Obat

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar, dengan demikian obat yang dipilih haruslah yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.

4. Tepat Dosis

Agar suatu obat dapat memberikan efek terapi yang maksimal diperlukan penentuan dosis, cara dan lama pemberian yang tepat. Besar dosis, cara dan frekuensi pemberian umumnya didasarkan pada umur dan/atau berat badan pasien.

5. Tepat cara Pemberian Obat

Obat harus digunakan sesuai dengan petunjuk penggunaan, waktu dan jangka waktu terapi sesuai anjuran.

6. Tepat Pasien

Mengingat respon individu terhadap efek obat sangat beragam maka diperlukan pertimbangan yang seksama, mencakup kemungkinan adanya kontraindikasi, terjadinya efek samping, atau adanya penyakit lain yang menyertai. Hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti teofilin dan aminoglikosida. Pada penderita dengan kelainan ginjal, pemberian aminoglikosida sebaiknya dihindarkan karena risiko

terjadinya nefrotoksik pada kelompok ini meningkat secara bermakna.

7. Tepat Informasi

Kejelasan informasi tentang obat yang harus diminum atau digunakan pasien akan sangat mempengaruhi ketaatan pasien dan keberhasilan pengobatan. Informasi yang diberikan meliputi nama obat, aturan pakai, lama pemakaian, efek samping yang ditimbulkan oleh obat tertentu, dan interaksi obat tertentu dengan makanan.

8. Waspada terhadap efek samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi.

9. *Cost effectiveness*

Penggunaan obat tanpa indikasi yang jelas, atau pemberian obat untuk keadaan yang sama sekali tidak memerlukan terapi obat, jelas merupakan pemborosan dan sangat membebani pasien. Disini termasuk pula peresepan obat yang mahal padahal alternative obat yang lain dengan manfaat dan keamanan sama dan harga lebih murah tersedia (Ditjen Binfar dan Alkes, 2010).

2.3.2 Pendekatan Penggunaan Obat yang Rasional

1. Penerapan konsep obat esensial

Obat esensial adalah obat terpilih yang paling dibutuhkan untuk pelayanan kesehatan, mencakup upaya diagnosis, profilaksis, terapi dan rehabilitasi yang diupayakan tersedia pada unit pelayanan kesehatan sesuai dengan fungsi dan tingkatannya, dengan penggunaan obat esensial akan mencapai penggunaan obat secara rasional.

2. Penggunaan obat generik

Obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names (INN)* yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat generik merupakan obat yang telah terjamin mutu, keamanan dan khasiat serta harga yang terjangkau oleh masyarakat. Dengan penggunaan obat generik akan mencapai penggunaan obat secara rasional.

3. Promosi penggunaan obat rasional

Dengan promosi penggunaan obat rasional akan meningkatkan pemahaman masyarakat terhadap penggunaan obat secara tepat dan benar (Ditjen Binfar dan Alkes, 2010).

2.3.3 Penggunaan Obat yang Tidak Rasional

Penggunaan obat dikatakan tidak rasional jika kemungkinan dampak negatif yang diterima oleh pasien lebih besar dibanding manfaatnya.

Dampak negatif dapat berupa :

- a. Dampak klinis seperti terjadi efek samping dan resistensi kuman.
- b. Dampak ekonomi seperti biaya tak terjangkau karena penggunaan obat yang tidak rasional dan waktu perawatan yang lebih lama.
- c. Dampak sosial seperti ketergantungan pasien terhadap intervensi obat.

Kriteria penggunaan obat yang tidak rasional. Penggunaan obat yang tidak rasional bila :

- a. Peresepan berlebih (*over prescribing*).

Pemberian obat yang sebenarnya tidak diperlukan untuk penyakit yang bersangkutan. Contoh : pemberian antibiotik pada ISPA non pneumonia (yang umumnya disebabkan oleh virus).

- b. Peresepan kurang (*under prescribing*).

Pemberian obat kurang dari yang seharusnya diperlukan, baik dalam hal dosis, jumlah maupun lama pemberian. Tidak diresepkannya obat yang diperlukan untuk penyakit yang diderita juga termasuk dalam kategori ini.

- c. Peresepan majemuk (*multiple prescribing*).

Pemberian beberapa obat untuk satu indikasi penyakit yang sama. Dalam kelompok ini juga termasuk pemberian lebih dari satu obat untuk penyakit yang diketahui dapat disembuhkan dengan satu jenis obat.

d. Pereseapan salah (*incorrect prescribing*).

Pemberian obat yang tidak sesuai dengan indikasi penyakit, pemberian obat untuk kondisi yang sebenarnya merupakan kontraindikasi pada pasien, pemberian obat yang memberikan kemungkinan risiko efek samping yang lebih besar (Ditjen Binfar dan Alkes, 2010).

2.4 Pedoman pengobatan berdasarkan IDAI

Menurut pedoman pengobatan IDAI masing–masing jenis antibiotik memiliki indikasi, dosis dan lama penggunaan yang berbeda–beda, seperti tampak pada tabel 3.

Tabel. 3 Pedoman pengobatan berdasarkan IDAI

Jenis Antibiotik	Indikasi	Dosis	Lama Penggunaan
Penislin G (Benzil Penisilin)	Pneumonia, infeksi tenggorokan, otitis media, penyakit Lyme, endokarditis streptokokus, infeksi meningokokus, enterokolitis nekrotika, fasciitis nekrotika, leptospirosis, antraks, aktinomikosis, abses otak, gas gangren, selulitis, osteomielitis.	Injeksi IM atau IV lambat atau infus IV. Neonatus : 50 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis terbagi Usia 1 – 4 minggu: 75 mg/ kgBB/hari dalam 3 dosis terbagi Usia 1 bulan – 12 tahun: 100 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis terbagi. Pada infeksi berat digunakan dosis yang lebih tinggi.	3–5 hari
Benzatin Penisilin	Faringitis yang disebabkan oleh <i>Streptokokus, carrier difteri, sifilis</i> dan infeksi <i>treponema</i> lain (ulkus tropikum), profilaksis demam rematik.	Faringitis streptokokal; profilaksis primer demam rematik Injeksi IM dalam: Berat badan < 30 kg : 450 – 675 mg dosis tunggal. Berat badan > 30 kg : 900 mg dosis tunggal. Profilaksis sekunder demam rematik : Injeksi IM dalam : Berat badan > 30 kg : 900 mg setiap 3-4 minggu dosis tunggal. Berat badan < 30 kg : 450 mg setiap 3-4 minggu dosis tunggal	3–5 hari
Ampisilin	Mastoiditis, Infeksi ginekologik, septikemia, peritonitis, endokarditis, meningitis, kolesistitis, osteomielitis yang disebabkan oleh kuman yang sensitif.	Neonatus : 25– 50 mg/kgBB/dosis, Usia 1 minggu : setiap 12 jam, Usia 2 – 4 minggu : setiap 6– 8 jam. Bayi dan anak Oral : 7,5 – 25 mg/kgBB/dosis setiap 6 jam. IV, IM : Infeksi biasa : 10 – 25 mg/kgBB/dosis setiap 6 jam, infeksi berat: 50 mg/kgBB/dosis setiap 4 jam.	3–5 hari

(dilanjutkan)

Tabel. 3 Pedoman pengobatan berdasarkan IDAI (lanjutan)

Amoksisilin	Infeksi saluran kemih, infeksi saluran napas bagian atas, bronkitis, pneumonia, otitis media, abses gigi, osteomielitis, penyakit Lyme pada anak, profilaksis endokarditis, profilaksis paska-splenektomi, infeksi ginekologik, gonore, eradikasi <i>Helicobacter pylori</i> .	<10 tahun, 125 mg setiap 8 jam, digandakan pada infeksi berat. Neonatus–3 bulan : 20 - 30 mg/ kgBB/hari dalam dosis terbagi setiap 12 jam. Bayi > 3 bulan dan anak : 25 – 50 mg/kgBB/hari dalam dosis terbagi setiap 8 jam atau 25 -50 mg/ kgBB/ hari dalam dosis terbagi tiap 12 jam.	3–5 hari
Sefotaksim	Infeksi traktus respiratorius bawah, infeksi kulit atau struktur kulit, infeksi tulang dan sendi, infeksi intra-abdomen, dan infeksi traktus genitourinarius.	1 bulan –12 tahun. < 50 kg : 100-200 mg/kgBB/hari dibagi setiap 6-8 jam. 50 kg : Infeksi sedang sampai berat: 1-2 g setiap 6-8 jam infeksi yang mengancam jiwa: 2 g/dosis setiap 4 jam dosis maksimum: 12 g/hari. > 12 tahun: 1-2 g setiap 6-8 jam(hingga 12 g/hari).	3–5 hari
Seftriakson	Infeksi serius disebabkan oleh bakteri yang sensitif termasuk septikemia, pneumonia, dan meningitis, profilaksis pada pembedahan profilaksis meningitis meningokokal, gonore.	Bayi dan anak : injeksi IM dalam, IV lambat (3-4 menit) atau infus i.v : 20-50 mg/kgBB/hari sampai 80 mg/kgBB/hari, Infeksi serius, infus IV (dalam 60 menit)	3–5 hari
Seftazidim	Infeksi karena bakteri yang sensitif, terutama <i>Pseudomonas</i> sp, termasuk yang resisten terhadap aminoglikosida.	Bayi < 2 bulan : injeksi IV atau infus IV: 25-50 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis terbagi. Bayi > 2 bulan : injeksi IV atau infus IV : 50-100 mg/kgBB/hari dalam 2-3 dosis terbagi	3–5 hari

(dilanjutkan)

Tabel. 3 Pedoman pengobatan berdasarkan IDAI (lanjutan)

Meropenem	Infeksi berat oleh kuman gram negatif yang resisten terhadap antibiotik turunan penisilin dan sefalosporin generasi ketiga serta resisten terhadap bakteri yang memproduksi extended spectrum beta lactamase (ESBL)	Infeksi standar : IV 20 mg/kgBB/dosis Infeksi berat : IV 40 mg/kgBB/dosis pada meningitis yang disebabkan Pseudomonas sp	3–5 hari
Gentamisin	Pneumonia, kolesistitis, peritonitis, septikemia, pyelo nefritis, infeksi kulit, inflamasi pada tulang panggul, endokarditis, meningitis, listeriosis, tularaemia, brucellosis, pes, pencegahan infeksi setelah pembedahan.	IM, IV lepas lambat (lebih lambat 3 menit) dan IV : < 2 minggu : 3 mg/kgBB setiap 12 jam.	3–5 hari
Doksisilin	Infeksi saluran napas, termasuk pneumonia dan bronkitis kronik, infeksi saluran urin, sifilis, klamidia, mikoplasma, dan riketsia, prostatitis, limfogranuloma venereum, penyakit radang pelvik (dengan metronidazol), penyakit Lyme, brucellosis (dengan rifampisin), leptospirosis, psit acosis, kolera, melioidosis, pes, antraks.	Oral : > 12 tahun : 200 mg pada hari pertama selanjutnya 100 mg/hari, pada infeksi berat 200 mg/hari	3–5 hari
Kloramfenikol	Demam tifoid, infeksi berat lain terutama yang disebabkan oleh Haemophilus influenzae, abses serebral, mastoiditis, ganggren, septikemia, pengobatan empiris pada meningitis	Bayi < 2 minggu : 25 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis terbagi Bayi 2 minggu –1 tahun: 50 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis terbagi Anak : Oral atau injeksi IV atau infus IV: 50 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis terbagi.	3–5 hari
Eritomisin	Alternatif untuk pasien hipersensitif terhadap penisilin, enteritis campylobacter, difteri.	Oral < 2 tahun : 125 mg setiap 6 jam 2 - 8 tahun : 250 mg setiap 6 jam, dosis digandakan pada infeksi berat > 8 tahun : 250-500 mg setiap 6 jam, hingga 4 g sehari pada infeksi berat.	3–5 hari

(dilanjutkan)

Tabel. 3 Pedoman pengobatan berdasarkan IDAI (lanjutan)

Kotrimoksazol	Infeksi saluran kemih, infeksi saluran napas (bronkitis, pneumonia, infeksi pada fibrosis sistik), melioidosis, list eriosis, brucellosis, otitis media, infeksi kulit, pneumonia Pneumocystis jiroveci.	Infeksi berat yang disebabkan oleh organisme yang sensitif (tidak sensitif terhadap antibakteri lain) : Oral: 6 minggu - 5 bulan: sulfametoksazol 100 mg + trimetoprim 20 mg setiap 12 jam; 6 bulan - 5 tahun: sulfametoksazol 200 mg + trimetoprim 40 mg setiap 12 jam; 6 - 12 tahun: sulfametoksazol 400 mg + trimetoprim 80 mg setiap 12 jam infus IV : Sulfametoksazol 30 mg/kgBB/hari + trimetoprim 6 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis terbagi.	3-5 hari
---------------	--	--	----------

Sumber : IDAI, (2012)

2.5 Kerangka Penelitian

2.5.1 Kerangka Teori

Antibiotik adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme (khususnya dihasilkan oleh fungi) atau dihasilkan secara sintetik yang dapat membunuh atau menghambat perkembangan bakteri dan organisme lain (Utami, 2011).

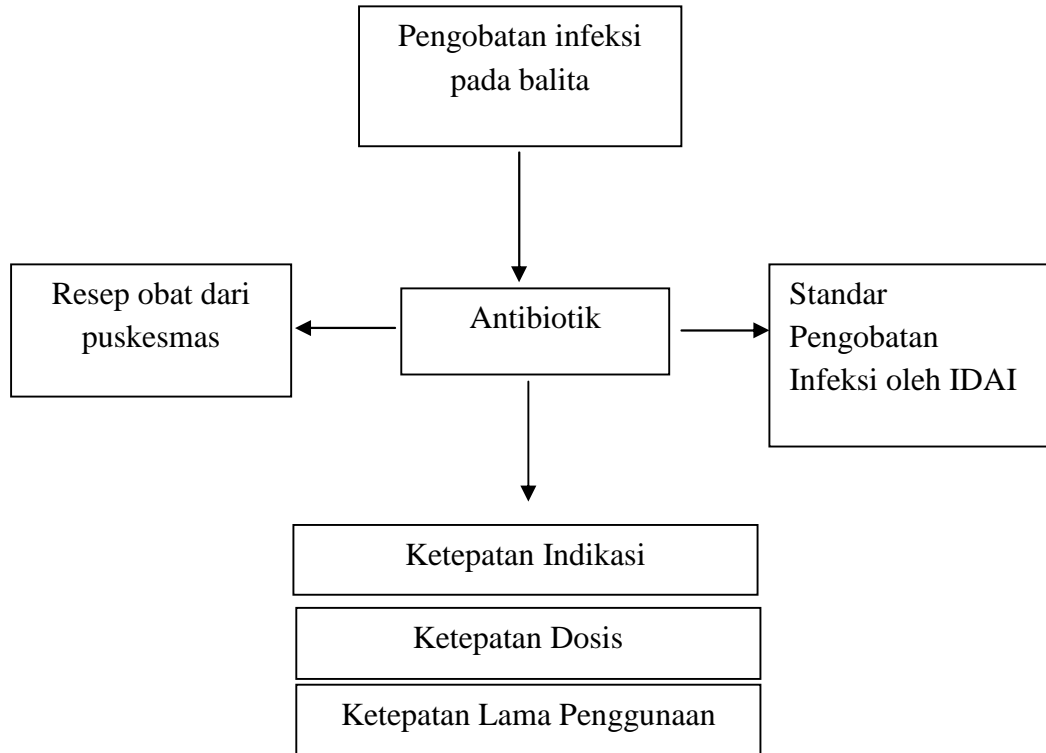
Pemberian antimikroba pada anak memerlukan pertimbangan klinis secara seksama karena karakteristik farmakokinetik pada anak berbeda pada dewasa. Beberapa hal yang harus dipertimbangkan dalam penggunaan obat pada anak antara lain : Faktor-faktor farmakokinetik obat (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi), pertimbangan efek terapik dan toksik dan perhitungan dosis yang sesuai (Pagliaro *et al.*, 1995).

Untuk menilai kerasionalan penggunaan antibiotik pada balita menggunakan acuan yang berasal dari Formulasi Spesialistik Ilmu Kesehatan Anak yang dikeluarkan Departemen Kesehatan RI dan Ikatan Dokter Anak Indonesia.

Pemberian obat harus dipertimbangkan berdasarkan manfaat dan risikonya (*cost-benefit ratio*). Prinsip penggunaan obat secara rasional adalah langkah pertama tetapkan masalah pasien, diagnosis yang akurat serta identifikasi masalah yang jelas. Langkah kedua tentukan tujuan terapi. Langkah ketiga tetapkan strategi pemilihan obat, pemilihan jenis obat harus mempertimbangkan efektivitas, keamanan, kenyamanan dan harga obat. Langkah keempat penulisan resep obat, resep harus ditulis dengan jelas, mudah dibaca dan memuat informasi. Langkah kelima penjelasan tentang aturan pakai dan kewaspadaan. Langkah keenam lakukan pemantauan pengobatan (IDAI, 2012).

Dampak yang ditimbulkan dari penggunaan obat yang tidak rasional antara lain dampak klinis seperti terjadi efek samping dan resistensi kuman, dampak ekonomi seperti biaya tak terjangkau karena penggunaan obat yang tidak rasional dan waktu perawatan yang lebih lama, dampak sosial seperti ketergantungan pasien terhadap intervensi obat (Ditjen Binfar dan Alkes, 2010).

2.5.2 Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep (diolah)

2.6 Hipotesis

Masih terdapat ketidaksesuaian penggunaan antibiotik berdasarkan dosis, indikasi, dan lama penggunaan pada balita di Puskesmas Way Urang Kalianda Kabupaten Lampung Selatan tahun 2013.