

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pneumonia

2.1.1 Definisi Pneumonia

Pneumonia adalah penyakit yang ditandai dengan peradangan pada parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, jamur, virus, parasit), bahan kimia, radiasi, obat-obatan dan lain-lain. (Faizah & Putra, 2019). Pneumonia ialah peradangan yang terjadi pada paru-paru yang mengakibatkan nyeri pada saat bernafas dan asupan oksigen yang terbatas. Pneumonia dapat menyebar melalui banyak cara termasuk pada saat batuk dan juga bersin (WHO, 2014). Pneumonia dapat disebabkan melalui mikroorganisme yaitu bakteri, virus, dan juga jamur. Mayoritasnya disebabkan oleh bakteri. Ada dua kategori bakteri yang menyebabkan terjadinya pneumonia yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif contohnya ialah *Streptococcus pneumoniae (pneumococcus)*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Streptococcus piogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Haemophilus influenzae*. Patofisiologi pneumonia yang disebabkan oleh jamur sama dengan pneumonia yang disebabkan oleh bakteri. Pneumonia yang disebabkan jamur paling sering disebabkan oleh *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Pneumocystis jiroveci* dan *Coccidioides immitis* (Farida et al., 2017)

2.1.2 Klasifikasi Pneumonia

Ada beberapa klasifikasi Pneumonia berdasarkan tempat terjadinya dan cara penularannya (Warganegara, 2017):

- a. CAP (*Community-acquired Pneumonia*), merupakan Pneumonia yang terjadi pada kalangan masyarakat, terjadi melalui inhalasi serta aspirasi mikroba patogen ke paru-paru (lobus paru).

Penyebabnya 85% disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Moraxella catarrhalis*.

- b. *Hospital-acquired Pneumonia* (HAP) atau *Healthcare-associated Pneumonia* (HCAP), merupakan pneumonia yang terjadi setelah 48 jam dirawat di rumah sakit atau fasilitas perawatan kesehatan lainnya, dengan tanpa pemberian intubasi tracheal. Pneumonia ini disebabkan oleh ketidakseimbangan pertahanan inang dan kemampuan bakteri untuk berkoloni di saluran pernafasan bagian bawah.
- c. *Ventilator-acquired Pneumonia* (VAP), adalah pneumonia yang berhubungan dengan ventilator. Pneumonia terjadi pada 48-72 jam atau lebih setelah intubasi trachea. Ventilator adalah alat yang dimasukkan ke dalam paru-paru melalui mulut dan hidung atau lubang di depan leher.

2.1.3 Etiologi Pneumonia

Penyebab utama pneumonia yang terdapat di masyarakat serta nosokomial (Price, 2012):

- a. Yang didapat di masyarakat: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, anaerob oral, adenovirus, influenza tipe A dan B.
- b. Yang didapat di rumah sakit: basil usus gram negative (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, anaerob oral.

Mikroorganisme yang banyak pada Pneumonia nosokomial (HAP, VAP, HCAP) adalah (Warganegara, 2017) :

1. *Streptococcus pneumoniae*, sering resisten obat pada HCAP
2. *Staphylococcus aureus*, baik metisilin sensitif (MSSA) atau metisilin resisten (MRSA).

3. Gram negatif batang yang tidak memproduksi *Extended Spectrum Beta lactamase* (ESBL)
4. Gram negatif batang penghasil ESBL, termasuk *Enterobacter sp.*, *Escherichi coli*, *Klebsiella pneumonia*
5. *Pseudomonas aeruginosa*, dan
6. *Acinetobacter spesies*

Pneumonia bisa disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, bakteri, virus, jamur serta protozoa. Pneumonia yang didapat di komunitas (*community-acquired pneumonia* atau pneumonia komuniti) terutama disebabkan oleh bakteri gram positif, sebaliknya bakteri nosokomial (*hospital-acquired pneumonia*) terutama disebabkan oleh bakteri gram negatif, sedangkan pneumonia aspirasi terutama disebabkan oleh bakteri anaerob. Agen pemicu pneumonia nosokomial yang didapat dirumah sakit berbeda dengan pneumonia yang didapat dari komunitas. Pneumonia nosokomial diakibatkan oleh bakteri bukan multi drug resistance (MDR) misalnya *S.pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus* (MSSA) serta bakteri MDR misalnya *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp* dan gram positif seperti *Methicillin Resistance Staphylococcus Aureus* (MRSA). Pneumonia nosokomial yang diakibatkan jamur, bakteri anaerob serta virus tidak sering terjadi (Seyawati, 2018)

2.1.4 Patogenesis

Infeksi saluran pernapasan bagian bawah bergantung pada patogenitas dan kolonisasi mikroba. Mekanisme perlindungan paru-paru antara lain (Reviono, 2017):

1. Saluran pernapasan bagian atas adalah hidung yang berfungsi sebagai penyaring partikel yang dikeluarkan melalui bersin dan faring yang menghilangkan partikel atau bakteri dengan batuk atau menelan.

2. Imun bawaan melalui sekresi sel epitel di saluran napas bawah seperti lisosom (enzim sel epitel berperan memecah dinding sel bakteri paling utama pada bakteri gram positif), laktoferin (protein yang bisa membatasi perkembangan bakteri), defensin (protein yang dibuat oleh beragam sel epitel berperan merusak struktur bakteri dengan meningkatkan permeabilitas membran), *leukoprotease inhibitor* (protein yang berperan membatasi neutrofil elastase dan menghambat aktivitas bakteri), serta *cathelicidin* (peptida neutrofil berperan membatasi kegiatan bakteri gram negatif). Sistem imun bawaan lainnya seperti makrofag dan neutrofil kapiler, memasuki alveoli melalui respon inflamasi makrofag.
3. Sistem pertahanan imun adaptik pada saluran pernapasan adalah immunoglobulin (Ig).

Bakteri dapat menyerang saluran napas dalam beberapa cara, termasuk sangat banyak yaitu melewati aspirasi sekret orofaringeal. Aspirasi terjadi saat tidur, paling sering terjadi pada kalangan lansia, serta pengidap dengan tingkat kesadaran yang menurun. Sebagian patogen menyerang melewati inhalasi dalam wujud droplet, misalnya *Streptococcus pneumoniae*. Pada kasus yang jarang terjadi, pneumonia bisa terjadi dikarenakan penyebaran infeksi melalui hematogen, misalnya Endocarditis trikuspid, ataupun melewati penyebaran infeksi yang meluas dari infeksi pleura ataupun infeksi rongga mediastinum. HAP, VAP, HCAP bisa terjadi melewati mikroaspirasi (merupakan aspek yang paling penting) dari beberapa jumlah mikroba pada sekresi orofaring, ataupun kontaminasi peralatan pada terapi pernafasan, dan pertahanan inang yang lemah (karena defisiensi imun, partisipasi mikroorganisme beracun), terutama menyebar ke saluran pernapasan bagian bawah. Ini juga bisa diawali dengan perubahan flora normal saluran pernapasan bagian atas. Kolonisasi bakteri di faring dan lambung merupakan langkah

terpenting dalam patogenesis pneumonia nosokomial. Alasan peningkatan kolonisasi faring adalah : faktor eksogen (pemeriksaan alat saluran pernapasan bagian atas dengan nasogastric tube dan endotrakeal tube, kontaminasi oleh tangan yang kotor pada peralatan, aerosol yang terkontaminasi, dan pengobatan dengan antibiotika spektrum luas, mikroorganisme yang resisten terhadap obat meningkatnya insiden) dan pasien dengan faktor endogen (Malnutrisi, lansia, kehilangan kesadaran, kesulitan menelan, dan penyakit paru dan sistemik yang mendasarinya). Dalam waktu 48 jam setelah masuk, 75% pasien rawat inap yang sakit parah akan mendapatkan kolonisasi mikroba saluran pernapasan atas, yang berasal dari lingkungan rumah sakit. Mekanisme pertahanan seluler dan mekanis yang lemah di paru-paru pasien rawat inap meningkatkan resiko infeksi setelah inhalasi. Intubasi trakea meningkatkan risiko infeksi saluran pernapasan bawah karena obstruksi mekanisme trakea, kegagalan pembersihan mukosiliar, kerusakan sistem mukosiliar dari eskalator, dan gangguan batuk. Bakteri (seperti *Pseudomonas*) menempel pada epitel trakea dan biofilm yang melapisi saluran trakea (Warganegara, 2017).

2.1.5 Diagnosis

Menurut PDPI (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia) diagnosis pneumonia ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, rontgen dada, dan pemeriksaan laboratorium. Beberapa gejala pneumonia adalah (PDPI, 2014):

- a. Batuk produktif, adalah batuk yang mengeluarkan lendir atau dahak
- b. Perubahan karakteristik sputum/purulen (sputum kehijauan atau kuning)
- c. Demam tinggi (suhu tubuh $\geq 38^{\circ}\text{C}$) disertai dengan menggigil
- d. Nyeri dada seperti pleuritis, nyeri tajam atau seperti ditusuk

- e. Sesak
- f. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial dan ronki (bunyi gaduh yang dalam)
- g. Thorax photo menunjukkan infiltrasi melebar
- h. Jumlah leukosit $> 10.000/ul$ atau $< 4000/ul$

Gejala yang mungkin ditemukan :

- a. Kulit yang lembab
- b. Mual dan muntah
- c. Nyeri sendi atau otot
- d. Hilangnya nafsu makan
- e. Kelelahan

Perlu menggunakan sputum, darah atau aspirasi endotrakeal, aspirasi jaringan paru dan cairan bilasan bronkus untuk pemeriksaan kultur untuk menentukan bakteri patogen. Pemeriksaan invasif hanya dilakukan untuk pneumonia berat dan pneumonia yang tidak berespon terhadap antibiotik. Penyebab pneumonia sulit ditemukan, dan membutuhkan waktu beberapa hari untuk membuah hasil. Jika pneumonia tidak segera diobati akan menyebabkan kematian, sehingga pengobatan awal pneumonia adalah pengobatan antibiotik empiris (PDPI, 2014).

2.1.6 Penatalaksanaan Terapi

Terapi empiris adalah terapi yang menggunakan antibiotik dalam kasus penyakit yang jenis bakteri penyebabnya tidak jelas (Islam *et al.*, 2017). Maka pada penderita pneumonia dapat diberikan terapi empiris. Terapi empiris merupakan salah satu pilihan pertama untuk penderita pneumonia. Amoksisilin merupakan pilihan pertama untuk antibiotik oral pada balita dengan dosis 80-90 mg/kg/hari (Bradley *et al.*, 2011)

Disarankan untuk menggunakan antibiotik empiris untuk mengobati infeksi nosokomial, atau jika risiko patogen yang resistan terhadap banyak obat kecil, gunakan salah satu obat berikut: (Warganegara, 2017):

- a. Cefriaxon 1-2 gr IV tiap 12-24 jam
- b. Gemifloxacin 320 mg oral sehari
- c. Moxifloxacin 400 mg oral atau IV sehari
- d. Levofloxacin 750 mg oral atau IV sehari
- e. Ciprofloxacin 400 mg IV tiap 8-12 jam
- f. Ampisilin-silbactam 1.5-3 gr IV setiap 6 jam
- g. Piperacillin-tazobactam 3.375-4.5 gr IV tiap 6 jam
- h. Ertapenem 1 gr sehari.

Untuk pengobatan akhir, kultur bakteri dan uji kepekaan obat penting untuk menentukan pilihan obat yang paling tepat. Kultur bakteri yang baik dan uji kepekaan adalah metode yang paling tepat untuk menentukan pilihan antibiotik. Salah satu kelemahan pemeriksaan kultur bakteri adalah faktor waktu. Kultur bakteri memakan waktu 3-7 hari, yang sangat sulit, terutama jika Anda berurusan dengan infeksi berat seperti pielonefritis, sepsis, dan demam tifoid. Dalam memilih obat, faktor yang harus diperhatikan antara lain efektivitas obat, keamanan, kesesuaian dengan pasien, harga obat, dan ketersediaan obat (Tambunan, 2016)

2.2 Antibiotik

Istilah "antibiotik" mengacu pada zat yang diproduksi secara alami dari berbagai mikroorganisme seperti bakteri atau jamur, yang mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain dan menghancurkan selnya. Dengan produksi dari turunan semi sintetik di era modern, istilah "antibiotik" telah diganti dengan istilah "antimikroba" yang mengacu pada bahan alami, semi sintesis dan sintetik yang mampu menghambat perkembangbiakan

mikroba dan dengan demikian mengarahkan mereka ke apoptosis (Mohr, 2016).

Antibiotik adalah satu diantara obat yang paling sering digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Berapa penelitian menemukan bahwa dalam berbagai studi kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit yang berbeda ditemukan bahwa 40-62 % antibiotik disalahgunakan dan 30-80% tidak diresepkan. Penggunaan antibiotik yang berlebihan menimbulkan banyak masalah dan ancaman bagi kesehatan global, terutama resistensi bakteri terhadap antibiotik (Kemenkes, 2011)

2.2.1 Penggolongan Antibiotik

Antibiotika dapat dikategorikan menurut spektrum aktivitasnya atau mekanisme kerjanya serta struktur kimianya (Cartika, 2016)

2.2.1.1 Berdasarkan spektrum aktivitasnya

Berdasarkan spektrum aktivitas, antibiotik dibedakan menjadi dua jenis, yaitu antibiotik spektrum luas dan antibiotik spektrum sempit. Antibiotik spektrum luas adalah antibiotik yang efektif melawan bakteri gram positif dan gram negatif. Obat-obatan yang merupakan antibiotik spektrum luas termasuk tetrasiklin, ampisilin, aminoglikosida, makrolida, rifampisin, ampicilin, amoksisilin, bachancillin, carbenicillin, hetasilin, pivampicillin, sulbenicillin, ticarcillin, dan beberapa sefalosporin. Antibiotik spektrum sempit adalah antibiotik yang hanya efektif melawan bakteri Gram-positif atau Gram-negatif. Beberapa contoh distribusi antibiotik dan obat spektrum sempit adalah (Cartika, 2016) :

- a. Antibiotik yang efektif pada bakteri gram positif adalah basitrasin, eritromisin, benzilpenisilin, penisilin G prokain, penisilin V, fenetisilin K, metisilin Na, nafsilin

Na,Oksasilin Na, Kloksasilin Na, dikloksasilin Na, floksasilin, linkosamida, asam fusidat.

- b. Antibiotik yang efektif pada bakteri gram negatif adalah kolistin, polimiksin B sulfat, sulfomisin.
- c. Antibiotik yang efektif pada *mycobacteriaceae* adalah streptomisin, kanamisin, sikloserin, rifampisin, viomisin, kapreomisin.
- d. Antibiotik yang efektif pada jamur adalah griseofulvin, nistatin, amfoterisin B dan kandisidin.
- e. Antibiotik yang aktif pada neoplasma (antikanker) adalah aktinomisin, bleomisin, daunorubisin, doksorubisin, mitomisin, mitramisin.

2.2.1.2 Berdasarkan mekanisme kerjanya

Klasifikasi antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya terbagi menjadi 5 bagian yaitu:

- a. Antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, contohnya penisilin, sefalosporin, karbapenem, vankomisin, basitrasin, fosfomisin dan isoniazid
- b. Antibiotik yang bekerja langsung pada membran sel bakteri, mempengaruhi permeabilitas membran dan menyebabkan kebocoran sel, contohnya polimiksin dan daptomisin.
- c. Antibiotika yang menghambat pembentukan DNA/RNA, contohnya kuinolon dan rifampin
- d. Antibiotika yang menghambat pembentukan protein pada ribosom, contohnya eritromisin, klindamisin, sinercyd, pleuromutilin yang aktif pada ribosom sub unit 50S, aminoglikosida, gentamisin, streptomisin, tetrasiklin, glycylicyclin aktif pada ribosom sub unit 30S dan linezolid yang aktif baik pada ribosom 50S dan 30S.
- e. Antibiotika yang menghambat sintesa asam folat di dalam sitoplasma contohnya sulfonamida dan trimetoprim.

2.2.1.3 Berdasarkan struktur kimianya

Penggolongan antibiotik berdasarkan struktur kimianya dibagi menjadi enam kelompok yakni :

- a. Antibiotik β laktam
- b. Aminoglikosida
- c. Tetrasiklin
- d. Polipeptida
- e. Makrolida
- f. Linkomisin
- g. Lain-lain

Dalam pembahasan di bawah ini, antibiotik dibahas berdasarkan struktur kimianya dan hubungan tentang aktivitas struktural dalam setiap kelas antibiotik (Cartika, 2016).

a. Antibiotika β laktam

Antibiotik β -laktam sama dengan keberadaan struktur cincin β -laktam dalam struktur kimia obat. Mekanisme kerja antibiotik ini yaitu menghambat sintesis protein dengan sintesis peptidoglikan, suatu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanis pada dinding sel bakteri. Antibiotik β - laktam terdiri dari dua subkategori, yaitu antibiotik penisilin dan antibiotik sefalosporin. (Cartika, 2016).

1) Antibiotika Turunan Penisilin

Penisilin mempunyai aktivitas tertinggi pada bakteri gram positif, kokus gram negatif, dan bakteri anaerob yang tidak menghasilkan β -laktam dan memiliki aktivitas yang kecil pada basil gram negatif. Gugus ini mudah dihidrolisis oleh β -laktamase. Contoh golongan antibiotik ini adalah penisilin G. Penisilin stafilokokus resisten terhadap *Staphylococcus* β -laktamase. Kelompok ini aktif

terhadap stafilokokus dan streptokokus, tetapi tidak aktif menghambat enterokokus, anaerob, dan basil gram negatif dan kokus.

2). Antibiotika Turunan Sefalosporin

Klasifikasi Turunan sefalosporin dapat dikelompokkan menurut struktur kimianya, penggunaan klinisnya, spektrum antibakterinya, dan ketahanannya terhadap penisilin:

- a). Sefalosporin yang diberikan secara oral : sefalexin, sefradin, dan sefaklor;
- b). Sefalosporin yang diberikan secara parenteral : sefalotin, sefasetril, sefazedon. Turunan ini sensitive terhadap β -laktam;
- c). Sefalosporin yang resisten terhadap β -laktamase dan diberikan secara parenteral : sefuroksim, sefamandol, sefoksitin;
- d). Sefalosporin yang tidak stabil secara metabolis : sefalotin dan sefapirin.

Sefalosporin dibagi menjadi 4 golongan. Sefalosporin generasi pertama memiliki aktivitas yang baik terhadap bakteri gram positif dan aktivitas yang baik terhadap bakteri gram negatif. Contoh antibiotik tersebut ialah cefadroxil, cefazolin, cephalixin, cephalothin, cefpirin dan cefradine. Sefalosporin generasi kedua biasanya aktif melawan berbagai bakteri yang juga sensitif terhadap obat generasi pertama, tetapi kelompok ini memiliki paparan yang lebih luas terhadap bakteri Gram-negatif. Contoh antibiotik tersebut adalah cefixime, cefmendol, cephalosporin, cefuroxime dan cephalosporin. Sefalosporin generasi ketiga umumnya

tidak seaktif bakteri gram positif generasi pertama, tetapi lebih aktif melawan bakteri gram negatif dan lebih resisten terhadap penisilinase dibandingkan generasi sebelumnya. Antibiotik yang termasuk golongan ini adalah cefotaxime, cefoperazone, ceftazidime, ceftriaxone, cefixime dan cefpodoxime. Jika mikroorganisme Gram-positif, Enterobacteriaceae, dan Pseudomonas adalah kemungkinan penyebabnya, obat generasi keempat ini sangat berguna untuk pengobatan empiris infeksi berat pada pasien rawat inap. Contoh dari golongan antibiotik ini adalah sefepim dan sefpirom.

b. Aminoglikosida

Antibiotik aminoglikosida adalah antibiotik di mana satu atau lebih gula amino dihubungkan ke alkohol dan cincin gula amino oleh ikatan glikosidik. Antibiotik ini biasanya merupakan antibiotik spektrum luas, yang lebih aktif melawan bakteri Gram negatif daripada melawan bakteri Gram positif. Streptomisin adalah antibiotik aminoglikosida pertama yang diisolasi dari *Streptomyces griseus*.

c. Tetrasiklin

Turunan tetrasiklin adalah antibiotik yang poten dengan aktivitas spektrum luas terhadap bakteri Gram negatif dan Gram positif. Oleh karena itu, tetrasiklin merupakan pilihan pertama untuk pengobatan berbagai penyakit menular

d. Polipeptida

Antibiotik polipeptida memiliki struktur polipeptida yang kompleks dan tahan terhadap protease hewan dan tumbuhan. Selain gugus amino yang tidak dimiliki hewan dan tumbuhan, antibiotik ini juga memiliki gugus lipid. Obat-obatan tersebut

adalah bacitracin, polymyxin, anmycin, thyroxin, dan vancomycin.

e. Makrolida

Antibiotik makrolida aktif melawan bakteri Gram-positif, tetapi mereka juga dapat memblokir enterococci dan beberapa bakteri Gram-positif. Sebagian besar bakteri Gram-negatif resisten terhadap antibiotik makrolida, tetapi azitromisin dapat menghambat *Salmonella*. Azitromisin dan klaritromisin dapat menghambat *Haemophilus influenzae*, tetapi azitromisin adalah yang paling aktif.

f. Linkomisin

Turunan linkomisin adalah senyawa yang sangat bakteristatik dan bakterisida. Senyawa ini dapat diisolasi dari *Actinomycetes*, *Streptomyces* dan *Lincolnensis*.

g. *Lain-lain*

antibiotik lain dalam kelompok ini adalah kloramfenikol, rifampisin, dan mupirosin. Masing-masing antibiotik dari kelompok lain dijelaskan di bawah ini:

1) Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik spektrum luas dengan efek antibakteri. Obat ini adalah pilihan pertama untuk pengobatan demam tifoid akut yang disebabkan oleh *Salmonella*.

2) Rifampisin

Rifampisin diisolasi dari biakan fermentasi *Nocardia mediterraneanum*, adalah antibiotik dengan spektrum luas. Secara umum, rifampisin digunakan sebagai obat antituberkulosis.

2.2.2 Antibiotik Untuk Penyakit Pneumonia

Community Acquired Pneumonia (CAP) Penggunaan antibiotik untuk pneumonia adalah Betalaktam (cefotaxime, ceftriaxone 50-75 mg/kg sekali sehari atau ampisilin dan sulbaktam 1,53 g setiap 6 jam) siklik lakton yang diperbesar (azitromisin 250-500) mg sekali sehari, klaritromisin setiap 2 kali selama 7-14 hari dan 12 jam, roxithromycin 300 mg / hari) atau pernapasan intravena dengan fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin) (PDPI, 2014)

Meskipun antibiotik empiris untuk hospital-acquired pneumonia (HAP) dan ventilator-acquired pneumonia (VAP) adalah β -laktam (amoksisilin asam klavulanat 90 mg/kg setiap 12 jam sekali) atau sefalosporin G3 non pseudomonas. (cefraxone 5075 mg / kg) sekali sehari, respirasi sefotaksim atau respirasi kuinolon) levofloxacin, moksifloksasin). Levofloxacin digunakan untuk CAP 500 mg sekali setiap 24 jam selama 7-14 hari atau 750 mg sekali setiap 24 jam selama 5 hari, untuk HAP 750 mg sekali setiap 24 jam selama 7-14 hari, dan moksifloksasin 400 mg sekali setiap 24 jam. Durasi pengobatan untuk pasien yang menunjukkan respons dalam 72 jam pertama biasanya 7-10 hari. Antibiotik yang paling sering digunakan pada pasien dewasa adalah ceftriaxone dan ceftazidime. Ini karena ceftriaxone dan ceftazidime adalah antibiotik sefalosporin generasi ketiga spektrum luas dan digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk infeksi serius yang disebabkan oleh sejumlah besar bakteri yang resistan terhadap obat (PDPI, 2014).

2.3 Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Evaluasi penggunaan antibiotik dilakukan secara kuantitatif dan kualitatif. Penilaian kuantitatif dapat dilakukan dengan menggunakan rumus DDD untuk 100 hari rawat inap (DDD per 100 bed days), untuk menilai jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan. Evaluasi secara kualitatif juga dapat dilakukan dengan metode Gyssens, untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotik (Faizah & Putra, 2019).

2.3.1 Penilaian Kuantitas Penggunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik yang digunakan di rumah sakit, diukur dengan retrospektif dan prospektif dengan studi validasi. Evaluasi retrospektif penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan mempertimbangkan ATC/DDD (Anatomical Treatment Chemicals/Defined Daily Dose). DDD adalah dosis antibiotik yang diharapkan untuk indikasi tertentu pada orang dewasa DDD/100 penilaian penggunaan antibiotik di rumah sakit berdasarkan lama rawat inap. untuk populasi berdasarkan DDD/100 peerangkat lunak perhitungan ABC yang dikembangkan oleh WHO dapat digunakan untuk menyederhanakan perhitungan untuk mengetahui perbandingan jumlah antibiotik yang digunakan oleh pasien dengan jumlah yang tercatat di rekam medik (Kemenkes, 2011)

Berikut adalah rumus perhitungan konsumsi antibiotik, DDD per 100 hari rawat (Kemenkes, 2011):

$$\text{DDD per 100} = \frac{(\text{jumlah gram AB terjual dalam setahun}) \times 100}{\text{Hari rawat inap} \times \text{Standar DDD WHO dalam gram} \times (\text{populasi} \times 365)}$$

Cara perhitungan: Untuk menghitung penggunaan antibiotik selama 1 tahun

- a. Jumlah antibiotik terjual adalah jumlah antibiotik terjual dalam waktu 1 tahun
- b. DDD WHO sesuai dengan ATC/DDD, WHO 2006
- c. Angka 100 untuk 100 hari rawat

- d. Jumlah populasi:(jumlah tempat tidur x dengan *Bed Occupation Rate* (BOR) Rumah Sakit dalam tahun yang sama)
- e. Angka 365: lamanya hari dalam 1 tahun. Kuantitas penggunaan antibiotik juga dapat dinyatakan dalam *DDD 100 patient-days*.

Cara perhitungan:

- a. Kumpulkan data semua pasien yang menerima terapi antibiotik
- b. Kumpulkan lamanya waktu perawatan pasien rawat inap (total *Length Of Stay*, LOS semua pasien)
- c. Hitung jumlah dosis antibiotik (gram) selama dirawat
- d. Hitung *DDD 100 patient-days*:

$$\text{DDD 100} = \frac{(\text{jumlah gram Ab yang digunakan oleh pasien}) \times 100}{\text{Standar DDD WHO dalam gram} \times (\text{total LOS})}$$

2.3.2 Penilaian Kualitas Penggunaan Antibiotik

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik bertujuan untuk meningkatkan kebijakan atau melaksanakan program pendidikan yang lebih tepat tentang kualitas penggunaan antibiotik. Evaluasi kualitas penggunaan antibiotik sebaiknya dilakukan secara prospektif oleh sekurang-kurangnya tiga orang reviewer (spesialis infeksi, apoteker, dan dokter jaga). Berikut ini adalah langkah-langkah yang harus dilakukan dalam menilai kualitas penggunaan antibiotik (Kemenkes, 2011):

1. Untuk melakukan penilaian, dibutuhkan data diagnosis, keadaan klinis pasien, hasil kultur, jenis dan regimen antibiotik yang diberikan.
2. Untuk setiap data pasien, dilakukan penilaian sesuai alur
3. Hasil penilaian dikategorikan sebagai berikut:
 - Kategori 0 = penggunaan antibiotik tepat/bijak
 - Kategori I = penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
 - Kategori IIA = penggunaan antibiotik tidak tepat dosis

Kategori IIB = penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian

Kategori IIC=penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian

Kategori IIIA= penggunaan antibiotik terlalu lama

Kategori IIIB= penggunaan antibiotik terlalu singkat

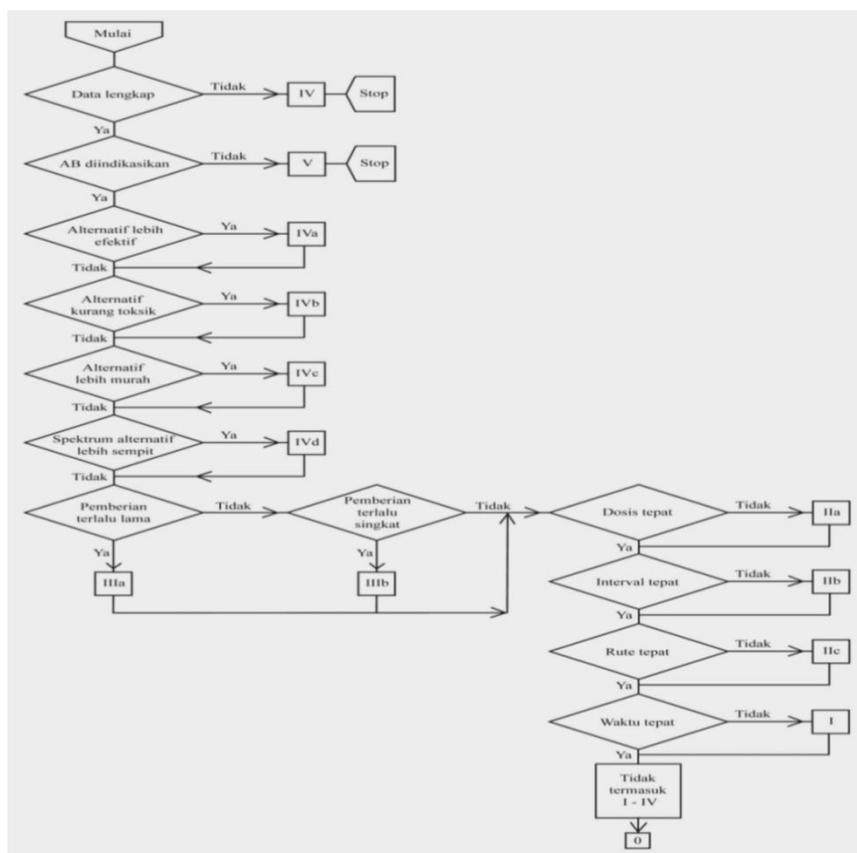
Kategori IVA= ada antibiotik lain yang lebih efektif

Kategori IVB = ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman

Kategori IVC = ada antibiotik lain yang lebih murah

Kategori IVD = ada antibiotik lain yang spektrum antibakterinya lebih sempit

Pada tahun 1992, Gyssens et al. Mengembangkan diagram alur yang diadaptasi dari kriteria asli yang digunakan untuk mengevaluasi resep antimikroba, seperti ketepatan peresepan, alternatif yang lebih efektif, alternatif yang kurang toksik, alternatif yang lebih murah, dan spektrum obat yang lebih sempit. Dosis dan durasi pengobatan juga dipertimbangkan, termasuk interval, rute pemberian dan akhirnya waktu pemberian. Diagram alir ini merupakan alat penting untuk menilai kualitas penggunaan antimikroba. Dengan diagram alir ini, dapat dievaluasi kelayakan pemilihan antibiotik sebagai pengobatan awal atau digunakan secara empiris pada kasus infeksi (Oktovina, 2016).



Gambar 2.1 Diagram Alur Gyssens (Oktovina, 2016)

Evaluasi antibiotik dengan alur gyssens dimulai dari kategori yang paling atas, untuk melihat apakah data lengkap atau tidak (Oktovina, 2016).

1. Bila data tidak lengkap, berhenti di kategori VI

Data tidak lengkap adalah data rekam medis tanpa diagnosis kerja, atau ada halaman rekam medis yang hilang sehingga tidak dapat dievaluasi. Pemeriksaan penunjang/laboratorium tidak harus dilakukan karena mungkin tidak ada biaya, dengan catatan sudah direncanakan pemeriksaannya untuk mendukung diagnosis. Diagnosis kerja dapat ditegakkan secara klinis dari anamnesis dan pemeriksaan fisis. Bila data lengkap, dilanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada infeksi yang membutuhkan antibiotika?

2. Bila tidak ada indikasi pemberian antibiotika, berhenti di kategori V
Bila antibiotika memang terindikasi, lanjutkan dengan pertanyaan dibawahnya. Apakah pemilihan antibiotika sudah tepat?
3. Bila ada pilihan antibiotika lain yang lebih efektif, berhenti di kategori IVa.
Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang kurang toksik?
4. Bila ada pilihan antibiotika lain yang kurang toksik, berhenti di kategori IVb.
Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lebih murah?
5. Bila ada pilihan antibiotika lain yang lebih murah, berhenti di kategori IVc.
Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang spektrumnya lebih sempit?
6. Bila ada pilihan antibiotika lain dengan spektrum yang lebih sempit, berhenti di kategori IVd.
Jika tidak ada alternatif lain yang lebih sempit, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah durasi antibiotika yang diberikan terlalu panjang ?
7. Bila durasi pemberian antibiotika terlalu panjang, berhenti di kategori IIIa.
Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan apakah durasi antibiotika terlalu singkat?
8. Bila durasi pemberian antibiotikaterlalu singkat, berhenti di kategori IIIb.
Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah dosis antibiotika yang diberikan sudah tepat?

9. Bila dosis pemberian antibiotika tidak tepat, berhenti di kategori IIa.
Bila dosisnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan berikutnya, apakah interval antibiotika yang diberikan sudah tepat?
10. Bila interval pemberian antibiotika tidak tepat, berhenti di kategori IIb.
Bila intervalnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah rute pemberian antibiotika sudah tepat?
11. Bila rute pemberian antibiotika tidak tepat, berhenti di kategori IIc.
Bila rute tepat, lanjutkan ke kotak berikutnya.
12. Bila antibiotika tidak termasuk kategori I sampai dengan VI, antibiotika tersebut merupakan kategori I.

2.4 Rasionalisasi Terapi

Terapi yang rasional adalah penggunaan obat yang memerlukan kriteria di bawah ini (Islam et al., 2017) :

- 1). Tepat Diagnosis: Jika obat digunakan untuk diagnosis yang benar, disebut penggunaan rasional. Jika diagnosis salah, pilihan obat juga tidak tepat.
- 2). Tepat Indikasi: Setiap obat memiliki kisaran terapeutik tertentu. Disarankan bahwa pasien dengan gejala infeksi bakteri menggunakan antibiotik.
- 3). Tepat Pemilihan Obat : Keputusan untuk melakukan upaya terapeutik dibuat setelah diagnosis ditegakkan dengan benar, sehingga obat yang dipilih harus memiliki efek terapeutik sesuai dengan spektrum penyakitnya.
- 4). Tepat Dosis: dosis, cara dan lama pemberian memiliki pengaruh yang besar terhadap efek terapi obat. Dosis yang berlebihan, terutama untuk obat dengan rentang terapeutik yang sempit, memiliki risiko efek samping yang besar. Sebaliknya, dosis yang terlalu kecil tidak dapat menjamin tingkat terapeutik yang diinginkan.

- 5). Tepat Cara Pemberian: Cara pemberian harus mempertimbangkan farmakokinetik, yaitu rute pemberian, dosis, frekuensi pemberian dan lama pemberian, untuk memilih metode yang paling mudah, aman untuk diikuti, dan efektif. kegunaan untuk pasien. Efektif untuk pasien.
- 6). Tepat Interval Waktu Pemberian: Metode pemberian dosis harus sesederhana dan sepraktis mungkin untuk diikuti pasien. Semakin tinggi frekuensi pemberian dosis harian, semakin rendah tingkat kepatuhan minum obat.
- 7). Tepat Lama Pemberian: Waktu pemberian harus disesuaikan dengan masing-masing penyakit. Waktu pemberian yang terlalu pendek atau terlalu lama akan mempengaruhi efek terapeutik.
- 8). Waspada Terhadap Efek Samping: pemberian obat dapat menimbulkan efek samping, yaitu efek samping bila diberikan dalam dosis terapeutik.
- 9). Tepat Penilaian Kondisi Pasien: Respon individu terhadap efek obat sangat bervariasi sehingga beberapa keadaan memerlukan penyesuaian dalam obat yang diberikan.
- 10). Tepat Informasi: Informasi yang akurat dan benar tentang penggunaan narkoba sangat penting untuk mendukung keberhasilan pengobatan.
- 11).Tepat Tindak Lanjut : Saat memutuskan pengobatan, tindak lanjut yang diperlukan harus dipertimbangkan, misalnya, jika pasien belum pulih atau mengalami efek samping.
- 12).Tepat Penyerahan Obat: Penggunaan obat yang rasional mengharuskan dispenser bertindak sebagai administrator dan pasien sendiri sebagai konsumen.

2.5 Kerangka Konseptual

