

PEDOMAN

**PROGRAM PENGENDALIAN RESISTENSI
ANTIMIKROBA (PPRA)
DI RUMAH SAKIT
TAHUN 2022**



**Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Muhammad Zein
Painan**

Jl. Dr. A. Rivai, Painan 25611
Phone : (0756) 21428-21518, Fax. 0756-21398



KEPUTUSAN DIREKTUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MUHAMMAD ZEIN PAINAN
NOMOR : 800/012/PKPO/RSUD/2022

TENTANG

PENETAPAN PEDOMAN
PROGRAM PENGENDALIAN RESISTENSI ANTIMIKROBA (PPRA)
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MUHAMMAD ZEIN PAINAN
TAHUN 2022

DIREKTUR RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. M. ZEIN PAINAN

- Menimbang : a. Bahwa peningkatan kejadian dan penyebaran mikroba yang resisten terhadap antimikroba di Rumah Sakit disebabkan oleh penggunaan antibiotic yang tidak bijak dan rendahnya ketaatan terhadap kewaspadaan standar;
- b. Bahwa dalam rangka mengendalikan mikroba resisten di Rumah Sakit, perlu ditetapkan pedoman program pengendalian resistensi antimikroba di Rumah Sakit;
- c. Bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan b perlu penetapan Surat Keputusan Direktur Utama tentang Penetapan Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Muhammad Zein Painan.
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 4 Tahun 1984 tentang Wabah Penyakit;
2. Undang-Undang Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit.
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 45 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan.
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 87 Tahun 2014 tentang Pedoman Pengobatan Antiretroviral;
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 8 Tahun 2015 tentang

Program Pengendalian Resistensi Antimikroba;

8. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 82 Tahun 2014 tentang Penanggulangan Penyakit Menular;
9. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik

MEMUTUSKAN :

Menetapkan : KEPUTUSAN DIREKTUR RSUD Dr. M. ZEIN PAINAN TENTANG PENETAPAN PEDOMAN PENGENDALIAN RESISTENSI ANTIMIKROBA (PPRA) DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. M. ZEIN PAINAN

KESATU : Kebijakan Penetapan Pedoman Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Muhammad Zein Painan sebagaimana tercantum dalam lampiran keputusan;

KEDUA : Pembinaan dan pengawasan penyelenggaraan Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Muhammad Zein Painan dilaksanakan oleh Pokja Pelayanan Kefarmasian dan Penggunaan Obat.

KETIGA : Surat Keputusan ini berlaku terhitung mulai tanggal ditetapkan dan akan direvisi sebagaimana mestinya apabila dikemudian hari ternyata terdapat kekeliruan dalam penetapannya.

Ditetapkan di Painan

Pada tanggal 3 Oktober 2022

DIREKTUR,



AREFA

LAMPIRAN
KEPUTUSAN DIREKTUR
RSUD DR. M. ZEIN PAINAN
NOMOR : 800/013/PKPO/RSUD/2022
TENTANG PEDOMAN PROGRAM
PENGENDALIAN RESISTENSI
ANTIMIKROBA (PPRA)

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting terutama di negara berkembang. Obat yang digunakan secara luas untuk mengatasi masalah tersebut adalah antimikroba yang terdiri atas antibiotika, antivirus, antijamur, dan antiparasit. Diantara keempat obat tersebut, antibiotika adalah yang terbanyak digunakan. Berbagai penelitian menyimpulkan bahwa sekitar 40-62% antibiotika digunakan pada penyakit yang tidak memerlukan antibiotika. Penggunaan antibiotika bukan tanpa akibat, terutama bila tidak digunakan secara bijak.

Intensitas penggunaan antibiotika yang tinggi menimbulkan berbagai masalah baik masalah kesehatan maupun masalah pengeluaran yang tinggi. Masalah kesehatan yang dapat timbul akibat penggunaan antibiotika tidak rasional adalah resistensi bakteri terhadap antibiotika, yang mempersulit penanganan penyakit infeksi karena bakteri. Resistensi tidak hanya terjadi terhadap satu antibiotika melainkan dapat terjadi terhadap berbagai jenis antibiotika sekaligus, seperti bakteri MRSA (*Methycillin Resistant Staphylococcus Aureus*), ESBL (*Extended Strain Beta Lactamase*), dsb. Kesulitan penanganan akibat resistensi bakteri terhadap berbagai antibiotika selanjutnya berakibat meningkatnya morbiditas dan mortalitas.

Disamping antibiotika yang secara spesifik adalah antibakterial, penggunaan antijamur juga meningkat terutama pada pasien defisiensi imun dan akibat pemberian antibiotika lama. Penggunaan antijamur yang berlebihan dan tanpa indikasi selanjutnya juga akan berakibat terjadi resistensi terhadap jamur terutama golongan candida. Antivirus dan antiparasit lebih jarang digunakan tetapi tetap perlu dibuat pedoman penggunaannya dengan baik.

1.2 TUJUAN

1. Sebagai panduan bagi klinisi dalam pemilihan dan penggunaan antimikroba secara bijak.

2. Untuk meningkatkan mutu pelayanan dan keselamatan pasien

1.3 Definisi

- Penyakit infeksi adalah penyakit yang disebabkan oleh agen biologi (virus, bakteri, parasit, jamur), bukan disebabkan faktor fisik (seperti luka bakar) atau kimia (seperti keracunan)
- Antimikroba adalah bahan-bahan/obat-obat yang digunakan untuk memberantas/membasmi infeksi mikroba khususnya yang merugikan manusia
- Antibiotika adalah suatu senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang dalam konsentrasi kecil mempunyai kemampuan menghambat atau membunuh mikroorganisme lain
- Antijamur adalah senyawa yang digunakan untuk pengobatan penyakit yang disebabkan oleh jamur
- Antivirus adalah senyawa yang digunakan untuk pengobatan penyakit yang disebabkan oleh virus
- Antiparasit adalah senyawa yang digunakan untuk pengobatan penyakit yang disebabkan oleh parasit
- Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antimikroba

1.4 DAFTAR SINGKATAN

ADRs	: <i>Adverse Drug Reactions</i>
AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ARV	: <i>Anti Retro Viral</i>
ASA	: <i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATC	: <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
CAP	: <i>Community-Acquired Pneumonia</i>
Clcr	: <i>Creatinine clearance</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
CVP	: <i>Central Venous Pressure</i>
DDD	: <i>Defined Daily Doses</i>
ESBL	: <i>Extended Spectrum Beta- Lactamase</i>
ESO	: <i>Efek Samping Obat</i>
G6PD	: <i>Glukosa-6-Fosfat Dehidrogenase</i>
IDO	: <i>Infeksi Daerah Operasi</i>
IGD	: <i>Instalasi Gawat Darurat</i>
ILO	: <i>Infeksi Luka Operasi</i>
KHM	: <i>Kadar Hambat Minimal</i>

LCS	: Liquor Cerebrospinalis/Likuor Serebrospinalis
MDRO	: Multidrug -Resistant Organisms
MESO	: Monitoring Efek Samping Obat
MIC	: Minimal Inhibitory Concentration
MRSA	: Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus
ODHA	: Orang Dengan HIV-AIDS
PAE	: Post-Antibiotic Effect
PBP	: Penicillin Binding Protein
PD	: Pharmacodynamic
PK	: Pharmacokinetic
PPA	: Pedoman Penggunaan Antimikroba
PPP	: Profilaksis Pasca Pajanan
PPRA	: Program Pengendalian Resistensi Antibiotika
RAST	: Radio Allergosorbent Test
RCT	: Randomized Controlled Trial
RPA	: Rekam Pemberian Antibiotika
SPO	: Standar Prosedur Operasional
TDM	: Therapeutic Drug Monitoring
UDD	: Unit Dose Dispensing

BAB II

RUANG LINGKUP PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA

2.1 FAKTOR-FAKTOR YANG HARUS DIPERTIMBANGKAN PADA PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA

1. Resistensi Mikroorganisme Terhadap Antibiotika

- a. Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotika. Hal ini dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu (Drlica & Perlin, 2011):
 - 1) Merusak antibiotika dengan enzim yang diproduksi.
 - 2) Mengubah reseptor titik tangkap antibiotika.
 - 3) Mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotika pada sel bakteri.
 - 4) Antibiotika tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri.
 - 5) Antibiotika masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.
- b. Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM (Kadar Hambat Minimal) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yaitu kadar terendah antibiotika ($\mu\text{g/mL}$) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten.
- c. Enzim perusak antibiotika khusus terhadap golongan beta-lactam, pertama dikenal pada tahun 1945 dengan nama *penicillinase* yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus* dari pasien yang mendapat pengobatan penicillin.

Masalah serupa juga ditemukan pada pasien terinfeksi *Escherichia coli* yang mendapat terapi ampicillin (Acar and Goldstein, 1998). Resistensi terhadap golongan beta-lactam antara lain terjadi karena perubahan atau mutasi gen penyandi protein (*Penicillin Binding Protein*, PBP). Ikatan obat golongan beta-lactam pada PBP akan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga sel mengalami lisis.
- d. Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan 2 cara, yaitu:
 - 1) Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resisten tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20-30 menit (untuk bakteri yang berbiak cepat), maka dalam 1-2 hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten, maka upaya penanganan infeksi dengan antibiotika semakin sulit.

- 2) Penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui plasmid. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain.
- e. Ada dua strategi pencegahan peningkatan bakteri resisten:
- 1) Untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotika secara bijak (*prudent use of antibiotics*).
 - 2) Untuk penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar (*universal precaution*).

2. Faktor Farmakokinetik dan Farmakodinamik

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

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

Secara umum terdapat dua kelompok antibiotika berdasarkan sifat farmakokinetiknya, yaitu;

- a. *Time dependent killing*. Lamanya antibiotika berada dalam darah dalam kadar diatas KHM sangat penting untuk memperkirakan *outcome* klinik ataupun kesembuhan. Pada kelompok ini kadar antibiotika dalam darah di atas KHM paling tidak selama 50% interval dosis. Contoh antibiotika yang tergolong *time dependent killing* antara lain penicillin, cephalosporin, dan macrolide.
- b. *Concentration dependent*. Semakin tinggi kadar antibiotika dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri. Untuk kelompok ini diperlukan rasio kadar/KHM sekitar 10. Ini mengandung arti bahwa rejimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan

10 kali lebih tinggi dari KHM. Jika gagal mencapai kadar ini di tempat infeksi atau jaringan akan mengakibatkan kegagalan terapi. Situasi inilah yang selanjutnya menjadi salah satu penyebab timbulnya resistensi.

3. Faktor Interaksi dan Efek Samping Obat

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

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

Data interaksi obat antibiotika dapat dilihat pada leaflet obat antibiotika sebelum digunakan.

4. Faktor Biaya

Antibiotika yang tersedia di Indonesia bisa dalam bentuk obat generik, obat merek dagang, obat originator atau obat yang masih dalam lindungan hak paten (obat paten). Harga antibiotika pun sangat beragam. Harga antibiotika dengan kandungan yang sama bisa berbeda hingga 100 kali lebih mahal dibanding generiknya. Apalagi untuk sediaan parenteral yang bisa 1000 kali lebih mahal dari sediaan oral dengan kandungan yang sama.

Peresepan antibiotika yang mahal, dengan harga di luar batas kemampuan keuangan pasien akan berdampak pada tidak terbelinya antibiotika oleh pasien, sehingga mengakibatkan terjadinya kegagalan terapi. Setepat apapun antibiotika yang diresepkan apabila jauh dari tingkat kemampuan keuangan pasien tentu tidak akan bermanfaat.

BAB III

TATA LAKSANA PENGGUNAAN ANTIMIKROBA

3.1 PRINSIP PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA

3.1.1 PRINSIP PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA BIJAK (*Prudent*)

1. Penggunaan antibiotika bijak yaitu penggunaan antibiotika dengan spectrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
2. Kebijakan penggunaan antibiotika (*antibiotic policy*) ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotika dan mengutamakan penggunaan antibiotika lini pertama.
3. Pembatasan penggunaan antibiotika dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotika, penerapan penggunaan antibiotika secara terbatas (*restriced*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotika tertentu (*reserved antibiotics*).
4. Indikasi ketat penggunaan antibiotika dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya. Antibiotika tidak diberikan pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus atau penyakit yang dapat sembuh sendiri (*self-timited*).
5. Pemilihan jenis antibiotika harus berdasar pada:
 - a. Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan terhadap antibiotika.
 - b. Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi.
 - c. Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotika.
 - d. Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat.
 - e. *Cost effective* : obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.
6. Penerapan penggunaan antibiotika secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah berikut:
 - a. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotika secara bijak
 - b. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.
 - c. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten di bidang infeksi.

- d. Mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim (*teamwork*).
- e. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotika secara bijak yang bersifat multi disiplin.
- f. Memantau penggunaan antibiotika secara intensif dan berkesinambungan.
- g. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotika secara lebih rinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya dan masyarakat.

3.1.2 PRINSIP PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA UNTUK TERAPI EMPIRIS DAN DEFINITIF

1. Antibiotika Terapi Empiris

- a. Penggunaan antibiotika untuk terapi empiris adalah penggunaan antibiotika pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya.
- b. Tujuan pemberian antibiotika untuk terapi empiris adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi.
- c. Indikasi ditemukan sindroma klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri tertentu yang paling sering menjadi penyebab infeksi.
 - 1) Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotika data epidemiologi dan pola resistensi bakteri yang tersedia di komunitas atau di rumah sakit setempat.
 - 2) Kondisi klinis pasien.
 - 3) Ketersediaan antibiotika.
 - 4) Kemampuan antibiotika untuk menembus ke dalam jaringan/organ yang terinfeksi.
 - 5) Untuk infeksi berat yang diduga disebabkan oleh polimikroba dapat digunakan antibiotika kombinasi.
- d. Rute pemberian antibiotika oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotika parenteral (Cunha, BA., 2010).
- e. Lama pemberian antibiotika empiris diberikan untuk jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (IFIC., 2010; Tim PPRA Kemenkes RI., 2010).
- f. Evaluasi penggunaan antibiotika empiris dapat dilakukan seperti pada tabel berikut (Cunha, BA., 2010; IFIC., 2010).

Tabel 1. Evaluasi Penggunaan Antibiotika Empiris

Hasil kultur	Klinis	Sensitivitas	Tindak Lanjut
+	Membaik	Sesuai	Lakukan sesuai prinsip "DeEskalasi"
+	Membaik	Tidak Sesuai	Evaluasi Diagnosis dan Terapi
+	Tetap/Memburuk	Sesuai	Evaluasi Diagnosis dan Terapi
+	Tetap/Memburuk	Tidak Sesuai	Evaluasi Diagnosis dan Terapi
-	Membaik	0	Evaluasi Diagnosis dan Terapi
-	Tetap/Memburuk	0	Evaluasi Diagnosis dan Terapi

2. Antibiotika untuk Terapi Definitif

- a. Penggunaan antibiotika untuk terapi definitif adalah penggunaan antibiotika pada kasus infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya (Lloyd W., 2010).
- b. Tujuan pemberian antibiotika untuk terapi definitif adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang menjadi penyebab infeksi, berdasarkan pemeriksaan mikrobiologi.
- c. Indikasi sesuai dengan hasil mikrobiologi yang menjadi penyebab infeksi.
- d. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotika.
 1. Efikasi klinik dan keamanan berdasarkan hasil uji klinik.
 2. Sensitivitas.
 3. Biaya.
 4. Kondisi klinis pasien.
 5. Diutamakan antibiotika lini pertama/spektrum sempit.
 6. Ketersediaan antibiotika (sesuai formularium rumah sakit).
 7. Sesuai dengan Pedoman Diagnosis dan Terapi (PDT) setempat yang terkini.
 8. Paling kecil memunculkan risiko terjadi bakteri resisten.
- e. Rute pemberian antibiotika oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotika parenteral (Cunha, BA., 2010). Jika kondisi pasien memungkinkan, pemberian antibiotika parenteral harus segera diganti dengan antibiotika per oral.
- f. Lama pemberian antibiotika definitif berdasarkan pada efikasi klinis untuk eradikasi bakteri sesuai diagnosis awal yang telah dikonfirmasi.

Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (IFIC., 2010; Tim PPRA Kemenkes RI., 2010).

3.1.3 PRINSIP PENGGUNAAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA

PROFILAKSIS

Pemberian antibiotika sebelum (30–60 menit sebelum insisi pertama), saat dan hingga 24 jam pasca operasi pada kasus yang secara klinis tidak didapatkan tanda-tanda infeksi dengan tujuan untuk mencegah terjadi infeksi luka operasi. Diharapkan pada saat operasi, konsentrasi antibiotika di jaringan target operasi sudah mencapai kadar optimal yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri kulit dan lingkungan (Avenia, 2009).

Prinsip penggunaan antibiotika profilaksis selain tepat dalam pemilihan jenis juga mempertimbangkan konsentrasi antibiotika dalam jaringan saat mulai dan selama operasi berlangsung. Rekomendasi antibiotika yang digunakan pada profilaksis bedah dapat dilihat pada kebijakan penggunaan antibiotika profilaksis bedah/tindakan medis dan PPA.

1. Tujuan pemberian antibiotika profilaksis pada kasus pembedahan:
 - a. Menurunkan dan mencegah kejadian Infeksi Daerah Operasi (IDO).
 - b. Menurunkan mordibitas dan mortalitas pasca operasi.
 - c. Menghambat munculnya flora normal resisten antibiotika.
 - d. Meminimalkan biaya pelayanan kesehatan.
2. Indikasi penggunaan antibiotika profilaksis ditentukan berdasarkan kelas operasi, yaitu operasi bersih dan bersih kontaminasi.
3. Dasar pemilihan jenis antibiotika untuk tujuan profilaksis:
 - a. Sesuai dengan sensitivitas dan pola bakteri patogen terbanyak pada kasus bersangkutan (EMPIRIS).
 - b. Spektrum sempit untuk mengurangi risiko resistensi bakteri.
 - c. Toksisitas rendah.
 - d. Tidak menimbulkan reaksi merugikan terhadap pemberian obat anestesi.
 - e. Bersifat bakterisidal.
 - f. Harga terjangkau.
 - Gunakan Sefalosporin generasi I-II untuk profilaksis bedah. Pada kasus tertentu yang dicurigai melibatkan bakteri anaerob dapat ditambahkan metronidazol
 - Tidak dianjurkan menggunakan Sefalosporin generasi III-IV, golongan Carbapenem, dan golongan quinolone untuk profilaksis bedah.

4. Rute pemberian
 - a. Antibiotika profilaksis diberikan secara intravena.
 - b. Untuk menghindari risiko yang tidak diharapkan dianjurkan pemberian antibiotika intravena drip.
5. Waktu pemberian

Antibiotika profilaksis diberikan ≤ 30 – maksimal 60 menit sebelum insisi kulit.
6. Dosis pemberian

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

Durasi pemberian adalah dosis tunggal. Dosis ulangan dapat diberikan atas indikasi perdarahan lebih dari 1500 ml atau operasi berlangsung lebih dari 3 jam (SIGN, 2008).
8. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap risiko terjadinya ILO, antara lain:
 - a. Kategori/kelas operasi (*Mayhall Classification*) (SIGN, 2008).

Gunakan cephalosporin generasi I-II untuk profilaksis bedah. Pada kasus tertentu yang dicurigai melibatkan bakteri anaerob dapat ditambahkan metronidazol. Tidak dianjurkan menggunakan cephalosporin generasi III-IV, golongan carbapenem, dan golongan quinolone untuk profilaksis bedah.

Tabel 2. Kelas Operasi dan Penggunaan Antibiotika

Kelas Operasi	Definisi	Penggunaan Antibiotika
Operasi Bersih	Operasi yang dilakukan pada daerah dengan kondisi prabedah tanpa infeksi, tanpa membuka traktus (respiratorius, gastrointestinal, urinarius, bilier), operasi terencana, atau penutupan kulit primer dengan atau tanpa digunakan drain tertutup.	Kelas operasi bersih terencana umumnya tidak memerlukan antibiotika profilaksis kecuali pada beberapa jenis operasi, misalnya mata, jantung, atau sendi)
Operasi Bersih-Kontaminasi	Operasi yang dilakukan pada traktus (digestirus, bilier, urinarius, respiratoris, reproduksi kecuali ovarium) atau operasi tanpa disertai kontaminasi yang nyata	Pemberian antibiotika profilaksis pada kelas operasi bersih kontaminasi perlu dipertimbangkan

		manfaat dan risikonya karena bukti ilmiah mengenai efektivitas antibiotika profilaksis belum ditemukan
Operasi Kontaminasi	Operasi yang membuka saluran cerna, saluran empedu, saluran kemih, saluran napas sampai orofaring, saluran reproduksi kecuali ovarium atau operasi yang tanpa pencemaran nyata (<i>Gross Spillage</i>).	Kelas operasi kontaminasi memerlukan antibiotika terapi (bukan profilaksis).
Operasi Kotor	Adalah operasi pada perforasi saluran cerna, saluran urogenital atau saluran nafas yang terinfeksi ataupun operasi yang melibatkan daerah yang purulen (inflamasi bacterial). Dapat pula operasi pada luka terbuka lebih dari 4 jam setelah kejadian atau terdapat jaringan nonvital yang luas atau nyata kotor.	Kelas operasi kotor memerlukan antibiotika terapi.

Tabel 3. Presentase Kemungkinan ILO Berdasarkan Kelas Operasi dan Indeks Risiko

Kelas Terapi	Indeks Ratio		
	0	1	2
Bersih	1,0%	2,3%	5,4%
Bersih-Kontaminasi	2,1%	4,0%	9,5%
Kontaminasi/Kotor	3,4%	6,8%	13,2%

(SIGN, 2008; Avenia, 2009)

b. Skor ASA (*American Society of Anesthesiologist*)

Tabel 4. Pembagian Status Fisik Pasien Berdasarkan Skor ASA
Skor ASA Status Fisik

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

c. Lama rawat inap sebelum operasi

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

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

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

Tabel 5. Indeks Risiko

Indeks Risiko	Definisi
0	Tidak ditemukan faktor risiko
1	Ditemukan 1 faktor risiko
2	Ditemukan 2 faktor risiko

f. Pemasangan implant

Pemasangan implan pada setiap tindakan bedah dapat meningkatkan kejadian IDO.

3.1.4 PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA KOMBINASI

1. Antibiotika kombinasi adalah pemberian antibiotika lebih dari satu jenis untuk mengatasi infeksi.
2. Tujuan pemberian antibiotika kombinasi adalah :
 - a) Meningkatkan aktivitas antibiotika pada infeksi spesifik (Efek sinergis).
 - b) Memperlambat dan mengurangi risiko timbulnya bakteri resisten.
3. Indikasi penggunaan antibiotika kombinasi (Bruton et. Al, 2008;

Archer, GL.,2008):

- a) Infeksi disebabkan oleh lebih dari satu bakteri (polibakteri).
- b) Abses intraabdominal, hepatic, otak dan saluran genital (infeksi campuran aerob dan anaerob).
- c) Terapi empiris pada infeksi berat.

4. Hal-hal yang perlu perhatian (Bruton et. Al.; Cunha, BA., 2010):

- a) Kombinasi antibiotika yang bekerja pada target yang berbeda dapat meningkatkan atau mengganggu keseluruhan aktivitas antibiotika.
- b) Suatu kombinasi antibiotika dapat memiliki toksisitas yang bersifat aditif atau superaditif.

Contoh: Vancomycin secara tunggal memiliki efek nefrotoksik minimal, tetapi pemberian bersama Aminoglycoside dapat meningkatkan toksisitasnya.

- c) Diperlukan pengetahuan jenis infeksi, data mikrobiologi dan antibiotika untuk mendapatkan kombinasi rasional dengan hasil efektif.
- d) Hindari penggunaan kombinasi antibiotika untuk terapi empiris jangka lama.
- e) Pertimbangkan peningkatan biaya pengobatan pasien.

3.1.5 PERTIMBANGAN FARMAKOKINETIK DAN FARMAKODINAMIK ANTIBIOTIKA

Farmakokinetik (*pharmacokinetic*, PK) membahas tentang perjalanan kadar antibiotika di dalam tubuh, sedangkan farmakodinamik (*pharmacodynamic*, PD) membahas tentang hubungan antara kadar-kadar itu dan efek antibiotikanya. Dosis antibiotika dulunya hanya ditentukan oleh parameter PK saja. Namun, ternyata PD juga memainkan peran yang sama, atau bahkan lebih penting. Pada abad resistensi antibiotika yang terus meningkat ini, PD bahkan menjadi lebih penting lagi, karena parameter-parameter ini bisa digunakan untuk mendesain rejimen dosis yang melawan atau mencegah resistensi. Jika walaupun efikasi klinis dan keamanan masih menjadi standar emas untuk membandingkan antibiotika, ukuran farmakokinetik dan farmakodinamik telah semakin sering digunakan. Beberapa ukuran PK dan PD lebih prediktif terhadap efikasi klinis.

Ukuran utama aktivitas antibiotika adalah Kadar Hambat Minimum (KHM). KHM adalah kadar terendah antibiotika yang secara sempurna menghambat pertumbuhan suatu mikroorganisme secara *in vitro*. Walaupun KHM adalah indikator yang baik untuk potensi suatu antibiotika, KHM tidak

menunjukkan apa-apa tentang perjalanan waktu aktivitas antibiotika.

Parameter-parameter farmakokinetik menghitung perjalanan kadar serum antibiotika. Terdapat 3 parameter farmakokinetik yang paling penting untuk mengevaluasi efikasi antibiotika, yaitu kadar puncak serum (C_{max}), kadar minimum (C_{min}), dan *area under curve* (AUC) pada kurva kadar serum vs waktu. Walaupun parameter-parameter ini mengkuantifikasi perjalanan kadar serum, parameter-parameter tersebut tidak mendeskripsikan aktivitas bakterisidal suatu antibiotika. Aktivitas antibiotika dapat dikuantifikasi dengan mengintergrasikan parameter-parameter PK/PD dengan KHM. Parameter tersebut yaitu: rasio kadar puncak/KHM, waktu>KHM, dan rasio *AUC-24 jam*/KHM.

3.2 PENGGOLONGAN ANTIBIOTIKA

Infeksi bakteri terjadi bila bakteri mampu melewati *barrier* mukosa atau kulit dan menembus jaringan tubuh. Pada umumnya, tubuh berhasil mengeliminasi bakteri tersebut dengan respon imun yang dimiliki, tetapi bila bakteri berkembang biak lebih cepat daripada aktivitas respon imun tersebut maka akan terjadi penyakit infeksi yang disertai dengan tanda-tanda inflamasi. Terapi yang tepat harus mampu mencegah berkembangbiaknya bakteri lebih lanjut tanpa membahayakan *host*. Antibiotika adalah obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri. Antibiotika bisa bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau *immunocompromised* (misalnya pada pasien neutropenia) atau infeksi di lokasi yang terlindung (misalnya pada cairan cerebrospinal), maka antibiotika bakterisid harus digunakan.

Penggolongan antibiotika berdasarkan mekanisme kerja :

1. Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri

A. ANTIBIOTIKA BETA LAKTAM

Antibiotika beta-lactam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-lactam, yaitu penicillin, cephalosporin, monobactam, carbapenem, dan inhibitor beta lactamase. Obat-obat antibiotik beta-lactam umumnya bersifat bakterisid, dan sebagian besar efektif terhadap organisme Gram-positif dan negatif. Antibiotika beta-lactam mengganggu sintesis dinding sel bakteri, dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri.

1) Penicillin

Golongan penicillin diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotikanya.

Tabel 6. Antibiotika Golongan Penicillin

Golongan	Contoh	Aktivitas
Penicillin G dan Penicillin V	Penicillin G dan Penicillin V	Sangat aktif terhadap kokus Gram positif, tetapi cepat dihidrolisi oleh Penicillinase atau beta lactamase, sehingga tidak efektif terhadap <i>S.aureus</i>
Penicillin yang resisten terhadap beta lactamase/penicillinase	Metisilin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin, dan dicloxacillin	Merupakan obat pilihan utama untuk terapi <i>S.aureus</i> yang memproduksi penicillinase. Aktivitas antibiotika kurang poten terhadap mikroorganisme yang sensitive terhadap Penicillin G
Aminopenicillin	Ampicillin, Amoxicillin	Selain aktivitas terhadap bakteri Gram-positif juga mencakup mikroorganisme Gram-negatif, seperti <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Escherichia coli</i> , dan <i>Proteus mirabili</i> . Obat-obat ini sering diberikan bersama inhibitor beta-lactamase (clavulanic acid, sulbactam, tazobactam) untuk mencegah hidrolisi oleh beta lactamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri Gram-negatif ini

Tabel 7. Parameter-parameter Farmakokinetik untuk Beberapa Penicillin

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis Pada Gagal Ginjal
Penicillin alami				
Penicillin G	IM, IV	0,5	79-85	Ya
Penicillin V	Oral	0,5	20-40	Ya
Penicillin Anti-staphylococcus (resisten penicillinase)				
Nafisilin	IM, IV	0,8-1,2	31-38	Tidak
Oxacillin	IM, IV	0,4-0,7	39-66	Tidak
Kloxacillin	Oral	0,5-0,6	49-70	Tidak
Dikloxacillin	Oral	0,6-0,8	35-90	Tidak
Aminopenicillin				
Ampicillin	Oral, IM, IV	1,1-1,5	40-92	Ya
Amoxicillin	Oral	1,4-2,0	86	Ya
Penicillin Anti-pseudomonas				
Carbenicillin	Oral	0,8-1,2	85	Ya
Mezlocillin	IM, IV	0,9-1,7	61-69	Ya
Piperacillin	IM, IV	0,8-1,1	74-89	Ya
Ticarcillin	IM, IV	1,0-1,4	95	Ya

IM = intramuskuler; IV = intravena

2) Cephalosporin

Cephalosporin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme serupa dengan penicillin. Cephalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasinya.

Tabel 8. Klasifikasi dan Aktivitas Cephalosporin

Generasi	Contoh	Aktivitas
I	Cefalexin, cefalotin, cefazolin, cefradin, cefadroxil	Antibiotika yang efektif terhadap Gram-positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap Gram-negatif.
II	Cefaclor, cefamandol, cefuroxime, cefoxitin, cefotetan, cefmetazole, cefprozil.	Aktivitas antibiotika Gram-negatif yang lebih tinggi daripada generasi I.
III	Cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefixime, cefoperazone, cefpodoxime, moxalactam.	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram-positif dibanding generasi I, tapi lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain yang memproduksi beta-lactamase. Ceftazidime dan cefoperazone juga aktif terhadap <i>P. Aeruginosa</i> , tapi kurang aktif dibanding generasi III lainnya terhadap kokus Gram-positif.
IV	Cefepime, cefpirome.	Aktivitas lebih luas dibanding generasi III dan tahan terhadap beta-lactamase.

Tabel 9. Parameter-parameter Farmakokinetik untuk Beberapa Cephalosporin

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis pada Gagal ginjal
Generasi I				
Cefadroxil	Oral	1,2-2,5	70-90	Ya
Cefazolin	i.m., i.v.	1,5-2,5	70-95	Ya
Cefalexin	Oral	1,0	95	Ya
Cefapirin	i.m., i.v.	0,6	50-70	Ya
Cefradin	Oral	0,7	75-100	Ya
Generasi II				
Cefaclor	Oral	0,6-0,9	60-85	Ya
Cefamandole	i.m., i.v.	0,5-1,2	100	Ya
Cefmetazole	i.v.	1,2-1,5	85	Ya
Cefonizid	i.m., i.v.	3,5-4,5	95-99	Ya
Cefotetan	i.m., i.v.	2,8-4,6	60-91	Ya
Cefoxitin	i.m., i.v.	0,7-1,0	85	Ya
Cefprozil	Oral	1,2-1,4	64	Ya
Cefuroxime	i.m., i.v.	1,1-1,3	95	Ya
Cefuroxime axetil	Oral	1,1-1,3	52	Ya
Generasi III				
Cefdinir	Oral	1,7	18	Ya
Cefepime	i.m., i.v.	2,0	70-99	Ya
Cefixime	Oral	2,3-3,7	50	Ya
Cefoperazone	i.m., i.v.	2,0	20-30	Tidak
Cefotaxime	i.m., i.v.	1,0	40-60	Ya
Cefpodoxime proxetil	Oral	1,9-3,7	40	Ya
Ceftazidime	i.m., i.v.	1,9	80-90	Ya
Ceftibuten	Oral	1,5-2,8	57-75	Ya
Ceftizoxime	i.m., i.v.	1,4-1,8	57-100	Ya
Ceftriaxone	i.m., i.v.	5,8-8,7	33-67	Tidak
Carbapenem				
Imipenem/Cilastatin	i.m., i.v.	1,0	50-70	Ya
Meropenem	i.v.	1,0	79	Ya
Monobactam				
Aztreonam	i.m., i.v.	2,0	75	Ya
Generasi IV				
Ceftazidime	i.m., i.v.	1,9	NA	NA
Cefepime	i.m.	2,0	NA	NA

i.m. = intramuskuler; i.v. = intravena.

3) Monobactam (beta-lactam monosiklik)

Contoh: aztreonam.

Aktivitas : resisten terhadap beta-lactamase yang dibawa oleh bakteri Gram-negatif. Aktif terutama terhadap bakteri Gram-negatif. Aktivitasnya sangat baik terhadap Enterobacteriaceae, *P. Aeruginosa*, *H. Influenzae* dan ganokokus.

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

Waktu paruh: 1,7 jam.

Ekskresi: sebagian besar obat diekskresi utuh melalui urin.

4) Carbapenem

Carbapenem merupakan antibiotika lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotika yang lebih luas daripada sebagian besar beta-lactam lainnya. Yang termasuk carbapenem adalah imipenem, meropenem dan doripenem.

Spektrum aktivitas: menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram-negatif, dan anaerob. Ketiganya sangat tahan terhadap beta lactamase.

Efek samping: paling sering adalah mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi yang diberi pada pasien dengan lesi SSP atau dengan insufisiensi ginjal.

Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang.

5) Inhibitor beta-lactamase

Inhibitor beta-lactamase melindungi antibiotika beta-lactam dengan cara menginaktivasi beta-lactamase. Yang termasuk ke dalam golongan ini adalah clavulanic acid, sulbactam, dan tazobactam.

Clavulanic acid merupakan *suicide inhibitor* yang mengikat beta lactamase dari bakteri Gram-positif dan Gram-negatif secara *irreversible*. Obat ini dikombinasi dengan amoxicillin untuk pemberian oral dan dengan ticarcillin untuk pemberian parenteral.

Sulbactam dikombinasi dengan ampicillin untuk penggunaan parenteral, dan kombinasi ini aktif terhadap kokus Gram-positif, termasuk *S. Aureus* penghasil beta-lactamase, aerob Gram-negatif (tapi tidak terhadap *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob.

Tazobactam dikombinasi dengan piperacillin untuk penggunaan parenteral.

Waktu paruhnya memanjang dengan kombinasi ini, dan eksresinya melalui ginjal.

B. BACITRACIN

Bacitracin adalah kelompok yang terdiri dari antibiotika polipeptida, yang utama adalah bacitracin A. Berbagai kokus dan basil Gram-positif, *Neisseria*, *H. Influenzae*, dan *Treponema pallidum* sensitif terhadap obat ini.

Bacitracin tersedia dalam bentuk salep mata dan kulit, serta bedak untuk topikal. Bacitracin jarang menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, sering dikombinasi dengan neomisin dan/atau polimiksin. Bacitracin bersifat nefrotoksik bila memasuki sirkulasi sistemik.

C. VANCOMYCIN

Vancomycin merupakan antibiotika lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif. Vancomycin hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. Aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA).

Semua basil Gram-negatif dan mikrobakteria resisten terhadap Vancomycin. Vancomycin diberikan secara intravena, dengan waktu paruh sekitar 6 jam. Efek sampingnya adalah reaksi hipersensitivitas, demam, *flushing* dan hipotensi (pada infus cepat), serta gangguan pendengaran dan nefrotoksisitas pada dosis tinggi.

2. Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein

Obat antibiotika yang termasuk golongan ini adalah Aminoglycoside, tetracycline, Chloramphenicol, macrolide (erythromycin, azithromycin, klaritromisin), Clindamycin, mupirocin, dan spectinomycin.

a. Aminoglycoside

Spektrum aktivitas: Obat golongan ini menghambat bakteri aerob Gram-negatif. Obat ini mempunyai indeks terapi sempit, dengan toksisitas serius pada ginjal dan pendengaran, khususnya pada pasien anak dan usia lanjut.

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

Tabel 10. Karakteristik Aminoglycosides

Obat	Waktu Paruh (jam)	Kadar Terapeutik Serum (µg/ml)	Kadar Toksik Serum (µg/ml)
Streptomycin	2-3	25	50
Neomycin	3	5-10	10
Kanamycin	2,0-2,5	8-16	35
Gentamycin	1,2-5,0	4-10	12
Tobramycin	2,0-3,0	4-8	12
Amikacin	0,8-2,8	8-16	35
Netilmycin	2,0-2,5	0,5-10	16

Diadaptasi dengan izin dari buku Fakta dan Perbandingan Obat. St. Louis Lippincott, 1985:1372.

b. Tetracycline

Antibiotika yang termasuk ke dalam golongan ini adalah tetracycline, doxycycline, oxytetracycline, minocycline, dan chlortetracycline. Antibiotika 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, Mycoplasma, Chlamydia, dan beberapa spesies mikobakteria.

Tabel 12. Beberapa Sifat Tetracycline dan Obat-obat Segolongan

Obat	Cara Pemberian yang Disukai	Waktu Paruh Serum (jam)	Ikatan Protein Serum (%)
Tetracycline HCl	Oral, i.v.	8	25-60
Chlortetracycline HCl	Oral, i.v.	6	40-70
Oxytetracycline HCl	Oral, i.v.	9	20-35
Demeclocycline HCl	Oral	12	40-90
Methacycline HCl	Oral	13	75-90
Doxycycline	Oral, i.v.	18	25-90
Minocycline HCl	Oral, i.v.	16	70-75

c. Chloramphenicol

Chloramphenicol adalah antibiotik berspektrum luas, menghambat bakteri Gram-positif dan negatif aerob dan anaerob, Chlamydia, Rickettsia, dan Mycoplasma.

Chloramphenicol mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S.

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

d. Macrolide (erythromycin, azithromycin, clarithromycin, Roxithromycin)

Macrolide aktif terhadap bakteri Gram-positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil Gram-positif. Sebagian besar Gram-negatif aerob resisten terhadap macrolide, namun azithromycin dapat menghambat Salmonella. Azithromycin dan klaritromisin dapat menghambat *H. Influenzae*, tetapi azithromycin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif

terhadap *H. Pylori*.

Macrolide mempengaruhi sintesis protein bakteri dengan cara berikatan dengan subunit 50s ribosom bakteri, sehingga menghambat translokasi peptida.

- 1) Erythromycin dalam bentuk basa bebas dapat diinaktivasi oleh asam, sehingga pada pemberian oral, obat ini dibuat dalam sediaan salut enterik. Erythromycin dalam bentuk estolat tidak boleh diberikan pada dewasa karena akan menimbulkan *liver injury*.
- 2) Azithromycin lebih stabil terhadap asam jika dibanding erythromycin. Sekitar 37% dosis diabsorpsi, dan semakin menurun dengan adanya makanan. Obat ini dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada hati.
- 3) Clarithromycin. Absorpsi per oral 55% dan meningkat jika diberikan bersama makanan. Obat ini terdistribusi luas sampai ke paru, hati, sel fagosit, dan jaringan lunak. Metabolit clarithromycin mempunyai aktivitas antibakteri lebih besar daripada obat induk. Sekitar 30% obat disekresi melalui urin, dan sisanya melalui feses.
- 4) Roxithromycin mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dan aktivitas yang lebih tinggi melawan *Haemophilus influenzae*. Obat ini diberikan dua kali sehari.

Roxithromycin hanya dimetabolisme sebagian, lebih dari separuh senyawa diekskresi dalam bentuk utuh. Tiga metabolit telah diidentifikasi di urin dan feses: metabolit utama adalah deskloadinosa Roxithromycin, dengan N-mono dan N-di-demetil Roxithromycin sebagai metabolit minor. Roxithromycin dan ketiga metabolitnya terdapat di urin dan feses dalam persentase yang hampir sama.

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

e. Clindamycin

Clindamycin menghambat sebagian besar kokus Gram-positif dan sebagian besar bakteri anaerob, tetapi tidak bisa menghambat bakteri Gram-negatif aerob seperti *Haemophilus*, *Mycoplasma* dan *Chlamydia*.

Efek samping: diare dan enterocolitis pseudomembranosa.

f. Mupirocin

Mupirocin merupakan obat tipikal yang menghambat bakteri Gram-positif dan beberapa Gram-negatif.

Tersedia dalam bentuk krim atau salep 2% untuk penggunaan di kulit (lesi kulit traumatik, impetigo yang terinfeksi sekunder oleh *S. Aureus* atau *S. Pyogenes*) dan salep 2% untuk intranasal.

Efek samping: iritasi kulit dan mukosa serta sensitisasi. Obat ini diberikan secara intramuskular.

Dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat ini tidak efektif untuk infeksi Gonore faring.

Efek samping: nyeri lokal, urtikaria, demam, pusing, mual, dan insomnia.

3. Obat Antimetabolit yang Menghambat Enzim-enzim Esensial dalam Metabolisme Folat

- Sulfonamide dan Trimethoprim

Sulfonamide bersifat bakteriostatik. Trimethoprim 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 hemotilicus*, *H. Influenzae*, *Neisseria sp.*, bakteri Gram-negatif aerob (*E. Coli* dan *Klebsiella sp.*), Enterobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, *P. Carinii*.

4. Obat yang Mempengaruhi Sintesis atau Metabolisme Asam Nukleat

a. Quinolone

- 1) Nalidixic acid

Nalidixic acid menghambat sebagian besar Enterobacteriaceae.

- 2) Fluoroquinolone

Golongan fluoroquinolone meliputi norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, pefloxacin, levofloxacin, dan lain lain.

Fluoroquinolone bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh Gonokokus, Shigella, *E. Coli*, Salmonella, Haemophilus, *Moraxella catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *P. Aeruginosa*.

b. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon. Absorpsi

melalui saluran cerna 94% dan tidak berubah dengan adanya makanan. Nitrofurantoin bisa menghambat Gram-positif dan negatif, termasuk *E. Coli*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp*, *Enterococcus sp*, *Neisseria sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, dan *Proteus sp*.

3.3 PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA

3.3.1 Hipersensitivitas Antibiotika

Hipersensitivitas antibiotika merupakan suatu keadaan yang mungkin dijumpai pada penggunaan antibiotika, antara lain berupa pruritus-urtikaria hingga reaksi anafilaksis. Profesi medik wajib mewaspadaikan kemungkinan terjadi kerentanan terhadap antibiotika yang digunakan pada penderita. Anafilaksis jarang terjadi tetapi bila terjadi dapat berakibat fatal. Dua pertiga kematian akibat anafilaksis umumnya terjadi karena obstruksi saluran napas.

Jenis hipersensitivitas akibat antibiotika :

a. Hipersensitivitas Tipe Cepat

Keadaan ini juga dikenal sebagai *immediate hypersensitivity*. Gambaran klinik ditandai oleh sesak napas karena kejang di laring dan bronkus, urtikaria, angioedema, hipotensi dan kehilangan kesadaran. Reaksi ini dapat terjadi beberapa menit setelah suntikan penicillin.

b. Hipersensitivitas Perantara Antibodi (*Antibody Mediated Type II Hypersensitivity*)

Manifestasi klinis pada umumnya berupa kelainan darah seperti anemia hemolitik, trombositopenia, eosinofilia, granulositopenia. Tipe reaksi ini juga dikenal sebagai reaksi sitotoksik. Sebagai contoh, Chloramphenicol dapat menyebabkan granulositopeni, obat beta-lactam dapat menyebabkan anemia hemolitik autoimun, sedangkan penicillin antipseudomonas dosis tinggi dapat menyebabkan gangguan pada agregasi trombosit.

c. *Immune Hypersensitivity-complex Mediated* (Tipe III)

Manifestasi klinis dari hipersensitivitas tipe III ini dapat berupa eritema, urtikaria dan angioedema. Dapat disertai demam, artralgia dan adenopati. Gejala dapat timbul 1-3 minggu setelah pemberian obat pertama kali, bila sudah pernah reaksi dapat timbul dalam 5 hari. Gangguan seperti SLE, neuritis optik, glomerulonefritis, dan vaskulitis juga termasuk dalam kelompok ini.

d. *Delayed Type Hypersensitivity*

Hipersensitivitas tipe I terjadi pada pemakaian obat topikal jangka lama seperti sulfa atau penicillin dan dikenal sebagai kontak dermatitis. Reaksi paru seperti sesak, batuk dan efusi dapat disebabkan nitrofurantoin. Hepatitis (karena isoniazid), nefritis interstisial (karena antibiotika beta-lactam) dan ensefalopati (karena clarithromycin) yang reversibel pernah dilaporkan.

Pencegahan Anafilaksis :

- a. Selalu sediakan obat/alat untuk mengatasi keadaan darurat.
- b. Diagnosa dapat diusahakan melalui wawancara untuk mengetahui riwayat alergi obat sebelumnya dan uji kulit (khusus untuk penicillin). Uji kulit tempel (*patch test*) dapat menentukan reaksi tipe I dan obat yang diberi topikal (tipe IV).
- c. *Radio Allergo Sorbent Test* (RAST) adalah pemeriksaan yang dapat menentukan adanya IgE spesifik terhadap berbagai antigen, juga tersedia dalam bentuk panel. Disamping itu untuk reaksi tipe II dapat digunakan test Coombs indirek dan untuk reaksi tipe III dapat diketahui dengan adanya IgG atau IgM terhadap obat.
- d. Penderita perlu menunggu 20 menit setelah mendapat terapi parenteral antibiotika untuk mengantisipasi timbulnya reaksi hipersensitivitas tipe I.
- e. Tatalaksana Anafilaksis dapat dilihat di SPO masing-masing ruang perawatan/IGD/kamar operasi.

3.3.2 Antibiotika Profilaksis Untuk Berbagai Kondisi Medis

Dapat dilihat pada kebijakan penggunaan antibiotika profilaksis medis dan PPA.

3.3.3 Profilaksis pada Korban Pemerkosaan

- a. Trichomoniasis, *bacterial vaginosis*, gonore, dan infeksi Chlamydia adalah infeksi tersering pada wanita korban pemerkosaan.
- b. Pada wanita yang aktif secara seksual, kejadian infeksi ini juga tinggi, sehingga infeksi yang terjadi tidak selalu diakibatkan oleh perkosaan tersebut. Pemeriksaan pasca perkosaan seyogyanya dilakukan untuk mengidentifikasi penyebab infeksi lain (misal chlamydia dan gonokokus) karena berpotensi untuk terjadi infeksi asendens.
- c. Terapi pencegahan rutin dianjurkan sesudah terjadi perkosaan karena *follow up* korban sulit.
- d. Profilaksis yang dianjurkan sebagai terapi preventif adalah:
 - 1) Vaksinasi hepatitis B post paparan, tanpa HBIG dapat melindungi dari infeksi hepatitis B. Vaksinasi hepatitis B harus diberikan pada korban saat pemeriksaan awal bila mereka belum pernah

divaksinasi. Dosis *follow up* harus diberikan 1-2 dan 4-6 bulan sesudah dosis pertama.

2) Terapi antibiotika empirik untuk *Chlamydia sp*, *Gonorrhies sp*, *Trichomonas sp* dan *bacterial vaginosis*. Antibiotika yang dianjurkan adalah:

- Ceftriaxone 125 mg IM dosis tunggal PLUS metronidazol 2 g per oral dosis tunggal PLUS azithromycin 1 g per oral dosis tunggal ATAU
- Doksisisilin 100 mg 2 x/hari per oral selama 7 hari.

e. Apabila ada risiko terkena HIV, konsultasikan dengan spesialis terapi HIV.

3.3.5 Upaya Untuk Meningkatkan Mutu Penggunaan Antibiotika

1. Prinsip penetapan dosis, interval, rute, waktu dan lama pemberian (rejimen dosis) (Depkes, 2004; Tim PPRA Kemenkes RI, 2010; Dipiro, 2006; Thomas, 2006; Trissel, 2009; Lacy, 2010):

- a. Dokter menulis di rekam medik secara jelas, lengkap dan benar tentang regimen dosis pemberian antibiotika, dan instruksi tersebut juga ditulis di rekam pemberian antibiotika (RPA).
- b. Dokter menulis resep antibiotika sesuai ketentuan yang berlaku, dan farmasis/apoteket mengkaji kelengkapan resep serta dosis rejimennya.
- c. Apoteker mengkaji ulang kesesuaian instruksi pengobatan di RPA dengan rekam medik dan menulis informasi yang perlu disampaikan kepada dokter/perawat/tenaga medis lain terkait penggunaan antibiotika tersebut dan memberi paraf pada RPA.
- d. Apoteker menyiapkan antibiotika yang dibutuhkan yang dibutuhkan secara *Unit Dose Dispensing* (UDD) ataupun secara *aseptic dispensing* (pencampuran sediaan parenteral secara aseptis) jika SDM dan saran tersedia. Obat yang sudah disiapkan oleh Instalasi Farmasi diserahkan kepada perawat ruangan.
- e. Perawat yang memberikan antibiotika kepada pasien (sediaan parenteral/nonparenteral/oral) harus mencatat jam pemberian antibiotika yang sudah ditentukan/disepakati.
- f. Antibiotika parenteral dapat diganti per oral, apabila setelah 24-48 jam (NHS, 2009):
 - 1) Kondisi klinis pasien membaik.
 - 2) Tidak ada gangguan fungsi pencernaan (muntah, malabsorpsi,

gangguan menelan, diare berat).

3) Kesadaran baik.

4) Tidak demam (suhu $>36^{\circ}\text{C}$ dan $<38^{\circ}\text{C}$), disertai tidak lebih dari satu kriteria berikut:

a. Nadi >90 kali/menit

b. Pernapasan >20 kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg

c. Tekanan darah tidak stabil

d. Leukosit <4.000 sel/dl atau >12.000 sel/dl (tidak ada neutropeni)

2. Monitoring efektivitas, efek samping dan kadar antibiotika dalam darah

a. Monitoring (Depkes, 2004; Lacy, 2010)

1) Dokter, apoteker dan spesialis mikrobiologi klinik melakukan pemantauan terapi antibiotika setiap 48-72 jam, dengan memperhatikan kondisi klinis pasien dan data penunjang yang ada.

2) Apabila setelah pemberian antibiotika selama 72 jam tidak ada perbaikan kondisi klinis pasien, maka perlu dilakukan evaluasi ulang tentang diagnosis klinis pasien, dan dapat dilakukan diskusi dengan Tim PPRA Rumah Sakit untuk mencari solusi masalah tersebut.

• Monitoring efek samping/*Adverse Drug Reactions* (ESO/ADRs) (Aronson, 2005; Thomas, 2006; Lacy, 2010; Depkes, 2008)

1) Dokter, apoteker, perawat dan spesialis mikrobiologi klinik melakukan pemantauan secara rutin kemungkinan terjadi ESO/ADRs terkait antibiotika yang digunakan pasien.

2) Pemantauan ESO/ADRs dilakukan dengan mengkaji kondisi klinis pasien, data laboratorium serta data penunjang lain.

3) Jika terjadi ESO/ADRs dapat dilakukan ke Pusat MESO Nasional, menggunakan form MESO.

4) Pelaporan ESO/ADRs dapat dilakukam oleh dokter, apoteker maupun perawat, dan sebaiknya di bawah koordinasi Sub Komite Farmasi dan Terapi yang ada di rumah sakit.

5) ESO/ADRs antibiotika yang perlu diwaspadai antara lain adalah (Arosan, 2005; Koda Kimble, 2009; Pedoman MESO Nasional; Lacy, 2010; WHO, 2004):

- Efek samping/ADRs akibat penggunaan antibiotika yang perlu diwaspadai seperti syok anafilaksis, *Steven Johnson's Syndrome* atau *toxic epidermal necrolysis* (TEN). Antibiotika yang perlu diwaspadai penggunaannya terkait kemungkinan

terjadinya *Steven Johnson's Syndrome* atau *toxic epidermal necrolysis* (TEN) adalah golongan sulfonamide (Cotrimoxazole), penicillin/ampicillin, cephalosporin, quinolone, rifampisin, tetracycline dan erythromycin.

- Penggunaan penggunaan Chloramphenicol perlu diwaspadai terkait efek samping yang mungkin terjadi pada sistem hematologi (*serious and fatal blood dyscrasias* seperti anemi aplastik, anemia hipoplastik, trombositopenia, dan granulositopenia).
 - Penggunaan antibiotika golongan Aminoglycosidea dapat menyebabkan efek samping nefrotoksisitas dan ototoksisitas.
 - Penggunaan Vancomycin perlu diwaspadai kemungkinan terjadi efek samping *Redman's syndrome* karena pemberian injeksi yang terlalu cepat, sehingga harus diberikan secara drip minimal selama 60 menit.
- Monitoring kadar antibiotika dalam darah (TDM= *Therapeutic drug monitoring*) (Depkes, 2004; Thomas, 2006; Lacy, 2010)
 - 1) Pemantauan kadar antibiotika dalam darah perlu dilakukan untuk antibiotika yang mempunyai rentang terapi sempit.
 - 2) Tujuan pemantauan kadar antibiotika dalam darah adalah untuk mencegah terjadinya toksisitas/ADRs yang tidak diinginkan dan untuk mengetahui kecukupan kadar antibiotika untuk membunuh bakteri.
 - 3) Antibiotika yang perlu dilakukan TDM adalah golongan Aminoglycoside seperti gentamisin dan amikasin, serta Vancomycin.
 - 4) Apabila hasil pemeriksaan kadar obat dalam darah sudah ada, maka apoteker dapat memberikan rekomendasi/saran kepada dokter apabila perlu dilakukan penyesuaian dosis.
 - 3. Interaksi antibiotika dengan obat lain (Dipiro, 2006; Depkes, 20014; Depkes, 2008; Aronson, 2005; Karen, 2010; Lacy, 2010)
 - a. Apoteker mengkaji kemungkinan interaksi antibiotika dengan obat lain/larutan infus/makanan-minuman. Pemberian antibiotika juga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium.
 - b. Apoteker dapat memberikan rekomendasi kepada dokter/perawat/pasien terkait dengan masalah interaksi yang ditemukan.
 - 4. Pemberian informasi dan konseling

- a. Pelayanan informasi obat (PIO) (Depkes, 2004; McEvoy, 2005; Thomas, 2006; Trissel, 2009; Lacy, 2010)
 - 1) Apoteker dapat memberikan informasi kepada dokter/perawat tentang antibiotika parenteral/nonparenteral maupun topikal yang digunakan pasien.
 - 2) Informasi yang diberikan antara lain adalah tentang regimen dosis, rekonstruksi, pengeceran/pencampuran antibiotika dengan larutan infus. Pencampuran antibiotika dengan larutan infus memerlukan pengetahuan tentang kompatibilitas dan stabilitas. Penyimpanan obat sediaan asli/ yang sudah direkonstitusi awal/dalam larutan infus juga memerlukan kondisi tertentu.
 - 3) Pemberian informasi oleh farmasis/apoteker dapat dilakukan secara lisan maupun tertulis. Informasi tertulis tentang antibiotika dibuat oleh Unit Pelayanan Informasi Obat (PIO) Instalasi Farmasi Rumah Sakit.
- b. Konseling (Depkes, 2006; McEvoy, 2005; Thomas, 2006; Lacy, 2010)
 - 1) Konseling terutama ditujukan untuk meningkatkan kepatuhan pasien menggunakan antibiotika sesuai instruksi dokter dan untuk mencegah timbul resistensi bakteri serta meningkatkan kewaspadaan pasien/keluarganya terhadap efek samping/*adverse drug reactions* (ADRs) yang mungkin terjadi, dalam rangka menunjang pelaksanaan program *patient safety* di rumah sakit.
 - 2) Konseling tentang penggunaan antibiotika dapat diberikan pada pasien/keluarganya di rawat jalan maupun rawat inap.
 - 3) Konseling pasien rawat jalan dilakukan secara aktif oleh apoteker kepada semua pasien yang mendapat antibiotika oral maupun topikal.
 - 4) Konseling pasien rawat jalan sebaiknya dilakukan di ruang konseling khusus obat yang ada di apotik, untuk menjamin *privacy* pasien dan memudahkan farmasis/apoteker untuk menilai kemampuan pasien/keluarganya menerima informasi yang telah disampaikan.
 - 5) Konseling pada pasien rawat inap dilakukan secara aktif oleh farmasis/apoteker kepada pasien/keluarganya yang mendapat antibiotika oral maupun topikal, dapat dilakukan pada saat pasien masih dirawat (*bed-side counseling*) maupun pada saat pasien akan pulang (*discharge counseling*).
 - 6) Konseling sebaiknya dilakukan dengan metode *show and tell*, dapat disertai dengan pemberian informasi tertulis berupa leaflet

dan lain-lain.

3.4 PENGGUNAAN ANTIJAMUR

Jamur (fungi) termasuk salah satu penyebab infeksi berat pada pasien defisiensi imun dan pasien yang dirawat di rumah sakit. Terdeteksinya jamur pada sediaan mikrobiologi sering dianggap sebagai kontaminan, sehingga perlu pemeriksaan lebih teliti untuk mengidentifikasi jamur tersebut potensi patogen atau bukan.

Infeksi jamur (fungi) dapat terjadi pada semua organ mulai organ superfisial yaitu kulit sampai menjadi sistemik (menyebarkan hematogenik, otak, hati, paru, ginjal dsb). Gejala klinis yang berat dan fatal terjadi pada infeksi jamur sistemik. Infeksi jamur sistemik merupakan masalah kesehatan besar di berbagai negara di dunia saat ini dan lebih sering terjadi pada kasus defisiensi imun berat (pasien dengan HIV, keganasan, kemoterapi, radiasi, pemakaian steroid lama, autoimun, dan kondisi defisiensi imun lainnya) atau pasien yang lama dirawat di rumah sakit. Secara teoritis semua jamur memiliki peluang untuk menyebabkan infeksi sistemik, tetapi terdapat beberapa spesies yang sering menjadi penyebab utama.

Obat antifungi yang tersedia saat ini bertujuan untuk eradikasi spesies-spesies tersebut, tetapi diagnosis penyakit jamur sistemik juga tidak mudah sehingga sangat mungkin akan terjadi pengobatan yang terlambat atau justru berlebihan (*overdiagnosis, overtreatment*).

1. Jamur yang sering menyebabkan infeksi sistemik

Terdapat 2 kelompok besar jamur (fungi) yaitu *molds* dan *yeast*. *Molds* adalah fungi multiselular dan membentuk hifa, sedangkan *yeast* adalah fungi uniselular dan berbiak dengan membentuk *budding* atau *fission*. Dalam taksonomi, fungi adalah Kingdom, dengan 4 phylum besar di dalamnya, *Candida* spp masuk dalam phylum Ascomycota family Saccharomycetaceae; tetapi karena memiliki fase berkembangbiak tidak lengkap maka *Candida* spp dimasukkan dalam phylum Deuteromycota (fungi imperfecti atau anamorphic) bersama dengan *Aspergillus* dan *Penicillium*.

Penyakit jamur sistemik dinamakan sesuai dengan penyebabnya, yang paling sering antara lain *Aspergillus* spp, Blastomycosis, Candidiasis, Coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*, *Coccidioides pyogenes*), paracoccidioidomycosis (*P. brasiliensis*), Cryptococcosis (*Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*), Histoplasmosis, Sporotrichosis (lesi kulit ulseratif), dan Zygomycosis (mucormycosis).

Berdasarkan asal dari jamur, penyebab infeksi jamur sistemik dapat dibagi juga menjadi jamur patogen (*truly pathogen*) yaitu *Coccidioides*

immitis, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*, dan *Paracoccidioides*; dan jamur patogen oportunistik seperti *Candida* spp, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* (sporotrichosis), dan *Fusarium* (*Mucor*).

Secara umum jamur terdapat dalam bentuk tidak aktif (vegetatif atau kolonisasi) pada permukaan tubuh (kulit dan mukosa) dan di lingkungan. Invasi jamur sampai menimbulkan penyakit tergantung pada jenis jamur, virulensi, jumlah jamur, dan daya tahan tubuh inang.

Penyakit invasif akibat jamur terbanyak dan menjadi patogen penyebab terbanyak infeksi rumah sakit adalah *Candida* spp. Jamur seperti *Candida* spp (yeast/ragi) merupakan organisme yang hidup vegetatif pada permukaan mukosa rongga mulut, spesies terbanyak adalah *C. albicans*. Dalam kondisi imunitas normal maka jamur ini juga bisa berkolonisasi pada permukaan kulit dan mukosa lain. *Candida* spp menjadi penyakit dan invasif tergantung pada virulensi spesies, imunitas inang (host), dan jumlah dari koloni jamur. Flora normal lain juga berpengaruh terhadap risiko invasi *Candida*. Pasien yang tergolong berisiko menderita kandidosis invasif adalah neonatus, wanita hamil, individu dengan defisiensi imun congenital atau didapat, kondisi immunosupresif akibat pengobatan (kemoterapi dan kortikosteroid) atau radiasi, keganasan (hematologi dan non hematologi), endokrinopati (diabetes mellitus), pascatrauma atau pembedahan, dan perubahan kondisi pertahanan kulit/mukosa yang disebabkan oleh alat medis invasif atau pengobatan (antimikroba baik lokal maupun sistemik yang berlebihan).

Penyakit jamur invasif kedua terbanyak adalah aspergillosis dan tersering menyerang paru (aspergilosis paru) dan otak (aspergilosis serebral). *Aspergillus* terdapat pada lingkungan (tanah, sisa tanaman, dan di lingkungan rumah sakit) dan masuk melalui saluran nafas. Spesies tersering sebagai penyebab aspergilosis adalah *A. fumigatus*. *Aspergillus* menyebar dalam bentuk konidia, dan pada manusia normal dengan respons imun baik akan selalu dikeluarkan, tetapi pada manusia dengan respons imun buruk (terutama neutropenia akibat penyakit lain yang mendasari NKC serta makrofag yang tidak berfungsi dengan baik akibat kortikosteroid atau immunosupresan lain) maka *Aspergillus* dapat invasif keluar dari konidia dan berkolonisasi.

Cryptococcosis lebih sering terjadi pada pasien HIV dengan penurunan kesadaran dan tahap defisiensi imun berat; dan ditemukan di tanah terutama yang kaya akan kotoran unggas. *Coccidioidomycosis* dan para *coccidioidomycosis* lebih jarang dan terutama menyerang kulit, tulang, dan menyebabkan meningitis, daerah endemis jamur ini adalah di perbatasan Amerika Serikat dengan Amerika Latin. *Histoplasma* banyak terdapat pada

kasus defisiensi imun berat di lingkungan endemis Histoplasma yaitu daerah tropis dan subtropis. Pada mucormycoses, diabetes mellitus terutama dengan ketoasidosis diabetik adalah penyakit yang mendasari yang paling utama. Jamur mucor dapat berkolonisasi pada mukosa nasofaring dan sinus paranasalis pada inang defisiensi imun.

2. Gejala klinis dan tanda infeksi jamur sistemik

Jamur terutama jamur penyebab infeksi sistemik terbanyak, dapat menginvasi semua organ. Gejala klinis spesifik yang terjadi tergantung pada organ yang terkena. Bila *Candida* spp. menyerang mukosa mulut maka tampilan klinisnya adalah candidosis oral. Infeksi candida yang berat terjadi pada kasus defisiensi imun dan perubahan flora normal akibat antibiotika. Candidemia termasuk penyebab tersering sepsis infeksi rumah sakit setelah kuman gram positif dan negatif pada anak dengan kanker; terutama kasus dengan neutropenia ANC < 100 per mm³.⁴ Faktor risiko lain adalah pemakaian obat-obatan yang mempengaruhi respons imun dalam jangka panjang seperti kortikosteroid dan juga leukopenia lama. Paparan terhadap jamur di lingkungan sangat tergantung pada kondisi imunologi mukosa (*innate* atau *adaptive*) saluran nafas; terutama dalam hal kemampuan *clearance* spora tersebut. Sistem pertahanan pertama melawan spora fungi adalah *mucociliary clearance*, spora yang tertinggal akan dieliminasi oleh monosit dan makrofag. Ketidakmampuan sistem tersebut di atas membuat jamur menjadi invasif dengan gejala utama adalah gejala saluran nafas seperti pneumonia.

Jamur yang menyebabkan fungemia terpenting adalah *Candida* spp, secara teoritis jamur lain juga dapat menyebabkan fungemia dengan gejala klinis utama yaitu demam dan atau menggigil yang terjadi pada pasien dengan penyakit mendasar sebelumnya dan tidak membaik dengan tatalaksana antibiotika sesuai dengan asal atau jenis kulturnya. Keadaan umum pasien akan memburuk dengan cepat terutama pada neonatus.

Gambaran darah tepi tidak khas pada fungemia atau dalam hal ini adalah candidemia, tetapi darah tepi yang menunjukkan leukopenia berat dengan ANC sangat rendah < 100 /cmm menunjukkan risiko tinggi candidemia. Neutrofil adalah leukosit paling potensial untuk membunuh candida dan mampu mendesak candida dari bentuk komensal (*yeast*) menjadi bentuk patologis (hifa/pseudohifa). Sehingga bila dalam sediaan darah tepi atau urine, feses, dan cairan tubuh lain menunjukkan adanya *yeast like fungi* maka artinya terdapat candida dalam bentuk komensal atau kolonisasi di organ asal cairan tubuh tersebut. Dalam menanggapi hasil seperti ini kita perlu mewaspadaai adanya kolonisasi candida di area tersebut.

Defisiensi imun merupakan salah satu faktor risiko yang sangat penting untuk terjadinya infeksi jamur, faktor risiko penting lain yang dapat membuat jamur menjadi invasive yaitu rusaknya barrier kulit atau mukosa dan perubahan sistem imun lokal (imunologi mukosa usus) yang terjadi akibat kemoterapi, radiasi, alat medis invasif, pembedahan, dan pemakaian antibiotika baik lokal maupun sistemik yang berlebihan (tidak sesuai indikasi).

3. Antifungi

Banyak jamur penyebab mikosis sistemik, tetapi dalam makalah ini akan dibahas 2 yang terpenting dan tersering timbul yaitu candida dan aspergillus. Pada umumnya 1 antifungi dapat bersifat fungisida atau fungistatik terhadap lebih dari 1 jenis jamur.

Antifungi yang ideal adalah antifungi yang memiliki aktivitas fungisidal poten, penetrasi cairan dan jaringan tubuh yang baik, dapat diberikan topikal, oral dan parenteral, memiliki sinergi dengan obat lain yang baik, tidak ada resistensi, dan efek samping minimal.

Penggunaan antifungi sistemik harus berdasarkan kecurigaan infeksi jamur invasive yang benar karena antifungi memiliki efek samping yang sering justru berbahaya, disamping risiko resistensi jamur terhadap antifungi.

Secara spesifik pengobatan infeksi jamur disebutkan di bawah ini :

a. Histoplasmosis

Itrakonazol merupakan obat terpilih bagi infeksi histoplasmosis ringan dan sedang, dan amfoterisin B bagi infeksi berat. Flukonazol kurang aktif dan perlu dipertimbangkan penggunaan sebagai lini kedua. Ketokonazol dapat menjadi obat lini kedua karena toksisitasnya yang tinggi daripada itrakonazol. Histoplasmosis pulmoner asimtomatis tidak memerlukan pengobatan khusus. Tetapi bila gejala muncul dapat diberikan itrakonazol 200 mg per hari selama 6-12 minggu. Pada keadaan outbreak atau pada kondisi imunokompromis harus diberikan terapi. Terapi awal diberikan amfoterisin B 0.7-1 mg/kg perhari diikuti itrakonazol oral. Terapi antifungal perlu diberikan bagi histoplasmosis pulmoner kronik. Itrakonazol 200 mg satu atau dua kali sehari untuk 12-24 bulan. Itrakonazol 6-12 bulan direkomendasikan terhadap pasien mediastinitis granulomatus simptomatis. Bila nodus menyebabkan obstruksi pembedahan diindikasikan.

Semua pasien histoplasmosis diseminata simptomatik perlu mendapatkan terapi antifungal. Pasien dengan infeksi simptomatik ringan sedang diseminata akut dan histoplasmosis diseminata progresif kronik dapat diberikan itrakonazol 200 mg dua kali sehari. Terapi adekuat bila diberikan 12

bulan.

Pasien AIDS perlu terus mendapat terapi itrakonazol 200 mg per hari setelah sebelumnya mendapat itrakonazol dua kali sehari selama 12 minggu. Pasien imunokompromis dengan infeksi sedang hingga berat harus diberi amfoterisin B 0.7- 1 mg/kg per hari. Kebanyakan pasien dapat diteruskan oral itrakonazol begitu telah membaik.

b. Koksidiomikosis

Koksidiomikosis pulmonalis primer biasanya akan sembuh spontan. Amfoterisin B intravena selama beberapa minggu diberikan bila pasien memperlihatkan kecenderungan ke arah berat atau infeksi primer yang berlarut-larut, dengan harapan mencegah terjadinya penyakit pulmonalis kronik atau diseminata.

Pasien koksidiomikosis diseminata yang berat atau yang berjalan progresif dengan cepat harus segera dimulai pengobatannya dengan penyuntikan amfoterisin B intravena yang dosisnya 0,5 hingga 0,7 mg/kg BB per hari.

Pasien yang keadaannya membaik setelah penyuntikan amfoterisin B atau memperlihatkan infeksi diseminata yang tidak aktif dapat dilanjutkan ketokonazol, 400 hingga 800 mg/hari, atau itrakonazol, 200 hingga 400 mg/hari. Preparat oral ini berguna untuk tindakan supresi infeksi jangka panjang dan harus dilanjutkan selama beberapa tahun. Untuk pasien meningitis koksidiodes, pengobatan biasanya dapat dimulai dengan flukonazol 400mg per hari tetapi pasien tersebut mungkin pula memerlukan pemberian amfoterisin B intratekal. Hidrosefalus merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada meningitis yang tidak terkontrol. Tindakan debridemen lesi tulang atau drainase abses dapat membantu.

Reseksi lesi pulmoner yang progresif kronik merupakan tindakan pelengkap kemoterapi kalau infeksi hanya terbatas pada paru dan pada satu lobus. Kavitas berdinding tipis yang tunggal cenderung menutup spontan dan biasanya tidak direseksi.

c. Kandidiasis

Kandidiasis oral dan kandidiasis mukokutan dapat diobati dengan nistatin topikal, gentian violet, ketokonazol, maupun flukonazol. Terapi kandidiasis kulit pada daerah yang mengalami maserasi, memperlihatkan respons terhadap upaya untuk mengurangi kelembaban kulit dan iritasi dengan pemakaian preparat antifungal yang dioleskan secara topikal dalam bahan dasar nonoklusif.

Serbuk nistatin atau krim yang mengandung preparat siklopiroks

atau azol cukup berkasiat. Klotrimazol, mikonazol, ekonazol, ketonazol, sulkonazol, dan oksikonazol tersedia dalam bentuk krem atau lotion. Vulvovaginitis Candida memberikan respons yang lebih baik terhadap golongan azol daripada terhadap preparat supositoria nistatin. Di antara formula vaginal klotrimazol, mikazol, tikonazol, butakonazol, dan terkonazol hanya terdapat sedikit perbedaan pada khasiatnya. Pengobatan sistemik terhadap vulvovaginitis Candida dengan menggunakan ketokonazol atau flukonazol lebih mudah dilakukan daripada pengobatan topikal, tetapi potensi preparat tersebut untuk menimbulkan efek merugikan yang lebih besar. Preparat troches klotrimazol yang dapat diberikan lima kali sehari lebih efektif untuk mengatasi kandidiasis oral dan esophagus dibandingkan suspensi nistatin. Ketokonazol dengan dosis 200 hingga 400 mg per hari juga berkhasiat untuk esofagitis Candida tapi banyak pasien yang kurang dapat menyerap obat tersebut dengan baik karena mendapatkan preparat antagonis reseptor H-2 atau karena menderita penyakit AIDS. Pada pasien penyakit AIDS, flukonazol dengan dosis 100 hingga 200 mg per hari merupakan preparat yang paling efektif untuk mengatasi kandidiasis oral dan esofagus.

Kalau gejala esofagus yang terjadi sangat menonjol atau pada kandidiasis sistemik, pemberian amfoterisin B intravena dengan dosis 0,3 mg/kg BB per hari selama 5 hingga 10 hari dapat bermanfaat. Kandidiasis kandung kemih akan memperlihatkan respons terhadap tindakan irigasi dengan larutan amfoterisin B, 50 g/mL, selama 5 hari. Jika tidak ada kateter kandung kemih, preparat oral flukonazol dapat digunakan untuk mengendalikan kandiduria. Ketokonazol dengan dosis dewasa 200 mg per hari kemungkinan merupakan obat pilihan untuk kandidiasis mukokutaneus yang kronik. Amfoterisin B intravena merupakan obat pilihan pada kandidiasis diseminata, dosis 0,4 hingga 0,5 mg/kg BB per hari. Candida yang diisolasi dari pemeriksaan kultur darah yang diambil dengan benar harus dianggap signifikan; hasil positif-palsu yang sejati jarang terdapat.

Semua pasien dengan Candida yang dikultur dari darah perifer harus mendapatkan amfoterisin B intravena untuk mengatasi infeksi yang akut dan mencegah sekuele lanjut. Pada pasien tanpa neutropenia, endokarditis, atau fokus infeksi yang dalam lainnya, pengobatan selama 2 minggu sering sudah memadai. Pemeriksaan funduskopi lewat pupil yang dilatasi sangat bermanfaat untuk mendeteksi endoftalmitis sebelum kehilangan penglihatan permanen terjadi.

Kesulitan Bering didapatkan terutama dalam menentukan diagnosis awal dari kandidiasis sistemik karena gejala klinis kurang spesifik, bahkan sering negatif. Penelitian terhadap resipien cangkok sumsum tulang,

terapi profilaksis setiap hari dengan flukonazol, 400mg, akan menurunkan jumlah kasus kandidiasis profundus. Flukonazol juga dapat digunakan untuk melengkapi pengobatan kandidiasis diseminata kronik, terutama bila amfoterisin B diberikan sampai pasien tidak lagi memperlihatkan neutropenia.

3.5 Penggunaan Antivirus

Bidang terapi antivirus (baik dari segi jumlah obat antivirus maupun pemahaman kita tentang penggunaannya secara optimal) telah tertinggal di belakang terapi antibakteri, namun kemajuan signifikan telah terjadi dalam beberapa tahun terakhir dengan ditemukannya obat baru untuk beberapa infeksi virus. Pengembangan obat antiviral menghadapi beberapa tantangan. Virus mereplikasi diri secara intraseluler dan sering menggunakan enzim, makromolekul, dan organel sel inang untuk mensintesis partikel virus. Oleh karena itu, komponen antivirus yang baik harus dapat membedakan antara sel inang dan viral dengan tingkat spesifisitas tinggi; agen tanpa selektivitas tersebut cenderung terlalu toksik dalam penggunaan klinis.

Kemajuan yang signifikan juga telah terjadi dalam pengembangan pemeriksaan penunjang untuk membantu dokter dalam penggunaan yang tepat dari obat antivirus. Tes fenotip dan genotip untuk melihat resistensi terhadap obat antivirus telah lebih banyak tersedia, dan korelasi dari hasil laboratorium dengan kondisi klinis menjadi lebih baik. Telah dikembangkan juga metode yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi yang dapat mengukur konsentrasi virus dalam darah (*viral load*) dan secara langsung dapat menilai efek antivirus dari regimen obat yang diberikan pada host. Pengukuran *viral load* telah berguna dalam mengenali risiko progresivitas penyakit pada pasien dengan infeksi virus dan dalam identifikasi pasien yang mana yang paling bermanfaat untuk diberikan pengobatan antivirus. Seperti halnya uji laboratorium in vitro, hasilnya sangat tergantung pada dan mungkin bervariasi bergantung dari teknik laboratorium yang digunakan.

Informasi mengenai farmakodinamik obat antivirus, dan khususnya hubungan efek konsentrasi terhadap efikasi obat, tampaknya lambat tetapi juga mulai berkembang. Namun, tes untuk mengukur konsentrasi obat antivirus, terutama obat yang aktif dalam sel, masih terbatas digunakan dalam penelitian dan tidak banyak tersedia secara umum. Sehingga, pedoman untuk penyesuaian dosis obat antivirus untuk memaksimalkan aktivitas antivirus dan serta meminimalkan toksisitas masih terbatas. Akibatnya, penggunaan klinis obat antiviral harus didampingi oleh kewaspadaan terhadap efek samping yang tak terduga.

Seperti pada infeksi lain, tentu saja infeksi virus dipengaruhi oleh interaksi antara patogen dan kompleks imun host. Ada tidaknya imunitas

sebelumnya, kemampuan untuk melakukan respon imun humoral dan/atau selular, serta stimulasi kekebalan innate merupakan penentu penting dari gambaran klinis infeksi viral. Keadaan status imun host juga harus dipertimbangkan dalam pemberian dan evaluasi obat antivirus.

Seperti halnya terapi infeksi yang lain, penggunaan antivirus yang optimal memerlukan diagnosis yang spesifik dan waktu yang tepat. Untuk beberapa infeksi virus, seperti herpes zoster, manifestasi klinis saja dapat dijadikan sebagai dasar diagnosis. Sedangkan untuk infeksi virus yang lain, seperti influenza A, informasi epidemiologi (misalnya, dokumentasi dari penyebaran wabah influenza) dapat digunakan untuk membuat diagnosis dugaan dengan tingkat akurasi tinggi. Namun, untuk sebagian besar infeksi virus yang lain, termasuk herpes simpleks ensefalitis, infeksi cytomegalovirus selain retinitis, dan infeksi enterovirus, diagnosis berdasarkan gejala klinis saja tidak bisa dilakukan. Untuk infeksi demikian, teknik diagnosis virus secara cepat menjadi sangat penting. Kemajuan memiliki juga telah terjadi dalam beberapa tahun terakhir dalam pengembangan tes serupa, yang sekarang telah banyak tersedia untuk sejumlah infeksi virus.

Diluar kompleksitas ini, efikasi dari sejumlah antivirus telah terbukti dalam berbagai penelitian. Beberapa terapi yang dibahas berikutnya antara lain :

a. Avian Influenza

Prinsip penatalaksanaan avian influenza adalah : istirahat, peningkatan daya tahan tubuh, pengobatan antiviral, pengobatan antibiotik, perawatan respirasi, anti inflamasi, imunomodulators.

Mengenai antiviral maka antiviral sebaiknya diberikan pada awal infeksi yakni pada 48 jam pertama. Adapun pilihan obat:

1. Penghambat M2 yaitu Amantadin (symadine) dan Rimantidin (flu-madine) dengan dosis 2x/hari 100 mg atau 5 mg/kgBB selama 3-5 hari
2. Penghambatan neuramidase (WHO) Zanamivir (relenza) dan Oseltamivir (tami-flu) dengan dosis 2 x 75 mg selama 1 minggu

Departemen Kesehatan RI dalam pedomannya memberikan petunjuk sebagai berikut :

- Pada kasus suspek flu burung diberikan Oseltamivir 2 x 75mg 5 hari, simptomatik dan antibiotic jika ada indikasi.
- Pada kasus probable flu burung diberikan Oseltamivir 2 x 75 mg selama 5 hari, antibiotik spektrum luas yang mencakup kuman tipik dan atipikal, dan steroid jika perlu seperti pada kasus pneumonia berat, ARDS. Respiratory Care di ICU sesuai indikasi.
- Sebagai profilaksis, bagi mereka yang berisiko tinggi, digunakan

oseltamivir dengan dosis 75 mg sekali sehari selama lebih dari 7 hari (hingga 6 minggu).

b. Influenza

Pasien dapat diobati secara simtomatik. Obat oseltamivir 2 x 75 mg perhari selama 5 hari akan memperpendek masa sakit dan mengurangi keperluan antimikroba untuk infeksi sekunder. Zanamivir dapat diberikan local secara inhalasi, makin cepat obat diberikan makin baik. Untuk kasus dengan komplikasi yang sebelumnya mungkin menderita bronkitis kronik, gangguan jantung atau penyakit ginjal dapat diberikan antibiotik. Pasien dengan bronkopneumonia sekunder memerlukan oksigen. Pneumonia stafilokokus sekunder harus diatasi dengan antibiotik yang tahan betalaktamase dan kortikosteroid dalam dosis tinggi.

Kematian karena flu burung yang menjangkiti manusia 60% di China dan mencapai 80% di Indonesia dan penyebabnya mirip dengan *multiple organ failure* yang akut. Sifat virus ini dapat berintegrasi di beberapa jaringan tubuh tanpa dapat dideteksi kecuali pada paru. Kematian karena terjangkit flu babi rendah terutama meliputi mereka dengan penyakit paru atau jantung kronik atau usia yang rentan seperti anak dan lansia.

3. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

Untuk penanggulangan dan penatalaksanaan SARS, Departemen Kesehatan RI mengeluarkan pedoman sebagai berikut :

I. Suspek SARS

- a. Observasi 2 x 24 jam, perhatikan:
 - Keadaan umum
 - Kesadaran
 - Tanda vital (tekanan darah, nadi, frekuensi napas, suhu)Terapi suportif
- b. Terapi suportif
- c. Antibiotik: amoksilin atau amoksilin + anti betalaktamase

II. Probable SARS

- A. Ringan/ sedang
 - a. Terapi suportif
 - b. Antibiotik
 - Golongan beta lactam + anti betalactamase (intravena) ditambah macrolide generasi baru secara oral

ATAU

- Cephalosporin generasi ke-2 atau ke 3 (intravena), ditambah macrolide generasi baru
ATAU
- Fluoroquinolone respirasi (intravena): Moxifloxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin

B. Berat

- a. Terapi suportif
- b. Antibiotik

1) Tidak ada faktor risiko infeksi pseudomonas:

- Cephalosporin generasi ke-3 (intravena) non pseudomonas ditambah makrolid generasi baru
ATAU
- fluoroquinolone respirasi

2) Ada faktor risiko infeksi pseudomonas :

- cephalosporin anti pseudomonas (Ceftazidime, Cefoperazone, Cefepime)/ Carbapenem (intravena) ditambah fluoroquinolone anti pseudomonas (Ciprofloxacin)/aminoglycoside ditambah macrolide generasi baru

C. Kortikosteroid. Hydrocortison (intravena) 4 mg/kgBB tiap 8 jam, tapering atau methylprednisolone (intravena) 240 - 320 mg tiap hari

D. Ribavirin 1,2 gr oral tiap 8 jam atau 8 mg/kgBB intravena tiap 8 jam

Keterangan :

Kriteria pneumonia berat salah satu diantara ini:

- Frekuensi napas > 30 kali/menit
- PaO₂/ FiO₂. < 250 mmHg
- Foto toraks paru kelainan bilateral
- Foto toraks paru melibatkan lebih dari dua lobus
- Tekanan sistolik < 90 mmHg
- Tekanan diastolik < 60 mmHg

Risiko infeksi pseudomonas:

- Bronkiektasis
- Pengobatan kortikosteroid lebih dari 10 mg/hari
- Pengobatan antibiotik spektrum luas lebih dari 7hari pada bulan terakhir

- Gizi kurang

4. Herpes Simpleks

Sebelum diberikan antivirus, hal yang pokok dilakukan oleh penderita adalah kebersihan perorangan, terutama kebersihan daerah yang terinfeksi dengan mencuci memakai air sabun dan air, yang kemudian dikeringkan mengingat bahwa kelembaban akan memperburuk keadaan, memperlambat penyembuhan dan memudahkan terjadinya infeksi bakteri. Obat topikal acyclovir dapat dioleskan pada lesi. Obat antiviral jarang diperlukan pada infeksi primer, tetapi dapat diberikan penderita reaktivasi. Pada umumnya dapat digunakan asiklovir, tetapi dapat juga diberikan famsiklovir dan valasiklovir. Beberapa antivirus yang tersedia untuk digunakan topikal pada infeksi mata HSV: idoxuridine, trifluorothymidine, vidarabine topikal, dan sidofovir. Untuk HSV ensefalitis dan herpes neonatus, asiklovir intravena adalah pengobatan pilihan.

Tujuan pemberian asiklovir adalah mencegah dan mengobati infeksi, menyembuhkan gejala seperti eritema, vesikel yang berisi cairan, ulkus atau bekas ulkus, dengan cara menghambat polimerase DNA. Asiklovir merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi HSV-1 dan HSV-2, yang tersedia dalam bentuk intravena, oral, dan topikal.

Famsiklovir, merupakan obat yang juga secara klinis mengobati HSV-1 dan HSV-2. Valasiklovir, merupakan *valyl ester* dari asiklovir yang memiliki bioavailabilitas lebih besar dibandingkan asiklovir. Gansiklovir sebenarnya memiliki aktivitas baik pada infeksi HSV-1 dan HSV-2, tetapi toksisitasnya lebih banyak dibandingkan dengan asiklovir, famsiklovir, dan valasiklovir.

Tiga senyawa yang direkomendasikan adalah asiklovir, valasiklovir, dan famsiklovir telah terbukti efektif dalam memperpendek durasi gejala dan lesi mukokutan infeksi HSV-1 dan juga infeksi penderita dengan imunokompromais dan imunokompeten. Formulasi intravena dan oral mencegah reaktivasi HSV pada pasien imunokompromais seropositif selama kemoterapi induksi atau pada periode segera setelah sumsum tulang atau transplantasi organ padat. Asiklovir intravena (30 mg/kg perhari, diberikan sebagai infus 10-mg/kg lebih dari 1 jam dalam 8-jam interval) efektif dalam mengurangi tingkat kematian dan morbiditas HSV1 ensefalitis. Inisiasi awal terapi merupakan faktor penting dalam hasil. Efek samping utama yang terkait dengan asiklovir intravena adalah insufisiensi ginjal, sebagai akibat kristalisasi senyawa dalam parenkim ginjal. Reaksi yang merugikan ini dapat dihindari jika obat diberikan perlahan-lahan selama 1 jam.

Dosis pemberian infeksi HSV-1 (60 mg / kg BB perhari dalam 5

dosis terbagi), tetapi dapat pula diberikan 200 mg (400 mg pada pasien yang memiliki respons imun imunokompromais) 5 kali selama 5 hari. Secara lengkap dapat dilihat pada tabel berikut :

Table 14. Terapi Herpes Simplex

Virus penyebab	Rekomendasi	Dewasa	Interval	Lama pemberian	Keterangan
Herpes simplex virus non genital	Asiklovir	200 mg	tiap 5 jam (5x/hari)	5-10 hari	
Herpes labialis	Asiklovir	5% topikal	tiap 5 jam (5x/hari)	5 hari	
Keratitis HSV	Asiklovir	3% zalf	tiap 5 jam (5x/hari)	14 hari	
Herpes simplex encephalitis	Asiklovir	i.v: 5-10 mg/kgbb	8 jam	7-21 hari	mungkin jangka panjang jika diperlukan bila ensefalitis rekuren
Herpes simplex genetalia (awal)	1.Asiklovir	p.o : 200 mg	tiap 5 jam (5x/hari)	5-10 hari	
	2. Valasiklovir	p.o : 500 mg	12 jam	5-10 hari	
Herpes simplex genetalia (rekuren episode)	seperti HSV genital awal atau				
	Famsiklovir	p.o : 125 mg	12 jam	5 hari	
Herpes simplex genetalia (mencegah rekurensi)	Asiklovir	p.o : 200 mg	8 jam	> 6 bulan	
	Asiklovir	p.o : 400 mg	12 jam	> 6 bulan	
	Valasiklovir	p.o : 500 mg	12-24 jam	> 6 bulan	
	Famsiklovir	p.o : 250 mg	12 jam	> 6 bulan	

5. Varicella Zoster Virus

Manajemen varicella zoster/cacar air pada orang dengan status imunologi yang normal lebih cenderung kepada pencegahan komplikasi yang dapat dihindari. Kebersihan yang baik termasuk mandi setiap hari dan berendam. Infeksi bakteri sekunder dari kulit dapat dihindari dengan perawatan kulit yang baik, terutama dengan memotong kuku. Pruritus dapat dikurangi dengan dressing topikal atau pemberian obat anti gatal. Mandi dengan air hangat dan kompres basah lebih baik dari lotion pengering untuk menghilangkan gatal. Pemberian aspirin untuk anak-anak dengan cacar air harus dihindari karena hubungan antara derivat aspirin dengan terjadinya sindrom Reye. Acyclovir (800 mg peroral 5 kali sehari), valacyclovir (1 gram 3

kali sehari), atau famciclovir (250 mg 3 kali sehari) selama 5-7 hari direkomendasikan untuk remaja dan orang dewasa dengan cacar dalam onset ≤ 24 jam. (Valasiklovir terlisensi untuk digunakan pada anak-anak dan remaja. Famsiklovir dianjurkan tetapi tidak terlisensi untuk digunakan pada varicella). Demikian juga, terapi asiklovir mungkin bermanfaat untuk anak <12 tahun jika diberikan di awal penyakit (<24 jam) dengan dosis 20 mg/kg setiap 6 jam.

Aluminium asetat diberikan dengandikompres untuk pengelolaan herpes zoster dapat digunakan untuk mendinginkan dan membersihkan. Pasien dengan herpes zoster berrespon baik dengan terapi antiviral oral, yang dibuktikan dengan penyembuhan yang cepat dari lesi dan resolusi nyeri terkait zoster dengan penggunaan acyclovir, valacyclovir, atau famciclovir. Acyclovir diberikan dengan dosis 800 mg lima kali sehari selama 7-10 hari. Namun, valacyclovir dan famciclovir unggul dalam hal farmakokinetik dan farmakodinamik dan harus digunakan secara istimewa. Famsiklovir, prodrug dari penciclovir, setidaknya sama efektifnya dengan asiklovir dan mungkin lebih; dosisnya adalah 500 mg peroral tiga kali sehari selama 7 hari. Valacyclovir, prodrug dari asiklovir, mempercepat penyembuhan dan resolusi nyeri zoster lebih cepat daripada asiklovir. Dosisnya adalah 1 gram per oral tiga kali sehari selama 5-7 hari. Dibandingkan dengan asiklovir, baik famsiklovir dan valasiklovir menawarkan keuntungan dari pemberiannya yang lebih jarang.

Dalam pasien dengan immunocompromised berat (misalnya, resipien transplantasi, pasien dengan keganasan lymphoproliferative), baik cacar air dan herpes zoster (termasuk penyakit menular lain) harus diterapi, setidaknya di awal, dengan acyclovir IV, yang dapat mengurangi terjadinya komplikasi visceral namun tidak berpengaruh pada penyembuhan lesi kulit ataupun nyeri. Dosisnya adalah 10 mg/kg setiap 8 jam selama 7 hari. Untuk pasien immunocompromised yang berisiko rendah, terapi oral dengan valacyclovir atau famciclovir tampaknya menguntungkan. Jika memungkinkan, hendaknya pengobatan immunosupresif diturunkan bila diberikan bersamaan dengan administrasi asiklovir IV.

Pasien dengan varicella pneumonia sering membutuhkan penggunaan ventilator. Pasien dengan zoster oftalmikus harus dirujuk segera ke dokter mata. Terapi untuk kondisi ini terdiri dari administrasi analgesic untuk nyeri berat dan penggunaan atropin. Acyclovir, valacyclovir, dan famciclovir dapat mempercepat penyembuhan. Keputusan tentang penggunaan glukokortikoid harus dilakukan oleh dokter mata.

Pengelolaan neuritis akut dan/atau postherpetic neuralgia dapat menjadi sangat sulit. Selain penggunaan analgesik mulai dari non narkotik

sampai golongan narkotik, obat seperti gabapentin, pregabalin, amitriptyline hidroklorida, lidocaine (patch), dan fluphenazine hidroklorida dilaporkan bermanfaat untuk menghilangkan rasa sakit. Dalam satu studi, terapi glukokortikoid yang diberikan pada awal penyakit dari herpes zoster local secara signifikan mempercepat perbaikan kualitas hidup misalnya kembali ke aktivitas biasa dan penghentian obat analgesik. Dosis prednisone secara oral adalah 60 mg perhari pada hari 1 -7, 30 mg perhari pada hari 8-14, dan 15 mg perhari pada hari 15-21. Regimen ini hanya cocok untuk orang tua yang relatif sehat yang datang dengan nyeri sedang atau berat. Pasien dengan osteoporosis, diabetes mellitus, atau hipertensi bukan merupakan kandidat yang tepat. Glukokortikoid tidak boleh digunakan tanpa terapi antivirus secara bersamaan.

6. Cytomegalovirus

Gansiklovir merupakan turunan guanosisin yang memiliki jauh lebih banyak aktivitas terhadap CMV dibandingkan asiklovir yang merupakan pendahulunya. Setelah konversi intraseluler oleh phosphotransferase virus yang dikodekan oleh gen CMV UL97, gansiklovir trifosfat adalah inhibitor selektif DNA polimerase CMV. Beberapa studi klinis telah menunjukkan tingkat respons 70-90% pada pasien dengan AIDS yang diberikan gansiklovir untuk pengobatan CMV retinitis atau kolitis. Pada infeksi berat (misalnya CMV pneumonia pada resipien transplantasi sel induk hematopoietik), gansiklovir sering dikombinasikan dengan CMV immunoglobulin. Profilaksis gansiklovir mungkin berguna pada resipien transplantasi sel stem hematopoietik atau transplantasi organ berisiko tinggi (misalnya mereka yang CMV-seropositif sebelum transplantasi). Pada banyak pasien dengan AIDS, jumlah sel T CD4+ yang masih rendah dan penyakit CMV, kekambuhan klinis dan virologist terjadi segera setelah pengobatan dengan gansiklovir dihentikan. Oleh karena itu, regimen perawatan yang berkepanjangan direkomendasikan untuk pasien tersebut. Resistensi terhadap gansiklovir lebih sering terjadi pada pasien yang diobati selama > 3 bulan dan biasanya berhubungan dengan mutasi pada gen CMV UL97 (atau yang jarang, gen UL54).

Valgansiklovir adalah obat prodrug bioavailable oral yang cepat dimetabolisme menjadi gansiklovir di saluran cerna dan hati. Sekitar 60-70% dari dosis oral valgansiklovir diserap. Valgansiklovir dosis oral 900 mg menghasilkan kadar gansiklovir dalam darah setara dengan yang diperoleh dari gansiklovir IV dosis 5 mg/kg. Valgansiklovir tampak sama efektifnya dengan gansiklovir IV baik untuk terapi induksi maupun maintenance CMV, serta memberikan kemudahan karena diberikan secara oral. Selain itu, profil

efek samping dan tingkat resistensi untuk kedua obat serupa.

Terapi gansiklovir atau valgansiklovir untuk penyakit CMV terdiri dari fase induksi 14 sampai 21 hari (5 mg/kg IV dua kali sehari untuk gansiklovir atau 900 mg PO dua kali sehari untuk valganciclovir), kadang-kadang diikuti dengan terapi pemeliharaan/maintenance (misalnya valgansiklovir 900 mg perhari). Neutropenia terjadi pada sekitar seperempat dari pasien yang diobati tetapi dapat diperbaiki dengan *granulocyte colony stimulating factor* atau *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. Keputusan untuk menggunakan terapi pemeliharaan harus tergantung pada tingkat immunocompromise secara keseluruhan serta risiko kekambuhan penyakit. Penghentian terapi pemeliharaan harus dipertimbangkan pada pasien dengan AIDS yang, saat menerima terapi antiretroviral, memiliki peningkatan jumlah sel T CD4 + > 100 / uL secara berkelanjutan (3 sampai 6 bulan).

Untuk pengobatan CMV retinitis, gansiklovir dapat juga diberikan melalui pellet lepas lambat yang ditanam di dalam mata. Meskipun perangkat intraokular ini memberikan perlindungan lokal yang baik, penyakit mata kontralateral dan penyakit yang telah menyebar luas tidak terpengaruh, dan ablasi retina di awal mungkin terjadi. Kombinasi terapi intraokular dan sistemik mungkin lebih baik daripada implan intraokular saja.

BAB IV

DOKUMENTASI

4.1 Penilaian Penggunaan Antibiotika Di Rumah Sakit

4.1.1 Batasan

Penilaian kuantitas dan kualitas penggunaan antibiotika di rumah sakit, dapat diukur secara retrospektif dan prospektif melalui data rekam medik.

4.1.2 Tujuan

1. Mengetahui jumlah atau konsumsi penggunaan antibiotika di rumah sakit.
2. Mengetahui dan mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotika di rumah sakit.
3. Sebagai dasar untuk melakukan surveilans penggunaan antibiotika di rumah sakit secara sistematis dan terstandar.

4.1.3 Penilaian Kuantitas Penggunaan Antibiotika Di Rumah Sakit

1. Kuantitas penggunaan antibiotika adalah jumlah penggunaan antibiotika di rumah sakit yang diukur secara retrospektif dan prospektif dan melalui studi validasi.
2. Studi validasi adalah studi yang dilakukan secara prospektif untuk mengetahui perbedaan antara jumlah antibiotika yang benar-benar digunakan pasien dibandingkan dengan yang tertulis di rekam medik.
3. Parameter perhitungan konsumsi antibiotika:
 - a. Persentase pasien yang mendapat terapi antibiotika selama rawat inap di rumah sakit.
 - b. Jumlah penggunaan antibiotika dinyatakan sebagai dosis harian ditetapkan dengan Defined Daily Doses (DDD)/100

patient days.

4. DDD adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotika untuk indikasi tertentu pada orang dewasa. Untuk memperoleh data baku dan merekomendasikan klasifikasi penggunaan antibiotika secara *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification* (Gould IM, 2005).

Defined Daily Dose (DDD) :

$$\text{Jumlah DDD} = \frac{(\text{Jumlah Kemasan} \times \text{Jumlah Tablet per Kemasan} \times \text{Jumlah Gram per Tablet} \times 100)}{\text{DDD Antibiotik dalam Gram}}$$

Perhitungan Denominator :

Jumlah Hari-Pasien = Jumlah Hari Perawatan Seluruh Pasien dalam suatu Studi

4.1.4 Penilaian Kualitas Penggunaan Antibiotika Di Rumah Sakit

1. Kualitas penggunaan antibiotika dapat dinilai dengan melihat rekam pemberian antibiotika dan rekam medik pasien.
2. Penilaian dilakukan dengan mempertimbangkan kesesuaian diagnosis (gejala klinis dan hasil laboratorium), indikasi. Regimen dosis, keamanan, dan harga.
3. Alur penilaian menggunakan kategori/klasifikasi Gyssens.
4. Kategori hasil penilaian kualitatif penggunaan antibiotika sebagai berikut (Gyssens IC, 2005):

Kategori 0 = Penggunaan antibiotika tepat/bijak

Kategori I = Penggunaan antibiotika tidak tepat waktu

Kategori IIA = Penggunaan antibiotika tidak tepat dosis

Kategori IIB = Penggunaan antibiotika tidak tepat interval pemberian

Kategori IIC = Penggunaan antibiotika tidak tepat cara/rute pemberian

Kategori IIIA = Penggunaan antibiotika terlalu lama

Kategori IIIB = Penggunaan antibiotika terlalu singkat

Kategori IVA = ada antibiotika lain yang lebih efektif

Kategori IVB = ada antibiotika lain yang kurang toksisk/lebih aman

Kategori IVC = ada antibiotika lain yang lebih murah

Kategori IVD = ada antibiotika lain yang spektrumnya lebih sempit

Kategori V = tidak ada indikasi penggunaan antibiotika

Kategori VI = data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

BAB V

PENUTUP

Dengan ditetapkannya Pedoman Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di Rumah Sakit, diharapkan dapat menjawab permasalahan tentang pengendalian resistensi antimikroba di Rumah Sakit Umum Daerah Dr Muhammad Zein Painan Dalam pelaksanaannya di lapangan, Pedoman ini sudah tentu akan menghadapi berbagai kendala, antara lain sumber daya manusia/tenaga farmasi yang tersedia di rumah sakit, serta kebijakan manajemen rumah sakit.

Untuk keberhasilan pelaksanaan Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di RSUD Dr Muhammad Zein Painan perlu komitmen dan kerjasama yang lebih baik antara pihak-pihak yang terkait dengan TIM PPRA ini, sehingga pelayanan rumah sakit pada umumnya akan semakin optimal, dan khususnya pelayanan farmasi di rumah sakit akan dirasakan oleh pasien/masyarakat.