

BAB II

TITIKAUAN PUSTAKA

2.1 Antibiotik

2.1.1 Definisi

Antibiotik merupakan senyawa kimia yang dihasilkan mikroorganisme dan dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Mikroorganisme yang dapat menghasilkan antibiotik pada umumnya berasal dari kingdom bakteri dan fungi (Ashoumi, 2019). Antibiotik digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri. Antibiotik bisa bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau bakteristatik (menghambat pertumbuhan bakteri). Spektrum aktivitas antibiotik dibedakan atas aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, Gram-negatif, aerob, dan anaerob. Apabila aktivitas antibiotik mencakup dua kelompok bakteri atau lebih maka disebut antibiotik berspektrum luas (Fadrian, 2023).

2.1.2 Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis aksi, spektrum aktivitas, struktur kimia, dan mekanisme kerja:

a. Antibiotik berdasarkan jenis aksinya

Antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis aksinya, yaitu bakteristatik dan bakterisidal. Antibiotik golongan bakteristatik adalah antibiotik yang hanya menahan pertumbuhan bakteri, tidak sampai membunuh bakteri. Sedangkan

bakterisidal adalah golongan antibiotik yang bekerja dengan cara membunuh bakteri target. Pengelompokannya dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2. 1 Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan Jenis Aksi

Bakterisidal	Bakteriostatik
Aminoglikosida (Tobramisin, Gentamisin, Amikasin)	Gliklisiklin (Tigesiklin)
Betalaktam (Amoksisiklin, Sefazolin, Meropenem)	Tetrasiklin (Doksisiklin, Minosiklin)
Fluoroquinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)	Linkosamid (Clindamisin)
Glikopeptida (Vankomisin)	Makrolid (Azitromisin, Klaritromisin, Eritromisin)
Lipopeptida Siklik (Daptomisin)	Oxazolidindion (Linezolid)
Nitroimidazole (Metronidazol)	Sulfonamid (Sulfametoxazol)

b. Antibiotik Berdasarkan spesifikasi targetnya

Antibiotik dapat dikelompokkan berdasarkan kemampuan antibiotik terhadap gram-positif dan gram-negatif yang dapat dilihat pada tabel 2.2 (Kemenkes,2021).

Tabel 2. 2 Klasifikasi Antibiotik Terhadap Gram Positif dan Gram Negatif

Kelompok	Antibiotik
Gram positif	Dapsomisin
	Klindamisin
	Linkomisin
	Makrolid (Azitromisin, Eritromisin Dan Klaritromisin)
	Penisilin (Benzatil Benzil Penisilin, Dikloksasilin, Fenoksimetil Penisilin, Kloksasilin, Prokain Benzil Penisilin, Nafsilin, Oksasilin)
	Sefalosporin Generasi 1 (Sefadroksil, Sefaleksin, Sefalotin, Sefazolin)
	Tetrasiklin Dan Doksisiklin
	Teikoplanin
	Vankomisin
	Aztreonam
Gram Negatif	Aminoglikosida
	Kolistin
	Polimiksin B
	Selafosporin Generasi Kedua (Sefaklor, Sefoksitin, Cefotetan, Sefuroksim)

c. Antibiotik berdasarkan spektrum aktivitas

Berdasarkan luas spektrum aktivitasnya, antibiotik diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*) dan antibiotik spektrum sempit (*narrow spectrum*).

Antibiotik spektrum luas adalah antibiotik yang memiliki kemampuan untuk menghambat atau membunuh berbagai jenis bakteri, baik gram positif maupun gram negatif. Jenis antibiotik ini sering digunakan ketika penyebab infeksi belum teridentifikasi secara spesifik. Contoh antibiotik yang termasuk dalam kelompok ini antara lain tetrasiklin, fenikol, fluorokuinolon, serta sefalosporin generasi ketiga dan keempat.

Sementara itu, antibiotik spektrum sempit memiliki cakupan aktivitas yang terbatas, dan umumnya hanya efektif terhadap kelompok bakteri tertentu. Misalnya, glikopeptida dan basitrasin efektif terhadap bakteri gram positif, sedangkan polimiksin hanya bekerja pada bakteri gram negatif. Selain itu, aminoglikosida dan sulfonamid efektif terhadap bakteri aerob, dan nitroimidazol efektif terhadap bakteri anaerob (Aditya, 2016).

d. Antibiotik berdasarkan struktur kimia

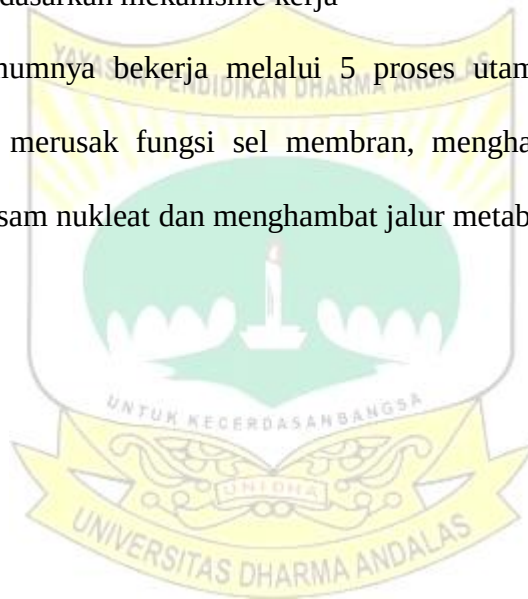
Antibiotik yang memiliki struktur kimia berbeda akan menunjukkan perilaku terapeutik yang berbeda pula. Oleh karena itu, pengelompokan antibiotik berdasarkan struktur kimia sangat penting dilakukan. Klasifikasi ini juga membantu karena senyawa dengan unit struktur yang serupa biasanya memiliki pola toksisitas, efektivitas, serta sifat farmakologis yang mirip. (Ullah, 2017).

- a) Betalaktam, penisilin (contohnya: penisilin, isoksazolil penisilin, ampicilin), sefalosporin (contohnya sefadroksil, sefaklor), monobaktam (contohnya: azteonam) dan karbapenem (contohnya: imipenem).
- b) Tetrasiklin, contohnya tetrasiklin dan doksisisiklin.
- c) Makrolida, contohnya eritromisin dan klaritromisin
- d) Linkomisin, contohnya linkomisin dan klindamisin
- e) Kloramfenikol, contohnya kloramfenikol dan tiamfenikol
- f) Aminoglikosida, contohnya streptomisin, neomisin dan gentamisin.
- g) Sulfonamida (contohnya: sulfadizin, sulfisoksazol) dan kotrimoksazol (kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol).

- h) Kuinolon (contohnya: asam nalidiksat) dan fluorokuinolon (contohnya: siprofloksasin dan levofloksasin)
- i) Glikopeptida, contohnya vankomisin dan telkoplanin.
- j) Antimikrobakterium, isoniazid, rifampisin, pirazinamid.
- k) Golongan lain, contohnya polimiksin B, basitrasin, oksazolidindion
(Masripah,S.,2021).

e. Antibiotik berdasarkan mekanisme kerja

Antibiotik umumnya bekerja melalui 5 proses utama, yaitu menghambat sintesis dinding sel, merusak fungsi sel membran, menghambat sintesis protein, megghambat sintesis asam nukleat dan menghambat jalur metabolik atau enzim bakteri (Fadrian, 2023).



Tabel 2. 3 Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerjanya

INHIBITOR SINTESIS DINDING SEL	
Vancomycin	
Polymyxins	Polymyxin B
	Polymyxin E
Bacitracin	
INHIBISI SINTESIS PROTEIN	
Subunit ribosomal Anti-30S	
Aminoglycosides	Gentamicin
	Neomycin
	Amikacin
	Tobramycin
	Streptomycin
Tetracyclines	Tetracycline
	Doxycycline
	Minocycline
	Demeclocycline
Subunit ribosomal Anti-50S	
	Erythromycin
Macrolides	Azithromycin
	Clarithromycin
Chloramphenicol	
Lincosamide	Clindamycin
Linezolid	
Streptogramins	Quinupristin
	Dalfopristin
INHIBITOR SINTESIS DNA	
Fluoroquinolon	
<i>1st generation</i>	Nalidixic acid
<i>2nd generation</i>	Ciprofloxacin
	Norfloxacin
	Enoxacin
	Ofloxacin
	Levofloxacin
<i>3rd generation</i>	Gatifloxacin
<i>4th generation</i>	Moxifloxacin
	Gemifloxacin
INHIBITOR DNA LAINNYA	
Metronidazole	Metronidazole (Flagyl)
INHIBITOR SINTESIS RNA	

Rifampisin	
INHIBITOR SINTESIS ASAM MIKOLAT	
Isoniazid	
INHIBITOR SINTESIS ASAM FOLAT	
Trimethoprim/Sulfonamides	Trimethoprim/Sulfamethoxazole (SMX)
	Sulfisoxazole
	Sulfadiazine
Pyrimethamine	

2.1.3 Penggunaan antibiotik

Antibiotik digunakan untuk mengobati penyakit infeksi bakteri dan mencegah infeksi pada pasien dengan risiko tinggi, baik sebelum operasi (profilaksis bedah) maupun dalam kondisi medis tertentu (profilaksis medik). Namun, antibiotik tidak digunakan untuk penyakit non-infeksi atau infeksi yang dapat sembuh sendiri, seperti infeksi virus.(Kemenkes,2015).

Tujuan terapi antibiotik dapat diklasifikasikan sebagai profilaksis, empiris, definitif, atau supresif (Goodman & Gilman, 2018).

a. Terapi Profilaksi

Terapi antibiotik profilaksis melibatkan pemberian antibiotik sebelum, selama, dan paling lama 24 jam setelah prosedur operasi pada pasien yang belum mengalami infeksi atau perkembangan penyakit. Tujuannya adalah mencegah infeksi pada area operasi pada pasien yang secara klinis tidak menunjukkan gejala infeksi. Terapi profilaksis bedah diterapkan pada beberapa operasi bersih (misalnya, kraniotomi atau operasi mata) serta semua operasi bersih terkontaminasi.

b. Terapi Empiris

Terapi antibiotik empiris merupakan pemberian antibiotik pada pasien simptomatik dengan infeksi atau dugaan infeksi di mana patogen penyebabnya belum teridentifikasi. Pemilihan antibiotik empiris didasarkan pada pola mikroba dan sensitivitas antibiotik, dengan pengambilan spesimen untuk analisis mikrobiologi.

c. Terapi Definitif

Terapi antibiotik definitif melibatkan pemberian antibiotik yang ditargetkan pada patogen yang telah diketahui berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi. Setelah identifikasi patogen dan ketersediaan data sensitivitas, terapi harus disederhanakan menjadi antibiotik dengan spektrum sempit. Monoterapi lebih disukai untuk mengurangi risiko toksisitas antimikroba dan seleksi patogen resisten terhadap antimikroba.

d. Terapi Supresif

Pada sebagian pasien, infeksi dapat dikendalikan namun tidak sepenuhnya dieradikasi setelah terapi antimikroba awal. Dalam kondisi tersebut, pengobatan dilanjutkan dengan dosis yang lebih rendah. Situasi ini sering terjadi pada penderita AIDS atau pasien pasca-transplantasi. Tujuan utama terapi lebih difokuskan sebagai profilaksis sekunder. Meskipun demikian, penggunaan obat jangka panjang tetap menimbulkan risiko toksisitas yang signifikan. Pada kelompok pasien ini, terapi supresif dapat dihentikan jika terjadi perbaikan pada sistem imun.

2.1.4 Pemilihan antibiotik

Menurut Kemenkes (2013), pemilihan jenis antibiotik berdasarkan

- a. Informasi tentang spektrum bakteri penyebab infeksi dan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik.
- b. Hasil pemeriksaan mikrobiologi bakteri penyebab infeksi.
- c. Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.
- d. Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat.
- e. Mempertimbangkan cost effective dan aman.

2.2 Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik terjadi ketika bakteri tetap hidup meski mendapat terapi antibiotik yang seharusnya membunuhnya. Hal ini muncul akibat adaptasi bakteri melalui mutasi genetik atau akuisisi gen resistensi dari bakteri lain. Secara klinis, resistensi membuat infeksi sulit diobati, memperpanjang lama rawat, meningkatkan biaya, dan berisiko kematian (Nabadda., *et al* , 2021).

2.2.1 Mekanisme resistensi antibiotik

Resistensi Antimikroba (AMR) terjadi ketika mikroorganisme, termasuk bakteri, jamur, parasit, dan virus, mengalami evolusi hingga menjadi resisten terhadap obat antimikroba, seperti antibiotik, yang digunakan untuk mengobatinya (Tang *et al.*, 2023). Mekanisme Resistensi Antibiotik dapat terjadi melalui (Goodman & Gilman's, 2018 and Abbas, 2024).

1. Penurunan Permeabilitas: Membran luar bakteri merupakan penghalang semipermeabel yang mencegah molekul polar berukuran besar masuk ke dalam sel. Molekul polar kecil termasuk sejumlah antibiotik, memasuki sel melalui saluran protein yang disebut porin. Kehilangan, perubahan (mutasi), atau ketiadaan porin dapat memperlambat laju masuk obat ke dalam sel sehingga akan mengurangi konsentrasi obat di lokasi target. Jika target antibiotik berada di dalam sel dan obat memerlukan transpor aktif untuk melintasi membran sel, maka mutasi atau perubahan fenotipik yang mengganggu mekanisme transpor ini dapat menyebabkan resistensi.
2. Sistem Efluks: Mikroorganisme dapat mengekspresikan pompa efluks secara berlebihan sehingga protein efluks memompa molekul yang tidak diinginkan termasuk antibiotik, keluar dari sel sebelum mencapai targetnya. Antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.
3. Penghindaran target dan metabolisme antibiotik: (i) perlindungan target: protein pelindung bertanggung jawab untuk melindungi target obat dari antibiotik. (ii) modifikasi target: enzim pengubah target mengubah struktur target antibiotik, sehingga antibiotik tidak lagi dapat berikatan. (iii) mutasi target: Target antibiotik mengalami mutasi, yang memungkinkan terjadinya perubahan struktur dan mencegah antibiotik mengenali/mengikat targetnya. (iv) inaktivasi antibiotik: enzim menonaktifkan antibiotik baik melalui

modifikasi maupun degradasi, yang pada akhirnya mencegah antibiotik menjalankan fungsinya.

2.2.2 Dampak resistensi

Resistensi antibiotik terhadap bakteri dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan penyakit infeksi, munculnya komplikasi yang memerlukan intervensi medis yang lebih kompleks dan intensif, peningkatan durasi rawat inap pasien di rumah sakit (*Length of Stay/LOS*), serta peningkatan beban bagi keluarga pasien baik secara finansial maupun psikologis. Kondisi ini juga berdampak negatif terhadap upaya tenaga kesehatan dalam memberikan perawatan, penurunan kualitas layanan kesehatan, dan peningkatan biaya pelayanan kesehatan. Beberapa kasus telah menunjukkan bahwa resistensi antibiotik berkontribusi terhadap mortalitas pasien. Di Uni Eropa, dilaporkan sekitar 25.000 pasien meninggal dunia setiap tahun akibat infeksi oleh mikroba multiresisten, dengan beban biaya kesehatan mencapai 1,5 miliar euro per tahun (Kemenkes, 2021).

2.2.3 Penyebab resistensi

Penyebab resistensi antimikroba dari perspektif mikrobiologi (Kemenkes, 2021) meliputi:

a. Fenomena Alami Bakteri

Berdasarkan berbagai penelitian mikrobiologi, bakteri dapat mengembangkan resistensi terhadap antibiotik meskipun tanpa paparan langsung terhadap antimikroba. Mekanisme resistensi ini terjadi melalui mutasi genetik spontan dan

transfer materi genetik antar sel bakteri, bahkan antar genus yang berbeda. Proses ini dapat berlangsung melalui konjugasi, transformasi, dan transduksi, yang mengubah sifat bakteri dari sensitif menjadi resisten atau kebal terhadap antibiotik.

b. Tekanan Selektif

Secara alami, dalam populasi mikroba terdapat minoritas mikroba yang telah bermutasi atau berubah menjadi resisten terhadap antimikroba tertentu, sementara mayoritas lainnya tetap sensitif. Ketika antimikroba tertentu diberikan, mikroba sensitif akan dibunuh atau pertumbuhannya dihambat, sedangkan mikroba yang telah bermutasi akan bertahan hidup. Mikroba resisten tersebut kemudian berkembang biak dengan cepat, membentuk koloni yang dominan. Akibatnya, koloni ini menyebabkan penyakit yang tidak dapat diatasi lagi dengan antimikroba tersebut, karena patogennya adalah mikroba resisten. Individu yang menjadi inang koloni mikroba resisten ini berpotensi menjadi sumber infeksi bagi orang lain atau lingkungannya.

c. Penyebaran

Mikroba patogen dapat menyebar melalui berbagai medium, seperti kontak fisik (langsung atau tidak langsung), udara, makanan, darah, atau hewan pembawa. Penyebaran ini dapat terjadi di berbagai tempat, termasuk fasilitas pelayanan kesehatan seperti rumah sakit, panti jompo, dan lainnya. Infeksi yang diperoleh selama perawatan di fasilitas kesehatan disebut sebagai infeksi terkait perawatan kesehatan (health care-associated infections/HAIs) (Rafooi, 2023 & Hidayat, 2021). Salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap munculnya dan

penyebaran infeksi nosokomial adalah penyalahgunaan dan penggunaan antibiotik yang berlebihan dalam pemilihan terapi (Lozia, 2023).

Penyebab resistensi antimikroba dapat ditinjau dari sudut pandang tenaga kesehatan. Penggunaan antibiotik yang tidak bijak menyebabkan proses tekanan selektif. Kesalahan penggunaan antibiotik dapat berupa (Kemenkes, 2021) :

- a. tidak ada indikasi, menggunakan antibiotik tanpa ada bukti terjadinya infeksi karena bakteri.
- b. tidak tepat indikasi, pemberian antibiotik tidak didukung data klinis dan laboratorium yang akurat.
- c. tidak tepat pemilihan antibiotik, baik untuk tujuan terapi maupun profilaksis.
- d. tidak tepat dosis, terlalu rendah atau terlalu tinggi
- e. tidak mempertimbangkan parameter farmakodinamik dan farmakokinetik antibiotik;
- f. tidak tepat rute pemberian
- g. tidak tepat waktu pemberian, tidak sesuai dengan panduan penggunaan antibiotik atau aturan pakai, misalnya setiap 8 jam, atau 12 jam, atau 24 jam.
- h. tidak tepat lama pemberian, terlalu lama atau terlalu singkat.
- i. tidak melakukan tindakan de-eskalasi atau alih terapi sesuai kebutuhan;
- j. timbulnya reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) atau *adverse drug reactions* (ADRs), interaksi antara antimikroba dengan obat lain (*drug-drug interactions*), atau dengan makanan (*drug-food interactions*), atau dengan

reagen pemeriksaan laboratorium (*drug-laboratory test reagent interactions*), dan reaksi alergi (*allergic reactions*).

2.2.4 Multi Resistant Organisme (MDRO)

Multidrug resistant organisms (MDRO) didefinisikan sebagai mikroorganisme yang resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik. Kelompok bakteri yang termasuk MDRO meliputi *Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae* (ESBLs), *methicilin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Vancomycin-resistant Enterococci* (VRE), dan *Carbapenem-resistant enterobacteriaceae* (CRE). Infeksi yang disebabkan patogen tersebut berdampak klinis signifikan: penyembuhan luka pasca-operasi terhambat, angka morbiditas, mortalitas, dan disabilitas meningkat, durasi perawatan memanjang, beban biaya kesehatan bertambah, serta produktivitas pasien menurun. Lebih lanjut, MDRO berpotensi menular ke pasien lain, tenaga kesehatan, anggota keluarga, dan pengunjung, sehingga memperluas risiko kesehatan masyarakat (Kemenkes, 2021).

2.2.5 Strategi pencegahan peningkatan resistensi antimikroba

Menurut Kemenkes (2013), peningkatan dari resistensi antibiotik akibat bakteri dapat dicegah melalui :

- a. Selection pressure dapat dikendalikan melalui penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*).

- b. Penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar (*universal precaution*).

2.3 Prinsip penggunaan antibiotik secara bijak

2.3.1 Definisi

Penggunaan antibiotik secara bijak merupakan penggunaan antibiotik yang sesuai dengan penyebab infeksi, optimalnya regimen dosis dan lama pemberian, minimalnya efek samping, dan dampak terhadap munculnya mikroba yang resisten. Oleh sebab itu pemberian antibiotik harus disertai dengan upaya menemukan penyebab infeksi dan pola sensitivitasnya. Penggunaan antibiotik secara bijak memerlukan kebijakan pembatasan dalam penerapannya. Antibiotik dibedakan dalam kelompok antibiotik yang bebas digunakan oleh semua klinisi (*non-restricted*) dan antibiotik yang dihemat dan penggunaannya memerlukan persetujuan tim ahli (*reserved dan restricted*) (Kemenkes,2015).

Penggunaan antibiotik secara bijak merupakan penggunaan antibiotik secara rasional dengan mempertimbangkan dampak muncul dan menyebarnya bakteri resisten (Kemenkes,2013). Sedangkan penggunaan antibiotik secara rasional berarti obat diberikan hanya bila ada indikasi jelas, dengan jenis, dosis, dan durasi sesuai diagnosis serta mempertimbangkan kondisi pasien. Pendekatan ini meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi efek samping, dan meminimalkan resistensi, sekaligus mempertimbangkan harga, kepatuhan, dan interaksi obat. (Dirga *et al.*, 2021).

2.3.2 Prinsip penggunaan antibiotik bijak (*prudent*)

Penggunaan antibiotik secara bijak memiliki prinsip yaitu (Kemenkes,2013) :

- a. Penggunaan antibiotik secara rasional mencakup pemilihan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat, dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
- b. Kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) berfokus pada pembatasan penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama.
- c. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat diwujudkan melalui penerapan pedoman penggunaan antibiotik, pembatasan penggunaan antibiotik (*restricted*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik yang dikategorikan sebagai cadangan (*reserved antibiotics*).
- d. Indikasi ketat penggunaan antibiotik yang dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya.

2.3.3 Penerapan antibiotik secara bijak

Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dapat dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut (Kemenkes,2013) :

- a. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan mengenai penggunaan antibiotik secara bijak.

- b. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, khususnya pada laboratorium hematologi, imunologi, dan mikrobiologi atau laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.
- c. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten dalam bidang penanganan infeksi.
- d. Mendorong sistem penanganan penyakit infeksi berbasis kerja tim (team work).
- e. Membentuk tim multidisiplin pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara bijak yang bersifat.
- f. Memantau penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan.
- g. Menyusun dan menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotik secara lebih terperinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya, maupun di masyarakat.

2.4 Penatagunaan Antimikroba

Penatagunaan Antimikroba (PGA) atau *Antimicrobial Stewardship* (AMS) didefinisikan sebagai suatu kegiatan yang bertujuan untuk mengoptimalkan pemanfaatan antimikroba secara rasional, baik dalam aspek kualitas maupun kuantitas. Kegiatan ini bersifat strategis dan sistematis, serta terintegrasi dan terorganisasi secara menyeluruh di lingkungan rumah sakit. Pemanfaatan antimikroba yang rasional diharapkan mampu mengurangi tekanan selektif terhadap mikroorganisme, sehingga dapat mengendalikan resistensi antimikroba. Kemunculan

dan perkembangan mikroorganisme resisten dapat dikontrol melalui dua kegiatan utama, yakni implementasi penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*) serta penerapan prinsip pencegahan penyebaran mikroorganisme resisten melalui kewaspadaan standar (Kemenkes, 2015).

2.4.1 Pelaksanaan PGA

Implementasi Penatagunaan Antimikroba (PGA) dimulai dengan tahap penegakan diagnosis penyakit infeksi, penentuan terapi berdasarkan indikasi klinis, serta pemilihan jenis antimikroba yang tepat, meliputi dosis, rute pemberian, waktu, dan durasi pengobatan. Kegiatan ini kemudian dilanjutkan dengan pemantauan hasil terapi, baik keberhasilan maupun kegagalan, serta pencatatan dan penghentian penggunaan antimikroba apabila muncul reaksi yang tidak diinginkan, seperti interaksi dengan obat lain, makanan, hasil pemeriksaan laboratorium, atau reaksi alergi. Analisis dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa program PGA di rumah sakit terbukti efektif dalam meningkatkan kualitas pemanfaatan antimikroba, mengurangi insiden infeksi dan kolonisasi mikroorganisme resisten, meningkatkan tingkat keberhasilan terapi pasien, memperpendek durasi perawatan serta menekan biaya perawatan, serta mengurangi volume penggunaan antimikroba, yang pada akhirnya menurunkan biaya pengadaan antimikroba oleh rumah sakit (Kemenkes, 2021).

2.4.2 Indikator mutu program pengendalian resistensi antimikroba

Dampak keberhasilan program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit dapat dievaluasi dengan menggunakan indikator mutu atau *Key Performance Indicator* (KPI) sebagai berikut:

- a. perbaikan kuantitas penggunaan antibiotik
- b. Menurunnya konsumsi antibiotik, yaitu berkurangnya jumlah dan jenis antibiotik yang digunakan sebagai terapi empiris maupun definitif
- c. perbaikan kualitas penggunaan antibiotik Meningkatkan penggunaan antibiotik secara rasional (kategori nol, Gyssens) dan menurunnya penggunaan antibiotik tanpa indikasi (kategori lima, Gyssens)
- d. perbaikan pola sensitivitas antibiotik dan penurunan mikroba multiresisten yang tergambar dalam pola kepekaan antibiotik secara periodik setiap tahun
- e. penurunan angka infeksi rumah sakit yang disebabkan oleh mikroba multiresisten, contoh Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) dan bakteri penghasil extended spectrum beta-lactamase (ESBL)
- f. peningkatan mutu penanganan kasus infeksi secara multidisiplin, melalui forum kajian kasus infeksi terintegrasi.

2.5 AWaRe (Access, Watch, Reserve)

2.5.1 Definisi

Klasifikasi AWaRe, yang terdiri dari tiga kategori utama yaitu *Access*, *Watch*, dan *Reserve*, merupakan sebuah sistem yang dibuat oleh Organisasi Kesehatan Dunia

(WHO) untuk mengelompokkan antibiotik. Sistem ini didasarkan pada beberapa faktor penting, seperti risiko terjadinya *Antimicrobial Resistance (AMR)*, seberapa mudah antibiotik tersebut diakses di seluruh dunia, dan prioritas untuk mengawasi penggunaannya.

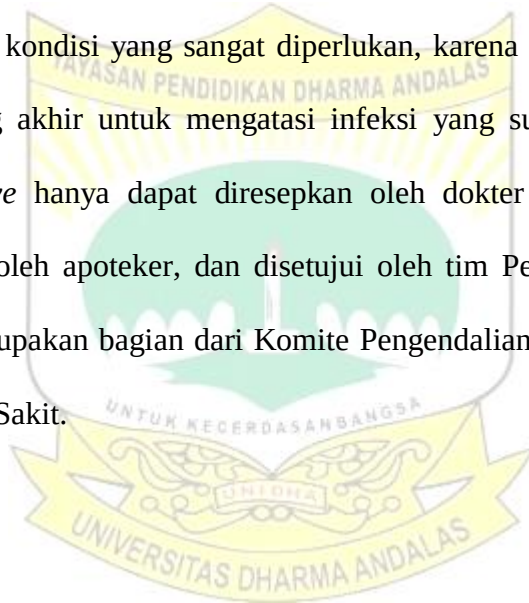
2.5.2 Klasifikasi

WHO mengklasifikasikan antibiotik menjadi sebagai berikut :

1. *Access* adalah golongan antibiotik yang memiliki spektrum kerja terbatas dan cenderung menimbulkan efek samping lebih sedikit. Antibiotik ini memiliki risiko yang lebih rendah dalam memicu resistensi antimikroba dan biasanya juga lebih ekonomis. Mereka direkomendasikan sebagai pilihan utama untuk pengobatan empiris pada sebagian besar infeksi umum dan harus tersedia secara luas untuk memudahkan akses masyarakat. Dengan kata lain, antibiotik akses merupakan lini pertama yang penting dalam pengelolaan infeksi karena keseimbangan antara efektivitas, keamanan, dan pencegahan risiko resistensi. Golongan *Access* tersedia di semua fasilitas pelayanan kesehatan yang dapat diresepkan oleh dokter, dokter gigi, dokter spesialis, dan kajian oleh apoteker.
2. *Watch* adalah antibiotik yang memiliki potensi lebih besar untuk menyebabkan resistensi antimikroba dibandingkan antibiotik golongan *Access*. Biasanya, antibiotik ini digunakan untuk mengobati pasien dengan kondisi yang lebih berat dan rumit di lingkungan rumah sakit. Oleh karena itu, penggunaan antibiotik *watch* perlu diawasi secara ketat agar tidak terjadi penggunaan yang berlebihan

atau tidak tepat, yang berisiko mempercepat munculnya resistensi bakteri dan menurunkan efektivitas pengobatan di masa depan. Antibiotik *Watch* hanya boleh diresepkan oleh dokter spesialis, dokter gigi spesialis, dikaji oleh apoteker, dan disetujui oleh dokter konsultan infeksi.

3. *Reserve* adalah jenis obat yang digunakan sebagai pilihan terakhir ketika infeksi sangat berat dan disebabkan oleh patogen yang menunjukkan resistensi terhadap banyak obat lain. Penggunaan antibiotik ini harus sangat hati-hati dan hanya dilakukan dalam kondisi yang sangat diperlukan, karena sifatnya sebagai solusi di tingkat paling akhir untuk mengatasi infeksi yang sulit diobati. Antibiotik golongan *Reserve* hanya dapat diresepkan oleh dokter spesialis, dokter gigi spesialis, dikaji oleh apoteker, dan disetujui oleh tim Penatagunaan Antibiotik (PGA) yang merupakan bagian dari Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) Rumah Sakit.



Tabel 2. 4 Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan Kemenkes

Kategori Access		Kategori Watch	Kategori Reserve
Amoksisilin	Pirimetamin	Amikasin	Aztreonam
Ampisilin	Prokain penisilin	Azitromisin	Daptomisin
Amoksisilin-asam klavulanat	Sefadroksil	Fosfomisin	Golongan Karbapenem
Ampisilin-sulbaktam	Sefalekssin	Klaritromisin	Kotrimoksazol (IV)
Benzatin benzil penisilin	Sefazolin	Levofloksasin	Linezolid
Doksisiklin	Siprofloksasin (oral)	Moksifloksasin	Nitrofurantoin
Eritromisin	Spiramisin	Netilmisin	Piperasilin-tazobaktam
Fenoksimetil penisilin	Streptomisin	Ofloksasin	Polimiksin B
Gentamisin	Sulfadiazin	Sefiksim	Polimiksin E
Kanamisin	Tetrasiklin	Sefoperazon-sulbaktam	Sefepim
Klindamisin (oral)	Tiamfenikol	Sefotaksim	Sefpirom
Kloksasilin	Ko-trimoksazol (oral)	Sefpodoksim proksetil	Seftarolin
Kloramfenikol		Seftazidim	Teikoplanin
Metronidazol		Seftriakson	Tigesiklin
Oksitetrasiklin (IV)		Sefuroksim	Vankomisin
		Siprofloksasin (IV)	Seftolozane-tazobaktam

2.6 Apendisitis akut

2.6.1 Definisi

Apendisitis merupakan suatu kondisi yang dapat disebabkan oleh adanya infeksi atau penyumbatan pada saluran usus buntu yang menyerang semua usia (Lotfollahzadeh *et al.*, 2024). Apendisitis adalah suatu kondisi dimana lumen tersumbat, sehingga mengakibatkan peradangan pada apendiks dan merupakan

penyebab paling umum dari nyeri abdomen akut. Penyakit ini menyerang semua kelompok usia dan jenis kelamin, namun apendisitis lebih sering terjadi pada laki-laki berusia antara 10-30 tahun (Purnamasari *et al.*, 2023).

2.6.2 Klasifikasi

Berdasarkan temuan histologis, apendisitis akut diklasifikasikan sebagai: 1. Tidak komplikasi: flegmonus, 2. Komplikasi: Gangren: kerusakan lapisan dinding bagian dalam usus buntu. Perforasi: kerusakan jaringan dengan keluarnya isi usus ke dalam rongga perut, atau abses. Flegmon: usus buntu yang meradang dikelilingi oleh omentum yang meradang secara sekunder (Lotfollahzadeh *et al.*, 2024).

2.6.3 Etiologi

Apendisitis terutama disebabkan oleh obstruksi lumen apendiks yang menyebabkan peradangan. Obstruksi dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti apendikolit, tumor apendiks, parasit usus, atau jaringan limfatik yang mengalami hipertrofi. Obstruksi mekanis ini mengakibatkan perkembangan apendisitis akut.

Usus buntu diketahui secara alami menjadi inang bagi bakteri aerob dan anaerob, termasuk *Escherichia coli* dan *Bacteroides spp*. Obstruksi lumen usus buntu oleh mekanisme apa pun dapat menyebabkan pertumbuhan bakteri yang berlebihan sehingga peradangan menyebabkan akut dan pembentukan abses. Studi terbaru yang menggunakan teknik sekuensing generasi berikutnya telah mengungkapkan bahwa pasien dengan apendisitis perforasi yang rumit menunjukkan beban filum bakteri

yang secara signifikan lebih tinggi daripada pasien dengan apendisitis yang tidak rumit. Temuan ini menunjukkan bahwa keparahan dan komplikasi apendisitis mungkin berhubungan dengan peningkatan pelaporan spesies bakteri (Lotfollahzadeh *et al.*, 2024).

Pada orang dewasa, apendisitis akut umumnya disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk infeksi, fekalit, atau tumor. Tumor yang berhubungan dengan apendisitis akut pada orang dewasa meliputi adenokarsinoma apendiks, mukokel, dan tumor karsinoid (Lotfollahzadeh *et al.*, 2024).

2.6.4 Patofisiologi

Terlepas dari penyebabnya, obstruksi lumen apendiks menyebabkan peningkatan tekanan intraluminal dan intramural. Peningkatan tekanan ini menyebabkan oklusi pembuluh darah kecil, trombosis, dan stasis limfatik. Akibatnya, apendiks yang tersumbat terisi lendir dan membengkak. Seiring dengan perkembangan gangguan limfatik dan vaskular, dinding apendiks mengalami iskemia dan nekrosis. Lebih lanjut, terjadi pertumbuhan bakteri berlebih di dalam apendiks yang tersumbat, awalnya didominasi oleh organisme aerobik selama tahap awal apendisitis dan kemudian bergeser ke campuran bakteri aerobik dan anaerobik seiring perkembangan penyakit. Organisme yang umum terlibat meliputi *E. coli*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, dan *Pseudomonas*. Setelah peradangan dan nekrosis yang signifikan berkembang, apendiks menjadi rentan terhadap perforasi, yang dapat

membentuk abses lokal. Dalam kasus yang parah, ini dapat berkembang menjadi peritonitis (Lotfollahzadeh *et al.*, 2024).

2.6.5 Tatalaksana apendisitis akut

Tatalaksana apendisitis akut berdasarkan *Swedish National Guidelines for acute appendicitis* (2025) sebagai berikut :

1. Optimisasi praoperatif : Optimasi dengan rehidrasi IV (hindari hipotonik jika hiponatremia), analgesik non-opioid, dan profilaksis antibiotik broad-spectrum (trimethoprim/sulfamethoxazole + metronidazole atau metronidazole saja, 0.5-1 jam pre-insisi). Prioritas operasi: <6-8 jam untuk suspected complicated (sepsis/peritonitis), <24 jam untuk uncomplicated. Profilaksis trombosis jika >40 tahun atau risiko tinggi.
2. Pengobatan Utama :
 - a. Uncomplicated (phlegmonous): Laparoscopi appendectomy (3-port technique preferensi), tanpa antibiotik postop, ERAS untuk discharge cepat (hari yang sama pada anak).
 - b. Complicated (gangrenous/perforated, non-abscess/phlegmon): Laparoscopi darurat, aspirasi cairan bebas (tanpa lavage luas), drain postop tidak direkomendasikan; antibiotik postop 24 jam (gangrenous) atau 3-5 hari (perforated, switch oral jika memungkinkan).

- c. Abscess/phlegmon: Konservatif dengan antibiotik IV + drainase perkutaneus (abscess >3 cm), follow-up CT/kolonoskopi (khususnya >40 tahun).

