

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Antibiotik

2.1.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah senyawa atau zat yang disintesis oleh mikroorganisme dan dapat menghambat atau membunuh mikroorganisme lain pada konsentrasi yang sangat rendah (Haddad *et al.*, 2024). Antibiotik bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau bakteriostatik (menghambat pertumbuhan bakteri). Antibiotik berspektrum luas memiliki aktivitas terhadap bakteri gram positif, gram negatif, aerob, dan anaerob. Antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap dua kelompok bakteri atau lebih disebut sebagai antibiotik berspektrum luas (Kemenkes RI, 2021).

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 bakterisidal dan bakteriostatik. Antibiotik bakterisidal menghancurkan bakteri dengan menargetkan dinding sel atau membran sel bakteri, sementara antibiotik bakteriostatik memperlambat atau menghambat pertumbuhan bakteri. Penghambatan sintesis protein atau beberapa jalur metabolisme bakteri adalah contoh fenomena penghambatan oleh agen

bakteriostatik. Pengelompokan dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Fadrian, 2023; Ullah, 2017).

Tabel 2. 1 Klasifikasi antibiotik berdasarkan jenis aksi

Bakterisidal	Bakteriostatik
Aminoglikosida (Tobramisin, Gentamisin, Amikasin)	Gliklisiklin (Tigesiklin)
Betalaktam (Amoksisiklin, Sefazolin, Meropenem)	Tetrasiklin (Doksisiklin, Minosiklin)
Fluoroquinolone (Siprofloksasin, Levofloxacin, Moxifloxacin)	Linkosamid (Clindamisin)
Glikopeptida (Vankomisin)	Makrolid (Azitromisin, Klaritromisin, Eritromisin)
ipopeptida 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 (Fadrian, 2023).

Tabel 2. 2 Klasifikasi antibiotik berdasarkan kemampuan antibiotik terhadap bakteri 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, Sefalekssin, Sefalotin, Sefazolin)
	Tetrasiklin Dan Doksisiklin
	Teikoplanin
	Vankomisin
Gram Negatif	Aztreonam
	Aminoglikosida
	Kolistin
	Polimiksin B
	Selafosporin Generasi Kedua (Sefaklor, Sefoksitin, Cefotetan, Sefuroksim)

c) Antibiotik berdasarkan spektrum aktivitas

Antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitasnya. Antibiotik dapat berspektrum luas atau sempit dalam kategori ini. Antibiotik spektrum sempit dianggap sebagai antibiotik ideal karena mereka hanya menyerang bakteri gram-positif atau gram-negatif dan bekerja pada jarak mikroorganisme yang sempit. Ini karena penggunaan

antibiotik spektrum sempit akan mengurangi risiko resistensi antibiotik karena mereka hanya menyerang bakteri tertentu. Spektrum antibiotik luas mempengaruhi berbagai jenis bakteri patogen, termasuk bakteri gram-positif dan gram-negatif. Contoh antibiotik spektrum sempit adalah sefalosporin, kanamisin, streptomisin, eritromisin, dan linkosamid. Contoh antibiotik spektrum luas adalah vankomisin, seftriakson, sefotaksim, dan meropenem (Ullah, 2017).

d) Antibiotik berdasarkan struktur kimia

Pengobatan Perilaku antibiotik berbeda-beda tergantung pada strukturnya. Oleh karena itu, klasifikasi antibiotik berdasarkan struktur kimianya sangat penting. Klasifikasi ini penting karena unit struktural yang serupa memiliki pola toksisitas, efektivitas, dan sifat lain yang terkait. Antibiotik dapat dibagi menjadi jenis laktam, kombinasi penghambat laktam/laktamase, aminoglikosida, makrolida, kuinolon, dan fluorokuinolon berdasarkan strukturnya (Ullah, 2017).

- 1) Golongan β -laktam merupakan kelompok antibiotik yang banyak digunakan dan dikenal karena memiliki struktur khas berupa cincin empat anggota yang disebut cincin β -laktam. Variasi antar obat dalam golongan ini disebabkan oleh perbedaan rantai samping atau adanya siklus tambahan pada struktur utamanya. Umumnya, modifikasi dilakukan pada kerangka dasar penam dan sefem untuk meningkatkan potensi aktivitas antimikroba (Ullah, 2017). Antibiotik β -laktam bekerja secara bakterisidal, yaitu dengan menghambat proses akhir

pembentukan peptidoglikan, komponen penting yang menjaga kekuatan dan stabilitas dinding sel bakteri. Akibat gangguan tersebut, dinding sel menjadi lemah dan bakteri mudah mati. Beberapa contoh antibiotik yang termasuk dalam golongan ini antara lain sefalosporin, monobaktam, dan karbapenem (Katzung, 2018).

2) Makrolida merupakan golongan antibiotik yang memiliki struktur berupa cincin lakton berukuran besar (makrosiklik) yang terikat dengan satu atau lebih gula deoksi, umumnya kladinosa dan desosamina. Mekanisme kerja makrolida yaitu dengan berikatan pada subunit ribosom bakteri 50S, sehingga menghambat proses sintesis protein melalui penghambatan translokasi peptida. Contoh antibiotik dari golongan ini adalah eritromisin dan roksitromisin (Katzung, 2018).

3) Kuinolon merupakan turunan struktural dari kina yang diketahui sebagai agen antibakteri sintesis dengan potensi tinggi. Pada struktur dasar molekulnya, penambahan atom fluorin di posisi ke-6 menghasilkan senyawa yang disebut fluorokuinolon. Mekanisme kerja kuinolon adalah dengan menghambat sintesis DNA bakteri melalui penghambatan enzim topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV. Hambatan terhadap DNA girase mencegah proses relaksasi DNA superkoil positif yang penting untuk transkripsi dan replikasi, sedangkan penghambatan topoisomerase IV menghalangi pemisahan kromosom DNA hasil replikasi ke dalam sel anak selama

pembelahan. Contoh antibiotik dari golongan ini meliputi siprofloksasin dan levofloksasin (Katzung, 2018).

4) Aminoglikosida merupakan kelompok antibiotik dengan rentang terapi yang sempit dan berpotensi menimbulkan efek toksik serius, terutama pada ginjal dan sistem pendengaran. Secara struktur, golongan ini mengandung cincin heksosa, yaitu streptidin (pada streptomisin) atau 2-deoksistreptamin (pada aminoglikosida lainnya), yang terhubung dengan beberapa gula amino melalui ikatan glikosidik. Aminoglikosida bekerja sebagai penghambat sintesis protein secara ireversibel dengan cara berikatan pada subunit 30S ribosom bakteri di dalam sel. Beberapa contoh antibiotik dari golongan ini antara lain streptomisin, gentamisin, amikasin, neomisin, dan tobramisin (Katzung, 2018).

5) Antibiotik berdasarkan mekanisme kerja, Antibiotik dapat dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri. Proses penting yang mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup bakteri meliputi pembentukan dinding sel, fungsi membran sel, sintesis protein, serta sintesis asam nukleat. Semua proses tersebut menjadi sasaran utama kerja antibiotik. Dengan demikian, antibiotik yang menghambat atau mengganggu proses-proses tersebut dapat diklasifikasikan menjadi empat golongan utama, yaitu penghambat sintesis dinding sel, penghambat sintesis protein, pengganggu fungsi membran sel, dan penghambat sintesis asam nukleat (Ullah, 2017).

Tabel 2. 3 Klasifikasi antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya (Ullah, 2017).

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>	Siprofloksasin
	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/Sulfamet hoxazole (SMX)
	Sulfisoxazole
	Sulfadiazine
Pyrimethamine	

2.1.3 Penggunaan Antibiotik

Antibiotik digunakan sebagai terapi untuk mengobati penyakit akibat infeksi serta sebagai profilaksis bedah guna mencegah timbulnya infeksi pada pasien dengan risiko tinggi saat menjalani prosedur pembedahan. Selain itu, antibiotik juga diberikan sebagai profilaksis medis untuk mencegah infeksi pada kondisi-kondisi tertentu. Namun, penggunaan antibiotik tidak dianjurkan pada penyakit yang bukan disebabkan oleh infeksi atau pada infeksi yang dapat sembuh dengan sendirinya, seperti infeksi akibat virus (Kemenkes RI, 2015).

Tujuan penggunaan antibiotik dapat dibedakan menjadi empat jenis, yaitu terapi profilaksis, empiris, definitif, dan supresif (Goodman & Gilman, 2018):

a. Terapi Profilaksis

Terapi antibiotik profilaksis dilakukan dengan memberikan antibiotik sebelum, selama, atau maksimal 24 jam setelah tindakan operasi pada pasien yang belum mengalami infeksi. Tujuan utama terapi ini adalah untuk mencegah timbulnya infeksi di area pembedahan pada pasien yang secara klinis tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi. Pemberian antibiotik profilaksis biasanya dilakukan pada operasi bersih

seperti kraniotomi dan operasi mata, serta pada operasi bersih yang berisiko terkontaminasi.

b. Terapi Empiris

Terapi empiris merupakan pemberian antibiotik pada pasien yang menunjukkan gejala infeksi atau dicurigai mengalami infeksi, meskipun penyebab bakterinya belum dapat dipastikan. Pemilihan antibiotik empiris didasarkan pada pola mikroorganisme yang umum di wilayah tersebut serta data sensitivitas antibiotik, sambil menunggu hasil pemeriksaan mikrobiologi dari spesimen pasien.

c. Terapi Definitif

Terapi antibiotik definitif diberikan setelah hasil pemeriksaan mikrobiologi mengidentifikasi jenis bakteri penyebab infeksi. Setelah diketahui patogennya dan hasil uji sensitivitas tersedia, pemilihan antibiotik disesuaikan menjadi yang berspektrum sempit agar lebih spesifik. Penggunaan satu jenis antibiotik (monoterapi) lebih disarankan untuk mengurangi risiko efek toksik dan mencegah berkembangnya resistensi antimikroba.

d. Terapi Supresif

Pada beberapa kasus, infeksi dapat dikendalikan tetapi tidak sepenuhnya hilang setelah terapi antibiotik awal. Dalam kondisi seperti ini, pengobatan dilanjutkan dengan dosis lebih rendah untuk mencegah kekambuhan. Terapi jenis ini umumnya diterapkan pada pasien dengan gangguan sistem imun, seperti penderita AIDS atau pasien pasca-

transplantasi. Tujuannya adalah sebagai pencegahan sekunder terhadap infeksi berulang. Namun, penggunaan antibiotik jangka panjang tetap memiliki risiko toksisitas, dan terapi dapat dihentikan apabila sistem imun pasien sudah membaik.

2.1.4 Pemilihan Antibiotik

Pemilihan jenis antibiotik harus berdasarkan (Kemenkes RI, 2013):

- 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 mengalami perubahan sehingga mampu bertahan terhadap efek antibiotik yang sebelumnya dapat membunuh atau menghambat pertumbuhannya. Akibatnya, antibiotik tersebut tidak lagi efektif dalam mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri tersebut (WHO, 2019; Anderson, 2024). Tingkat resistensi ini diukur melalui nilai MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) atau KHM (Kadar Hambat Minimal), yaitu konsentrasi terendah antibiotik ($\mu\text{g/mL}$) yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri,

Peningkatan nilai KHM menandakan bahwa bakteri mulai menunjukkan kecenderungan menjadi resisten terhadap antibiotik tersebut (Kemenkes RI, 2013).

2.2.1 Mekanisme resistensi antibiotik

Resistensi antibiotik dapat terjadi dengan cara (Goodman & Gilman, 2018; Abbas *et al.*, 2024).

a. Penurunan Permeabilitas:

Membran luar pada bakteri berfungsi sebagai penghalang semipermeabel yang membatasi masuknya molekul besar dan bersifat polar ke dalam sel. Molekul kecil yang bersifat polar, termasuk beberapa jenis antibiotik, dapat melewati membran melalui saluran protein yang disebut porin. Jika terjadi kehilangan, mutasi, atau perubahan pada porin, maka proses masuknya antibiotik ke dalam sel menjadi lebih lambat, sehingga konsentrasi obat di lokasi target berkurang. Bila target antibiotik berada di dalam sel dan membutuhkan mekanisme transpor aktif untuk menembus membran, maka gangguan pada sistem transpor akibat mutasi atau perubahan fenotip dapat menimbulkan resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut.

b. Sistem Efluks:

Beberapa mikroorganisme memiliki kemampuan untuk mengekspresikan pompa efluks secara berlebihan, yaitu protein yang berfungsi mengeluarkan zat asing, termasuk antibiotik, dari dalam sel. Meskipun antibiotik berhasil masuk ke dalam sel bakteri,

mekanisme efluks ini akan segera mengeluarkannya kembali melalui proses transpor aktif, sehingga antibiotik tidak sempat mencapai target kerjanya.

c. Penghindaran Target dan Metabolisme Antibiotik:

(i) Perlindungan Target: Protein pelindung bekerja dengan cara melindungi tempat kerja antibiotik sehingga obat tidak dapat berikatan dengan targetnya. (ii) Modifikasi Target: Enzim pengubah target mengubah struktur molekul target antibiotik, menyebabkan obat kehilangan kemampuan untuk berikatan. (iii) Mutasi Target: Perubahan genetik pada target antibiotik menimbulkan perubahan struktur, sehingga antibiotik tidak lagi mampu mengenali atau menempel pada target tersebut. (iv) Inaktivasi Antibiotik: Enzim tertentu dapat menonaktifkan antibiotik dengan cara memodifikasi atau menguraikan strukturnya, yang akhirnya membuat antibiotik kehilangan aktivitasnya.

2.2.2 Dampak Resistensi

Resistensi antibiotik pada bakteri dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan terhadap penyakit infeksi, munculnya komplikasi yang memerlukan perawatan lebih kompleks dan intensif, serta memperpanjang lama rawat inap pasien di rumah sakit (*Length of Stay/LOS*). Kondisi ini juga menambah beban bagi keluarga pasien, baik secara finansial maupun emosional. Selain itu, resistensi antibiotik menjadi tantangan besar bagi tenaga medis karena dapat menurunkan kualitas pelayanan kesehatan dan meningkatkan biaya pengobatan. Beberapa

laporan menunjukkan bahwa resistensi antibiotik dapat berujung pada kematian pasien. Di kawasan Uni Eropa, tercatat sekitar 25.000 kematian setiap tahunnya disebabkan oleh infeksi akibat mikroorganisme yang resisten terhadap berbagai antibiotik, dengan total beban biaya kesehatan mencapai sekitar 1,5 miliar euro per tahun (Kemenkes RI, 2021).

Pada tahun 2019, diperkirakan terdapat sekitar 4,95 juta kematian yang berkaitan dengan resistensi antibiotik, termasuk 1,27 juta di antaranya yang secara langsung disebabkan oleh kondisi tersebut. Enam jenis bakteri utama yang paling banyak berperan dalam kematian akibat resistensi antibiotik adalah *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Keenam patogen ini secara keseluruhan bertanggung jawab atas sekitar 929.000 kematian langsung akibat resistensi antibiotik dan 3,57 juta kematian yang terkait dengan resistensi antibiotik pada tahun yang sama (Murray *et al.*, 2022).

2.2.3 Penyebab Resistensi Antimikroba

Penyebab resistensi antimikroba dari sudut pandang mikrobiologi dapat dijelaskan sebagai berikut (Kemenkes RI, 2021):

a. Fenomena alami (*natural phenomenon*) pada bakteri

Berbagai penelitian mikrobiologi menunjukkan bahwa bakteri dapat mengembangkan resistensi terhadap antibiotik meskipun tidak pernah terpapar langsung oleh obat antimikroba. Hal ini dapat terjadi melalui mutasi genetik spontan atau melalui transfer materi genetik antar sel bakteri, bahkan antar bakteri dengan genus yang berbeda. Proses perpindahan gen tersebut dapat

berlangsung melalui mekanisme konjugasi, transformasi, atau transduksi, yang pada akhirnya mengubah sifat bakteri dari semula sensitif menjadi resisten terhadap antibiotik.

b. Tekanan selektif (*selective pressure*)

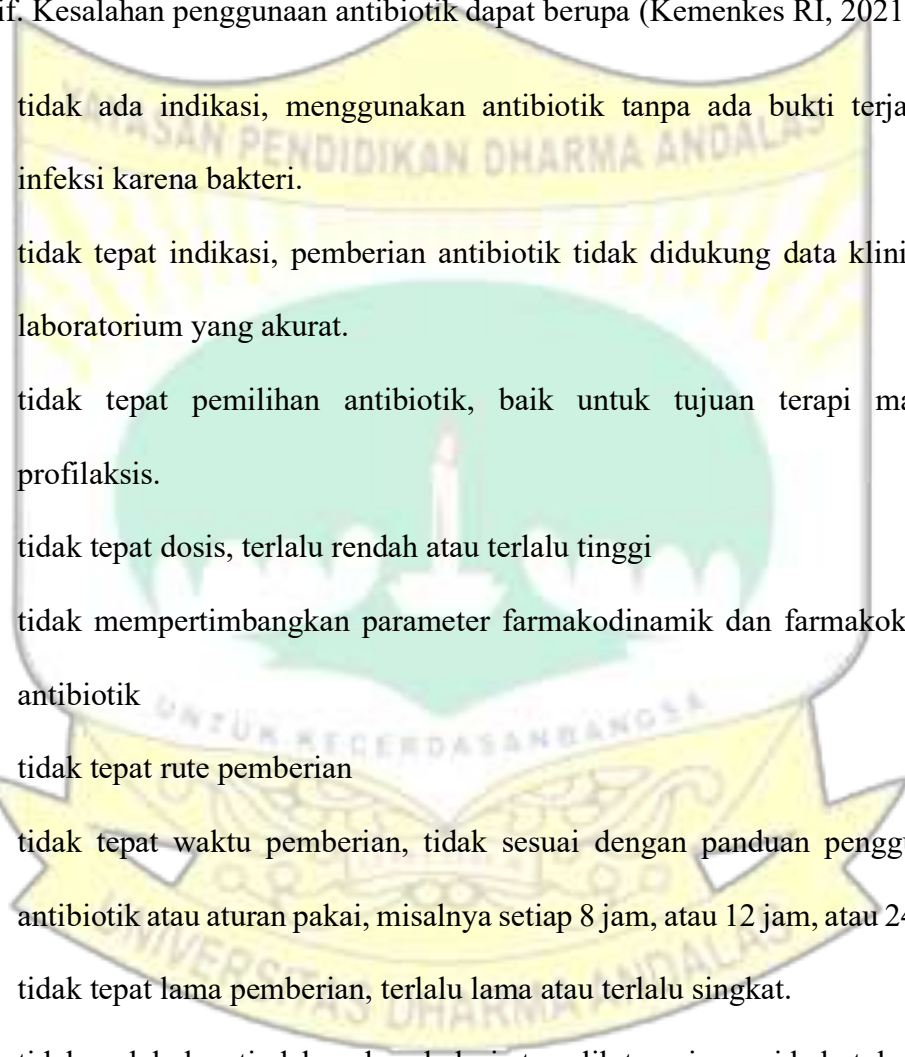
Dalam suatu populasi mikroorganisme, secara alami terdapat sebagian kecil bakteri yang telah mengalami mutasi dan menjadi resisten terhadap antibiotik tertentu, sementara sebagian besar lainnya masih sensitif. Ketika antibiotik digunakan, bakteri yang sensitif akan mati atau terhambat pertumbuhannya, sedangkan bakteri yang resisten akan bertahan hidup. Bakteri resisten ini kemudian berkembang biak dengan cepat dan membentuk koloni yang besar. Akibatnya, infeksi yang ditimbulkan oleh koloni tersebut tidak dapat lagi diatasi dengan antibiotik yang sama. Individu yang terinfeksi bakteri resisten dapat menjadi sumber penyebaran infeksi bagi orang lain maupun lingkungannya.

c. Penyebaran (*spread*)

Bakteri penyebab infeksi dapat menyebar melalui berbagai jalur, seperti kontak langsung atau tidak langsung, udara, makanan, darah, maupun hewan pembawa. Penularan mikroba patogen dapat terjadi di berbagai tempat, termasuk di fasilitas kesehatan seperti rumah sakit atau panti perawatan lansia. Infeksi yang timbul selama pasien dirawat di fasilitas kesehatan dikenal sebagai *health care-associated infections* (HAIs) (Raofi *et al.*, 2023; Hidayat *et al.*, 2021). Salah satu faktor utama yang memicu munculnya dan meluasnya

infeksi nosokomial ini adalah penggunaan antibiotik yang tidak tepat atau 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 RI, 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 Multidrug Resistant Organisms (MDRO)

Multidrug Resistant Organisms (MDRO) merupakan mikroorganisme yang memiliki kemampuan untuk bertahan terhadap dua atau lebih golongan antibiotik. Jenis bakteri yang termasuk dalam kelompok ini antara lain *Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae* (ESBLs), *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Vancomycin-resistant Enterococci* (VRE), serta *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE). Infeksi yang disebabkan oleh MDRO dapat menimbulkan dampak serius terhadap pelayanan kesehatan, seperti kesulitan penyembuhan luka pasca operasi, meningkatnya angka kesakitan, kematian, dan kecacatan, serta memperpanjang masa rawat inap dan meningkatkan biaya pengobatan. Selain itu, infeksi akibat MDRO juga dapat menurunkan produktivitas pasien dan berisiko menular ke pasien lain, tenaga medis, keluarga, maupun pengunjung di lingkungan fasilitas kesehatan (Kemenkes RI, 2021).

2.2.5 Strategi pencegahan peningkatan resistensi antibiotik

Peningkatan resistensi antibiotik akibat bakteri dapat dicegah melalui (Kemenkes RI, 2013):

- 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 Penggunaan Obat yang Rasional

2.3.1 Defenisi

Penggunaan obat rasional didefinisikan oleh WHO sebagai pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhan klinis, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan individu sendiri, untuk jangka waktu yang memadai, dengan biaya terendah bagi pasien dan masyarakat (Kemenkes RI, 2011).

2.3.2 Kriteria Obat Rasional

Penggunaan obat dikatakan rasional apabila memenuhi kriteria (Rusli, 2018; Taher *et al.*, 2020):

1. Tepat pemilihan obat

Pemilihan obat harus disesuaikan antara efek terapi dengan spektrum penyakit.

2. Tepat indikasi

Masing-masing obat memiliki efek terapi yang berbeda-beda. Sebagai contoh, antibiotik diberikan kepada pasien yang memiliki gejala infeksi bakteri karena antibiotik diindikasikan untuk infeksi bakteri.

3. Tepat dosis obat

Dosis sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat, terutama obat dengan rentang terapi yang sempit.

4. Tepat biaya obat/harga obat terjangkau

Pemilihan obat dalam daftar obat esensial didahulukan dengan mempertimbangkan efektivitas, keamanan dan harganya oleh para pakar di bidang kesehatan dan klinis.

5. Tepat cara pemberian obat

Beberapa obat memiliki kontraindikasi dengan zat lainnya. Antibiotik tidak boleh dicampur dengan susu karena akan membentuk ikatan sehingga tidak dapat diabsorpsi dan menurunkan efektivitasnya.

6. Tepat lama pemberian obat

Pemberian obat dengan interval waktu untuk meningkatkan kepatuhan minum obat pasien dan untuk menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.

7. Tepat cara penyimpanan obat

Tepat cara penyimpanan obat dapat memastikan obat tetap efektif, aman dikonsumsi, dan mencegah kerusakan atau penurunan kualitas.

2.4 Penggunaan Antibiotik Secara Bijak

2.4.1 Definisi

Penggunaan antibiotik secara bijak adalah penggunaan antibiotik yang sesuai dengan penyebab infeksi, dosis yang optimal dan durasi pemberian, serta meminimalkan efek samping dan dampak terhadap timbulnya mikroba resisten. Oleh karena itu, pemberian antibiotik hendaknya disertai dengan usaha untuk mengidentifikasi penyebab infeksi serta pola sensitivitasnya. Penggunaan antibiotik yang bijaksana memerlukan kebijakan untuk membatasi penerapannya. Antibiotik

dikategorikan ke dalam dua kelompok, yaitu antibiotik yang dapat digunakan secara bebas oleh semua klinisi (*non-restricted*) dan antibiotik yang penggunaannya dibatasi serta memerlukan izin dari tim ahli (*reserved* dan *restricted*) (Kemenkes RI, 2015).

Penggunaan antibiotik secara bijak merupakan penggunaan antibiotik secara rasional dengan mempertimbangkan dampak muncul dan menyebarnya bakteri resisten (Kemenkes RI, 2013). Definisi dari penggunaan antibiotik yang rasional adalah penggunaan antibiotik yang tepat diagnosis, tepat indikasi penyakit, tepat pemilihan obat, tepat dosis obat, tepat cara pemberian, tepat interval waktu pemberian, dan tepat lama pemberian (Taher *et al.*, 2020). Penggunaan antibiotik yang rasional harus mempertimbangkan dampak muncul dan menyebarnya bakteri yang resisten terhadap antibiotik (Kemenkes RI, 2021).

2.4.2 Kriteria Antibiotik Rasional

Penggunaan antibiotik dikatakan rasional apabila memenuhi kriteria (Kemenkes RI, 2021):

1. Tepat Diagnosis

Diagnosis penyakit infeksi bakteri ditegakan melalui pemeriksaan klinis, laboratorium, dan pemeriksaan penunjang lain. Diperlukan pemeriksaan mikrobiologi untuk menetapkan terapi definitif.

2. Tepat pasien

Faktor risiko, penyakit lain yang mendasari, penyakit penyerta, dan riwayat alergi terutama antibiotik pasien perlu dipertimbangkan. Hal lain yang perlu

mendapat perhatian adalah kelompok khusus seperti ibu hamil, ibu menyusui, usia lanjut, anak, bayi, neonatus. Lakukan penilaian derajat keparahan fungsi organ, contohnya pada penyakit ginjal akut.

3. Tepat Jenis Antibiotik

Pemilihan jenis antibiotik harus berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi, kemampuan antibiotik mencapai tempat infeksi, keamanan antibiotik, dampak risiko resistensi, panduan penggunaan antibiotik, tercantum dalam formularium, dan kajian *cost-effective*.

4. Tepat Regimen Dosis

Regimen dosis meliputi dosis, rute pemberian, interval, dan lama pemberian. Efektivitas antibiotik bergantung kepada pola kepekaan patogen, *minimal inhibitory concentration* (MIC), dan farmakokinetik maupun farmakodinamik.

5. Waspada efek samping dan interaksi obat

Efek samping dapat muncul dalam bentuk reaksi alergi atau gangguan fungsi organ. Selain itu, interaksi antibiotik dengan obat lain perlu diperhatikan.

2.4.3 Prinsip Penggunaan Antibiotik Bijak (*Prudent*)

Penggunaan antibiotik secara bijak memiliki prinsip yaitu (Kemenkes RI, 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.

2.4.4 Penerapan Penggunaan Antibiotik Secara Bijak

Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dapat dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut (Kemenkes RI, 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.

2.5 AWaRe (*Access, Watch, Reserve*)

2.5.1 Definisi

Klasifikasi AWaRe, yang terdiri dari tiga kategori utama yaitu *Access*, *Watch*, dan *Reserve*, merupakan sistem yang dikembangkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk mengelompokkan antibiotik. Sistem ini mempertimbangkan berbagai faktor penting, seperti risiko munculnya resistensi antimikroba (*Antimicrobial Resistance/AMR*), tingkat kemudahan akses antibiotik di seluruh dunia, serta prioritas pengawasan penggunaannya. Tujuan utama dari klasifikasi ini adalah mendorong penggunaan antibiotik secara rasional dan bertanggung jawab guna mencegah terjadinya resistensi yang tidak diinginkan, mengurangi kemungkinan bakteri menjadi kebal terhadap antibiotik tertentu, serta memastikan ketersediaan antibiotik esensial tetap terjamin, khususnya di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah yang sering menghadapi keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan (Kemenkes RI, 2021).

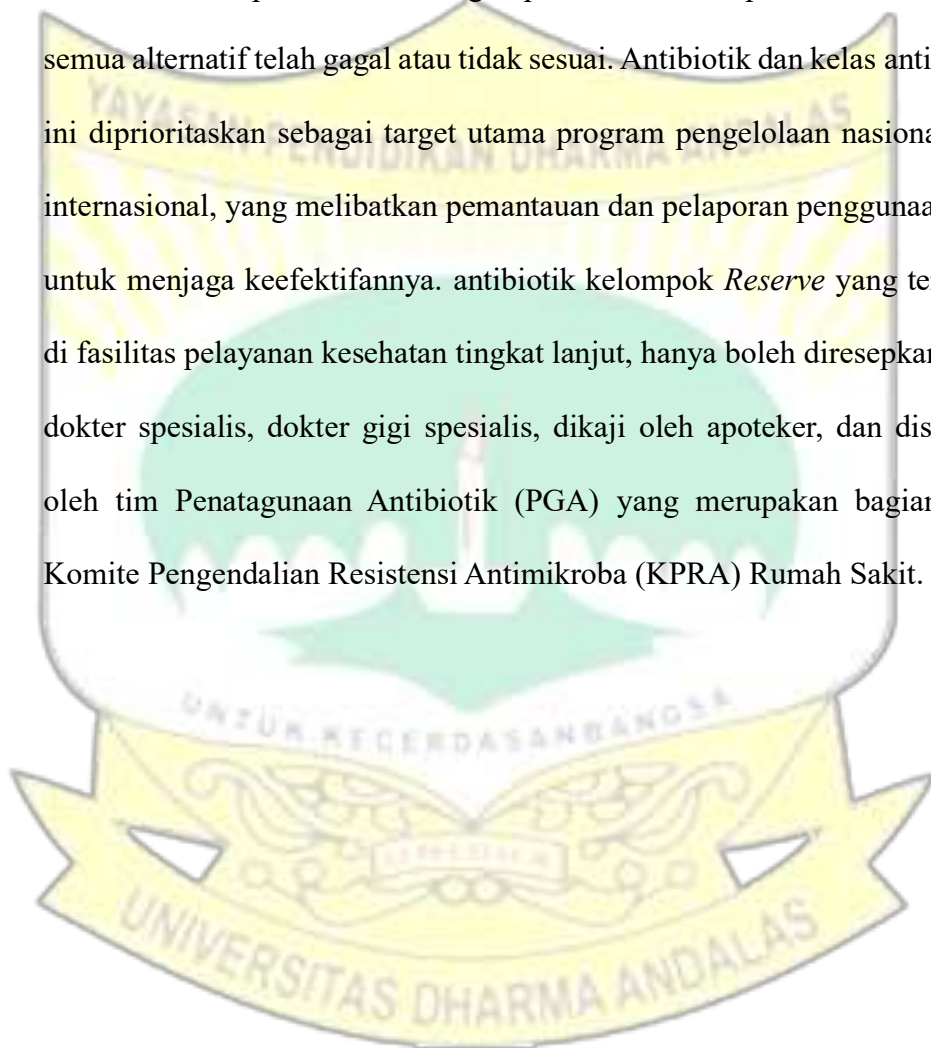
2.5.2 Klasifikasi AWaRe

WHO mengklasifikasikan antibiotik menjadi sebagai berikut (Kemenkes RI, 2021):

1. Kelompok *Access* mencakup antibiotik dan kelas antibiotik yang memiliki aktivitas melawan berbagai macam patogen yang umum ditemui, namun menunjukkan potensi resistensi yang lebih rendah dibandingkan antibiotik kelompok *Watch* dan *Reverse*. Antibiotik kelompok *Access* harus tersedia secara luas, terjangkau, dan terjamin kualitasnya untuk meningkatkan dan mendorong penggunaan yang tepat. Kelompok *Access* tersedia di semua fasilitas pelayanan kesehatan, yang dapat diresepkan oleh dokter, dokter gigi, dokter spesialis, dan dikaji oleh apoteker.
2. Kelompok *Watch* mencakup antibiotik dan kelas antibiotik yang memiliki potensi resistensi lebih tinggi dan mencakup sebagian besar agen prioritas tertinggi di antara *Critically Important Antimicrobials* (CIA). Antibiotik kelompok *Watch* harus diprioritaskan sebagai target utama program pengawasan dan pemantauan nasional dan lokal. Antibiotik kelompok *Watch* yang tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut, digunakan untuk indikasi khusus atau ketika antibiotik kelompok *Access* tidak efektif dan penggunaannya harus sesuai dengan panduan praktik klinis dan panduan penggunaan antibiotik yang berlaku. Antibiotik kelompok *Watch* hanya boleh diresepkan oleh dokter spesialis, dokter gigi spesialis, dikaji oleh apoteker, dan disetujui oleh dokter konsultan infeksi. Apabila tidak tersedia dokter konsultan infeksi, maka persetujuan diberikan oleh

dokter anggota Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) yang ditetapkan oleh pimpinan rumah sakit.

3. Kelompok *Reserve* mencakup antibiotik dan kelas antibiotik yang sebaiknya dicadangkan untuk pengobatan infeksi berat atau diduga akibat MDRO, dan diperlakukan sebagai pilihan terakhir pada infeksi ketika semua alternatif telah gagal atau tidak sesuai. Antibiotik dan kelas antibiotik ini diprioritaskan sebagai target utama program pengelolaan nasional dan internasional, yang melibatkan pemantauan dan pelaporan penggunaannya, untuk menjaga keefektifannya. antibiotik kelompok *Reserve* yang tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut, hanya boleh 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 Pengelompokkan antibiotik berdasarkan kategori *Access*, *Watch*, dan *Reserve* (AWaRe) (Kemenkes RI, 2021)

Kategori <i>Access</i>		Kategori <i>Watch</i>	Kategori <i>Reserve</i>
Amoksisilin	Pirimetamin	Amikasin	Aztreonam
Ampisilin	Prokain penisilin	Azitromisin	Daptomisin
Amoksisilin-asam klavulanat	sefadroksil	fosfomisin	Golongan karbapenem
Ampisilin- sulbaktam	sefaleksin	klitromisin	Kotrimoksazol (inj)
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 (inj)		Sefuroksim	Vankomisin
		Siprofloksasin (inj)	Seftolozane- tazobaktam
			Seftazidime- avibaktam

2.6 Meningitis

2.6.1 Definisi

Meningitis adalah infeksi meningen, yaitu membran jaringan ikat yang melapisi otak (Mohan *et al.*, 2012). Meningen terdiri dari tiga meningen, yaitu dura mater, araknoid, dan pia mater. Bersama-sama, araknoid dan pia mater membentuk

apa yang disebut leptomeningen. Dura mater merupakan lapisan paling luar, sedangkan leptomeningen dipisahkan oleh ruang subaraknoid, dengan pia mater melekat pada otak dan kaya akan suplai darah. Dura mater menunjukkan penonjolan linear dan tipis (terutama pada falks dan tentorium), sedangkan penonjolan pia mater sangat tipis dan biasanya tidak terlihat (Perillo *et al.*, 2024).

2.6.2 Epidemiologi

Kejadian meningitis bakterial di seluruh dunia mencapai 8,7 juta kasus dengan 379.000 jumlah kematian (Hersi *et al.*, 2022). Data lainnya menunjukkan kejadian meningitis bakterial sekitar 2 - 6 kasus per 100.000 populasi per tahunnya dengan puncak kejadian mayoritas terjadi pada kelompok anak-anak, remaja, dan lansia (Meisadona *et al.*, 2015). Pada kelompok anak-anak mencapai 400 kasus per 100.000 populasi dibandingkan dengan dewasa yaitu 1-2 kasus per 100.000 populasi (Hidayati, 2015).

Kejadian meningitis bakterial merupakan masalah signifikan yang terjadi di seluruh dunia terutama di negara berkembang (Brouwer *et al.*, 2010). Angka kejadian meningitis bakterial yang tinggi di suatu negara atau daerah disebut “*The Meningitis Belt*” mencakup Afrika, Dakar, dan Senegal (Kemenkes RI, 2019). WHO mencatat sampai dengan bulan Oktober 2018 dilaporkan 19.135 kasus suspek meningitis bakterial dengan 1.398 kematian yang berada di sepanjang Meningitis *Belt* (Kemenkes RI, 2019). Daerah Meningitis *Belt* di Afrika Sub-Sahara, yang membentang dari Ethiopia hingga Senegal, merupakan daerah dengan insiden meningitis bakterial tertinggi di seluruh dunia dengan tingkat kejadian mencapai 101 kasus per 100.000 penduduk dari tahun 1981 hingga 1996 (Brouwer *et al.*,

2010). Di Afrika dengan tingkat infeksi HIV yang tinggi menunjukkan sebagian besar kasus meningitis bakterial disebabkan oleh *Streptococcus pneumonia* dan *Haemophilus influenzae* akibat menurunnya imunitas tubuh (Park *et al.*, 2022). Selain itu, di Dakar dan Senegal, dari tahun 1970 hingga 1979 mencapai rata-rata kejadian 50 kasus per 100.000 populasi dengan 1 dari 250 anak mengalami meningitis bakterial selama tahun pertama kehidupan (Brouwer *et al.*, 2010).

Epidemiologi meningitis bakterial telah mengalami perubahan secara substansial selama satu abad terakhir (WHO, 2021). Hal tersebut ditunjukkan dari etiologi meningitis bakterial yang paling umum pada orang dewasa dan anak-anak adalah *Streptococcus pneumonia* dan *Neisseria meningitides* (Brouwer *et al.*, 2010; Christie *et al.*, 2017). Hal tersebut dikarenakan *Haemophilus influenzae* tipe B hampir menghilang akibat program vaksinasi yang diberikan pada anak-anak (Christie *et al.*, 2017). *Haemophilus influenzae* tipe B dari 2,9 kasus per 100.000 populasi pada tahun 1986 menjadi 0,2 kasus per 100.000 populasi pada tahun 1995 (Nudelman & Tunkel, 2009). Pada populasi yang tidak divaksinasi, Hib merupakan penyebab utama bakteri non-epidemi meningitis selama tahun pertama kehidupan dengan angka kematian yang masih tinggi yaitu mencapai 3-20% walaupun dengan pengobatan antibiotik yang cepat dan tepat. Angka tersebut dapat lebih tinggi pada negara dimana akses ke pelayanan kesehatan terbatas (Park *et al.*, 2022).

Insiden meningitis bakteri akut yang didapat dari komunitas kira-kira 1 hingga 3 per 100.000 orang per tahun di negara-negara maju, termasuk Amerika Serikat dan Eropa Barat. Di Amerika Serikat, ini setara dengan sekitar 4.100 kasus meningitis bakteri akut yang didapat dari komunitas setiap tahun, tidak termasuk

epidemi, antara 2003 dan 2007 yang mengakibatkan sekitar 500 kematian. Sebaliknya, tingkat insiden meningitis akibat *Neisseria meningitidis* saja dapat mencapai 1.000 kasus per 100.000 orang per tahun di sebuah wilayah di sub-Sahara Afrika yang dikenal sebagai "sabuk meningitis." Wilayah ini ditandai oleh epidemi musiman dan mendadak yang menempatkan setidaknya 350 juta individu berisiko terkena meningitis setiap tahun (Dipiro, 2020).

Perkiraan kejadian abses otak adalah 0,3 hingga 1,3 per 100.000 orang per tahun, tetapi dapat jauh lebih tinggi pada kelompok berisiko tinggi, seperti pasien dengan HIV/AIDS. Insiden global laporkan dari ensefalitis bervariasi tergantung pada populasi yang diteliti, serta perbedaan definisi dan metodologi penelitian. Insiden yang dilaporkan di negara-negara barat berkisar antara 0,7 hingga 13,8 per 100.000 untuk semua kelompok usia 0,7 hingga 12,6 per 100.000 orang dewasa dan 10,5 hingga 13,8 per 100.000 anak-anak. Insiden tertinggi terjadi pada anak-anak dan orang tua. Di Amerika Serikat terdapat sekitar 20.000 rawat inap terkait ensefalitis dan 1.400 kematian per tahun (Dipiro, 2020).

2.6.3 Etiologi

Meningitis dibedakan berdasarkan etiologinya, salah satunya yaitu meningitis bakterial. Pada jenis ini, meningitis disebabkan oleh infeksi bakteri dari komunitas atau nosokomial dan menyebabkan respons peradangan. *Bacterial meningitis* (BM) dikatakan berasal dari komunitas jika pasien tidak memiliki riwayat operasi atau rawat inap selama 54 hari sebelumnya sementara itu dikatakan nosokomial jika ada riwayat pembedahan dalam 54 hari sebelumnya atau sudah dirawat di rumah sakit saat mengalami BM (Niemela *et al.*, 2023). Sebagian besar

meningitis bakterial disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* yang sering menyerang segala usia kecuali usia 11-17 tahun, *Neisseria meningitidis* sering menyerang anak usia 11-17 tahun, dan *Haemophilus influenzae* tipe B (Runde *et al.*, 2023). Jenis bakteri lain yang dapat menyebabkan meningitis, seperti *Streptococcus suis* di Asia Tenggara, *Listeria monocytogenes*, *Streptococci* Grup B, dan bakteri Gram-negatif seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* yang menyebabkan meningitis pada kelompok tertentu, termasuk neonatus, wanita hamil, penerima transplantasi, dan lansia (Wall *et al.*, 2021).

Meningitis bakterial, suatu penyakit infeksi yang ditandai dengan infeksi dan peradangan pada meninges, menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan secara global. Meningitis bakterial dapat fatal pada 50% kasus jika tidak diobati. Bahkan ketika 24 hingga 48 jam gejalanya timbul didiagnosis dan diobati dengan tepat, kemungkinan kematian 8-15% pasien meninggal. Selain itu, 10-20% dari para penyintas berisiko mengalami sekuela permanen termasuk kerusakan otak, kehilangan pendengaran, dan gangguan belajar. Di Amerika Serikat, meningitis bakterial bertanggung jawab atas perkiraan 4100 kasus dan 500 kematian setiap tahunnya antara 2003 dan 2007, sementara negara-negara berkembang menghadapi beban penyakit yang paling tinggi. Sabuk Meningitis Afrika, yang terdiri dari 26 negara di wilayah sub-Sahara, memiliki tingkat penyakit meningitis tertinggi pada tahun 2009, dilaporkan sekitar 80.000 kasus yang diduga meningitis, mengakibatkan lebih dari 4000 kematian (Oordt-Speets *et al.*, 2018).

Agen etiologi yang bertanggung jawab atas meningitis bakterial bervariasi menurut kelompok usia. Pada bayi baru lahir, sebagian besar kasus meningitis

bakterial disebabkan oleh *Streptococcus agalactiae* grup B, *Escherichia coli*, dan *Listeria monocytogenes*, sedangkan sebagian besar kasus pada anak-anak dan orang dewasa disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* dan *Neisseria meningitidis*. Meskipun *Haemophilus influenzae* terlibat dalam meningitis bakterial pada semua kelompok usia, bakteri ini lebih dominan pada anak-anak di bawah 5 tahun. Mengingat variasi insiden meningitis bakterial dan agen penyebabnya di berbagai wilayah, diferensiasi yang jelas antara mereka sangat penting untuk mengelola kasus meningitis bakterial (Oordt-Speets *et al.*, 2018).

Meningitis bakteri dapat dikurangi dengan penggunaan strategi pencegahan terhadap agen etiologis ini, seperti vaksinasi terhadap *H. influenzae* tipe B (Hib), *S. pneumoniae*, dan *N. meningitidis*. Vaksin Hib dan konjugat *pneumokokus* diperkenalkan pada 1990-an dan 2000-an, dan pelaksanaan program pencegahan tambahan yang memanfaatkan vaksin ini telah mengurangi kejadian meningitis bakteri. Telah dilaporkan bahwa penggunaan luas vaksin Hib (terhadap *H. influenzae*) dan PCV7 (terhadap *S. pneumoniae*) bersama-sama telah secara signifikan mengurangi kasus meningitis bakteri di seluruh dunia, baik pada populasi yang divaksin maupun yang tidak divaksin. Penurunan juga terlihat pada diperkenalkannya vaksin terhadap *N. meningitidis*, dengan penurunan angka pada anak-anak dari 13,5 per 100.000 pada 1968–1985 menjadi 5,2 per 100.000 pada 1989–2011. Saat ini tidak ada vaksin yang tersedia untuk *E. coli*, *L. monocytogenes*, atau *S. agalactiae* grup B. Strategi pencegahan lain mencakup penggunaan kemoprofilaksis untuk mencegah penyakit sekunder pada individu berisiko tinggi (Oordt-Speets *et al.*, 2018).

Perbedaan pada etiologi berdasarkan usia dan wilayah masih belum ditinjau secara sistematis secara global. Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini merangkum data yang tersedia mengenai etiologi meningitis bakteri yang dipublikasikan dalam lima tahun terakhir, dengan tujuan meningkatkan pengetahuan saat ini tentang meningitis bakteri pada berbagai kelompok usia dan wilayah geografis. Hal ini dapat berkontribusi pada penanganan penyakit melalui pengembangan strategi pencegahan yang efektif dan pedoman pengobatan (Oordt-Speets *et al.*, 2018).

Streptococcus pneumoniae tetap menjadi penyebab utama meningitis bakteri akut yang diperoleh dari komunitas di Amerika Serikat dengan tingkat kejadian 0,3 per 100.000 orang pada tahun 2010. *Neisseria meningitidis* dan *Haemophilus influenzae* tipe b (Hib) juga telah menjadi penyebab penting meningitis bakteri akut, tetapi insidensinya telah menurun secara signifikan seiring waktu menjadi 0,123 per 100.000 orang dan 0,058 per 100.000 orang, masing-masing, terutama karena diperkenalkannya vaksinasi yang efektif. Antara tahun 2003 dan 2007 di Amerika Serikat, *S. pneumoniae* menyumbang 58% dari semua kasus meningitis bakteri akut yang diperoleh dari komunitas, diikuti oleh grup B *Streptococcus* (18,1%), *Neisseria meningitidis* (13,9%), *Haemophilus influenzae* (6,7%), dan *L. monocytogenes* (3,4%) (Dipiro, 2020).

Hib adalah penyebab paling umum dari meningitis bakteri sampai diperkenalkannya vaksin konjugat Hib pada tahun 1987 (pada usia 18 bulan) dan 1991 (pada usia 2 bulan) di Amerika Serikat. Vaksinasi Hib memiliki efek luas pada populasi dalam insiden meningitis *Haemophilus influenzae* di semua usia,

mengurangnya sebesar 97% antara tahun 1986 dan 2007 hingga hampir mencapai tingkat eliminasi. Vaksinasi meningokokus yang ditargetkan untuk bayi, remaja, dan dewasa yang berisiko tinggi juga berdampak pada epidemiologi dan risiko meningitis meningokokus, dan perubahan lebih lanjut diharapkan terjadi setelah ketersediaan vaksin meningokokus kelompok B di Amerika Serikat. Akibat penurunan cepat angka meningitis bakteri akut yang diperoleh dari masyarakat pada anak-anak, usia rata-rata pasien meningkat dari <5 tahun pada tahun 1986 menjadi 42 tahun pada tahun 2007 di Amerika Serikat (Dipiro, 2020).

Mungkin ada predisposisi genetik terhadap meningitis bakteri. Sebuah studi asosiasi genom secara luas melaporkan tiga polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dalam faktor komplemen H yang terkait dengan penurunan risiko penyakit meningokokus sebesar 30%. Penurunan ini tampaknya independen dari strain meningokokus. Faktor komplemen H mengatur jalur komplemen alternatif dan dimanfaatkan oleh *Neisseria meningitis* untuk menghindari kontrol imun tubuh. Alel protektif dari SNP yang dilaporkan tampaknya paling jarang ditemukan di Afrika, di mana insiden penyakit meningokokus tertinggi, menunjukkan bahwa varian ini mungkin menjelaskan, setidaknya sebagian, perbedaan tingkat penyakit meningokokus antar populasi (Dipiro, 2020).

Organisme yang menyebabkan *ventriculitis* dan meningitis yang terkait dengan perawatan kesehatan berbeda secara nyata dari organisme yang menyebabkan meningitis bakteri yang didapat dari komunitas. Patogen yang paling mungkin terkait dengan infeksi *shunt* dan *drain* CSF adalah stafilokokus koagulas-negatif, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium* (sekarang *Cutibacterium*)

acnes, dan basil Gram-negatif (termasuk *Escherichia coli*, spesies *Enterobacter*, spesies *Citrobacter*, spesies *Serratia*, dan *Pseudomonas aeruginosa*) (Dipiro, 2020).

Ensefalitis infeksi dapat disebabkan oleh berbagai virus, bakteri (terutama bakteri intraseluler, seperti *Mycoplasma pneumoniae*), parasit, dan jamur. Proses non-infeksi juga dapat menyebabkan ensefalitis dan, sebagai akibatnya, etiologi tetap tidak diketahui pada lebih dari 50% kasus ensefalitis. Ensefalitis virus herpes simplex (HSV) adalah ensefalitis virus yang paling sering didiagnosis di Amerika Serikat (Dipiro, 2020).

2.6.4 Patofisiologi

Penyebab terbanyak meningitis bakterial di dunia adalah *Streptococcus pneumoniae*. Bakteri ini merupakan golongan bakteri gram (+) jenis *pneumokokus*, *S. pneumoniae* menyebar melalui aliran darah hingga bisa mencapai otak. Pada kasus lain, bakteri bisa memasuki otak akibat fraktur tulang tengkorak. Bakteri *pneumokokus* sebelumnya melakukan kolonisasi di nasofaring manusia dan tidak menimbulkan gejala. Ketika mencapai sawar darah otak atau *Blood Brain Barrier* (BBB), bakteri melakukan *transcytosis*, yaitu mekanisme dimana protein di permukaan bakteri dapat berikatan dengan reseptor spesifik pada membran plasma sel endotel *Blood Brain Barrier* (BBB). Proses ini dibantu oleh beberapa struktur dan protein pada permukaan bakteri, yaitu pilus-1 dan RrgA yang merupakan filamen untuk mengikat molekul adhesi endotel platelet 1 (PECAM-1) dan reseptor imunoglobulin polimer (pIgR) yang diekspresikan endotel permukaan otak yang melapisi dinding internal pembuluh darah *Blood Brain Barrier* (BBB). *Cholin-*

binding protein A juga terlibat dalam *transcytosis* dengan mengikat reseptor laminin (LR) untuk adhesi ke endotel *Blood Brain Barrier* (BBB). Protein lain yang memediasi, yaitu *Neuraminidase A* (NanA) dan *Pneumococcal phosphoryl-choline*. Setelah bakteri dapat menembus *Blood Brain Barrier* (BBB), bakteri melakukan replikasi dan mikroglia mengalami perubahan morfologi dan menjadi teraktivasi. Aktivasi ini terjadi ketika pengenalan oleh *Toll-Like Receptors* (TLRs) mikroglia dengan komponen pneumokokus seperti Peptidoglikan (PepG) dan Lipoprotein (LPPs). Mikroglia kemudian melakukan tindakan defensif dengan proses fagositosis dan memulai pensinyalan dengan melepaskan sitokin pro inflamasi untuk merekrut sel imun lain, seperti neutrofil untuk membantu eliminasi patogen. Akibat proses ini, terjadilah respons neuroinflamasi yang selain sebagai perlindungan dan pertahanan juga menyebabkan kerusakan pada *Blood Brain Barrier* (BBB) (Barichello *et al.*, 2023).

Perkembangan meningitis bakteri melibatkan empat proses utama: (i) kolonisasi mukosa dan invasi bakteri pada inang dan sistem saraf pusat (SSP), (ii) replikasi bakteri di ruang *subarachnoid*, (iii) perubahan fisiopatologis yang mengakibatkan peradangan progresif, dan (iv) peningkatan tekanan intrakranial (ICP) serta edema serebral yang mengarah pada kerusakan neuron. Banyak bakteri penyebab meningitis awalnya menjajah membran mukosa saluran pernapasan atas. Imunoglobulin (Ig), seperti IgA sekretori, ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam sekresi nasofaring dan berperan untuk menghambat kolonisasi bakteri. Namun, penghalang mukus ini rusak akibat protease IgA yang disekresikan oleh

bakteri, yang memungkinkan bakteri menempel pada reseptor permukaan sel inang (Dipiro, 2020).

Patogen bakteri menempel erat pada sel epitel nasofaring dan kemudian difagosit ke dalam aliran darah inang. Invasi ke aliran darah terjadi baik secara trans-seluler (melalui sel) atau para-seluler (di antara sel). Setelah masuk ke aliran darah pasien, bakteri harus mengatasi mekanisme pertahanan inang. Umumnya, patogen bakteri pada sistem saraf pusat (CNS) menghasilkan kapsul polisakarida yang luas yang tahan terhadap fagositosis neutrofil dan opsonisasi komplemen. Polisakarida kapsuler mengaktifkan jalur komplemen alternatif, yang mendorong fagositosis dan pembersihan patogen yang menginfeksi. Pasien yang tidak dapat mengaktifkan jalur komplemen alternatif, seperti mereka dengan splenektomi atau anemia sel sabit, lebih rentan terhadap infeksi bakteri yang disebabkan oleh mikroorganisme yang berbentuk kapsul, dan oleh karena itu memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami meningitis. Sebagian besar kasus meningitis bakteri akut kemungkinan terjadi setelah bakteremia, tetapi tingginya insiden meningitis *pneumokokus* pada pasien dengan sinusitis dan otitis media menunjukkan bahwa penyebaran langsung ke CNS juga dapat terjadi (Dipiro, 2020).

Meskipun lokasi pasti dan mekanisme invasi bakteri ke dalam CNS tidak diketahui, invasi ke ruang *subarachnoid* dapat terjadi akibat paparan terus-menerus CNS terhadap inokulum bakteri dalam jumlah besar. Mikroorganisme menggunakan tiga mekanisme utama untuk langsung melewati penghalang darah-otak jalur trans-seluler, jalur para-seluler, dan mekanisme litik. Mekanisme pertahanan inang di dalam ruang *subarachnoid* tidak memadai untuk melawan

patogen bakteri. Oleh karena itu, bakteri berkembang biak dengan leluasa di dalam CSF. Meskipun pada sebagian besar kasus meningitis bakteri sindrom neurologis disebabkan oleh patogen yang telah menginvasi CNS, beberapa bakteri seperti *E. coli* penghasil toksin shiga menyerang dari luar CNS dengan menggunakan toksin (Dipiro, 2020).

Efek dari meningitis, yaitu peradangan di dalam ruang subaraknoid dan kerusakan neurologis yang ditimbulkan, tidak selalu merupakan akibat langsung dari patogen itu sendiri.

2.6.5 Tatalaksana Meningitis

Tujuan dari pengobatan infeksi CNS harus mencakup eliminasi infeksi yang cepat dan efektif, perbaikan tanda dan gejala, serta pengurangan morbiditas dan mortalitas. Elemen kunci termasuk memulai perawatan anti-infeksi dan dukungan yang tepat, serta pencegahan penyakit melalui pemberian vaksinasi dan kemoprofilaksis secara tepat waktu. Memahami pemilihan agen anti-infeksi yang tepat dan isu-isu seputar penetrasi mereka ke CNS akan membantu dalam mencapai tujuan pengobatan (Dipiro, 2020).

Sampai patogen teridentifikasi, perlu diberikan terapi antibiotik empiris yang cepat. Berdasarkan profil pasien (yaitu alergi, usia, dan kondisi medis yang menyertai), tingkat penetrasi antibiotik ke sistem saraf pusat, spektrum aktivitas, dan pola sensitivitas lokal, rekomendasi yang tepat harus dibuat. Terapi harus berlangsung setidaknya 48 hingga 72 jam atau sampai proses infeksi dapat disingkirkan (Dipiro, 2020).

Meningitis bakteri akut adalah keadaan darurat neurologis dan terapi antimikroba empiris harus segera dimulai segera setelah diagnosis dicurigai. Dosis pertama antibiotik tidak boleh ditunda, bahkan saat pungsi lumbal tertunda atau *neuroimaging* sedang dilakukan. Sangat disarankan agar periode waktu dari diagnosis yang dicurigai hingga inisiasi pengobatan antibiotik tidak melebihi 1 jam (Dipiro, 2020).

Perawatan pendukung, terutama pada tahap awal pengobatan, sangat penting. Pemberian cairan, elektrolit, antipiretik, dan analgesik dapat diperlukan pada pasien yang menunjukkan kemungkinan infeksi CNS. Selain itu, pencegahan tromboemboli vena, terapi antiepileptik, dan pemantauan ICP mungkin diperlukan. Pasien mungkin memerlukan pemberian diuretik osmotik seperti manitol 25% atau saline hipertonik 3% untuk mempertahankan ICP kurang dari 15 mm Hg (2 kPa) dan tekanan perfusi serebral 60 mm Hg (8 kPa) atau lebih. Tindakan perawatan pendukung lainnya mungkin termasuk dukungan pernapasan dan sirkulasi, perawatan gastrointestinal (GI), serta menjaga suhu tubuh tetap normal (Dipiro, 2020).

Meskipun pengobatan suportif mungkin diperlukan pada pasien tertentu dengan meningitis bakteri akut, penggunaan rutin manitol adjuvan, asetaminofen, agen antiepileptik, atau saline hipertonik tidak direkomendasikan menurut pedoman Eropa. Selain itu, hipotermia terapeutik dan gliserol dikontraindikasikan karena telah dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi. Namun, meta-analisis *Cochrane* yang melibatkan 1.272 pasien (sebagian besar anak di bawah 16 tahun) menunjukkan tidak ada efek gliserol terhadap mortalitas (Dipiro, 2020).

Beberapa faktor mempengaruhi transfer antibiotik dari darah kapiler ke dalam Sistem Saraf Pusat (SSP). Secara khusus, penetrasi antibiotik meningkat melalui meninges yang meradang karena kerusakan pada sambungan ketat antara sel endotel kapiler dan berkurangnya aktivitas pompa efluks yang bergantung energi di pleksus koroid yang bertanggung jawab untuk pergerakan penisilin dan, dalam tingkat yang lebih rendah, fluoroquinolon dan aminoglikosida. Antibiotik yang memiliki berat molekul rendah lebih mudah melewati penghalang biologis dibandingkan senyawa dengan berat molekul tinggi. Selain itu, hanya antibiotik yang tidak terionisasi pada pH fisiologis atau patologis yang mampu berdifusi. Senyawa yang sangat larut dalam lemak lebih mudah menembus dibandingkan senyawa yang larut dalam air. Antibiotik yang tidak banyak terikat pada protein plasma menyediakan fraksi bebas obat yang lebih besar yang mampu masuk ke CSF. Namun, masuknya antibiotik polar besar ke CSF dapat dibantu oleh sistem transportasi pembawa. Dosis antibiotik dalam pengobatan infeksi sistem saraf pusat (SSP) harus dioptimalkan untuk memastikan penetrasi yang memadai ke lokasi infeksi (Dipiro, 2020).

Tantangan penetrasi CSF secara tradisional diatasi dengan pemberian antibiotik secara langsung intratekal atau intraventrikular. Namun, keuntungan dari pemberian langsung ini harus dipertimbangkan terhadap risiko prosedur CNS invasif dan efek sampingnya. Pemberian intraventrikular mungkin diperlukan pada pasien yang memiliki infeksi shunt yang sulit dihilangkan atau yang tidak dapat menjalani komponen bedah terapi. Agen antimikroba yang sering digunakan untuk pengobatan meningitis bakteri memiliki penetrasi CSF yang memadai, sehingga

kebutuhan untuk pemberian langsung ke CNS untuk jenis infeksi ini menjadi terbatas. Pedoman *The Infectious Diseases Society of America* (IDSA) untuk meningitis terkait layanan kesehatan dan ventrikulitis merekomendasikan pertimbangan penggunaan antibiotik intraventrikular hanya pada pasien yang gagal atau merespons buruk terhadap pengobatan sistemik (Dipiro, 2020).

Meskipun durasi pengobatan untuk meningitis bakterial akut umumnya didasarkan pada organisme penyebabnya, tidak ada standar yang diterima secara universal. Meningitis yang disebabkan oleh *S. pneumoniae* telah berhasil diobati dengan terapi antibiotik selama 10 hingga 14 hari, sementara kasus yang disebabkan oleh *N. meningitidis* atau *H. influenzae* biasanya dapat diobati dengan kursus 7 hari. Sebaliknya, durasi yang lebih lama (21 hari atau lebih) telah dianjurkan untuk pasien dengan meningitis akibat *L. monocytogenes*, bakteri Gram-negatif, atau pseudomonal. Meskipun demikian, pengobatan antibiotik untuk meningitis bakterial sebaiknya disesuaikan secara individual, dan beberapa pasien mungkin memerlukan kursus yang lebih panjang (Dipiro, 2020).

PNPK Tatalaksana Menurut kemenkes 2019:

Antibiotik	Rute Pemberian	Pemberian Dosis		Durasi
		Anak	Dewasa	
Penicilin G	IV	400.000 U/kg/6 jam		
Ceftriaxon	IV	50-80 mg/Kg BB/ 12 jam	2 gr/ kg BB/ 12 jam	
Cefotaxime	IV	50 mg/ kg BB/ 6 jam	2 gr/ kg BB/ 4-6 jam	
Ampicillin	IV	75mg /kg BB/ 6 jam	2-3 gr/ kg BB / 4 jam	
Vancomycin (>4hari)	IV	15 mg/ kg BB/ 6 jam	19 gr/ kg BB/ 12 jam	
Chloramphenical ^a	IV	100 mg/ kg BB/ 8 jam	1 gr/ kg BB / 8 - 12 jam	

Catatan: Untuk penderita yang alergi dengan penicillin durasi pemberian antibiotik disesuaikan

IV: Intravena



Tabel 2. 5 Agen Antimikroba Pilihan Pertama dan Pilihan Alternatif dalam Pengobatan Meningitis yang Disebabkan oleh Mikroorganisme Gram-Positif dan Gram-Negatif (Dipiro, 2020)

Organism	Antibiotics of First Choice	Alternative Antibiotics	Recommended Duration of Therapy
Gram-Positive Organisms			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a			10-14 days
Penicillin susceptible MIC ≤ 0.06 mcg/mL (mg/L)	Penicillin G or Ampicillin (A-III)	Cefotaxime (A-III), Ceftriaxone (A-III), Cefepime (B-II), or Meropenem (B-II)	
Penicillin resistant MIC > 0.06 mcg/mL (mg/L)	Vancomycin ^{bc} + Cefotaxime or Ceftriaxone (A-III)	Moxifloxacin (B-II)	
Ceftriaxone resistant MIC > 0.5 mcg/mL (mg/L)	Vancomycin ^{bc} + Cefotaxime or Ceftriaxone (A-III)	Moxifloxacin (B-II)	
<i>Staphylococcus aureus</i>			14-21 days
Methicillin susceptible	Nafcillin or Oxacillin (A-III)	Vancomycin (A-III) or Meropenem (B-III)	
Methicillin resistant	Vancomycin ^{bc} (A-III)	TMP-SMX or Linezolid (B-III)	
Group B <i>Streptococcus</i>	Penicillin G or Ampicillin (A-III) ± Gentamicin ^{bc}	Ceftriaxone or Cefotaxime (B-III)	14-21 days
<i>S. epidermidis</i>	Vancomycin ^{bc} (A-III)	Linezolid (B-III)	14-21 days ^d
<i>L. monocytogenes</i>	Penicillin G or Ampicillin ± Gentamicin ^{bc,e} (A-III)	Trimethoprim-sulfamethoxazole (A-III), Meropenem (B-III)	≥ 21 days
Gram-Negative Organisms			
<i>Neisseria meningitis</i>			7-10 days
Penicillin susceptible	Penicillin G or Ampicillin (A-III)	Cefotaxime or Ceftriaxone (A-III)	
Penicillin resistant	Cefotaxime or Ceftriaxone (A-III)	Meropenem or Moxifloxacin (A-III)	
<i>Haemophilus influenzae</i>			7-10 days
β-lactamase negative	Ampicillin (A-III)	Cefotaxime (A-III), Ceftriaxone (A-III), Cefepime (A-III) or Moxifloxacin (A-III)	
β-lactamase positive	Cefotaxime or Ceftriaxone (A-I)	Cefepime (A-I) or Moxifloxacin (A-III)	
Enterobacteriaceae ^f	Cefotaxime or Ceftriaxone (A-II)	Cefepime (A-III), Moxifloxacin (A-III), Meropenem (A-III) or Aztreonam (A-III)	21 days
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime or Ceftazidime (A-II) ± Tobramycin ^{bc} (A-III)	Ciprofloxacin (A-III), Meropenem (A-III), Piperacillin plus Tobramycin ^{ab} (A-III), Colistin sulfomethate ^g (B-III), Aztreonam (A-III)	21 days

2.7 Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)

2.7.1 Defenisi

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) adalah kegiatan yang dilakukan untuk menilai ketepatan, keamanan, dan efektivitas penggunaan obat berdasarkan data pasien serta pola penggunaan obat di fasilitas pelayanan kesehatan (Kemenkes RI, 2014).

2.7.2 Tujuan EPO

Tujuan EPO yaitu (Kemenkes RI, 2014):

- a. Menilai ketepatan penggunaan obat, meliputi indikasi, pemilihan obat, dosis, rute, frekuensi, dan lama pemberian.
- b. Menjamin keamanan dan efektivitas terapi obat yang diberikan kepada pasien.
- c. Menilai adanya potensi interaksi obat dan efek samping obat.
- d. Menilai pengaruh intervensi atas pola penggunaan obat.

2.7.3 Desain Studi EPO

Berdasarkan waktu pelaksanaan evaluasi, jenis program evaluasi dibagi menjadi tiga, yaitu (Kemenkes, 2014):

- a. Prospektif

Menilai penggunaan antibiotik saat pasien masih dirawat (*real time*), sehingga bisa memberikan umpan balik langsung kepada dokter atau apoteker.

b. Gabungan (Retrospektif + Prospektif)

Melakukan audit awal secara retrospektif, kemudian intervensi (misalnya sosialisasi pedoman antibiotik), lalu dilakukan audit prospektif untuk melihat perbaikan rasionalitas penggunaan antibiotik.

c. Retrospektif

Mengumpulkan dan menilai data penggunaan antibiotik dari rekam medis pasien periode sebelumnya untuk mengetahui ketepatan indikasi, dosis, rute, dan durasi.

2.7.4 Skala Prioritas Obat yang Dievaluasi

Skala prioritas obat yang dievaluasi dapat ditentukan berdasarkan karakteristik tingkat keparahan atau besarnya efek terhadap pasien atau sistem penggunaan obat, yaitu (Afanasjeva *et al.*, 2021):

- a. Obat tersebut diketahui atau diduga menyebabkan efek samping atau digunakan dalam pengobatan pasien yang mungkin berisiko tinggi mengalami efek samping.
- b. Obat tersebut berinteraksi dengan obat lain, makanan, atau prosedur diagnostik, dan menimbulkan risiko kesehatan yang signifikan.
- c. Obat atau proses tersebut memengaruhi sejumlah besar pasien atau obat tersebut sering diresepkan.
- d. Obat atau proses tersebut merupakan komponen penting perawatan untuk penyakit, kondisi, atau prosedur tertentu.

- e. Obat tersebut berpotensi toksik atau menyebabkan ketidaknyamanan pada dosis normal.
- f. Obat tersebut paling efektif bila digunakan dengan cara tertentu.
- g. Obat tersebut sedang dipertimbangkan untuk disimpan, ditambahkan, atau dihapus dari formularium.
- h. Obat tersebut telah menjadi subjek penarikan kembali, peringatan keamanan, atau penarikan pasar dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (FDA).
- i. Obat tersebut belum disetujui oleh FDA.
- j. Obat tersebut belum dievaluasi pada populasi berisiko tinggi (wanita hamil, pasien anak, pasien obesitas, dll).
- k. Obat atau proses tersebut merupakan salah satu yang penggunaannya akan memberikan efek negatif atau tidak memberikan dampak terapeutik pada luaran pasien.
- l. Proses tersebut merupakan praktik inovatif atau baru dimulai dan dampaknya terhadap perawatan pasien belum diketahui.
- m. Penggunaan obat atau proses pengobatan dianggap mahal dan manfaat biayanya belum diketahui.
- n. Untuk menentukan apakah dokter mematuhi pembatasan formularium obat atau pedoman penggunaan fasilitas.
- o. Untuk mengevaluasi praktik kolaboratif yang diarahkan oleh apoteker, seperti protokol dan algoritma dosis (apotek per protokol atau apotek per dosis) untuk memverifikasi langkah tindakan yang tepat.

- p. Alat analisis (misalnya, analisis mode kegagalan dan efek, angka prioritas risiko, diagram sebab dan akibat, bagan kendali) atau sistem penilaian (misalnya, kriteria bahaya) yang menyarankan perlunya intervensi.

2.7.5 Tanggung Jawab Apoteker Program EPO (Pengendalian Infeksi)

Apoteker memiliki tanggung jawab dalam pelaksanaan program pengendalian infeksi, yaitu (Kemenkes RI, 2021):

- a. Mengelola serta menjamin mutu dan ketersediaan antibiotik yang tercantum dalam formularium.
- b. Memberikan rekomendasi dan konsultasi serta terlibat dalam tata laksana pasien infeksi, melalui: pengkajian persepan, pengendalian dan monitoring penggunaan antibiotik, visite ke bangsal pasien bersama tim.
- c. Memberikan informasi dan edukasi tentang penggunaan antibiotik yang tepat dan benar.
- d. Melakukan evaluasi penggunaan antibiotik bersama tim.