

Bab II

Tinjauan Pustaka

2.1 Antibiotik

2.1.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik pertama kali ditemukan pada tahun 1910 oleh *Paul Ehrlich* dan menjadi andalan pengobatan pasien yang terjangkit infeksi. Antibiotik merupakan zat anti bakteri yang diproduksi oleh berbagai spesies mikroorganisme (bakteri, jamur, dan *actinomycota*) yang dapat menekan pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lainnya. Secara teknis istilah agen antibakteri mengacu kepada keduanya tetapi banyak orang yang lebih menggunakan istilah antibiotik.

Antibiotik adalah zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Awalnya, antibiotik berasal dari senyawa alami yang dihasilkan oleh jamur atau mikroorganisme tertentu yang dapat membunuh bakteri penyebab infeksi pada manusia maupun hewan. Namun, sekarang antibiotik juga berasal dari senyawa non mikroorganisme (sintetis) yang memiliki aktivitas sama seperti antibiotik alami. Turunan zat-zat ini yang dibuat secara semi sintesis juga termasuk kelompok ini, begitu pula semua senyawa sintesis dengan khasiat antibakteri (Permenkes, 2011). Meskipun antibiotik memiliki banyak manfaat, tetapi penggunaannya telah berkontribusi terhadap terjadinya resistensi.

2.1.2 Penggolongan antibiotik

Klasifikasi Antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya (Permenkes, 2011), yaitu:

1. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti *Beta-lactam* (*Penicillin*, *Cephalosporins*, *Monobactam*, *Carbapenem*, *Inhibitor beta-lactamase*), *Bacitracin*, dan *Vancomycin*.

2. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein, misalnya *aminoglicosid*, *Cloramfenicol*, *Tetracycline*, *Macrolides* (*Eritromycin*, *Azitromycin*, *Clarithromycin*), *Clindamycin*, *Mupirocin*, dan *Spectinomycin*.
3. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya *Trimethoprim* dan *Sulfonamides*.
4. Mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya *Quinolones*, *Nitrofurantoin*.

Penggolongan antibiotik secara umum dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Berdasarkan struktur kimia antibiotik (Permenkes, 2011)
 - a. Golongan *Beta-Lactam* antara lain golongan *Cephalosporins* (*Cefalexin*, *Cefazolin*, *Cefuroxime*, *Cefadroxil*, *Ceftazidim*), golongan *Monocyclic* dan golongan *Penicillin* (*Penicillin*, *Amoxicillin*). *Penicillin* adalah suatu agen antibakterial alami yang dihasilkan dari jamur jenis *Penicilliumchrysognum*.
 - b. Antibiotik golongan *Aminoglycosides*, *Aminoglycosides* dihasilkan oleh jenis-jenis fungi *Streptomyces* dan *Micromonospora*. Semua senyawa dan turunan semi-sintesisnya mengandung dua atau tiga gula-amino di dalam molekulnya, yang saling terikat secara glukosidis. Spektrum kerjanya luas dan meliputi terutama banyak *bacilli gram-negatif*. Obat ini juga aktif terhadap *gonococci* dan sejumlah kuman gram-positif. Aktifitasnya adalah bakterisidal, berdasarkan dayanya untuk menembus dinding bakteri dan mengikat diri pada ribosom di dalam sel. Contohnya *Streptomycin*, *Gentamicin*, *Amikacin*, *neomycin* dan *paranomycin*.
 - c. Antibiotik golongan *Tetracycline*, khasiatnya bersifat bakteristatis, hanya melalui injeksi intravena dapat dicapai kadar *plasma* yang bakterisidal lemah. Mekanisme kerjanya berdasarkan diganggunya sintesa protein kuman. Spektrum antibakterinya luas dan meliputi banyak *cocci gram positif* dan gram negatif serta kebanyakan *bacilli*. Tidak efektif terhadap *Pseudomonas* dan *Proteus*, tetapi aktif terhadap mikroba khusus *Chlamydia trachomatis* (penyebab penyakit mata *trachoma* dan penyakit

kelamin) dan beberapa *protozoa* (amuba) lainnya. Contohnya *tetracycline*, *doxycycline* dan *monocycline*.

- d. Antibiotik golongan *macrolides*, bekerja bakteriostatik terhadap terutama bakteri gram-positif dan spectrum kerjanya mirip *Penicillin-G*. Mekanisme kerjanya melalui pengikatan reversibel pada ribosom kuman, sehingga sintesa proteinnya dirintangi. Bila digunakan terlalu lama atau sering dapat menyebabkan resistensi. Absorbanya tidak teratur, agak sering menimbulkan efek samping lambung-usus, dan waktu paruhnya singkat, maka perlu dosis sampai 4 kali sehari. Contoh obat golongan makrolida adalah *erythromycin*, *azitromycin*, *spiramycin*, *claritromycin* dan *roxithromycin*.
- e. Antibiotik golongan *lincomycin*, dihasilkan oleh *Streptomyces lincolnensis*. Khasiatnya bakteriostatik dengan spektrum kerja lebih sempit dari pada makrolida dan terutama terhadap kuman gram positif dan anaerob. Berhubung efek sampingnya hebat kini hanya digunakan bila terdapat resistensi terhadap antibiotik lain. Contohnya *lincomycin*.
- f. Antibiotik golongan *quinolones* dan *fluoroquinolones*, senyawa-senyawa ini berkhasiat *bakterisidal* pada fase pertumbuhan kuman, berdasarkan inhibisi terhadap enzim *DNA-gyrase* kuman, sehingga sintesis *DNA*nya dihindarkan. Golongan *quinolones* hanya dapat digunakan pada infeksi saluran kemih (ISK) tanpa komplikasi. Contoh obat golongan *quinolones* adalah *pipemidic acid* dan *nalidixic acid*. Golongan *fluoroquinolones* memiliki daya antibakteri yang jauh lebih kuat dibandingkan golongan *quinolones*. Selain itu obat golongan ini diserap dengan baik pada pemberian oral dan beberapa derivatnya tersedia juga dalam bentuk parenteral sehingga dapat digunakan untuk penanggulangan infeksi berat, khususnya yang disebabkan oleh bakteri gram negatif. Daya antibakterinya terhadap bakteri positif lebih lemah. Penggunaan obat golongan *fluoroquinolones* dapat menyebabkan meningkatnya resiko *tendonitis* dan *ruptur tendon* pada semua rentang usia. Kerusakan *tendon* ini dapat terjadi dalam 48 jam setelah dimulainya terapi. Contoh obat golongan

fluoroquinolones adalah *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, *ofloxacin*, *pefloxacin*, *norfloxacin* dan *moxifloxacin*.

- g. Antibiotik golongan *cloramfenikol*, *cloramfenikol* mempunyai spektrum luas. Berkhasiat bakteriostatik terhadap hampir semua kuman gram positif dan sejumlah kuman gram negatif. Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan sintesa polipeptida kuman. Contohnya *cloramfenikol* dan *thiamfenikol*.
2. Berdasarkan sifat toksisitas selektif, ada antibiotik yang bersifat bakteriostatik dan ada yang bersifat bakterisidal (Gunawan, 2016). Agen bakteriostatik menghambat pertumbuhan bakteri. Sedangkan agen bakterisidal membunuh bakteri. Sifat bakteriostatik dan bakterisidal biasanya tidak penting secara klinis selama mekanisme pertahanan pejamu terlibat dalam eliminasi akhir patogen bakteri. Pengecualiannya adalah terapi infeksi pada pasien *immunocompromised* dimana menggunakan agen-agen bakterisidal (Gunawan, 2016). Kadar minimal yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba atau membunuhnya, masing-masing dikenal sebagai kadar hambat minimal (KHM) dan kadar bunuh minimal (KBM). Antibiotik tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisidal bila kadar antimikrobanya ditingkatkan melebihi KHM (Permenkes, 2011).
3. Berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut (Gunawan, 2016):
 - a. *Inhibitor* sintesis dinding sel bakteri memiliki efek bakterisidal dengan cara memecah enzim dinding sel dan menghambat enzim dalam sintesis dinding sel. Contohnya antara lain golongan β -Lactam seperti *penicillin*, *cephalosporin*, *carbapenem*, *monobactam* dan *inhibitor* sintesis dinding sel lainnya seperti *vancomycin*, *bacitracin*, *fosfomycin* dan *daptomycin*.
 - b. *Inhibitor* sintesis protein bakteri memiliki efek bakterisidal atau bakteriostatik dengan cara mengganggu sintesis protein tanpa mengganggu sel-sel normal dan menghambat tahap-tahap sintesis protein. Obat-obat yang aktivitasnya meng*inhibitor* sintesis protein bakteri seperti

aminoglycosides, macrolides, tetracycline, streptogamin, clindamycin, oxazolidinone dan cloramfenicol.

- c. Mengubah permeabilitas membrane sel memiliki efek bakteriostatik dan bakterisidal dengan menghilangkan permeabilitas membran dan oleh karena hilangnya substansi seluler menyebabkan sel menjadi lisis. Obat-obat yang memiliki aktivitas ini antara lain *polymyxin, amphotericin B, gramicidine, nystatin, colistine.*
 - d. Menghambat sintesa folat, mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obat seperti *sulfonamides* dan *trimethoprim*. Bakteri tidak dapat mengabsorpsi *folic acid*, tetapi harus membuat *folic acid* dari PABA (*paraaminobenzoic acid*) dan *glutamate*. Pada manusia, *folic acid* merupakan vitamin dan kita tidak dapat menyintesis *folic acid*. Hal ini menjadi suatu target yang baik dan selektif untuk senyawa-senyawa antimikroba.
 - e. Mengganggu sintesis *DNA*, mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obat seperti *metronidazole, quinolones, novobiocin*. Obat-obat ini menghambat *deoxyribonucleic acid (DNA) gyrase* sehingga menghambat sintesis *DNA*. *DNA gyrase* adalah enzim yang terdapat pada bakteri yang menyebabkan terbukanya dan terbentuknya *super helix* pada *DNA* sehingga menghambat replikasi *DNA*.
4. Berdasarkan aktivitasnya, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut (Gunawan, 2016) :
- a. Antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*) contohnya seperti *tetracycline* dan *cephalosporins* efektif terhadap organisme baik gram positif maupun gram negatif. Antibiotik berspektrum luas sering kali dipakai untuk mengobati penyakit infeksi yang menyerang belum diidentifikasi dengan pembiakan dan sensitifitas.
 - b. Antibiotik spektrum sempit (*narrow spectrum*) golongan ini terutama efektif untuk melawan satu jenis organisme. Contohnya *penicillin* dan *erythromycin* dipakai untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif. Karena antibiotik berspektrum sempit bersifat selektif, maka

obat-obat ini lebih aktif dalam melawan organisme tunggal tersebut daripada antibiotik berspektrum luas.

5. Berdasarkan daya hambat antibiotik, terdapat 2 pola hambat antibiotik terhadap kuman yaitu (Permenkes, 2011) :
 - a. *Time dependent killing*. Antibiotik akan menghasilkan daya bunuh maksimal jika kadarnya dipertahankan cukup lama di atas Kadar Hambat Minimal kuman. Contohnya pada antibiotik *penicillin*, *cephalosporins*, *linezolid* dan *erytromicin*.
 - b. *Concentration dependent killing*. Antibiotik akan menghasilkan daya bunuh maksimal jika kadarnya relatif tinggi atau dalam dosis besar, tapi tidak perlu mempertahankan kadar tinggi ini dalam waktu lama. Contohnya pada antibiotik *aminoglikocida*, *fluorokuinolon* dan *ketolid*.
6. Berdasarkan Formularium Nasional yang ada di Fasilitas Kesehatan Tingkat I yaitu (Permenkes, 2018) :
 - a. *Beta Lactam*, terdiri dari *amoxicillin oral* 500 mg, *amoxicillin oral* 250 mg/5 ml, *ampicillin parenteral* 250 mg/vial, *ampicillin parenteral* 1000 mg/vial, *benzatin penicillin parenteral* 1,2 juta UI/ml (i.m), *benzatin penicillin parenteral* 2,4 juta UI/ml (i.m), *phenoxymethyl penicillin (penicillin V) oral* 250 mg, *phenoxymethyl penicillin (penicillin V) oral* 500 mg, *prokain benzil penicillin parenteral* 1 juta UI/vial (i.m), *prokain benzil penicillin parenteral* 3 juta UI/vial (i.m).
 - b. *Tetracycline*, terdiri dari *doxycycline oral* 100 mg, *tetracycline oral* 250 mg, *tetracycline oral* 250 mg. Tidak boleh digunakan untuk anak usia < 6 tahun.
 - c. *Cloramfenicol*, terdiri dari *cloramfenicol oral* 250 mg, *cloramfenicol oral* 125 mg/5 ml.
 - d. *Sulfa-trimethoprim*, merupakan obat kombinasi antara *sulfametoxazol* dan *trimethoprim*. Terdiri dari *oral* 480 mg, *oral* 960 mg, *oral* 240 mg/5 ml.
 - e. *Macrolides*, terdiri dari *erytromycin oral* 250 mg, *erytromycin oral* 500 mg

- f. *Quinolones*, terdiri dari *ciprofloxacin oral* 500 mg. Tidak boleh digunakan untuk pasien usia < 18 tahun.
- g. *Metronidazole*, terdiri dari *metronidazole oral* 250 mg, *metronidazole oral* 500 mg, *metronidazole oral* 125 mg/5 ml, *metronidazole parenteral* 5 mg/ml. Digunakan untuk infeksi akibat bakteri anaerob.
Dapat diberikan maksimal 2 minggu per kasus untuk sediaan tablet, sedangkan untuk suspensi 3 botol perhari.

2.1.3 Penggunaan Antibiotik

Berdasarkan tujuan penggunaannya, antibiotik dibedakan menjadi antibiotik terapi dan antibiotik profilaksis. Antibiotik terapi antara lain untuk terapi empiris dan terapi definitif (Permenkes, 2011).

1. Antibiotik Terapi Empiris

Penggunaan antibiotik untuk terapi empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya. Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi empiris adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi. Indikasi penggunaannya adalah apabila ditemukan sindrom klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri tertentu yang paling sering menjadi penyebab infeksi. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik untuk terapi empiris adalah data epidemiologi dan pola resistensi bakteri yang tersedia di komunitas atau di rumah sakit setempat, kondisi klinis pasien, ketersediaan antibiotik, kemampuan antibiotik untuk menembus ke dalam jaringan/organ yang terinfeksi dan untuk infeksi berat yang diduga disebabkan oleh polimikroba dapat digunakan antibiotik kombinasi.

Rute pemberian antibiotik oral merupakan pilihan pertama untuk terapi infeksi. Infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral (Permenkes, 2011). Adapun lama pemberian antibiotik empiris diberikan untuk jangka waktu 48-72 jam. Kemudian harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data

penunjang lainnya (Kemenkes, 2010). Evaluasi penggunaan antibiotik empiris dapat dilakukan seperti pada tabel 2.1 (Permenkes., 2011):

Tabel 2.1 Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris

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

2. Antibiotik untuk Terapi Definitif

Penggunaan antibiotik untuk terapi definitif adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya (Permenkes, 2011). Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi definitif adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang menjadi penyebab infeksi, berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi. Indikasi penggunaannya adalah sesuai dengan hasil mikrobiologi yang menjadi penyebab infeksi. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik meliputi efikasi klinik dan keamanan berdasarkan hasil uji klinik, sensitivitas, biaya, kondisi klinis pasien, yang diutamakan antibiotik lini pertama/spektrum sempit, ketersediaan antibiotik (sesuai formularium nasional), sesuai dengan Pedoman *Diagnosis dan Terapi* (PDT) setempat yang terkini, paling kecil memunculkan risiko terjadi bakteri resisten (Permenkes, 2011).

Rute pemberian antibiotik oral merupakan pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral (Gunawan, 2016). Jika kondisi pasien memungkinkan, pemberian antibiotik parenteral harus segera diganti dengan antibiotik per oral. Lama pemberian antibiotik definitif berdasarkan pada efikasi klinik untuk eradikasi bakteri sesuai diagnosis awal yang telah

dikonfirmasi. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (Kemenkes, 2010).

Penggunaan antibiotik profilaksis bedah adalah pemberian antibiotik sebelum, saat dan hingga 24 jam pasca operasi pada kasus yang secara klinis tidak didapatkan tanda-tanda infeksi dengan tujuan untuk mencegah terjadi infeksi luka operasi (Menkes, 2011). Diharapkan pada saat operasi antibiotik di jaringan target operasi sudah mencapai kadar optimal yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Prinsip penggunaan antibiotik profilaksis selain tepat dalam pemilihan jenis juga mempertimbangkan konsentrasi antibiotik dalam jaringan saat mulai dan selama operasi berlangsung. Tujuan pemberian antibiotik profilaksis pada kasus pembedahan antara lain untuk penurunan dan pencegahan kejadian infeksi luka operasi (ILO), untuk penurunan morbiditas dan mortalitas pasca operasi, untuk menghambat muncul flora normal resisten, meminimalkan biaya pelayanan kesehatan. Indikasi penggunaan antibiotik profilaksis didasarkan kelas operasi, yaitu operasi bersih dan bersih kontaminasi. Dasar pemilihan jenis antibiotik untuk tujuan profilaksis yaitu sesuai dengan sensitivitas dan pola bakteri patogen terbanyak pada kasus bersangkutan, spektrum sempit untuk mengurangi risiko resistensi bakteri, toksisitas rendah, tidak menimbulkan reaksi merugikan terhadap pemberian obat anestesi, bersifat bakterisidal dan harga terjangkau (Menkes, 2011).

Penggunaan antibiotik bijak yaitu penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat (Permenkes, 2011). Kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan penggunaan antibiotik secara terbatas (*restricted*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu (*reserved antibiotics*). Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit

infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya.

Obat antibiotik diberikan hanya jika diare disebabkan oleh infeksi, seperti pada anak dengan diare berdarah atau kolera (yang sebagian besar karena *shigellosis*). Kebanyakan diare bukan karena infeksi atau non spesifik, sehingga antibiotik tidak diperlukan, karena sebagian diare disebabkan oleh *rotavirus* yang bersifat sembuh sendiri (*self-limited*) (Novalia Detri, 2019). Berdasarkan pemilihan jenis obat antibiotik meliputi informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik, hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi, profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik, melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat, obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.

Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut:

1. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotik secara bijak.
2. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium hematologi, imunologi, dan mikrobiologi atau laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.
3. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten di bidang infeksi.
4. Mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim (*team work*).
5. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara bijak yang bersifat multi disiplin.
6. Memantau penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan.
7. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotik secara lebih rinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya dan masyarakat.

2.1.4 Resistensi

Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik. Resistensi juga didefinisikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya. Sedangkan *multiple drugs* resisten didefinisikan sebagai resistensi terhadap dua atau lebih obat maupun klasifikasi obat. Sedangkan *cross resistance* adalah resistensi suatu obat yang diikuti dengan obat lain yang belum pernah dipaparkan (Menkes, 2011). Penyebab utama resistensi antibiotik adalah penggunaannya yang meluas dan irasional. Lebih dari separuh pasien dalam perawatan rumah sakit menerima antibiotik sebagai pengobatan ataupun profilaksis. Sekitar 80% konsumsi antibiotik dipakai untuk kepentingan manusia dan sedikitnya 40% berdasar indikasi yang kurang tepat, misalnya infeksi virus.

Faktor-faktor yang mendukung terjadinya resistensi, antara lain :

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

4. Penggunaan monoterapi dibandingkan dengan penggunaan terapi kombinasi, penggunaan monoterapi lebih mudah menimbulkan resistensi.
5. Perilaku hidup sehat terutama bagi tenaga kesehatan, misalnya mencuci tangan setelah memeriksa pasien atau desinfeksi alat-alat yang akan dipakai untuk memeriksa pasien.
6. Penggunaan di rumah sakit adanya infeksi endemik atau epidemik memicu penggunaan antibiotik pada bangsal-bangsal rawat inap terutama di *intensive care unit*. Kombinasi antara pemakaian antibiotik yang lebih intensif dan lebih lama dengan adanya pasien yang sangat peka terhadap infeksi, memudahkan terjadinya infeksi nosokomial.
7. Promosi komersial dan penjualan besar-besaran oleh perusahaan farmasi serta didukung pengaruh globalisasi, memudahkan terjadinya pertukaran barang sehingga jumlah antibiotik yang beredar semakin luas memudahkan akses masyarakat luas terhadap antibiotik.
9. Kurangnya penelitian yang dilakukan para ahli untuk menemukan antibiotik baru.
10. Lemahnya pengawasan yang dilakukan pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotik, pasien dapat dengan mudah mendapatkan antibiotik meskipun tanpa peresepan dari dokter, selain itu juga kurangnya komitmen dari instansi terkait baik untuk meningkatkan mutu obat maupun mengendalikan penyebaran infeksi (Menkes, 2011).

Resistensi dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi, mengubah reseptor titik tangkap antibiotik, mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri, antibiotik tidak dapat menembus dinding sel akibat perubahan sifat dinding sel bakteri, antibiotik masuk ke dalam sel bakteri namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel (Menkes, 2011). Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM (Kadar Hambat Minimal) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yaitu kadar terendah antibiotik ($\mu\text{g/mL}$) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten.

Enzim perusak antibiotik khusus terhadap golongan *beta-lactam*, pertama dikenal pada Tahun 1945 dengan nama *penicillinase* yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus* dari pasien yang mendapat pengobatan *penicillin*. Masalah serupa juga ditemukan pada pasien terinfeksi *Escherichia coli* yang mendapat terapi *ampicillin* (Permenkes, 2011). Resistensi terhadap golongan *beta-lactam* antara lain terjadi karena perubahan atau mutasi gen penyandi protein (*Penicillin Binding Protein*, PBP). Ikatan obat golongan *beta-lactam* pada PBP akan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga sel mengalami lisis. Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan cara, yaitu :

1. Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resisten tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20-30 menit (untuk bakteri yang berbiak cepat), maka dalam 1-2 hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten maka upaya penanganan infeksi dengan antibiotik semakin sulit.
2. Penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui *plasmid*. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain.

Cara pencegahan peningkatan bakteri resisten antara lain untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*) dan untuk penyebaran bakteri resisten melalui *plasmid* dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar (*universal precaution*). Kunci untuk mengontrol penyebaran bakteri yang resisten adalah dengan menggunakan antibiotik secara tepat dan rasional. Pengobatan rasional dimaksudkan agar masyarakat mendapatkan pengobatan sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dalam dosis yang tepat bagi kebutuhan individunya, untuk waktu yang cukup dan dengan biaya yang paling terjangkau bagi diri dan komunitasnya (Darmansjah, 2011).

WHO memperkirakan bahwa lebih dari separuh dari seluruh obat di dunia diresepkan, diberikan dan dijual dengan cara yang tidak tepat dan separuh dari pasien menggunakan obat secara tidak tepat. Tujuan penggunaan obat rasional

untuk menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dengan harga yang terjangkau (Kemenkes, 2011).

Menurut Kemenkes Tahun 2011, penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria antara lain :

1. Tepat Diagnosis

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar, maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut. Akibatnya obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang seharusnya.

2. Tepat Indikasi Penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik, seperti antibiotik diindikasikan untuk infeksi bakteri. Dengan demikian, pemberian obat ini hanya dianjurkan untuk pasien yang memberi gejala adanya infeksi bakteri.

3. Tepat Pemilihan Obat

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

4. Tepat Dosis

Dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat yang dengan rentang terapi yang sempit, akan sangat beresiko timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.

5. Tepat Cara Pemberian

Obat antibiotik tidak boleh dicampur dengan susu, karena akan membentuk ikatan, sehingga menjadi tidak dapat diabsorpsi dan menurunkan efektivitasnya.

6. Tepat Interval Waktu Pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien. Makin sering frekuensi pemberian obat per

hari (misalnya 4 kali sehari), semakin rendah tingkat ketaatan minum obat. Obat yang harus diminum 3 x sehari harus diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam.

7. Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing-masing. Pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama dari yang seharusnya akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan. Misal untuk *Tuberculosis* dan Kusta, lama pemberian paling singkat adalah 6 bulan.

8. Waspada terhadap efek samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi. Pemberian tetrasiklin tidak boleh dilakukan pada anak kurang dari 12 tahun, karena menimbulkan kelainan pada gigi dan tulang yang sedang tumbuh.

9. Tepat penilaian kondisi pasien

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam. Peresepan *kuinolon* (misalnya *ciprofloxacin* dan *ofloxacin*), *tetracycline*, *doxycycline*, dan *metronidazole* pada ibu hamil sama sekali harus dihindari, karena memberi efek buruk pada janin yang dikandung.

10. Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau

Untuk efektif dan aman serta terjangkau, digunakan obat-obat dalam daftar obat esensial. Pemilihan obat dalam daftar obat esensial didahulukan dengan mempertimbangkan efektivitas, keamanan dan harganya oleh para pakar di bidang pengobatan dan klinis.

Untuk jaminan mutu, obat perlu diproduksi oleh produsen yang menerapkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dan dibeli melalui jalur resmi. Semua produsen obat di Indonesia harus dan telah menerapkan CPOB.

11. Tepat informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi.

12. Tepat tindak lanjut (*follow-up*)

Pada saat memutuskan pemberian terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping.

13. Tepat penyerahan obat (*dispensing*)

Penggunaan obat rasional melibatkan juga dispensing sebagai penyerah obat dan pasien sendiri sebagai konsumen. Dalam menyerahkan obat juga petugas harus memberikan informasi yang tepat kepada pasien.

14. Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang dibutuhkan

ketidaktaatan minum obat umumnya terjadi pada keadaan berikut:

- a. Jenis dan/atau jumlah obat yang diberikan terlalu banyak
- b. Frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering
- c. Jenis sediaan obat terlalu beragam
- d. Pemberian obat dalam jangka panjang tanpa informasi
- e. Pasien tidak mendapatkan informasi/penjelasan yang cukup mengenai cara minum/menggunakan obat
- f. Timbulnya efek samping

2.1.5 ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose*)

2.1.5.1 Pengertian

ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) merupakan sistem klasifikasi yang mengelompokkan obat berdasarkan struktur kimia, farmakologi dan tujuan terapeutik. Produk obat diklasifikasikan menurut penggunaan terapi utama berdasarkan bahan aktif obat. Prinsip dasar ATC yaitu hanya satu kode ATC untuk rute administrasi, yaitu bentuk sediaan farmasi dan kekuatan sediaan dengan bahan aktif yang sama. Tujuan sistem ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*) adalah sebagai alat penelitian pada penggunaan obat dalam rangka meningkatkan kualitas penggunaan obat (WHO, 2019). Evaluasi antibiotik secara kuantitatif dilakukan dengan metode ATC/DDD.

Obat diklasifikasikan dalam kelompok tingkat yang berbeda. Tingkat pengelompokan obat dijabarkan sebagai berikut (WHO, 2019) :

1. Level pertama, kelompok utama *anatomis* :

- A *Alimentary tract and metabolism*
 - B *Blood and blood forming organs*
 - C *Cardiovascular system*
 - D *Dermatologicals*
 - G *Genito urinary system and sex hormone*
 - H *Systemic hormonal preparations, excl. Sex hormone*
 - J *Antiinfectives for systemic use*
 - L *Antineoplastic and immunomodulating agent*
 - M *Musculo-skeletal system*
 - N *Nervous system*
 - P *Antiparasitic products, insecticides and repellents*
 - R *Respiratory sytem*
 - S *Sensory organs*
 - V *Various*
2. Level kedua, subkelompok terapi/farmakologis
 3. Level ketiga dan keempat, subkelompok terapi/farmakologis/kimia
 4. Level kelima, senyawa kimia

Tabel 2.2 Klasifikasi Obat Berdasarkan kode ATC

No	Kelompok <i>Anatomis</i>	Klasifikasi	Kode ATC
1	Anatomi	Antiinfeksi sistemik	J
2	Farmakologi obat	Antibakteri sistemik	J01
3	Sub kelompok farmakologi	<i>Beta lactam, penicillin</i>	J01C
4	Sub kelompok kimiawi obat	<i>Penicillin</i> spektrum luas	J01C A
5	Substansi kimiawi obat	<i>Ampicillin</i>	J01C A01
		<i>Amoxicillin</i>	J01C A04

Metode *Defined Daily Dose* (DDD) adalah suatu metode yang dikembangkan WHO untuk menghitung kuantitas penggunaan antibiotik dalam suatu institusi pelayanan kesehatan. DDD merupakan asumsi dosis pemeliharaan rata-rata per hari untuk indikasi tertentu pada pasien dewasa. Nilai DDD

merupakan unit baku pengukuran yang tidak selalu sesuai dengan dosis yang diresepkan (PDD). Dosis untuk kelompok pasien tertentu seringkali berbeda dengan DDD karena dosis yang diberikan berdasarkan karakteristik individu, seperti berat badan, usia dan farmakokinetika obat (WHO, 2019). Angka pemanfaatan obat menggunakan metode DDD disajikan dalam DDD/1000 penduduk per hari atau DDD/100 *bed-days*. Obat antiinfeksi atau obat jangka pendek, sering disajikan dalam DDD/1000 penduduk per tahun.

Metode DDD terdiri dari :

1. DDD/1000 penduduk per hari

Data yang disajikan menggambarkan estimasi penggunaan obat dalam rata-rata suatu populasi.

Sebagai contoh makna dari 10 DDD/1000 penduduk per hari yaitu 1% dari 1000 rata-rata populasi menerima obat tertentu tiap hari.

2. DDD/100 *bed-days*

Data yang disajikan menggambarkan penggunaan obat oleh pasien rawat inap di instansi pelayanan kesehatan.

Sebagai contoh makna dari 70 DDD/100 *bed-days* yaitu 70% pasien rawat inap menerima obat tertentu setiap hari. Unit ini dapat diterapkan di rumah sakit.

3. DDD/1000 penduduk per tahun

Data yang disajikan menggambarkan estimasi rata-rata jumlah hari pengobatan untuk penduduk tertentu selama satu tahun.

Sebagai contoh 5 DDD/1000 penduduk per tahun yaitu *drug utilization* setara dengan pengobatan setiap penduduk jika program pengobatan tiap 5 hari selama satu tahun tertentu.

DDD hanya dimiliki oleh obat yang mempunyai kode ATC. Unit ini memiliki keunggulan yaitu dapat merefleksikan dosis obat secara global tanpa dipengaruhi oleh variasi generik dari setiap etnik. Analisis penggunaan obat dalam unit kuantitas dapat membantu dalam mengidentifikasi penggunaan yang *overuse* dan *underuse* dalam pengobatan (WHO, 2019). Kuantitas penggunaan antibiotik adalah jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit yang diukur

secara retrospektif dan prospektif melalui studi validasi. Evaluasi penggunaan antibiotik secara retrospektif dapat dilakukan dengan memperhatikan ATC/DDD (WHO, 2019).

2.1.5.2 Cara Menentukan Kode ATC

Cara Menentukan Kode ATC adalah sebagai berikut :

1. Membuka situs yang terdapat dalam WHO yaitu (https://www.whocc.no/atc_ddd_index).
2. Mengarahkan kursor pada tulisan ATC/DDD *Index*, setelah itu tuliskan nama obat yang akan diteliti (Pencarian nama obat menggunakan minimal tiga huruf yang harus dituliskan pada kotak nama), lalu arahkan kursor pada tulisan *search*.
3. Setelah itu akan muncul kode obat dan golongannya, seperti contoh J01CA; *Drugs for acid related disorders* lalu diklik, dan berikutnya diklik J01CA ; *Ampicillin*. akan muncul jenis obat.
4. Seperti contoh kode J01CA01 ; *Ampicillin*, Setelah itu akan muncul semua jenis obat golongan *Amoxicillin* yang diteliti, dan didapatkan kode ATC dan nilai DDD untuk setiap obatnya seperti pada contoh tabel 2.3

Tabel 2.3 Struktur Kode ATC dengan Nilai DDD Antibiotik

No	Kode ATC	Nama	DDD WHO	Satuan
1	J01CA01	<i>Ampicillin (P)</i>	6	Gram
2	J01DD01	<i>Cefotaxime (P)</i>	4	Gram
3	J01DD04	<i>Ceftriaxone (P)</i>	2	Gram
4	J01EE01	<i>Cotrimoxazole (O)</i>	1,92	Gram
5	J01MA02	<i>Ciprofloxacin (O)</i>	1	Gram
6	J01XD01	<i>Metronidazole (P)</i>	1,5	Gram
7	P01AB01	<i>Metronidazole (O)</i>	2	Gram
8	J01AA07	<i>Tetracycline (O)</i>	1	Gram

Keterangan : P = *Parenteral*

O = *Oral*

2.1.5.3 Perhitungan ATC/DDD

Analisis data dengan metode ATC/DDD dilakukan dengan menghitung kuantitas penggunaan antibiotik dengan metode DDD. Berikut cara analisis dengan menggunakan metode DDD (Permenkes, 2011) :

1. Klasifikasi kode *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) suatu antibiotik berdasarkan *Guidelines for ATC Classification* dan *DDD Assignment WHO* tahun 2019
2. Identifikasi jenis antibiotik, baik tunggal maupun kombinasi yang digunakan
3. Identifikasi *Defined Daily Dose* (DDD) untuk masing-masing antibiotik berdasarkan *Guidelines For ATC Classification* dan *DDD Assignment WHO* 2019.
4. Hitung jumlah kekuatan antibiotik (dalam gram) yang digunakan.
5. Hitung jumlah kunjungan atau rawat inap pasien.
6. Hitung nilai DDD/100 *bed-days* atau DDD/1000 penduduk per hari untuk masing-masing jenis antibiotik atau kombinasi antibiotik.

Jumlah total antibiotik yang terjual dalam berbagai bentuk sediaan dan rute pemberian dikalkulasikan dalam satu tahun dihitung berdasarkan data penjualan antibiotik. Data hasil perhitungan DDD/100 *bed-days* atau DDD/1000 penduduk per hari diubah dalam bentuk persentase kemudian dikumulatikan. Dari hasil komulatif tersebut didapatkan *Drug Utilization* 90% untuk dikelompokkan dalam segmen 90%.

2.1.6 Drug Utilization 90% (DU 90%)

Perkembangan penelitian konsumsi obat dicetuskan atas inisiatif dari Eropa Utara dan Inggris pada pertengahan 1960. Pelopornya adalah *Arthur Engel* dari Swedia dan *Pieter Siderius* dari Belanda mengingatkan kepada banyak peneliti mengenai pentingnya membandingkan penggunaan obat antara negara dan wilayah yang berbeda. Mereka memperlihatkan perbedaan yang luar biasa pada penjualan antibiotik di enam negara Eropa antara tahun 1966 dan 1967 sehingga mengilhami WHO untuk mengatur pertemuan pertama pada *Drug Consumption* di Oslo pada tahun 1969. Hal ini mendorong terbentuknya badan WHO *European*

Drug Utilization Research Group (DURG). Penelitian *Drug Utilization* berkembang dengan cepat hampir selama 30 tahun dan menjadi hal yang dapat diterima untuk dipertimbangkan dalam kongres internasional farmakologi, farmasi dan epidemiologi. Perkembangan yang cepat terjadi di Australia dan Amerika Latin (WHO, 2019).

Drug Utilization (DU) didefinisikan oleh WHO pada tahun 1977 sebagai pemasaran, distribusi, persebaran dan penggunaan obat di masyarakat, dengan memperhatikan hasil pengobatan, serta konsekuensi sosial dan ekonomi. *Drug Utilization* pada umumnya terfokus pada kelompok terapeutik obat yang paling banyak digunakan, seperti antibiotik, NSAID, atau adanya perubahan terapeutik yang penting. Metode *Drug Utilization 90%* merupakan metode yang menjelaskan pola dari suatu konsumsi obat dan masuk dalam segmen 90% penggunaan. Metode ini sering digunakan bersamaan dengan metode ATC/DDD. Tujuan utama dari penelitian *Drug Utilization* adalah untuk menekankan segmen obat dalam hal evaluasi, pengendalian penggunaan obat rasional dalam masyarakat serta perencanaan pengadaan obat. Untuk mencapai tujuan ini, metode untuk memeriksa terapi obat ke arah rasionalitas sangat dibutuhkan. Keuntungan dari metode *Drug Utilization 90%* dibandingkan dengan indikator penggunaan obat yang direkomendasikan oleh WHO adalah penerapannya dapat dilakukan dengan menggunakan hasil perhitungan jumlah penggunaan obat, data penggunaan obatnya mudah didapat dan berdasarkan pada metodologi ATC/DDD sehingga hasil yang diperoleh memungkinkan untuk dibandingkan secara internasional.

Beberapa studi menegaskan bahwa metode ini merupakan metode yang sederhana, tidak mahal, mudah dimengerti dan mudah digunakan untuk menaksir kualitas penggunaan obat. Profil dari *Drug Utilization 90%* menyediakan gambaran dari perubahan potensial pada kedua penelitian tetapi dapat menggambarkan hubungan dan kelayakan dari WHO (WHO, 2019). Unit-unit pengukuran umum (misalnya gram, kilogram dan liter), jumlah kemasan atau tablet dan jumlah persebaran juga digunakan untuk mengukur DU.

Keterbatasan *Drug Utilization*, antara lain:

1. Jumlah gram dari zat aktif

Obat dengan potensi terapi rendah akan terhitung menjadi fraksi yang lebih besar daripada obat dengan potensi terapi tinggi. Produk kombinasi juga berisi jumlah kandungan zat aktif yang berbeda dari produk biasa dan perbedaannya tidak akan dapat menggambarkan keadaan sebenarnya jumlah gram dari zat aktif. Obat dengan potensi terapi rendah akan terhitung menjadi fraksi yang lebih besar daripada obat dengan potensi terapi tinggi. Produk kombinasi juga berisi jumlah kandungan zat aktif yang berbeda dari produk biasa dan perbedaannya tidak akan dapat menggambarkan keadaan sebenarnya.

2. Jumlah tablet

Menghitung jumlah tablet tidak menggambarkan perbedaan kekuatan tablet, sehingga sediaan dosis rendah cenderung menjadi lebih besar dibandingkan dengan jumlah seluruh sediaan dosis tinggi. Lagipula sediaan aksi cepat akan banyak berkontribusi daripada sediaan aksi lambat.

3. Jumlah peresepan

Total peresepan tidak menggambarkan penggunaan obat yang sebenarnya, kecuali bila jumlah total obat per peresepan juga diperhitungkan. Akan tetapi menghitung peresepan penting untuk menghitung frekuensi peresepan dan mengevaluasi kegunaan obat secara klinik (WHO, 2003).

Jadi dapat disimpulkan bahwa *Drug Utilization* 90% merupakan jumlah obat yang membentuk 90% obat yang digunakan. Indikator ini dapat digunakan untuk menentukan kualitas peresepan obat dan untuk membandingkan kesesuaian obat yang digunakan dengan formularium yang ada. *Drug Utilization* 90% dapat diperoleh dengan cara mengurutkan obat berdasarkan volume penggunaannya dalam DDD kemudian diambil obat yang memenuhi segmen 90% penggunaan.

2.1.6.1 Cara Perhitungan DU 90%

Data obat penggunaan antibiotik diolah dengan menggunakan *Microsoft Excel*, kemudian disusun dalam format tabel yaitu golongan obat, nama obat, bentuk sediaan, kekuatan sediaan (dalam g), jumlah penggunaan pertahun, total kekuatan, DDD WHO dan DDD *real*. Data yang diperoleh dan dicantumkan pada

Microsoft Excel telah di klasifikasi berdasarkan kode ATC. Hasil penggunaan obat pertahun dihitung menggunakan perhitungan DDD/100 *bed-days* untuk rawat inap.

Cara perhitungan DU 90% adalah dengan menjumlahkan DDD/100 *bed-days* masing-masing antibiotik selama penelitian, kemudian total DDD/100 *bed-days* setiap antibiotik dijadikan persen (%) dan dimasukkan kolom DU dengan mengurutkan total DDD/100 *bed-days* tertinggi menjadi nomor satu, setelah itu di kumulatifkan.

Langkah-langkah perhitungan untuk DU 90% adalah sebagai berikut :

1. Menjumlahkan nilai DDD/100 *bed-days* penggunaan antibiotik pada data selama penelitian. Kemudian dicari persen antibiotik dengan cara nilai DDD/100 *bed-days* antibiotik dibagi dengan jumlah DDD/100 *bed-days* dan dikalikan 100%.
2. Diurutkan data dari persen terbesar dan didapatkan segmen DU 90% dan yang terkecil DU 10%.

Dari nilai DU 90% ini dapat diketahui jumlah antibiotik tertinggi apa saja yang dipakai di rumah sakit atau puskesmas, sehingga data ini juga bisa digunakan oleh rumah sakit atau puskesmas untuk tujuan perencanaan pembelanjaan atau pengadaan obat, terutama pengadaan antibiotik.

2.1.7 PDD (*Prescribed Daily Dose*)

Metode PDD didefinisikan sebagai dosis rata-rata yang ditentukan sesuai dengan sampel yang representatif. PDD dapat ditentukan melalui resep, catatan medis dan farmasi. Hal tersebut penting untuk menghubungkan antara nilai PDD dengan dosis yang diberikan pada tiap-tiap *diagnosis*. Nilai PDD akan menggambarkan jumlah rata-rata obat harian yang sebenarnya diresepkan. Ketika ada perbedaan substansial antara PDD dan dosis yang ditetapkan WHO (DDD), maka hal tersebut menjadi pertimbangan ketika melakukan evaluasi dan interpretasi angka pemanfaatan obat, khususnya dalam hal morbiditas (WHO, 2019). Nilai PDD dipengaruhi oleh farmakoepidemiologi seperti jenis kelamin,

usia dan jenis terapi secara tunggal atau kombinasi. Nilai PDD bervariasi tergantung dari pengobatan penyakit dan terapi tradisional.

PDD antiinfeksi bervariasi sesuai dengan tingkat keparahan penyakit. PDD secara substansial bervariasi di tiap-tiap negara, misalnya PDD populasi di Asia seringkali lebih rendah daripada populasi Kaukasia. Perlu dipertimbangkan ketika akan membuat perbandingan PDD internasional (WHO, 2019). Nilai PDD tidak menggambarkan pemanfaatan obat yang sebenarnya (*Drug Utilization* 90%). Beberapa obat yang diresepkan biasanya tidak didispensikan atau pasien tidak mengambil semua obat yang didispensikan (WHO, 2019). Nilai PDD diperoleh dari perkalian antara kekuatan sediaan dengan frekuensi minum obat dalam sehari.

2.2 Diare

2.2.1 Pengertian

Diare adalah suatu kondisi dimana seseorang buang air besar dengan konsistensi lembek atau cair, bahkan dapat berupa air saja dan frekuensinya lebih sering (biasanya tiga kali atau lebih) dalam satu hari (Depkes, 2011). Diare adalah keadaan buang-buang air dengan banyak cairan dan merupakan gejala dari penyakit-penyakit tertentu atau gangguan lain. Diare dibagi dalam diare akut dan diare kronis. *World gastroenterologi organisation global guidelines 2005*, mendefinisikan diare akut adalah sebagai pasase tinja yang cair atau lembek dengan jumlah lebih banyak dari normal, dan berlangsungnya kurang dari 14 hari sedangkan diare kronis adalah diare yang berlangsung lebih dari 15 hari (Adyanastri, 2012).

Diare infeksi adalah bila penyebabnya infeksi, sedangkan diare non infeksi bila tidak ditemukan infeksi sebagai penyebab pada kasus tersebut. Diare organik adalah bila ditemukan penyebab anatomik, bakteriologik, hormonal, atau toksikologik. Diare fungsional apabila tidak ditemukan penyebab organik (Adyanastri, 2012). Diare adalah penyakit dimana penyebabnya adalah infeksi, malabsorpsi, keracunan pangan, dan yang terkait penggunaan antibiotik (DTA/AAD). Diare sering menimbulkan kejadian luar biasa dengan jumlah penderita dan kematian yang besar, terutama diare akut yang disebabkan oleh

infeksi dan keracunan pangan. Kejadian luar biasa sering terjadi di daerah dengan kualitas sanitasi buruk, air bersih yang tidak memadai dan banyaknya gizi buruk (Kemenkes, 2011).



Gambar 2.1 Mekanisme Diare

2.2.2 Penyebab

Diare akut karena infeksi disebabkan oleh masuknya mikroorganisme atau toksin melalui mulut. Kuman tersebut dapat melalui air, makanan atau minuman yang terkontaminasi kotoran manusia atau hewan, kontaminasi tersebut dapat melalui jari/tangan penderita yang telah terkontaminasi. Mikroorganisme penyebab diare akut karena infeksi seperti dibawah ini

Tabel 2.4 Kuman penyebab diare akut karena infeksi

Virus	Bakteri	Protozoa
<i>Rotavirus</i>	<i>Shigella</i>	<i>Giardia Lamblia</i>
<i>Norwalk virus</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Entamoeba</i>
<i>Enteric adenovirus</i>	<i>Campylobacter</i>	<i>Histolytica</i>
<i>Calicivirus</i>	<i>Eschersia</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>Astrovirus</i>	<i>Yersinina</i>	
<i>Small round virusses</i>	<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Coronavirus</i>	<i>Staphylococcus</i>	

cytomegalovirus *Aureus*
Bacillus cereus
Vibrio cholerae

Penyebab diare tidak selalu karena infeksi dapat dikarenakan faktor malabsorpsi seperti malabsorpsi karbohidrat, disakarida (intoleransi laktosa, maltosa, dan sukrosa) monosakarida (intoleransi glukosa, fruktosa, dan galaktosa), Karena faktor makanan basi, beracun, alergi karena makanan, dan diare karena faktor psikologis, rasa takut dan cemas (Adyanastri, 2012). Diare karena virus biasanya tak berlangsung lama, hanya beberapa hari (3-4 hari) dapat sembuh tanpa pengobatan (*self limiting disease*). Penderita akan sembuh kembali setelah enterosit usus yang rusak diganti oleh enterosit yang baru dan normal serta sudah matang, sehingga dapat menyerap dan mencerna cairan serta makanan dengan baik (Adyanastri, 2012).

Bakteri penyebab diare dapat dibagi dalam dua golongan besar, ialah bakteri non invasif dan bakteri invasif. Termasuk dalam golongan bakteri non invasif adalah : *Vibrio cholerae*, *E.colli* patogen (EPEC, ETEC, EIEC), sedangkan golongan bakteri invasif adalah *Salmonella sp.* Diare karena bakteri invasif dan non invasif terjadi melalui salah satu mekanisme yang berhubungan dengan pengaturan transport ion dalam sel-sel usus berikut ini: *cAMP* (*cyclic Adenosin Monophosphate*), *cGMP* (*cyclic Guanosin Monophosphate*), *Ca-dependet* dan pengaturan ulang *sitoskeleton* (Adyanastri, 2012).

2.2.3 Gambaran klinis

Sesuai dengan penyebabnya, diare dapat disertai gejala lain seperti muntah, dehidrasi, sakit perut yang hebat, lendir dan darah dalam tinja, dan lain-lain.

Gambaran klinis pada diare yaitu (Adyanastri, 2012) :

1. Demam yang sering menyertai penyakit ini memperberat dehidrasi. Gejala dehidrasi tidak akan terlihat sampai kehilangan cairan mencapai 4% sampai 5% berat badan.
2. Gejala dan tanda dehidrasi antara lain :

- a. Rasa haus, mulut dan bibir kering.
 - b. Menurunnya *turgor*/ Cubitan kulit perut.
 - c. Menurunnya berat badan, *hipotensi*, lemah otot.
 - d. Sesak napas, gelisah.
 - e. Mata cekung, air mata tidak ada.
 - f. Ubun–ubun besar cekung pada bayi.
 - g. *Oliguria* kemudian *anuria*.
 - h. Menurun kesadaran, mengantuk.
3. Bila kekurangan cairan mencapai 10% atau lebih penderita termasuk dehidrasi berat dan bila berlanjut dapat terjadi syock dan kematian.

2.2.4 Klasifikasi Diare

Penyakit diare secara umum dapat dibedakan menjadi 2, yaitu:

1. Diare akut

Diare akut adalah diare yang terjadinya mendadak dan berlangsung kurang dari 2 minggu. Gejalanya antara lain: tinja cair, konsistensinya encer, lebih sering dari biasanya disertai berlendir, bau amis, berbusa bahkan dapat berupa air saja yang frekuensinya lebih sering, biasanya mendadak, disertai lemah dan kadang-kadang demam atau muntah. Biasanya berhenti atau berakhir dalam beberapa jam sampai beberapa hari. Diare akut dapat terjadi akibat infeksi virus, infeksi bakteri, akibat makanan (Depkes, 2011).

Diare yang berlangsung kurang dari 14 hari.

2. Diare persisten atau diare kronis

Diare persisten atau diare kronis adalah diare yang berlangsung lebih dari 14 hari. Berdasarkan ada tidaknya infeksi, diare dibagi menjadi 2 yaitu diare spesifik dan diare non spesifik. Diare spesifik adalah diare yang disebabkan oleh infeksi virus, bakteri, atau parasit. Diare non spesifik adalah diare yang disebabkan oleh makanan (Wijaya, 2010). Diare kronik atau diare berulang adalah suatu keadaan bertambahnya kekerapan dan keenceran tinja yang berlangsung berminggu-minggu atau berbulan-bulan baik secara terus menerus atau berulang, dapat berupa gejala fungsional atau akibat suatu penyakit berat.

Tanda-tanda diare kronik seperti: demam, berat badan menurun, malnutrisi, anemia, dan meningginya laju endap darah. Demam disertai *defense* otot perut menunjukkan adanya proses radang pada perut. Diare kronik seperti yang dialami seseorang yang menderita penyakit *crohn* yang mula-mula dapat berjalan seperti serangan akut dan sembuh sendiri. Sebaliknya suatu serangan akut seperti diare karena infeksi dapat menjadi berkepanjangan. Keluhan penderita sendiri dapat diarahkan untuk membedakan antara diare akut dengan diare kronik.

2.2.5 Diagnosis

Secara sistematis dan cermat perlu ditanyakan riwayat penyakit, latar belakang dan lingkungan pasien, riwayat pemakaian obat sebelumnya, pemeriksaan fisik, pemeriksaan mikrobiologi. *Anamnesis* yang baik : bentuk feces (*watery diarrhea* atau disentri diare), makanan dan minuman 6-24 jam terakhir yang dimakan/minum oleh karena keracunan makanan atau pencemaran sumber air, dimana tempat tinggal penderita : asrama, penampungan jompo/pengungsi, dan lain-lain. Wisatawan asing yang dicurigai kemungkinan kolera, *E.colli*, *Amoebiasis*, *Giardiasis*, pola kehidupan seksual (Adyanastri, 2012).

2.2.6 Penatalaksanaan

Penalaksanaan pasien diare akut dimulai dengan terapi simptomatik, seperti rehidrasi dan penyesuaian diet. Terapi simptomatik dapat diteruskan selama beberapa hari sebelum dilakukan evaluasi lanjutan pada pasien tanpa penyakit yang berat, terutama bila tidak dijumpai adanya darah samar dan leukosit pada fesesnya. Penatalaksanaan diare pada anak berbeda dengan orang dewasa. Prinsip tatalaksana diare pada balita adalah dengan rehidrasi tetapi bukan satu-satunya terapi melainkan untuk membantu memperbaiki kondisi usus serta mempercepat penyembuhan/menghentikan diare dan mencegah anak dari kekurangan gizi akibat diare dan menjadi cara untuk mengobati diare. Penanganan diare akut ditujukan untuk mencegah/menanggulangi dehidrasi serta gangguan keseimbangan elektrolit dan asam basa, kemungkinan terjadinya intoleransi,

mengobati kausa dari diare yang spesifik, mencegah dan menanggulangi gangguan gizi serta mengobati penyakit penyerta. Untuk melaksanakan terapi diare secara komprehensif, efisien dan efektif harus dilakukan secara rasional.

Prinsip tatalaksana diare di Indonesia telah ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan yaitu Lima Langkah Tuntaskan Diare (Lintas Diare) yaitu: rehidrasi menggunakan oralit osmolaritas rendah, pemberian Zinc selama 10 hari berturut-turut, teruskan pemberian ASI dan makanan, antibiotik selektif, nasihat kepada orangtua/pengasuh (Menkes, 2011). Penatalaksanaan diare akut pada orang dewasa meliputi :

1. Rehidrasi sebagai prioritas utama pengobatan, empat hal yang perlu diperhatikan adalah
 - a. Jenis cairan, pada diare akut yang ringan dapat diberikan oralit, cairan Ringer Laktat, bila tidak tersedia dapat diberikan NaCl isotonik ditambah satu ampul Na bikarbonat 7,5% 50 ml.
 - b. Jumlah cairan, jumlah cairan yang diberikan sesuai dengan cairan yang dikeluarkan.
 - c. Jalan masuk, rute pemberian cairan pada orang dewasa dapat dipilih oral atau i.v.
 - d. Jadwal pemberian cairan, rehidrasi terpenuhi lengkap pada akhir jam ke-3 setelah awal pemberian.
2. Terapi simptomatik, obat antidiare bersifat simptomatik dan diberikan sangat hati-hati atas pertimbangan yang rasional. Beberapa golongan antidiare : Antimotilitas dan sekresi usus, turunan opiat, *Diphenoxylate*, *Loperamid*, *Codein HCl*, Antiemetik : *Metoclopramide*, *Domperidon*.
3. Terapi definitif, edukasi yang jelas sangat penting dalam upaya pencegahan, higienitas, sanitasi lingkungan.

WHO telah menetapkan 4 unsur utama dalam penanggulangan diare akut, yaitu :

1. Pemberian cairan, berupa upaya rehidrasi oral (URO) untuk mencegah maupun mengobati *dehidrasi*.

2. Melanjutkan pemberian makanan seperti biasa, terutama ASI, selama diare dan dalam masa penyembuhan.
3. Tidak menggunakan antidiare, sementara antibiotik maupun antimikroba hanya untuk kasus tersangka kolera, disentri, atau terbukti *giardiasis* atau *amubiasis*.
4. Pemberian petunjuk yang efektif bagi ibu dan anak serta keluarganya tentang upaya rehidrasi *oral* di rumah, tanda–tanda untuk merujuk dan cara mencegah diare di masa yang akan datang.

Dasar pengobatan diare akut adalah rehidrasi dan memperbaiki keseimbangan cairan dan elektrolit. Oleh karena itu langkah pertama adalah tentukan derajat dehidrasi

Tabel 2.5 Pemeriksaan derajat dehidrasi

Pemeriksaan	Derajat dehidrasi		
	Tidak dehidrasi	Dehidrasi ringan–sedang	Dehidrasi berat
Keadaan umum	Baik, sadar	Gelisah	Lesu, tidak sadar
Mata	Normal	Cekung	Sangat cekung
Air mata	Ada	Tidak ada	Tidak ada
Mulut dan lidah	Basah	Kering	Sangat kering
Rasa haus	Normal, tidak haus	Kehausan, ingin minum banyak	Malas minum atau tidak dapat minum
Turgor kulit	Kembali cepat	Kembali lambat	Kembali sangat lambat
Pernapasan	Normal	Normal cepat	Dalam
Kualitas denyut nadi	Normal	Normal sampai menurun	Lemah atau tidak teraba

Kemudian lakukan upaya rehidrasi seperti yang dilakukan terhadap dehidrasi karena kolera.

1. Pada penderita diare tanpa dehidrasi (Terapi A)
 - a. Berikan cairan (air tajin, larutan gula garam, oralit) sebanyak yang diinginkan hingga diare stop. Sebagai petunjuk berikan setiap habis buang air besar.

- Anak < 1 tahun : 50 ml sampai 100 ml
 - Anak 1 tahun sampai 4 tahun : 100 ml sampai 200 ml
 - Anak > 5 tahun : 200 ml sampai 300 ml
 - Dewasa : 300 ml sampai 400 ml
- b. Meneruskan pemberian makanan atau ASI (air susu ibu) bagi bayi.
2. Pada penderita diare tanpa dehidrasi (Terapi B)
- a. Oralit diberikan 75 ml/kg BB dalam 3 jam, jangan dengan botol.
 - b. Jika anak muntah (karena pemberian cairan terlalu cepat), tunggu 5 menit sampai 10 menit lalu ulangi lagi dengan pemberian lebih lambat (satu sendok setiap 2 menit sampai 3 menit).
3. Pada penderita diare tanpa dehidrasi (Terapi B)
- a. Diberikan Ringer Laktat 100 ml yang terbagi dalam beberapa waktu.
 - b. Setiap 1 jam sampai 2 jam pasien diperiksa ulang, jika hidrasi tidak membaik tetesan dipercepat. Setelah 6 jam (bayi) atau 3 jam (pasien lebih tua) pasien kembali diperiksa.

Tabel 2.6 Pemberian Infus Ringer Laktat

Umur	Pemberian pertama 30 ml/kg	Pemberian kemudian 70 ml/kg
Bayi (< 12 bulan)	Dalam 1 jam	Dalam 5 jam
> 12 bulan	Dalam 30 menit	2,5 jam