

Bab II

Tinjauan Pustaka

2.1 Antibiotika

Antibiotika berasal dari bahasa latin *anti* = lawan dan *bios* = hidup yang berarti zat-zat kimia yang berasal dari bakteri dan *fungi*, yang memiliki kemampuan untuk mematikan atau menghambat kelangsungan hidup kuman dan memiliki toksisitas yang relatif kecil bagi manusia (Putri, 2015). Sedangkan antibiotika menurut Menkes RI (2011), adalah obat yang digunakan dalam terapi pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan diketahui dapat mengurangi morbiditas serta meningkatkan keselamatan pasien yang mengalami infeksi bakteri.

2.2 Penggolongan Antibiotika

1. Berdasarkan Spektrum Aktivasnya

Antibiotika dibagi menjadi dua menurut spektrum aktivasnya yaitu antibiotika spektrum luas dan antibiotika spektrum sempit. Antibiotika yang lebih efektif terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif biasa disebut antibiotika spektrum luas. Yang tergolong dalam antibiotika spektrum luas antara lain tetrasiklin, amfenikol, aminoglikosida, makrolida, rimfapisin, ampisilin, bakampisilin, karbenisilin, hetasilin, pivampisin, sulbenisilin, tikarsilin, dan sebagian sefalosporin.

Antibiotika yang hanya efektif terhadap bakteri gram positif atau bakteri gram negatif saja disebut antibiotika spektrum sempit. Yang termasuk antibiotika golongan ini yaitu:

- a. Antibiotika basitrasin, eritromisin, benzilpenisilin, penisilin G prokain, penisilin V, fenetisilin K, metisilin Na, nafsilin Na, oksasilin Na, kloksasilin Na, dikloksasilin Na, linkosamida, dan asam fumidat merupakan antibiotika yang hanya efektif terhadap bakteri gram positif.
- b. Antibiotika kolistin, polimiksin B sulfat, dan sulfomisin merupakan antibiotika yang hanya efektif terhadap bakteri gram negatif.

- c. Antibiotika streptomisin, kanamisin, sikloserin, rifampisin, viomisin, dan kapreomisin merupakan antibiotika yang hanya efektif terhadap *mycobacteriaceae*.
 - d. Griseofulvin, nystatin, amfoterisin B dan kandisidin merupakan antibiotika yang hanya efektif terhadap jamur.
 - e. Aktinomisin, bleomisin, daunorubisin, doksorubisin, mitomisin, dan mitramisin merupakan antibiotika yang hanya efektif terhadap neoplasma (anti kanker) (Cartika, 2016).
2. Berdasarkan Struktur Kimianya

Berdasarkan struktur kimianya antibiotika dibagi menjadi enam kelompok yaitu:

a. Antibiotika β -laktam

Antibiotika golongan β -laktam merupakan antibiotika yang bekerja dengan menghambat biosintesis dinding sel bakteri. Antibiotika golongan ini merupakan antibiotika yang paling banyak digunakan untuk mengobati infeksi bakteri. Berikut adalah turunan dari antibiotika β -laktam (Cartika, 2016).

1. Turunan Penisilin

Penisilin merupakan antibiotika pertama yang diekstraksi dari *Penicillium notatum*. Cincin β -laktam pada struktur dasar penisilin menyatu dengan cincin thiazolidin. Kedua cincin ini merupakan inti dari turunan penisilin dan diberi nama *6-amino-penicillanic acid* (6-APA). Ada lima klasifikasi dari antibiotika turunan penisilin yaitu:

a) Penisilin yang peka terhadap *penisilinase*

Ciri atau karakteristik dari penisilin ini yaitu:

- 1) Dapat melawan *staphylococcus* dan *streptococcus* karena memiliki potensi yang baik;
- 2) Dapat melawan beberapa bakteri kokus gram positif;
- 3) Tidak efektif terhadap bakteri basilus gram negatif.

Antibiotika yang termasuk dalam kelompok ini antara lain metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, floksasilin, dan nafsilin.

b) Aminopenisilin

Ciri atau karakteristik dari aminopenisilin yaitu:

- 1) Aminopenisilin memiliki spektrum aktivitas yang luas dalam melawan bakteri gram positif dan bakteri gram negatif;
- 2) Aminopenisilin tidak efektif digunakan dalam melawan *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibiotika yang termasuk dalam kelompok ini antara lain ampisilin, amoksisilin, dan talampisilin.

c) Antipseudomonal penisilin (*carbaxy penicillin*)

Antibiotika yang termasuk dalam kelompok ini antara lain karbapenisilin, indanil karbapenisilin, dan tikarsilin.

d) Ureidopenisilin

Antibiotika yang termasuk dalam kelompok ini antara lain aziosilin dan piperasilin.

e) Turunan penisilin lainnya

2. Turunan Sefalosporin

Sefalosporin didapatkan dari hasil ekstraksi jamur *Cephalosporium acremonium*. Turunan sefalosporin dapat dikelompokkan sebagai berikut:

- a) Yang diberikan secara oral yaitu sefalexin, sefaklor, dan sefradin;
- b) Yang diberikan secara parenteral yaitu sefalotin, sefasetil, dan sefazedon merupakan turunan sefalosporin yang sensitif terhadap β -laktam;
- c) Yang diberikan secara parenteral dan yang resisten terhadap β -laktam yaitu sefuroksim, sefamandol, dan sefoksitin;
- d) Yang tidak stabil secara metabolis yaitu sefalotin dan sefapirin (Cartika, 2016).

Berdasarkan sistem generasi turunan sefalosporin dibagi menjadi empat kelompok yaitu:

a) Sefalosporin generasi I

Sefalosporin generasi I terhadap bakteri gram positif memiliki aktivitas yang tinggi namun terhadap bakteri gram negatif aktivitasnya rendah.

Yang termasuk dalam sefalosporin generasi I yaitu sefaloridin, sefalotin, sefapirin, sefalexin, sefaloglisin, sefadroksil, sefaradin, sefazolin, dan sefadrin.

b) Sefalosporin generasi II

Jika dibandingkan dengan generasi I, turunan generasi II lebih aktif terhadap bakteri gram negatif dan tidak aktif terhadap bakteri gram positif. Yang termasuk dalam sefalosporin generasi II yaitu sefamandol, sefoxitin, sefuroksim, sefaklor dan sefonisid.

c) Sefalosporin generasi III

Turunan ini kurang aktif dalam melawan bakteri gram positif jika dibandingkan dengan generasi I, tetapi terhadap bakteri gram negatif generasi III ini memiliki spektrum yang lebih luas. Yang termasuk sefalosporin generasi III yaitu seftizoxim, sefotoksim, seftazidim, seftriakson, dan sefmenoksim.

d) Sefalosporin generasi IV

Dibandingkan turunan sebelumnya, generasi ini dalam melawan bakteri memiliki spektrum yang lebih luas. Yang termasuk sefalosporin generasi IV yaitu sefepim dan sefpirom.

b. Aminoglikosida

Aminoglikosida merupakan antibiotika yang memiliki satu atau lebih gula amino yang terhubung pada cincin aminositol melalui ikatan glikosida. Aminoglikosida merupakan antibiotika spektrum luas yang memiliki aktivitas lebih tinggi dalam melawan bakteri gram negatif daripada bakteri gram positif dan bekerja dengan memodifikasi produksi enzim. Yang termasuk dalam antibiotika golongan aminoglikosida yaitu streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, netilmisin, tobramisin (nebramisin), framisetin (soframisin), paramomisin dan amikasin (Cartika, 2016).

c. Tetrasiklin

Antibiotika ini adalah turunan dari oktahidronaftasen yang terbentuk dari gabungan 4 buah cincin, serta memiliki 5 atau 6 pusat atom C asimetrik. Antibiotika tetrasiklin merupakan obat pilihan untuk berbagai macam

penyakit karena tetrasiklin memiliki aktivitas spektrum luas terhadap bakteri baik bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Ada tiga kelompok turunan tetrasiklin yaitu tetrasiklin alami (tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin, bromotetrasiklin, deksametil tetrasiklin dan deksametilklortetrasiklin), tetrasiklin semi-sintetis (doksisisiklin, minosiklin, metasiklin, meklosiklin dan sansiklin), dan protetrasiklin (rolitetrasiklin, limesiklin, klomosiklin, apisiklin, pipasiklin, guamesiklin dan meglusiklin) (Cartika, 2016).

d. Polipeptida

Struktur polipeptida yang kompleks pada turunan polipeptida ini menyebabkan antibiotika ini resisten terhadap *protease* hewan dan tumbuhan serta memiliki gugus *lipid* yang tidak dimiliki oleh hewan dan tumbuhan selain gugus amino. Yang termasuk dalam golongan ini yaitu basitrasin, ampomisin, tirotrisin dan vankomisin.

e. Makrolida

Turunan antibiotika ini merupakan turunan antibiotika yang sangat bermanfaat untuk terapi khususnya pada penyakit yang disebabkan oleh bakteri gram positif dalam bentuk kokus maupun basilus. Selain memiliki aktivitas terhadap bakteri gram positif, antibiotika ini juga efektif digunakan dalam melawan bakteri gram negatif kokus (*Neisseria spp.*). Yang termasuk dalam antibiotika turunan makrolida yaitu eritromisin, oleandomisin, klaritromisin, fluritromisin, diritromisin, dan azitromisin.

f. Linkomisin

Antibiotika turunan ini merupakan antibiotika senyawa bakteriosida yang dapat bersifat bakterisid pada kadar yang tinggi. Antibiotika turunan ini diisolasi dari *Actinomycetes*, *Streptomyces* dan *Lincolnensis*.

g. Lain-lain

Yang termasuk dalam antibiotika kelompok ini yaitu kloramfenikol, rifampisin, dan mupirosin.

a) Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan antibiotika yang memiliki sifat bakteriostatik dan memiliki spektrum luas. Kloramfenikol merupakan obat pilihan dalam melawan bakteri *Salmonella sp.* yang menyebabkan demam *tifoid* akut. Kloramfenikol juga merupakan obat alternatif dalam pengobatan meningitis dan sebagai anti riketsia karena kemampuannya menembus sistem saraf pusat.

b) Rifampisin

Rifampisin merupakan antibiotika spektrum luas yang didapatkan dari proses isolasi fermentasi kultur *Nocardia mediterranea*. Obat ini biasa digunakan sebagai obat antituberkulosis.

3. Berdasarkan Sifat Farmakokinetiknya

Ada dua kelompok antibiotika yang digolongkan berdasarkan sifat farmakokinetiknya, yaitu (Menkes RI, 2011):

- a. *Time dependent killing*. Merupakan lamanya antibiotika berada dalam darah dengan kadar di atas Kadar Hambat Minimum (KHM) yang sangat penting untuk memperkirakan *outcome* klinik ataupun kesembuhan. Kadar antibiotika dalam darah di atas KHM paling tidak selama 50% interval dosis. Yang termasuk dalam golongan *time dependent killing* yaitu penisilin, sefalosporin, dan makrolida.
- b. *Concentration dependent*. Kadar antibiotika yang semakin tinggi dalam darah yang melewati KHM akan menyebabkan daya bunuhnya terhadap bakteri akan semakin tinggi. Dalam golongan ini diperlukan rasio kadar/ KHM sekitar 10. Yang berarti bahwa rejimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan 10 kali lebih tinggi dari KHM.

2.2.1 Macam-macam Golongan Antibiotika

1. Penisilin

Penisilin adalah antibiotika yang pertama kali ditemukan dan memiliki cincin β -laktam. Yang termasuk dalam antibiotika golongan penisilin yaitu

penisilin G, penisilin V, oksasilin (dikloksasilin), metisilin, nafcillin, ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, piperasilin mezloksilin, dan tikarsilin (Cartika, 2016).

2. Sefalosporin

Struktur dan aktivitas dari antibiotika golongan sefalosporin dapat dikatakan mirip dengan golongan penisilin. Antibiotika ini pertama kali diisolasi oleh Guiseppe Brotzu pada tahun 1945 dari jamur *Cephalosporium acremonium*. Antibiotika golongan sefalosporin ini digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri dari penyakit yang ditimbulkan dari produksi *penisilinase*. Golongan ini terbagi menjadi lima generasi yang disesuaikan dengan organisme yang menjadi target mereka, namun antibiotika ini semakin lebih efektif dalam melawan bakteri gram negatif (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

3. Monobaktam

Antibiotika golongan monobaktam pertama kali ditemukan oleh Skyes, antibiotika ini diperoleh dari bakteri *Chromobacterium violaceum*. Antibiotika ini adalah bagian dari senyawa β -laktam tetapi tidak seperti kebanyakan β -laktam lainnya, monobaktam memiliki cincin β -laktam yang berdiri sendiri dan tidak menyatu dengan cincin lain. Satu-satunya antibiotika yang termasuk dalam golongan ini yaitu aztreonam. Antibiotika aztreonam hanya aktif terhadap bakteri *aerob* gram negatif (*Neisseria* dan *Pseudomonas*) yang digunakan untuk mengobati *pneumonia*, *septicemia*, dan infeksi saluran kemih. Antibiotika ini digunakan dalam bentuk sediaan suntikan dan *inhaler* (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

4. Karbapenem

Penemuan karbapenem pada tahun 1976 didasarkan atas efektivitas penisilin karena munculnya β -*laktamase* pada bakteri yang sangat mengancam. β -*laktamase* pada bakteri memberikan efek resistensi pada bakteri terhadap penisilin. Karbapenem merupakan antibiotika yang mampu menahan aksi hidrolitik enzim β -*laktamase*. Karbapenem memiliki spektrum aktivitas yang luas dan memiliki potensi yang besar terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Karena kemampuannya yang besar dalam melawan bakteri maka

antibiotika karbapenem sering disebut “antibiotika pilihan terakhir” yang diberikan ketika pasien mengalami infeksi yang parah atau diduga memiliki bakteri resisten (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

Berikut adalah beberapa contoh dari golongan karbapenem:

1) Imipenem

Imipenem memiliki spektrum luas yang efektif dalam melawan bakteri *anaerob* dan bakteri *aerob*;

2) Meropenem

Meropenem memiliki spektrum luas yang efektif terhadap basil gram negatif non fermentasi terutama terhadap infeksi yang didapat;

3) Ertapenem

Ertapenem memiliki spektrum luas dengan aktivitas yang terbatas terhadap basil gram negatif non fermentasi (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

5. Makrolida

Antibiotika golongan makrolida pertama kali ditemukan dan diisolasi oleh J. M. McGuire pada tahun 1952 yang merupakan produk metabolisme dari jamur *Saccharopolyspora erythraea*. Makrolida memiliki spektrum aktivitas lebih luas dari penisilin sehingga makrolida sering diberikan kepada pasien yang memiliki alergi terhadap penisilin (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

Antibiotika golongan ini secara efektif dapat membunuh atau menghambat mikroorganisme dengan menghambat sintesis protein bakteri. Golongan ini menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat ribosom bakteri, dan dalam prosesnya, mencegah terjadinya penambahan asam amino pada rantai polipeptida selama sintesis protein berlangsung. Meskipun golongan makrolida mempunyai spektrum yang luas, ada beberapa spesies bakteri yang memiliki ketahanan terhadap antibiotika seperti *Sterptococcus pneumoniae*. Contoh antibiotika yang termasuk yaitu eritromisin, azitrimisin dan klaritromisin (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

6. Tetrasiklin

Antibiotika klorotetrasiklin (aureomisin) merupakan antibiotika pertama dalam golongan ini. Tetrasiklin berasal dari bakteri tanah yaitu dari genus *Streptomyces* yang ditemukan oleh Benjamin Duggar pada tahun 1945. Golongan ini dibedakan menjadi tiga generasi, generasi pertama diperoleh dengan cara biosintesis yaitu tetrasiklin, klorotetrasiklin, oksitetrasiklin, dan demeklosiklin. Tetrasiklin generasi kedua yaitu doksisisiklin, limesiklin, meklosiklin, metasiklin, minosiklin, dan rolitetrasiklin diperoleh secara semi sintesis. Tigesiklin merupakan generasi ketiga yang diperoleh secara sintesis (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

Antibiotika ini menyerang ribosom pada bakteri dengan cara menghambat penambahan asam amino pada rantai polipeptida selama sintesis protein dalam organel bakteri berlangsung (Ebimieowei & Ibemologi, 2016). Namun antibiotika golongan tetrasiklin tidak biasa digunakan dalam pengobatan untuk melawan bakteri gram positif dan bakteri gram negatif dikarenakan dapat menyebabkan terjadinya resisten dan juga karena banyak golongan antibiotika yang memiliki spektrum lebih sempit dibandingkan golongan tetrasiklin (Putri, 2015).

7. *Quinolone*

Antibiotika *quinolone* merupakan golongan antibiotika yang digunakan dalam terapi untuk menyaingi antibiotika golongan β -laktam dan golongan makrolida. Antibiotika ini pertama kali ditemukan dan dikenal sebagai asam nalidixat atau pengotor dalam pengembangan kina (obat malaria) di awal tahun enam puluhan. Antibiotika ini dapat mengganggu replikasi DNA dan transkripsi pada bakteri gram positif dan gram negatif. Umumnya *quinolone* memiliki dua struktur cincin, tetapi telah ditemukan struktur cincin tambahan pada generasi *quinolone* yang baru yang memungkinkan *quinolone* untuk memperluas spektrum aktivitasnya terhadap bakteri *anaerob* yang tahan terhadap *quinolone*. Struktur *quinolone* yang telah termodifikasi diketahui dapat meningkatkan ketersediaan hayati dan meningkatkan spektrum aktivitas

serta potensinya dalam pengobatan infeksi bakteri (Ebimieowei & Ibemologi, 2016; Putri, 2015).

8. Aminoglikosida

Streptomisin merupakan antibiotika golongan aminoglikosida yang pertama kali ditemukan dan diisolasi pada tahun 1943 (Mahajan & Balachandran, 2012). Streptomisin banyak digunakan dalam pengobatan *tuberculosis* yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Antibiotika golongan ini diperoleh dari *Actinomycetes*. Antibiotika golongan aminoglikosida ini merupakan antibiotika dengan spektrum aktivitas luas yang bekerja menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat salah satu subunit ribosom, dan efektif terhadap bakteri *aerob* gram negatif dan bakteri gram positif. Streptomisin diketahui sangat toksik, meskipun efektif dalam pengobatan infeksi bakteri. Karena hal tersebut maka terbentuklah antibiotika golongan aminoglikosida yang efektif melawan bakteri tetapi kurang toksik bagi manusia seperti gentamisin, neomisin, tobramisin, dan amikasin bakteri (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

Aminoglikosida merupakan antibiotika yang memiliki sifat bakterisidal, karena bersifat bakterisidal yang cepat antibiotika golongan ini sering digunakan, selain itu antibiotika golongan ini juga stabil secara kimia, sinergis dengan antibiotika golongan β -laktam, kejadian resistensi rendah, dan biayanya lebih murah (Purnasari dkk., 2018).

9. Sulfonamida

Sulfonamida merupakan golongan antibiotika pertama yang digunakan dalam terapi pengobatan dan masih memiliki peran penting dalam dunia kedokteran dan praktik dokter hewan. Golongan antibiotika ini dapat menghambat bakteri gram positif dan bakteri gram negatif dan dapat digunakan dalam pengobatan infeksi. Menurut penelitian sulfonamida dapat digunakan dalam menghambat agen sel. Umumnya sulfonamida lebih dianggap bersifat bakteriostatik daripada bakterisidal. Namun, menurut Henry (1943) dalam Ebimieowei & Ibemologi, (2016), sulfonamida dapat bersifat bakterisidal jika konsentrasinya cukup tinggi atau jika sulfonamida memiliki konsentrasi yang

disertai kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan bagi bakteri. Sulfonamida harus diberikan secara hati-hati karena toksisitas dan efek sampingnya seperti gangguan saluran kemih, anemia hemolitik, porfiri, dan reaksi hipersensitivitas, meskipun baik dan efektif dalam mengobati berbagai penyakit dan infeksi (Ebimiewei & Ibemologi, 2016).

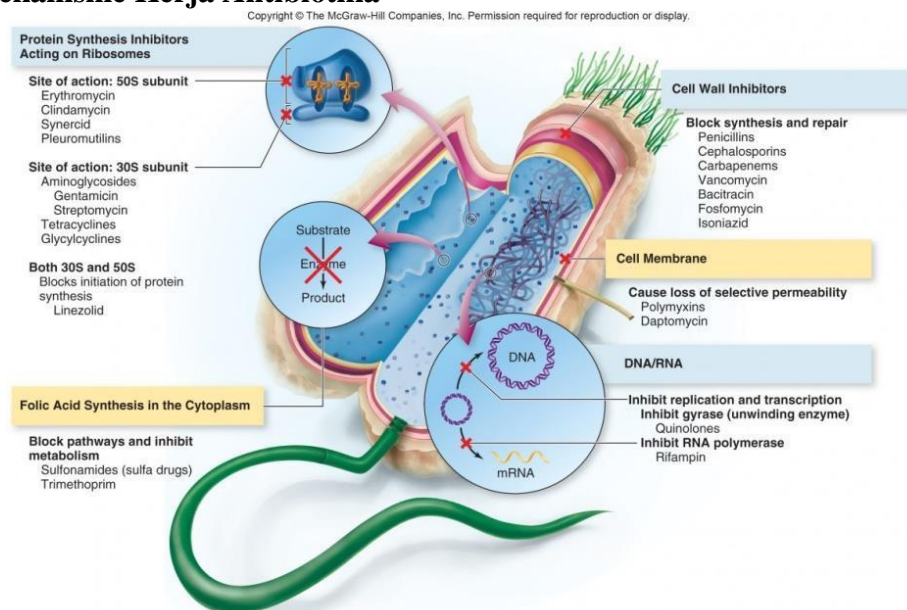
10. Glikopeptida

Antibiotika vankomisin merupakan salah satu contoh antibiotika golongan glikopeptida yang bekerja sangat aktif dengan menyerang sintesis dinding sel pada bakteri gram positif. Terapi infeksi yang disebabkan bakteri *Staphylococcus* dan profilaksis dari *endocarditis* biasanya menggunakan antibiotika golongan ini (Putri, 2015).

11. Oksazolidinon

Antibiotika golongan oksazolidinon merupakan golongan antibiotika sintesis yang baru disetujui penggunaannya. Antibiotika linezolid merupakan antibiotika pertama yang disintesis dan digunakan pada tahun 2000. Cara kerja obat ini belum sepenuhnya dipahami, tetapi antibiotika ini diketahui bekerja dengan mengganggu sintesis protein (Ebimiewei & Ibemologi, 2016).

2.3 Mekanisme Kerja Antibiotika



Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Antibiotika (Cartika, 2016)

Berdasarkan Gambar 2.1 mekanisme kerja antibiotika dibagi menjadi lima yaitu:

a. Menghambat Sintesa Dinding Sel Bakteri

Sebagian besar sel bakteri terbungkus oleh lapisan *peptidoglikan* (PG), yang digunakan untuk melindungi tekanan osmotik didalam sel. Agar bakteri tetap hidup, bakteri harus mensintesis *peptidoglikan*, sintesis *peptidoglikan* dilakukan dengan cara aktivisasi *Penicillin Binding Protein* (PBP) yang merupakan enzim *transglukosilase* dan *transpeptidase*. Kedua enzim ini memainkan peran yang sangat penting dengan menambahkan disakarida pentapeptida untuk memperpanjang helai glikol dari molekul *peptidoglikan* yang ada dan juga ikatan silang unit *peptidoglikan* yang belum matang. Obat-obatan seperti penisilin, karbapenem, dan sefalosporin mampu memblokir ikatan silang unit *peptidoglikan* dengan menghambat pembentukan ikatan peptida yang dikatalisis oleh PBP (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

b. Menyerang Struktur Dan Fungsi Membran Sel Bakteri

Antibiotika merusak membran sel bakteri secara spesifik pada setiap kelompok mikroba berdasarkan perbedaan jenis *lipid* dalam membran sel. Sebagai contoh, Polimiksin menyebabkan disintegrasi membran sel bakteri secara efektif dan mengikat bagian *lipid* dari lipopolisakarida dalam sel bakteri (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

c. Menghambat Sintesis Asam Nukleat

Jalur metabolisme yang menghasilkan sintesis asam nukleat sangat penting, terganggunya sintesis asam nukleat dapat membahayakan kelangsungan hidup dan perkembangbiakan sel bakteri. Sebagai contoh, antibiotika *quinolone* dapat mengganggu fungsi enzim *helicase* untuk melepaskan DNA. Sehingga menyebabkan terjadinya pemotongan proses replikasi dan perbaikan DNA bakteri. Selain menghambat sintesis asam nukleat bakteri antibiotika golongan *quinolone* juga mengganggu aktivitas enzim-enzim *topoisomerase II* dan *topoisomerase IV* untuk mencegah sintesis RNA. *Quinolone* yang menghambat sintesis asam nukleat bakteri tidak berinteraksi dengan RNA *polymerase* mamalia sehingga menjadikannya bersifat

antagonis terhadap bakteri gram positif dan beberapa bakteri gram negatif (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

d. Menghambat Sintesis Protein

Informasi penting dalam DNA bakteri digunakan untuk mensintesis molekul RNA yang disebut sebagai *messenger RNA (m-RNA)* proses ini dikenal sebagai transkripsi. Kemudian, struktur makromolekul yang disebut ribosom mensintesis protein yang ada dalam *m-RNA*, proses ini disebut translasi. Biosintesis protein dikatalisis oleh ribosom dan faktor sitoplasma. Ribosom 70s bakteri terdiri dari dua subunit ribonukleoprotein, subunit 30s dan 50s. Antimikroba menghambat biosintesis protein dengan menargetkan subunit 30s atau 50s dari ribosom bakteri (Kapoor dkk., 2017).

e. Menghambat Metabolisme Asam Folat

Sulfonamida dan trimetoprim bekerja dengan menghambat metabolisme asam folat. Sulfonamida menghambat *dihydropteroat sintase* secara kompetitif dengan afinitas yang lebih tinggi daripada substrat alami, *asam p-amino benzoat*. Sedangkan, trimetoprim bekerja pada tahap akhir sintesis asam folat dan menghambat enzim *dihydrofolate reductase* (Kapoor dkk., 2017).

2.4 Resistensi Antibiotika

Resistensi antibiotika adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotika. Resistensi menyebabkan mikroorganisme dapat melindungi diri dari obat-obat antimikroba yang menyerangnya. Hal ini tentu menjadikan terapi tidak efektif dan menyebabkan infeksi menyebar serta meningkatkan risiko penyakit yang lain.

Resistensi mikroorganisme terhadap antibiotika dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu (Menkes RI, 2011):

1. Merusak antibiotika dengan enzim yang diproduksi.
2. Mengubah reseptor titik tangkap antibiotika.
3. Mengubah fisika-kimiawi target sasaran antibiotika pada sel bakteri.

4. Antibiotika tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel.
5. Antibiotika masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.

Resistensi dinyatakan dalam satuan Kadar Hambat Minimal (KHM) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yaitu kadar terendah antibiotik ($\mu\text{g}/\text{mL}$) yang dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan bakteri. Nilai KHM yang tinggi menggambarkan tahap awal menuju resisten (Menkes RI, 2011).

Meningkatnya kejadian resistensi antibiotika dapat terjadi dengan dua cara sebagai berikut (Menkes RI, 2011):

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

2.1.4 Mekanisme Resistensi

Resistensi antibiotika dapat terjadi berdasarkan mekanisme sebagai berikut (Utami, 2011):

1. Bakteri mensintesis suatu enzim inaktivator atau penghancur antibiotika. Misalnya β -laktam yang dihasilkan oleh *Staphylococcus* menyebabkan resistensi terhadap penisilin G.
2. Mengubah permeabilitasnya terhadap obat. Misalnya antibiotika tetrasiklin, tertimbun dalam bakteri yang rentan tetapi tidak pada bakteri yang resisten.
3. Mengembangkan perubahan struktur sasaran bagi obat. Misalnya resistensi kromosom terhadap aminoglikosida berhubungan dengan hilang atau berubahnya protein pada ribosom subunit 30_S bakteri yang bertindak sebagai reseptor.
4. Mengembangkan perubahan jalur metabolik yang langsung dihambat oleh obat. Misalnya bakteri yang resisten terhadap sulfonamida tidak membutuhkan

p-aminobenzoic acid (PABA) ekstraseluler, tetapi seperti sel mamalia dapat menggunakan asam folat yang telah dibentuk.

5. Mengembangkan perubahan enzim yang tetap sesuai dengan fungsi metabolismenya namun lebih sedikit dipengaruhi oleh obat daripada enzim kuman yang rentan. Misalnya bakteri yang rentan terhadap sulfonamida, *dihydropteroat sintetase*, memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap sulfonamida dibandingkan pada PABA.

2.5 Penggunaan Antibiotika Secara Rasional

Penggunaan antibiotika secara rasional oleh tenaga kesehatan menurut Menkes RI (2011) dapat dilakukan dengan beberapa cara sebagai berikut:

1. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotika yang bijak dan rasional.
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.
5. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotika secara bijak yang bersifat multidisiplin.
6. Memantau penggunaan antibiotika secara intensif dan berkesinambungan.
7. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotika secara lebih rinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya dan masyarakat.

2.6 Informasi Tentang Antibiotika

Beberapa contoh informasi mengenai antibiotika yang dapat diberikan dalam pelayanan informasi obat menurut (Surahman dkk., 2016), sebagai berikut:

Tabel 2.1 Informasi Yang perlu Diketahui Tentang Antibiotika

No	Nama Antibiotika	Informasi
1	Gentamisin	Diperlukan dosis individual dikarenakan terapi yang sempit
2	Klindamisin	Minum bersama segelas air dikarenakan dapat mengiritasi <i>esophagus</i>
3	Rifampisin	Absorpsi dapat berkurang jika diminum bersama makanan
4	Tetrasiklin	Hindari penggunaan pada anak-anak dibawah usia 12 tahun dan pada ibu hamil, hati-hati pada lansia yang diduga mengalami gangguan ginjal
5	Co-amoksiklav	Cenderung menyebabkan diare dibandingkan amoksisilin dan infeksi <i>C. difficile</i> . Hindari penggunaan pada lansia berusia > 65 tahun, yang menggunakan <i>proton pump inhibitor</i> (PPI) atau yang baru dirawat di RS, yang berisiko terinfeksi <i>C. difficile</i>
6	Sefalosporin, klindamisin, derivat penisilin dan <i>quinolone</i>	Dapat menyebabkan infeksi <i>C. difficile</i> karena mengganggu flora usus normal

Beberapa contoh informasi mengenai efek samping antibiotika yang memerlukan pemantauan menurut (Surahman dkk., 2016), sebagai berikut:

Tabel 2.2 Efek Samping Antibiotika Yang Memerlukan Pemantauan

No	Golongan Antibiotika	Efek Samping
1	Beta laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem)	<ul style="list-style-type: none"> • Alergi <i>Anafilaksis, urtikaria, serum sickness, rash</i> dan demam; • Diare Biasanya terjadi pada penggunaan antibiotika ampicilin, augmentin, seftriakson dan sefoperazon. Sebagian besar penggunaan antibiotika dapat menyebabkan kolitis • Anemia hemolitik Biasanya terjadi ketika pemberian obat pada dosis tinggi. Aktivitas antiplatelet biasanya sebagian besar terjadi karena penisilin antipseudomonal dan β-laktam pada kadar serum tinggi • <i>Hipotrombinemia</i> sering terkait dengan sefalosporin yang memiliki rantai samping metiltetrazoletiol (sefamandol, sefotetan, sefoperazon, sefametazol). Reaksi dapat dicegah dengan memberikan vitamin K.
2	Aminoglikosida (gentamisin, tobramisin, amikasin, metilmisin)	Hipotensi, mual, <i>nefrotoksisitas</i> ; insiden kejadian 10-15%. Biasanya <i>reversible</i> , terjadi 5-7 hari terapi. Faktor risiko yang terjadi dehidrasi, usia, dosis,

Tabel lanjutan 2.2

		durasi, pemberian bersama nefrotoksin, penyakit liver.
3	Makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin)	<ul style="list-style-type: none"> • Mual, muntah, rasa terbakar diperut; pada pemberian oral. Mual dan muntah lebih rendah pada pemberian azitromisin dan klaritromisin dibandingkan pemberian eritromisin • <i>Cholestatic jaundice</i> Terjadi pada semua garam eritromisin, paling utama dengan estolat • <i>Ototoksisitas</i> Biasanya terjadi pada pasien gangguan ginjal dan atau gagal hepatic jika diberikan pada dosis tinggi
4	Tetrasikilin	<ul style="list-style-type: none"> • Alergi • Fotosensitifitas • Deposisi gigi/ tulang dan disklorosasi Hindari penggunaan pada anak, ibu hamil dan menyusui • <i>Gastrointestinal</i> Biasanya <i>gastrointestinal</i> pada bagian atas • Hepatitis Biasanya pada masa kehamilan dan orang tua • Renal (azotemia) Efek antianabolik tetrasiklin harus dihindarkan dari pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal • Vestibular Terkait dengan minosiklin pada dosis tinggi
5	Vankomisin	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ototoksisitas</i> Hanya terjadi jika digunakan bersama ototoksin, misalnya aminoglikosida dan makrolida • <i>Nefrotoksisitas</i> Sedikit hingga tidak bersifat nefrotoksisitas. Dapat meningkatkan <i>nefrotoksisitas</i> aminoglikosida • Hipotensi, <i>flushing</i> Berhubungan dengan infus cepat vankomisin. Biasanya terjadi ketika peningkatan dosis dilakukan • <i>Flebitis</i> Memerlukan pengenceran volume besar

2.7 Pekerja Seks Komersial (PSK)

Pekerja Seks Komersial (PSK) merupakan bagian dari kegiatan seks diluar pernikahan yang dilakukan dengan banyak orang untuk memuaskan hawa nafsu dan untuk mendapatkan uang sebagai sumber penghasilan (Adiningtiyas & Loviana, 2018). PSK adalah seseorang yang menjual tubuhnya kepada orang lain untuk melakukan hubungan seksual dengan imbalan berupa uang. Minimnya tingkat

pendidikan merupakan salah satu alasan banyaknya orang yang bekerja dengan menjajakan tubuhnya kepada orang lain. Pada tahun 2015 Kementerian Sosial Indonesia menunjukkan ada sekitar 56.000 pekerja seks komersial yang terdaftar dan tersebar di 164 lokalisasi (Destrianti & Harnani, 2018).

PSK merupakan kelompok yang rentan menularkan atau tertular infeksi menular seksual atau IMS dikarenakan perilaku mereka yang melakukan hubungan seksual dengan banyak pasangan. Data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2004 menyatakan bahwa ada sekitar 250 juta orang baru tercatat mengalami infeksi menular seksual atau IMS (Mahajan & Balachandran, 2012). Wanita PSK umumnya memiliki kesempurnaan secara fisik. Fisik mereka merupakan modal dasar untuk bekerja sebagai PSK. Berikut adalah ciri-ciri yang khas dari PSK menurut Irawan (2019) :

1. Wanita, pria (gigolo, lonte pria).
2. Cantik, ayu, rupawan, menarik wajah dan tubuhnya. Dapat merangsang selera seks kaum pria.
3. Menggunakan pakaian yang menyolok, beraneka warna. Menggunakan teknik seksual, cepat, tanpa emosi.
4. Biasanya berasal dari kelas ekonomi yang rendah.

2.8 Rasionalitas Penggunaan Obat

Menurut *World Health Organization* (WHO) dalam Menkes RI (2011), semua obat yang diresepkan didunia sebagian besar digunakan secara tidak tepat. Penggunaan obat secara rasional atau *Rational Use of Medicine* di bagi menjadi lima indikator 4T + 1W (4 Tepat dan 1 Waspada) sebagai berikut (Putri, 2015):

1. Tepat Indikasi

Pemberian obat yang didasarkan atas indikasi penyakit yang sesuai sangatlah penting. Hal ini dikarenakan setiap obat memiliki aktivitas terapi yang spesifik. Salah satu contoh yaitu pada pemberian antibiotika, antibiotika hanya dapat diberikan ketika pasien mengalami gejala penyakit yang disebabkan oleh infeksi suatu bakteri.

2. Tepat Obat

Ketika mengambil keputusan dalam memberikan pengobatan, hal penting yang harus dilakukan yaitu memberikan obat yang sesuai dan yang memiliki risiko efek samping lebih kecil untuk mencegah terjadinya hal-hal yang tidak diharapkan.

3. Tepat Pasien

Pemberian obat harus berdasarkan kondisi pasien karena respon individu terhadap efek obat sangat beragam. Hal ini dilakukan untuk mencegah timbulnya risiko yang tidak diinginkan selama terapi berlangsung.

4. Tepat Dosis

Penggunaan obat tentunya berkaitan dengan dosis, penggunaan yang tidak didasarkan dengan dosis tentu akan merugikan. Pemberian dosis yang terlalu tinggi dapat berisiko timbulnya efek samping yang lebih parah dan pemberian dosis yang terlalu rendah mengakibatkan tidak adanya efektivitas terapi.

5. Waspada Efek Samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul ketika pemberian obat dalam dosis terapi.

2.9 Kuesioner

Kuesioner adalah suatu daftar yang berisi rangkaian suatu pertanyaan untuk mendapatkan informasi penting dari responden mengenai sesuatu hal. Kuesioner merupakan suatu alat bantu yang biasa digunakan dalam penelitian untuk mengumpulkan data dengan cara wawancara atau angket. Kuesioner pada umumnya memuat pertanyaan yang terkait dengan fakta, pendapat dan sikap, informasi, dan persepsi diri. Biasanya pertanyaan tentang pendapat dan sikap menyangkut perasaan responden dan sikap responden terhadap sesuatu. Pertanyaan tentang informasi biasanya menyangkut apa yang diketahui dan sejauh mana hal tersebut diketahui oleh responden. Sedangkan pertanyaan tentang persepsi diri biasanya diperoleh dengan cara meminta responden untuk menilai perilakunya sendiri dan hubungannya dengan hal lain (Surahman dkk., 2016).

2.10 Leaflet

Leaflet merupakan salah satu bentuk media edukasi yang sederhana dan mudah dibuat yang berisi penyampaian informasi atau pesan-pesan yang berkaitan dengan bidang kesehatan melalui lembaran yang dilipat. Informasi atau pesan-pesan yang terdapat dalam *leaflet* dapat berbentuk kalimat, gambar, atau kombinasi dari kalimat dan gambar (Putri, 2015).

Informasi yang terdapat didalam *leaflet* efektif dalam meningkatkan pengetahuan seorang individu, karena informasi yang terdapat didalam *leaflet* di buat dengan bahasa yang sederhana dan mudah untuk dipahami oleh berbagai individu dengan latar belakang pendidikan yang berbeda (Vainy dkk., 2019).

Keunggulan yang dimiliki *leaflet* untuk memberikan edukasi kesehatan sebagai berikut (Putri, 2015):

1. *Leaflet* dapat digunakan sebagai media pembelajaran yang berisi informasi mengenai kesehatan.
2. Isinya dapat dilihat dengan santai oleh responden.
3. Informasi dapat dibagi dengan keluarga dan teman.
4. Dapat memberikan detail yang tidak memungkinkan disampaikan secara lisan.
5. Murah dan sederhana.
6. Responden dan pendidik dapat menggunakannya untuk mempelajari informasi yang rumit bersama-sama

Menurut teori, media yang digunakan dalam promosi kesehatan seperti *leaflet* cukup berpengaruh dalam meningkatkan pengetahuan dan sikap masyarakat. Namun, pemberian *leaflet* juga memiliki beberapa kekurangan yaitu pembaca cenderung pasif, dapat menimbulkan kejenuhan dan jika salah dalam mendesain akan mengakibatkan pembaca tidak akan tertarik, serta ada kemungkinan informasi yang terkandung dalam *leaflet* tidak dapat diterima dengan baik oleh pembaca (Kuncoro dkk, 2019; Andarmoyo, 2015).

2.11 Pemahaman Dan Edukasi

Pemahaman menurut Ashari, (2017) adalah kemampuan seseorang untuk mengerti atau memahami suatu informasi dan dapat melihatnya dari berbagai aspek.

Seseorang dikatakan paham ketika dapat memberikan penjelasan secara rinci tentang informasi yang telah didapat dengan bahasanya sendiri. Menurut Hidayat (2016), pemahaman merupakan kemampuan untuk memahami informasi atau sesuatu yang dipelajari. Pemahaman tidak akan tercapai jika tidak ada pengetahuan yang mendasarinya. Tingkat pemahaman tentang penggunaan obat merupakan salah satu faktor penting dalam upaya meningkatkan kepatuhan pengobatan dan upaya mengurangi risiko yang tidak diinginkan, secara khusus untuk pasien dengan tingkat pemahaman yang terbatas (Rahmawati, 2018).

Pemahaman dapat dikategorikan dalam beberapa kategori sebagai berikut (Ashari, 2017) :

1. Pemahaman tingkat terendah, merupakan pemahaman terjemahan, yaitu terjemahan dalam arti yang sesungguhnya, seperti bahasa Inggris ke dalam bahasa Indonesia.
2. Pemahaman tingkat kedua, merupakan pemahan terjemahan penafsiran, yaitu menghubungkan bagian-bagian terdahulu yang telah diketahui, membedakan yang pokok dan yang bukan pokok.
3. Pemahaman tingkat ketiga atau tingkat tertinggi, merupakan pemahaman ekstrapolasi, yaitu seseorang diharapkan mampu melihat sesuatu dibalik yang tertulis, mampu membuat ramalan tentang konsekuensi atau dapat memperluas persepsi dalam arti waktu, dimensi atau masalahnya.

Edukasi adalah salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan pengetahuan seseorang. Edukasi merupakan upaya untuk menambah pengetahuan dan kemampuan seseorang yang bertujuan agar seseorang tersebut dapat mengingat fakta atau suatu kondisi yang nyata, dengan memberikan suatu dorongan terhadap diri dan aktif memberikan suatu informasi atau ide baru. Edukasi kesehatan merupakan suatu kegiatan yang dilakukan dalam upaya meningkatkan pengetahuan kesehatan setiap orang mengenai faktor risiko penyakit, perilaku hidup bersih dan sehat untuk meningkatkan status kesehatan, mencegah timbulnya suatu penyakit dan untuk menyembuhkan penyakit. Edukasi kesehatan dapat diberikan dengan beberapa metode yaitu metode perorangan, metode kelompok dan metode massa (Nugraheni & Suswihardhyono, 2016).

Edukasi kesehatan menurut Kuncoro dkk (2019), adalah suatu bentuk perlakuan atau sebuah usaha yang ditujukan pada perilaku untuk membuat perilaku tersebut menjadi kondusif untuk kesehatan dimana edukasi kesehatan dilakukan untuk mengupayakan perilaku positif suatu individu dalam pemeliharaan dan peningkatan kesehatan. Pemberian pendidikan dalam waktu singkat dapat menghasilkan perubahan atau meningkatkan pemahaman seseorang. Pemahaman tersebut akan mempengaruhi perilaku sehingga memperoleh hasil jangka menengah dari edukasi kesehatan yang diberikan (Sari dkk., 2018).

2.12 Penelitian Terdahulu

Penelitian terdahulu merupakan acuan bagi penulis dalam melakukan penelitian ini. Sehingga, penulis dapat memperbanyak teori yang akan digunakan dalam menganalisis hasil penelitian. Berikut ini adalah penelitian terdahulu yang menjadi acuan bagi penulis dalam melakukan penelitian ini.

Tabel 2.3 Penelitian Terdahulu

No	Penulis (Tahun)	Metode	Hasil
1	Dewi (2008)	Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian <i>quasi experimental</i> dengan rancangan <i>pretest and posttest design with control group</i> .	Terdapat perbedaan pengetahuan dan sikap pada kelompok yang diberikan pendidikan kesehatan dengan kelompok yang tidak diberikan pendidikan kesehatan.
2	Setiyaningsih (2017)	Penelitian ini termasuk dalam penelitian kuantitatif. Penentuan sampel dilakukan dengan menggunakan rumus slovin.	Terdapat korelasi antara terpaan media KIE dengan tingkat pengetahuan pekerja seks perempuan.
3	Khoradiyah, dkk (2018)	Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian <i>quasi experimental</i> dengan <i>pre dan post tests one groups</i> . Penentuan sampel dilakukan dengan teknik <i>sampling non probability</i> menggunakan <i>purposive sampling</i> .	Terdapat perbedaan pengetahuan sebelum dan sesudah diberikan pendidikan kesehatan.

Berdasarkan penelitian terdahulu, terdapat persamaan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Pekerja Seks Komersial atau PSK sebagai objek penelitian seperti yang dilakukan oleh peneliti pertama (Dewi, 2008), peneliti kedua (Setyaningsih, 2017) dan peneliti ketiga (Khoradiyah, dkk, 2018) pada Tabel 2.3. Sedangkan, perbedaan yang menjadi kelebihan pada penelitian ini yaitu lebih berfokus pada penggunaan antibiotika.