



# **BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA**

No.874, 2011

KEMENTERIAN KESEHATAN.  
Pedoman Penggunaan.

Antibiotik.

**PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR 2406/MENKES/PER/XII/2011  
TENTANG  
PEDOMAN UMUM PENGGUNAAN ANTIBIOTIK  
DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA  
MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,**

- Menimbang : a. bahwa penggunaan antibiotik dalam pelayanan kesehatan seringkali tidak tepat sehingga dapat menimbulkan pengobatan kurang efektif, peningkatan risiko terhadap keamanan pasien, meluasnya resistensi dan tingginya biaya pengobatan;
- b. bahwa untuk meningkatkan ketepatan penggunaan antibiotik dalam pelayanan kesehatan perlu disusun pedoman umum penggunaan antibiotik;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Peraturan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);
2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);

3. Undang-Undang Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 153, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5072);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
5. Peraturan Pemerintah Nomor 51 Tahun 2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 124, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5044);
6. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 189/Menkes/SK/III/2006 tentang Kebijakan Obat Nasional;
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/Menkes/ 068/I/2010 tentang Kewajiban Menggunakan Obat Generik di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN UMUM PENGGUNAAN ANTIBIOTIK.

Pasal 1

Pengaturan Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik bertujuan untuk memberikan acuan bagi tenaga kesehatan menggunakan antibiotik dalam pemberian pelayanan kesehatan, fasilitas pelayanan kesehatan dalam penggunaan antibiotik, serta pemerintah dalam kebijakan penggunaan antibiotik.

Pasal 2

Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Menteri ini.

Pasal 3

Pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan Peraturan Menteri ini dilakukan oleh dinas kesehatan provinsi, dinas kesehatan kabupaten/kota, dan organisasi profesi sesuai dengan tugas dan fungsi masing-masing.

Pasal 4

Peraturan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Menteri ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 1 Desember 2011  
MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ENDANG RAHAYU SEDYANINGSIH

Diundangkan di Jakarta  
pada tanggal 23 Desember 2011  
MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA  
REPUBLIK INDONESIA,

AMIR SYAMSUDIN

LAMPIRAN  
PERATURAN MENTERI KESEHATAN  
NOMOR 2406/MENKES/PER/XII/2011  
TENTANG  
PEDOMAN UMUM PENGGUNAAN ANTIBIOTIK

PEDOMAN UMUM PENGGUNAAN ANTIBIOTIK

BAB I  
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit infeksi masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting, khususnya di negara berkembang. Salah satu obat andalan untuk mengatasi masalah tersebut adalah antimikroba antara lain antibakteri/antibiotik, antijamur, antivirus, antiprotozoa. Antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotik di berbagai bagian rumah sakit ditemukan 30% sampai dengan 80% tidak didasarkan pada indikasi (Hadi, 2009).

Intensitas penggunaan antibiotik yang relatif tinggi menimbulkan berbagai permasalahan dan merupakan ancaman global bagi kesehatan terutama resistensi bakteri terhadap antibiotik. Selain berdampak pada morbiditas dan mortalitas, juga memberi dampak negatif terhadap ekonomi dan sosial yang sangat tinggi. Pada awalnya resistensi terjadi di tingkat rumah sakit, tetapi lambat laun juga berkembang di lingkungan masyarakat, khususnya *Streptococcus pneumoniae* (SP), *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*.

Beberapa kuman resisten antibiotik sudah banyak ditemukan di seluruh dunia, yaitu *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA), *Vancomycin-Resistant Enterococci* (VRE), *Penicillin-Resistant Pneumococci*, *Klebsiella pneumoniae* yang menghasilkan *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii* dan *Multiresistant Mycobacterium tuberculosis* (Guzman-Blanco et al. 2000; Stevenson et al. 2005).

Kuman resisten antibiotik tersebut terjadi akibat penggunaan antibiotik yang tidak bijak dan penerapan kewaspadaan standar (*standard precaution*) yang tidak benar di fasilitas pelayanan kesehatan.

Hasil penelitian *Antimicrobial Resistant in Indonesia (AMRIN-Study)* terbukti dari 2494 individu di masyarakat, 43% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik antara lain: ampicilin (34%), kotrimoksazol (29%) dan kloramfenikol (25%). Hasil penelitian 781 pasien yang dirawat di rumah sakit didapatkan 81% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik, yaitu ampicilin (73%), kotrimoksazol (56%), kloramfenikol (43%), siprofloksasin (22%), dan gentamisin (18%).

Untuk mengoptimalkan penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*), perlu disusun Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan nasional dalam menyusun kebijakan antibiotik dan pedoman antibiotik bagi rumah sakit dan fasilitas pelayanan kesehatan lainnya, baik milik pemerintah maupun swasta.

#### B. Tujuan

Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik menjadi panduan dalam pengambilan keputusan penggunaan antibiotik.

#### C. Daftar Istilah dan Singkatan

1. ADRs = *Adverse Drug Reactions*
2. AIDS = *Acquired Immune Deficiency Syndrome*
3. ARV = *Anti Retro Viral*
4. ASA = *American Society of Anesthesiologists*
5. ATC = *Anatomical Therapeutic Chemical*
6. CAP = *Community-Acquired Pneumonia*
7.  $Cl_{cr}$  = *Creatinine clearance*
8. CMV = *Cytomegalovirus*
9. CVP = *Central Venous Pressure*
10. DDD = *Defined Daily Doses*
11. ESO = *Efek Samping Obat*
12. G<sub>6</sub>PD = *Glukosa-6-Fosfat Dehidrogenase*
13. ILO = *Infeksi Luka Operasi*
14. KHM = *Kadar Hambat Minimal*
15. LCS = *Liquor Cerebrospinalis/Likuor Serebrospinalis*
16. MESO = *Monitoring Efek Samping Obat*
17. MIC = *Minimal Inhibitory Concentration*
18. ODHA = *Orang Dengan HIV-AIDS*
19. PPP = *Profilaksis Pasca Paparan*
20. PPRA = *Program Pengendalian Resistensi Antibiotik*
21. RAST = *Radio Allergosorbent Test*
22. RCT = *Randomized Controlled Trial*
23. RPA = *Rekam Pemberian Antibiotik*
24. SLE = *Systemic Lupus Erythematosus*

25. SOP = Standar Operasional Prosedur  
 26. TDM = *Therapeutic Drug Monitoring*  
 27. TEN = *Toxic Epidermal Necrolysis*  
 28. UDD = *Unit Dose Dispensing*

#### D. Derajat Bukti Ilmiah dan Rekomendasi

LEVEL	EVIDENCES
1++	Meta analisis, sistematik <i>review</i> dari beberapa RCT yang mempunyai kualitas tinggi dan mempunyai risiko bias yang rendah
1+	Meta analisis, sistematik <i>review</i> dari beberapa RCT yang terdokumentasi baik dan mempunyai risiko bias yang rendah
1 -	Meta analisis, sistematik <i>review</i> dari beberapa RCT yang mempunyai risiko bias yang tinggi
2++	Sistematik <i>review</i> dari <i>case control</i> atau <i>cohort study</i> yang mempunyai kualitas tinggi Atau berasal dari <i>case control</i> atau <i>cohort study</i> yang mempunyai risiko <i>confounding</i> dan bias yang rendah, dan mempunyai probabilitas tinggi adanya hubungan kausal
2+	<i>Case control</i> atau <i>cohort study</i> yang terbaik dengan risiko <i>confounding</i> dan bias yang rendah, dan mempunyai probabilitas tinggi adanya hubungan kausal
2 -	<i>Case control</i> atau <i>cohort study</i> yang terbaik dengan risiko <i>confounding</i> dan bias yang tinggi, dan mempunyai risiko yang tinggi bahwa hubungan yang ditunjukkan tidak kausatif
3	<i>Non-analytic study</i> seperti <i>case reports</i> dan <i>case series</i>
4	Pendapat <i>expert</i>

Rekomendasi	
A	Bukti ilmiah berasal dari paling tidak satu meta analisis, sistematik <i>review</i> atau RCT yang mempunyai level 1++ dan dapat secara langsung diaplikasikan ke populasi target, atau Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 1+ dan menunjukkan adanya konsistensi hasil, serta dapat secara langsung diaplikasikan ke populasi target.
B	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2++ dan menunjukkan adanya konsistensi hasil, serta dapat secara langsung diaplikasikan ke populasi target, atau Ekstrapolasi bukti ilmiah dari penelitian level 1++ atau 1+.

- C      Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2+ dan menunjukkan adanya konsistensi hasil, serta dapat secara langsung diaplikasikan ke populasi target, atau  
Ekstrapolasi bukti ilmiah dari penelitian level 2++.
- D      Bukti ilmiah berasal dari level 3 atau 4, atau  
Ekstrapolasi bukti ilmiah dari penelitian level 2+.
-

## BAB II

### PRINSIP PENGGUNAAN ANTIBIOTIK

#### A. Faktor-Faktor yang Harus Dipertimbangkan pada Penggunaan Antibiotik

##### 1. Resistensi Mikroorganisme Terhadap Antibiotik

- a. Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik. Hal ini dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu (Drlica & Perlman, 2011):
  - 1) Merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi.
  - 2) Mengubah reseptor titik tangkap antibiotik.
  - 3) Mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri.
  - 4) Antibiotik tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri.
  - 5) Antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.
- b. Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM (Kadar Hambat Minimal) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yaitu kadar terendah antibiotik ( $\mu\text{g/mL}$ ) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten.
- c. Enzim perusak antibiotik khusus terhadap golongan beta-laktam, pertama dikenal pada Tahun 1945 dengan nama penisilinase yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus* dari pasien yang mendapat pengobatan penisilin. Masalah serupa juga ditemukan pada pasien terinfeksi *Escherichia coli* yang mendapat terapi ampicilin (Acar and Goldstein, 1998). Resistensi terhadap golongan beta-laktam antara lain terjadi karena perubahan atau mutasi gen penyandi protein (*Penicillin Binding Protein, PBP*). Ikatan obat golongan beta-laktam pada PBP akan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga sel mengalami lisis.
- d. Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan 2 cara, yaitu:
  - 1) Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resisten tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20-30 menit (untuk bakteri yang berbiak cepat), maka dalam 1-2 hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten maka upaya penanganan infeksi dengan 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.



- e. Ada dua strategi pencegahan peningkatan bakteri resisten:
  - 1) Untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*).
  - 2) Untuk penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar (*universal precaution*).

## 2. Faktor Farmakokinetik dan Farmakodinamik

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

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

Secara umum terdapat dua kelompok antibiotik berdasarkan sifat farmakokinetikanya, yaitu;

- a. *Time dependent killing*. Lamanya antibiotik berada dalam darah dalam kadar di atas KHM sangat penting untuk memperkirakan *outcome* klinik ataupun kesembuhan. Pada kelompok ini kadar antibiotik dalam darah di atas KHM paling tidak selama 50% interval dosis. Contoh antibiotik yang tergolong *time dependent killing* antara lain penisilin, sefalosporin, dan makrolida).
- b. *Concentration dependent*. Semakin tinggi kadar antibiotika dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri. Untuk kelompok ini diperlukan rasio kadar/KHM sekitar 10. Ini mengandung arti bahwa rejimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan 10 kali lebih tinggi dari KHM. Jika gagal mencapai kadar ini di tempat infeksi atau jaringan akan mengakibatkan kegagalan terapi. Situasi inilah yang selanjutnya menjadi salah satu penyebab timbulnya resistensi.

## 3. Faktor Interaksi dan Efek Samping Obat

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

meningkatkan kadar teofilin dan dapat berisiko terjadinya henti jantung atau kerusakan otak permanen. Demikian juga pemberian doksisisiklin bersama dengan digoksin akan meningkatkan efek toksik dari digoksin yang bisa fatal bagi pasien. Data interaksi obat-antibiotik sebagaimana diuraikan di bawah ini.

#### DATA INTERAKSI OBAT-ANTIBIOTIK

##### a. Sefalosporin

Obat	Interaksi
Antasida	Absorpsi sefaklor dan sefpodoksim dikurangi oleh antasida
Antibakteri	Kemungkinan adanya peningkatan risiko nefrotoksisitas bila sefalosporin diberikan bersama aminoglikosida
Antikoagulan	Sefalosporin mungkin meningkatkan efek antikoagulan kumarin
Probenesid	Ekskresi sefalosporin dikurangi oleh probenesid (peningkatan kadar plasma)
Obat ulkus peptik	Absorpsi sefpodoksim dikurangi oleh antagonis histamin H2
Vaksin	Antibakteri menginaktivasi vaksin tifoid oral

##### b. Penisilin

Obat	Interaksi
Allopurinol	Peningkatan risiko <i>rash</i> bila amoksisilin atau ampicilin diberikan bersama allopurinol
Antibakteri	Absorpsi fenoksimetilpenisilin dikurangi oleh neomisin; efek penisilin mungkin diantagonis oleh tetrasiklin
Antikoagulan	Pengalaman yang sering ditemui di klinik adalah bahwa INR bisa diubah oleh pemberian rejimen penisilin spektrum luas seperti ampicilin, walaupun studi tidak berhasil menunjukkan interaksi dengan kumarin atau fenindion
Sitotoksik	Penisilin mengurangi ekskresi metotreksat (peningkatan risiko toksisitas)
Relaksan otot	Piperasilin meningkatkan efek relaksan otot non-depolarisasi dan suksametonium
Probenesid	Ekskresi penisilin dikurangi oleh probenesid (peningkatan

Obat	Interaksi
	kadar plasma)
Sulfinpirazon	Ekskresi penisilin dikurangi oleh sulfinpirazon
Vaksin	Antibakteri menginaktivasi vaksin tifoid oral

c. Aminoglikosida

Obat	Interaksi
Agalsidase alfa dan beta	Gentamisin mungkin menghambat efek agalsidase alfa dan beta (produsen agalsidase alfa dan beta menganjurkan untuk menghindari pemberian secara bersamaan)
Analgetik	Kadar plasma amikasin dan gentamisin pada neonatus mungkin ditingkatkan oleh indometasin
Antibakteri	Neomisin mengurangi absorpsi fenoksimetilpenisilin; peningkatan risiko nefrotoksisitas bila aminoglikosida diberikan bersama kolistin atau polimiksin; peningkatan risiko nefrotoksisitas dan ototoksisitas bila aminoglikosida diberikan bersama kapreomisin atau vankomisin; kemungkinan peningkatan risiko nefrotoksisitas bila aminoglikosida diberikan bersama sefalosporin
Antikoagulan	Pengalaman di klinik menunjukkan bahwa INR mungkin berubah bila neomisin (diberikan untuk kerja lokal di usus) diberikan bersama kumarin atau fenindion
Antidiabetika	Neomisin mungkin meningkatkan efek hipoglikemik akarbosa, juga keparahan efek gastrointestinalnya akan meningkat
Antijamur	Peningkatan risiko nefrotoksisitas bila aminoglikosida diberikan bersama amfoterisin
Bifosfonat	Peningkatan risiko hipokalsemia bila aminoglikosida diberikan bersama bifosfonat
Glikosida jantung	Neomisin mengurangi absorpsi digoksin; gentamisin mungkin meningkatkan kadar digoksin plasma
Siklosporin	Peningkatan risiko nefrotoksisitas bila aminoglikosida diberikan bersama siklosporin

Obat	Interaksi
Sitotoksik	Neomisin mungkin mengurangi absorpsi metotreksat; neomisin menurunkan bioavailabilitas sorafenib; peningkatan risiko nefrotoksisitas dan mungkin juga ototoksisitas bila aminoglikosida diberikan bersama senyama platinum
Diuretika	Peningkatan risiko ototoksisitas bila aminoglikosida diberikan bersama <i>loop diuretic</i>
Relaksan otot	Aminoglikosida meningkatkan efek relaksan otot non-depolarisasi dan suksametonium
Parasimpatomimetika	Aminoglikosida mengantagonis egek neostigmin dan piridostigmin
Takrolimus	Peningkatan risiko nefrotoksisitas bila aminoglikosida diberikan bersama takrolimus
Vaksin	Antibakteri menginaktivasi vaksin oral tifoid

## d. Kuinolon

Obat	Interaksi
Analgetik	Kemungkinan peningkatan risiko konvulsi bila kuinolon diberikan bersama NSAID, produsen siprofloksasin memberi anjuran untuk menghindari premedikasi dengan analgetika opioid (penurunan kadar siprofloksasin plasma) bila siprofloksasin digunakan untuk profilaksis bedah
Antasid	Absorpsi siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, dan ofloksasin dikurangi oleh antasida
Antiaritmia	Peningkatan risiko aritmia ventrikel bila levofloksasin atau moksifloksasin diberikan bersama amiodaron – hindari pemberian secara bersamaan; peningkatan risiko aritmia ventrikel bila moksifloksasin diberikan bersama disopiramid – hindari pemberian secara bersamaan
Antibakteri	Peningkatan risiko artimia ventrikel bila moksifloksasin diberikan bersama eritromisin parenteral – hindari pemberian secara bersamaan; efek asam nalidiksate mungkin diantagonis oleh nitrofurantoin
Antikoagulan	Siprofloksasin, asam nalidiksate, norfloksasin, dan ofloksasin meningkatkan efek antikoagulan kumarin; levofloksasin

Obat	Interaksi
	mungkin meningkatkan efek antikoagulan kumarin dan fenindion
Antidepresan	Siprofloksasin menghambat metabolisme duloksetin – hindari penggunaan secara bersamaan; produsen agomelatin menganjurkan agar menghindari pemberian siprofloksasin; peningkatan risiko aritmia ventrikel bila moksifloksasin diberikan bersama antidepresan trisiklik – hindari pemberian secara bersamaan
Antidiabetik	Norfloksasin mungkin meningkatkan efek glibenklamid
Antiepilepsi	Siprofloksasin meningkatkan atau menurunkan kadar fenitoin plasma
Antihistamin	Peningkatan risiko aritmia ventrikel bila oksifloksasin diberikan bersama mizolastin – hindari penggunaan secara bersamaan
Antimalaria	Produsen artemeter/lumefantrin menganjurkan agar menghindari kuinolon; peningkatan risiko aritmia ventrikel bila oksifloksasin diberikan bersama klorokuin dan hidroksiklorokuin, meflokuin, atau kuinin – hindari penggunaan secara bersama-sama
Antipsikosis	Peningkatan risiko aritmia ventrikel bila moksifloksasin diberikan bersama benperidol – produsen benperidol menganjurkan agar menghindari penggunaan secara bersamaan; peningkatan risiko aritmia ventrikel bila moksifloksasin diberikan bersama droperidol, haloperidol, fenotiazin, pimozid, atau zuklopentiksol – hindari penggunaan secara bersamaan; siprofloksasin meningkatkan kadar klopazepam plasma; siprofloksasin mungkin meningkatkan kadar olanzapin plasma
Atomoksetin	Peningkatan risiko aritmia ventrikel bila moksifloksasin diberikan bersama atomoksetin
Beta-bloker	Peningkatan risiko aritmia ventrikel bila moksifloksasin diberikan bersama sotalol – hindari pemberian secara bersamaan
Garam kalsium	Absorpsi siprofloksasin dikurangi oleh garam kalsium
Siklosporin	Peningkatan risiko nefrotoksisitas bila kuinolon diberikan bersama siklosporin

Obat	Interaksi
Klopidogrel	Siprofloksasin mungkin menurunkan efek antitrombotik klopidogrel
Sitotoksik	Asam nalidiksate meningkatkan risiko toksisitas melfalan; siprofloksasin mungkin menurunkan ekskresi metotreksat (peningkatan risiko toksisitas); siprofloksasin meningkatkan kadar erlotinib plasma; peningkatan risiko aritmia ventrikel bila levofloksasin atau moksifloksasin diberikan bersama arsenik trioksida
Produk susu	Absorpsi siprofloksasin dan norfloksasin dikurangi oleh produk susu
Dopaminergik	Siprofloksasin meningkatkan kadar rasagilin plasma; siprofloksasin menghambat metabolisme ropinirol (peningkatan kadar plasma). Agonis 5HT <sub>1</sub> : kuinolon mungkin menghambat metabolisme zolmitriptan (menurunkan dosis zolmitriptan)
Besi	Absorpsi siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, dan ofloksasin dikurangi oleh zat besi oral
Lanthanum	Absorpsi kuinolon dikurangi oleh lanthanum (diberikan minimal 2 jam sebelum atau 4 jam sesudah lanthanum)
Relaksan otot	Norfloksasin mungkin meningkatkan kadar tizanidin plasma (peningkatan risiko toksisitas); siprofloksasin meningkatkan kadar tizanidin plasma (peningkatan risiko toksisitas) – hindari penggunaan secara bersama-sama
Mikofenolat	Mungkin menurunkan bioavailabilitas mikofenolat
Pentamidin isetionat	Peningkatan risiko aritmia ventrikel bila moksifloksasin diberikan bersama pentamidin isetionat – hindari penggunaan secara bersamaan
Probenesid	Ekskresi siprofloksasin, asam nalidiksate, dan norfloksasin diturunkan oleh probenesid (peningkatan kadar plasma)
Sevelamer	Bioavailabilitas siprofloksasin dikurangi oleh sevelamer
Strontium ranelat	Absorpsi kuinolon dikurangi oleh strontium ranelat (produsen strontium ranelat menganjurkan untuk menghindari penggunaan secara bersamaan)

Obat	Interaksi
Teofilin	Kemungkinan peningkatan risiko konvulsi bila kuinolon diberikan bersama teofilin; siprofloksasin dan norfloksasin meningkatkan kadar teofilin plasma
Obat ulkus peptik	Absorpsi siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, dan ofloksasin dikurangi oleh sukralfat
Vaksin	Antibakteri menginaktivasi vaksin tifoid oral
Zinc	Absorpsi siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, dan ofloksasin dikurangi oleh zinc

#### 4. Faktor Biaya

Antibiotik yang tersedia di Indonesia bisa dalam bentuk obat generik, obat merek dagang, obat originator atau obat yang masih dalam lindungan hak paten (obat paten). Harga antibiotik pun sangat beragam. Harga antibiotik dengan kandungan yang sama bisa berbeda hingga 100 kali lebih mahal dibanding generiknya. Apalagi untuk sediaan parenteral yang bisa 1000 kali lebih mahal dari sediaan oral dengan kandungan yang sama. Peresepan antibiotik yang mahal, dengan harga di luar batas kemampuan keuangan pasien akan berdampak pada tidak terbelinya antibiotik oleh pasien, sehingga mengakibatkan terjadinya kegagalan terapi. Setepat apa pun antibiotik yang diresepkan apabila jauh dari tingkat kemampuan keuangan pasien tentu tidak akan bermanfaat.

#### B. Prinsip Penggunaan Antibiotik Bijak (*Prudent*)

1. Penggunaan antibiotik bijak yaitu penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
2. Kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama.
3. 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*).
4. Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya. Antibiotik tidak diberikan pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus atau penyakit yang dapat sembuh sendiri (*self-limited*).
5. Pemilihan jenis antibiotik harus berdasar pada:

- a. Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik.
  - b. Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi.
  - c. Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.
  - d. Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat.
  - e. *Cost effective*: obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.
6. Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut:
- a. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotik secara bijak.
  - b. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium hematologi, imunologi, dan mikrobiologi atau laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.
  - c. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten di bidang infeksi.
  - d. Mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim (*team work*).
  - e. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara bijak yang bersifat multi disiplin.
  - f. Memantau penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan.
  - g. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotik secara lebih rinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya dan masyarakat.

### C. Prinsip Penggunaan Antibiotik untuk Terapi Empiris dan Definitif

1. Antibiotik Terapi Empiris
  - a. Penggunaan antibiotik untuk terapi empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya.
  - b. Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi empiris adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi.
  - c. Indikasi: ditemukan sindrom klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri tertentu yang paling sering menjadi penyebab infeksi.
    - 1) Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik data epidemiologi dan pola resistensi bakteri yang tersedia di komunitas atau di rumah sakit setempat.
    - 2) Kondisi klinis pasien.



- 3) Ketersediaan antibiotik.
- 4) Kemampuan antibiotik untuk menembus ke dalam jaringan/organ yang terinfeksi.
- 5) Untuk infeksi berat yang diduga disebabkan oleh polimikroba dapat digunakan antibiotik kombinasi.
- d. Rute pemberian: antibiotik oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral (Cunha, BA., 2010).
- e. Lama pemberian: antibiotik empiris diberikan untuk jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (IFIC., 2010; Tim PPRA Kemenkes RI., 2010).
- f. Evaluasi penggunaan antibiotik empiris dapat dilakukan seperti pada tabel berikut (Cunha, BA., 2010; IFIC., 2010):

Tabel 1. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris

Hasil Kultur	Klinis	Sensitivitas	Tindak Lanjut
+	Membaik	Sesuai	Lakukan sesuai prinsip “De-Eskalasi”
+	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

- a. Penggunaan antibiotik untuk terapi definitif adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya (Lloyd W., 2010).
- b. Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi definitif adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang menjadi penyebab infeksi, berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi.
- c. Indikasi: sesuai dengan hasil mikrobiologi yang menjadi penyebab infeksi.
- d. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik:

- 1) Efikasi klinik dan keamanan berdasarkan hasil uji klinik.
  - 2) Sensitivitas.
  - 3) Biaya.
  - 4) Kondisi klinis pasien.
  - 5) Diutamakan antibiotik lini pertama/spektrum sempit.
  - 6) Ketersediaan antibiotik (sesuai formularium rumah sakit).
  - 7) Sesuai dengan Pedoman Diagnosis dan Terapi (PDT) setempat yang terkini.
  - 8) Paling kecil memunculkan risiko terjadi bakteri resisten.
- e. Rute pemberian: antibiotik oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral (Cunha, BA., 2010). Jika kondisi pasien memungkinkan, pemberian antibiotik parenteral harus segera diganti dengan antibiotik per oral.
- f. Lama pemberian antibiotik definitif berdasarkan pada efikasi klinis untuk eradikasi bakteri sesuai diagnosis awal yang telah dikonfirmasi. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (IFIC., 2010; Tim PPRA Kemenkes RI., 2010).

#### D. Prinsip Penggunaan Antibiotik Profilaksis Bedah

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.

Diharapkan pada saat operasi antibiotik di jaringan target operasi sudah mencapai kadar optimal yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Avenia, 2009). Prinsip penggunaan antibiotik profilaksis selain tepat dalam pemilihan jenis juga mempertimbangkan konsentrasi antibiotik dalam jaringan saat mulai dan selama operasi berlangsung. Rekomendasi antibiotik yang digunakan pada profilaksis bedah sebagaimana diuraikan di bawah ini.

#### Rekomendasi Antibiotik Pada Profilaksis Bedah

Prosedur Bedah	Rekomendasi	Indikasi Antibiotik Profilaksi
<i>Intracranial</i>		
▪ Craniotomy	A	Recommended
▪ Cerebrospinal fluid (CSF) shunt	A	Recommended
▪ Spinal surgery	A	Recommended
<i>Ophthalmic</i>		
▪ Operasi katarak	A	Highly recommended
▪ Glaukoma atau corneal grafts	B	Recommended
▪ Operasi lakrimal	C	Recommended
▪ Penetrating eye injury	B	Recommended
<i>Facial</i>		
▪ Open reduction dan internal fixation compound mandibular fractures	A	Recommended
	A	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
▪ Intraoral bone grafting Procedures	B	Recommended

<b>Prosedur Bedah</b>	<b>Rekomendasi</b>	<b>Indikasi Antibiotik Profilaksi</b>
▪ Orthognathic surgery	A	<i>Recommended</i>
	A	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
	B	Antibiotik spektrum luas yang tepat untuk oral flora dapat diberikan
▪ Facial surgery (clean)		<i>Not recommended</i>
▪ Facial plastic surgery (with implant)		<i>Should be considered</i>
<i>Ear, nose and throat</i>		
▪ Ear surgery (clean/ clean-contaminated)	A	<i>Not recommended</i>
▪ Routine nose, sinus and endoscopic sinus surgery	A	<i>Not recommended</i>
▪ Complex septorhinoplasty (including grafts)	A	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
▪ Tonsillectomy	A	<i>Not recommended</i>
▪ Adenoidectomy (by curettage)	A	<i>Not recommended</i>
▪ Grommet insertion	B	<i>recommended</i>
<i>Head and neck</i>		
▪ Head and neck surgery (clean, benign)	D	<i>Not recommended</i>
▪ Head and neck surgery (clean, malignant; neck dissection)	C	<i>should be considered</i>
▪ Head and neck surgery (contaminated/ cleancontaminated)	A	<i>recommended</i>
	C	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
	D	Pastikan <i>broad spectrum antimicrobial</i> meliputi <i>aerobic</i> dan <i>anaerobic organisms</i>
<i>Thorax</i>		
▪ Breast cancer surgery	A	<i>should be considered</i>
▪ Breast reshaping procedures	C	<i>should be considered</i>
▪ Breast surgery with implant (reconstructive or aesthetic)	C	<i>recommended</i>
▪ Cardiac pacemaker insertion	A	<i>recommended</i>
▪ Open heart surgery	C	<i>recommended</i>
	C	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
▪ Pulmonary resection	A	<i>recommended</i>
<i>Upper Gastrointestinal</i>		
▪ Oesophageal surgery	D	<i>recommended</i>
▪ Stomach and duodenal surgery	A	<i>recommended</i>
▪ Gastric bypass surgery	D	<i>recommended</i>
▪ Small intestine surgery	D	<i>Recommended</i>
<i>Hepatobiliary</i>		
▪ Bile duct surgery	A	<i>recommended</i>
▪ Pancreatic surgery	B	<i>recommended</i>
▪ Liver surgery	B	<i>recommended</i>
▪ Gall bladder surgery (open)	A	<i>recommended</i>
▪ Gall bladder surgery (laparoscopic)	A	<i>Not recommended</i>
<i>Lower Gastrointestinal</i>		
▪ Appendicectomy	A	<i>Highly recommended</i>
▪ Colorectal surgery	A	<i>Highly recommended</i>
<i>Abdomen</i>		
▪ Hernia repair-groin (inguinal/ femoral with or without mesh)	A	<i>Not recommended</i>
▪ Hernia repair-groin (laparoscopic with or without mesh)	B	<i>Not recommended</i>
▪ Hernia repair (incisional with or without mesh)	C	<i>Not recommended</i>
▪ Open/laparoscopic surgery with mesh (eg gastric band or rectoplexy)	B	<i>Not recommended</i>
▪ Diagnostic endoscopic procedures	D	<i>Not recommended</i>
▪ Therapeutic endoscopic procedures	D	<i>should be considered in high risk</i>

Prosedur Bedah	Rekomendasi	Indikasi Antibiotik Profilaksi
(endoscopic retrograde cholangio pancreatography and percutaneous endoscopic gastrostomy)		patient
<i>Spleen</i>		
▪ Splenectomy	-	Not recommended should be considered in high risk patient
<i>Gynecological</i>		
▪ Abdominal hysterectomy	A	recommended
▪ Vaginal hysterectomy	A	recommended
▪ Caesarean section	A	Highly recommended
▪ Assisted delivery	A	Not recommended
▪ Perineal tear	D	Recommended for third/fourth degree perineal tear
<i>Abdomen Gynecological</i>		
▪ Manual removal of the placenta	D	should be considered
▪	D	recommended pada pasien terbukti chlamydia atau infeksi gonorrhoea
▪ Induced abortion	A	Highly recommended
▪ Evacuation of incomplete miscarriage	A	Not recommended
▪ Intrauterine contraceptive device (IUCD) insertion	A	Not recommended
<i>Urogenital</i>		
▪ Transrectal prostate biopsy	A	recommended
▪ Shock wave lithotripsy	A	recommended
▪ Percutaneous nephrolithotomy	B	recommended untuk pasien dengan batu ≥ 20 mm atau dengan pelvic/lyceal dilation
▪ Endoscopic ureteric stone fragmentation/ removal	B	recommended
▪ Transurethral resection of the prostate	A	Highly recommended
<i>Abdomen Urogenital</i>		
▪ Transurethral resection of bladder tumours	D	Not recommended
▪ Radical cystectomy	-	recommended
<i>Limb</i>		
▪ Arthroplasty	B	Highly recommended
	B	Antibiotic-loaded cement is recommended in addition to intravenous antibiotics
	B	Lama pemberian antibiotik tidak boleh dari 24 jam
▪ Open fracture	A	Highly recommended
▪ Open surgery for closed fracture	A	Highly recommended
▪ Hip fracture	A	Highly recommended
▪ Orthopaedic surgery (without implant)	D	Not recommended
▪ Lower limb amputation	A	recommended
▪ Vascular surgery (abdominal and lower limb arterial reconstruction)	A	recommended
▪ Soft tissue surgery of the hand	-	should be considered
<i>Non-operative intervention</i>		
▪ Intravascular catheter insertion:		
○ non-tunnelled central venous catheter (CVC)	D	Not recommended
○ tunnelled CVC	A	Not recommended
<i>General</i>		
▪ Clean-contaminated procedures –where no specific evidence is available	D	recommended
▪ Insertion of a prosthetic device or implant – where no specific evidence is available	D	recommended
<i>Head and Neck</i>		

Prosedur Bedah	Rekomendasi	Indikasi Antibiotik Profilaksi
▪ Craniotomy	B	<i>recommended</i>
▪ CSF shunt	A	<i>recommended</i>
▪ Spinal surgery	B	<i>recommended</i>
▪ Tonsillectomy	-	<i>Not recommended</i>
▪ Cleft lip and palate	-	<i>Recommended untuk major cleft palate repairs</i>
▪ Adenoidectomy (by curettage)	A	<i>Not recommended</i>
▪ Grommet insertion	B	<i>recommended</i>
Thorax		
▪ Open heart surgery	D	<i>recommended</i>
▪ Closed cardiac procedures (clean)	-	<i>Not recommended</i>
▪ Interventional cardiac catheter device placement	-	<i>Highly recommended</i>
Gastrointestinal		
▪ Appendectomy	A	<i>Highly recommended</i>
▪ Colorectal surgery	B	<i>Highly recommended</i>
▪ Insertion of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG)	B	<i>recommended</i>
▪ Splenectomy	-	<i>Not recommended</i>
Urogenital		
▪ Circumcision (routine elective)	-	<i>Not recommended</i>
▪ Hypospadias repair	B	<i>should be considered sampai kateter dilepas</i>
▪ Hydrocoeles/hernia repair	C	<i>Not recommended</i>
▪ Shock wave lithotripsy	B	<i>recommended</i>
▪ Percutaneous nephrolithotomy	C	<i>recommended</i>
▪ Endoscopic ureteric stone fragmentation/removal	C	<i>recommended</i>
▪ Cystoscopy	-	<i>Not recommended</i>
	-	<i>Hanya jika ada risiko tinggi UTI</i>
▪ Nephrectomy	-	<i>Not recommended</i>
▪ Pyeloplasty	-	<i>recommended</i>
▪ Surgery for vesicoureteric reflux (endoscopic or open)	-	<i>recommended</i>
Non-operative interventions		
▪ Intravascular catheter insertion:		
○ non-tunnelled central venous catheter (CVC)	D	<i>Not recommended</i>
○ tunnelled CVC	D	<i>Not recommended</i>
General		
▪ Clean-contaminated procedures –where no specific evidence is available	D	<i>recommended</i>
▪ Insertion of a prosthetic device or implant – where no specific evidence is available	D	<i>recommended</i>

1. Tujuan pemberian antibiotik profilaksis pada kasus pembedahan:
  - a. Penurunan dan pencegahan kejadian Infeksi Luka Operasi (ILO).
  - b. Penurunan morbiditas dan mortalitas pasca operasi.
  - c. Penghambatan muncul flora normal resisten.
  - d. Meminimalkan biaya pelayanan kesehatan.
2. Indikasi penggunaan antibiotik profilaksis didasarkan kelas operasi, yaitu operasi bersih dan bersih kontaminasi.
3. Dasar pemilihan jenis antibiotik untuk tujuan profilaksis:

- a. Sesuai dengan sensitivitas dan pola bakteri patogen terbanyak pada kasus bersangkutan.
- b. Spektrum sempit untuk mengurangi risiko resistensi bakteri.
- c. Toksisitas rendah.
- d. Tidak menimbulkan reaksi merugikan terhadap pemberian obat anestesi.
- e. Bersifat bakterisidal.
- f. Harga terjangkau.

Gunakan sefalosporin generasi I – II untuk profilaksis bedah. Pada kasus tertentu yang dicurigai melibatkan bakteri anaerob dapat ditambahkan metronidazol.

Tidak dianjurkan menggunakan sefalosporin generasi III dan IV, golongan karbapenem, dan golongan kuinolon untuk profilaksis bedah.

4. Rute pemberian
  - a. Antibiotik profilaksis diberikan secara intravena.
  - b. Untuk menghindari risiko yang tidak diharapkan dianjurkan pemberian antibiotik intravena drip.
5. Waktu pemberian  
Antibiotik profilaksis diberikan  $\leq 30$  menit sebelum insisi kulit. Idealnya diberikan pada saat induksi anestesi.
6. Dosis pemberian  
Untuk menjamin kadar puncak yang tinggi serta dapat berdifusi dalam jaringan dengan baik, maka diperlukan antibiotik dengan dosis yang cukup tinggi. Pada jaringan target operasi kadar antibiotik harus mencapai kadar hambat minimal hingga 2 kali lipat kadar terapi.
7. Lama pemberian  
Durasi pemberian adalah dosis tunggal.

Dosis ulangan dapat diberikan atas indikasi perdarahan lebih dari 1500 ml atau operasi berlangsung lebih dari 3 jam.

(SIGN, 2008).

8. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap risiko terjadinya ILO, antara lain:
  - a. Kategori/kelas operasi (*Mayhall Classification*) (SIGN, 2008)

Tabel 2. Kelas Operasi dan Penggunaan Antibiotik

Kelas Operasi	Definisi	Penggunaan Antibiotik
Operasi Bersih	Operasi yang dilakukan pada daerah dengan kondisi pra bedah tanpa infeksi, tanpa membuka traktus (respiratorius, gastro intestinal, urinarius, bilier), operasi terencana, atau penutupan kulit primer dengan atau tanpa digunakan drain tertutup.	Kelas operasi bersih terencana umumnya tidak memerlukan antibiotik profilaksis kecuali pada beberapa jenis operasi, misalnya mata, jantung, dan sendi.
Operasi Bersih – Kontaminasi	Operasi yang dilakukan pada traktus (digestivus, bilier, urinarius, respiratorius, reproduksi kecuali ovarium) atau operasi tanpa disertai kontaminasi yang nyata.	Pemberian antibiotika profilaksis pada kelas operasi bersih kontaminasi perlu dipertimbangkan manfaat dan risikonya karena bukti ilmiah mengenai efektivitas antibiotik profilaksis belum ditemukan.
Operasi Kontaminasi	Operasi yang membuka saluran cerna, saluran empedu, saluran kemih, saluran napas sampai orofaring, saluran reproduksi kecuali ovarium atau operasi yang tanpa pencemaran nyata ( <i>Gross Spillage</i> ).	Kelas operasi kontaminasi memerlukan antibiotik terapi (bukan profilaksis).
Operasi Kotor	Adalah operasi pada perforasi saluran cerna, saluran urogenital atau saluran napas yang terinfeksi ataupun operasi yang melibatkan daerah yang purulen (inflamasi bakterial). Dapat pula operasi pada luka terbuka lebih dari 4 jam setelah kejadian atau terdapat jaringan nonvital yang luas atau nyata kotor.	Kelas operasi kotor memerlukan antibiotik terapi.

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

Kelas Operasi	Indeks Risiko		
	0	1	2
Bersih	1,0 %	2,3 %	5,4 %
Bersih – Kontaminasi	2,1 %	4,0 %	9,5 %
Kontaminasi/Kotor	3,4 %	6,8 %	13,2 %

(Sign, 2008; Avenia, 2009)

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

Tabel 4. Pembagian Status Fisik Pasien Berdasarkan Skor ASA

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

## c. Lama rawat inap sebelum operasi

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

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

## e. Indeks Risiko

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

Tabel 5. Indeks Risiko

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

## f. Pemasangan implan

Pemasangan implan pada setiap tindakan bedah dapat meningkatkan kejadian ILO.



#### E. Penggunaan Antibiotik Kombinasi

1. Antibiotik kombinasi adalah pemberian antibiotik lebih dari satu jenis untuk mengatasi infeksi.
2. Tujuan pemberian antibiotik kombinasi adalah:
  - a. Meningkatkan aktivitas antibiotik pada infeksi spesifik (efek sinergis).
  - b. Memperlambat dan mengurangi risiko timbulnya bakteri resisten.
3. Indikasi penggunaan antibiotik kombinasi (Brunton et. Al, 2008; Archer, GL., 2008):
  - a. Infeksi disebabkan oleh lebih dari satu bakteri (polibakteri).
  - b. Abses intraabdominal, hepatic, otak dan saluran genital (infeksi campuran aerob dan anaerob).
  - c. Terapi empiris pada infeksi berat.
4. Hal-hal yang perlu perhatian (Brunton et. Al.; Cunha, BA., 2010):
  - a. Kombinasi antibiotik yang bekerja pada target yang berbeda dapat meningkatkan atau mengganggu keseluruhan aktivitas antibiotik.
  - b. Suatu kombinasi antibiotik dapat memiliki toksisitas yang bersifat aditif atau superaditif.

Contoh: Vankomisin secara tunggal memiliki efek nefrotoksik minimal, tetapi pemberian bersama aminoglikosida dapat meningkatkan toksisitasnya.
  - c. Diperlukan pengetahuan jenis infeksi, data mikrobiologi dan antibiotik untuk mendapatkan kombinasi rasional dengan hasil efektif.
  - d. Hindari penggunaan kombinasi antibiotik untuk terapi empiris jangka lama.
  - e. Pertimbangkan peningkatan biaya pengobatan pasien.

#### F. Pertimbangan Farmakokinetik Dan Farmakodinamik Antibiotik

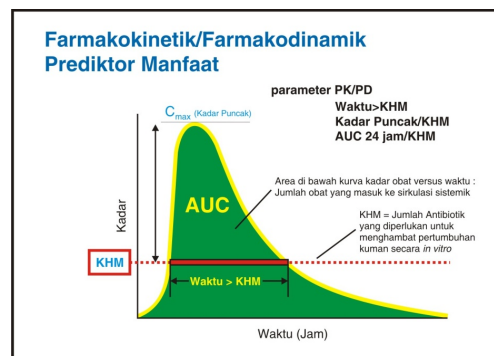
Farmakokinetik (*pharmacokinetic*, PK) membahas tentang perjalanan kadar antibiotik di dalam tubuh, sedangkan farmakodinamik (*pharmacodynamic*, PD) membahas tentang hubungan antara kadar-kadar itu dan efek antibiotiknya. Dosis antibiotik dulunya hanya ditentukan oleh parameter PK saja. Namun, ternyata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

Ukuran utama aktivitas antibiotik adalah Kadar Hambat Minimum (KHM). KHM adalah kadar terendah antibiotik yang secara sempurna menghambat pertumbuhan suatu mikroorganisme secara *in vitro*. Walaupun KHM adalah

indikator yang baik untuk potensi suatu antibiotik, KHM tidak menunjukkan apa-apa tentang perjalanan waktu aktivitas antibiotik.

Parameter-parameter farmakokinetik menghitung perjalanan kadar serum antibiotika. Terdapat 3 parameter farmakokinetik yang paling penting untuk mengevaluasi efikasi antibiotik, yaitu kadar puncak serum ( $C_{max}$ ), kadar minimum ( $C_{min}$ ), dan *area under curve* (AUC) pada kurva kadar serum vs waktu. Walaupun parameter-parameter ini mengkuantifikasi perjalanan kadar serum, parameter-parameter tersebut tidak mendeskripsikan aktivitas bakterisid suatu antibiotik.

Aktivitas antibiotik dapat dikuantifikasi dengan mengintegrasikan parameter-parameter PK/PD dengan KHM. Parameter tersebut yaitu: rasio kadar puncak/KHM, waktu>KHM, dan rasio AUC-24 jam/KHM.



Gambar 1. Parameter Farmakokinetik/Farmakodinamik

Tiga sifat farmakodinamik antibiotik yang paling baik untuk menjelaskan aktivitas bakterisidal adalah *time-dependence*, *concentration-dependence*, dan efek persisten. Kecepatan bakterisidal ditentukan oleh panjang waktu yang diperlukan untuk membunuh bakteri (*time-dependence*), atau efek meningkatkan kadar obat (*concentration-dependence*). Efek persisten mencakup *Post-Antibiotic Effect* (PAE). PAE adalah supresi pertumbuhan bakteri secara persisten sesudah paparan antibiotik.

Tabel 6. Pola Aktivitas Antibiotik berdasarkan parameter PK/PD

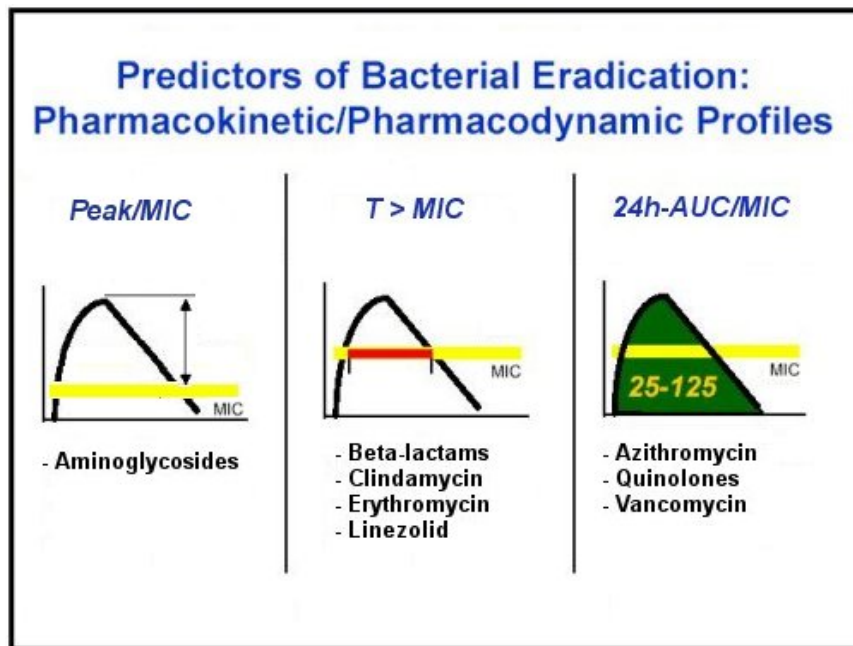
Pola Aktivitas	Antibiotik	Tujuan Terapi	Parameter PK/PD
Tipe I Bakterisidal <i>concentration-dependence</i> dan Efek persisten yang lama	Aminoglikosid Fluorokuinolon Ketolid	Memaksimalkan kadar	- rasio <i>AUC</i> -24 jam/KHM - rasio kadar puncak/KHM
Tipe II Bakterisidal <i>time-dependence</i> dan Efek persisten minimal	Karbapenem Sefalosporin Eritromisin Linezolid Penicillin	Memaksimalkan durasi paparan	waktu>KHM
Tipe III Bakterisidal <i>time-dependence</i> dan Efek persisten sedang sampai lama	Azitromisin Klindamisin Oksazolidinon Tetrasiklin Vankomisin	Memaksimalkan jumlah obat yang masuk sirkulasi sistemik	rasio <i>AUC</i> -24 jam/KHM

Untuk antibiotik Tipe I, rejimen dosis yang ideal adalah memaksimalkan kadar, karena semakin tinggi kadar, semakin ekstensif dan cepat tingkat bakterisidalnya. Karena itu, rasio *AUC* 24 jam/KHM, dan rasio kadar puncak/KHM merupakan prediktor efikasi antibiotik yang penting. Untuk aminoglikosid, efek optimal dicapai bila rasio kadar puncak/KHM minimal 8-10 untuk mencegah resistensi. Untuk fluorokuinolon vs bakteri Gram-negatif, rasio *AUC* 24 jam/KHM optimal adalah sekitar 125.

Bila fluorokuinolon vs Gram-positif, 40 nampaknya cukup optimal. Namun, rasio *AUC* 24 jam/KHM untuk fluorokuinolon sangat bervariasi.

Antibiotik Tipe II menunjukkan sifat yang sama sekali berlawanan. Rejimen dosis ideal untuk antibiotik ini diperoleh dengan memaksimalkan durasi paparan. Parameter yang paling berkorelasi dengan efikasi adalah apabila waktu (*t*) di atas KHM. Untuk beta-laktam dan eritromisin, efek bakterisidal maksimum diperoleh bila waktu di atas KHM minimal 70% dari interval dosis.

Antibiotik Tipe III memiliki sifat campuran, yaitu tergantung-waktu dan efek persisten yang sedang. Rejimen dosis ideal untuk antibiotik ini diperoleh dengan memaksimalkan jumlah obat yang masuk dalam sirkulasi sistemik. Efikasi obat ditentukan oleh rasio AUC 24 jam/KHM. Untuk vankomisin, diperlukan rasio AUC 24 jam/KHM minimal 125.



Gambar 2. Pola Aktivitas Antibiotik berdasarkan Profil PK/PD

### BAB III PENGGOLOONGAN ANTIBIOTIK

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

Antibiotik bisa diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu:

1. menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta-laktamase), basitrasin, dan vankomisin.
2. memodifikasi atau menghambat sintesis protein, misalnya aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.
3. menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan sulfonamid.
4. mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon, nitrofurantoin.

Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerja:

1. Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri
  - a. Antibiotik Beta-Laktam

Antibiotik beta-laktam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-laktam, yaitu penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor beta-laktamase. Obat-obat antibiotik beta-laktam umumnya bersifat bakterisid, dan sebagian besar efektif terhadap organisme Gram -positif dan negatif. Antibiotik beta-laktam mengganggu sintesis dinding sel bakteri, dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri.

#### 1) Penisilin

Golongan penisilin diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya.

Tabel 7. Antibiotik Golongan Penisilin

Golongan	Contoh	Aktivitas
Penisilin G dan penisilin V	Penisilin G dan penisilin V	Sangat aktif terhadap kokus Gram-positif, tetapi cepat dihidrolisis oleh penisilinase atau beta-laktamase, sehingga tidak efektif terhadap <i>S. aureus</i> .
Penisilin yang resisten terhadap beta-laktamase/ penisilinase	metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin, dan dikloksasilin	Merupakan obat pilihan utama untuk terapi <i>S. aureus</i> yang memproduksi penisilinase. Aktivitas antibiotik kurang poten terhadap mikroorganisme yang sensitif terhadap penisilin G.
Aminopenisilin	ampisilin, amoksisilin	Selain mempunyai aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, juga mencakup mikroorganisme Gram-negatif, seperti <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , dan <i>Proteus mirabilis</i> . Obat-obat ini sering diberikan bersama inhibitor beta-laktamase (asam klavulanat, sulbaktam, tazobaktam) untuk mencegah hidrolisis oleh beta-laktamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri Gram-negatif ini.
Karboksipenisilin	karbenisilin, tikarsilin	Antibiotik untuk <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , dan <i>Proteus</i> . Aktivitas antibiotik lebih rendah dibanding ampisilin terhadap kokus Gram-positif, dan kurang aktif dibanding piperasilin dalam melawan <i>Pseudomonas</i> . Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.
Ureidopenisilin	mezlosilin, azlosilin, dan piperasilin	Aktivitas antibiotik terhadap <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , dan Gram-negatif lainnya. Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.

Tabel 8.  
Parameter-parameter Farmakokinetik untuk Beberapa Penisilin

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis Pada Gagal Ginjal
Penisilin alami				
Penisilin G	IM, IV	0,5	79-85	Ya
Penisilin V	Oral	0,5	20-40	Ya
Penisilin Anti-stafilokokus (resisten penisilinase)				
Nafisilin	IM, IV	0,8-1,2	31-38	Tidak
Oksasilin	IM, IV	0,4-0,7	39-66	Tidak
Kloksasilin	Oral	0,5-0,6	49-70	Tidak
Dikloksasili	Oral	0,6-0,8	35-90	Tidak
Aminopenisilin				
Ampisilin	Oral, IM, IV	1,1-1,5	40-92	Ya
Amoksisilin	Oral	1,4-2,0	86	Ya
Penisilin Anti-pseudomonas				
Karbenisilin	Oral	0,8-1,2	85	Ya
n				
Mezlosilin	IM, IV	0,9-1,7	61-69	Ya
Piperasilin	IM, IV	0,8-1,1	74-89	Ya
Tikarsilin	IM, IV	1,0-1,4	95	Ya

IM = intramuskuler; IV = intravena.

## 2) Sefalosporin

Sefalosporin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme serupa dengan penisilin. Sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasinya.

Tabel 9. Klasifikasi dan Aktivitas Sefalosporin

Generasi	Contoh	Aktivitas
I	Sefalekssin, sefalotin, sefazolin, sefradin, sefadroksil	Antibiotik yang efektif terhadap Gram-positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap Gram-negatif.

Generasi	Contoh	Aktivitas
II	Sefaklor, sefamandol, sefuroksim, sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, sefprozil.	Aktivitas antibiotik Gram-negatif yang lebih tinggi daripada generasi-I.
III	Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefiksim, sefoperazon, seftizoksim, sefpodoksim, moksalaktam.	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram-postif dibanding generasi-I, tapi lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain yang memproduksi beta-laktamase. Seftazidim dan sefoperazon juga aktif terhadap <i>P. aeruginosa</i> , tapi kurang aktif dibanding generasi-III lainnya terhadap kokus Gram-positif.
IV	Sefepim, sefpirom	Aktivitas lebih luas dibanding generasi-III dan tahan terhadap beta-laktamase.

Tabel 10. Parameter-parameter Farmakokinetik untuk Beberapa Sefalosporin

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis pada Gagal Ginjal
Generasi-I				
Sefadroksil	Oral	1,2-2,5	70-90	Ya
Sefazolin	i.m., i.v.	1,5-2,5	70-95	Ya
Sefaleksin	Oral	1,0	95	Ya
Sefapirin	i.m., i.v.	0,6	50-70	Ya
Sefradin	Oral	0,7	75-100	Ya
Generasi-II				
Sefaklor	Oral	0,6-0,9	60-85	Ya
Sefamandol	i.m., i.v.	0,5-1,2	100	Ya
Sefmetazol	i.v.	1,2-1,5	85	Ya
Sefonisid	i.m., i.v.	3,5-4,5	95-99	Ya
Sefotetan	i.m., i.v.	2,8-4,6	60-91	Ya
Sefoksitin	i.m., i.v.	0,7-1,0	85	Ya



Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Penyesuaian Dosis pada Gagal Ginjal
Sefprozil	Oral	1,2-1,4	64	Ya
Sefuroksim	i.m., i.v.	1,1-1,3	95	Ya
Sefuroksim aksetil	Oral	1,1-1,3	52	Ya
Generasi-III				
Sefdinir	Oral	1,7	18	Ya
Sefepim	i.m., i.v.	2,0	70-99	Ya
Sefiksim	Oral	2,3-3,7	50	Ya
Sefoperazon	i.m., i.v.	2,0	20-30	Tidak
Sefotaksim	i.m., i.v.	1,0	40-60	Ya
Sefpodoksim proksetil	Oral	1,9-3,7	40	Ya
Seftazidim	i.m., i.v.	1,9	80-90	Ya
Seftibuten	Oral	1,5-2,8	57-75	Ya
Seftizoksim	i.m., i.v.	1,4-1,8	57-100	Ya
Seftriakson	i.m., i.v.	5,8-8,7	33-67	Tidak
Karbapenem				
Imipenem-silastatin	i.m., i.v.	1,0	50-70	Ya
Meropenem	i.v.	1,0	79	Ya
Monobaktam				
Aztreonam	i.m., i.v.	2,0	75	Ya
Generasi- IV				
Seftazidim	i.m., i.v.	1,9	NA	NA
Sefepim	i.m.	2,0	NA	NA

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

### 3) Monobaktam (beta-laktam monosiklik)

Contoh: aztreonam.

Aktivitas: resisten terhadap beta-laktamase yang dibawa oleh bakteri Gram- negatif. Aktif terutama terhadap bakteri Gram-negatif. Aktivitasnya sangat baik terhadap Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* dan gonokokus.

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

Waktu paruh: 1,7 jam.

Ekskresi: sebagian besar obat diekskresi utuh melalui urin.

### 4) Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar beta-laktam lainnya. Yang termasuk karbapenem adalah imipenem, meropenem dan doripenem.

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

Efek samping: paling sering adalah mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi yang diberi pada pasien dengan lesi SSP atau dengan insufisiensi ginjal. Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang.

#### 5) Inhibitor beta-laktamase

Inhibitor beta-laktamase melindungi antibiotik beta-laktam dengan cara menginaktivasi beta-laktamase. Yang termasuk ke dalam golongan ini adalah asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam.

Asam klavulanat merupakan *suicide inhibitor* yang mengikat beta-laktamase dari bakteri Gram-positif dan Gram-negatif secara ireversibel. Obat ini dikombinasi dengan amoksisilin untuk pemberian oral dan dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral.

Sulbaktam dikombinasi dengan ampicilin untuk penggunaan parenteral, dan kombinasi ini aktif terhadap kokus Gram-positif, termasuk *S. aureus* penghasil beta-laktamase, aerob Gram-negatif (tapi tidak terhadap *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob. Sulbaktam kurang poten dibanding klavulanat sebagai inhibitor beta-laktamase.

Tazobaktam dikombinasi dengan piperasilin untuk penggunaan parenteral. Waktu paruhnya memanjang dengan kombinasi ini, dan ekskresinya melalui ginjal.

#### b. Basitrasin

Basitrasin adalah kelompok yang terdiri dari antibiotik polipeptida, yang utama adalah basitrasin A. Berbagai kokus dan basil Gram-positif, *Neisseria*, *H. influenzae*, dan *Treponema pallidum* sensitif terhadap obat ini. Basitrasin tersedia dalam bentuk salep mata dan kulit, serta bedak untuk topikal. Basitrasin jarang menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, sering dikombinasi dengan neomisin dan/atau polimiksin. Basitrasin bersifat nefrotoksik bila memasuki sirkulasi sistemik.

#### c. Vankomisin

Vankomisin merupakan antibiotik lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif. Vankomisin hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Semua basil Gram-negatif dan mikobakteria resisten terhadap vankomisin.

Vankomisin diberikan secara intravena, dengan waktu paruh sekitar 6 jam. Efek sampingnya adalah reaksi hipersensitivitas, demam, *flushing* dan hipotensi (pada infus cepat), serta gangguan pendengaran dan nefrotoksisitas pada dosis tinggi.

## 2. Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein

Obat antibiotik yang termasuk golongan ini adalah aminoglikosid, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.

### a. Aminoglikosid

Spektrum aktivitas: Obat golongan ini menghambat bakteri aerob Gram-negatif.

Obat ini mempunyai indeks terapi sempit, dengan toksisitas serius pada ginjal dan pendengaran, khususnya pada pasien anak dan usia lanjut.

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

Tabel 11. Karakteristik Aminoglikosid

Obat	Waktu Paruh (jam)	Kadar Terapeutik Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar Toksik Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )
Streptomisin	2-3	25	50
Neomisin	3	5-10	10
Kanamisin	2,0-2,5	8-16	35
Gentamisin	1,2-5,0	4-10	12
Tobramisin	2,0-3,0	4-8	12
Amikasin	0,8-2,8	8-16	35
Netilmisin	2,0-2,5	0,5-10	16

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

### b. Tetrasiklin

Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan ini adalah tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin. Antibiotik golongan ini mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri Gram-positif, Gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme lain seperti Rickettsia, Mikoplasma, Klamidia, dan beberapa spesies mikobakteria.

Tabel 12. Beberapa Sifat Tetrasiklin dan Obat-obat Segolongan

Obat	Cara Pemberian yang Disukai	Waktu Paruh Serum (jam)	Ikatan Protein Serum (%)
Tetrasiklin HCl	Oral, i.v.	8	25-60
Klortetrasiklin HCl	Oral, i.v.	6	40-70
Oksitetrasiklin HCl	Oral, i.v.	9	20-35
Demeklosiklin HCl	Oral	12	40-90
Metasiklin HCl	Oral	13	75-90
Doksisiklin	Oral, i.v.	18	25-90
Minosiklin HCl	Oral, i.v.	16	70-75

c. Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik berspektrum luas, menghambat bakteri Gram-positif dan negatif aerob dan anaerob, Klamidia, Rickettsia, dan Mikoplasma. Kloramfenikol mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S.

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

d. Makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin)

Makrolida aktif terhadap bakteri Gram-positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil Gram-positif. Sebagian besar Gram-negatif aerob resisten terhadap makrolida, namun azitromisin dapat menghambat *Salmonella*. Azitromisin dan klaritromisin dapat menghambat *H. influenzae*, tapi azitromisin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif terhadap *H. pylori*.

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

- 1) Eritromisin dalam bentuk basa bebas dapat diinaktivasi oleh asam, sehingga pada pemberian oral, obat ini dibuat dalam sediaan salut enterik. Eritromisin dalam bentuk estolat tidak boleh diberikan pada dewasa karena akan menimbulkan *liver injury*.
- 2) Azitromisin lebih stabil terhadap asam jika dibanding eritromisin. Sekitar 37% dosis diabsorpsi, dan semakin menurun dengan adanya makanan. Obat ini dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada hati.
- 3) Klaritromisin. Absorpsi per oral 55% dan meningkat jika diberikan bersama makanan. Obat ini terdistribusi luas sampai ke paru, hati, sel fagosit, dan jaringan lunak. Metabolit klaritromisin mempunyai aktivitas antibakteri lebih

besar daripada obat induk. Sekitar 30% obat diekskresi melalui urin, dan sisanya melalui feses.

4) Roksitromisin

Roksitromisin mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dan aktivitas yang lebih tinggi melawan *Haemophilus influenzae*. Obat ini diberikan dua kali sehari.

Roksitromisin adalah antibiotik makrolida semisintetik. Obat ini memiliki komposisi, struktur kimia dan mekanisme kerja yang sangat mirip dengan eritromisin, azitromisin atau klaritromisin. Roksitromisin mempunyai spektrum antibiotik yang mirip eritromisin, namun lebih efektif melawan bakteri gram negatif tertentu seperti *Legionella pneumophila*. Antibiotik ini dapat digunakan untuk mengobati infeksi saluran nafas, saluran urin dan jaringan lunak.

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

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

e. Klindamisin

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

Efek samping: diare dan enterokolitis pseudomembranosa.

f. Mupirosin

Mupirosin merupakan obat topikal yang menghambat bakteri Gram-positif dan beberapa Gram-negatif.

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

Efek samping: iritasi kulit dan mukosa serta sensitisasi.

g. Spektinomisin

Obat ini diberikan secara intramuskular.

Dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat ini tidak efektif untuk infeksi Gonore faring. Efek samping: nyeri lokal, urtikaria, demam, pusing, mual, dan insomnia.

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

#### a. Sulfonamid dan Trimetoprim

Sulfonamid bersifat bakteriostatik.

Trimetoprim dalam kombinasi dengan sulfametoksazol, mampu menghambat sebagian besar patogen saluran kemih, kecuali *P. aeruginosa* dan *Neisseria sp.*

Kombinasi ini menghambat *S. aureus*, *Staphylococcus* koagulase negatif, *Streptococcus hemoliticus*, *H. influenzae*, *Neisseria sp*, bakteri Gram-negatif aerob (*E. coli* dan *Klebsiella sp*), Enterobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, *P. carinii*.

### 4. Obat yang Mempengaruhi Sintesis atau Metabolisme Asam Nukleat

#### a. Kuinolon

##### 1) Asam nalidiksate

Asam nalidiksate menghambat sebagian besar Enterobacteriaceae.

##### 2) Fluorokuinolon

Golongan fluorokuinolon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, levofloksasin, dan lain-lain.

Fluorokuinolon bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh Gonokokus, Shigella, *E. coli*, Salmonella, Haemophilus, *Moraxella catarrhalis* serta Enterobacteriaceae dan *P. aeruginosa*.

#### d. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon.

Absorpsi melalui saluran cerna 94% dan tidak berubah dengan adanya makanan.

Nitrofurantoin bisa menghambat Gram-positif dan negatif, termasuk *E. coli*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp*, *Enterococcus sp*, *Neisseria sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, dan *Proteus sp*.

## PENGUNAAN ANTIBIOTIK

### A. Hipersensitivitas Antibiotik

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

Jenis hipersensitivitas akibat antibiotik:

#### a. Hipersensitivitas Tipe Cepat

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

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

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

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

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

#### d. *Delayed Type Hypersensitivity*

Hipersensitivitas tipe ini terjadi pada pemakaian obat topikal jangka lama seperti sulfa atau penisilin dan dikenal sebagai kontak dermatitis.

Reaksi paru seperti sesak, batuk dan efusi dapat disebabkan nitrofurantoin.

Hepatitis (karena isoniazid), nefritis interstisial (karena antibiotik beta-laktam) dan ensefalopati (karena klaritromisin) yang reversibel pernah dilaporkan.

Pencegahan Anafilaksis

- a. Selalu sediakan obat/alat untuk mengatasi keadaan darurat.
- b. Diagnosa dapat diusahakan melalui wawancara untuk mengetahui riwayat alergi obat sebelumnya dan uji kulit (khusus untuk penisilin). Uji kulit tempel (*patch test*) dapat menentukan reaksi tipe I dan obat yang diberi topikal (tipe IV).
- c. *Radio Allergo Sorbent Test* (RAST) adalah pemeriksaan yang dapat menentukan adanya IgE spesifik terhadap berbagai antigen, juga tersedia dalam bentuk panil. Disamping itu untuk reaksi tipe II dapat digunakan test Coombs indirek dan untuk reaksi tipe III dapat diketahui dengan adanya IgG atau IgM terhadap obat.
- d. Penderita perlu menunggu 20 menit setelah mendapat terapi parenteral antibiotik untuk mengantisipasi timbulnya reaksi hipersensitivitas tipe 1.

#### Tatalaksana Anafilaksis

- a. Gejala prodromal meliputi rasa lesu, lemah, kurang nyaman di dada dan perut, gatal di hidung dan palatum. Hidung kemudian mulai tersumbat, leher seperti tercekik, suara serak, sesak, mulai batuk, disfagia, muntah, kolik, diare, urtikaria, edema bibir, lakrimasi, palpitasi, hipotensi, aritmia dan renjatan.
- b. Terapi untuk mengatasi anafilaksis adalah epinefrin, diberikan 0,01 ml/kgBB subkutan sampai maksimal 0,3 ml dan diulang setiap 15 menit sampai 3-4 kali. Pada keadaan berat dapat diberikan secara intramuskuler.
- c. Di bekas suntikan penisilin dapat diberikan 0,1-0,3 ml epinefrin 1:1000 dan dipasang turniket dengan yang dilonggarkan setiap 10 menit untuk menghambat penyebaran obat.
- d. Sistem pernapasan harus diusahakan untuk mendapatkan oksigen yang cukup. Trakeostomi dilakukan bila terjadi edema laring atau obstruksi saluran napas atas yang berat.
- e. Pada kondisi obstruksi total dapat dilakukan punksi membran kortikotiroid dengan jarum berukuran besar mengingat hanya tersedia 3 menit untuk menyelamatkan penderita. Selanjutnya diberikan oksigen 4-6 l/menit. Selain itu perlu diberikan salbutamol dalam nebulizer dan aminofilin 5 mg/kgBB dalam 0,9% NaCl atau Dekstrosa 5% selama 15 menit.
- f. Bila tekanan darah tidak kembali normal walaupun sudah diberikan koloid 0,5-1 L dapat diberikan vasopressor yang diencerkan secara i.v. dan segera diamankan dengan *central venous pressure* (CVP). Kortikosteroid dan antihistamin dapat diberikan untuk mempersingkat reaksi anafilaksis akut.

#### B. Antibiotik Profilaksis Untuk Berbagai Kondisi Medis

##### 1. Pencegahan Demam Rematik Rekuren

- a. Demam rematik adalah penyakit sistemik yang bisa terjadi sesudah faringitis akibat *Streptococcus beta-haemoliticus* grup A.
- b. Tujuan pemberian antibiotik profilaksis pada kondisi ini adalah untuk mencegah terjadinya penyakit jantung rematik.



c. Panduan penggunaan antibiotik profilaksis untuk demam rematik rekuren:

- 1) Individu yang berisiko mengalami peningkatan paparan terhadap infeksi streptokokus adalah anak-anak dan remaja, orang tua yang mempunyai anak-anak balita, guru, dokter, perawat dan personil kesehatan yang kontak dengan anak, militer, dan orang-orang yang hidup dalam situasi berdesakan (misalnya asrama kampus).
- 2) Individu yang pernah menderita serangan demam rematik sangat berisiko tinggi untuk mengalami rekurensi sesudah faringitis *Streptococcus beta-hemoliticus* grup A, dan memerlukan antibiotik profilaksis kontinu untuk mencegah rekurensi ini (pencegahan sekunder).
- 3) Profilaksis kontinu dianjurkan untuk pasien dengan riwayat pasti demam rematik dan yang dengan bukti definitif penyakit jantung rematik.
- 4) Profilaksis harus dimulai sesegera mungkin begitu demam rematik akut atau penyakit jantung rematik didiagnosis. Satu *course* lengkap penisilin harus diberikan pada pasien dengan demam rematik akut untuk mengeradikasi *Streptococcus beta-haemoliticus* grup A residual, meskipun kultur usap tenggorok negatif.
- 5) Infeksi *Streptococcus* yang terjadi pada anggota keluarga pasien dengan demam rematik saat ini atau mempunyai riwayat demam rematik harus segera diterapi.

Tabel 13. Durasi Profilaksis Demam Rematik Sekunder

Kategori	Durasi sesudah Serangan Terakhir	Rating
Demam rematik dengan karditis dan penyakit jantung residual (penyakit katup persisten*)	10 tahun atau sampai usia 40 tahun (yang mana pun yang lebih panjang), kadang-kadang profilaksis sepanjang hidup	IC
Demam rematik dengan karditis, tetapi tanpa penyakit jantung residual (tidak ada penyakit katup*)	10 tahun atau sampai usia 21 tahun (yang mana pun yang lebih panjang)	IC
Demam rematik tanpa karditis	5 tahun atau sampai usia 21 tahun (yang mana pun yang lebih panjang)	IC

Keterangan: \* = Ada bukti klinis dan *echocardiography*

Pilihan rejimen untuk pencegahan demam rematik rekuren:

- a. Injeksi benzatin penisilin G intramuskular 1,2 juta unit setiap 4 minggu. Pada populasi dengan insiden demam rematik yang sangat tinggi atau bila individu tetap mengalami demam rematik akut rekuren walau sudah patuh pada rejimen 4 mingguan, bisa diberikan setiap 3 minggu.
  - b. Pada pasien dengan risiko rekurensi demam rematik lebih rendah, bisa dipertimbangkan mengganti obat menjadi oral saat pasien mencapai remaja akhir atau dewasa muda dan tetap bebas dari demam rematik minimal 5 tahun. Obat yang dianjurkan adalah penicillin V 2 x 250 mg/hari.
  - c. Untuk pasien yang alergi penisilin, dianjurkan pemberian sulfadiazin atau sulfisoksazol 0,5 g/hari untuk pasien dengan BB  $\leq$  27 kg dan 1 g/hari untuk pasien dengan BB  $>$  27 kg. Profilaksis dengan sulfonamid dikontraindikasikan pada kehamilan akhir karena adanya pasase transplasenta dan kompetisi dengan bilirubin pada lokasi pengikatannya di albumin.
  - d. Untuk pasien yang alergi penisilin dan sulfisoksazol, dianjurkan pemberian antibiotik makrolida (eritromisin, atau klaritromisin, atau azitromisin). Obat-obat ini tidak boleh diberikan bersama inhibitor sitokrom P450 3A seperti antijamur azol, inhibitor HIV protease, dan beberapa antidepresi SSRI.
2. Pencegahan Endokarditis
- a. Endokarditis adalah infeksi permukaan endokardium jantung, yang bisa mengenai satu katup jantung atau lebih, endokardium otot, atau defek septum.
  - b. Panduan untuk terapi profilaksis terhadap endokarditis:
    - 1) Kondisi penyakit jantung yang berisiko tinggi untuk terjadi endokarditis infeksiosa, dianjurkan diberikan profilaksis:
      - a) Katup jantung prostetik
      - b) Riwayat menderita endokarditis infeksiosa sebelumnya
      - c) Penyakit jantung kongenital
      - d) Penerima transplantasi jantung yang mengalami valvulopati jantung
    - 2) Untuk pasien dengan kondisi di depan, profilaksis dianjurkan untuk semua prosedur gigi yang melibatkan manipulasi jaringan gingiva atau daerah periapikal gigi atau perforasi mukosa mulut. Prosedur berikut ini tidak memerlukan profilaksis: injeksi anestetik rutin menembus jaringan yang tidak terinfeksi, foto rontgen gigi, pemasangan piranti prostodontik atau ortodontik yang bisa dilepas, penyesuaian piranti ortodontik, pemasangan *bracket* ortodontik, pencabutan gigi primer, dan perdarahan karena trauma pada bibir atau mukosa mulut.

- 3) Profilaksis antibiotik dianjurkan untuk prosedur pada saluran napas atau kulit, struktur kulit, atau jaringan muskuloskeletal yang terinfeksi, hanya bagi pasien dengan kondisi penyakit jantung yang berisiko tinggi terjadi endokarditis infeksi

Rejimen yang dianjurkan:

1. Antibiotik untuk profilaksis harus diberikan dalam dosis tunggal sebelum prosedur. Bila secara tidak sengaja dosis antibiotik tidak diberikan sebelum prosedur, dosis bisa diberikan sampai 2 jam sesudah prosedur.
2. Rejimen untuk prosedur gigi:
  - a. Untuk pemberian oral: amoksisilin; apabila tidak bisa mengkonsumsi obat per oral: ampicilin atau sefazolin atau seftriakson secara intramuskular atau intravena
  - b. Kalau alergi terhadap golongan penisilin, secara oral bisa diberikan sefalekssin (atau sefalosporin oral generasi pertama atau kedua lainnya), atau klindamisin, atau azitromisin, atau klaritromisin.  
Bila tidak bisa mengkonsumsi obat oral, diberikan sefazolin atau seftriakson atau klindamisin secara intramuskular atau intravena. Sefalosporin tidak boleh digunakan pada individu dengan riwayat anafilaksis, angioedema, atau urtikaria pada pemberian golongan penicillin.
3. Profilaksis Pada Meningitis
  - a. Meningitis adalah sindrom yang ditandai oleh inflamasi meningen. Tergantung pada durasinya, meningitis bisa terjadi secara akut dan kronis.
  - b. Mikroba penyebab: *Streptococcus pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *S. agalactiae*, basil Gram negatif, *Staphylococcus sp*, virus, parasit dan jamur.
  - c. Tujuan kemoprofilaksis: mencegah meningitis akibat kontak dengan pasien.
  - d. Profilaksis meningitis *meningococcus* dan *H. influenzae* harus disarankan pada orang yang kontak erat dengan pasien, tanpa memperhatikan status vaksinasi.
  - e. Profilaksis harus ditawarkan pada individu dengan kriteria berikut:
    - 1) Kontak erat yang lama dengan individu meningitis (paling sedikit selama 7 hari).
    - 2) Kontak pada tempat penitipan anak.
    - 3) Kontak erat sementara dengan pasien, terpapar sekret pasien (misalnya melalui kontak mulut, intubasi endotrakhea atau manajemen ETT) di sekitar waktu masuk rumah sakit.

Kontak erat dengan pasien infeksi meningokokkus harus mendapat salah satu rejimen ini:

- a. Rifampisin: dewasa 600 mg/12 jam selama 2 hari; anak 1-6 tahun: 10 mg/kgBB/12 jam selama 2 hari; anak 3-11 bulan 5 mg/kgBB/12 jam selama 2 hari.
- b. Siprofloksasin: dewasa 500 mg dosis tunggal.
- c. Seftriakson: dewasa 250 mg intramuskuler dosis tunggal; anak < 15 tahun 125 mg intramuskuler dosis tunggal.

Bila antibiotik lain telah digunakan untuk terapi, pasien harus menerima antibiotik profilaksis untuk eradikasi *carrier* nasofaring sebelum dipulangkan dari rumah sakit.

#### 4. Profilaksis Pada Korban Perkosaan

- a. Trikomoniasis, *bacterial vaginosis*, gonore, dan infeksi Klamidia adalah infeksi tersering pada wanita korban perkosaan.
- b. Pada wanita yang aktif secara seksual, kejadian infeksi ini juga tinggi, sehingga infeksi yang terjadi tidak selalu diakibatkan oleh perkosaan tersebut. Pemeriksaan pasca perkosaan seyogyanya dilakukan untuk mengidentifikasi penyebab infeksi lain (misal klamidia dan gonokokus) karena berpotensi untuk terjadi infeksi asendens.
- c. Terapi pencegahan rutin dianjurkan sesudah terjadi perkosaan karena *follow-up* korban sulit.
- d. Profilaksis yang dianjurkan sebagai terapi preventif adalah:
  - 1) Vaksinasi hepatitis B post paparan, tanpa HBIG dapat melindungi dari infeksi hepatitis B. Vaksinasi hepatitis B harus diberikan pada korban saat pemeriksaan awal bila mereka belum pernah divaksinasi. Dosis *follow-up* harus diberikan 1-2 dan 4-6 bulan sesudah dosis pertama.
  - 2) Terapi antibiotik empirik untuk *Chlamydia sp*, *Gonorrhoea sp*, *Trichomonas sp* dan *bacterial vaginosis*. Antibiotik yang dianjurkan adalah:
    - a) seftriakson 125 mg IM dosis tunggal PLUS metronidazol 2 g per oral dosis tunggal PLUS azitromisin 1 g per oral dosis tunggal ATAU
    - b) doksisiklin 100 mg 2 x/hari per oral selama 7 hari.
- e. Apabila ada risiko terkena HIV, konsultasikan dengan spesialis terapi HIV.

#### C. Pedoman Penggunaan Antibiotik Pada Kelompok Khusus

##### 1. Penggunaan Antibiotik Pada Anak

Perhitungan dosis antibiotik berdasarkan per kilogram berat badan ideal sesuai dengan usia dan petunjuk yang ada dalam formularium profesi.

Tabel 14. Daftar Antibiotik yang Tidak Boleh Diberikan pada anak

Nama Obat	Kelompok Usia	Alasan
Siprofloksasin	Kurang dari 12 tahun	Merusak tulang rawan ( <i>cartillage disgenesis</i> )
Norfloksasin	Kurang dari 12 tahun	Merusak tulang rawan ( <i>cartillege disgenesis</i> )
Tetrasiklin	Kurang dari 4 tahun atau pada dosis tinggi	diskolorisasi gigi, gangguan pertumbuhan tulang
Kotrimoksazol	Kurang dari 2 bulan	Tidak ada data efektivitas dan keamanan
Kloramfenikol	Neonatus	Menyebabkan <i>Grey baby syndrome</i>
Tiamfenikol	Neonatus	Menyebabkan <i>Grey baby syndrome</i>
Linkomisin HCl	Neonatus	<i>Fatal toxic syndrome</i>
Piperasilin-Tazobaktam	Neonatus	Tidak ada data efektivitas dan keamanan
Azitromisin	Neonatus	Tidak ada data keamanan
Tigesiklin	Anak kurang dari 18 tahun	Tidak ada data keamanan
Spiramisin	Neonatus dan bayi	Tidak ada data keamanan

## 2. Penggunaan Antibiotik Pada Wanita Hamil dan Menyusui

Hindari penggunaan antibiotik pada trimester pertama kehamilan kecuali dengan indikasi kuat

- e
- ks keamanan penggunaan obat pada wanita hamil merujuk pada ketetapan US-FDA
- 1) Kategori A: Studi pada wanita menunjukkan tidak adanya risiko terhadap janin di trimester pertama kehamilan.
  - 2) Kategori B: Studi pada hewan percobaan sedang reproduksi tidak menunjukkan adanya gangguan pada fetus dalam trimester pertama tidak ada studi pada wanita hamil.
  - 3) Kategori C: Studi pada hewan percobaan menunjukkan gangguan teratogenik/embrio tetap pada wanita hamil tidak ada penelitian. Hanya digunakan bila *benefit-risk ratio* menguntungkan.

- 4) Kategori D: Jelas ada gangguan pada janin manusia. Hanya dapat digunakan pada keadaan untuk menyelamatkan nyawa penderita.
- 5) Kategori X: Studi pada hewan percobaan maupun manusia menunjukkan adanya gangguan pada janin. Obat ini merupakan kontra-indikasi untuk dipakai pada kehamilan.

Tabel 15. Daftar Antibiotik Menurut Kategori Keamanan Untuk Ibu Hamil (FDA-USA)

KATEGORI				
A	B	C	D	X
(Hanya vitamin)	Amphoteterisin B Azitromisin Astreonam Beta laktam Klindamisin Karbapenem Eritromisin Fosfomisin Metronidazol	Basitrasin Kuinolon Klaritromisin Kotrimoksazol Imipenem Isoniazid Linezolid Paramomisin Pirazinamid Spiramisin Sulfa Rifampisin Vankomisin	Aminoglikosida Doksisiklin Minosiklin Tetrasiklin Tigesiklin	Metronidazol (trimester I)

Tabel 16. Daftar Antibiotik yang Perlu Dihindari Pada Wanita Menyusui

Nama Antibiotik	Pengaruh terhadap ASI dan bayi	Anjuran
Kloramfenikol	Toksisitas sumsum tulang pada bayi	Hentikan selama menyusui
Klindamisin	Pendarahan gastrointestinal	Hentikan selama menyusui
Kloksasilin	Diare	Awasi terjadinya diare
Metronidazol	Data pre klinik menunjukkan efek karsinogenik	Hentikan selama menyusui
Pentoksifilin	Ekskresi dalam ASI	Hindari selama menyusui

Nama Antibiotik	Pengaruh terhadap ASI dan bayi	Anjuran
Siprofloksasin	Ekskresi dalam ASI	Hindari selama menyusui
Kotrimoksazol	Hiperbilirubinemia atau defisiensi G6PD	Hindari pada bayi sakit, stres, prematur, hiperbilirubinemia, dan defisiensi G6PD

Tabel 17. Antibiotik yang Dikontraindikasikan terhadap Ibu Menyusui

Antibiotik	Catatan
Kloramfenikol	Berpotensi menyebabkan supresi sumsum tulang idiosinkratik
Siprofloksasin, norfloksasin (kinolon)	Siprofloksasin tidak disetujui secara langsung untuk anak-anak. Lesi kartilago dan artropati ditemukan pada binatang yang belum dewasa.
Klofazimin	Klofazimin diekskresi melalui air susu dan dapat menyebabkan pigmentasi kulit pada bayi menyusui
Furazolidon	Hindari pada bayi berumur < 1 bulan karena risiko potensial anemia hemolitik
Metronidazol	Risiko mutagenisitas dan karsinogenisitas. <i>American Academy of Pediatrics</i> merekomendasikan untuk menghentikan pemberian air susu ibu selama 12-24 jam selama periode eksresi obat
Vaksin	Vaksin dapat diberikan pada ibu menyusui, termasuk vaksin hidup seperti <i>measles-mumps-rubella</i> (MMR) dan <i>oral polio vaccine</i> (OPV). Ada perpindahan vaksin hidup pada bayi menyusui namun tidak ada catatan efek samping
Vankomisin	Vankomisin digunakan untuk mengobati <u>MRSA</u> . Efek samping bisa cukup parah pada nilai darah, tes fungsi ginjal dan hati harus dilakukan selama pemberian. Saat ini informasi tentang efek samping masih jarang sehingga dianjurkan menggunakan metode alternatif pemberian asupan pada bayi
Nitrofurantoin	Sejumlah kecil nitrofurantoin yang diekskresikan melalui air susu dapat menyebabkan hemolisis defisiensi G6PD pada bayi (defisiensi enzim yang jarang). Obat ini juga dapat menyebabkan warna air susu menjadi kuning.

### 3. Penggunaan Antibiotik pada Usia Lanjut

Hal yang harus diperhatikan pada pemberian antibiotik pada usia lanjut:

- Pada penderita usia lanjut (>65 tahun) sudah dianggap mempunyai *mild renal impairment* (gangguan fungsi ginjal ringan) sehingga penggunaan antibiotik untuk dosis pemeliharaan perlu diturunkan atau diperpanjang interval pemberiannya.
- Komorbidity pada usia lanjut yang sering menggunakan berbagai jenis obat memerlukan pertimbangan terjadinya interaksi dengan antibiotik.
- Terapi antibiotik empiris pada pasien usia lanjut perlu segera dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikrobiologi dan penunjang yang lain.

### 3. Penggunaan Antibiotik Pada Insufisiensi Ginjal

- Pada gangguan fungsi ginjal dosis antibiotik disesuaikan dengan bersihan kreatinin (*creatinine clearance*). Dosis obat penting untuk obat dengan rasio toksik-terapeutik yang sempit, atau yang sedang menderita penyakit ginjal.
- Pada umumnya dengan bersihan kreatinin 40-60ml/menit dosis pemeliharaan diturunkan dengan 50%. Bila bersihan kreatinin 10-40 ml/menit selain turun 50% perlu juga memperpanjang jarak pemberian dua kali lipat. Usahakan menghindari obat yang bersifat nefrotoksik.

Tabel 18. Daftar Antibiotik dengan Eliminasi Utama Melalui Ginjal dan memerlukan Penyesuaian Dosis

Sebagian besar b-laktam	Nitrofurantoin
Aminoglikosida	Fosfomisin
TMP – SMX	Tetrasiklin
Monobaktam	Daptomisin
Ciprofloksasin	Karbapenem
Levofloksasin	Polimiksin B
Gatifloksasin	Colistin
Gemifloksasin	Flusitosin
Vankomisin	

### 4. Penggunaan Antibiotik Pada Insufisiensi Hati

Pada gangguan fungsi hati kesulitan yang dijumpai adalah bahwa tidak tersedia pengukuran tepat untuk evaluasi fungsi hati.

Dalam praktik sehari-hari penilaian klinik akan menentukan. Gangguan hati yang ringan atau sedang tidak perlu penyesuaian antibiotik. Yang berat membutuhkan penyesuaian dan pada umumnya sebesar 50% dari dosis biasa atau dipilih antibiotik dengan eliminasi nonhepatik dan tidak hepatotoksik.



Tabel 19. Daftar Antibiotik dengan Eliminasi Utama Melalui Hepatobilier yang memerlukan penyesuaian dosis

Kloramfenikol	Nafsilin
Cefoperazon	Linezolid
Doksisiklin	Isoniazid/Etambutol/Rifampisin
Minosiklin	Pirazinamid
Telitromisin	Klindamisin
Moksifloksasin	Metronidazol
Makrolida	Tigesiklin

D. Upaya untuk Meningkatkan Mutu Penggunaan Antibiotik

1. Prinsip Penetapan Dosis, Interval, Rute, Waktu dan Lama Pemberian (rejimen dosis) (Depkes, 2004; Tim PPRA Kemenkes RI, 2010; Dipiro, 2006; Thomas, 2006; Trissel, 2009; Lacy, 2010):
  - a. Dokter menulis di rekam medik secara jelas, lengkap dan benar tentang regimen dosis pemberian antibiotik, dan instruksi tersebut juga ditulis di rekam pemberian antibiotik (RPA) (Formulir terlampir).
  - b. Dokter menulis resep antibiotik sesuai ketentuan yang berlaku, dan farmasis/apoteker mengkaji kelengkapan resep serta dosis rejimennya.
  - c. Apoteker mengkaji ulang kesesuaian instruksi pengobatan di RPA dengan rekam medik dan menulis informasi yang perlu disampaikan kepada dokter/perawat/tenaga medis lain terkait penggunaan antibiotik tersebut dan memberi paraf pada RPA.
  - d. Apoteker menyiapkan antibiotik yang dibutuhkan secara *unit dose dispensing* (UDD) ataupun secara *aseptic dispensing* (pencampuran sediaan parenteral secara aseptis) jika SDM dan sarana tersedia. Obat yang sudah disiapkan oleh Instalasi Farmasi diserahkan kepada perawat ruangan.
  - e. Perawat yang memberikan antibiotik kepada pasien (sediaan parenteral/nonparenteral/oral) harus mencatat jam pemberian dan memberi paraf pada RPA, sesuai jam pemberian antibiotik yang sudah ditentukan/disepakati.
  - f. Antibiotik parenteral dapat diganti per oral, apabila setelah 24-48 jam (NHS, 2009):
    - 1) Kondisi klinis pasien membaik.
    - 2) Tidak ada gangguan fungsi pencernaan (muntah, malabsorpsi, gangguan menelan, diare berat).
    - 3) Kesadaran baik.
    - 4) Tidak demam (suhu > 36°C dan < 38°C), disertai tidak lebih dari satu kriteria berikut:
      - a) Nadi > 90 kali/menit
      - b) Pernapasan > 20 kali/menit atau PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg

- c) Tekanan darah tidak stabil
  - d) Leukosit < 4.000 sel/dl atau > 12.000 sel/dl (tidak ada neutropeni).
2. Monitoring Efektivitas, Efek Samping dan Kadar Antibiotik Dalam Darah
- a. Monitoring (Depkes, 2004; Lacy, 2010)
    - 1) Dokter, apoteker dan spesialis mikrobiologi klinik melakukan pemantauan terapi antibiotik setiap 48-72 jam, dengan memperhatikan kondisi klinis pasien dan data penunjang yang ada.
    - 2) Apabila setelah pemberian antibiotik selama 72 jam tidak ada perbaikan kondisi klinis pasien, maka perlu dilakukan evaluasi ulang tentang diagnosis klinis pasien, dan dapat dilakukan diskusi dengan Tim PPRA Rumah Sakit untuk mencari solusi masalah tersebut.
  - b. Monitoring efek samping/*Adverse Drug Reactions* (ESO/ADRs) (Aronson, 2005; Thomas, 2006; Lacy, 2010; Depkes, 2008)
    - 1) Dokter, apoteker, perawat dan spesialis mikrobiologi klinik melakukan pemantauan secara rutin kemungkinan terjadi ESO/ADRs terkait antibiotik yang digunakan pasien.
    - 2) Pemantauan ESO/ADRs dilakukan dengan mengkaji kondisi klinik pasien, data laboratorium serta data penunjang lain.
    - 3) Jika terjadi ESO/ADRs, sebaiknya segera dilaporkan ke Pusat MESO Nasional, menggunakan form MESO.
    - 4) Pelaporan ESO/ADRs dapat dilakukan oleh dokter, apoteker maupun perawat, dan sebaiknya di bawah koordinasi Sub Komite Farmasi dan Terapi yang ada di rumah sakit.
    - 5) ESO/ADRs antibiotik yang perlu diwaspadai antara lain adalah (Aronson, 2005; Koda Kimble, 2009; Pedoman MESO Nasional; Lacy, 2010; WHO, 2004):
      - a) Efek samping/ADRs akibat penggunaan antibiotik yang perlu diwaspadai seperti syok anafilaksis, *Steven Johnson's Syndrome* atau *toxic epidermal necrolysis* (TEN). Antibiotik yang perlu diwaspadai penggunaannya terkait kemungkinan terjadinya *Steven Johnson's Syndrome* atau *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN) adalah golongan sulfonamid (kotrimoksazol), penisilin/ampisilin, sefalosporin, kuinolon, rifampisin, tetrasiklin dan eritromisin.
      - b) Penggunaan kloramfenikol perlu diwaspadai terkait efek samping yang mungkin terjadi pada sistem hematologi (*serious and fatal blood dyscrasias* seperti anemia aplastik, anemia hipoplastik, trombositopenia, dan granulositopenia).
      - c) Penggunaan antibiotik golongan aminoglikosida dapat menyebabkan efek samping nefrotoksisitas dan ototoksisitas.

- d) Penggunaan vankomisin perlu diwaspadai kemungkinan terjadi efek samping *Redman's syndrome* karena pemberian injeksi yang terlalu cepat, sehingga harus diberikan secara drip minimal selama 60 menit.
- c. Monitoring kadar antibiotik dalam darah (TDM = *Therapeutic drug monitoring*) (Depkes, 2004; Thomas, 2006; Lacy, 2010)
  - 1) Pemantauan kadar antibiotik dalam darah perlu dilakukan untuk antibiotik yang mempunyai rentang terapi sempit.
  - 2) Tujuan pemantauan kadar antibiotik dalam darah adalah untuk mencegah terjadinya toksisitas/ADRs yang tidak diinginkan dan untuk mengetahui kecukupan kadar antibiotik untuk membunuh bakteri.
  - 3) Antibiotik yang perlu dilakukan TDM adalah golongan aminoglikosida seperti gentamisin dan amikasin, serta vankomisin.
  - 4) Apabila hasil pemeriksaan kadar obat dalam darah sudah ada, maka Apoteker dapat memberikan rekomendasi/saran kepada dokter apabila perlu dilakukan penyesuaian dosis.
- 3. Interaksi Antibiotik dengan Obat Lain (Dipiro, 2006; Depkes, 2004; Depkes, 2008; Aronson, 2005; Karen, 2010; Lacy, 2010)
  - a. Apoteker mengkaji kemungkinan interaksi antibiotik dengan obat lain/larutan infus/makanan-minuman. Pemberian antibiotik juga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium.
  - b. Apoteker dapat memberikan rekomendasi kepada dokter/perawat/ pasien terkait dengan masalah interaksi yang ditemukan.
- 4. Pemberian Informasi dan Konseling
  - a. Pelayanan Informasi Obat (PIO) (Depkes, 2004; McEvoy, 2005; Thomas, 2006; Trissel, 2009; Lacy, 2010)
    - 1) Apoteker dapat memberikan informasi kepada dokter/perawat tentang antibiotik parenteral/nonparenteral maupun topikal yang digunakan pasien.
    - 2) Informasi yang diberikan antara lain adalah tentang regimen dosis, rekonstitusi, pengenceran/pencampuran antibiotik dengan larutan infus. Pencampuran antibiotik dengan larutan infus memerlukan pengetahuan tentang kompatibilitas dan stabilitas. Penyimpanan obat sediaan asli/yang sudah direkonstitusi awal/dalam larutan infus juga memerlukan kondisi tertentu.
    - 3) Pemberian informasi oleh farmasis/apoteker dapat dilakukan secara lisan maupun tertulis. Informasi tertulis tentang antibiotik dibuat oleh Unit Pelayanan Informasi Obat (PIO) Instalasi Farmasi Rumah Sakit.

- b. Konseling (Depkes, 2006; McEvoy, 2005; Thomas, 2006; Lacy, 2010)
- 1) Konseling terutama ditujukan untuk meningkatkan kepatuhan pasien menggunakan antibiotik sesuai instruksi dokter dan untuk mencegah timbul resistensi bakteri serta meningkatkan kewaspadaan pasien/keluarganya terhadap efek samping/ *adverse drug reactions* (ADRs) yang mungkin terjadi, dalam rangka menunjang pelaksanaan program *patient safety* di rumah sakit.
  - 2) Konseling tentang penggunaan antibiotik dapat diberikan pada pasien/keluarganya di rawat jalan maupun rawat inap.
  - 3) Konseling pasien rawat jalan dilakukan secara aktif oleh apoteker kepada semua pasien yang mendapat antibiotik oral maupun topikal.
  - 4) Konseling pasien rawat jalan sebaiknya dilakukan di ruang konseling khusus obat yang ada di apotik, untuk menjamin *privacy* pasien dan memudahkan farmasis/apoteker untuk menilai kemampuan pasien/keluarganya menerima informasi yang telah disampaikan.
  - 5) Konseling pada pasien rawat inap dilakukan secara aktif oleh farmasis/apoteker kepada pasien/keluarganya yang mendapat antibiotik oral maupun topikal, dapat dilakukan pada saat pasien masih dirawat (*bed-side counseling*) maupun pada saat pasien akan pulang (*discharge counseling*).
  - 6) Konseling sebaiknya dilakukan dengan metode *show and tell*, dapat disertai dengan pemberian informasi tertulis berupa leaflet dan lain-lain.

BAB V  
PENILAIAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK DI RUMAH SAKIT

B. Batasan

Penilaian kuantitas dan kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit, dapat diukur secara retrospektif dan prospektif melalui data rekam medik dan rekam pemberian antibiotik (RPA).

C. Tujuan

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

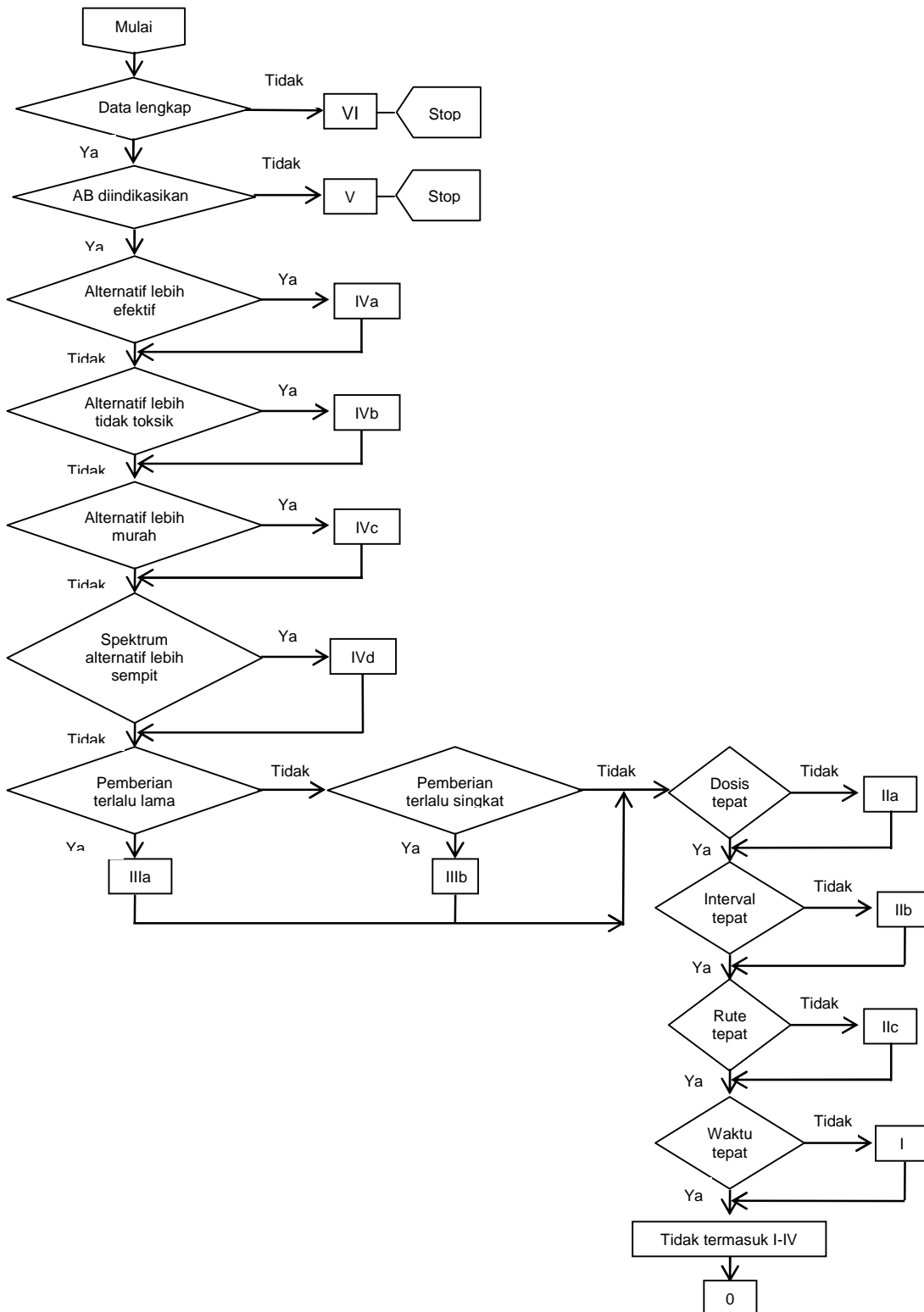
D. Penilaian Kuantitas Penggunaan Antibiotik Di Rumah Sakit

1. Kuantitas penggunaan antibiotik adalah jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit yang diukur secara retrospektif dan prospektif dan melalui studi validasi.
2. Studi validasi adalah studi yang dilakukan secara prospektif untuk mengetahui perbedaan antara jumlah antibiotik yang benar-benar digunakan pasien dibandingkan dengan yang tertulis di rekam medik.
3. Parameter perhitungan konsumsi antibiotik:
  - a. Persentase pasien yang mendapat terapi antibiotik selama rawat inap di rumah sakit.
  - b. Jumlah penggunaan antibiotik dinyatakan sebagai dosis harian ditetapkan dengan *Defined Daily Doses* (DDD)/100 *patient days*.
4. DDD adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada orang dewasa. Untuk memperoleh data baku dan supaya dapat dibandingkan data di tempat lain maka WHO merekomendasikan klasifikasi penggunaan antibiotik secara *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) *Classification* (Gould IM, 2005).

E. Penilaian Kualitas Penggunaan Antibiotik di Rumah Sakit

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

Kategori 0	=	Penggunaan antibiotik tepat/bijak
Kategori I	=	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
Kategori IIA	=	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
Kategori IIB	=	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian
Kategori IIC	=	Penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian
Kategori IIIA	=	Penggunaan antibiotik terlalu lama
Kategori IIIB	=	Penggunaan antibiotik terlalu singkat
Kategori IVA	=	Ada antibiotik lain yang lebih efektif
Kategori IVB	=	Ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman
Kategori IVC	=	Ada antibiotik lain yang lebih murah
Kategori IVD	=	Ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit
Kategori V	=	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
Kategori VI	=	Data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi



Gambar 3  
 Alur Penilaian Kualitatif Penggunaan Antibiotik (*Gyssens Classification*) (Gyssens, 2005)

BAB VI  
*ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM*  
 PADA FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN

*Antimicrobial Stewardships Programs* merupakan suatu program yang saling melengkapi untuk mengubah atau mengarahkan penggunaan antimikroba di fasilitas pelayanan kesehatan.

Pelaksanaan program dapat dikelompokkan menjadi dua strategi (Mc Dougal C, 2005):

- a. Strategi utama
- b. Strategi pendukung

Tujuan program untuk mengoptimalkan penggunaan antimikroba dalam rangka pengendalian resistensi.

Secara garis besar dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 19. Strategi Utama *Antimicrobial Stewardship*

Strategi	Cara pelaksanaan	Pelaksana	Keuntungan	Kerugian
Auditing secara prospektif disertai dengan umpan balik dan intervensi	1. Audit kuantitas dan kualitas penggunaan antibiotik. 2. Monitoring kuman kebal antibiotik.	1. Dokter (spesialis infeksi) 2. Farmasi klinik yang telah dilatih tentang penyakit infeksi, 3. Mikrobiologi klinik	1. Perbaikan kualitas dan kuantitas penggunaan antibiotik 2. Menghemat biaya pengobatan	-
Pembatasan jenis antibiotik pada formularium, diperlukan pengesahan untuk mendapatkan jenis-jenis	Membatasi pemberian antibiotik (restriksi) dan hanya diberikan untuk indikasi yang disetujui bersama.	Komite Terapi Antibiotik: Personel yang memberikan persetujuan/ <i>approval</i> (dokter, spesialis infeksi, farmasi klinik)	1. Dapat mengontrol penggunaan antibiotik secara langsung. 2. Dapat dijadikan pendidikan individu.	1. Para penulis resep antibiotik merasa dibatasi kewenangannya. 2. Diperlukan banyak



Strategi	Cara pelaksanaan	Pelaksana	Keuntungan	Kerugian
antibiotik tertentu.				waktu untuk para konsultan

Tabel 20. Strategi Pendukung *Antimicrobial Stewardship*

Strategi	Cara pelaksanaan	Pelaksana	Keuntungan	Kerugian
Pelatihan dan penerapan Pedoman Penggunaan Antibiotik dan <i>Clinical Pathways</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pembentukan pedoman dan <i>clinical pathways</i> penggunaan antibiotik.</li> <li>2. Pelatihan klinisi secara kelompok klinisi atau individual oleh pelatih.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Komite terapi antibiotik membuat pedoman dan <i>clinical pathways</i></li> <li>2. Pelatih (dokter, farmasi).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dapat mengubah pola perilaku</li> <li>2. Menghindari perasaan kehilangan kewenangan menulis antibiotik.</li> </ol>	Pelatihan pasif tidak efektif.
Mengkaji dan memberi umpan balik	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antibiotik yang menjadi target <i>review</i> tiap hari.</li> <li>2. Umpan balik ke penulis resep untuk memberikan rekomendasi alternatif antibiotik untuk terapi yang lebih tepat.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Komite antibiotik dan terapi membuat pedoman.</li> <li>2. <i>Reviewer</i> personel (<i>clinical pharmacist</i>).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menghindari perasaan kehilangan kewenangan menulis antibiotik.</li> <li>2. Kesempatan untuk memberi penyuluhan secara individual.</li> </ol>	Kepatuhan terhadap rekomendasi secara sukarela kecil
Bantuan teknologi informasi	Penggunaan teknologi informasi untuk menerapkan strategi yang	1. Komite antibiotik membuat aturan-aturan yang di	1. Data penting yang diperlukan dapat mudah diperoleh.	Investasi yang cukup mahal.

Strategi	Cara pelaksanaan	Pelaksana	Keuntungan	Kerugian
	sudah dilaksanakan.	masukkan ke sistim komputer 2. Personel yang memberikan persetujuan penggunaan antibiotik ( <i>reviewer</i> ). 3. <i>Programmer computer</i> .	2. Dapat membantu strategi lainnya.	
<i>Streamlining</i> atau Terapi de-eskalasi.	Setelah tersedia hasil pemeriksaan mikrobiologi dan test kepekaan terapi empiris antibiotik diubah menjadi: 1. lebih sensitif 2. spektrum lebih sempit, 3. lebih aman 4. lebih murah	Tersedia laboratorium mikrobiologi yang memadai.	1. Biaya lebih murah. 2. Mencegah <i>selection pressure</i> .	Tidak semua fasilitas kesehatan tersedia laboratorium mikrobiologi.

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

ENDANG RAHAYU SEDYANINGSIH

## RSU .....

SMF.....

[illegible]

[illegible]