

Terapi Antibiotik pada Infeksi Nosokomial

Antibiotik adalah senyawa kimia yang dalam kadar rendah mempunyai kemampuan untuk menghambat (bakteriostatik) atau menghancurkan (bakterisidal) bakteri atau mikroorganisme lain. Golongan antibiotik yang sering digunakan di rumah sakit meliputi aminoglikosida, fluorokuinolon, penisilin, sefalosporin. Penisilin, misalnya benzil penisilin mempunyai kemampuan untuk menghambat atau menghancurkan bakteri gram positif; sedangkan aminoglikosida, misalnya gentamisin mempunyai kemampuan untuk menghambat atau menghancurkan bakteri gram negatif.

Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat terjadi secara alamiah (*naturally resistance/intrinsic resistance*) atau didapat (*acquired resistance*). Contoh resistensi alamiah adalah lapisan lipopolisakarida (LPS) yang terdapat di bagian terluar sel bakteri gram negatif sehingga secara alamiah bakteri gram negatif lebih kebal terhadap aktivitas antibiotik dibanding bakteri gram positif. Resistensi bakteri yang didapat (*acquired resistance*) biasanya terjadi karena penggunaan antibiotik yang tidak tepat.

Resistensi bakteri merupakan masalah kesehatan yang penting. Penularan penyakit infeksi oleh bakteri resisten terjadi apabila bakteri resisten tersebut berpindah dari pasien yang satu ke pasien lain, dari pasien ke tenaga kesehatan, dari tenaga kesehatan ke pasien lain, dari tenaga kesehatan yang satu ke tenaga kesehatan yang lain, atau dari tenaga kesehatan ke anggota keluarga di rumah. Pasien yang terinfeksi bakteri resisten memerlukan antibiotik lini kedua atau ketiga. Penggunaan antibiotik yang berlebihan dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD), kolonisasi bakteri, superinfeksi, resistensi bakteri, meningkatkan angka mortalitas dan meningkatkan biaya pengobatan. Oleh karena itu, prinsip penggunaan antibiotik di rumah sakit adalah sebagai berikut: (i) Mula-mula gunakan antibiotik spektrum luas dalam waktu singkat, (ii) kemudian gantikan dengan antibiotik spektrum sempit (sesuai dengan hasil kultur) secara oral setelah pemberian antibiotik intravena selama 48-72 jam, dan (iii) total lama pemberian antibiotik secara oral maupun intravena adalah selama 5 hari (kecuali ada pertimbangan khusus).^{1,2}

Dalam artikel "Infeksi Nosokomial" yang ditulis oleh dr. Ediyono disebutkan bahwa etiologi infeksi nosokomial dapat disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, dan *Bacteriodes sp.* Antibiotik empiris merupakan terapi awal

yang perlu diberikan pada pasien yang terkena infeksi nosokomial.³

Pemilihan jenis antibiotik

Antibiotik empiris yang dipilih harus mampu mencakup sekurang-kurangnya 90% dari kuman patogen penyebab penyakit (Tabel 1). Di samping itu, pola resistensi setempat (peta kuman di rumah sakit setempat) juga perlu dipertimbangkan dalam memilih antibiotik empiris. Contoh peta kuman di salah satu rumah sakit swasta di Surabaya dapat dilihat pada Tabel 2.³⁻⁷

Penisilin, sefalosporin, dan karbapenem adalah antibiotik yang memiliki cincin betalaktam, bersifat bakterisidal, dan bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik yang termasuk golongan penisilin adalah benzil penisilin, fenoksimetilpenisilin (penisilin V), flukloksasilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin, sulbenisilin, dan tikarsilin. Aktivitas antibakteri penisilin dipengaruhi oleh ketahanannya terhadap enzim penisilinase yang dihasilkan oleh bakteri. Benzil penisilin dan fenoksipenisilin tidak aktif oleh enzim penisilinase yang dihasilkan oleh bakteri *Staphylococcus*

(*staphylococcal penicillinase*). Flukloksasilin tahan terhadap enzim penisilinase. Ampisilin dan amoksisilin dirusak oleh enzim penisilinase. Piperasilin dan tikarsilin tidak tahan terhadap beberapa jenis enzim betalaktamase (beberapa bakteri yang menghasilkan enzim betalaktamase adalah *staphylococci*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, dan *Bacteriodes*). Oleh karena itu beberapa antibiotik penisilin seringkali dikombinasikan dengan penghambat enzim betalaktamase, misalnya asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam. Benzil penisilin digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif (misalnya *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). Ampisilin dan amoksisilin memiliki spektrum antibakteri yang lebih luas daripada benzil penisilin, yaitu aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif (misalnya *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, dan *Salmonella sp.*), kecuali *Pseudomonas sp.* Piperasilin, sulbenisilin, tikarsilin adalah penisilin yang aktif terhadap bakteri *Pseudomonas sp.*

Antibiotik golongan sefalosporin terdiri dari sefalekssin, sefadroksil (generasi 1); sefuroksim, sefamandol (generasi 2); sefotaksim, seftriakson, seftazidim,

Tabel 1 Terapi antibiotik empiris

Bakteri	Antibiotik	
	aktif	inaktif
Gram Positif		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Penisilin	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penisilin Sefalosporin Tetrasiklin Makrolida Kuinson Vankomisin	Aminoglikosida
Gram Negatif		
<i>Escherichia coli</i>	Tikarsilin/asam klavulanat Seftriakson atau Sefepime atau Meropenem dan Gentamisin	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kombinasi betalaktam dan inhibitor betalaktamase Karbapenem Aztreonam Fluorokuinolon	Betalaktam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gentamisin Amikasin Seftazidim Sefepim Karbonisilin Tikarsilin Aztreonam	Streptomisin Kanamisin Sefotaksim Seftriakson Tetrasiklin Kloramfenikol
Anaerob		
<i>Bacteriodes fragilis</i>	Metronidazol klindamisin kloramfenikol Penisilin antipseudomonal Impenem-cilastatin Kombinasi betalaktam dan inhibitor betalaktamase	Betalaktam Aminoglikosida

sefoperazon (generasi 3); sefepim, sefpirom (generasi 4). Generasi sefalosporin yang lebih baru mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram negatif yang lebih besar. Sefalosporin generasi satu mempunyai aktivitas terhadap berbagai bakteri gram positif termasuk bakteri yang menghasilkan enzim penisilinase, kecuali *meticillin-resistant staphylococci*. Sefalosporin generasi dua lebih stabil terhadap hidrolisis oleh enzim betalaktamase yang dihasilkan oleh bakteri gram negatif (daripada sefalosporin generasi satu) sehingga aktif terhadap beberapa Enterobacteriaceae (*Escherichia* sp, *Klebsiella* sp) dan *Haemophilus influenzae*. Sefalosporin generasi tiga seringkali disebut sebagai *extended-spectrum cephalosporins*. Generasi ini lebih stabil terhadap hidrolisis oleh enzim betalaktamase yang dihasilkan oleh bakteri gram negatif (daripada sefalosporin generasi dua); aktif terhadap streptococci dan beberapa Enterobacteriaceae. Seftazidim, sefoperazon, sefepim, dan sefpirom memiliki aktivitas terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Pemeriksaan sensitivitas bakteri Enterobacteriaceae dan *Pseudomonas aeruginosa* terhadap antibiotik secara in vitro harus dilakukan karena terdapat perbedaan kemampuan bakteri antar genus dan pada berbagai situasi epidemiologis.

Karbapenem (imipenem, meropenem) aktif terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif aerob (termasuk *Pseudomonas aeruginosa*, kecuali ertapenem) dan anaerob (*B. fragilis*). Antibiotik golongan karbapenem terbaru, doripenem, hanya digunakan secara terbatas pada kondisi infeksi yang mengancam jiwa dan disebabkan oleh bakteri yang memiliki kekebalan ganda.

Vankomisin adalah antibiotik golongan glikopeptida yang bekerja pada dinding sel bakteri dan sangat aktif terhadap bakteri kokus gram positif. Obat ini digunakan pada infeksi nosokomial yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus* yang tidak dapat diatasi oleh antibiotik betalaktam (*Meticillin-Resistant Staphylococcus aureus*).

Antibiotik golongan fluorokuinolon (fleroksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, ofloksasin, pefloksasin, siprofloksasin) aktif terhadap bakteri basil dan kokus gram negatif aerob (Enterobacteriaceae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*) bersifat bakterisidal; tetapi kurang aktif terhadap bakteri gram positif. Antibiotik golongan ini bekerja dengan menghambat aktivitas enzim *DNA gyrase* sehingga mencegah replikasi DNA bakteri.

Sulih terapi antibiotik

Antibiotik intravena hanya diberikan pada kondisi infeksi yang mengancam jiwa dimana konsentrasi antibiotik yang tinggi dibutuhkan tenaga segera. Oleh karena itu setelah pemberian antibiotik intravena selama 2-3 hari dan kondisi pasien membaik, yaitu: (i) suhu tubuh $>36^{\circ}\text{C}$ dan $<38^{\circ}\text{C}$, (ii) nadi ≤ 100 kali/menit, (iii) laju nafas ≤ 24 kali/menit (v) leukosit $4000-12000/\text{mm}^3$. (vi) dapat menerima asupan oral dan, (iv) tekanan darah $\geq 90\text{mmHg}$, (v) leukosit $4.000-12.000/\text{mm}^3$, (vi) saturasi oksigen $\geq 90\%$ atau $p\text{O}_2 \geq 60\text{mmHg}$, (vii) dapat menerima asupan oral, dan (viii) status mental normal; terapi antibiotik intravena seharusnya digantikan dengan antibiotik oral yang sesuai. Alternatif pilihan antibiotik oral yang dapat

digunakan untuk menggantikan antibiotik intravena dapat dilihat pada tabel 3 dengan memperhatikan hasil pemeriksaan kultur dan tes sensitivitas antibiotik.⁹⁻¹¹

Kepustakaan:

1. Attridge RT, Frei CR. Health care-associated pneumonia: an evidence-based review. *Am J Med.* 2011;124:689-97.
2. Lagamayo EN. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital-acquired pneumonia in Asian countries. Quezon City (Philippines). Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. 2008.
3. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, Cleverley J, Dilworth P, Fry C, Gascoigne AD, Knox A, Nathwani D. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:5-34.
4. Sweetman SC editor. Martindale: the complete drug reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
5. Mims CA, Nash A, Stephen J. Mims' pathogenesis of infectious disease. 5th ed. Salt Lake City (USA). Academic Press; 2000.
6. Ryan KJ, Ray CG, editors. Sherris medical microbiology: an introduction to infectious diseases. 4th ed. New York. McGraw-Hill; 2004.
7. Gilbert DN, Eliopoulos GM, Moellering RC, Saag MS, Chambers HF, editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2010. 40th ed. Sperryville (USA): Antibiotic Therapy; 2010.
8. [Skripsi]. Ricky Hartono (NRP 1050159). Pola kepekaan kuman di salah satu rumah sakit swasta di Surabaya selama tahun 2008-2009. 2011. Surabaya. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
9. Chin V, Harding HE, Tennant I, Soogrim D, Gordon-Strachan GM, Frankson MA. Dynamics of antibiotic usage in the intensive care unit at the university hospital of the West Indies. *West Indian Med J.* 2010;59:159-64.
10. Chastre J, Luyt C, Combes A, Trouillet J. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2006;43:S75-80.
11. Quality Use of Antimicrobials in Intensive Care. Intensive Care Unit Empirical Antimicrobial Treatment Guideline. NSW. 2010.

Tabel 2 Peta kuman di salah satu rumah sakit swasta di Surabaya tahun 2009⁸

Bakteri	Persentase sensitivitas terhadap antibiotik			
	Amoksisilin	Sefotaksim	Siprofloksasin	Gentamisin
Gram Positif				
<i>Staphylococcus aureus</i>	58,6	65,6	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	93,8	-	-	-
Gram Negatif				
<i>Escherichia coli</i>	-	51	48,6	68,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	34	43,8	65,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	6,2	57,9	53,7
Anaerob				
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	-	-

- tidak diperiksa kepekaannya terhadap antibiotik

Tabel 3 Antibiotik oral pengganti antibiotik intravena

Antibiotik intravena	Antibiotik oral
Amoksilin sehari 3 kali 500mg	Amoksilin sehari 3 kali 500mg
Benzil penisilin sehari 4 kali 1,2g	Penisilin V sehari 4 kali 500mg
Flukloksasilin sehari 4 kali 500mg	Flukloksasilin sehari 4 kali 500mg
Klaritromisin sehari 2 kali 500mg	Eritromisin sehari 4 kali 500mg
Metronidazol sehari 3 kali 500mg	Metronidazol sehari 3 kali 400mg
Sefuroksim sehari 3 kali 750mg	Sefaleksim sehari 3 kali 500mg
Siprofloksasin sehari 2 kali 400mg	Siprofloksasin sehari 2 kali 500mg (750 mg jika terinfeksi oleh <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)

Materi disusun oleh:
 Fauna Herawati, M.Farm-Klin., Apt¹;
 Lyna Irawati, M.Pharm., Apt.²;
¹Peneliti, Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Indonesia.
²Senior Lecturer, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UCSI University, Kuala Lumpur, Malaysia.