

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pengertian Antibiotik**

##### **2.1.1 Antibiotik**

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi (jamur) dan bakteri, memiliki khasiat untuk mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, serta sifat toksik (racun) yang ditimbulkan bagi manusia relatif lebih kecil. Cara kerja antibiotik yang terpenting adalah perintangan sintesa protein, dengan sintesa protein ini kuman menjadi musnah atau tidak berkembang (Tjay dan Rahardja, 2007).

Antibiotik merupakan obat yang berasal dari seluruh bagian tertentu mikroorganisme yang digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Antibiotik tidak efektif untuk melawan infeksi yang disebabkan oleh virus, karena virus tidak memiliki proses metabolisme sesungguhnya melainkan bergantung pada tuan rumah (Tjay dan Rahardja, 2007).

Antibiotik selain membunuh mikroorganisme atau menghentikan reproduksi bakteri juga membantu sistem pertahanan alami tubuh untuk mengeleminasi bakteri tersebut (Robert dalam Fernandez ,2013).

Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada pemberian antibiotik ini adalah pemberian antibiotik pada kelompok khusus menurut Peraturan Menteri Kesehatan 2011, seperti :

- a. Penggunaan antibiotik pada anak
- b. Penggunaan antibiotik pada wanita hamil dan menyusui
- c. Penggunaan antibiotik pada usia lanjut
- d. Penggunaan Antibiotik Pada Insufisiensi Ginjal
- e. Penggunaan Antibiotik Pada Insufisiensi Hati

Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan resistensi. Resistensi merupakan kemampuan bakteri dalam menetralsir dan melemahkan daya kerja antibiotik. Masalah resistensi

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* (Permenkes, 2011).

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 (Permenkes, 2011).
2. Penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui plasmid. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain. 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*).

Penggunaan antibiotik juga mempertimbangkan beberapa faktor yang menjadikan antibiotik harus digunakan, meliputi faktor interaksi dan efek samping obat serta Farmakokinetik dan Farmakodinamik, pemahaman mengenai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotik, sedangkan faktor interaksi dan efek samping 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. (Permenkes, 2011).

Antibiotik harus terikat pada tempat ikatan spesifiknya (misalnya ribosom atau ikatan penisilin pada protein) kadar antibiotik pada tempat infeksi harus cukup tinggi, semakin tinggi kadar antibiotik semakin banyak tempat ikatannya pada sel bakteri. Antibiotik harus tetap berada pada tempat ikatannya untuk waktu yang cukup memadai agar diperoleh efek yang adekuat dan kadar hambat minimal, Kadar ini menggambarkan jumlah minimal obat yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Permenkes, 2011).

### **2.1.2 Profilaksis**

Bentuk pencegahan infeksi pada pasien yang mempunyai resiko tinggi untuk mengalami infeksi bakteri pada tindakan pemoperasian (Permenkes, 2015).

### **2.1.3 Antibiotik profilaksis**

Antibiotik Profilaksis merupakan terapi obat yang diberikan kepada pasien sebelum terkena infeksi, tetapi diduga mempunyai peluang besar terkena infeksi dan dapat menimbulkan dampak buruk bagi pasien. Obat-obatan profilaksis harus diarahkan terhadap organisme yang mempunyai kemungkinan terbesar dapat menyebabkan infeksi, tetapi tidak harus membunuh atau melemahkan seluruh pathogen (Permenkes, 2011).

Menurut Burke Cunha (2015) Antibiotik profilaksis dirancang untuk mencegah infeksi selama jangka waktu tertentu, antibiotik profilaksis akan efektif bila diberikan dalam waktu yang singkat terhadap pathogen tunggal dengan pola sensitivitas yang dapat diketahui. Untuk antibiotik profilaksis tidak baik digunakan untuk terapi dan sebaliknya antibiotik terapi tidak baik digunakan untuk antibiotik profilaksis.

Antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang diberikan untuk mencegah terjadinya infeksi pada pasien yang belum terkena infeksi.

Tujuan dari pemberian antibiotik profilaksis adalah untuk mengurangi insidensi infeksi luka operasi (Rusdiana *et al* 2011).

Menurut Goodman dan Gilman 2012 dalam Rusdiana *et al* 2011) beberapa faktor penting dalam penggunaan antibiotik yang efektif dan bijaksana untuk profilaksis pemoperasian, yaitu:

- a. Harus ada aktivitas antimikroba pada lokasi luka saat penutupan, dengan demikian, obat sebaiknya diberikan tidak lama sebelum operasi untuk prosedur yang diperpanjang.
- b. Antibiotik harus aktif terhadap mikroorganisme yang memiliki kemungkinan terbesar untuk mengontaminasi. Oleh karena itu, sefalosporin adalah antibiotik pada bentuk kemoprofilaksis ini.
- c. Terdapat banyak bukti bahwa penggunaan obat-obat yang berlanjut setelah prosedur pemoperasian tidak dibenarkan berpotensi membahayakan.

## **2.2 Tujuan Pemberian Antibiotik Profilaksis**

Tujuan utama pemberian antibiotik profilaksis adalah untuk mengurangi angka terjadinya infeksi pasca operasi dan mengurangi angka morbiditas dan mortalitas. Berbagai penelitian terbaru dalam kasus kebidanan membuktikan bahwa ada peran yang pasti dari antibiotik profilaksis. Banyak antibiotik profilaksis digunakan dalam berbagai kombinasi, dosis tunggal atau dosis ganda yang diberikan sebelum operasi. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa antibiotik profilaksis yang diberikan tepat waktu dan tepat dosis dapat mencegah munculnya infeksi pasca operasi (Mohan *et al*, 2017 dalam Admaja, 2019).

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan 2011 tentang penggunaan antibiotik secara bijak tujuan dari pemberian antibiotik profilaksis adalah untuk mencegah perkembangan infeksi pada daerah yang akan di operasi diberikan sebelum, saat dan hingga 24 jam pasca operasi dan diharapkan pada saat operasi telah mencapai kadar optimal yang efektif untuk dapat menghambat pertumbuhan bakteri (Permenkes, 2011).

### 2.3 Pemberian Antibiotik Profilaksis

Penggunaan antibiotik profilaksis yang rasional seharusnya diberikan satu kali ( satu jam ) sebelum operasi atau dapat ditambah satu kali setelah operasi bila ada indikasi serta dalam kurun waktu tidak lebih dari 24 jam, penggunaan yang tidak rasional dan dampaknya berisiko menimbulkan resistensi pada pasien serta pengeluaran biaya yang tidak efisien ( Nurkusuma dan Dewi, 2017).

Obat-obatan profilaksis harus diarahkan terhadap organisme yang mempunyai kemungkinan terbesar dapat menyebabkan infeksi, tetapi tidak harus membunuh atau melemahkan seluruh patogen. Untuk sebagian besar tindakan, sefalosporin generasi pertama atau kedua yang tidak mahal, seperti sefazolin, mempunyai *half-life* yang cukup panjang dan aktif terhadap stafilocoki dan streptokoki, obat-obatan ini efektif apabila diberikan secara intravena (IV) 30 menit sebelum pemoperasian. Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 2406 tahun 2011 Pemberian antibiotik profilaksis ini diberikan secara intravena untuk menghindari resiko yang tidak diharapkan, dianjurkan pemberian secara intravena drip. Waktu pemberian antibiotik profilaksis  $\leq 30$  menit sebelum tindakan pemoperasian idealnya diberikan saat induksi anestesi. Untuk menjamin kadar puncak yang terlalu 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 (Permenkes,2011).

Selain itu penggunaan antibiotik harus tepat, tepat dalam arti tepat diberikan pada pasien, tepat diberikan sesuai dengan dosisnya, tepat rute pemberiannya dan berapa lama penggunaan antibiotik yang dipakai.

- a. Penggunaan antibiotik profilaksis tepat pasien, dimana tepat pasien yang dimaksud ini pada persepan oleh dokter diberikan pada pasien yang sama. Antibiotik profilaksis dibutuhkan pada pasien operasi untuk mengurangi adanya infeksi dari bakteri gram positif ataupun negatif. Menurut

Kementrian Kesehatan Indonesia (2011) menyatakan bahwa *sectio caesar* terbuka sangat direkomendasikan pemakaian antibiotik profilaksis.

- b. Tepat obat merupakan pemilihan obat yang dilakukan atas penyakit yang diderita oleh pasien dan dipilih karena memiliki efek terapi yang sesuai dengan spektrum penyakitnya (Depkes RI, 2008).
- c. Tepat dosis yaitu jumlah yang diberikan maupun yang digunakan sesuai dengan standar yang diacu. Ketepatan dosis sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan akan sangat beresiko terhadap timbulnya efek samping. Pemberian dosis yang terlalu kecil mengakibatkan antibiotik profilaksis tidak efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Permenkes, 2011).
- d. Tepat waktu pemberian yaitu pemberian obat sesuai dengan waktu yang telah diprogramkan sehingga efektivitas terapi dari obat dapat optimal.

#### **2.4 Penggolongan Antibiotik profilaksis**

Antibiotik profilaksis diberikan sebagai langkah pencegahan infeksi bakteri, antibiotik profilaksis dibagi menjadi beberapa jenis dan masing-masing antibiotik diberikan dengan indikasi dan kondisi yang berbeda-beda.

Antibiotik diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya, menurut Permenkes RI nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 adalah :

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

## 2.4.1 Obat yang dapat 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 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 (Permenkes, 2011)

#### 1. Penisilin

Penisilin diperoleh dari jamur *penicillium chrysogenum* antibiotik ini memiliki cincin beta laktam dimana cincin ini merupakan syarat mutlak untuk penisilin dapat mempunyai khasiat. Mekanisme kerja dari penisilin adalah menghalangi sintesa lengkap dari polimer, polimer ini didapat dari senyawa amino dan gula yang saling terikat satu dengan yang lain. Pada wanita hamil dan menyusui penisilin dianggap aman walaupun dalam jumlah kecil terdapat dalam darah janin dan air susu ibu (Tjay dan Rahardja, 2007).

Penisilin dibagi menjadi dalam beberapa jenis menurut efektivitas dan resistensinya terhadap laktamase :

- a. Zat-zat dengan spektrum sempit
- b. Zat-zat tahan laktamase
- c. Zat-zat dengan spektrum luas
- d. Zat-zat anti pseudomonas

**Tabel 2.1.** Penisilin dikalsifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya.

<b>Golongan</b>	<b>Contoh</b>	<b>Aktivitas</b>
Penisilin G dan penisilin V	Penisilin G dan penisilin V	Sangat efektif terhadap kokus Gram positif, tetapi cepat dihidrolisi 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 diklokasasilin	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>Hemophilus influenzae</i> , <i>Esherichia 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.



<b>Golongan</b>	<b>Contoh</b>	<b>Aktivitas</b>
Karboksipneisilin	Karbenisilin, tikarsilin	Antibiotik untuk odeumonas, Enterobacter, dan proteus. Aktivitas antibiotik lebih rendah dibanding ampisilin terhadap kokus gram-positif, dan kurang aktif dibanding pipersalin dalam melawan pseudomonas. Golongan ini dieusak oleh beta-laktamase.
Ureidopensilin	Mezloisilin, azlosilin, dan pipersilin	Aktivitas antibiotik terhadap pseudomonas, klebsiella dan gramnegatif lainnya. Golonngan ini dirusak oleh beta-laktamase.

**Tabel 2.2.** Parameter Farmakokinetik untuk beberapa Penisilin

<b>Obat</b>	<b>Cara pemberian</b>	<b>Waktu paruh (jam)</b>	<b>Ekskresi ginjal (%)</b>	<b>Penyesuaian dosis pada gagal ginjal</b>
<b>Penisilin alami</b>				
Penisilin G	i.m , i.v	0,5	79-85	Ya
Penisilin V	Oral	0,5	20,40	Ya
<b>Pensilin Anti-stafilkokus (resisten penisilinase)</b>				
Nafisilin	i.m , i.v	0,8-1,2	31-38	Tidak
Oksasilin	i.m , i.v	0,4-0,7	39-66	Tidak
Klokasasilin	Oral	0,5-0,6	49-70	Tidak
Diklokasasilin	Oral	0,6-0,8	35-90	Tidak
<b>Aminopenisilin</b>				
Ampisilin	Oral, i.m , i.v	1,1,-1,5	40-92	Ya
Amoksisilin	Oral	1,4-2,0	86	Ya

Obat	Cara pemberian	Waktu paruh (jam)	Ekskresi ginjal (%)	Penyesuaian dosis pada gagal ginjal
<b>Penisilin Anti-pseudomonas</b>				
Karbenisilin	Ral	0,8-1,2	85	Ya
Mezlosilin	i.m , i.v	0,9-1,7	61-69	Ya
Tikarsilin	i.m , i.v	1,0-1,4	95	Ya

IM= intamuskuler, IV=intravena

## 2. Sefalosporin

Sefalosporin termasuk antibiotika beta laktam dengan struktur khasiat dan sifat yang mirip dengan penisilin, dalam penggunaannya sebagian besar sefalosporin diberikan secara parenteral. Pada kehamilan dan ibu menyusui sefalosporin dapat mudah melintasi plasenta, tetapi kadarnya dalam darah janin lebih rendah daripada dalam darah ibu. Tiap obat dari generasi sefalosporin memiliki efektivitasnya sendiri untuk melawan bakteri.

**Tabel 2.3.** Sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasinya.

Generasi	Contoh	Aktivitas
I*	Sefaleksn, sefalotin, sefazolin, sefradin, sefadroxil An	Antibiotik yang efektif terhadap gram-positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap gram-negatif.
II*	Sefaklor, sefamandol, sefuroksim, sefoksitin, sefotan, sefmetazol, sefprozil	Aktivitas antibiotik gram-negatif yang lebih tinggi daripada generasi-I
III*	Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefiksim, sefoperazone, seftizkosim, sefpodoksim, moksalaktam.	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus gram-positif dibanding generasi-I, tapi lebih aktif terhadap <i>enterobacteriaceae</i> , termasuk strain yang memproduksi beta-laktamase. Seftazidim dan sefoperazone juga aktif terhadap <i>P.aeuruginosa</i> , tapi kurang aktif dibanding generasi-III lainnya terhadap

Generasi	Contoh	Aktivitas
IV*	Sefepim, sefpirom	Aktivitas lebih luas dibanding generasi-III dan tahan terhadap beta-laktamase.

**Tabel 2.4.** Parameter Farmakokinetik untuk beberapa sefalosporin

Obat	Cara pemberian	Waktu paruh(jam)	Ekskresi ginjal (%)	Penyesuaian dosis pada gagal ginjal
<b>Generasi-I*</b>				
Sefadroksil	Oral	1,2-2,5	70-90	Ya
Sefazolin	i.m , i.v	1,5-2,5	70-90	Ya
Sefaleksin	Oral	1,0	95	Ya
Sefapirin	i.m , i.v	0,6	50-70	Ya
Sefadrin	Oral	0,7	75-100	Ya
<b>Generasi II*</b>				
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
Sefprozil	Oral	1,2-1,4	64	Ya
Sefuroksim	i.m , i.v	1,1-1,3	95	Ya
Sefuroskim aksetil	Oral	1,1-1,3	52	Ya
<b>Generasi III*</b>				
Sefidindir	Oral	1,7	85	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
<b>Karbapenem *</b>				
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
Sefepimvc	i.m	2,0	NA	NA

IM= intamuskuler, IV=intravena

- \* **Generasi I** merupakan generasi tertua dalam golongan sefalosporin yang dimana generasi ini bersifat aktif terhadap bakteri *cocci* gram positif (*Chepalosporins*; Letourneau, 2014).
- \* **Generasi II** pada sefalosporin generasi ke dua ini kurang aktif untuk melawan bakteri *cocci* gram positif dibandingkan dengan generasi 1 (*Chepalosporins*; Letourneau, 2014).
- \* **Generasi III** sefalosporin generasi ke tiga kurang aktif terhadap sebagian besar organisme bakteri gram positif dibandingkan dengan sefalosporin generasi ke 1 dan sering dianggap sebagai pilihan pertama untuk gonore, terutama bila telah timbul resisten terhadap senyawa fluorkuinolon (*Chepalosporins*; Letourneau, 2014).
- \* **Generasi ke IV** seperti pada generasi ketiga namun pada generasi ini mempunyai efektivitas spektrum lebih luas dan lebih besar pada gram-negatif dibandingkan dengan generasi ketiga (*Chepalosporins*; Letourneau, 2014).

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

Contoh : aztronam

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*.

Waktu paruh: 1,7 jam

Ekskresi : sebagian besar obat diskresikan 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 doripeem.

Sepketrum 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 dikombinasikan dengan amoksisilin untuk pemberian oral dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral. Sulbaktam dikombinasikan dengan ampisilin untuk penggunaan parenteral, dan kombinasi ini aktif terhadap kokus gram-positif, termasuk *S. Aureus* penghasil beta-laktamase, aerob gram-negatif (tapi tidak pada 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.

#### 2.4.2 Obat yang memodifikasi atau menghambat sintesis protein

Sintesis protein adalah proses untuk mengubah asam amino yang terdapat dalam linear menjadi protein dalam tubuh. Obat antibiotik yang termasuk dalam golongan ini adalah aminoglikosid, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (erytromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin dan spektinomisin.

##### a. Aminoglikosid

Aminoglikosida dihasilkan oleh jenis-jenis fungi *Streptomyces* dan *Micromonospora*. Aktivitas kerjanya adalah bakterisid dimana spektrum kerjanya luas dan meliputi banyak *bacilli* gram-negatif. Penggolongan aminoglikosida dapat dibagi atas rumus kimianya:

1. Streptomisin yang mengandung suatu molekul hula aminos dalam molekul
2. Kanamisin dengan turunannya amikasin, dibekasin, gentamisin dan turunan netilmisin dan tobramisin yang semuanya memiliki molekul gula yang dihubungkan oleh sikloheksan.
3. Neomisin, framisetin, dan parmomisin dengan tiga gula-amino.

Obat golongan ini dapat menghambat bakteri aerob gram negatif dan mempunyai indeks terapi sempit dengan toksisitas serius pada organ ginjal dan pendengaran khususnya bagi pasien anak dan usia lanjut. Efek samping dari obat ini : toksisitas ginjal, otositisitas (auditorik maupun vestibular), blokade neuromuskular.

##### b. Tetrasiklin

Senyawa tetrasiklin diperoleh dari *Streptomyces aureofacies* (klortetrasiklin) dan *Streptomyces rimosus* (oksitetrasiklin), spektrum antibakterinya luas dan meliputi banyak cocci gram negatif-positif. Mekanisme kerjanya berdasarkan dengan diganggunya sintesa protein kuman. Pada kehamilan senyawa ini menghambat pembentukan tulang yang mengakibatkan tulang menjadi lebih rapuh dan klasifikasi gigi terpengaruh secara buruk, semua tetrasiklin tidak

boleh diberikan setelah bulan keempat dari kehamilan dan tidak boleh diberikan pada ibu menyusui dan anak-anak sampai usia 8 tahun (Tjay dan Rahardja, 2007).

Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini adalah tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin obat golongan ini mempunyai aktivitas spektrum luas yang dapat menghambat berbagai bakteri gram positif maupun gram negatif, baik yang aerob maupun yang anaerob.

c. Kloramfenikol

Kloramfenikol Adalah antibiotik spektrum luas yang dapat menghambat bakteri gram positif maupun gram negatif baik aerob maupun anaerob. Kloramfenikol ini mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S, dan memiliki efek samping : supresi sumsum tulang, grey baby syndrom, pertumbuhan kandida di saluran cerna dan timbulnya ruam.

d. Makrolida

Antibiotik yang termasuk dalam golongan obat ini adalah (eritromisin, klaritromisin, roksitromisin) makrolida sendiri aktif terhadap bakteri gram negatif maupun gram positif, namun sebagian besar gram positif-negatif resisten terhadap makrolida.

1. Eritromisin dalam bentuk basa bebas dapat diinaktivasi oleh asam, sehingga pada pemberian oral, obat ini dibentuk dalam bentuk sediaan salut enterik. Eritromisin dalam bentuk estolat tidak boleh diberikan pada dewasa karena akan menimbulkan liver injury.
2. Azitromisin lebih stabil terhadap asam jika dibandingkan dengan eritromisin sekitar 37% diabsorpsi dan akan menurun karena adanya makanan.
3. Klaritromisin diabsorpsi per oral 55% dan meningkat jika diberikan bersama dengan makanan. Metabolit klaritromisin mempunyai aktivitas antibakteri yang lebih besar dari obat induk.

Obat ini terdistribusi luas ke paru-apru, hari, sel fagosit, dan jaringan lunak, sekitar 30% dikeluarkan melalui urin dan sisanya melalui feses.

4. Roksitromisin mempunyai waktu paruh lebih panjang dan aktivitas lebih tinggi untuk melawan *Haemophilus influenzae* obat ini diberikan dua kali sehari. Roksitromisin adalah antibiotik makrolida semisintetik. Obat ini mempunyai mekanisme kerja yang sangat mirip dengan eritromisin, azitromizin, klaritromisin. Mempunyai spektrum antibiotik yang mirip dengan eritromisin namun lebih efektif melawan bakteri gram negatif tertentu seperti *Legionella pneumophila*. Roksitromisin dapat digunakan untuk mengobati infeksi saluran nafas, saluran urin, dan jaringan lunak. Obat ini hanya dimetabolisme sebagian dan sebagiannya lagi diekskresikan utuh dalam bentuk urine dan feses.
5. Klindamisin menghambat sebagian besar kokus gram-positif dan sebagian lagi bakteri anaerob. Dan tidak bisa menghambat gram-negatif aerob seperti *Haemophilus*, *Mycoplasma* dan *Chlamydia*. Efek samping : diare dan enterokolitis pseudomembranosa.
6. Mupirosin adalah obat sediaan topikal (dalam bentuk krim dan salep 2%) yang dapat menghambat bakteri gram-positif dan beberapa gram negatif. Efek samping : iritasi pada kulit dan mukosa serta sensitisasi.
7. Spketinomisin obat ini digunakan sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila lini pertama tidak dapat digunakan, diberikan secara i.m (intra muscular). Obat ini tidak diefektif digunakan untuk infeksi gonore faring, efek samping: nyeri lokal,urtikaria, demam, pusing, mual dan insomnia

#### **2.4.3 Obat antimetabolit yang menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat Sulfonamid dan trimetoprim**

Obat ini adalah kombinasi dengan sulfametoksazol yang mampu menghambat sebagian besar patogen saluran kemih.



#### **2.4.4 Obat yang mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat**

1. Asam nalidiksat  
Menghambat sebagian besar enterobacteriace
2. Fuorokuinolon

#### **2.5 Prinsip Penggunaan Antibiotik**

Prinsip penggunaan antibiotik menurut Peraturan Menteri Kesehatan nomor 2406 tahun 2011 adalah sebagai berikut :

- a. Tujuan pemberian antibiotik profilaksis pada kasus pemoperasian tujuan pemberian antibiotik profilaksis antara lain Penurunan dan pencegahan kejadian Infeksi Luka Operasi (ILO), Penurunan morbiditas dan mortalitas pasca operasi, Penghambatan muncul flora normal resistensi, Meminimalkan biaya pelayanan kesehatan
- #### **2.2Indikasi penggunaan antibiotik profilaksis didasarkan kelas operasi yaitu operasi bersih dan bersih kontaminasi.**
- b. Dasar pemilihan jenis antibiotik untuk tujuan profilaksis adalah :
    - a) Penggunaan antibiotik dengan menggunakan antibiotik spektrum sempit pada inidikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
    - b) Penggunaan antibiotik dengan mengutamakan antibiotik lini pertama dan pembatasan penggunaan anibiotik.
    - c) Pembatasan antibiotik dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan antibiotik secara terbatas, dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu.
    - d) Indikasi yang ketat dan tepat.
    - e) Pemilihan jenis antibiotik harus berdasarkan :
      1. Informasi yang spketrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik.
      2. Hasil dari pemeriksaan mikrobiologi dan perkiraan kuman penyebab infeksi.
    - f) Farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.

- g) Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak, dilakukan dengan meningkatkan kepehaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotik secara bijak, meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium yang berkaitan dengan penyakit infeksi, menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang berkompeten dibidang infeksi, mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim, membentuk tim pengendali antibiotik secara intensif dan berkesinambungan, menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotik secara lebih rinci.
- h) Rute pemberian antibiotik profilaksis yaitu antibiotik profilaksis diberikan secara intravena, dan untuk menghindari risiko yang tidak diharapkan dianjurkan pemberian antibiotik intravena drip.
- i) Waktu pemberian antibiotik profilaksis diberikan 30 mg/kg umumnya digunakan untuk mendefinisikan obesitas. Presentase lemak tubuh (>25% pada pria dan >31% pada wanita) dapat memprediksikan lebih baik risiko ILO karena mungkin BMI tidak mencerminkan komposisi tubuh (ASHP 2013).
- j) Durasi pemberian antibiotik profilaksis adalah dosis tunggal. Dosis ulangan dapat diberikan atas indikasi perdarahan lebih dari 1500ml atau operasi berlangsung > 3 jam (Kemenkes 2011).

## **2.6 Pengertian *Sectio Caesar***

*Caesar* berasal dari kata *caedere* yang artinya memoperasi atau memotong, dalam bahasa Inggris *Caesarean sectio* dan di dalam bahasa Inggris-Amerika disebut *sectio caesarea* atau disingkat *SC* adalah persalinan yang dilakukan dengan tindakan pemoperasian melalui irisan/sayatan dilakukan di perut (*laparotomi*) dan rahim (*histerotomi*) ibu untuk mengeluarkan bayi/janin dengan berat di atas 500 gram dalam keadaan utuh (Rusdiana, *et al.*, 2014).

*Sectio caesar* merupakan suatu tindakan persalinan buatan, yang mana janin dilahirkan melalui suatu insisi (sayatan) pada dinding perut dinding rahim dalam keadaan utuh serta berat janin di atas 500 gram. *Sectio caesar* terbagi

menjadi dua yakni dilakukan secara elektif (terencana) maupun *sectio caesar* yang dilakukan secara cito (segera) (Prasetya, 2010).

Penyebab persalinan dengan *sectio caesar* ini bisa karena masalah da ri ibu maupun bayi. Terdapat dua keputusan *sectio caesar*. Pertama, keputusan *sectio caesar* yang sudah didiagnosa sebelumnya. Penyebabnya antara lain, ketidak-seimbangan ukuran kepala bayi dan panggul ibu (panggul sempit, anak besar, letak dahi, letak muka, dsb), keracunan kehamilan yang parah, preeklampsia berat atau eklampsia, kelainan letak bayi (sungsang, lintang), sebagian kasus mulut rahim tertutup plasenta (plasenta previa), bayi kembar, kehamilan pada ibu berusia lanjut, sejarah *sectio caesar* pada kehamilan sebelumnya, ibu menderita penyakit tertentu, infeksi saluran persalinan dan sebagainya. Yang kedua adalah keputusan yang diambil tiba-tiba karena tuntutan kondisi darurat. Meski sejak awal tidak ada masalah apapun dan diprediksi persalinan bisa dilakukan dengan normal, ada kalanya karena satu dan lain hal timbul selama proses persalinan. Contoh penyebab kasus ini antara lain plasenta keluar dini, persalinan berkepanjangan, bayi belum lahir lebih dari 24 jam sejak ketuban pecah, kontraksi terlalu lemah dan sebagainya (M.T Indriati, 2012).

*Sectio caesar* ini terbagi menjadi dua yakni dilakukan dengan elektif (terencana) dan *Sectio caesar* yang dilakukan dengan kondisi cito (segera). *Sectio caesar* terencana atau elektif adalah suatu tindakan *sectio caesar* yang dilakukan terjadwal dengan persiapan, bukan bertujuan life saving, dan dilakukan pada pasien dengan kondisi bukan darurat. Sementara operasi secara cito adalah suatu tindakan operasi *sectio caesar* dilakukan dengan tujuan life saving pada pasien seorang pasien yang berada dalam keadaan darurat (Prasetya, 2013).

Umumnya tindakan *Sectio caesar* ini terjadi karena tidak dapat dilakukan persalinan melalui vagina, tindakan *Sectio caesar* ini dapat dilakukan atas permintaan dan persetujuan pasien dengan pertimbangan tenaga medis (Indrianti, 2012).

Keputusan untuk melakukan persalinan *sectio caesar* didasarkan pada pertimbangan keamanan, karena beberapa kondisi tertentu *sectio caesar* ini lebih aman untuk ibu dan bayi. Beberapa ini merupakan pertimbangan sehingga harus dilakukannya *sectio caesar* menurut (Indrianti, 2012) :

1. Ketidak-seimbangan ukuran kepala bayi
2. Panggul ibu (panggul sempit, anak besar, dsb)
3. Keracunan kehamilan
4. Preeklampsia berat atau eklampsia
5. Kelainan letak bayi (sungsang, lintang)
6. Plasenta previa (mulut rahim tertutup plasenta)
7. Bayi kembar
8. Kehamilan ibu usia lanjut
9. Sejarah operasi pada kehamilan sebelumnya
10. KPD (Ketuban Pecah Dini), dsb.

## **2.7 Jenis Operasi**

Pemberian profilaksis hanya diindikasikan pada kasus dengan risiko infeksi daerah operasi yang tinggi yang tergolong operasi bersih terkontaminasi (*clean-contaminated*) dan terkontaminasi (*contaminated*).

Berikut ini adalah beberapa Kategori kelas operasi berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 antara lain :

### **a. Operasi bersih**

Operasi yang di lakukan pada daerah yang akan dioperasi dengan kondisi pra operasi tanpa infeksi, tanpa membuka traktus (respiratorius, gastro intestinal urinarius, bilier) operasi terencana atau penutupan kulit primer dengan atau tanpa digunakan drain tertutup. Penggunaan antibiotik kelas operasi bersih ini umumnya tidak memerlukan antibiotik profilaksis kecuali pada beberapa jenis operasi misalnya : operasi mata, operasi jantung, dan operasi sendi (Kemenkes, 2011).

b. Operasi bersih-kontaminasi

Operasi ini dilakukan pada traktus (digestivus, bilier, urinarius, respiratorius, reproduksi kecuali ovarium) atau operasi yang dilakukan tanpa disertai kontaminasi yang nyata. Pemberian antibiotik profilaksis pada kelas operasi bersih kontaminasi ini perlu dipertimbangkan manfaat dan resikonya karena telah terbukti secara ilmiah mengenai efektivitas antibiotik profilaksis belum ditemukan (Kemenkes, 2011).

c. Operasi kontaminasi

Operasi ini membuka saluran cerna, saluran empedu, saluran napas sampai orofaring, saluran reproduksi kecuali ovarium atau operasi yang tanpa pencemaran nyata (*Gross Spillage*). Kelas operasi ini memerlukan antibiotik terapi (bukan profilaksis) (Kemenkes, 2011).

d. Operasi kotor

Operasi ini adalah operasi pada perforasi saluran cerna, saluran urogenital atau saluran napas yang terinfeksi ataupun operasi yang melibatkan daerah yang purulen (inflamasi bakterial). Dapat juga operasi pada luka yang terbuka lebih dari 4 jam setelah terdapat jaringan vital yang luas atau nyata kotor (Kemenkes, 2011).

Pemberian antibiotik profilaksis operasi pada setiap pemoperasian bersih kontaminasi terbukti efektif dalam menurunkan angka kejadian infeksi luka operasi. Efektivitas antibiotik profilaksis operasi sangat tergantung pada konsentrasi antibiotik di daerah insisi, dan setidaknya mencapai konsentrasi hambat minimal. Oleh karena itu, pilihan antibiotik, dosis antibiotik, waktu dan lama pemberian, serta cara pemberian antibiotik menjadi faktor penentu keberhasilan tindakan profilaksis tersebut.

## 2.8 Infeksi Luka Operasi (ILO)

ILO atau infeksi luka Operasi adalah bagian dari infeksi nosokomial, infeksi nosokomial adalah infeksi yang terjadi pada pasien selama menjalani perawatan di rumah sakit. Infeksi ini bukan dampak dari penyakit maupun penyakit bawaan dari pasien. Kriteria infeksi nosokomial antara lain (Depkes RI 2012):

- a. Waktu mulai dirawat tidak didapatkan tanda-tanda klinik infeksi dan tidak sedang dalam masa inkubasi infeksi tersebut.
- b. Infeksi terjadi sekurang-kurangnya 3 x 24 jam (72 jam) sejak pasien mulai dirawat.
- c. Infeksi terjadi pada pasien dengan masa perawatan yang lebih lama dari waktu inkubasi infeksi tersebut.
- d. Infeksi terjadi pada neonatus yang diperoleh dari ibunya pada saat persalinan atau selama dirawat di rumah sakit.
- e. Bila dirawat di rumah sakit sudah ada tanda-tanda infeksi dapat terbukti infeksi tersebut di dapat penderita ketika dirawat di rumah sakit yang sama pada waktu yang lalu, serta belum pernah dilaporkan sebagai infeksi nosokomial

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 dalam Permenkes, 2011).

Timbulnya Infeksi Luka Operasi ini merupakan penyebab utama peningkatan mortalitas dan morbiditas pada pasien rawat inap yang mungkin dapat mengakibatkan resiko terhadap kesehatan pasien serta hal ini dapat menimbulkan dampak fungsi sosial rumah sakit, Infeksi Luka Operasi ini merupakan infeksi yang dialami pasien selama di rumah sakit dan menjadi masalah dalam pelayanan kesehatan (Rivai et al, 2013).

Menurut Survei Demografi dan Kesehatan pada tahun 1997 dan tahun 2002-2003 mencatat angka persalinan seksio sesarea secara nasional hanya berjumlah kurang lebih 4% dari jumlah total persalinan. Hal ini sesuai dengan

ketentuan WHO bahwa prevalensi seksio sesareasekitar 10-15% dari total proses persalinan. Namun pada tahun 2006 jumlah persalinan seksio sesareamengalami peningkatan yakni di rumah sakit pemerintah sekitar 20-25% dari total persalinan, dan di rumah sakit swasta jumlahnya sangat tinggi yaitu sekitar 30-80% dari total persalinan. Peningkatan ini karena banyaknya permintaan pasien untuk melahirkan secara *sectio caesar* tanpa indikasi (Permenkes, 2011).

Peraturan Menteri Kesehatan nomor 2406 tahun 2011 Tujuan pemberian antibiotik profilaksis pada kasus pemoperasian adalah:

1. Penurunan dan pencegahan kejadian Infeksi Luka Operasi (ILO)
2. Penurunan morbiditas dan mortalitas pasca operasi
3. Penghambatan muncul flora normal resisten
4. Meminimalkan biaya pelayanan kesehatan

Infeksi Luka Operasi (ILO) adalah suatu infeksi yang terjadi setelah adanya tindakan pemoperasian, Infeksi bakteri dapat terjadi jika bakteri mampu menembus jaringan tubuh, mukosa atau kulit, sebenarnya tubuh dapat melwan bakteri tersebut dengan daya tahan imun yang dimiliki tetapi jika bakteri berkembang biak dengan cepat dari respon imun tubuh tersebut maka akan terjadi penyakit infeksi ini kemudian infeksi terjadi dengan tanda-tanda adanya inflamaasi (Pemenkes, 2011).

Penilaian infeksi luka operasi dapat dilakukan sejak hari pertama pasca operasi sampai dengan hari ke tiga puluh pasca operasi. Penilaian ILO pada hari ketiga pasca operasi ataupun sebelum intervensi yg diberikan pada luka operasi bertujuan untuk menilai infeksi yang mungkin ditimbulkan akibat kontaminasi selama operasi dengan inkubasi bakteri dibawah 48 jam. Penilaian juga dapat dilakukan pasca pasien meninggalkan rumah sakit, ataupun pasca luka operasi mendapat intervensi seperti perawatan luka atau terapi tertentu (Rahmansyah *et al*, 2016)

Penggunaan antibiotik yang sesuai dan tepat dapat membantu menurunkan angka serta penyebab terjadinya ILO, di Indonesia hasil penelitian yang dilakukan di Dr Soetomo tahun 2008 menunjukkan bahwa 84% pasien di

rumah sakit mendapatkan resep antibiotik, 53% sebagai terapi, 15% sebagai profilaksis, dan 32% untuk indikasi yang tidak diketahui. Hasil survey terdahulu yang dilakukan oleh Yati *et al* pada RSUD Pasuruan pada tahun 2016 menunjukkan angka kejadian ILO akibat tindakan sesar sebanyak 9 pasien dari total 140 pasien dan pola penggunaan antibiotik profilaksis yaitu seftriakson 55,7%, sefuroksim 34,3%, dan kombinasi seftriakson dan metronidazole 10%(Yati *et al*,2016).