

FARMAKOTERAPI ANTIINFEKSI/ANTIBIOTIKA

I. PENDAHULUAN

Penggunaan antibiotika/kemoterapetika dalam 5 dekade terakhir sangat meningkat. Namun angka morbiditas dan mortalitas penyakit infeksi masih tetap tinggi. Seiring dengan perkembangan IPTEK, penemuan dan pengembangan antibiotika baru juga makin pesat, dan masalahpun timbul antara lain: biaya kesehatan makin tinggi, pemilihan antibiotika yang makin beragam serta penggunaan antibiotika/kemoterapetika cenderung tidak rasional sehingga diiringi makin banyaknya bakteri yang resisten terhadap antibiotika/ kemoterapetika. Banyaknya pilihan antibiotika tidak menjamin bahwa setiap antibiotika dapat digunakan pada setiap infeksi. Diharapkan dengan pemahaman antibiotika, penggunaan antibiotika/kemoterapetika dapat lebih rasional.

II. TUJUAN

Setelah mengikuti kuliah dan diskusi, mahasiswa diharapkan memiliki:

1. Pemahaman mengenai klasifikasi antiinfeksi dan antibiotika/kemoterapetika.
2. Pemahaman mengenai dasar-dasar penggunaan antibiotika/kemoterapetika.
3. Pemahaman mengenai akibat penggunaan antibiotika/kemoterapetika serta penanggulangannya.

III. PERSIAPAN DAN BAHAN BACAAN

1. Budiono Santoso, 1990, *Peta Klasifikasi Antibiotika dan Prinsip Pemilihan dan Pemakaiannya Dalam Klinik*, Lab. Farmakologi Klinik FK-UGM, hal 1-20.
2. Antibiotic Guidelines Sub Committee, *Victorian Drug Use Advisory Committee*, 1994, *Antibiotic Guidelines*, 8th Edition.
3. Speight TM (eds) 1997, *Avery's Drug Treatment: Principles and Practices of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 4th Edition, ADIS Press, Auckland.

PETA KLASIFIKASI ANTIBIOTIKA DAN PRINSIP PEMILIHAN DAN PEMAKAIANNYA DALAM KLINIK

I. PENDAHULUAN

Semenjak diketemukannya penisilin ataupun obat-obat sulfa pada tahun 1930 an, sampai saat ini berbagai jenis antibiotika dan kemoterapetika banyak sekali ditemukan dan dikembangkan, baik dengan teknik sintesis ataupun semisintesis. Pengembangan obat-obat golongan ini merupakan suatu tonggak kemajuan dalam dunia pengobatan, oleh karena berbagai penyakit infeksi dapat diobati secara efektif atau pada beberapa keadaan dapat dicegah terjadinya kecacadan. Contoh yang paling jelas adalah menurunnya kejadian demam rematik semenjak digunakannya penisilin dalam klinik sebagai profilaksi primer untuk infeksi streptokokus beta hemolitikus (1), walaupun jelas penurunan ini bukan semata-mata andil pemakaian antibiotika, tetapi juga karena membaiknya kondisi sosial-ekonomi. Penemuan berbagai antibiotika dan kemoterapetika baru juga telah memungkinkan perkembangan dalam bidang kedokteran lain, misalnya transplantasi organ, operasi pemasangan protesa (misalnya katup jantung), terapi keganasan dan lain-lain, yang tidak dapat dilepaskan dari peranan pemakaian antibiotika yang efektif.

Ketersediaan berbagai jenis antibiotika dalam klinik ternyata juga membawa dampak kesulitan bagi para praktisi terutama dalam melakukan pemilihan antibiotika secara tepat, mana yang paling aman dan efektif pada seorang pasien. Cepatnya penemuan berbagai jenis antibiotika baru, sayangnya tidak diikuti secara sepadan oleh berkembangnya prinsip-prinsip/sistematika terapi antibiotika dalam klinik. Di samping itu sering kali praktisi menghadapi kesulitan dalam pemilihan antibiotika oleh karena gambaran sistematika pembagian (klasifikasi) dari berbagai jenis antibiotika dan kemoterapetika ini kurang banyak dimengerti. Jadi secara ringkas kesulitan yang sering dihadapi adalah,

- Bagaimana sebenarnya sistematika pembagian antibiotika secara keseluruhan, dan di mana tempat dan peran dari masing-masing jenis antibiotika. Bukannya klasifikasi ini tidak ada sama sekali, tetapi justru yang diperlukan adalah klasifikasi yang praktis dalam pemakaian klinik. Klasifikasi yang ada terutama berdasarkan tempat dan mekanisme kerja antibiotika terhadap kuman, yang secara praktis agak sulit dipakai sehari-hari dalam klinik.
- Bagaimana menelaah, membandingkan berbagai alternatif antibiotika dan kemoterapetika yang ada dan membuat langkah-langkah keputusan pemilihan antibiotika dalam menghadapi suatu kasus infeksi.

Dua masalah di atas, ditambah dengan kelangkaan informasi yang obyektif mengenai antibiotika serta faktor-faktor lain seperti adanya kepercayaan yang keliru mengenai manfaat antibiotika (misalnya antibiotika diperlukan lebih banyak pada populasi dengan malnutrisi), tekanan pasien dan lain-lain, mendorong terjadinya berbagai bentuk ketidak tepatan dan ketidak rasionalan pemakaian. Masalah ketidak tepatan pemakaian antibiotika dalam klinik merupakan hal yang serius oleh karena kemungkinan dampak negatif yang mungkin terjadi misalnya tidak tercapainya tujuan terapi (yakni penyembuhan atau pencegahan infeksi), atau meningkatnya jenis-jenis kuman yang resisten. Salah satu contoh yang sering kita lihat sehari-hari, untuk infeksi saluran pernafasan akut yang ringan, yang belum tentu karena kuman, sebagian besar kasus yang datang di puskesmas (\pm 90%) selalu mendapatkan antibiotika (2), dan umumnya yang diberikan adalah tetrasiklin.

Pola pemakaian antibiotika secara serampangan ini akan memberikan dampak negatif dari dua segi. *Pertama*, terjadinya pemborosan biaya karena pemakaian antibiotika untuk kasus-kasus yang sebagian mungkin sebenarnya tidak memerlukannya. *Kedua*, misalnya pada faringitis streptokokus yang notabene memerlukan pengobatan antibiotika secara penuh (dengan penisilin, eritromisin atau yang lain) pengobatan dengan tetrasiklin tidak akan dapat mencegah terjadinya demam rematik jika infeksi karena beta streptokokus hemolitikus. Masih banyak contoh ketidak tepatan pemakaian antibiotika dalam klinik, misalnya pemakaian antibiotika pada kasus-kasus diare akut (2,3), pemakaian antibiotika profilaksi pada tindakan operatif, di mana sering terjadi kekeliruan dalam pemilihan jenis antibiotika, waktu dan lama pemberian, dan sebagainya.

Dari uraian ini, maka dipandang perlu untuk membahas secara ringkas dan praktis bagaimana peta klasifikasi antibiotika saat ini, bagaimana memilih dan memakainya dalam klinik. Secara rinci sifat-sifat farmakologik dari berbagai jenis antibiotika tidak dikupas mendalam di sini, sehingga dianjurkan untuk mengacu kepada sumber-sumber pustaka yang sesuai.

II. PEMBAGIAN JENIS ANTIBIOTIKA

Seperti diuraikan di depan, klasifikasi antibiotika dan kemoterapetika yang sering dianjurkan dan digunakan adalah berdasarkan bagaimana kerja antibiotika tersebut terhadap kuman, yakni antibiotika yang bersifat primer bakteriostatik dan antibiotika yang bersifat primer bakterisid (4). Yang termasuk bakteriostatik di sini misalnya sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, trimetopim, linkomisin, klindamisin, asam paraaminosalisilat, dan lain-lain. Obat-obat bakteriostatik bekerja dengan mencegah pertumbuhan kuman, tidak membunuhnya, sehingga pembasmian kuman sangat tergantung pada daya tahan tubuh. Sedangkan antibiotika yang bakterisid, yang secara aktif membasmi kuman meliputi misalnya penisilin, sefalosporin, aminoglikosida (dosis besar), kotrimoksazol, rifampisin, isoniazid dan lain-lain.

Manfaat dari pembagian ini dalam pemilihan antibiotika mungkin hanya terbatas, yakni pada kasus pembawa kuman (*carrier*), pada pasien-pasien dengan kondisi yang sangat lemah (*debilitated*) atau pada kasus-kasus dengan depresi imunologik tidak boleh memakai antibiotika bakteriostatik, tetapi harus bakterisid. Secara klasik selalu dianjurkan bahwa kombinasi antibiotik bakterisid dan bakteriostatik akan merugikan oleh karena antibiotik bakterisid bekerja pada kuman yang sedang tumbuh, sehingga kombinasi dengan jenis bakteriostatik akan memperlemah efek bakterisidnya. Tetapi konsep ini mungkin tidak bisa begitu saja diterapkan secara luas dalam klinik, oleh karena beberapa kombinasi yang dianjurkan dalam klinik misalnya penisilin (bakterisid) dan kloramfenikol (bakteriostatik) justru merupakan alternatif pengobatan pilihan untuk meningitis bakterial yang umumnya disebabkan oleh kuman *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (5).

Pembagian lain juga sering dikemukakan berdasarkan mekanisme atau tempat kerja antibiotika tersebut pada kuman, yakni (6),

1. Antibiotika yang bekerja menghambat sintesis dinding sel kuman, termasuk di sini adalah basitrasin, sefalosporin, sikloserin, penisilin, ristosetin dan lain-lain.
2. Antibiotika yang merubah permeabilitas membran sel atau mekanisme transport aktif sel. Yang termasuk di sini adalah amfoterisin, kolistin, imidazol, nistatin dan polimiksin.
3. Antibiotika yang bekerja dengan menghambat sintesis protein, yakni kloramfenikol, eritromisin (makrolida), linkomisin, tetrasiklin dan aminoglikosida.
4. Antibiotika yang bekerja melalui penghambatan sintesis asam nukleat, yakni asam nalidiksat, novobiosin, pirimetamin, rifampisin, sulfanomida dan trimetoprim.

Pembagian ini walaupun secara rinci menunjukkan tempat kerja dan mekanismenya terhadap kuman, namun kiranya kurang memberikan manfaat atau membantu praktisi dalam memutuskan pemilihan obat dalam klinik. Masing-masing cara klasifikasi mempunyai kekurangan maupun kelebihan, tergantung kepentingannya.

Dalam praktek klinik, yang paling dikenal dan dipakai adalah pembagian jenis antibiotika dan kemoterapetika berdasarkan susunan senyawa kimiawinya. Hal ini dapat dimengerti oleh karena nampaknya lebih praktis dan langsung dapat dipakai dalam praktek klinik, di mana nama-nama obat langsung terkait dengan nama kelompok antibiotika masing-masing. Hanya saja dengan makin banyaknya jenis antibiotika dan kemoterapetika baru yang diperkenalkan, sering praktisi menghadapi kesulitan, yakni di mana peran dari suatu jenis antibiotika baru dibandingkan dengan jenis-jenis lain yang sudah ada? Apa kelebihannya dibandingkan dengan antibiotika yang sudah ada dan apa kekurangannya?

Secara garis besar, jenis-jenis antibiotika dan kemoterapetika yang ada paling tidak akan mencakup jenis-jenis berikut ini (7):

1. Golongan penisilin.

Golongan penisilin bersifat bakterisid dan bekerja dengan mengganggu sintesis dinding sel. Antibiotika penisilin mempunyai ciri khas secara kimiawi adanya nukleus asam amino-penisilat, yang terdiri dari cincin tiazolidin dan cincin betalaktam. Spektrum kuman terutama untuk kuman koki Gram positif. Beberapa golongan penisilin ini juga aktif terhadap kuman Gram negatif. Golongan penisilin masih dapat terbagi menjadi beberapa kelompok, yakni:

- Penisilin yang rusak oleh enzim penisilinase, tetapi spektrum anti kuman terhadap Gram positif paling kuat. Termasuk di sini adalah Penisilin G (benzil penisilin) dan derivatnya yakni penisilin prokain dan penisilin benzatin, dan penisilin V (fenoksimetil penisilin). Penisilin G dan penisilin prokain rusak oleh asam lambung sehingga tidak bisa diberikan secara oral, sedangkan penisilin V dapat diberikan secara oral. Spektrum antimikroba di mana penisilin golongan ini masih merupakan pilihan utama meliputi infeksi-infeksi streptokokus beta hemolitikus grup A, pneumokokus, meningokokus, gonokokus, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus pyoneges* (yang tidak memproduksi penisilinase), *Bacillus anthracis*, *Clostridia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Treponema pallidum*, *Leptospirae* dan *Actinomycetes sp.*
- Penisilin yang tidak rusak oleh enzim penisilinase, termasuk di sini adalah kloksasilin, flukloksasilin, dikloksasilin, oksasilin, nafsilin dan metisilin, sehingga hanya digunakan untuk kuman-kuman yang memproduksi enzim penisilinase.
- Penisilin dengan spektrum luas terhadap kuman Gram positif dan Gram negatif, tetapi rusak oleh enzim penisilinase. Termasuk di sini adalah ampisilin dan amoksisilin. Kombinasi obat ini dengan bahan-bahan penghambat enzim penisiline, seperti asam klavulanat atau sulbaktam, dapat memperluas spektrum terhadap kuman-kuman penghasil enzim penisilinase.
- Penisilin antipseudomonas (antipseudomonal penisilin). Penisilin ini termasuk karbenisilin, tikarsilin, meklosilin dan piperasilin diindikasikan khusus untuk kuman-kuman *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Golongan sefalosporin.

Golongan ini hampir sama dengan penisilin oleh karena mempunyai cincin beta laktam. Secara umum aktif terhadap kuman Gram positif dan Gram negatif, tetapi spektrum anti kuman dari masing-masing antibiotika sangat beragam, terbagi menjadi 3 kelompok, yakni:

- Generasi pertama yang paling aktif terhadap kuman Gram positif secara *in vitro*. Termasuk di sini misalnya sefalotin, sefaleksin, sefazolin, sefradin. Generasi pertama kurang aktif terhadap kuman Gram negatif.
- Generasi kedua agak kurang aktif terhadap kuman Gram positif tetapi lebih aktif terhadap kuman Gram negatif, termasuk di sini misalnya sefamandol dan sefaklor.
- Generasi ketiga lebih aktif lagi terhadap kuman Gram negatif, termasuk *Enterobacteriaceae* dan kadang-kadang pseudomonas. Termasuk di sini adalah sefoksitin (termasuk suatu antibiotika sefamisin), sefotaksim dan moksalamat.

3. Golongan amfenikol

Golongan ini mencakup senyawa induk kloramfenikol maupun derivat-derivatnya yakni kloramfenikol palmitat, natrium suksinat dan tiamfenikol. Antibiotika ini aktif terhadap kuman Gram positif dan Gram negatif maupun rickettsia, klamidia, spirokaeta dan mikoplasma. Karena toksisitasnya terhadap sumsum tulang, terutama anemia aplastika, maka kloramfenikol hanya dipakai untuk infeksi *S. typhi* dan *H. influenzae*.

4. Golongan tetrasiklin

Merupakan antibiotika spektrum luas bersifat bakteristatik untuk kuman Gram positif dan Gram negatif, tetapi indikasi pemakaiannya sudah sangat terbatas oleh karena masalah resistensi, namun demikian antibiotika ini masih merupakan pilihan utama untuk infeksi-infeksi yang disebabkan oleh klamidia, riketsia, dan mikoplasma. Mungkin juga efektif terhadap *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* dan *H. influenzae*., termasuk di sini adalah tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, metasiklin dan demeklosiklin.

5. Golongan aminoglikosida

Merupakan golongan antibiotika yang bersifat bakterisid dan terutama aktif untuk kuman Gram negatif. Beberapa mungkin aktif terhadap Gram positif. Streptomisin dan kanamisin juga aktif terhadap kuman TBC. Termasuk di sini adalah amikasin, gentamisin, kanamisin, streptomisin, neomisin, metilmisin dan tobramisin, antibiotika ini punya sifat khas toksisitas berupa nefrotoksik, ototoksik dan neurotoksik.

6. Golongan makrolida

Golongan makrolida hampir sama dengan penisilin dalam hal spektrum antikuman, sehingga merupakan alternatif untuk pasien-pasien yang alergi penisilin. Bekerja dengan menghambat sintesis protein kuman. Aktif secara *in vitro* terhadap kuman-kuman Gram positif, Gram negatif, mikoplasma, klamidia, riketsia dan aktinomisetes. Selain sebagai alternatif penisilin, eritromisin juga merupakan pilihan utama untuk infeksi pneumonia atipik (disebabkan oleh *Mycoplasma pneumoniae*) dan penyakit Legionnaires (disebabkan *Legionella pneumophilla*) termasuk dalam golongan makrolida selain eritromisin juga roksitromisin, spiramisin, josamisin, rosaramisin, oleandomisin dan trioleandomisin.

7. Golongan linkosamid.

Termasuk di sini adalah linkomisin dan klindamisin, aktif terhadap kuman Gram positif termasuk stafilocokus yang resisten terhadap penisilin. Juga aktif terhadap kuman anaerob, misalnya bakteroides. Sering dipakai sebagai alternatif penisilin antistafilocokus pada infeksi tulang dan sendi serta infeksi-infeksi abdominal. Sayangnya, pemakaiannya sering diikuti dengan superinfeksi *C. difficile*, dalam bentuk kolitis pseudomembranosa yang fatal.

8. Golongan polipeptida.

Antibiotika golongan ini meliputi polimiksin A, B, C, D dan E. Merupakan kelompok antibiotika yang terdiri dari rangkaian polipeptida dan secara selektif aktif terhadap kuman Gram negatif, misalnya pseudomonas maupun kuman-kuman kolidiform yang lain. Toksisitas polimiksin membatasi pemakaiannya, terutama dalam bentuk neurotoksisitas dan nefrotoksisitas. Mungkin dapat berperan lebih penting kembali dengan meningkatnya infeksi pseudomonas dan enterobakteri yang resisten terhadap obat-obat lain.

9. Golongan antimikobakterium

Golongan antibiotika dan kemoterapetika ini aktif terhadap kuman mikobakterium. Termasuk di sini adalah obat-obat anti TBC dan lepra, misalnya rifampisin, streptomisin, INH, dapson, etambutol dan lain-lain.

10. Golongan sulfonamida dan trimetropim

Kepentingan sulfonamida dalam kemoterapi infeksi banyak menurun karena masalah resistensi. Tetapi beberapa mungkin masih aktif terhadap bentuk-bentuk infeksi tertentu misalnya sulfisoksazol untuk infeksi dan infeksi saluran kencing. Kombinasi sulfamektoksazol dan trimetoprim untuk infeksi saluran kencing, salmonellosis, kuman bronkitis, prostatitis. Spektrum kuman mencakup kuman-kuman Gram positif dan Gram negatif.

11. Golongan kuinolon

Merupakan kemoterapetika sintesis yang akhir-akhir ini mulai populer dengan spektrum antikuman yang luas terutama untuk kuman-kuman Gram negatif dan Gram positif, enterobacteriaceae dan pseudomonas. Terutama dipakai untuk infeksi-infeksi nosokomial. Termasuk di sini adalah asam nalidiksik, norfloksasin, ofloksasin, pefloksasin dan lain-lain.

12. Golongan lain-lain

Masih banyak jenis-jenis antibiotika dan kemoterapetika lain yang tidak tercakup dalam kelompok yang disebutkan di atas. Misalnya saja vankomisin, spektinomisin, basitrasin, metronidazol, dan lain-lain. Informasi mengenai pemakaian dan sifat masing-masing dapat dicari dari sumber pustaka baku. Vankomisin terutama aktif untuk Gram positif, terutama untuk *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*. Juga merupakan pilihan untuk infeksi stafilocokus yang resisten terhadap metisilin. Tetapi karena toksisitasnya, maka vankomisin hanya dianjurkan kalau antibiotika lain tidak lagi efektif.

Di samping antibiotika yang telah disebutkan di atas, akhir-akhir ini juga mulai diperkenalkan jenis-jenis baru dari golongan beta laktam misalnya kelompok monosiklik beta laktam yakni aztreonam, yang terutama aktif terhadap kuman Gram negatif, termasuk pseudomonas. Juga antibiotika karbapenem (misalnya imipenem) yang dikatakan tahan terhadap penisilinase dan aktif terhadap kuman-kuman Gram positif dan Gram negatif.

Banyaknya jenis antibiotika dan kemoterapetika yang diuraikan di sini, walaupun mungkin tidak bisa semuanya tercakup, menunjukkan betapa sulitnya untuk memilih salah satu yang paling tepat jika menghadapi suatu kasus infeksi. Hal ini berkaitan erat dengan saling *overlapping* spektrum antikuman dari masing-masing jenis. Penemuan jenis-jenis antibiotika baru harus diikuti secara seimbang dengan prinsip pemilihan yang praktis dan sesuai. Bagaimana kita harus memilih dari sekian banyak alternatif jika menghadapi kasus-kasus infeksi?

Untuk mempermudah dalam pemilihan antibiotik, mungkin ada baiknya untuk mengenal kembali jenis-jenis infeksi atau jenis-jenis infeksi atau jenis-jenis kuman penyebab infeksi secara global. Kuman-kuman penyebab infeksi secara umum dapat dikategorikan secara besar sebagai berikut:

1. Kuman Gram positif

Kuman Gram positif dibedakan menjadi dua kelompok, yakni kuman aerob dan kuman anaerob.

Kuman Gram positif aerob: meliputi kuman-kuman koken (streptokokus, stafilokokus), basilus (saprofit), spiral (treponema dan leptospira), batang (korinebakteria) dan lain-lain. Jadi secara sederhana kuman-kuman yang sering dihadapi dalam praktek dari golongan ini misalnya kuman stafilokokus, streptokokus. Untuk kuman-kuman Gram positif aerob ini, antibiotika pilihan utama adalah penisilin spektrum sempit (asalkan tidak ada resistensi karena produksi enzim penisilinase). Penisilin spektrum luas, eritromisin, sefalosporin, mempunyai aktifitas antikuman terhadap golongan Gram positif aerob, tetapi tidak sekuat penisilin spektrum sempit di atas. Contoh yang gampang adalah infeksi saluran nafas oleh streptokokus maupun infeksi-infeksi piogenik dengan pernanahan.

Kuman Gram positif anaerob: yang paling penting di sini kemungkinan adalah kuman-kuman batang positif, yakni klostridia, misalnya *C. tetani*, *C. botulinum*, *C. gas gangren* dan lain-lain. Untuk kuman-kuman ini penisilin dengan spektrum sempit tetap merupakan obat pilihan utama, juga metronidazol.

2. Kuman Gram negatif

Kuman gram negatif juga terbagi menjadi kuman yang bersifat aerob dan anaerob.

Gram negatif aerob: termasuk koken (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* atau pneumokokus), kuman-kuman enterik (*E. coli*, *klebsiela* dan enterobakter), salmonela, sigela, vibrio, pseudomonas, hemofilus dan lain-lain. Untuk kuman-kuman kelompok ini, pilihan antibiotik dapat berupa penisilin spektrum luas, tetrasiklin, kloramfenikol, sefalosporin dan lain-lain. Sebagai contoh, antibiotik pilihan untuk kuman vibrio adalah tetrasiklin, untuk salmonela adalah kloramfenikol, untuk hemofilus adalah kloramfenikol.

Gram negatif anaerob: yang termasuk di sini yang penting adalah golongan bakteroides dan fusobakterium. Linkomisin dan klindamisin, beberapa sefalosporin, metronidazol, kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat.

Pembagian kuman penyebab infeksi ini sangat disederhanakan, oleh karena spektrum kuman penyebab infeksi pada masing-masing organ tubuh atau lokasi tubuh masih sangat bervariasi. Sehingga dalam prakteknya jenis infeksi, kuman spesifik penyebabnya harus dicari dan dipertimbangkan termasuk spektrum kepekaan kuman pada umumnya yang menentukan antibiotika pilihan untuk infeksi yang bersangkutan. Dalam Tabel 1 tertera infeksi-infeksi dengan kuman penyebab dan pilihan antibiotikanya.

III. PRINSIP PEMILIHAN DAN PEMAKAIAN DALAM KLINIK

Sesudah mengkaji pembagian dan jenis-jenis antibiotika maupun kemoterapetika yang ada, bagaimanakah membuat keputusan mengenai pemilihan dan pemakaian antibiotika? Secara klinik memang sulit untuk memastikan kuman penyebab infeksi secara antibiotika atau menunggu hasil pemeriksaan mikrobiologi, misalnya dalam menghadapi suatu kasus infeksi yang gawat. Jadi secara umum adalah tidak dapat diterima secara etik praktek dalam dua kondisi ekstrim berikut,

- memberikan atau memulai terapi antibiotika atau kemoterapetika secara sembarangan tanpa mempertimbangkan kemungkinan kuman penyebab infeksi,

- menunda atau tidak memberikan antibiotika sama sekali pada satu kasus yang secara klinis benar-benar suatu infeksi bakterial dengan alasan karena hasil pemeriksaan biologi tidak atau belum diperoleh. Penundaan ini akan sangat memperbesar resiko komplikasi atau perkembangan lebih berat dari infeksi.

Dalam hal kedua di atas, di mana infeksi sudah memang dapat ditegakkan secara klinis, tetapi pemeriksaan mikrobiologi belum menunjukkan hasil maka dapat saja terapi antibiotika dimulai dengan perkiraan (secara ilmiah – *educated guess*) berdasarkan kemungkinan kuman penyebab yang lazim, misalnya dari data epidemiologi. Sebagai contoh, misalnya menghadapi faringitis, maka kuman penyebab yang paling sering adalah golongan streptokokus yang sensitif terhadap penisilin.

Secara umum, berdasarkan ditemukannya kuman penyebab infeksi atau tidak, maka terapi antibiotika dapat dibagi menjadi dua (9), yakni terapi secara empiris dan terapi pasti.

Terapi secara empiris: Pada banyak keadaan infeksi, kuman penyebab infeksi belum dapat diketahui atau dipastikan pada saat terapi antibiotika dimulai. Seperti yang diutarakan di muka, pemilihan jenis antibiotika diberikan berdasarkan perkiraan kemungkinan kuman penyebabnya. Ini dapat didasarkan pada pengalaman yang layak atau berdasarkan pada pola epidemiologi kuman setempat. Pertimbangan utama dari terapi empiris ini adalah pengobatan infeksi sedini mungkin akan memperkecil resiko komplikasi atau perkembangan lebih lanjut dari infeksi, misalnya dalam menghadapi kasus-kasus infeksi berat, infeksi pada pasien dengan kondisi depresi imunologik. Keberatan dari terapi empirik ini meliputi, kalau pasien sebenarnya tidak menderita infeksi atau kalau kepastian kuman penyebab tidak dapat diperoleh kemudian karena sebab-sebab tertentu (misalnya tidak diperoleh spesimen), maka terapi antibiotika seolah-olah dilakukan secara buta.

Terapi pasti (definitif): Terapi ini dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologis yang sudah pasti, jenis kuman maupun spektrum kepekaannya terhadap antibiotika. Dalam praktek sehari-hari, mulainya terapi antibiotika umumnya dilakukan secara empiris. Baru kalau hasil pemeriksaan mikrobiologis menunjukkan ketidakcocokan dalam pemilihan antibiotika, maka antibiotika dapat diganti kemudian dengan jenis yang sesuai. Pedoman dalam Tabel 1, dapat merupakan petunjuk terapi empiris tersebut.

Prinsip-prinsip proses keputusan pemilihan dan pemakaian antibiotika secara ringkas mencakup langkah-langkah berikut (10):

1. Penegakan diagnosis infeksi. Hal ini bisa dikerjakan secara klinis ataupun pemeriksaan-pemeriksaan tambahan lain yang diperlukan. Apakah jenis infeksi berdasarkan organ yang terkena? Gejala panas sama sekali bukan kriteria untuk diagnosis adanya infeksi.
2. Kemungkinan kuman penyebabnya, dipertimbangkan dengan perkiraan ilmiah berdasarkan pengalaman setempat yang layak dipercaya atau epidemiologi setempat atau dari informasi-informasi ilmiah lain.
3. Apakah antibiotika benar-benar diperlukan? Sebagian infeksi mungkin tidak memerlukan terapi antibiotika misalnya infeksi virus saluran pernafasan atas, keracunan makanan karena kontaminasi kuman-kuman enterik. Jika tidak perlu antibiotika, terapi alternatif apa yang dapat diberikan?
4. Jika diperlukan antibiotika, pemilihan antibiotika yang sesuai berdasarkan,
 - spektrum antikuman,
 - pola sensitifitas,
 - sifat farmakokinetika,
 - ada tidaknya kontra indikasi pada pasien,
 - ada tidaknya interaksi yang merugikan,
 - bukti akan adanya manfaat klinik dari masing-masing antibiotika untuk infeksi yang bersangkutan berdasarkan informasi ilmiah yang layak dipercaya.

5. Penentuan dosis, cara pemberian, lama pemberian berdasarkan sifat-sifat kinetika masing-masing antibiotika dan fungsi fisiologis sistem tubuh (misalnya fungsi ginjal, fungsi hepar dan lain-lain).
6. Evaluasi efek obat. Apakah obat bermanfaat, kapan dinilai, kapan harus diganti atau dihentikan? Adakah efek samping yang terjadi?

Urutan proses-proses ini merupakan pedoman umum mengenai hal-hal yang perlu dipertimbangkan dalam memilih dan memakai antibiotika dalam klinik. Secara rinci proses-proses ini dapat berkembang lebih jauh berdasarkan kasus infeksi yang dihadapi.

IV. KOMBINASI ANTIBIOTIKA

Bagaimana dengan pemakaian kombinasi antibiotika? Dalam klinik banyak dijumpai pemakaian kombinasi antibiotika, yang sayangnya tidak semuanya dapat diterima secara ilmiah begitu saja. Tujuan pemakaian kombinasi antibiotika mencakup hal-hal sebagai berikut (8),

- Memperluas spektrum anti kuman pada pasien dengan kondisi kritis atau infeksi berat, tetapi jenis infeksinya belum dapat dipastikan. Misalnya pada septikemia sering diberikan kombinasi antibiotika antistafilokokus (misalnya nafsilin) dan antibiotika terhadap basil Gram negatif aerob (misalnya gentamisin).
- Untuk mengatasi adanya kuman yang resisten. Misalnya kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat atau sulbaktam untuk mengatasi resistensi karena produksi enzim penisilinase.

Pemakaian kombinasi antibiotika juga mengandung risiko misalnya adanya akumulasi toksisitas yang serupa, misalnya nefrotoksitas aminoglikosida dan nefrotoksitas dari beberapa jenis sefalosporin. Kemungkinan juga dapat terjadi antagonisme, kalau prinsip-prinsip kombinasi di atas tidak ditaati, misalnya kombinasi penisilin dan tetrasiklin. Walaupun pemakaian beberapa kombinasi dapat diterima secara ilmiah, tetap diragukan perlunya kombinasi tetap oleh karena kemungkinan negatif yang dapat terjadi. Sebagai contoh kombinasi tetap penisilin dan streptomisin justru akan menyebabkan inaktivasi dari masing-masing antibiotika oleh karena terjadinya kerusakan secara kimiawi.

V. KERUGIAN PEMAKAIAN ANTIBIOTIKA SECARA SEMBARANGAN

Sesudah mengikuti prinsip-prinsip pemilihan dan pemakaian antibiotika seperti yang diuraikan di depan, apa dan bagaimana dampak negatif dari pemakaian antibiotika yang dilakukan secara sembarangan, atau secara irasional? Dampak negatif pemakaian antibiotika secara sembarangan akan mencakup hal-hal sebagai berikut (11):

- Terjadinya resistensi kuman. Timbulnya strain-strain kuman yang resisten akan sangat berkaitan dengan banyaknya pemakaian antibiotika dalam suatu unit pelayanan.
- Terjadinya peningkatan efek samping dan toksisitas antibiotika, yang terjadi secara langsung karena pengaruh antibiotika yang bersangkutan atau karena terjadinya superinfeksi. Misalnya pada pemakaian linkomisin atau vankomisin dapat terjadi superinfeksi dengan kuman *Clostridium difficile* yang menyebabkan kolitis pseudomembranosa.
- Terjadinya pemborosan biaya misalnya karena pemakaian antibiotika yang berlebihan pada kasus-kasus yang kemungkinan sebenarnya tidak memerlukan antibiotik.
- Tidak tercapainya manfaat klinik optimal dalam pencegahan maupun pengobatan penyakit infeksi.

Sayangnya dalam praktek klinik masih sering sekali dijumpai pemakaian antibiotika yang tidak pada tempatnya (irasional). Kebiasaan-kebiasaan pemakaian antibiotika yang keliru ini sedikit banyak berkaitan dengan adanya kepercayaan-kepercayaan atau pemikiran yang keliru mengenai manfaat antibiotika, kurangnya informasi yang

obyektif mengenai manfaat antibiotika dan lain-lain. Beberapa contoh kebiasaan berikut hanya menggambarkan sebagian saja dari masalah pemakaian antibiotika yang tidak rasional, yakni,

- Pemakaian antibiotika pada kondisi-kondisi yang sebenarnya tidak memerlukan terapi antibiotika, misalnya pada infeksi viral saluran pernafasan atas, diare akut nonspesifik, antibiotika profilaksi pada tindakan-tindakan bedah yang bersih (aseptik).
- Pemakaian satu jenis antibiotika tanpa memandang jenis infeksi dan kuman penyebabnya. Di puskesmas antibiotika tetrasiklin diberikan pada kurang lebih 70% kasus dengan berbagai macam diagnosis (2).
- Pemakaian antibiotika dengan dosis yang tidak mencukupi misalnya pemberian selama 3 hari, tanpa melihat efek terapi yang terjadi.
- Pemberian antibiotika secara berlebihan pada kasus-kasus infeksi nonbakterial ringan dengan alasan untuk mencegah komplikasi karena kondisi malnutrisi.
- Pemakaian antibiotika kombinasi tanpa dasar dan tujuan yang jelas.

Masih banyak lagi kebiasaan-kebiasaan yang keliru yang notabene akan memperbesar kemungkinan terjadinya dampak negatif dan memperkecil tercapainya efek yang diinginkan. Pendidikan berkelanjutan dan informasi secara terus menerus bagi para praktisi memegang peran penting dalam upaya mengurangi atau mencegah kebiasaan-kebiasaan pemakaian antibiotika yang tidak sesuai tersebut.

VI. BAGAIMANA MENILAI SUATU ANTIBIOTIKA BARU

Dengan cepatnya dan makin seringnya diperkenalkan berbagai jenis antibiotika dan kemoterapetika baru, praktisi sering mendapatkan kesulitan dalam menilai manfaat, peran serta resiko dari suatu jenis obat baru dibandingkan dengan jenis-jenis yang sudah ada. Hal ini sering diperburuk oleh kenyataan bahwa informasi yang diberikan mengenai obat yang baru, lebih sering banyak menonjolkan segi manfaat dan kelebihannya, sedangkan efek samping dan kekurangan-kekurangan lainnya cenderung diperkecilkan. Di lain pihak, informasi ilmiah dalam buku-buku pustaka untuk obat yang baru diperkenalkan umumnya masih kurang lengkap. Menghadapi kesulitan ini reaksi yang timbul dapat muncul secara ekstrim dalam dua kemungkinan. Pertama, mengikuti saja semua informasi dan anjuran yang diterima, walaupun informasinya belum tentu sepenuhnya benar. Kedua, secara apriori langsung menolak semua informasi dan anjuran tanpa terlebih dulu apakah ada kelebihan manfaat dari obat baru yang diperkenalkan tersebut.

Menghadapi suatu jenis antibiotika baru yang diperkenalkan, maka langkah-langkah penelaahan yang dianjurkan adalah sebagai berikut,

- Termasuk jenis apakah antibiotika baru tersebut?
- Bagaimana spektrum antikumannya?
- Apa indikasi pemakaian kliniknya?
- Apa antibiotika pilihan utama dan pilihan alternatif untuk kondisi klinik atau infeksi yang dimaksud?
- Apakah antibiotika baru secara mikrobiologik lebih aktif, atau lebih paten dibanding antibiotika yang sudah ada untuk infeksi bersangkutan?
- Apakah ada kelebihan lain secara farmakologik, misalnya dalam sifat-sifat kinetik, absorpsi, distribusi dan penetrasi jaringan, eliminasi, cara pemberian, dosis dan sebagainya?
- Apakah antibiotika baru memberikan manfaat klinik lebih baik dibanding yang sudah ada? Dan apakah bukti manfaat klinik ini ditunjang oleh penelitian uji klinik yang dapat diterima, misalnya dengan rancangan *randomized controlled trial*?
- Apakah antibiotika baru lebih aman, kurang toksik atau kurang efek sampingnya dibanding yang sudah ada?

- Apakah biaya pemakaian kliniknya lebih murah dibandingkan dengan obat yang sudah ada dengan manfaat klinik dan keamanan yang sebanding?

Jika pertimbangan-pertimbangan ini sudah diambil dan jawabannya menunjukkan bahwa antibiotika baru tersebut dapat diterima untuk dipakai dalam klinik, maka pertanyaan lebih lanjut adalah apakah antibiotika baru tersebut dapat dipakai secara rutin, ataukah hanya dipakai sebagai cadangan atau simpanan (*reserved antibiotics*) untuk menghadapi kasus-kasus khusus yang tidak dapat diatasi dengan antibiotika yang sudah ada. Sebagai contoh, mestinya amikasin hanya dipakai kalau menghadapi infeksi dengan kuman yang resisten terhadap gentamisin, atau pada infeksi faringitis streptokokus maka eritromisin dipakai kalau pasien tidak tahan terhadap penisilin. Pertimbangan-pertimbangan yang dikemukakan ini walau nampaknya rumit, tetapi dalam praktek seyogyanya selalu harus diambil dalam menghadapi pengenalan suatu antibiotika baru.

VII. PENUTUP

Pemakaian antibiotika secara optimal dan efektif memerlukan pengetahuan mengenai sifat-sifat dinamika dan kinetika dari jenis-jenis antibiotika yang tersedia. Di samping itu juga memerlukan pengertian dan pemahaman mengenai bagaimana memilih dan memakai antibiotika secara benar, mulai dari pemilihan berdasarkan indikasi yang tepat, menentukan dosis, cara pemberian, lama pemberian, maupun evaluasi efek antibiotika. Pemakaian dalam klinik yang menyimpang dari prinsip-prinsip pemilihan dan pemakaian secara rasional akan membawa dampak negatif dalam bentuk meningkatnya resistensi, efek samping, pemborosan dan kegagalan pencegahan dan pengobatan infeksi.

VIII. DAFTAR PUSTAKA

- Massel, B.F., Chute, O.G., Walker, A.M., Kurland, G.S. 1988 Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *New England Journal of Medicine* 318:280-6
- Management Sciences for Health, Yayasan Indonesia Sejahtera & Ministry of Health, Republic of Indonesia (1988) *Child Survival Pharmaceuticals in Indonesia – Part II: Where does the tetracyclines go?*, Management Sciences for Health, Boston.
- Departemen Kesehatan RI 1988 *Buku Pedoman Penatalaksanaan Penderita ISPA dan Diare untuk Petugas Kesehatan*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Laurence, D.R. & Bennet, P.N. 1987 *Clinical Pharmacology* 6th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Whitby, M. & Finch, R. 1986 Bacterial meningitis. Rational selection and use of antibacterial drugs. *Medical progress* October: 49-64.
- Jawetz, E. 1987 Principles of antimicrobial drug action, dalam B.G. Katzung (ed.): *Basic and Clinical Pharmacology*, 3rd ed. pp. 509-15. Appleton & Lange, Norwalk.
- Kucers, A. & Bennett, N.McK. 1987 *The Use of Antibiotics. A Comprehensive Review with Clinical Emphasis*, 4th ed. William Heinemann Medical Books, London.
- Enekel, S. & Stille, W. 1988 *Antibiotics in the Tropics*, Springer-Verlag, Heidelberg.
- Mills, J., Barriere, S.L., Jawetz, E. 1987 Vaccines, immune globulins & other complex biologic products, dalam B.G. Katzung (ed.): *Basic and Clinical Pharmacology*, 3rd ed. pp. 590-601. Appleton & Lange, Norwalk.
- Grahame-Smith, D.G. & Aronson, J.K. 1985 *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. Oxford University Press, Oxford.
- Levy, S.B., 1982 Microbial resistance to antibiotics: an evolving and persistent problem, dalam The Lancet (ed.): *Good Antimicrobial Prescribing – A Lancet Review*, The Lancet, London.

Tabel 1.
Kuman patogen, infeksi dan terapi antibiotikanya.

Jenis kuman	Tempat infeksi	Jenis infeksi	Daftar WHO		Bukan daftar WHO aktifitas baik	Kurang efektif	Inaktif
			Pilihan I	Pilihan II			
S. aureus	Kulit, saluran pernafasan atas	Luka infeksi, mastitis, parotitis purulenta, pneumoniasupuratif, keracunan makanan, infeksi yang berhubungan dengan benda asing, osteomiellitis, piomiositis	Kloksasilin, bila sensitif benzil penisilin	Eritromisin, kloramfenikol, (hanya pada infeksi berat !)	Klindamisin, vankomisin, sefazolin, asam fusidat imipenem	Ampisilin, tetrasiklin, amino-glikosida (hanya dalam kombinasi)	Metronidazol
S. epidermidis	Selalu di kulit, mukosa hidung	Penyebab insidental endokarditis, infeksi-infeksi yang berhubungan dengan benda asing (misalnya implantasi katub)	Sama dengan S. aureus, tetapi lebih sering resisten				
S. pyogenes (beta-hemolitikus)	Tenggorokan	Erisipelas, scarlet fever, angina, demam rematik, sepsis purpural, selulitis, septikemia	Benzil penisilin Penisilin V	Eritromisin, ampisilin, tetrasiklin	Sefalosporin, klindamisin	Kotrimoksazol	Metronidazol, aminoglikosida
S. pneumoniae	Saluran pernafasan atas	Pneumonia lobar, bronkitis, sinusitis, luka kornea, meningitis, empiema, septikomi, otitis media	Benzil penisilin Penisilin V	Ampisilin, eritromisin, kloramfenikol	Sefalosporin, klindamisin, vankomisin	Tetrasiklin, kuinolon	Metronidazol, aminoglikosida
Streptokoki Grup B	Genital, intestin, penyebab infeksi pada hewan	Septikemi dan meningitis neonatal, infeksi ginekologik, pielonefritis	Benzil penisilin Penisilin V	Ampisilin	Sefalosporin	Tetrasiklin	Metronidazol, aminoglikosida
Streptokoki grup D, enterokoki	Intestinum, uretra, vagina	Infeksi saluran kemih, septikemi, endokarditis	Ampisilin	Eritromisin, benzil penisilin dosis tinggi	Vankomisin, mezlosilin, imipenem	Aminoglikosida (hanya dalam kombinasi), tetrasiklin	Klindamisin, metronidazol, sefalosporin
Streptokoki aerob lain, viridans & str. Nonhemolitik	Saluran pernafasan atas, intestinum	Endokarditis bakterial subakut	Benzil penisilin	Ampisilin	Sefazolin, vankomisin, klindamisin	Tetrasiklin aminoglikosida	Metronidazol
Streptokoki anaerob, peptostreptokoki	Mulut, intestinum, vagina	Infeksi campuran dari intestinum atau genital, abses otak atau paru	Benzil penisilin, penisilin V	Eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, metronidazol	Sefoksitin	Aminoglikosida	
E. coli	Intestinum, mungkin mulut & vagina	Infeksi saluran kemih, pielonefritis, meningitis neonatal, kolangitis	Ampisilin kotrimoksazol	Kloramfenikol, tetrasiklin	Sefalosporin, mozlosilin, kuinolon	Sulfonamida	Antibiotika spektrum sempit metronidazol
Klebsiela	Saluran pernafasan, intestinum	Seperti pada E. coli	Kotrimoksazol	Kloramfenikol, gentamisin, amikasin	Sefotaksim, mezlosilin, kuinolon, imipenem	Tetrasiklin	Ampisilin, metronidazol
Salmonela sp. (non-tifoid)	Hewan, karier intestinum pada hewan dan manusia	Enteritis, keracunan makanan, septikemi, abses, osteomiellitis, meningitis bayi	Kotrimoksazol, amoksisilin	Kloramfenikol	Kuinolon, mesilinam,	Tetrasiklin, aminoglikosida	Sefazolin, metronidazol
P. mirabilis	Intestinum, borok, kotor	Infeksi saluran kemih, luka bakar, otitis kronis	Kotrimoksazol	Gentamisin, amikasin	Kuinolon, mezlosilin, seftaksim, sefoksitin, imipenem	Ampisilin, tetrasiklin, kloramfenikol	Metronidazol

P. aeruginosa	Jarang pada kulit dan membran, tetapi sering pada borok dan kotor, kadang-kadang di intestin	Infeksi luka, luka bakar, otitis kronis, infeksi saluran kemih, septikemia, bronkitis kronis, ektima gangrenosum, infeksi umbilikus	Tobramisin, gentamisin	Amikasin	Aziosilin, piperasilin, kuinolon, seftazidin, imipenem	Kotrimoksazol	Ampisilin, sefazolin, metronidazol, tetrasiklin, kloramfenikol
H. influenzae	Saluran pernafasan	Bronkitis kronis, bronkopneumonia, otitis media, sinusitis, konjungtivitis, meningitis, septikemia, epiglottitis	Ampisilin	Tetrasiklin, kotrimoksazol, kloramfenikol (pada meningitis)	Sefotaksim, sefuroksim, mezlosilin, kuinolon	Benzil penisilin aminoglikosida	Metronidazol
B. melalinogenicus	Saluran pernafasan atas, jarang di intestinum	Sepsis dental, abses paru, empiema, abses otak	Benzil penisilin Penisilin V	Tetrasiklin, metronidazol	Sefalosporin, klindamisin, mezlosilin	Ampisilin, eritromisin	Kotrimoksazol, aminoglikosida, kuinolon
B. fragilis	Mulut, intestinum	Infeksi campuran dari intestinum, apendisitis, pileflebitis, tromboflebitis septik, infeksi genital, abses	Metronidazol	Kloramfenikol	Klindamisin, sefoksitin, latamosef, imipenem	Rifampisin	Kotrimoksazol, amino-glikosida, kuinolon