
Antibiotik Empirik di *Intensive Care Unit* (ICU)

Ricky Aditya, Nurita Dian Kestriani, Tinni T. Maskoen

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Dr Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Penemuan jenis antibiotik baru diimbangi dengan penemuan resistensi dari bakteri tersebut terhadap beberapa obat. Secara garis besar, antibiotik dibagi menjadi tiga golongan berdasarkan cara kerja, spektrum, dan efek bakterisidal. Terapi antibiotik terhadap pasien kritis merupakan hal yang menjadi perhatian di dunia akibat tingginya mortalitas dan morbiditas. Aspek efektifitas terapi terus menjadi perhatian akibat peningkatan kebutuhan ruang *Intensive Care Unit*. Kontrol infeksi dan pemilihan antibiotik yang sesuai merupakan intervensi utama dan harus menjadi prioritas dalam manajemen pasien kritis. Pengetahuan mengenai farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik merupakan faktor yang esensial karena penentuan dosis antibiotik berkaitan dengan keluaran pasien kritis. Perubahan pada *volume of distribution* dan *clearance* antibiotik pada pasien kritis mungkin berefek pada target konsentrasi obat dalam serum. Hal ini menjadi bukti bahwa parameter *pharmacokinetics* (PK)/*pharmacodynamics* (PD) berperan terhadap efek obat yang terkait dengan keluaran pasien dan resistensi.

Kata kunci : Antibiotik, farmako dinamik, farmako kinetik, ICU, Pasien kritis

Empirical Antibiotics in Intensive Care Unit (ICU)

Abstract

The discovery of new types of antibiotic resistance offset by the discovery of bacteria to multiple drugs. In general, antibiotics are divided into three groups based on the spectrum shape, and the bactericidal effect. Antibiotic therapy for critically ill patients is a concern in the world due to the high mortality and morbidity. Aspects of the effectiveness of therapy remains a concern due to the increasing needs of the ICU. Pemilihan infection control and appropriate antibiotic is a major intervention and should be a priority in the management of patients in critical condition. Knowledge of the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of antibiotics is essential to determine the doses of antibiotics related to production factor of critically ill patients. Changes in the volume of distribution and clearance of antibiotics in critically ill patients may have an effect on a target serum drug concentrations. This is proof that the PK/PD parameter contribute to the effects associated with the drug and the output resistance of the patient.

Key words : Antibiotic, Critical patients, Icu, pharmacodynamis, pharmacokinetis

Pendahuluan

Intensive Care Unit (ICU) merupakan tempat dimana pasien dengan berbagai macam penyakit dirawat secara bersama oleh beberapa spesialisasi. Pasien yang dirawat di ICU seringkali memerlukan pemberian antibiotik. Hal ini dikarenakan pasien seringkali sumber infeksi tidak jelas saat pasien datang ke ICU. Oleh karena itu, tatalaksana antibiotik empiris harus diberikan sedini mungkin satu jam pertama setelah didiagnosis sepsis berat atau syok septik.¹

Antibiotik berasal dari Bahasa Yunani yang berasal dari kata “anti” yang artinya melawan dan “bios” yang artinya hidup. Istilah antibiotik diperkenalkan oleh Dr. Selman AW. seorang mikrobiolog pada tahun 1947.¹ Antibiotik bekerja dengan cara membunuh atau memperlambat pertumbuhan dari bakteri. Antibiotik merupakan salah satu golongan anti mikroba dimana golongan lain dari anti mikroba adalah antifungi, anti viral dan anti parasit.³

Antibiotik mungkin merupakan salah satu bentuk terapi yang paling berhasil dalam sejarah dunia kedokteran. Sejarah melaporkan adanya temuan tetrasiklin dalam tulang manusia yang berasal dari *Sudanese nubia* tahun 350-550 SM. Adanya tetrasiklin dalam tulang ini menunjukkan kandungan tetrasiklin dalam diet manusia purba tersebut. Selain itu, Cina kuno telah mengembangkan artemisin sejak beribu-ribu tahun yang lalu dalam terapi herbalnya.¹

Antibiotika di era modern mulai ditemukan pada tahun 1910 di mana Paul Erlich bersama dengan kimiawan Alfred Bertheim dan bakteriolog Sahachiro Hata menemukan obat yang dapat menyembuhkan sipilis, penyakit yang disebabkan oleh *Treponema pallidum*, yang diberi nama Salvarsan.^{4,5} Pada bulan September tahun 1928, Alexander Fleming menemukan *blue mold* fungus dari genus *pennicillus* dapat menghambat pertumbuhan dari *Staphylococcus aureus* pada cawan kultur. Selanjutnya, penelitian mengenai antibiotik tersebut terus dilakukan selama 12 tahun hingga pada tahun 1940 Howard Florey dan Ernest Chain menyebutkan bahwa antibiotik tersebut sudah diuji secara klinis dan diberi nama penisilin. Pada tahun 1944–1945 penisilin diproduksi besar-besaran serta mulai

digunakan untuk mengobati korban perang dunia ke II.⁴

Setelah ditemukannya penisilin, pada tahun 1944 streptomisin, golongan aminoglikosida ditemukan sebagai antibiotik yang berasal dari *Streptomyces griseus*. Tidak begitu lama setelah itu ditemukan juga obat antibiotik lainnya seperti chloramphenicol, tetracycline, macrolide, and glycopeptide (misalnya vancomycin). Tahun 1962 dibuatlah antimikroba sintesis seperti asam nalidixat dan quinolone lalu dilanjutkan dengan perkembangan pembuatan antibiotik golongan cephalosporin.⁶

Penemuan-penemuan jenis dari antibiotik pada saat itu ternyata diimbangi dengan penemuan resistensi dari bakteri tersebut terhadap beberapa obat. Penisilin yang pada awalnya efektif menekan pertumbuhan *Staphylococcus aureus* diketahui mengalami resistensi pada tahun 1950. Sejak saat itu dikembangkan obat *penicillinase-stable methicillin* hingga pada tahun 1960 digunakan secara klinis. Meski begitu, pada tahun 1961 di UK ditemukan isolasi *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Dalam perkembangannya MRSA menjadi masalah sosial di tahun 1990-an sehingga dikembangkanlah beberapa antibiotik lain yang efektif seperti sefalosporin generasi dua dan tiga.⁶

Penggolongan Antibiotika Berdasarkan Cara Kerja

Berdasarkan cara kerja, antibiotik dibagi menjadi 3 yaitu *DNA synthesis inhibitor*, *cell wall synthesis inhibitor*, dan *protein synthesis inhibitor*.⁷

DNA-synthesis Inhibitor

Antibiotik golongan ini merupakan antibiotik yang menghambat replikasi DNA. Sebagai contoh fluoroquinolon, obat ini menghambat proses replikasi DNA dengan cara berikatan dengan topoisomerase II dan topoisomerase IV. Berikatnya obat dengan struktur tersebut agar mencegah rantai DNA kembali bersatu pada proses *cleavage*. Contoh obat golongan ini adalah golongan fluoroquinolon dan cotrimoxazole.

Cell Wall Synthesis Inhibitor

Sel bakteri diselubungi oleh suatu lapisan peptidoglikan (murein), matriks polimer dengan

komposisi *peptide-linked* β -(1-4)-*N-acetyl hexosamine*, merupakan suatu mekanisme barrier mekanis bakteri terhadap kondisi eksternal. Kekuatan dari peptidoglikan sangatlah penting bagi kelangsungan hidup suatu bakteri seperti menjaga perubahan tekanan osmotik terhadap lingkungan. Untuk mempertahankan bentuknya, aktivitas peptidoglikan dipengaruhi oleh aktivitas transglikosilase dan *penicilin-binding protein* (transpeptidase).

Antibiotik golongan beta laktam dan glikopeptida merupakan contoh golongan obat dengan mekanisme ini. Sebagai contoh, beta laktam bekerja dengan cara berikatan dengan transpeptidase sehingga proses *maintenance* dari bakteri tersebut dan peptidoglikan tidak mampu mempertahankan bentuknya. Ketidaktahuan peptidoglikan mempertahankan bentuknya menyebabkan sel menginduksi respon stress yang jika dibiarkan terus menerus akan menyebabkan lisisnya sel tersebut.

Protein Synthesis Inhibitor

Proses dari pembentukan RNA terdiri dari 3 fase inisiasi, elongasi dan terminasi. Ketiganya dipengaruhi oleh ribosom dan aksesoris sitoplasma. Ribosom tersusun atas dua subunit ribonukleoprotein yaitu 50s dan 30s. ribosom tersebut akan berjalan mengikuti setiap proses pembentukan RNA.

Antibiotik golongan ini bekerja dengan menghambat kerja dari ribosom tersebut, sesuai target kerjanya, obat tersebut dibagi kembali menjadi 2 golongan, yaitu 30s Inhibitor dan 50s Inhibitor. Mekanisme kerja dari 50s ribosom inhibitor adalah adalah membloking baik itu proses inisiasi tranlasi protein maupun translokasi peptide mRNA. Contoh 50S ribosome inhibitors macrolides (erythromycin), lincosamides (clindamycin), streptogramins (dalfopristin–quinupristin), amphenicols (chloramphenicol) dan oxazolidinones (linezolid). Mekanisme kerja dari 30s Ribosom inhibitor adalah memblok akses menempelnya tRNA aminoacyl kepada ribosom. Contoh dari obat ini adalah tetrasiklin dan aminocyclitols.

Berdasarkan Spektrum

Berdasarkan luas spektrum, antibiotik dibagi

menjadi spectrum luas (*broad spectrum*) dan spectrum sempit (*narrow spectrum*).⁸

Broad Spectrum

Antibiotik spektrum luas merupakan antibiotik yang efektif terhadap gram positif maupun gram negatif. Contoh obat yang termasuk golongan ini adalah tetracyclines, phenicols, fluoroquinolones, “generasi ke tiga” dan “generasi ke empat” cephalosporins

Narrow Spectrum

Antibiotik spectrum sempit merupakan antibiotik yang memiliki aktivitas terbatas dan hanya efektif terhadap organisme tertentu, sebagai contoh glikopeptida dan bacitracin yang hanya efektif terhadap bakteri gram positif, Polimiksin obat antibiotik yang hanya efektif terhadap bakteri gram negatif, aminoglikosida dan sulfonamid yang hanya efektif terhadap bakteri aerob dan nitromidazol yang hanya efektif terhadap bakteri anaerob.

Berdasarkan Daya Bunuh Bakteri

Berdasarkan daya bunuh bakteri, Antibiotik dibagi menjadi dua yaitu bakterisida dan bakteristatis.^{7,8}

Bakteriostatik

Antibiotik golongan bakteriostatik adalah antibiotik yang hanya menahan pertumbuhan bakteri, tidak sampai membunuh bakteri. Contoh obat golongan ini adalah tetrasiklin, spectinomisin, sulfonamid, macrolide, kloramfenikol, dan trimethoprim.

Bakteriosida

Antibiotik golongan bakterisida adalah antibiotik yang bekerja membunuh bakteri target. Contoh obat golongan ini adalah penisilin, sefalosporin, flouroquinolones (ciprofloxasin), glycopeptides (vancomisin), monobactam, carbapenems.

Penggolongan Antibiotika Berdasarkan PK/PD

Terapi antibiotik terhadap pasien kritis merupakan hal yang menjadi perhatian di dunia akibat tingginya mortalitas dan morbiditas. Aspek efektifitas terapi terus menjadi perhatian akibat peningkatan kebutuhan ruang *Intensive Care Unit* (ICU). Kontrol infeksi dan pemilihan antibiotik

yang sesuai merupakan intervensi utama dan harus menjadi prioritas dalam manajemen pasien kritis.⁹

Pengetahuan mengenai farmakokinetik *pharmacokinetics* (PK) dan farmakodinamik *pharmacodynamics* (PD) antibiotik merupakan faktor yang esensial karena penentuan dosis antibiotik berkaitan dengan keluaran pasien kritis. Perubahan pada *volume of distribution* (Vd) dan *clearance* (CL) antibiotik pada pasien kritis mungkin berefek pada target konsentrasi obat dalam serum. Hal ini menjadi bukti bahwa parameter PK/PD berperan terhadap efek obat yang terkait dengan keluaran pasien dan resistensi.⁹

Gambar 1 menggambarkan tentang kurva farmakokinetik obat. Farmakokinetik mendeskripsikan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. PK menjelaskan mengenai konsentrasi obat dalam tubuh yang berubah seiring waktu setelah konsumsi obat. Parameter yang digunakan adalah bioavailabilitas, minimum serum concentration (C_{min}), puncak konsentrasi obat dalam serum (C_{max}), waktu kadar obat serum mencapai puncak (T_{max}), volume distribusi (Vd), *area under serum concentration-time curve* (AUC), waktu paruh ($T_{1/2}$), dan jumlah waktu konsentrasi obat serum di atas konsentrasi hambat minimal ($T > MIC$).^{10,11}

Gambar 2 mendeskripsikan mengenai hubungan farmakokinetik dan farmakodinamik terhadap konsentrasi obat dalam plasma. Aktivitas concentration-dependent antibiotik dapat diprediksi melalui rasio AUC/MIC atau C_{max}/MIC dengan konsumsi obat dengan dosis adekuat untuk mencapai konsentrasi yang tinggi. Sementara time-dependent antibiotik membutuhkan konsumsi berkali-kali untuk mencapai T/MIC yang maksimal.¹¹

Farmakodinamik mendeskripsikan efek konsentrasi antibiotik dalam plasma terhadap respon pada sel pejamu atau patogen. Parameter PD terdiri dari: waktu yang dibutuhkan konsentrasi obat serum melebihi MIC ($T > MIC$), rasio konsentrasi maksimum serum obat terhadap MIC (C_{max}/MIC), dan area kurva waktu konsentrasi selama 24 jam (ACU) dibagi MIC (AUC/MIC). Beberapa antibiotik memiliki efek bakterisidal paska CL atau *post-antibiotic effects*

(PAE).¹¹

Post-antibiotic effect (PAE) merupakan supresi persisten pertumbuhan bakteri setelah paparan singkat (1–2 jam) bakteri oleh suatu antibiotik meskipun tanpa bantuan imunitas pejamu.¹² Beberapa antibiotik, misalnya aminoglikosida dan quinolones, tetap memiliki efek bakterisidal walaupun CL telah terjadi pada area infeksi. Hal ini terjadi karena kedua antibiotik tersebut memiliki efek inhibitor asam nukleat dan sintesis protein yang secara signifikan mencegah pertumbuhan bakteri meskipun konsentrasi dalam serum berada di bawah MIC.¹¹

Efek PAE dipengaruhi oleh jenis bakteri, jenis dan konsentrasi obat serum, dan durasi paparan. Secara umum, PAE lebih lama *in vivo* dari pada *in vitro*. PAE antibiotik bervariasi tergantung dari jenis antibiotiknya. PAE beta-laktam tergantung dari lama bakteri berikatan dengan transpeptidase penisilin. PAE aminoglikosida tergantung dari lamanya obat terdisosiasi dari ribosom, menuju area aktivasi, dan mensintesis protein. Beta-laktam hanya mengekspresikan PAE pada bakteri gram positif kecuali carbapenem yang memiliki PAE pada gram negatif. Macrolides, flouoroquinolon dan aminoglikosida hanya mengekspresikan PAE pada gram negatif.¹⁰

C_{max} merupakan konsentrasi tertinggi obat dalam plasma darah yang diukur setelah dosis tunggal. C_{max} biasanya terjadi beberapa jam setelah dosis diberikan. AUC merupakan parameter yang menggambarkan absorpsi obat dan bioavailabilitas obat dalam tubuh. AUC menggambarkan konsentrasi obat dalam peredaran darah secara keseluruhan sehingga merupakan indikator efektivitas absorpsi obat.¹² MIC merupakan konsentrasi di mana obat mampu menghambat pertumbuhan bakteri secara *in vitro*.¹¹ MIC menunjukkan konsentrasi terendah dari obat tersebut yang dapat menghambat pertumbuhan setelah diinkubasi 18–24 jam.¹³ Penggunaan antibiotik pada manusia didasarkan pada MIC suatu obat terhadap patogen spesifik yang menginfeksi.¹¹

Dosis obat dikatakan sesuai apabila MIC pada patogen tertentu memiliki kerentanan melebihi dosis maksimal serum dari obat yang lain. Beberapa faktor seperti jenis obat, patogen, dan kondisi individu berpengaruh penting terhadap

keluaran terapi. Dosis obat yang tidak mencapai MIC berpotensi sebagai penyebab resistensi antibiotik.¹¹

Klasifikasikan antibiotik berdasarkan pola aktivitas bakterisidal adalah sebagai berikut:

Concentration-dependent Antibiotiks

Concentration-dependent antibiotiks merupakan golongan pertama. Pola kerja antibiotik golongan ini adalah apabila konsentrasi semakin tinggi, maka efek bakterisidal dan spektrumnya semakin meningkat. Pola ini terjadi pada golongan aminoglikosida dan flouoroquinolon. Indeks farmakologi yang merepresentasikan golongan ini adalah rasio C_{max}/MIC dan AUC/MIC . Pemberian dosis tunggal memiliki efek bakterisidal lebih tinggi dibandingkan pemberian terbagi beberapa dosis. *Concentration-dependent antibiotiks* memiliki efek posantibiotik yang lama dan mampu menghambat sintesis protein dan asam nukleat¹².

Indeks farmakologi untuk aminoglikosida $C_{max}/MIC \geq 10$. Oleh karena itu pemberian dosis tunggal aminoglikosida perhari memiliki efek lebih tinggi dengan akumulasi minimal obat dalam tubuh dan toksisitas minimal pada tubuh¹².

Time-dependent Antibiotiks

Time-dependent antibiotiks merupakan antibiotik golongan kedua dengan efek bakterisidal dan spektrum yang sama setelah mencapai ambang konsentrasi. Antibiotik golongan ini memiliki potensi bakterisidal apabila konsentrasinya lebih tinggi dari MIC tetapi saat konsentrasi mencapai empat kali MIC efek bakterisidal tambahan sangat kecil. Spectrum bakterisidal tergantung dari waktu paparan karena antibiotik golongan ini memiliki waktu kerja singkat dan tidak memiliki efek posantibiotik terutama untuk gram negatif. Oleh karena itu dosis antibiotik pada golongan ini sebisa mungkin berada di atas MIC selama interval dosis¹²

Indeks farmakologi untuk antibiotik golongan ini adalah $T > MIC$. Antibiotik yang termasuk golongan ini adalah beta laktam, clindamisin, linezolid, dan vancomisin. Hingga saat ini tidak ada persetujuan nilai optimal $T > MIC$. Studi observasional menyebutkan bahwa 40%–50% durasi $T > MIC$ adalah target dosis minimal

untuk penisilin dan cephalosporin. Nilai ini menyebabkan efek bakteristatik. $T > MIC$ lebih dari 70% dinilai ideal sebagai bakterisidal dan $T > MIC$ 100% dinilai mencegah resistensi. Antibiotik golongan ini memiliki $T_{1/2}$ yang pendek sehingga harus diberikan setiap 4–6 jam atau drip kontinyu melalui infus.¹²

Mekanisme Terjadinya Resistensi terhadap Antibiotik

Dewasa ini, hampir semua golongan utama dari antibiotik mengalami masalah resistensi terhadap mikroorganisme tertentu. Dua faktor utama yang berhubungan dengan kejadian resistensi antibiotik adalah evolusi dan keadaan lingkungan. Mikroorganisme terkait melakukan proses adaptasi terhadap stress yang diberikan saat pemberian obat. Dalam perkembangannya terdapat beberapa proses yang menyebabkan resistensi antibiotik. Mekanisme tersebut diantaranya.³

Reduced entry of antibiotic into pathogen

Protein membran sel bakteri gram negatif terdapat membran permeabel yang menjadi tempat masuknya molekul yang masuk kedalam sel. Molekul kecil seperti antibiotik memasuki sel melalui *channel* protein yang disebut porins. Berkurangnya jumlah atau mutasi dari porin menyebabkan berkurangnya jumlah obat yang memasuki sel bakteri. Kurangnya obat yang masuk mengurangi efektivitas obat tersebut.

Enhanced export of antibiotic by efflux pumps

Pompa efluks merupakan mekanisme penting dalam terjadinya resistensi bagi parasite, bakteri dan fungi dimana mikroorganisme bisa mengespressi *efflux pumps* secara berlebihan yang berefek pada tidak berfungsinya antibiotik pada bakteri target antibiotik tersebut. Saat ini diketahui lima system utama pada pompa efluks yang berhubungan dengan antibiotik.

the multidrug and toxic compound extruder (MATE)
the major facilitator superfamily (MFS) transporters
the small multidrug resistance (SMR) system
the resistance nodulation division (RND) exporters

ATP binding cassette (ABC) transporters

Contoh obat dengan resistensi ini adalah obat antimalarial seperti chloroquine, quinine, mefloquine, halofantrine, lumefantrine, and the artemether-lumefantrine yang telah resisten melawan plasmodium palcifarum. Mekanisme resistensi diatas dimediasi oleh ABC transporter yang dikode oleh *Plasmodium falciparum* 1 (*Pfmdr1*).

Release of microbial enzymes that destroy the antibiotik

Inaktivitas dari obat merupakan mekanisme paling sering dari resistensi obat tersebut. Beberapa bakteri menghasilkan enzim tertentu untuk menghancurkan bentuk aktif dari obat tersebut. Sebagai contoh bakteri yang resisten terhadap aminoglikosida memproduksi enzim aminoglicosidase dan bakteri yang resisten terhadap golongan beta lactam menghasilkan enzim beta laktamase.

Alteration of microbial proteins that transform pro-drugs to the effective moieties and target protein

Kejadian paling sering saat terjadinya mutasi adalah perubahan komposisi asam amino dan protein yang diekspresikannya. Hal ini menyebabkan berkurangnya afinitas obat terhadap target atau afinitas kerja enzim yang mengkonversi *pro-drug* menjadi obat yang aktif. Mekanisme ini terjadi karena beberapa hal diantaranya mutasi alami dari target bakteri (resistensi terhadap flouoroquinolon), modifikasi target bakteri (terbentuknya mekanisme proteksi ribosom pada resistensi macrolide dan tetrasiklin) atau proses adaptasi dari bakteri itu sendiri seperti rendahnya afinitas *penicilin – binding protein* sehingga menyebabkan resistensi *Staphilloccocus aureus*.

Incorporation of drug

Suatu kondisi yang sangat jarang dimana suatu organisme bukan hanya menjadi resisten terhadap namun bahkan menjadi subsatnsi yang dibutuhkan mikroorganisme tersebut untuk tumbuh. Contoh resistensi obat dengan mekanisme ini adalah resistensi terhadap vancomycin.

Jenis-Jenis Antibiotik, Indikasi, Dosis, Cara Pemberian, Efek Samping Obat

Sepalosporin

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja dari obat golongan sepalosporin adalah adalah inhibit dinding sel bakteri. Secara umum mekanisme kerja obat ini mirip dengan obat antibiotik golongan beta-lactam.³

Indikasi

Sepalosporin generasi pertama sangat baik untuk mengobati penyakit kulit atau jaringan ikat oleh karena infeksi *S. pyogen* dan *S. aureus*. Untuk generasi kedua dapat digunakan untuk mengobati penyakit infeksi saluran nafas, serta beberapa infeksi oleh karena bakteri anaerob fakultatif seperti infeksi intra abdomen dan *pelvic inflammatory disease*³.

Sepalosporin generasi ke tiga merupakan generasi yang sering dipakai, generasi ini menyempurnakan obat generasi ke dua sehingga penyakit yang dapat diobati oleh obat generasi. Cephalosporin generasi ini juga dapat digunakan untuk penyakit infeksi serius seperti infeksi *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, dan *Haemophilus* sp. Ceftriaxone merupakan salah satu obat sepalosporin golongan tiga merupakan *drug of choice* dari berbagai jenis gonorae³.

Dosis dan Cara Pemberian

Obat golongan sepalosporin dibagi kembali sesuai dengan generasi obat tersebut. Hingga saat ini diketahui terdapat hingga 4 generasi.

Sefalosporin Generasi 1 adalah Cefazolin (500mg, 1g, 2g, 10g, 20g, 100g, 300g serbuk IV), Cefaclor (Kapsul 250 mg, 500 mg, Tablet 500 mg), Cefadoxril (Kapsul 500mg; suspense oral 250mg/5mL, 500mg/5mL, tablet 1g).

Sefalosporin Generasi 2 adalah Cefoxitin (Serbuk injeksi 1g, 2g, dan 10 gram), Cefuroxime (Suspense oral 125 mg/ mL, 250mg/mL, Serbuk injeksi 750mg, 1,5 g, 7,5g, 75 g, dan 225g, Tablet 250 mg, 500 mg)

Sefalosporin Generasi 3 adalah Cefotaxim (Injeksi 20mg/mL, 40 mg/mL, Serbuk injeksi 500mg, 1g, 2g, dan 10g), Cefazidime (Injeksi 20mg/mL, 40 mg/mL, Serbuk injeksi 500mg. 1g, 2g, dan 6g), Cefizoxim (Serbuk injeksi 500mg, 1g, 2g, dan

10g), Ceftriaxon Injeksi (1g/50mL, 2g/50mL, Serbuk injeksi 250mg, 500mg, 1g, 2g, 10g), Cefixim (Tablet 400mg, Tablet kunyah 100mg, 200mg, Suspense oral 100mg/5mL, 200mg/5m), Cefributen (Kapsul 400mg, Suspense oral 90mg/5mL, 180/5mL)
 Sefalosporin Generasi 4
 Prototif sefepim (Larutan infus 1g/50ml, 2g/100mL, Serbuk injeksi 1g, 2g).

Efek Samping Obat

Efek samping obat yang dapat ditimbulkan adalah hipersensitivitas (paling sering), reaksi anafilaksis seperti spasme bronkus dan urtika, nyeri pada tempat suntikan, phlebitis, nefrotoksik (terutama juga dikombinasikan dengan obat golongan aminoglikosida, diare (terutama untuk cefoperazone, ceftriaxone), hipoprotobinemia (moxalctam).¹⁴

Macrolide

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja obat golongan ini adalah inhibisi sintesis protein bakteri, macrolide merupakan golongan obat bakteriostatik.¹⁴

Indikasi

Eritromisin merupakan obat golongan macrolide yang dijadikan *drug of choice* untuk pneumonia pada anak, infeksi legionella, dan difteri. Claritromisin merupakan obat yang efektif digunakan untuk bakteri gram positif meskipun Obat ini efektif terhadap *Haemofilus Influenza*. Azytromisin merupakan obat yang efektif terhadap gram negatif seperti *Haemofilus influenza*, *Nisseria gonorrhoea*, dan *Clamidiae sp.*³

Dosis dan Cara Pemberian

Erytromycin (Tablet 250 mg , 500 mg, Kapsul 250mg), Azitromycin (Suspense 100mg/5mL , 200mg/5mL, Tablet 250mg, 500mg, 600mg), Claritromycin (Suspense oral 125mg/ 5mL, 250 mg / 5mL, Tablet 250mg, 500mg).

Efek Samping Obat

Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh obat golongan ini diantaranya gangguan gastrointestinal, toksisitas hepar dan aritmia.

Aminoglikosida

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja obat golongan ini adalah berikatan dengan protein ribosom yang menyebabkan gangguan pembentukan asam amino bakteri tersebut. Aminoglikosida termasuk golongan antibiotik bakterisida.¹⁴

Indikasi

Aminoglikosida merupakan golongan antibiotik yang sangat efektif untuk bakteri basil gram negatif seperti *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, and *Serratia*. Penggunaan obat golongan ini biasanya di kombinasikan dengan obat golongan beta-lactam.³

Dosis dan Cara Pemberian

Gentamicyn (3-5kgBB/Hari dibagi 3 dosis, Injeksi 10mg/mL, 40mg/mL), Tobramycin (Injeksi 10mg/mL, 40mg/mL), Amikacyn (Injeksi 50mg/mL, 250mg/mL), Neomycin (Krim 5%, Tablet 500mg, Sirup 25mg/mL), Streptomycin (Serbuk injeksi 1gram).

Efek Samping Obat

Beberapa efek samping obat antibiotik ini adalah ototoksitas, nefrotoksik, Neuromuscular Blocade, serta gangguan sistemik lainnya seperti rash, Anemia hemolitik, kekurangan koagulasi factor V.¹⁴

Quinolone

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja obat ini adalah inhibisi pembentukan asam nukleat. Obat golongan quinolone sangat efektif terhadap bakteri gram negatif dan kurang begitu efektif terhadap bakteri gram positif.¹⁴

Indikasi

Obat golongan quinolone biasanya digunakan untuk infeksi saluran kemih, prostatitis, sexual transmitted disease, infeksi gastrointestinal, infeksi saluran pernafasan dan infeksi jaringan otot dan tulang.³

Dosis dan Cara Pemberian

Ciprofloxacin (Suspense oral 250mg/5mL, 500mg/5mL, Tablet 100mg, 250 mg, 500mg,

750 mg), Norfloxacin (Tablet 400mg), Ofloxacin (Tablet 200mg, 300mg, 400mg).

Efek Samping Obat

Efek samping obat golongan ini biasanya merupakan gangguan gastrointestinal seperti nausea, vomiting, atau tidak nyaman sekitar abdomen¹⁴.

Beta-lactam

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja dari obat golongan ini adalah inhibisi dinding sel bakteri, dimana obat tersebut akan berikatan dengan penisilin binding protein. Kondisi tersebut akan berujung pada kematian sel sehingga obat golongan ini bersifat bakterisida.³

Indikasi

Indikasi penggunaan obat golongan ini adalah pada penyakit yang disebabkan infeksi *Pneumokokus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Meningococcus sp.*, *Gonococcus*, *Clostridium sp.*, serta beberapa penyakit seperti sifilis, aktinomikosis, difteri, dan antraks.³

Dosis dan Cara Pemberian

Amoxicilin (Tablet 250 mg, 500mg, suspense oral 125mg/5mL, 200mg/5mL, 250mg/5mL), Nafcilin (Injeksi 20mg/mL, 1g/100mL Serbuk injeksi 1g, 2g, 10g), Oxacillin (Serbuk injeksi 1g, 2g, 10g), Dicloxacillin (Kapsul 125mg, 250mg, 500mg, suspense oral 62,5 mg/5mL), ampicillin (Kapsul 250 mg, 500mg, suspense oral 125 mg/5mL, 250mg/5mL, serbuk injeksi 125mg, 250mg, 500mg, 1g, 2, 10g), Ticarcilin (Serbuk Injeksi 3gr), Piperacillin (Serbuk injeksi 2g, 3g, 4g, 40g)

Efek Samping Obat

Efek samping paling sering dari beta lactam adalah reaksi alergi (anafilaksis, demam, rash, nefritis intersisial), diare (pada amoxicillin), hipernatremia (ticarcilin) serta kejang dan gagal ginjal (pada pemberian dosis tinggi)¹⁴.

Tetrasiklin dan Tygeciclin

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja obat golongan ini adalah menghambat sintesis protein dengan cara berikatan

dengan ribosom dari bakteri target. Tetrasiklin merupakan golongan obat bakteriostatik¹⁴.

Indikasi

Tetrasiklin cukup baik terhadap segala jenis bakteri baik gram negatif maupun gram positif. Obat golongan ini masih menjadi lini pertama infeksi *Clamida sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Rickettsia sp.*, *Vibrio cholera*, dan *Borreliae sp.*¹⁴.

Dosis dan Cara Pemberian

Tetrasiklin (Kapsul tablet 250mg, 500mg, sirup 125mg/mL), Dosisiklin (Kapsul tablet 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, serbuk injeksi 100mg), Minosiklin (Tablet 50mg, 75 mg, 100 mg, kapsul 50mg, 100 mg Injeksi 100 mg/vial)

Efek Samping Obat

Efek samping utama yang paling sering adalah gastrointestinal seperti heartburn, nausea, muntah, iritasi gaster. Selain itu juga ada efek samping lainnya seperti gangguan perkembangan gigi dan tulang pada fetus, hiperurisemia, dan kerusakan hati dan pancreas³.

Daftar Pustaka

1. Davies, JD. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, 74(3): 417–33
2. Waksman, SA. What is an Antibiotic or an Antibiotic Substance?. *Mycologia*, 1947, 39(5): 565–9
3. Bruton, LL., Chabner AB., & Knollmann CB. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. California: McGraw-Hill Education, 2010
4. Aminov, RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Frontier in Microbiology*, 2010, 1(134)
5. Davies, J. & Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 2010, 74(3)
6. Saga, T. & Yamaguchi, K. History of Antimicrobial Agents and Resistant. *Research and Reviews*, 2009, 52(2)
7. Kohanski, MA., Dwyer DJ., & Collins JJ. How Antibiotics Kill Bacteria: from Target to

-
- Network. *Microbiology*, 2010, 8(1)
8. Michigan State University. *Antimicrobial Resistance Learnig Site Pharmacology*. 2011, Diakses pada 28 Oktober 2015 dari: <http://amrls.cvm.msu.edu>
 9. Roberts, JA. & Jeffrey L. Pharmacokinetic Issues for Antibiotics in the Critically Ill Patient. Continuing Medical Education Article: Concise Definite Review, 2009, 37(3): 540–51
 10. McKellar, QA., SF. Sanchez Bruni, & DG. Jones. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship of Antimicrobial Drugs Used in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 27: 503–14
 11. Finberg, RW. & Guharoy R. *Clinical Use of Anti-infective Agents: A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat Infections*. Springer Science & Business Media, LLC, 2012, p. 5–13
 12. Maramba-Lazarte, CC. Determining Correct Dosing Regimens of Antibiotics Based on the Their Bacterial Activity. *Pediatric Infectious Disease Society of the Philippines Journal*, 2010, 11(2): 44–9
 13. Levison, ME. & Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agent. *Infectious Desease Clinical North America*, 2009, 24(3): 791–830
 14. Bennet, PN. & Brown, MJ. *Clinical Phamacology*, 9th ed. Spain: Elvisier, 2003