

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Infeksi Saluran Kemih**

##### **1. Definisi Infeksi Saluran Kemih**

Infeksi saluran kemih merupakan infeksi yang disebabkan oleh perkembangbiakan mikroorganisme patogen dalam saluran kemih, mikroorganisme yang terdapat di uretra naik ke kandung kemih dan meningkatkan jumlahnya sehingga menyebabkan infeksi pada ureter dan ginjal. Salah satu indikasi infeksi saluran kemih adalah bakteriuria yaitu terjadinya pertumbuhan bakteri murni sebanyak  $> 100.000$  *colony forming units* (cfu/ml) pada biakan urin (Sari dan Satyabakti, 2015).

##### **2. Epidemiologi**

Infeksi saluran kemih dapat diderita oleh pasien dari segala usia dari bayi hingga orang tua. Wanita lebih sering mengalami ISK daripada pria, hal ini dikarenakan oleh uretra wanita lebih pendek daripada uretra pria. Tapi pada masa neonatus ISK lebih banyak terjadi pada bayi laki-laki (2,7%) yang tidak menjalani sirkumsi daripada bayi perempuan (0,7%). Seiring bertambahnya usia, insiden ISK menjadi terbalik yaitu pada masa sekolah, anak perempuan yang mengalami ISK sebanyak 3%, sedangkan anak laki-laki 1,1%. Pada masa remaja insiden ISK pada anak perempuan meningkat 3,3% - 5,8%. Bakteriuria asimtomatik pada wanita yang usianya 18 - 40 tahun yaitu 5% - 6% dan angka tersebut meningkat hingga 20% pada wanita usia lanjut (Purnomo, 2008).

Infeksi saluran kemih menginfeksi terutama pada wanita. Satu dari dua wanita menderita ISK paling tidak satu kali dalam hidupnya (12% dengan infeksi awal dan 48% dengan ISK berulang akan mengalami episode yang lebih parah kurang dari satu tahun). Faktor resiko pada wanita muda adalah ISK terdahulu, hubungan seksual, penggunaan diafragma dan spermisida, mengalami ISK pada usia anak-anak (kurang dari 15 tahun), dan riwayat maternal ISK. Perkembangan

resiko ISK akan meningkat karena penggunaan antibiotik 2-4 minggu sebelumnya, karena terjadi perubahan fisik flora vagina. Pada orang tua terutama yang tinggal di panti jompo, umumnya mengalami bakteriuria asimtomatik dan bakteriuria sering terjadi (Hummerts-Pradier dan Kochen, 2002).

### 3. Patogenesis

Saluran kemih atau urin manusia tidak terdapat mikroorganisme atau dapat dikatakan steril. Infeksi saluran kemih terjadi akibat masuknya mikroorganisme ke dalam saluran kemih dan berkembang biak pada media urin. Mikroorganisme masuk ke dalam saluran kemih dengan cara: Pertama yaitu dengan cara *ascending*, Kedua yaitu dengan cara hematogen seperti pada penularan *M tuberculosis* atau *S aureus*, Ketiga limfogen, dan Keempat dengan cara langsung dari organ sekitarnya yang terinfeksi. Sebagian besar mikroorganisme yang masuk ke dalam aluran kemih melalui cara *ascending*. Terjadinya infeksi pada saluran kemih karena adanya gangguan keseimbangan antara mikroorganisme penyebab infeksi (uropatogen) sebagai *agent* dan epitel saluran kemih sebagai *host*. Gangguan keseimbangan yang terjadi disebabkan oleh pertahanan tubuh dari *host* menurun atau tingkat virulensi *agent* yang meningkat. (Purnomo, 2008)

### 4. Etiologi

Infeksi saluran kemih disebabkan oleh berbagai jenis mikroorganisme seperti bakteri, jamur, dan virus. Penyebab Infeksi saluran kemih yang paling sering terjadi disebabkan oleh bakteri yaitu *Escherichia coli*. Bakteri lain yang juga dapat menyebabkan infeksi saluran kemih yaitu *Enterobacter sp*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, dan bakteri lainnya. Bakteri *Proteus* dan *Pseudomonas* sering dikaitkan dengan infeksi saluran kemih berulang, tindakan instrumentasi, dan infeksi nosocomial. Bakteri pathogen dengan virulensi yang rendah ataupun jamur dapat menyebabkan infeksi saluran kemih pada pasien dengan imunokompromais. Infeksi oleh *Candida albicans* biasanya menjadi penyebab ISK pada imunokompromais dan pada pasien yang mendapat antimikroba dalam jangka lama (Pardede, 2018).

## 5. Manifestasi Klinik

Pada penderita ISK pria dan ISK berulang pada wanita harus dilakukan investigasi faktor predisposisi atau penyebabnya, antara lain:

**5.1. Pielonefritis Akut (PNA).** Presentasi klinis PNA seperti demam tinggi (39,5°C - 40,5 °C), disertai dengan menggigil dan nyeri pinggang. Dengan presentasi klinik tersebut menunjukkan gejala ISK bagian bawah (sistitis) (Sukandar, 2004).

**5.2. ISK bagian bawah (sistitis).** Presentasi klinis pada sistitis yaitu sakit suprapubik, polakiuria, nokturia, disuria, dan stanguria (Sukandar, 2004).

**5.3. Sindroma Uretra Akut (SUA).** Presentasi klinis pada SUA sulit dibedakan dengan presentasi klinis pada sistitis. SUA sering terjadi pada wanita berusia 20 – 50 tahun. Presentasi klinis SUA adalah disuria dan sering kencing, disertai  $<10^5$  CFU/mL dalam urin, maka disebut dengan sistitis bakterialis. Sindroma uretra akut dibagi menjadi 3 kelompok pasien, yaitu: Pertama, pasien dengan piuria, biakan uria dapat diisolasi *E. coli* dengan  $10^3 - 10^5$  CFU/mL. Sumber infeksi berasal dari kelenjar periuretral atau uretra sendiri. Pemberian antibiotik standar seperti ampisilin dapat direspon dengan baik oleh kelompok pasien ini. Kedua, pasien leukosituri 10 – 50/lapangan pandang tinggi dan kultur urin steril. Kultur khusus ditemukan adanya *Chlamy trachomatis* atau bakteri anaerob. Ketiga, pasien tanpa puria dan biakan urin steril (Sukandar, 2004).

**5.4. ISK berulang.** ISK berulang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu: Kelompok pertama, Reinfeksi (*re-infections*). Biasanya episode infeksi dengan interval  $> 6$  minggu dengan mikroorganisme yang berlainan. Kelompok kedua, *Relapsing infection*. Setiap kali terjadi infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme yang sama, disebabkan karena sumber infeksi tidak mendapat terapi yang adekuat (Sukandar, 2004).

**Tabel 1. Klasifikasi infeksi saluran kemih berulang dan mikroorganisme penyebab infeksi**

| <b>Klasifikasi ISK</b>                | <b>Patogenesis</b>                    | <b>Mikroorganisme</b> | <b>Gender</b>    |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|------------------|
| Sekali – sekali ISK                   | Re - infeksi                          | Berlainan             | Wanita atau pria |
| Sering ISK                            | Sering episode ISK                    | Berlainan             | Wanita           |
|                                       | ISK presisten                         | Sama                  | Wanita atau pria |
| ISK setelah terapi                    | Terapi tidak sesuai                   | Sama                  | Wanita atau pria |
| Tidak adekuat<br>( <i>relapsing</i> ) | Terapi inefektif setelah<br>reinfeksi | Sama                  | Wanita atau pria |
|                                       | Infeksi presisten                     | Sama                  | Wanita atau pria |
|                                       | Reinfeksi cepat                       | Sama/berlainan        | Wanita atau pria |
|                                       | Fistula enterovesikal                 | Berlainan             | Wanita atau pria |

**Sumber:** (Sukandar, 2004).

## **6. Klasifikasi Penyakit Infeksi Saluran Kemih**

Menurut Noegroho (2015) klasifikasi infeksi saluran kemih didasarkan atas gejala klinis, hasil pemeriksaan laboratorium gejala klinis, hasil pemeriksaan laboratorium, dan penemuan mikrobiologis. Secara praktis infeksi saluran kemih dibagi menjadi infeksi saluran kemih non komplikata, infeksi saluran kemih komplikata, dan sepsis.

**6.1. Infeksi Saluran Kemih Non Komplikata.** ISK non komplikata biasanya terjadi pada orang dewasa, termasuk didalamnya episode sporadik yang didapat dari komunitas dan menyebabkan sistitis akut dan pielonefritis akut pada orang yang sehat. Sistitis sendiri adalah infeksi kandung kemih dengan sindroma klinis: disuria, frekuensi, urgensi, dan terkadang terjadi nyeri pada bagian suprapubik. Sedangkan pielonefritis adalah infeksi pada parenkim dan pelvis ginjal beserta dengan sindroma klinis: demam, menggigil, dan nyeri pinggang karena bakteriuria dan piuria tanpa faktor resiko yang terjadi. (Mochtar dan Noegroho, 2015).

**6.2. Infeksi Saluran Kemih Komplikata.** ISK komplikata termasuk dalam kategori infeksi yang dihubungkan dengan suatu kondisi, seperti abnormalitas struktural atau fungsional saluran genitourinary atau terdapatnya suatu penyakit umum yang mengganggu dengan mekanisme imun seseorang, kemudian memberikan efek meningkatkan resiko infeksi atau gagal terapi. ISK komplikata disebabkan oleh spektrum bakteri yang lebih luas dan lebih sering resistensi terhadap antibiotik daripada spektrum bakteri yang menyebabkan ISK

non komplikata. Menurut prognosis dan studi klinis, pasien ISK komplikata dibagi menjadi dua, yaitu pasien yang memiliki faktor komplikasi yang dapat dihilangkan dengan terapi seperti ekstraksi batu atau melepas kateter dan pasien yang faktor komplikasinya tidak bisa dihilangkan dengan terapi seperti penggunaan kateter menetap, sisa batu setelah tindakan, dan *neurogenic bladder*. (Renaldo, 2015)

**6.3. Infeksi Saluran Kemih karena Pemasangan Kateter.** Penyebab tersering infeksi nosokomial pada traktus urinarius diakibatkan oleh pemasangan kateter. Bakteriuria yang terjadi pada pemasangan kateter berhubungan dengan lamanya kateterisasi. Terjadinya bakteriuria dapat meningkat 5% - 10% per hari setelah kateter dipasang dan terjadi pada 90% - 100% pasien yang menggunakan kateter. (Hamid, 2015).

## 7. Diagnosis

Keadaan klinik dari infeksi saluran kemih yang terjadi pada pasien dewasa menurut tanda dan gejalanya, yaitu: Infeksi saluran kemih bagian bawah terjadi disuria, urgensi, frekuensi, nokturia, *suprapubic heaviness*; *Gross hematuria* pada infeksi saluran kemih bagian atas terjadi nyeri panggul, demam, mual, muntah, rasa tidak nyaman; Pemeriksaan fisik pada infeksi saluran kemih bagian atas: *costovertebral tenderness*. Sedangkan menurut tes laboratorium, yaitu: bakteriuria, piuria (sel darah putih  $> 10/\text{mm}^3$ ) [ $> 10 \times 10^6/\text{L}$ ], urin positif mengandung nitrit (dengan peredaman nitrit), urin positif mengandung leukosit esterase, *Antibody – coated bacteria* pada infeksi saluran kemih bagian atas). (Dipiro *et al*, 2015).

**Tabel 2. Kriteria diagnosis pada bakteriuria yang signifikan**

|   |
|---|
| $\geq 10^2$ coliform/mL [ $>10^5$ CFU/L] atau $10^5$ CFU [ $>10^8$ CFU/L] noncoliform/mL pada pasien asimtomatik wanita |
| $\geq 10^3$ CFU bakteri/mL [ $>10^6$ CFU/L] pada pasien asimtomatik pria  |
| $\geq 10^5$ CFU bakteri/mL [ $>10^8$ CFU/L] pada pasien asimtomatik individu dalam dua sample berturut – turut          |
| Terdapatnya pertumbuhan bakteri pada pasien asimtomatik dengan pemasangan kateter suprapubic                            |
| $\geq 10^2$ CFU bakteri/mL [ $>10^5$ CFU/L] pada pasien dengan kateterisasi   |

\*CFU, *Colony – forming unit*.

**Sumber:** (Dipiro *et al*, 2015)

Uji nitrit digunakan untuk mendeteksi adanya bakteri yang dapat mengurangi nitrit pada urin (contohnya *E. coli*). Uji leukosit esterase adalah tes *dipstick* cepat untuk mendeteksi pyuria. Metode yang paling terpercaya dalam mendiagnosis infeksi saluran kemih adalah dengan kultur urin kuantitatif. Pasien dengan infeksi biasanya memiliki lebih dari  $10^5$  bakteri/mL [ $10^8$ /L] dalam urin, meskipun terdapat satu dari tiga wanita dengan infeksi asimtomatik memiliki kurang dari  $10^5$  bakteri /mL [ $10^8$ /L]. (Dipiro *et al*, 2015).

## 8. Penatalaksanaan

Tujuan terapi pada kasus infeksi saluran kemih adalah untuk mengurangi atau menghilangkan organisme yang menyebabkan infeksi, mencegah atau mengobati konsekuensi sistemik infeksi, dan mencegah terulangnya infeksi. Tata laksana pengobatan pasien infeksi saluran kemih termasuk evaluasi, seleksi agen antibakteria, dan jangka waktu terapi, serta evaluasi tindakan lanjutan terapi. Pemilihan agen antimikroba pada terapi infeksi saluran kemih didasarkan pada tingkat keparahan yang ditunjukkan oleh tanda dan gejala, letak infeksi, dan penggolongan infeksi termasuk dalam ISK komplikata atau ISK non komplikata. (Dipiro *et al*, 2015).

Kemampuan untuk eradikasi bakteri pada penyakit infeksi saluran kemih berhubungan langsung dengan kepekaan organisme dan konsentrasi pencapaian dari agen antimikroba didalam urin. Penanganan terapi pada infeksi saluran kemih yang terbaik, pertama – tama dengan mengategorikan tipe infeksi, antara lain: sistitis non komplikata akut, bakteriuria simtomatik, bakteriuria asimtomatik, infeksi saluran kemih komplikata, infeksi berulang, atau prostatitis. (Dipiro *et al*, 2015).

Pada terapi ISK pilihan antibiotik untuk terapi sebaiknya dengan panduan pola resistensi kuman dan uji sensitivitas antibiotik di rumah sakit atau klinik setempat, tolerabilitas obat dan reaksi negatif, efek ekologi negatif, biaya, dan ketersediaan obat. Lama pemberian antibiotik tergantung dari obat yang digunakan dan berkisar dari 1-7 hari untuk penyakit sistitis non komplikata. Pada

Pielonefritis non komplikata waktu pemberian antibiotika berkisar antara 10 – 14 hari, sementara pilihan antibiotika disesuaikan dengan kondisi pasien. (Mochtar *et al*, 2015).

Menurut *Guideline on Urological Infections* Tahun 2015 menyatakan bahwa terapi antimikroba untuk penyakit infeksi saluran kemih pada dewasa adalah sebagai berikut:

**Tabel 3. Terapi antimikroba pada sistitis akut non komplikata**

| Antibiotik   | Dosis Harian        | Durasi Terapi | Komentar                                   |
|--|---------------------|---------------|--|
| <b>Pilihan Pertama</b>                                     |                     |               |  |
| Fosfomicyn trometamol                                      | 3 g dosis tunggal   | 1 hari        |  |
| Nitrofurantoin microcrystal                                | 100 mg 2 kali       | 5 hari        | Hindari kekurangan G <sub>6</sub> PD       |
| Pivmecillinam  | 400 mg 3 kali       | 3 hari        |  |
| <b>Alternatif</b>  |                     |               |  |
| Ciprofloxacin  | 250 mg 3 kali       | 3 hari        | Tidak selama kehamilan                     |
| Levofloxacin   | 250 mg 4 kali       | 3 hari        | Tidak selama kehamilan                     |
| Ofloxacin  | 200 mg 2 kali       | 3 hari        | Tidak selama kehamilan                     |
| Cephalosporin (seperti Cefadroxil)                         | 500 mg 2 kali       | 3 hari        | Atau sebanding                             |
| <b>Jika pola resisten local diketahui (<i>E. coli</i>)</b> |                     |               |  |
| TMP  | 200 mg 2 kali       | 5 hari        | TMP tidak pada trimenon pertama kehamilan  |
| TMP – SMX  | 160 / 800 mg 2 kali | 3 hari        | SMX tidak pada trimenon terakhir kehamilan |

\*G<sub>6</sub>PD = *glucose-6-phosphate dehydrogenase*; TMP = *Trimethoprim*; SMX = *Sulphamethoxazole*.

**Sumber:** (*Guideline on Urological Infections*, 2015)

**Tabel 4. Terapi oral antimikroba pada pielonefritis akut non komplikata ringan dan moderat**

**Terapi oral pada pielonefritis akut non komplikata ringan dan moderat**

| Antibiotik                               | Dosis Harian         | Durasi Terapi |
|--|----------------------|---------------|
| Ciprofloxacin                            | 500 – 750 mg 2 kali  | 7 – 10 hari   |
| Levofloxacin                             | 500 mg 4 kali        | 7 – 10 hari   |
| Levofloxacin                             | 750 mg 4 kali        | 5 hari        |
| <b>Alternatif</b>                        |                      |               |
| Cefpodoxime proxetil                     | 200 mg 2 kali        | 10 hari       |
| Ceftibuten                               | 400 mg 3 kali        | 10 hari       |
| <b>Hanya jika patogen diketahui peka</b> |                      |               |
| Trimethoprim – Sulphamethoxazole         | 160 / 180 mg 2 kali  | 14 hari       |
| Co-amoxiclav <sup>1,2</sup>              | 0.5 / 0.125 g 3 kali | 14 hari       |

Catatan: fluoroquinolone kontraindikasi selama kehamilan.

<sup>1</sup>tidak diteliti sebagai monoterapi pada pielonefritis akut non komplikata.

<sup>2</sup>terutama untuk patogen gram positif.

**Sumber:** (*Guideline on Urological Infections*, 2015)

**Tabel 5. Terapi parental antimikroba pada pielonefritis akut non komplikata**

Setelah menunjukkan peningkatan, pasien dapat beralih ke rejimen oral menggunakan daftar obat pada **Tabel 4** untuk melengkapi 1 – 2 minggu terapi. Karena itu, hanya dosis harian dan tidak ada durasi terapi yang diindikasikan.

| <b>Antibiotik</b>                       | <b>Dosis Harian</b> |
|---|---------------------|
| Ciprofloxacin                           | 400 mg 2 kali       |
| Levofloxacin <sup>1</sup>               | 250 – 500 mg 4 kali |
| Levofloxacin                            | 750 mg 4 kali       |
| <b>Alternatif</b>                       |                     |
| Cefotaxime <sup>2</sup>                 | 2 g 3 kali          |
| Ceftriaxone <sup>1,4</sup>              | 1 – 2 g 4 kali      |
| Ceftazidime <sup>2</sup>                | 1 – 2 g 3 kali      |
| Cefepime <sup>1,4</sup>                 | 1 – 2 g 2 kali      |
| Co-amoxiclav <sup>2,3</sup>             | 1.5 g 3 kali        |
| Piperacilline/tacobactam <sup>1,4</sup> | 2.5 – 4.5 g 3 kali  |
| Gentamicin <sup>2</sup>                 | 5 mg/kg 4 kali      |
| Amikacin <sup>2</sup>                   | 15 mg/kg 4 kali     |
| Ertapenem <sup>4</sup>                  | 1 g 4 kali          |
| Imipenem/cilastatin <sup>4</sup>        | 0.5/0.5 g 3 kali    |
| Meropenem <sup>4</sup>                  | 1 g 3 kali          |
| Doripenem <sup>4</sup>                  | 0.5 g 3 kali        |

Catatan: fluoroquinolone kontraindikasi selama kehamilan.

<sup>1</sup>telah diteliti pada dosis rendah, pada dosis tinggi direkomendasikan oleh pada ahli.

<sup>2</sup>tidak diteliti sebagai monoterapi pada pielonefritis akut non komplikata.

<sup>3</sup>terutama untuk patogen gram positif.

<sup>4</sup>protokol sama untuk pielonefritis akut non komplikata dan ISK non komplikata.

**Sumber:** (*Guideline on Urological Infections*, 2015)

**Tabel 6. Pengobatan antibiotik pilihan pada ISK komplikata**


---

**Rekomendasi antibiotik pada pengobatan empiris awal, jika pola resistensi local masih < 20%**

---

Fluoroquinolone

Aminopenicillin plus a BLI

Cephalosporin (Groups 3a)

Aminoglycoside

---

**Rekomendasi antibiotik pada pengobatan awal empiris jika terjadi kegagalan, atau untuk beberapa kasus lain**

---

Fluoroquinolone (jika tidak diberi terapi awal)

Piperacillin plus BLI

Cephalosporin (Grup 3b)

Carbapenem

---

**Antibiotik yang tidak direkomendasikan untuk pengobatan empiris**

---

Aminopenicillins, seperti amoxicillin, ampicillin

Trimethoprim-sulphamethoxazole (hanya jika kerentanan patogen diketahui)

Fosfomycin trometamol

---

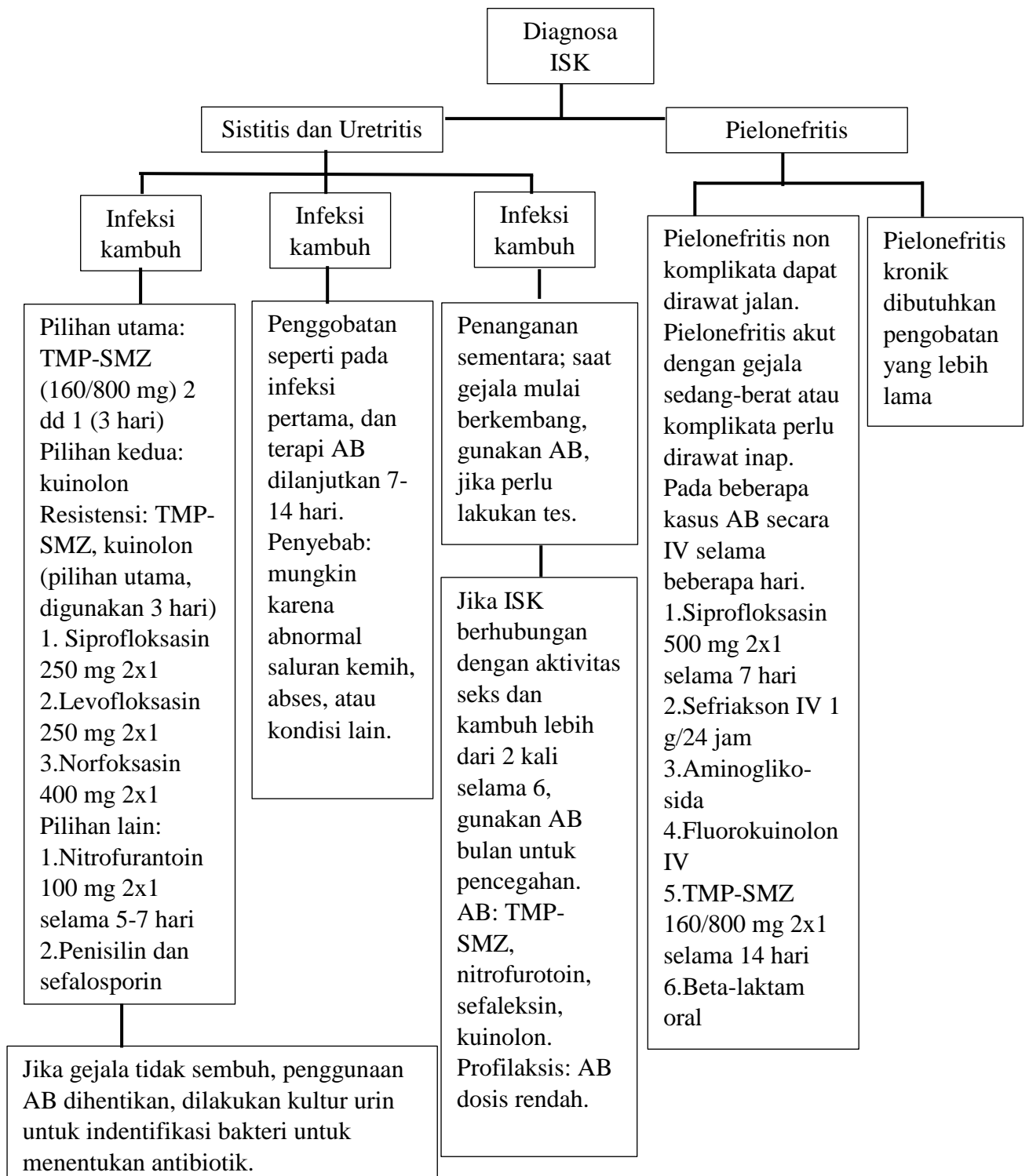
\*BLI = *Beta Lactam Inhibitor*

Catatan: Direkomendasikan pengobatan selama 7 – 14 hari, tapi lama pengobatan harus berkaitan erat dengan kelainan yang mendasarinya. Jika perlu dilakukan perpanjangan sampai 21 hari tergantung dari situasi klinik.

**Sumber:** (*Guideline on Urological Infections*, 2015)



## 9. Algoritma Pengobatan ISK



Gambar 1. Algoritma Pengobatan ISK Berdasarkan Pola dan Tempat Infeksi (US Department of Health and Human Service, 2012)

## **B. Antibiotik**

### **1. Definisi Antibiotik**

Antimikroba merupakan obat yang digunakan untuk mengatasi masalah infeksi mikroba dalam tubuh manusia. Antibiotik adalah senyawa kimia yang dihasilkan dari mikroorganisme khususnya fungi atau dibuat secara sintetik yang dimaksudkan untuk menghambat perkembangan atau membunuh bakteri atau organisme lain penyebab infeksi. Antibiotik dibagi menjadi dua kelompok, yaitu antibiotik yang bersifat bakterisid (membunuh bakteri) dan antibiotik yang bersifat bakteriostatik (menghambat pertumbuhan bakteri). (Utami, 2011). Resistensi yang terjadi antara antibiotik dengan bakteri biasanya disebabkan karena obat tidak mencapai targetnya, inaktivasi obat dan perubahan target. (Goodman dan Gilman, 2002).

### **2. Penggolongan Antibiotik**

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MenKes/Per/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik, penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerja adalah sebagai berikut:

#### **2.1 Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri.**

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

##### **a. Penisilin**

Golongan Penisilin diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya.

**Tabel 7. Antibiotik Golongan Penisilin**

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

**Sumber:** (Permenkes, 2011)

#### b. Sefalosporin

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

**Tabel 8. Klasifikasi dan Aktivitas Sefalosporin**

| <b>Generasi</b> | <b>Contoh</b>  | <b>Aktivitas</b>  |
|-----------------|--|---|
| I               | Sefaleksim, sefalotin, sefazolin, sefradin, sefadroksil  | Antibiotik yang efektif terhadap Grampositif dan memiliki aktivitas sedang terhadap Gram-negatif.   |
| II              | Sefaklor, sefamandol, sefuroksim, sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, sefprozil                           | Aktivitas antibiotik Gram-negatif yang lebih tinggi daripada generasi-I.  |
| III             | Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefiksikim, sefoperazon, seftizoksikim, sefpodoksikim, moksalaktam. | Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram-positif dibanding generasi-I, tapi lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain yang memproduksi beta-laktamase. Seftazidim dan sefoperazon juga aktif terhadap <i>P. aeruginosa</i> , tapi kurang aktif dibanding generasi-III lainnya terhadap kokus Gram-positif. |
| IV              | Sefepim, sefpirom  | Aktivitas lebih luas dibanding generasi-III dan tahan terhadap beta-laktamase.  |

**Sumber:** (Permenkes, 2011)

c. Monobaktam (beta-laktam monosiklik)

Contoh: aztreonam.

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

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

Waktu paruh: 1,7 jam. Ekskresi: sebagian besar obat diekskresi utuh melalui urin.

d. Karbapenem

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

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

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.

e. 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 betalaktamase dari bakteri Gram-positif dan Gram-negatif secara ireversibel. Obat ini dikombinasi dengan amoksisilin untuk pemberian oral dan dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral.

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

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

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

**2.1.3 Vankomisin.** Vankomisin merupakan antibiotik lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif. Vankomisin hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Semua basil Gram-negatif dan mikobakteria resisten terhadap vankomisin. Vankomisin diberikan secara intravena, dengan waktu paruh sekitar 6 jam. Efek sampingnya adalah reaksi hipersensitivitas, demam, flushing dan hipotensi (pada infus cepat), serta gangguan pendengaran dan nefrotoksisitas pada dosis tinggi.

**2.2 Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein.** Obat antibiotik yang termasuk golongan ini adalah aminoglikosid, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.

**2.2.1 Aminoglikosid.** Spektrum aktivitas: Obat golongan ini menghambat bakteri aerob Gram-negatif. Obat ini mempunyai indeks terapi sempit, dengan toksisitas serius pada ginjal dan pendengaran, khususnya pada pasien anak dan usia lanjut. Efek samping: Toksisitas ginjal, ototoksisitas (auditorik maupun vestibular), blokade neuromuskular (lebih jarang).

**2.2.2 Tetrasiklin.** Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan ini adalah tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin. Antibiotik golongan ini mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri Gram-positif, Gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta

mikroorganisme lain seperti Rickettsia, Mikoplasma, Klamidia, dan beberapa spesies mikobakteria.

**2.2.3 Kloramfenikol.** Kloramfenikol adalah antibiotik berspektrum luas, menghambat bakteri Gram-positif dan negatif aerob dan anaerob, Klamidia, Rickettsia, dan Mikoplasma. Kloramfenikol mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S. Efek samping: supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan timbulnya ruam.

**2.2.4 Makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin).** Makrolida aktif terhadap bakteri Gram-positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa Enterococcus dan basil Gram-positif. Sebagian besar Gram-negatif aerob resisten terhadap makrolida, namun azitromisin dapat menghambat Salmonella. Azitromisin dan klaritromisin dapat menghambat *H. influenzae*, tapi azitromisin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif terhadap *H. pylori*. Makrolida mempengaruhi sintesis protein bakteri dengan cara berikatan dengan subunit 50s ribosom bakteri, sehingga menghambat translokasi peptida.

1. Eritromisin dalam bentuk basa bebas dapat diinaktivasi oleh asam, sehingga pada pemberian oral, obat ini dibuat dalam sediaan salut enterik. Eritromisin dalam bentuk estolat tidak boleh diberikan pada dewasa karena akan menimbulkan *liver injury*.
2. Azitromisin lebih stabil terhadap asam jika dibanding eritromisin. Sekitar 37% dosis diabsorpsi, dan semakin menurun dengan adanya makanan. Obat ini dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT pada hati.
3. Klaritromisin. Absorpsi per oral 55% dan meningkat jika diberikan bersama makanan. Obat ini terdistribusi luas sampai ke paru, hati, sel fagosit, dan jaringan lunak. Metabolit klaritromisin mempunyai aktivitas antibakteri lebih besar daripada obat induk. Sekitar 30% obat diekskresi melalui urin, dan sisanya melalui feses.
4. Roksitromisin Roksitromisin mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dan aktivitas yang lebih tinggi melawan *Haemophilus influenzae*. Obat ini

diberikan dua kali sehari. Roksitromisin adalah antibiotik makrolida semisintetik. Obat ini memiliki komposisi, struktur kimia dan mekanisme kerja yang sangat mirip dengan eritromisin, azitromisin atau klaritromisin. Roksitromisin mempunyai spektrum antibiotik yang mirip eritromisin, namun lebih efektif melawan bakteri gram negatif tertentu seperti *Legionella pneumophila*. Antibiotik ini dapat digunakan untuk mengobati infeksi saluran nafas, saluran urin dan jaringan lunak. Roksitromisin hanya dimetabolisme sebagian, lebih dari separuh senyawa induk diekskresi dalam bentuk utuh. Tiga metabolit telah diidentifikasi di urin dan feses: metabolit utama adalah deskladinosa roksitromisin, dengan N-mono dan N-di-demetil roksitromisin sebagai metabolit minor. Roksitromisin dan ketiga metabolitnya terdapat di urin dan feses dalam persentase yang hamper sama. Efek samping yang paling sering terjadi adalah efek pada saluran cerna: diare, mual, nyeri abdomen dan muntah. Efek samping yang lebih jarang termasuk sakit kepala, ruam, nilai fungsi hati yang tidak normal dan gangguan pada indra penciuman dan pengecap.

**2.2.5 Klindamisin.** Klindamisin menghambat sebagian besar kokus Gram-positif dan sebagian besar bakteri anaerob, tetapi tidak bisa menghambat bakteri Gram-negatif aerob seperti *Haemophilus*, *Mycoplasma*, dan *Chlamydia*. Efek samping: diare dan enterokolitis pseudomembranosa.

**2.2.6 Mupirosin.** Mupirosin merupakan obat topikal yang menghambat bakteri Gram-positif dan beberapa Gram-negatif. Tersedia dalam bentuk krim atau salep 2% untuk penggunaan di kulit (lesi kulit traumatik, impetigo yang terinfeksi sekunder oleh *S. aureus* atau *S. pyogenes*) dan salep 2% untuk intranasal. Efek samping: iritasi kulit dan mukosa serta sensitisasi.

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

**2.3 Obat Antimetabolit yang Menghambat Enzim-Enzim Esensial dalam Metabolisme Folat.**

a. Sulfonamid dan Trimetoprim

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

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

**2.4 Obat yang Mempengaruhi Sintesis atau Metabolisme Asam nukleat.**

a. Kuinolon

1. Asam nalidiksat

Asam nalidiksat menghambat sebagian besar *Enterobacteriaceae*.

2. Fluorokuinolon

Golongan fluorokuinolon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, levofloksasin, dan lain-lain. Fluorokuinolon bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh *Gonokokus*, *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa*.

b. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazone.

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

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

**3. Mekanisme Kerja Antibiotik**

Menurut Sudiogdadi (2015), mekanisme kerja antibiotik pada sel bakteri antara lain adalah:

**3.1 Penghambatan pada Sintesis Dinding Sel.** Bakteri memiliki lapisan luar yang melindungi bentuk sel dan mengatur tekanan osmotik didalam sel.



Terdapat perbedaan antara struktur dinding sel bakteri Gram Positif dan sel bakteri Gram Negatif. Pada dinding sel bakteri gram positif terdapat peptidoglikan dan teikhoat atau asam teikuronat dengan atau tanpa envelop yang terdiri dari protein dan polisakarida, sedangkan pada dinding sel bakteri gram negatif terdapat peptidoglikan, lipoposakarida, lipoprotein, fosfolipid dan protein. Dalam dinding sel mengandung polimer mukopeptida kompleks (murein dan peptidoglikan) yang berbeda secara kimiawi yang terdiri dari polisakarida dan polipeptida. Polisakarida didalamnya terkandung gula asam amino N-asetilglukosamin dan asam asetil muramat. Pada gula asam amino terdapat rantai peptida pendek yang menempel dan terdapat ikatan silang dari rantai peptida yang mempertahankan kekakuan dinding sel. Mekanisme kerja antibiotik berada di dinding sel bakteri yaitu lapisan peptidoglikan. Rusaknya atau hilangnya lapisan peptidoglikan akan menyebabkan kekakuan dari dinding sel yang dapat menyebabkan bakteri mati.

**3.2 Penghambatan pada Fungsi Membran Plasma.** Beberapa antimikroba pada mekanisme ini adalah amfoterisin B, kolistin, imidazole, polien dan polimiksin. Sitoplasma pada sel hidup berikatan dengan sitoplasma berfungsi didalam transport aktif dan mengatur komposisi internal dari sel. Jika fungsi membran tergantung maka ion dan makromolekul akan keluar dari sel, kemudian mengakibatkan kerusakan atau kematian sel. Salah satu contoh adalah polimiksin B berkhasiat pada bakteri gram negatif yang memiliki lipid muatan positif pada permukaannya. Aktivitas polimiksin adalah antagonis  $Mg^{2+}$  dan  $Ca^{2+}$  dengan kompetisi mengubah  $Mg^{2+}$  atau  $Ca^{2+}$  dari gugus sositat yang bermuatan negatif pada lipid membrane. Polimiksin menyebabkan disorganisasi permeabilitas membrane sehingga asam nukleat dan kation – kation akan pecah dan sel akan mati. Gramisidin merupakan antibiotik yang bekerja aktif pada membrane sel, tempat kerja gramisidin melalui pembentukan pori pada membrane sel.

**3.3 Penghambatan Melalui Sintesis Asam Nukleat.** Rifampisin memiliki mekanisme kerja dengan menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara pengikatan DNA dependen RNA polimerase. Rantai polipeptida dari enzim polimerase berhubungan dengan faktor spesifitas dalam pengenalan letak promoter pada proses transkripsi DNA. Rifampisin melekat kuat secara

nonkovalen pada subunit RNA polimerase dan mempengaruhi proses inisiasi secara spesifik sehingga menghambat sintesis pada RNA bakteri. Resistensi terhadap rifampisin terjadi akibat adanya perubahan pada RNA polimerase karena mutasi kromosomal. Kuinolon dan fluorokuinolon menghambat sintesis DNA bakteri dengan cara menghambat DNA girase.

**3.4 Penghambatan pada Sintesis Protein.** Bakteri mempunyai ribosom 70S, setiap ribosom memiliki subunit berupa komposisi kimiawi dan spesifitas fungsional yang sangat berbeda dengan mamalia yang mempunyai ribosom 80S, karena itu obat – obat antimikroba dapat menghambat sintesis protein pada ribosom bakteri dan tanpa menimbulkan efek pada ribosom mamalia. Dalam sintesis protein normal pada mikroba, pesan pada mRNA secara simultan dibaca oleh beberapa ribosom yang terdapat di sepanjang untai RNA (polisom).

**3.5 Penghambatan pada Metabolisme Folat.** Penghambatan metabolisme folat oleh trimetoprim dan sulfonamid dengan cara penghambatan kompetitif biosintesis tetrahidrofolat yang bekerja sebagai pembawa 1 fragmen karbon yang diperlukan untuk sintesis DNA, RNA dan protein dinding sel.

#### **4. Faktor – faktor yang Harus Dipertimbangkan pada Penggunaan Antibiotik**

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MenKes/Per/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik, menyatakan faktor-faktor yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotik adalah:

**4.1 Resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik.** Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik. Hal ini dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu: merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi; mengubah reseptor titik tangkap antibiotik; mengubah fisiko – kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri; antibiotik tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri; antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel. Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM (Kadar Hambat Minimal) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC)

yaitu kadar terendah antibiotik ( $\mu\text{g/mL}$ ) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten.

Enzim perusak antibiotik khusus terhadap golongan beta – laktam, pertama kali dikenal pada tahun 1945 dengan nama penilinase yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus* dari pasien yang mendapat pengobatan penisilin. Masalah serupa juga ditemukan pada pasien terinfeksi *Escherichia coli* yang mendapat terapi ampisilin. Resistensi terhadap golongan beta – laktam antara lain terjadi karena perubahan atau mutase gen penyandi protein (*Penicillin Binding Protein, PBP*). Ikatan obat golongan beta – laktam pada PBP akan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga sel mengalami lisis.

Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan 2 cara, yaitu: 1) Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resisten tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20 – 30 menit (untuk bakteri yang berbiak cepat), maka dalam 1 – 2 hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten maka upaya penanganan infeksi dengan antibiotik semakin sulit. 2) Penyebaran resistensi ke bakteri yang non – resisten melalui plasmid. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain.

Ada dua strategi pencegahan peningkatan bakteri resisten: Untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*). Untuk penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip – prinsip kewaspadaan stantar.

**4.2 Faktor Farmakokinetik dan Farmakodinamik.** Pemahaman mengenai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotik secara tepat. Agar dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakterisida ataupun bakteriostatik, antibiotik harus memiliki beberapa sifat berikut ini: Aktivitas mikrobiologi. 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. Kadar hambat minimal. Kadar ini menggambarkan jumlah minimal obat yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri.

Secara umum terdapat dua kelompok antibiotik berdasarkan sifat farmakokinetiknya, yaitu:

**4.2.1 *Time dependent killing.*** Lamanya antibiotik berada dalam darah dalam kadar di atas KHM sangat penting untuk memperkirakan *outcome* klinik ataupun kesembuhan. Pada kelompok ini kadar antibiotik dalam darah di atas KHM paling tidak selama 50% interval dosis. Contoh antibiotik yang tergolong *time dependent killing* antara lain penisilin, sefalosporin, dan makrolida.

**4.2.2 *Concentration dependent.*** Semakin tinggi kadar antibiotika dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri. Untuk kelompok ini diperlukan rasio kadar / KHM sekitar 10. Ini mengandung arti bahwa rejimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan 10 kali lebih tinggi dari KHM. Jika gagal mencapai kadar ini di tempat infeksi atau jaringan akan mengakibatkan kegagalan terapi. Situasi inilah yang selanjutnya menjadi salah satu penyebab timbulnya resistensi.

**4.3 Faktor Interaksi dan Efek Samping Obat.** Pemberian antibiotik secara bersamaan dengan antibiotik lain, obat lain, atau makanan dapat menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari yang ringan seperti penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi hingga meningkatkan efek toksik obat lainnya.

## **5. Faktor – faktor dalam Pemilihan Antibiotik**

**5.1 Spektrum.** Spektrum antibiotik merupakan cakupan mikroorganisme yang dapat dilawan oleh antibiotik secara efektif, dan merupakan dasar terapi empiris antibiotik. Antibiotik dengan kinetik yang tergantung pada konsentrasi menunjukkan adanya peningkatan daya bunuh mikroorganisme seiring dengan meningkatnya konsentrasi di atas nilai MIC (*Minimum Inhibitor Concentrations*), sedangkan antibiotik dengan kinetik yang tergantung waktu tidak sama (Chuna, 2018).

**5.2 Penetrasi Jaringan.** Penetrasi jaringan yang dilakukan oleh antibiotik bergantung pada sifat antibiotik (seperti kelarutan dalam lemak, ukuran molekul) dan jaringan (seperti suplai darah yang cukup, adanya inflamasi). Penetrasi jaringan jarang terjadi pada penyakit yang akut karena adanya peningkatan permeabilitas mikrovaskuler yang disebabkan oleh pelepasan mediator-mediator inflamasi lokal. Pada infeksi kronis (seperti pielonefritis kronis, prostatitis kronis) dan infeksi karena patogen intrasel lebih bergantung pada sifat kimia antibiotik untuk penetrasi jaringan yang adekuat. Antibiotik tidak bisa diekspektasikan untuk membasmi organisme pada daerah dengan penetrasi yang sulit atau hambatan suplai darah (Chuna, 2018).

**5.3 Resistensi Antibiotik.** Resistensi antibiotik dapat terjadi secara alami atau didapat, dan relatif atau absolut. Resistensi alami/secara intrinsik merupakan patogen yang tidak tercakup oleh spektrum suatu antibiotik, resistensi didapat terjadi saat patogen yang sebelumnya sensitive terhadap suatu antibiotik menjadi tidak sensitif lagi. Organisme dengan resistensi relatif (tingkat menengah) menunjukkan peningkatan MIC, namun organisme tersebut masih rentan terhadap antibiotik pada konsentrasi serum/jaringan yang cukup. Organisme dengan resistensi absolut (tingkat tinggi) akan menunjukkan peningkatan MIC secara tiba-tiba pada saat terapi dan tidak bisa diatasi dengan antibiotik dengan dosis yang lebih tinggi dari dosis biasanya (Chuna, 2018).

**5.4 Profil Keamanan.** Antibiotik dengan efek samping serius dan sering terjadi harus dihindari penggunaannya.

**5.5 Harga.** Penggantian antibiotik intravena menjadi antibiotik oral secepatnya adalah salah satu strategi penghematan biaya pengeluaran yang penting bagi pasien rawat inap rumah sakit, karena pemberian intravena bisa jadi melebihi harga antibiotik itu sendiri. Strategi penghematan yang lain yaitu dengan penggunaan antibiotik yang waktu paruhnya panjang dan memilih monoterapi daripada terapi kombinasi. Faktor yang dapat menambah biaya terapi adalah perlunya tambahan antibiotik kedua, efek samping antibiotik dan penjangkitan organisme resisten, yang membutuhkan pengelompokkan dan perawatan di rumah sakit yang lebih lama (Chuna, 2018).

## **C. Interaksi Obat**

### **1. Definisi Interaksi Obat**

Interaksi terjadi saat salah satu efek dari suatu obat dapat berubah dengan adanya pemakaian obat lain, konsumsi jamu, makanan, minuman atau oleh beberapa agen kimia environmental. Interaksi obat menjadi berbahaya ketika terjadi peningkatan toksisitas obat (Baxter, 2008).

Interaksi obat merupakan penyebab signifikan pada masalah yang berkaitan dengan obat. Interaksi obat adalah efek dari satu obat dengan yang lain sehingga menghasilkan hasil secara kuantitatif dan/atau secara kualitatif pada reaksi perubahan. Interaksi obat yang merugikan berupa peningkatan toksisitas obat atau berkurangnya efikasi. Salah satu penyebab interaksi obat yaitu penggunaan beberapa obat yang umum digunakan di rumah sakit, pada pasien dewasa dengan komorbiditas. Beberapa studi menunjukkan bahwa setiap pasien rumah sakit akan menerima obat rata-rata berjumlah 10 macam obat. Semakin tinggi tingkat penyakit yang diderita oleh pasien maka semakin banyak obat yang diresepkan, maka hal ini akan menyebabkan semakin besarnya kejadian interaksi obat yang merugikan. Dengan demikian, interaksi obat di rumah sakit meningkat dalam beberapa tahun dan telah dibuat data pencegahan interaksi obat yang bertujuan untuk mengatasi permasalahan. Namun, saat program pencegahan interaksi spesifik akan dilakukan dan sebelumnya belum ada publikasi maka semua bukti diringkas berdasarkan interaksi yang paling banyak terjadi dan seberapa sering interaksi terjadi (Bosch *et al*, 2012).

### **2. Mekanisme Interaksi Obat**

Menurut Kashuba dan Brown (2011) Interaksi dibagi menjadi dua kelompok, yaitu interaksi farmakokinetik dan interaksi farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik adalah hasil dari perubahan karakteristik absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat. Sedangkan interaksi farmakodinamik adalah hasil dari pengaruh kombinasi obat pada tempat aktivitas biologis dan pengaruh aktivitas farmakologi pada konsentrasi plasma standar. Interaksi obat selalu berupa efek potensial atau antagonis obat.

## 2.1 Interaksi Farmakokinetik.

### 2.1.1 Interaksi Obat Mempengaruhi Absorpsi

#### a. Perubahan pH

Tingkat absorpsi obat oleh difusi pasif dibatasi oleh kelarutan, disolusi, senyawa dari cairan gastrik. Obat yang bersifat basa lebih mudah larut dalam cairan asam dan sebaliknya obat yang bersifat asam lebih mudah larut dalam cairan basa. Maka senyawa dari alam memiliki pH spesifik dapat menurunkan kelarutan dari senyawa yang membutuhkan kebalikan pH untuk absorpsi. Namun, kelarutan obat tidak sepenuhnya menjamin absorpsi karena hanya molekul yang tak terion yang dapat diabsorpsi. Pada saat obat yang bersifat asam larut dalam cairan basa, dalam lingkungan basa dapat menurunkan kelarutan molekul asam dalam kondisi tak terion. Karena itu, asam lemah ( $pK_a = 3-8$ ) mungkin memiliki daya absorpsi terbatas dalam lingkungan basa, dan basa lemah ( $pK_a = 11,5$ ) memiliki daya absorpsi yang terbatas dalam lingkungan asam.

#### b. Khelasi dan Adsorpsi

Kompleks obat yang tidak larut terbentuk dalam saluran pencernaan akibat dari khelasi. Khelasi merupakan pembentukan struktur cincin yang terjadi antara ion logam (seperti aluminium, magnesium, besi, dan kalsium tingkat rendah) dan molekul organik (seperti obat antibiotik), kemudian menghasilkan senyawa tidak larut yang tidak dapat menembus mukosa usus karena kurangnya disolusi obat. Adsorpsi yaitu proses ikatan ionik atau ikatan hidrogen yang dapat terjadi pada antibiotik seperti penisilin G, sefaleksin, sulfametoksazol, atau tetrasiklin dengan adsorben seperti kolestiramin. Pada proses ini secara signifikan dapat mengurangi paparan antiinfeksi, penggunaan bersama antara adsorben dan antibiotik harus dihindari.

#### c. Perubahan Pengosongan Lambung dan Motilitas Usus

Ada atau tidaknya makanan dapat mempengaruhi penyerapan antibiotik dengan berbagai mekanisme di saluran pencernaan. Makanan yang berlemak tentu dapat meningkatkan tingkat penyerapan senyawa yang larut dalam lemak. Retensi perut yang berkepanjangan dapat menyebabkan

degradasi yang berlebihan dari senyawa seperti penisilin dan eritromisin. Karena letak utama dari adsorpsi obat berada di usus kecil, perubahan pengosongan lambung dan motilitas saluran cerna mungkin mempunyai efek signifikan pada obat. Transit laju gastrointestinal dipengaruhi oleh agen prokinetic yang dapat menurunkan tingkat absorpsi obat yang kurang larut atau obat – obatan yang diserap di daerah usus.

d. Efek dari Aliran Darah pada Usus

Aliran darah pada usus dapat diatur oleh agen vasoaktif dan secara teoritis dapat mengakibatkan absorpsi pada senyawa lipofil. Namun, tidak ada data yang membuktikan efek aliran darah pada usus mempengaruhi interaksi obat yang signifikan secara klinis.

e. Perubahan Transport Aktif dan Pasif

Bidang penelitian yang berkembang pesat saat ini adalah transport transeuler usus. Beberapa transport usus yang terletak pada *brush – border* dan membrane basolateral dari eritrosit telah diidentifikasi. Potensi penghambat kompetitif transport ini dengan antibiotik kuinolon telah didokumentasikan. Maka hal ini menambah kontribusi mekanisme dalam interaksi obat antibiotik dapat terjadi.

f. Efek dari P-Glikoprotein

P-glikoprotein merupakan hasil dari gen resisten *multidrug* yang dapat ditemukan dalam berbagai jaringan manusia, termasuk epitel gastrointestinal. *Efflux pump* terjadi pada permukaan luminal dari epitelium usus dan menentang absorpsi obat yang tidak berubah oleh transport senyawa lipofil dari enterosit kembali ke lumen gastrointestinal. P-glikoprotein telah diteliti hingga lebih dari 10 kali lipat variabilitas dalam aktivitas antara subjek dan mempunyai peranan yang penting dalam penyerapan obat oral. Penurunan bioavailabilitas yang terjadi karena molekul obat utuh dipompa kembali ke dalam lumen saluran pencernaan dan terjadi beberapa kali pada metabolisme enterosit. Banyak dari beberapa antiinfeksi yang memiliki ikatan afinitas dengan P-glikoprotein seperti eritromisin, klatrimisin, ketokonazol, sparfloksasin, nukleosida analog adefovir dan *Human Immunodeficiency Virus*



(HIV)-1 *protease inhibitors*. Keadaan obat yang memiliki afinitas dengan P-glikoprotein belum tentu dihilangkan dari enterosit dengan *pump efflux*, antiinfeksi tetap dapat bekerja, tetapi tidak selalu berpengaruh pada interaksi obat yang berhubungan dengan P-glikoprotein.

**2.1.2 Interaksi Obat Mempengaruhi Distribusi.** Ikatan Protein dan Perpindahannya. Interaksi obat yang mempengaruhi distribusi yaitu dengan mengubah ikatan protein. Interaksi obat yang melibatkan penggantian ikatan albumin secara klinis lebih berpotensi jika senyawa yang bersangkutan lebih besar dari 80% ikatan protein, mempunyai rasio ekstraksi hati yang tinggi, indeks terapeutik yang sempit dan volume distribusi yang kecil.

**2.1.3 Interaksi Obat Mempengaruhi Metabolisme.** Bagian utama pada metabolise obat adalah hati. Metabolise biasanya mengkonversi senyawa lipofil menjadi metabolit yang terionisasi untuk kemudian dieliminasi di ginjal. Klasifikasi metabolisme obat didasarkan menurut reaksi non sintesis (Fase 1) dan reaksi sintesis (Fase 2). Reaksi fase 1 didalamnya termasuk oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang terjadi didalam membrane hepatosit retikulum endoplasma. Sedangkan fase 2 meliputi konjugasi (glukuronidasi, sulfasi) yang terjadi didalam sitosol hepatosit.

#### **2.1.4 Interaksi Obat Mempengaruhi Ekskresi.**

##### a. Filtrasi Glomerulus

Filtrasi pada glomerulus dapat dipengaruhi oleh aliran darah ginjal, curah jantung, dan tingkat ikatan protein. Ikatan protein dengan obat yang kuat (> 80%), peningkatan fraksi terikat dapat menyebabkan peningkatan filtrasi glomerulus dan eliminasi obat selanjutnya meningkat. Dengan saturasi transporter dan eliminasi ginjal yang maksimal, tingkat eliminasi akan menurun secara signifikan dengan peningkatan obat.

##### b. Sekresi Tubulus

Interaksi obat ginjal yang paling umum terjadi di lokasi transportasi tubulus. Dalam sistem transport aktif pada tubulus proksimal, banyak dari obat organik anionik dan obat kationik dan metabolit bersaing untuk sekresi. Pada kombinasi dari probenesid dan penisilin dapat meningkatkan konsentrasi serum antibiotik. Contoh antiinfeksi mungkin menunjukkan interaksi dengan

mekanisme ini adalah sulfonamide, penisilin, dan zidovudine. Kuinolon, makrolida, dan antifungi azol menunjukkan afinitas pada P-glikoprotein ginjal dan berpotensi interaksi obat yang signifikan.

## **2.2 Interaksi Farmakodinamik.**

**2.2.1 Interaksi Aditif atau Sinergis.** Interaksi aditif atau sinergis terjadi pada saat dua obat yang memiliki sifat farmakologi yang sama diberikan secara bersamaan (Baxter, 2008)

**2.2.2 Interaksi Oposit atau Antagonis.** Beberapa pasang obat memiliki aktivitas yang saling bertentangan satu sama lain. Seperti kumarin dapat memperpanjang waktu pembekuan darah dengan menghambat efek vitamin K secara kompetitif. Jika asupan vitamin K meningkat, maka efek dari antikoagulan oral berbanding terbalik dan waktu prothrombin dapat kembali normal, sehingga manfaat dari terapi koagulan tidak terjadi (Baxter, 2008)

## **3. Faktor – faktor Timbulnya Interaksi Obat**

Potensi efek tidak terduga dari interaksi obat dengan obat atau makanan telah dibuktikan. Resiko interaksi obat akan meningkat sesuai dengan banyaknya obat yang digunakan pasien. Resiko interaksi obat yang terjadi pada pasien dewasa dan pasien dengan penyakit kronis akan lebih besar, karena penggunaan obat yang lebih banyak. Resiko juga akan meningkat bila rejimen pasien berasal dari beberapa peresepan. Peresepan lengkap dari satu apotek dapat menurunkan resiko interaksi obat yang tidak terdeteksi (McCabe *et al*, 2003).

Potensi interaksi obat sering terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit, hal ini dikarenakan pasien menerima beberapa obat. Prevalensi interaksi obat meningkat dengan mode linier sesuai dengan jumlah obat yang telah diresepkan, jumlah golongan obat, jenis kelamin pasien dan usia pasien. Dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa adanya korelasi antara pearson positif antara jumlah interaksi obat – obat dan usia pasien, banyaknya resep, pasien kardiologi dan rawat inap (Souza dan Thomson, 2006).

## **4. Tingkat Keparahan Interaksi**

Tingkat keparahan interaksi obat dibagi menjadi tiga, yaitu tingkat keparahan minor, tingkat keparahan moderat, dan tingkat keparahan mayor.

Potensi keparahan interaksi merupakan hal yang penting dalam menilai reiko manfaat terapi alternatif. Penyesuaian dosis yang tepat dan/atau modifikasi waktu penggunaan obat diharapkan efek dan interaksi obat yang negative dapat dihindarkan.

**4.1 Keparahan Minor.** Interaksi obat yang memberikan efek ringan, konsekuensi berkemungkinan tidak mengganggu atau tidak terlalu terlihat dan tidak mempengaruhi hasil terapi secara signifikan. Pengobatan tambahan biasanya tidak diperlukan pada tingkat ini (Tantro, 2009).

**4.2 Keparahan Moderat.** Interaksi yang termasuk dalam tingkat ini adalah interaksi yang menyebabkan penurunan status klinis milik pasien. Pengobatan tambahan, rawat inap, atau perpanjangan dirawat di rumah sakit mungkin diperlukan (Tantro, 2009).

**4.3 Keparahan Mayor.** Interaksi yang masuk kedalam tingkat mayor adalah jika interaksi memiliki probabilitas yang tinggi dan berpotensi mengancam nyawa atau dapat menyebabkan kerusakan yang permanen (Tantro, 2009).

## **D. Rumah Sakit**

### **1. Definisi Rumah Sakit**

Menurut Undang – Undang Nomor 44 Tahun 2009 Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan bagi masyarakat dengan karakteristik tersendiri yang dipengaruhi oleh perkembangan ilmu pengetahuan kesehatan, kemajuan teknologi, dan kehidupan social ekonomi masyarakat, yang harus tetap mampu meningkatkan pelayanan kesehatan yang lebih bermutu dan terjangkau oleh masyarakat agar terwujud derajat kesehatan masyarakat yang setinggi – tingginya.

Tugas dan Fungsi Rumah Sakit Menurut Undang – Undang Nomor 44 Tahun 2009, adalah sebagai berikut: melaksanakan pelayanan medis, pelayanan penunjang medis, melaksanakan pelayanan medis tambahan, pelayanan medis penunjang medis tambahan, melaksanakan pelayanan kedokteran kehakiman, melaksanakan pelayanan medis khusus, melaksanakan pelayanan rujukan kesehatan, melaksanakan pelayanan kedokteran gigi, melaksanakan pelayanan kedokteran social, melaksanakan pelayanan penyuluhan kesehatan, melaksanakan

pelayanan rawat jalan atau rawat darurat dan rawat tinggal (observasi), melaksanakan pelayanan rawat inap, melaksanakan pelayanan administratif, melaksanakan pendidikan tenaga medis umum, membantu pendidikan tenaga medis umum, membantu Pendidikan tenaga medis spesialis, membantu penelitian dan pembangunan kesehatan, membantu kegiatan penyelidikan epidemiologi.

Tugas dan fungsi rumah sakit menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 134/MenKes/SK/IV/1978 adalah melaksanakan usaha pelayanan medis, pelayanan rehabilitas medis, usaha pencegahan penyakit, dan pemulihan kesehatan, perawatan, sistem rujukan, Pendidikan dan pelatihan medis serta para medis dan juga merupakan tempat penelitian.

## **2. Instalasi Farmasi**

Berdasarkan Undang – Undang Republik Indonesia Nomor 44 Taun 2009 Tentang Rumah Sakit, instalasi farmasi adalah bagian dari rumah sakit yang bertugas menyelenggarakan, mengkoordinasi, mengatur, dan mengawasi seluruh kegiatan pelayanan farmasi serta melaksanakan pembinaan tenaga teknis kefarmasian.

## **3. Rekam Medis**

**3.1 Definisi Rekam Medis.** Menurut Permenkes Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 Rekam Medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien.

**3.2 Manfaat Rekam Medis.** Manfaat Rekam Medis menurut Konsil Kedokteran Indonesia Tahun 2006 adalah sebagai berikut:

**3.2.1 Pengobatan Pasien.** Rekam medis bermanfaat sebagai dasar dan petunjuk untuk merencanakan dan menganalisis penyakit serta merencanakan pengobatan, perawatan dan tindakan medis yang harus diberikan kepada pasien.

**3.2.2 Peningkatan Kualitas Pelayanan.** Membuat Rekam Medis bagi penyelenggaraan praktik kedokteran dengan jelas dan lengkap akan meningkatkan kualitas pelayanan untuk melindungi tenaga medis dan untuk pencapaian kesehatan masyarakat yang optimal.

**3.2.3 Pendidikan dan Penelitian.** Rekam medis yang merupakan informasi perkembangan kronologis penyakit, pelayanan medis, pengobatan dan

tindakan medis, bermanfaat untuk bahan informasi bagi perkembangan pengajaran dan penelitian di bidang profesi kedokteran dan kedokteran gigi.

**3.2.4 Pembiayaan.** Berkas rekam medis dapat dijadikan petunjuk dan bahan untuk menetapkan pembiayaan dalam pelayanan kesehatan pada sarana kesehatan. Catatan tersebut dapat dipakai sebagai bukti pembiayaan kepada pasien.

**3.2.5 Statistik Kesehatan.** Rekam medis dapat digunakan sebagai bahan statistic kesehatan, khususnya untuk mempelajari perkembangan kesehatan masyarakat dan untuk menentukan jumlah penderita pada penyakit-penyakit tertentu.

**3.2.6 Pembuktian Masalah Hukum, Disiplin dan Etik.** Rekam medis merupakan alat bukti tertulis utama, sehingga bermanfaat dalam penyelesaian masalah hukum, disiplin dan etik.

### **3.3 Fungsi Rekam Medis**

**3.3.1** Aspek administrasi, berhubungan dengan isi dari rekam medis yang mneyangkut segala tindakan dan perawatan yang diberikan kepada pasien, maka rekam medis memudahkan pihak pihak administrasirumah sakit terkait rincian biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien selama pasien menjalani pengobatan di rumah sakit.

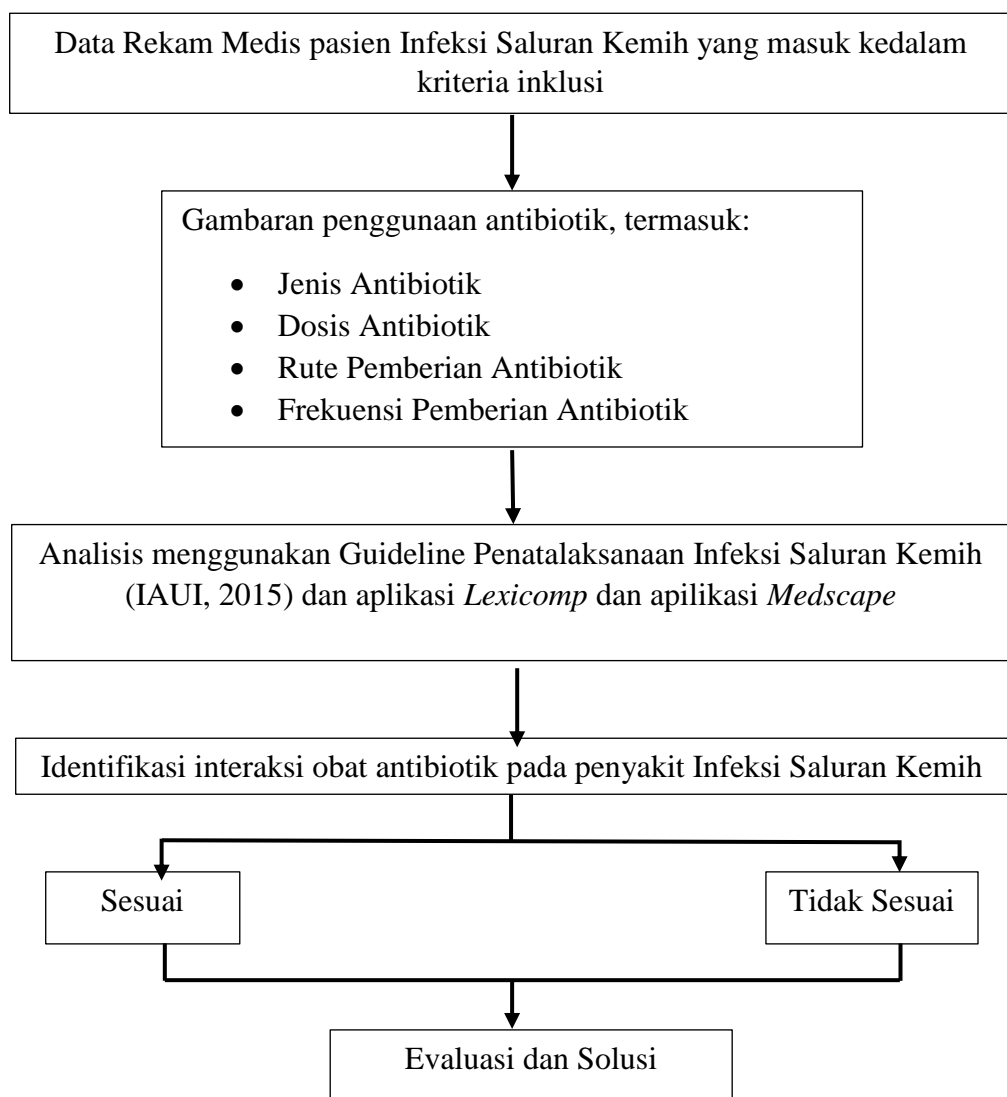
**3.3.2** Aspek medis, suatu berkas rekam medis memiliki nilai medis yang berfungsi untuk perencanaan pengobatan selanjutnya yang akan diberikan kepada pasien dalam rangka meningkatkan mutu pelayanan. Aspek hukum, berkas rekam medis berisi segala tindakan yang diberikan kepada pasien. Oleh sebab itu rekam medis dapat digunakan sebagai tanda bukti untuk jaminan kepastian hukum jika terjadi terjadi masalah.

**3.3.3** Aspek penelitian, suatu rekam medis dapat dipergunakan untuk penelitian karea berisi tentang segala pengobatan yang diperoleh pasien. Oleh sebab itu rekam medis dapat digunakan untuk mendukung penelitian dan perkembangan ilmu pengetahuan dibidang kesehatan.

**3.3.4** Aspek Pendidikan, rekam medis berisikan informasi/data yang diberikan kepada pasien yang dapat dipergunakan sebagai bahan/referensi pengajaran dibidang pendidikan profesi kesehatan.

**3.3.5** Aspek dokumentasi, data rekam medis memiliki nilai dokumentasi karena rekam medis isinya terkait dengan segala sesuatu yang merupakan pertanggungjawaban dan laporan dari rumah sakit. Oleh sebab itu rekam medis seorang pasien harus didokumentasikan secara efektif dan efisien oleh rumah sakit sesuai prosedur yang telah ditetapkan.

### E. Kerangka Pikir Penelitian



**Gambar 2. Kerangka Pikir Penelitian**

## F. Landasan Teori

Antibiotik merupakan senyawa kimia yang dihasilkan dari fungi atau dibuat secara sintetik untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri atau organisme lain penyebab infeksi. Antibiotik yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme adalah sifat dari antibiotik yang disebut bakteristatik dan sifat bakterisid adalah kemampuan antibiotik dapat membunuh bakteri (Goodman dan Gilman, 2002). Antibiotik yang direkomendasikan untuk pengelolaan ISK diantaranya yaitu antibiotik dengan golongan sefalosporin, fluorokuinolon, beta lactamase inhibitor, atau carbapenem dengan lama penggunaan yang dianjurkan 3 sampai 5 hari (Wardhana *et al*, 2018).

Interaksi obat merupakan modifikasi dari efek suatu obat karena penggunaan obat lain secara bersamaan sehingga mengakibatkan keefektifan maupun toksisitas satu obat atau lebih menjadi berubah (Rahmawati *et al*, 2006). Mekanisme interaksi obat dibagi menjadi dua jenis yaitu interaksi farmakodinamik dan interaksi farmakokinetik. Pada interaksi farmakokinetik terjadi pada proses ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi). Tingkat keparahan interaksi obat dibagi menjadi 3 tingkat yaitu tingkat Mayor, Moderat, dan Minor. Pada interaksi obat tingkat mayor memiliki efek potensial yang merugikan yaitu menyebabkan kerusakan atau dapat mengancam jiwa. Pada interaksi obat tingkat moderat dapat memberikan efek kemunduran status klinis pasien. Interaksi obat tingkat minor merupakan tingkat terkecil yang dapat mempengaruhi terapi, tetapi tidak menimbulkan efek yang signifikan pada *outcome* terapi pasien sehingga tidak diperlukan adanya terapi tambahan (Tantro, 2001)

## G. Keterangan Empiris

Berdasarkan landasan teori, maka dalam penggunaan antibiotik di Instalasi Rawat Inap RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018 adalah sebagai berikut:

1. Penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap dengan diagnosis infeksi saluran kemih dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018 adalah golongan sefalosporin dan fluorokuinolon.
2. Penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap dengan diagnosis infeksi saluran kemih dengan penyakit penyerta di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017 – 2018 memiliki potensi terjadinya interaksi obat.