

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

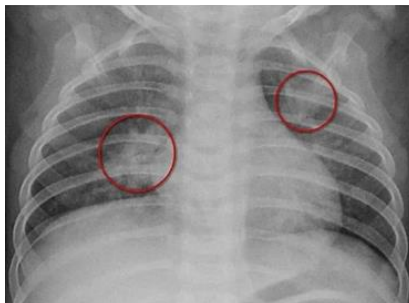
2.1 Pneumonia

2.1.1 Definisi Pneumonia

Pneumonia adalah infeksi atau peradangan akut di jaringan paru yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, seperti bakteri, virus, parasit, jamur, pajanan bahan kimia atau kerusakan fisik paru. Pneumonia dapat menyerang siapa aja, seperti anak-anak, remaja, dewasa muda dan lanjut usia, namun lebih banyak pada balita dan lanjut usia, namun lebih banyak pada balita dan lanjut usia (PPDI, 2021).



Gambar 2. 1 Rontgen Paru-Paru Normal (Maysanjaya, 2020)



Gambar 2.2 Rontgen Paru-Paru Pneumonia (Maysanjaya, 2020)

2.1.2 Klasifikasi Pneumonia

a. Pneumonia Komunitas (*Community Acquired Pneumonia*)

Pneumonia komunitas merupakan peradangan akut pada parenkim paru yang didapat di masyarakat disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit, protozoa) (PPDI, 2021).

b. Pneumonia Nosokomial (*Hospital Acquired Pneumonia*)

Pneumonia nosokomial atau *hospital acquired pneumonia* (HAP) merupakan pneumonia yang terjadi setelah pasien 48 jam dirawat di rumah sakit (PPDI, 2021).

c. Ventilator-Associated Pneumonia (VAP)

Ventilator-associated pneumonia (VAP) merupakan infeksi nosokomial yang sering terjadi di ruang perawatan intensif (ICU) sebagai komplikasi pemberian ventilasi mekanis invasif. Insidensnya 28% pada pasien dengan ventilasi mekanis invasif dan insidensnya meningkat seiring bertambahnya lama pemakaian ventilasi mekanis. Laju penambahan insidens VAP diperkirakan 3% perhari pada lima hari pertama, 2% perhari pada hari ke-6 sampai dan 1% perhari setelah hari ke-10. Faktor risiko VAP yaitu lama penggunaan ventilator, penyakit paru kronik, sepsis, gangguan neurologi, trauma, penggunaan antibiotik dan transfusi sel darah merah (Rahmawati, 2021)

2.1.3 Tanda dan Gejala Pneumonia

Tanda dan gejala pneumonia yang terjadi pada pasien *pediatric* umumnya dibedakan berdasarkan keparahan kondisi pasien. Pasiendengan tanda klinis pneumonia ringan (batuk atau sulit bernapas dan napas cepat atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat: usia <2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit ; usia >5 tahun, ≥ 30 x/menit. Gejala gangguan respiratori, yakni sesak napas, batuk, takipnea, dan retraksi (PPDI, 2021).

2.1.4 Etiologi Pneumonia

Pneumonia disebabkan oleh berbagai mikroorganisme patogen seperti virus dan bakteri. Virus yang menjadi penyebab penyakit pneumonia yakni *Respiratory Syncytial virus*. Beberapa virus yang menjadi penyebab pneumonia berat bahkan hingga menyebabkan kematian biasa disebut dengan *Severe Acute Respiratory Infection* (SARI). Sedangkan dari kelompok bakteri, beberapa jenis bakteri penyebab pneumonia adalah *Mycoplasma pneumonia*, *Streptococcus pneumonia*, *Escheria coli* dan *Chlamidia spp* (Scotta et al., 2018) .

Mikroorganisme yang menjadi faktor penyebab pneumonia pada anak dapat diperkirakan berdasarkan dari usia pasien, seperti yang ditunjukkan pada tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Mikroorganisme Penyebab Pneumonia pada Anak Berdasarkan Penggolongan Usia. (Scotta et al., 2018)

Usia	Penyebab
0-1 bulan	- <i>Rhinosyncicial Virus (RSV)</i> - <i>Golongan B Streptococci</i> - <i>Golongan Enteric negatif</i>
1-6 bulan	- <i>Streptococcus Pneumonia</i> - <i>Haemophilus Influenza</i> - <i>Stafilococcus Aureus</i> - <i>Moraxella Cataralis</i> - <i>Chlamedia trachomatis</i> - <i>Ureaplasma urealyticum</i> - <i>Bordatella Pertusis</i>
6-12 bulan	- <i>Streptococcus Pneumonia</i> - <i>Haemophilus Influenza</i> - <i>Stafilococcus Aureus</i> - <i>Moraxella Cataralis</i>
1-5 tahun	- <i>Mycoplasma pneumonia</i> - <i>Streptococcus pneumonia</i> - <i>Chlamidophila pneumonia</i>
> 5 tahun	- <i>Mycoplasma pneumonia</i> - <i>Streptococcus pneumonia</i> - <i>Chlamidophila pneumonia</i>

Usia	Penyebab
1-6 bulan	- <i>Streptococcus Pneumonia</i> - <i>Haemophilus Influenza</i> - <i>Stafilococcus Aureus</i> - <i>Moraxella Cataralis</i> - <i>Chlamedia trachomatis</i> - <i>Ureaplasma urealyticum</i> - <i>Bordatella Pertusis</i>
6-12 bulan	- <i>Streptococcus Pneumonia</i> - <i>Haemophilus Influenza</i> - <i>Stafilococcus Aureus</i> - <i>Moraxella Cataralis</i>
1-5 tahun	- <i>Mycoplasma pneumonia</i> - <i>Streptococcus pneumonia</i> - <i>Chlamidophila pneumonia</i>
> 5 tahun	- <i>Mycoplasma pneumonia</i> - <i>Streptococcus pneumonia</i> - <i>Chlamidophila pneumonia</i>

2.1.5 Patofisiologi Pneumonia

Pneumonia pada anak dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti bakteri, virus, jamur, ataupun patogen lain. Mikroorganisme patogen penyebab pneumonia dapat mencapai paru-paru melalui beberapa cara, antara lain:

1. Mikroorganisme dapat terlepas ke udara saat pasien pneumonia berbicara, meludah, batuk, ataupun bersin. Mikroorganisme yang terlepas ke udara dapat terhirup oleh orang lain dan menginfeksinya.
2. Mikroorganisme dapat terinspirasi ke dalam paru-paru melalui gas nebulasi (aerosol) dari peralatan yang terkontaminasi oleh pasien pneumonia.
3. Pada individu yang tidak menjaga kebersihan gigi, flora normal orofaring dapat menjadi patogenik pada individu itu sendiri.
4. Bakteri gram negative seperti *Staphylococcus* dapat menyebar melalui sirkulasi dari infeksi sistemik, sepsis atau dari jarum obat IV (intra vena) yang terkontaminasi. (Suci, 2020).

2.1.6 Patogenesis Pneumonia

Pneumonia terjadi akibat invasi dan mikroorganisme yang tumbuh secara berlebihan dalam melawan pertahanan paru yang berakibat peradangan parenkim paru. Inflamasi merupakan respons pertahanan host akibat rusaknya jaringan paru oleh karena infeksi mikroorganisme. Respons inflamasi pada dasarnya merupakan mekanisme untuk bertahan terhadap mikroorganisme 10urulent (Moldoveanu et al., 2009).

Mikroorganisme yang mencapai alveoli akan mengaktifkan beberapa makrofag alveolar untuk memfagositosis kuman penyebab

pneumonia. Hal ini akan memberikan sinyal kepada lapisan epitel yang mengandung opsonin untuk membentuk 11urulent immunoglobulin G spesifik. Kuman yang gagal difagositasi akan masuk ke dalam interstitium, kemudian dihancurkan oleh sel limfosit serta dikeluarkan dari paru melalui sistem mukosiliar. Ketika mekanisme tersebut gagal membunuh mikroorganisme dalam alveolus, maka sel leukosit PMN dengan aktivitas fagositosis akan dibawa oleh sitokin sehingga muncul respon inflamasi lanjutan, dengan tahapan proses sebagai berikut (Popovsky & Florin, 2021):

1. Stadium Kongesti, dalam 24 jam pertama akan terjadi kongesti vascular disertai edema pada alveolar yang disertai infiltrasi sel- sel 11urulent11l dan bakteri.
2. Stadium Hepatisasi Merah, pada stadium ini terjadi edema luas dan mikroorganisme akan dilapisi oleh cairan eksudatif yang berasal dari alveolus. Edema ini akan membesar dan membentuk sentral yang tersusun dari eritrosit, eksudat 11urulent (fibrin dan sel-sel leukosit polimornuklear) , neutrophil, dan bakteri.
3. Stadium Hepatisasi Kelabu, pada stadium ini terjadi fagositosis aktif kuman oleh sel leukosit PMN (polimorfonuklear) dan pelepasan pneumolisin yang dapat meningkatkan respon inflamasi serta efek sitotoksik terhadap semua sel yang terdapat di paru-paru. Stadium Resolusi, pada stadium ini terjadi ketika

antikapsular timbul dan leukosit (polimornuklear) terus melakukan aktivitas fagositosisnya dan sel-sel monosit akan membersihkan debris. Apabila imunitas individu dalam kondisi baik, maka akan meminimalisir pembentukan jaringan paru dan parenkim paru dapat kembali normal. Pada kondisi jaringan paru tidak terkompensasi dengan baik, pasien akan mengalami gangguan ventilasi yang disebabkan adanya penurunan volume paru. Penurunan ventilasi ini akan mempengaruhi rasio optimal antara ventilasi perfusi menjadi tidak tercapai. Penebalan dinding paru-paru dan penurunan aliran udara ke alveolus akan mengganggu proses difusi yang dapat menyebabkan hipoksia bahkan gagal napas (Bradley et al., 2011).

2.1.7 Tatalaksana Pneumonia

Tabel 2. 2 Tatalaksana Pneumonia *Pediatric* (Dipiro.T.Joseph et al., 2020).

Golongan Antibiotik	Antibiotik	Dosis <i>Pediatric</i>	Durasi Pemberian	Rute
Penicillin	- Ampicillin sulbactam	150–200 mg/kg/hari	Durasi terapi antibiotik pada pasien	- IV
	- Amoxicillin clavulanate	45–100 mg/kg/hari		- PO/IV
	- Piperacillin tazobactam		CAP	
	- Penicillin	200–300 mg/kg/hari	yakni 5 hari pemberian, meskipun beberapa pasien harus melakukan perawatan selama 7-10 hari	- IV
		100,000–250,000 unit/ kg/hari		- IV

Golongan Antibiotik	Antibiotik	Dosis <i>Pedriatic</i>	Durasi pemberian	Rute
Monobaktam	- Aztreonam	90–120 mg/kg/hari		- IV
Makrolida	- Clarithromycin	15 mg/kg/hari		- PO
	- Erythromycin	30–50 mg/kg/hari		- PO/IV
	- Azithromycin	5/10 mg/kg/hari 1x1 atau 2x1		- IV/PO
Fluorokuinolon	- Levofloxacin	8–20 mg/kg/hari		- PO/IV
	- Ciprofloxacin	30 mg/kg/hari		- PO/IV
Cefalosporin	- Ceftriaxone	- 50-75 mg/kg/hari		- PO/IV
	- Cefotaxime	- 150 mg/kg/hari		
	- Ceftazidime	- 90-150 mg/kg/ hari		
Aminoglikosida	- Gentamisin	- 75-10 mg/kg/hari	Durasi terapi antibiotik	- IV
	- Tobramicin	- 7.5-10 mg/kg/hari	pada pasien CAP min 5 hari	- IV
	- Amikasin	- 15-20 mg/kg/hari	pemberian	- IV
Karbapenem	- Imipenem	- 60-100 mg/kg/hari	Meskipun beberapa	- IV
	- Meropenem	- 30-60 mg/kg/hari	pasien harus melakukan perawatan selama 7-10 hari.	- IV
Polimiksin	- Colistin	- 2.5–5 mg/kg/hari		- IV
	- Polymyxin B	- 15,000–30,000 unit/kg/hari		- IV
Lain-lain	- Vankomisin	- 45-60 mg/kg/hari		- IV
	- Linezolid	- 20-30 mg/kg/hari		- IV
	- Clindamicin	- 20-30 mg/kg/hari		- IV

Golongan antibiotik	Antibiotik	Dosis <i>Pedriatic</i>	Lama pemberian	- Rute
		- 30-40 mg/kg/hari		- IV

2.1.8 Diagnosis Pneumonia

1. Anamnesis

Pada anamnesis dapat ditemukan keluhan yang dialami oleh pasien, meliputi: batuk, demam, gelisah, rewel dan sesak nafas. Pada bayi, gejala yang sering terlihat yakni batuk, panas, dan iritabel. Pada anak balita, dapat ditemukan batuk produktif/ non produktif dan dipsnea. Pada anak-anak usia sekolah dan remaja, dapat ditemukan kondisi nyeri kepala, nyeri abdomen yang disertai dengan muntah. Manifestasi klinis yang terjadi akan berbeda-beda, tergantung pada kondisi penyakit dan usia penderita. (Suci, 2020)

2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dapat digunakan untuk menemukan sejumlah tanda fisik patologis, terutama adanya nafas cepat (takipnea) dan kesulitan bernafas (dipsnea). Pengukuran frekuensi napas dilakukan dalam satu menit ketika anak dalam kondisi sadar dan tidak sedang menangis. Demam dapat mencapai suhu 38,5°C bahkan terkadang ditemukan kondisi pasien dengan suhu tinggi sampai menggigil. Gejala paru muncul beberapa hari setelah proses infeksi tidak terkompensasi dengan baik. Gejala distress

pernapasan seperti takipneu, dispneu, adanya retraksi (suprasternal, interkosta, subkosta), grunting, napas cuping hidung, apneu dan saturasi oksigen $< 90\%$ dapat ditemukan pada pasien jika kadar oksigen di dalam paru-paru sudah berkurang. Takipneu menunjukkan beratnya penyakit pada pasien dengan kategori usia sebagai berikut:

- $> 60x/$ menit pada 0-2 bulan
- $> 50x/$ menit pada 2-12 bulan
- $> 40x/$ menit pada 1-5 tahun
- $> 20x/$ menit pada anak diatas 5 tahun. 2,6 (Suci, 2020).

3. Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium pada anak dengan pneumonia meliputi pemeriksaan darah rutin, Analisa gas darah (AGD), C-Reaktif Protein (CRP), uji serologis dan pemeriksaan mikrobiologik. Pada pemeriksaan darah rutin, dapat dijumpai leukositosis, umumnya berkisar $15.000 - 30.000/ mm^3$ dengan predominan *polimorphonuklear* (PMN). Jumlah leukosit dan hitung jenis leukosit dapat membantu menentukan pemberian antibiotik. Pada kasus didapatkan anemia dan laju endap darah (LED) yang meningkat (Suci, 2020).

b. Pemeriksaan Serologis

Pemeriksaan serologis dapat dilakukan untuk mengetahui

etiologi *Respiratory Syntitial Virus* (RSV), para-influenza, influenza, serta adenovirus dimana spesimen ini biasanya berasal dari nasofaring. Pemeriksaan ini tidak bermanfaat untuk infeksi bakteri. Peningkatan titer IgG dan IgM pada pemeriksaan dapat digunakan untuk mengkonfirmasi diagnosis pada pasien. (Suci, 2020).

c. Pemeriksaan Mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologik yang paling banyak dilakukan adalah kultur darah. Kultur darah direkomendasikan pada pasien rawat inap dengan gejala pneumonia berat dan komplikasi, pneumonia yang gagal diterapi pada rawat jalan, berusia < 6 bulan, dan pada pasien yang tidak mendapatkan imunisasi. Sedikitnya 10- 30% kultur darah pada anak yang mengalami demam dijumpai bakteri dalam kultur darahnya. Pemeriksaan sputum dengan pewarnaan gram pada anak yang lebih besar berguna untuk mendeteksi antigen bakteri, tetapi kurang bermanfaat karena tingginya prevalensi kolonisasi bakteri di nasofaring (Suci, 2020).

d. Pemeriksaan Foto Toraks

Pemeriksaan foto toraks dilakukan untuk melihat seberapa besar kelainan patologis pada jaringan paru. Gambaran infiltrat di bagian lobar, interstisial, unilateral atau bilateral memberikan petunjuk organ paru yang terlibat. Pada

umumnya, infiltrat alveolar menunjukkan gambaran kuat adanya pneumonia pada anak. Hasil foto toraks dengan adanya infiltrat alveolar yang disertai konsolidasi lobar dengan efusi pleura, bronkopneumonia dan air bronchogram kemungkinan besar dapat disebabkan oleh bakteri. Peribronkhial yang menebal, infiltrat interstisial merata, bilateral dan adanya hiperinflasi dapat terlihat pada pneumonia akibat virus. Manifestasi klinis dan laboratorium yang mengarah disertai hasil foto toraks positif merupakan standar dari penegakan diagnosis pneumonia (Suci, 2020).

e. Pengukuran Saturasi Oksigen (SpO₂)

Pengukuran saturasi oksigen (SpO₂) harus selalu dilakukan pada anak yang mengalami distress pernapasan terutama anak dengan retraksi dinding dada. Pengukuran tersebut dapat mendeteksi dini terjadinya hipoksemia pada jaringan dan juga dapat menunjukkan keparahan pneumonia yang terjadi pada anak. Pembacaan saturasi anak diperoleh minimal 30 detik setelah bacaan yang direkam sudah stabil (Suci, 2020).

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi

Antibiotik merupakan obat yang digunakan untuk membunuh, menghambat, dan menginhibisi pertumbuhan bakteri. Antibiotik bisa didapatkan pada beberapa bentuk serta dan penggunaannya melalui berbagai jalur pemberian seperti secara topikal, oral ataupun intravena. Antibiotik diklasifikasikan berdasarkan struktur molekul sehingga mekanisme kerja antibiotik didapat dari struktur tersebut. Selain itu, antibiotik juga dibagi berdasarkan spektrum aktivitas terhadap bakteri gram negatif atau gram positif. Perbedaan pada tingkat kepekaan mikroba serta banyaknya antibiotik jenis baru dapat menyebabkan kesulitan bagi tenaga medis dalam mendapat antibiotik yang sesuai bagi kondisi masing- masing pasien. Hal ini diketahui menjadi salah satu faktor yang dapat memicu terjadinya resistensi antibiotik (Sunandar Ihsan, 2022).

2.2.2 Mekanisme Kerja Antibiotik

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut :

1. Menghambat sintesis dinding sel bakteri, seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta- laktamase), basitrasin, dan vankomisin
2. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein, seperti aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin,

klaristomisin), klindamisin, mupirosin, spektinomisin, dan azitromisin.

3. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan sulfonamid.
4. Mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon dan nitrofurantoin (Kemenkes, 2011).

2.2.3 Penggolongan Antibiotik

Terdapat beberapa cara untuk mengklasifikasikan antibiotik dengan klasifikasi paling umum yang didasarkan pada struktur molekul, cara kerja dan spektrum aktivitasnya. Antibiotik dalam kelas struktural yang sama umumnya akan menunjukkan pola efektivitas, toksisitas, dan potensi efek samping yang serupa. Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya dibedakan menjadi 6: (Maghfirah, 2022).

a. Penghambatan Sintesis Dinding Sel

Sebagian besar sel bakteri terbungkus oleh lapisan peptidoglikan (PG) yang melindungi sel-sel dalam menghadapi tekanan osmotik dengan lingkungan serta kondisi di mana bakteri tersebut berada. Untuk tetap hidup, bakteri harus mensintesis peptidoglikan, mereka melakukan ini dengan aktivitas PBP yang merupakan transglikosilase dan transpeptidase. Kebanyakan antibiotik yang termasuk dalam kelas glikopeptida antibiotik seperti vankomisin mampu menghambat pertumbuhan bakteri

dengan menghambat sintesis peptidoglikan. Antibiotik tersebut menghambat sintesis peptidoglikan dengan mengikatkan diri pada peptidoglikan unit, serta memblokir transglukosilase dan aktivitas transpeptidase (Magfirah, 2022).

b. Kerusakan Struktur Membran Sel Atau Fungsi

Antibiotik yang memiliki mekanisme kerja ini dapat merusak membran sel bakteri spesifik di setiap kelompok mikroba berdasarkan perbedaan jenis lipid dalam sel membranya. Misalnya, Daptomisin mendepolarisasi membran yang bergantung pada kalsium, dan mengarah ke penghentian sintesis makromolekul serta gangguan membran sel pada bakteri. Polimiksin menyebabkan disintegrasi sel bakteri membran dengan mengikat secara efektif bagian lipid dari lipopolisakarida dalam sel bakteri (Magfirah, 2022).

c. Penghambatan Sintesis Asam Nukleat

Antibiotik dapat mengganggu sintesis asam nukleat dengan cara memblokir replikasi atau menghentikan proses transkripsi. Antibiotik yang mekanismenya dengan menghambat sintesis asam nukleat juga menargetkan topoisomerase II dan topoisomerase IV dari bakteri. Mengganggu aktivitas enzim pada bakteri ini mempengaruhi RNA secara negatif polimerase yang pada akhirnya mencegah sintesis RNA (Magfirah, 2022).

d. Penghambatan Sintesis Protein

Protein dalam mikroba patogen bertanggung jawab atas 21 komposisi struktural, proses metabolisme dan fisiologis, serta respons terhadap kondisi buruk. Namun, jenis dan jumlah protein yang dihasilkan oleh suatu bakteri pada waktu tertentu bergantung pada DNA yang terkandung di dalamnya. DNA menentukan jenis protein yang dihasilkan sel bakteri yang berisi sekumpulan kode genetik. Mengingat pentingnya protein dalam proses metabolisme bakteri, maka apabila protein ini terganggu akan berpengaruh pada proses sintesisnya dan akhirnya dapat membunuh sel bakteri. (Magfirah, 2022).

e. Penyumbatan Jalur Metabolisme Utama

Beberapa antibiotik telah terbukti mempengaruhi jalur metabolisme utama yang terdiri dari substrat yang dibutuhkan untuk metabolisme sel bakteri. Hal ini menyebabkan enzim bakteri menempel pada antibiotik bukan pada substratnya. Akibatnya dapat mengganggu produksi asam nukleat (DNA dan RNA) dan asam amino, karena mereka dipengaruhi oleh substrat yang dibutuhkan untuk metabolisme asam folat (Magfirah, 2022).

2.2.4 Resistensi Antibiotik

Resistensi merupakan suatu kemampuan mikroba untuk bertahan hidup terhadap efek antimikroba sehingga tidak efektif dalam penggunaan klinis. Pengendalian Resistensi Antimikroba

adalah aktivitas yang ditujukan untuk mencegah dan/atau menurunkan adanya kejadian mikroba resisten. Ketika pasien menggunakan antibiotik, populasi mikroorganisme yang tidak merugikan ikut terbunuh, kecuali bakteri yang sudah memiliki gen resistensi. Antibiotik memicu proses seleksi karena antibiotik akan membunuh bakteri yang sensitif dan meninggalkan bakteri resisten tetap hidup. Semakin lama pasien menggunakan antibiotik, semakin besar populasi bakteri resisten karena perkembangannya tidak dihambat oleh bakteri yang tidak merugikan (Kemenkes, 2015).

Upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi resistensi antibiotik yakni dengan menggunakan antibiotik sesuai dengan persepsian yang diberikan dokter dengan mempertimbangkan kondisi pasien dan sedapat mungkin menggunakan antibiotik dengan spektrum sempit untuk mengurangi tekanan seleksi (selection pressure). Penggunaan antibiotik empiris berspektrum luas masih dibenarkan pada kondisi tertentu, selanjutnya dilakukan penyesuaian dan evaluasi setelah ada hasil pemeriksaan mikrobiologi (Kemenkes, 2015).

2.2.5 Mekanisme Resistensi Antibiotik

Terdapat beberapa mekanisme yang menyebabkan terjadinya resistensi bakteri, diantaranya yaitu inhibisi enzim, modifikasi *penicillin binding protein* (PBP), mutasi porin, pompa efluks, dan

perubahan target (Fadrian, 2023).

a. Inhibisi enzim/inaktivasi agen antimikroba

Mekanisme paling sering terkait resistensi bakteri adalah inhibisi enzim. Terdapat dua cara bakteri dapat menginaktivasi obat, yaitu degradasi obat secara langsung, atau dengan menambahkan kelompok kimia ke dalam obat. Pengikatan secara langsung dari enzim bakteri ke antibiotik dan disintegrasinya terjadi karena aksi hidrolitik dari antibiotik. Inaktivasi obat melalui perpindahan kelompok kimia ke dalam obat biasanya dengan menggunakan acyl, fosforil, thiol, nukleotidil, ADP-ribosyl, dan glikosil. Pada modifikasi enzim, penambahan kelompok asetil, adenil, atau fosfat dari bakteri ke lokasi spesifik dari antibiotik (Fadrian, 2023).

b. Modifikasi PBP

Penicillin-binding protein merupakan protein penting yang terlibat dalam pembentukan peptidoglikan, struktur utama pembentuk dinding sel bakteri. Enzim ini mengkatalisasi rantai glikan (transglikosilasi) dan bereaksi silang antara rantai glikan (transpeptidasi). Lokasi aktif transpeptidase merupakan target dari agen β -laktam. Senyawa ini dapat meniru suatu dipeptida yang terdapat dalam peptidoglikan dan membentuk kompleks acyl-enzim yang sangat stabil dan menyebabkan terjadinya inaktivasi enzim (Fadrian, 2023).

c. Modifikasi porin

Bakteri gram negatif memiliki membran di luar dinding sel yang terdiri dari 2 lapisan lipid. Struktur utama dari lapisan ini adalah LPS, dan karena sifat hidrofobiknya, proses keluarnya material hidrofilik sangat sulit, sehingga dibutuhkan porin atau membran luar porin dalam membantu proses lewatnya protein ke dalam membran berlapisan lipid tersebut. Penurunan produksi porin merupakan salah satu karakteristik beberapa bakteri, seperti *P. aeruginosa* yang rentan terhadap agen β -laktam. Banyak penelitian menunjukkan tekanan yang dihasilkan akibat penggunaan antibiotik dalam jangka panjang merupakan faktor penting dari munculnya bakteri MDR, dan modifikasi porin merupakan faktor penting pada proses ini. Mekanisme tersering adalah penurunan ekspresi porin dan mutasi porin, yang dapat menghambat masuknya antibiotik ke dalam sel (Fadrian, 2023).

d. Pompa Refluks

Bakteri memiliki kode genetik untuk memicu terjadinya pompa refflux. Beberapa akan diekspresikan secara berurutan, sedangkan beberapa lagi akan terinduksi atau diekspresikan berlebihan dalam beberapa kondisi tertentu atau ketika substansi yang sesuai ditemukan. Fungsi pompa efflux adalah untuk mengeluarkan substansi toksik dari sel bakteri, dan pompa ini yang akan mengeluarkan komponen besar (pompa efflux MDR).

Sebagian besar bakteri memiliki jenis pompa efflux yang berbeda. Terdapat 5 kategori utama pompa efflux pada bakteri berdasarkan struktur dan sumber energinya yaitu *famili ATP-binding cassette (ABC)*, *famili multidrug and toxic compound extrusion (MATE)*, *small multidrug resistance (SMR)*, *famili major facilitator superfamily (MFS)*, dan *famili resistance-nodulation-cell division (RND)* (Fadrian, 2023).

e. Perubahan pada lokasi target antibiotik

Salah satu mekanisme dalam perkembangan resistensi terhadap β -laktam ialah dengan merubah struktur PBP untuk menurunkan ikatan antara antibiotik dan PBP. Penurunan kerentanan antibiotik pada *S. aureus* dan munculnya *Enterococcus* yang resisten terhadap glikopeptida akibat mutasi enzim transpeptidase merupakan masalah utama dalam kesehatan. Pada antibiotik aminoglikosida, salah satu metode resistensi yang paling banyak adalah perubahan target pada antibiotik. Adanya mutasi di gen *rrs*, yang memengaruhi 16S pada lokasi A ribosom. Tetapi mutasi ini tidak sering ditemukan dan hanya pernah terlihat pada *mycobacteria tuberculosis*. Multi-drug resistance merupakan resistensi yang didapat pada bakteri yang terjadi karena beberapa mekanisme seperti perubahan membran (baik karena penurunan uptake obat ataupun peningkatan efflux), inaktivasi obat maupun modifikasi obat. Bakteri Gram negatif

merupakan salah satu MDR yang menghambat efektifitas berbagai macam antibiotik yang banyak digunakan secara klinis. Mekanisme terbanyak dalam MDR adalah metode membran yang permeable (Fadrian, 2023).

2.3 Metode Gyssens

2.3.1 Definisi

Metode *gyssens* adalah sebuah metode dengan pendekatan kualitatif yang sering digunakan untuk menilai seberapa baik antibiotik diberikan dari berbagai sudut, termasuk indikasi dimana tepat, pasien tepat, obat tepat, dosis yang tepat, rute dan lama pemberian yang tepat, dan memperhatikan efek samping. Kualitas penggunaan antibiotik diukur dengan analisis mendalam dari rekam medik, juga disebut metode *gyssens* (Gyssens, 2006)

2.3.2 Kelebihan dan Kekurangan

1. Kelebihan Metode Gyssens

- a. Kelebihan dari metode ini yakni lebih terperinci serta teliti atau jelas.
- b. Penggunaan antibiotik harus lebih kualitatif untuk menghindari munculnya resistensi antibiotik.
- c. Manfaat menggunakan teknik ini adalah dapat meninjau setiap elemen antibiotik resep, termasuk penilaian resep dan alternatif yang lebih efisien, kurang berbahaya, lebih murah, dan memiliki spektrum yang lebih kecil. Selain itu, evaluasi

dilakukan pada terapi, dosis, interval, metode pemberian, dan waktu pemberian (Gyssens, 2006).

2. Kekurangan Metode *Gyssen*

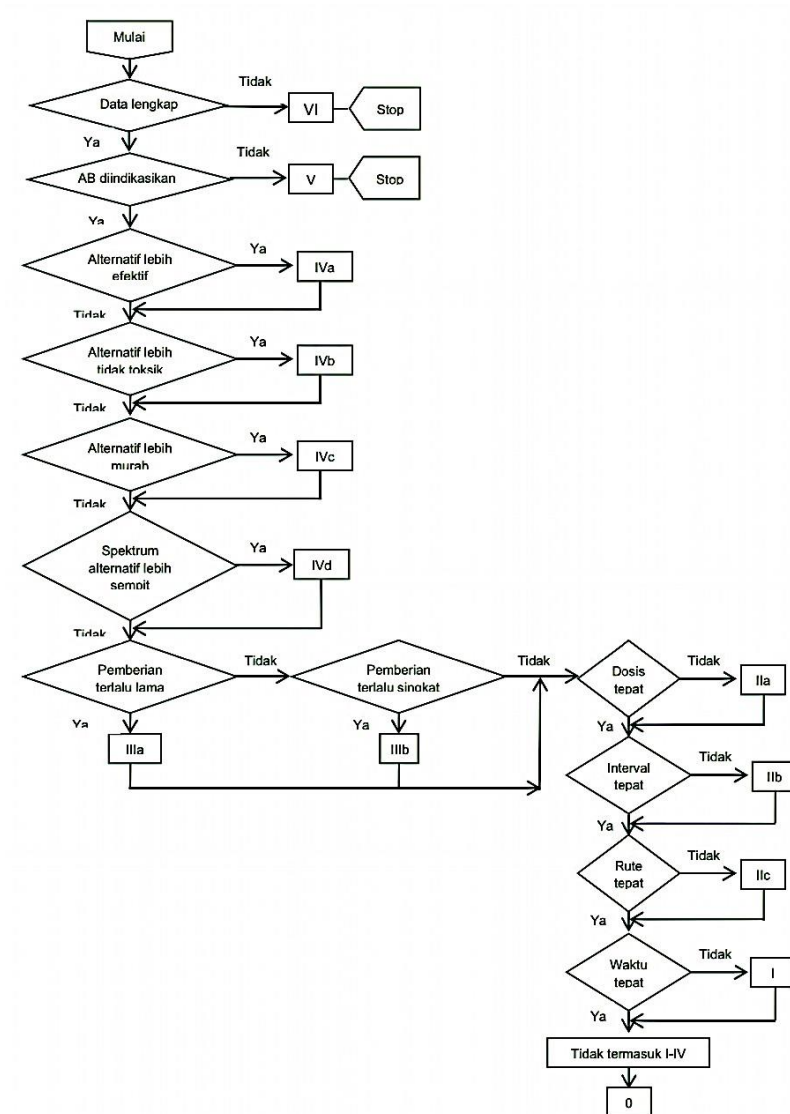
Kekurangan dari metode *gyssens* yakni dalam metode ini tidak dapat menentukan apakah pasien benar-benar menggunakan lebih sedikit atau lebih banyak antibiotik daripada yang ditunjukkan dalam rekam medis. (Gyssens, 2006).

3. Algoritma Metode *Gyssens*

Alogaritma dari metode *gyssens* yakni mengevaluasi pada tiap parameter penting mengenai resep antibiotik. Sejak tahun 1996, alogaritma metode *gyssens* telah dimodifikasi untuk dapat memasukkan sebagian besar kategori yang terdapat pada metode *gyssens*. Pertanyaan pada alogaritma diklasifikasi didalam beberapa golongan untuk menyusun dan mempercepat proses evaluasi dari suatu pengobatan antibiotik. Perawatan pasien mungkin tidak merata untuk beberapa penyebab sekaligus dan termasuk didalam lebih dari 1 kategori. Sehingga, baik terapi definitif ataupun empiris bisa dievaluasi ketika temuan uji mikrobiologi diketahui. Algoritma dibaca melalui atas menuju bawah agar menilai tiap parameter relevan selama proses evaluasi (Gyssens, 2006).

Tabel 2. 3 Kriteria Terapi Antibiotik (Gyssens, 2006).

Kategori	Keterangan
Kategori 0	Pemakaian antibiotik sesuai/rasional
Kategori I	Pemakaian antibiotik tak sesuai waktu
Kategori II A	Pemakaian anibiotik tak sesuai dosis
Kategori II B	Pemakaian antibiotik tak sesuai interval pemberian
Kategori II C	Pemakaian antibiotik tak sesuai rute/cara pemberian
Kategori III A	Pemakaian antibiotik amat lama
Kategori III B	Pemakaian antibiotik amat singkat
Kategori IV A	Terdapat antibiotik lain dimana lebih efektif
Kategori IV B	Adanya antibiotik lain dimana kurang lebih aman/toksik
Kategori IV C	Adanya antibiotik lain dimana lebih murah
Kategori IV D	Adanya antibiotik lain dimana spektrum lebih Sempit
Kategori V	Tidak ada indikasi pemakaian antibiotik
Kategori VI	Data rekam medik tidak bisa dievaluasi serta tidak lengkap



Gambar 2. 3 Gyssens Flowchart (Kemenkes, 2015)

Melakukan analisis pada semua data yang tersedia merupakan langkah awal untuk mengevaluasi antibiotik. Berikut merupakan cara mengevaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik berdasarkan kategori *gyssens* (Gyssens, 2006).

1. Apabila data tidak lengkap, berhenti di kategori VI

Data rekam medis yang tidak dapat diamati atau halaman yang hilang dan menghalangi kegiatan evaluasi disebut sebagai data yang tidak lengkap. Jika pemeriksaan sudah dirancang untuk mendukung diagnosis, tidak diperlukan pemeriksaan penunjang atau pemeriksaan laboratorium karena mungkin biayanya yang relatif lebih tinggi. Mulai pemeriksaan fisik serta anamnesis bisa ditegakkan diagnosis kerja klinis. Jika data lengkap dilanjutkan dengan pertanyaan selanjutnya. Apakah ada infeksi yang memerlukan penggunaan antibiotik, mengingat datanya lengkap?

2. Apabila tidak ada indikasi pemberian antibiotik, berhenti di kategori V. Lanjutan pertanyaan berikut yakni jika antibiotik direkomendasikan. Apakah pemilihan antibiotik sudah sesuai?

3. Berhenti di kategori IVa jika terdapat pilihan antibiotik alternatif yang lebih kuat. Jika tidak, teruskan membaca pertanyaan di bawah ini. Apakah ada opsi yang tidak terlalu berbahaya?

4. Berhenti pada kategori IVb jika tersedia pilihan antibiotik dimana kurang berbahaya. Jika tidak, lanjutkan ke pertanyaan berikutnya: Apakah terdapat opsi lebih murah?.

5. Apabila terdapat pilihan antibiotik lebih terjangkau, berhentilah di IVc. Apabila tidak, lanjutkan ke pertanyaan berikutnya: Apakah terdapat opsi cakupannya terbatas?
6. Berhenti pada kategori IVd apabila terdapat pilihan antibiotik cakupan yang terbatas. Lanjutkan ke bawah dengan pertanyaan, "Apakah durasi antibiotik yang diberikan terlalu lama?" jika tidak ada opsi yang lebih panjang.
7. Berhenti pada kategori IIIa jika pemberian antibiotik terlalu lama. Jika tidak, apakah durasi pemberian antibiotik terlalu pendek?
8. Berhenti di kategori IIIb jika durasi antibiotik terlalu singkat. Jika tidak, jawablah pertanyaan berikut. Apakah antibiotik diberikan dengan dosis yang tepat?
9. Bila dosis pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIa. Jika dosisnya akurat, lanjutkan ke pertanyaan berikutnya: Apakah waktu antara dosis antibiotik akurat?
10. Berhenti di kategori IIb jika interval pemberian antibiotik tidak tepat. Lanjutkan menjawab pertanyaan berikut jika intervalnya akurat.
11. Berhenti di kategori IIc jika rute pemberian antibiotik tidak tepat. Lanjutkan ke kotak berikutnya jika rutenya akurat.
12. Antibiotik diklasifikasikan sebagai kategori I jika tidak termasuk dalam kategori I hingga VI.
13. Apabila antibiotik yang digunakan tidak termasuk dalam kategori I hingga VI, maka antibiotik masuk ke dalam kategori 0 (Gyssens,2006).

2.4 Pediatric

Populasi pediatric merupakan kelompok heterogen mulai dari bayi baru lahir hingga remaja dengan perbedaan fisik dan perkembangan yang besar dari faktor farmakokinetik dan farmakodinamik, pematangan organ, kapasitas metabolik, dan kematangan kulit hingga faktor-faktor lain yang dapat berubah seiring bertambahnya usia, terutama pada awal masa bayi (Yunisa, 2020). Menurut (Permenkes, 2014) usia *peditric* dikelompokkan menjadi:

Tabel 2. 4 Kelompok Usia *Peditric*

Kriteria	Umur
Bayi	0-11 bulan
Anak balita	1-5 tahun
Anak pra-sekolah	5-6 tahun
Anak sekolah	6-18 tahun
Remaja	10-18 tahun

2.5 Landasan Teori

Berdasarkan penelitian Haromainiyah (2021) mengenai “Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Balita Rawat Inap Dengan Metode Gyssens Di RSD Balung Kabupaten Jember Tahun 2018-2019” menunjukkan bahwa sebanyak 45% penggunaan antibiotik belum rasional, yang terbagi diantaranya terdapat antibiotik lain yang lebih efektif (kategori IV a) sebanyak 2,7% , penggunaan antibiotik tidak tepat dosis (Kategori II a) sebanyak 8,2% , penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian (Kategori III b) sebanyak 15% dan penggunaan

antibiotik tidak tepat waktu (Kategori I) sebanyak 19,1%.

Penelitian yang dilakukan oleh Mahargyani (2023) mengenai “Rasionaitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Pediatric Di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soedirman Kebumen Tahun 2022” menunjukkan bahwa terdapat 21,7% penggunaan antibiotik yang tidak rasional (Kategori I-VI). Hal ini tentunya menjadi sebuah pertimbangan dalam pemberian terapi antibiotik, mengingat bahaya akan resistensi merupakan suatu permasalahan yang serius