

antibakteri baru dibandingkan jenis lainnya yang sudah ada. Di dalam memilih antibakteri yang rasional perlu memperhatikan 3 faktor, yaitu faktor pasien atau aspek klinis (yang meliputi, tingkat keparahan penyakit, usia pasien, gangguan fungsi organ, kondisi kehamilan dan laktasi), faktor mikroba atau aspek mikrobiologis (yang meliputi, kepekaan atau sensitivitas bakteri, relevansi hasil pemeriksaan laboratorium dan mencegah berkembangnya resistensi mikroba) dan faktor antibiotika itu sendiri atau aspek farmakologis, (yang meliputi farmakodinamik, farmakokinetik dan efek samping obat) (Dipiro et al., 2005; Stitzel & Craig, 2005),

2.2 Sistem ATC/DDD

Dalam suatu Simposium tentang konsumsi obat pada tahun 1969 di Oslo, telah disepakati suatu sistem klasifikasi untuk studi penggunaan obat dan dibentuk DURG (*Drug Utilization Research Group*) yaitu kelompok penelitian yang bertugas untuk mengembangkan sistem tersebut sehingga diakui secara internasional. Selanjutnya para peneliti Norwegia dalam kolaborasi dengan NMD (*Norwegian Medicinal Depot*) melakukan modifikasi dan memperluas system klasifikasi EPhMRA (*European Pharmaceutical Market Research Association*), serta mengembangkan sistem klasifikasi dan unit pengukuran ATC/DDD. Pada tahun 1996, ketika diputuskan globalisasi Sistem ATC/DDD, maka WHO membentuk suatu kelompok kerja yang dinamakan WHO *International Working Group for Drug Statistics Methodology* di Oslo untuk memelihara dan mengembangkan sistem ATC/DDD dengan cara (Hutchinson et al., 2004):

- Mengklasifikasikan obat berdasarkan Sistem ATC.
- Menentukan DDDs obat yang telah diberi kode ATC.
- Mereview dan merevisi Sistem Klasifikasi ATC/DDD, karena adanya perubahan yang kontinyu dan perkembangan dalam penggunaan obat.
- Menstimulasi pemakaian Sistem ATC/DDD dalam studi penggunaan obat internasional.

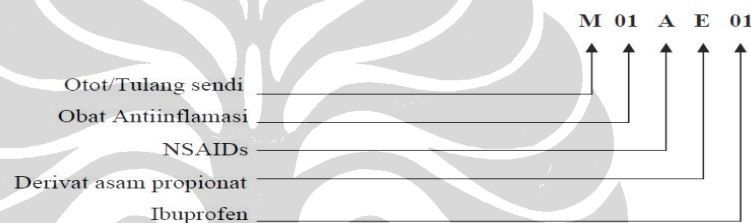
2.2.1 ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*)

Dalam sistem ATC, obat dibagi dalam kelompok yang berbeda berdasarkan organ atau sistem tempatnya bekerja, sifat kimia obat, sifat

farmakologi dan terapinya. Obat diklasifikasikan dalam 14 kelompok anatomi, contohnya :

- A untuk obat yang bekerja pada sistem digestif.
- C untuk obat yang bekerja pada sistem kardiovaskuler.
- J untuk antimikroba.
- M untuk obat yang bekerja pada otot/tulang sendi.
- N untuk obat yang bekerja pada sistem saraf.
- R untuk obat yang bekerja pada sistem pernapasan.

Selanjutnya obat diklasifikasikan dalam 5 level yang berbeda (www.whooc.no/atcddd). Sebagai contoh sistem hirarki untuk klasifikasi obat ibuprofen dengan Kode ATC



[Sumber: Hutchinson et al., 2004]

Gambar 2.1 Klasifikasi Ibuprofen berdasarkan Kode ATC

Ibuprofen diklasifikasikan dalam 5 level dan diberi kode 7 digit yaitu M01AE01 (Hutchinson et al., 2004; Wertheimer & Santella, 2007), di mana :

Level 1 = M, obat termasuk kelompok yang bekerja pada sistem muskuloskeletal.

Level 2 = 01, obat lebih spesifik termasuk subkelompok terapi antiinflamasi.

Level 3 = A, obat termasuk subkelompok farmakologi NSAIDs.

Level 4 = E, obat termasuk subkelompok kimia derivat asam propionat.

Level 5 = 01, obat termasuk substansi kimia ibuprofen.

2.2.2 DDD (*Defined Daily Dose*)

DDD adalah dosis pemeliharaan harian rata-rata yang diasumsikan untuk penggunaan obat dengan indikasi utama pada pasien dewasa. DDD hanya ditetapkan untuk obat-obat yang telah mempunyai Kode ATC, tidak dibuat untuk preparat topikal, serum, vaksin, antineoplastik, ekstrak alergen, anestesi

umum/lokal dan media kontras. DDD adalah metode untuk mengkonversi dan menstandarisasi data kuantitas produk menjadi estimasi kasar penggunaan obat dalam klinik dan tidak menggambarkan penggunaan obat yang sebenarnya. DDD merupakan unit pengukuran yang tidak tergantung pada harga dan formulasi obat, sehingga memungkinkan untuk menilai *trend* konsumsi obat dan membandingkan antar kelompok populasi atau sistem pelayanan kesehatan. Obat-obat dibandingkan dengan menggunakan unit (Hutchinson et.al., 2004) :

- DDD/1000 pasien per hari, untuk konsumsi obat total.
- DDD/100 hari rawat, untuk penggunaan obat di rumah sakit.

2.3. Bakteri

2.3.1 Definisi dan Karakteristik Bakteri

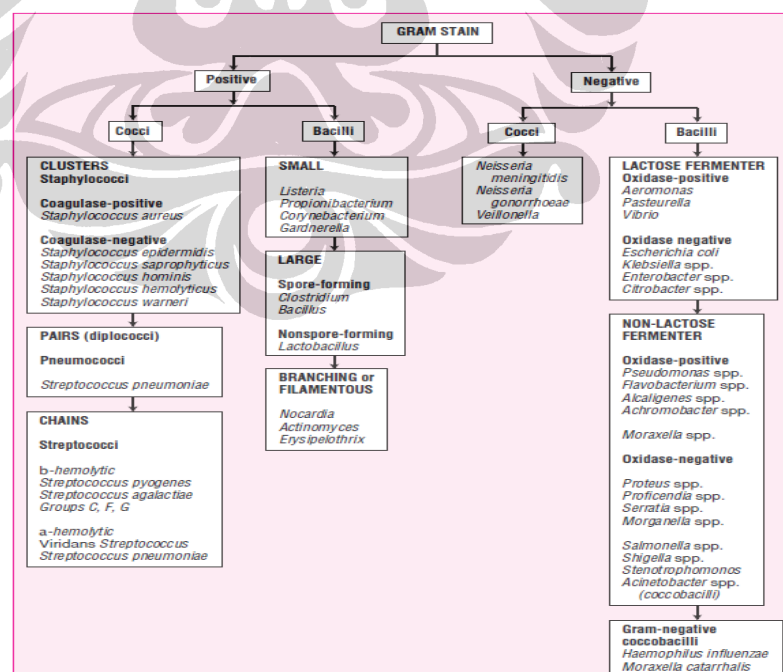
Infeksi oleh bakteri patogen adalah organisme-organisme yang dapat merusak jaringan dalam tubuh inangnya melalui invasi ke dalam jaringan dan diikuti adanya manifestasi klinik seperti demam, leukositosis, lesi fokal, abses drainase melalui kerusakan mukosa kulit dan eritema. Bakteri-bakteri ini dapat ditularkan dari pasien ke pasien, dari vektor (hewan, serangga dan lain-lain) ke pasien, dari lingkungan ke pasien atau dari tubuh pasien itu sendiri. Tubuh manusia terdiri dari berbagai macam bakteri yang berkoloni dengan sistem tubuh yang disebut flora normal. Bakteri ini tumbuh alami dalam tubuh dan bersifat menguntungkan bagi inangnya, akan tetapi akan bersifat sebagai bakteri patogen apabila terdapat kerusakan atau jika terjadi perpindahan lokasi dalam tubuh inang, karena terdapat trauma. Misalnya bakteri *Staphylococcus epidermidis* dalam beberapa kasus dapat ditemukan dalam darah pasien. Bakteri ini biasanya berkoloni pada kulit manusia sebagai flora normal dan seringkali ditemukan pada penggunaan kateter intravena, sehingga dapat dilakukan identifikasi penyebaran bakteri yang kemungkinan terjadi infeksi. Gambar 2.2 menunjukkan bakteri-bakteri flora normal yang umumnya ditemukan dalam tubuh inang (Dipiro et al., 2005)

	Gram-Positive		Gram-Negative		Other
	Cocci	Rods	Cocci	Rods	
Skin	<i>Staphylococcus</i> spp. (e.g., <i>S. epidermidis</i>) <i>Streptococcus</i> spp.	<i>Corynebacterium</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.		Enteric bacilli (some sites) <i>Acinetobacter</i> spp. (Coccobacilli)	
Oropharynx	Streptococci—viridans group Micrococcus	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Neisseria</i>	<i>Hemophilus</i> spp.	Spirochetes
Gastrointestinal tract	<i>Enterococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i>		<i>Bacteroides</i> spp. Enteric bacilli (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	
Genital tract	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> <i>Corynebacterium</i> spp.		Enterobacteriaceae <i>Prevotella</i> spp.	<i>Mycoplasma</i>

[Sumber: Dipiro et al., 2005]

Gambar 2.2 Bakteri-bakteri flora normal yang berkoloni dalam tubuh inang

Salah satu identifikasi bakteri dapat adalah pewarnaan gram. Prosedur pewarnaan bakteri diawali dengan penambahan kristal ungu/*violet*, kemudian ditambahkan iodine untuk meningkatkan proses pewarnaan dengan pembentukan kompleks iodine-violet. Proses terakhir adalah penambahan alkohol. Sel-sel gram negatif akan menunjukkan perubahan warna menjadi warna merah, sedangkan gram positif tidak menunjukkan perubahan warna, artinya sel-sel masih tetap berwarna violet/ungu. Secara mikroskopis dapat diamati karakteristik bakteri berupa gram negatif, gram positif, bakteri bentuk batang atau bulat/*cocci*. Gambar 2.3 menunjukkan klasifikasi bakteri patogen dari pewarnaan gram dan karakteristik morfologi (Dipiro et al., 2005).



[Sumber: Dipiro et al., 2005]

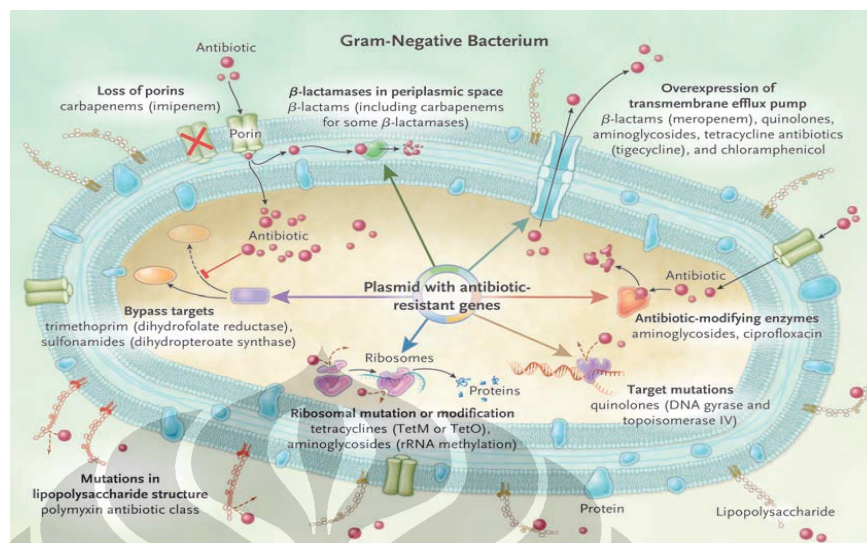
Gambar 2.3 Karakteristik bakteri-bakteri patogen

2.3.2 Resistensi Bakteri

Resistensi bakteri merupakan masalah yang harus mendapat perhatian khusus karena menyebabkan terjadinya banyak kegagalan pada terapi dengan antibiotika. Berbagai strategi disusun untuk mengatasi masalah resistensi, diantaranya dengan mencari antibiotika baru atau menciptakan antibiotika semisintetik. Meskipun demikian ternyata usaha ini belum dapat memecahkan masalah. Kehadiran antibiotika baru diikuti jenis resistensi baru dari bakteri sebagai pertahanan hidup. Penggunaan bermacam-macam antibiotika yang tersedia telah mengakibatkan munculnya banyak jenis bakteri yang resisten terhadap lebih dari satu jenis antibiotika (*multiple drug resistance*). Resistensi bakteri adalah suatu keadaan dimana kehidupan bakteri itu sama sekali tidak terganggu oleh kehadiran antibiotika. Sifat ini merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh dari suatu makhluk hidup. Penggunaan antibiotika secara berlebihan dan tidak selektif akan meningkatkan kemampuan bakteri untuk bertahan. (Stitzel & Craig, 2005):

Mekanisme terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotika tergantung pada jenis bakteri, yaitu resistensi antibiotika oleh bakteri gram negatif dan bakteri gram positif. Menurut Peleg and Hooper (2010) terdapat beberapa mekanisme resistensi antibiotika dari bakteri gram negatif yang digunakan sebagai perlawanan terhadap antibiotika. Mekanisme-mekanisme tersebut adalah: resistensi melalui penutupan celah atau pori (*loss of porins*) pada dinding sel bakteri, sehingga menurunkan jumlah obat yang melintasi membran sel; peningkatan produksi betalaktamase dalam periplasmik, sehingga merusak struktur betalaktam; peningkatan aktivitas pompa keluaran (*efflux pump*) pada transmembran, sehingga bakteri akan membawa obat keluar sebelum memberikan efek; modifikasi enzim-enzim, sehingga antibiotika tidak dapat berinteraksi dengan tempat target; mutasi tempat target, sehingga menghambat bergabungnya antibiotika dengan tempat aksi; modifikasi atau mutasi ribosomal, sehingga mencegah bergabungnya antibiotika yang menghambat sintesis protein bakteri; mekanisme langsung terhadap metabolik (*metabolic bypass mechanism*), yang merupakan enzim alternatif untuk melintasi efek penghambatan antibiotika; dan

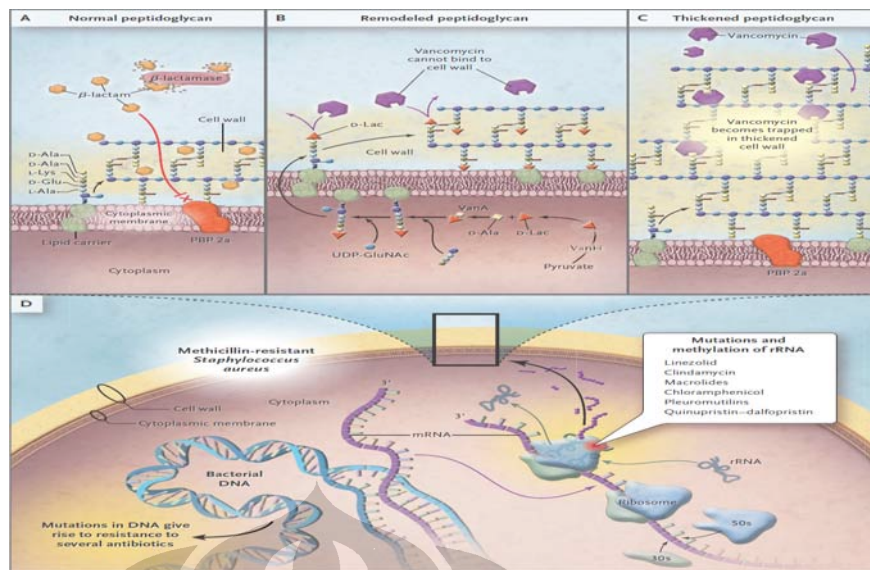
mutasi dalam lipopolisakarida, yang biasanya terjadi pada antibiotika polimiksin, sehingga tidak dapat berikatan dengan targetnya. (Gambar 2.4)



[Sumber: Peleg & Hooper, 2010]

Gambar 2.4 Mekanisme Resistensi Bakteri Gram Negatif

Hasil studi yang dilakukan Aries and Murray (2009) menggambarkan mekanisme resistensi antibiotika yang umum terdapat pada bakteri gram positif, misalnya bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. Mekanisme resistensi dapat ditempuh melalui 4 jalur, yaitu: peningkatan produksi enzim betalaktamase (penisilinase), sehingga menurunkan afinitas *penicillin-binding protein* (PBP) terhadap antibiotika betalaktam; resistensi tingkat tinggi pada glikopeptida yang menyebabkan pemindahan atau mutasi asam amino terakhir dari prekursor peptidoglikan (D-alanine [D-Ala] ke D-lactate [D-Lac]); resistensi tingkat rendah pada glikopeptida yang berhubungan dengan peningkatan sintesis peptidoglikan, yaitu penambahan lapisan dinding bakteri yang menyebabkan terjadinya pengentalan dinding sel, sehingga menghambat antibiotika melintasi membran sel dan tidak dapat berinteraksi dengan prekursor yang ada dalam sitoplasma; dan modifikasi atau mutasi dari DNA atau ribosomal RNA (rRNA). (Gambar 2.5)



[Sumber: Arias & Murray, 2009]

Gambar 2.5 Mekanisme resistensi bakteri gram positif

2.4. Perawatan ICU (*Intensive Care Unit*)

2.4.1 Definisi

Intensive care unit (ICU) adalah suatu bagian dari rumah sakit yang terpisah, dengan staf yang khusus dan perlengkapan yang khusus yang ditujukan untuk observasi, perawatan dan terapi pasien-pasien yang menderita penyakit, cedera, atau penyulit-penyulit yang mengancam jiwa atau yang potensial mengancam jiwa dengan prognosis dubia (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2003).

2.4.2 Indikasi Masuk ICU

Intensif care unit mampu menggabungkan teknologi tinggi dan keahlian khusus dalam bidang kedokteran dan keperawatan gawat darurat yang dibutuhkan untuk merawat pasien sakit kritis. Bila kebutuhan masuk ICU melebihi tempat tidur yang tersedia, Kepala ICU menentukan berdasarkan prioritas kondisi medik, pasien mana yang akan dirawat di ICU. Prosedur untuk melaksanakan kebijakan ini harus dijelaskan secara rinci untuk tiap ICU. Harus tersedia mekanisme untuk mengkaji ulang secara retrospektif kasus-kasus dimana dokter yang merawat tidak setuju dengan keputusan kepala ICU. (Perhimpunan Dokter Intensive Care Indonesia, 2009).

Berdasarkan pedoman dari *Society of Critical Care Medicine* (1999) kriteria atau indikasi masuk ICU dapat digolongkan menjadi empat prioritas.

Priority 1: Pasien dengan keadaan kritis yang tidak stabil yang membutuhkan perawatan dan monitoring intensif, yang tidak dapat dirawat diluar ICU. Pada umumnya pasien ini membutuhkan dukungan penggunaan ventilator, penggunaan infuse obat vasoaktif secara kontinyu, misalnya: pasien pasca operasi, gagal nafas yang membutuhkan pemakaian alat bantu pernafasan dan pasien dalam keadaan shock atau tidak stabil secara hemodinamik

Priority 2: Pasien dalam prioritas ini adalah pasien yang membutuhkan monitoring intensif dan kemungkinan berpotensi membutuhkan intervensi terus-menerus. Pasien ini tidak mempunyai batasan dalam terapi, misalnya pasien dengan penyakit kronik yang berkembang menjadi akut.

Priority 3: Pasien ini adalah pasien kritis dengan keadaan stabil tetapi mempunyai kemungkinan terjadi penurunan kondisi klinis, karena penyakit yang dideritanya. Prioritas 3 pasien dapat menerima perawatan intensif untuk meringankan penyakit akut, tidak terdapat intubasi atau resusitasi cardiopulmonari. Contohnya termasuk pasien dengan keganasan metastatik yang disertai infeksi, atau obstruksi jalan napas.

Priority 4: Pasien ini adalah pasien yang tidak sesuai untuk masuk ICU. Penerimaan pasien ditentukan secara individu, dalam keadaan biasa atau karena kebijaksanaan Direktur ICU. Pasien ini dapat ditempatkan dalam kategori berikut:

A. Sedikit atau tidak ada manfaat yang dapat diantisipasi dari ICU, perawatan berbasis risiko rendah, intervensi aktif yang tidak aman akan diberikan dalam pengaturan non-ICU (terlalu baik untuk memperoleh manfaat dari perawatan ICU). Contohnya termasuk pasien pasca operasi pembuluh darah perifer, diabetes ketoasidosis yang stabil secara hemodinamik, gagal jantung kongestif ringan, dan lain-lain.

B. Pasien dengan penyakit terminal dan ireversibel, dekat dengan kematian, contoh: kerusakan otak parah yang ireversibel, kegagalan sistem multi-organ yang ireversibel, metastatik kanker yang tidak responsif terhadap kemoterapi dan/atau terapi radiasi, pasien yang memerlukan pemantauan invasif, mati otak non-organ

donor, pasien dalam keadaan vegetatif persisten, pasien yang tidak sadar secara permanen (*Society of Critical Care Medicine*, 1999)

