

**PRINSIP PEMAKAIAN ANTIMIKROBA
PADA BAYI DAN ANAK**

**OLEH
IMAM BUDI PUTRA**



**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

RSUP. H. ADAM MALIK

MEDAN

2008

PRINSIP PEMAKAIAN ANTIMIKROBA PADA BAYI DAN ANAK

PENDAIULUAN

Salah satu pencapaian paling besar dalam bidang ilmu kedokteran adalah pengendalian dan penatalaksanaan infeksi. Peran mikroba sebagai penyebab infeksi baru disadari dan dipelajari saat Louis Pasteur merumuskan dan memformulasi teori mikroba / *germ theory* dalam tahun 1853-1867. Dalam kurun waktu antara 1880 dan 1910, banyak ditemukan bakteri patogen. Tetapi baru abad ke-20 dikembangkan terapi tertuju pada mikroba.

Obat kemoterapi (yang digunakan secara sistemik) untuk mengobati infeksi bakteri disebut obat anti mikroba atau lebih khusus “obat anti bakteri”. Istilah “antibiotik” dicetuskan oleh Vuillemin pada tahun 1889 dan semula berarti antagonisme antar makhluk hidup. Batasan/definisi disempurnakan oleh Waksman, yang pada tahun 1942 mendefinisikan “antibiotik” sebagai bahan yang dikeluarkan oleh mikroorganisme dan bersifat antagonik terhadap pertumbuhan dan hidupnya mikroorganisme lain. Beberapa ahli beranggapan bahwa perbedaan tersebut sudah tidak diperlukan lagi, karena beberapa antibiotik yang awalnya diperoleh dengan cara ekstraksi media di mana mikroorganisme ditumbuhkan, sekarang dibuat dengan modifikasi secara sintetik atau semisintetik dari bahan yang sudah ada di alam. Sifat menonjol dari semua bahan antibiotik (yang berguna untuk terapi) adalah “toksisitas selektif”nya yaitu toksisitas terhadap organisme yang menginfeksi jauh lebih besar dibandingkan dengan terhadap hospesnya.¹

Pemakaian antibiotik pada anak memerlukan pemahaman farmako klinis. Pemahaman farmakologi klinis meliputi pengetahuan tentang farmakodinamik dan farmakokinetik. Farmakodinamik mengulas interaksi antara hospes dengan antibiotik, sedangkan farmakokinetik pengetahuan bagaimana cara tubuh hospes mengamankan pengaruh antibiotik tersebut. Pengetahuan lain yang perlu diperhatikan pada pemberian antibiotik adalah indikasi, dosis dan cara pemberian. Indikasi pemberian antibiotik dapat berupa pengobatan awal (empiris), definitif (berdasarkan hasil biakan

dari uji kepekaan bakteri) dan pencegahan (profilaksis). Pengobatan awal dilakukan tanpa pembuktian laboratorik. Antibiotik diberikan sambil menunggu hasil pembiakan dan uji kepekaan bakteri. Antibiotik yang diberikan berdasarkan jenis bakteri tersering sebagai penyebab serta pola kepekaan bakteri. Pengobatan antibiotik berdasarkan jenis bakteri penyebab dan uji kepekaan disebut pengobatan definitif. Pemberian antibiotik harus disesuaikan dengan mempertimbangkan keadaan klinis penderita. Pemilihan antibiotik yang akan diberikan apakah mono atau polifragmasi (gabungan) harus berdasarkan lokasi dan penyebab infeksi. Tujuan pengobatan pencegahan untuk mencegah infeksi terhadap bakteri patogen tertentu, infeksi organ tubuh tertentu dan penderita yang rentan terhadap infeksi (imunokompromais). Di dalam bidang pediatri standar, dosis obat secara umum berdasarkan berat badan yang ditentukan sesuai dengan studi farmakokinetik untuk anak dengan fungsi ginjal normal. Antibiotik dapat diberikan secara oral, parenteral baik secara intra muskular atau intra vena dan langsung pada tempat infeksi (topikal). Terdapat beberapa dasar perbedaan antara anak dengan dewasa dalam penggunaan antibiotik. Volume distribusi beberapa jenis obat lebih besar pada anak dibanding dewasa sehingga eliminasi waktu paruh pun lebih lama. Dernikian pula daya ekskresi dan eliminasi pada anak lebih tinggi daripada dewasa. Dipihak lain daya ekskresi dan eliminasi pada neonatus rendah sering dengan maturasi organ yang peran pada metabolisme obat. Bioavailabilitas anak terhadap obat yang akan diberikan lebih terbatas dibandingkan dengan dewasa. Dalam menyusun strategi pemberian antibiotik pada anak perlu dipikirkan tercapainya aktivitas antibakteri. Dosis antibiotik yang diberikan harus cukup tinggi dan efektif terhadap bakteri, tetapi konsentrasi di dalam plasma dan jaringan tubuh harus tetap lebih rendah dari dosis toksis. Kegagalan pengobatan dengan antibiotik seringkali disebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik yang diberikan karena adanya plasmid bakteri.²

INTRAKSI ANTARA ANTIMIKROBA, MIKROBA DAN HOSPES

Dalam pengobatan suatu penyakit infeksi, atau penggunaan obat antimikroba pada manusia, kita dihadapkan pada tiga faktor, yaitu : mikroba (M), sebagai agen patogen; hospes (H), manusia yang “diserang” M; dan antimikroba (AM) Ketiga faktor tersebut saling berinteraksi.³

1. INTERAKSI MIKROBA-HOSPES

Infeksi mikroba pada hospes tergantung pada faktor lingkungan ; misalnya keadaan kesehatan lingkungan, peranan berbagai vektor penular, penularan akibat kontak langsung dengan penderita penyakit infeksi, dan seterusnya.

Setiap rangsang akibat infeksi oleh mikroba, antara lain oleh toksinnya, akan mengundang tubuh hospes untuk bereaksi. Reaksi ini bertujuan untuk mempertahankan keutuhan, dan dikenal sebagai reaksi daya tahan tubuh. Pada mamalia, termasuk manusia, reaksi daya tahan tubuh berlangsung dengan dua mekanisme, yaitu proses fagositosis dan reaksi imun.

Dalam hal ini yang dimaksud dengan fagositosis ialah serentetan peristiwa, dimulai dengan menelan mikroba oleh fagosit, yang selanjutnya diikuti dengan pembunuhan dan penghancuran mikroba tersebut.

Pada reaksi imun, penghancuran mikroba terjadi dengan perantaraan imunoglobulin dengan/tanpa bantuan sistem komplemen. Pada beberapa keadaan, reaksi imun dapat melancarkan proses fagositosis. Potensi reaksi daya tahan hospes akan menentukan akhir suatu infeksi, yaitu terjadi tidaknya dan beratnya penyakit infeksi. Empat sampai lima jam pertama setelah terjadinya suatu infeksi dapat dianggap merupakan waktu kritis yang menentukan berhasil tidaknya daya tahan tubuh untuk mengatasi infeksi.

Gejala penyakit umumnya memerlukan waktu yang lebih lama untuk menjadi nyata. Bila daya tahan hospes kurang memadai, diperlukan penggunaan obat antimikroba untuk mengatasi infeksi tersebut. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa suatu infeksi tidak selalu memerlukan antimikroba untuk mengatasinya. Daya tahan tubuh akan berusaha menjadikan infeksi tersebut bersifat *self limiting*.

Dalam keadaan tertentu digunakan juga zat/obat yang tidak tergolong antimikroba untuk mengatasi problem infeksi, umpamanya antisera yang mengandung imunoglobulin terhadap mikroba.³

2. INTERAKSI ANTIMIKROBA-MIKROBA

Aktifitas dan spektrum anti mikroba.

Berdasarkan sifat toksisitas selektif, antimikroba ada yang bersifat menghalangi pertumbuhan mikroba, dikenal sebagai aktivitas bakteriostatik ; dan ada yang bersifat membunuh mikroba, dikenal sebagai aktivitas bakterisid. Kadar minimal yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba atau membunuhnya, masing-masing dikenal sebagai Kadar Hambat Minimal (KHM) dan Kadar Bunuh Minimal (KBM). Antimikroba tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadar antimikrobanya ditingkatkan melebihi KHM.

Sifat antimikroba dapat saling berbeda satu terhadap lainnya. Umpamanya, penisilin G bersifat aktif terutama terhadap bakteri gram-positif, sedangkan bakteri gram-negatif pada umumnya tidak peka (resisten) terhadap penisilin G; streptomisin memiliki sifat yang sebaliknya; tetrasiklin aktif terhadap bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif, dan juga terhadap Rickettsia dan Chlamydia. Berdasarkan perbedaan sifat ini antimikroba dibagi menjadi dua kelompok, yaitu berspektrum antimikroba sempit (umpamanya benzil penisilin dan streptomisin), dan berspektrum antimikroba luas (umpamanya tetrasiklin dan kloramfenikol). Batas antara kedua jenis spektrum ini tidak jelas, sehingga manfaat klinik penggolongan ini juga terbatas. Walaupun suatu antimikroba berspektrum luas, khasiatnya di klinik mungkin tidak seperti apa yang diharapkan; sebabnya antara lain karena problem resistensi yang timbul. Lagipula pembagian ini tidak boleh dijadikan pedoman untuk penggunaannya di klinik, karena lebih baik memperinci jenis-jenis mikroba yang sensitif terhadap suatu antimikroba, berdasarkan uji sensitivitas biakan, yang perlu ditinjau ulang secara periodik.³

Mekanisme Kerja Antimikroba

Bila antimikroba menghasilkan efek bakteriostatik, pemusnahan dan penyingkiran mikroba asih tergantung pada kesanggupan reaksi daya tahan tubuh hospes. Peranan lamanya kontak antara mikroba dengan antimikroba dalam kadar efektif juga sangat menentukan untuk mendapatkan efek; khususnya pada tuberkulostatik terhadap *M. tuberculosis*.

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antimikroba dibagi dalam lima kelompok :

- (A) Yang mengganggu metabolisme sel mikroba;
- (B) Yang menghambat sintesis dinding sel mikroba;
- (C) Yang merusak keutuhan membran sel mikroba;
- (D) Yang menghambat sintesis protein sel mikroba;
- (E) Yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba.^{1,3}

A. Antimikroba Yang Menghambat Metabolisme Sel Mikroba

Termasuk dalam kelompok ini adalah sulfonamid, trimetoprim, asam paminosalisilat (PAS) dan sulfon. Dengan mekanisme kerja ini diperoleh efek bakteriostatik.³

B. Antimikroba Yang Menghambat Sintesis Dinding Sel Mikroba

Kerja obat berupa gangguan sintesis dinding sel bakteri yang robek dan menyebabkan selnya pecah dalam lingkungannya. Toksisitas selektifnya adalah bahwa dinding sel bukanlah unsur sel hospes.¹

Termasuk dalam kelompok ini adalah antibiotik; penisilin, sefalosporin, basitrasin, pankomisin, ristosetin, dan sikloserin. Dinding sel bakteri, secara kimia, adalah polipeptidoglikan, yaitu suatu kompleks polimer mukopeptida (glikopeptida). Sikloserin menghambat reaksi yang paling dini dalam proses sintesis dinding sel; diikuti berturut-turut oleh basitrasin, vankomisin dan ristosetin, dan diakhiri oleh penisilin dan sefalosporin yang menghambat reaksi terakhir (transpeptidasi) dalam rangkaian reaksi tersebut.³

C. Antimikroba Yang Mengganggu Ketahanan Membran Sel Mikroba

Terjadi perubahan struktur membran plasma yang berseberangan dengan permukaan sebelah dalam dari dinding sel. Obat-obat ini menyebabkan perubahan permeabilitas sehingga tidak cocok lagi untuk kelangsungan hidup bakteritoksitas selektifnya karena obat tidak berikatan dengan membran plasma sel yang sensitif.¹

Termasuk dalam kelompok ini adalah antibiotik polimiksin dan polien; serta berbagai antimikroba kemoterapeutik, umpamanya *antiseptik surface active agents*. Polimiksin mengandung 5 buah gugus NH₂ bebas dalam molekulnya, yang membuat antibiotik ini bersifat basa. Polimiksin, sebagai senyawa amonium-kuarternier, dapat merusak membran sel setelah bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel mikroba. Polimiksin, tidak efektif terhadap bakteri gram-positif karena jumlah fosfor bakteri ini rendah. Bakteri gram-negatif yang berubah menjadi resisten terhadap polimiksin, ternyata jumlah fosfornya telah menurun. Antibiotik polien bekerja dengan bereaksi dengan struktur sterol, yang terdapat pada membran sel. Akibatnya antibiotik polien mempengaruhi permeabilitas elektif membran tersebut. Bakteri ini sensitif terhadap antibiotik polien, karena tidak memiliki struktur sterol pada membran selnya.¹

D. Antimikroba Yang Menghambat Sintesis Protein Sel Mikroba

Kerja obat menyebabkan terganggunya sintesis protein, baik karena gangguan dalam sintesis RNA atau yang lebih sering karena kerjanya pada tingkat ribosom. Toksisitas selektifnya adalah akibat difusi melalui barrier yang mengeluarkan mereka dari sel, atau akibat perbedaan tempat ikatan dan enzim target pada sel yang berbeda.¹

Termasuk dalam kelompok ini adalah antibiotik aminoglikosid, makrolid, linkomisin, tetrasiklin, kloramfenikol, vobiosin, puromisin. Untuk kehidupannya sel mikroba perlu mensintesis berbagai protein. Sintesis protein berlangsung di ribosom, dengan bekerja sama dengan mRNA dan tRNA. Pada bakteri, ribosom terdiri atas dua sub unit, yang berdasarkan konstante sedimentasi dinyatakan sebagai ribosom 30s dan 50s. Untuk berfungsi pada sintesis protein, kedua komponen ini akan bersatu

pada pangkal rantai mRNA menjadi ribosom 70s. Penghambatan sintesis protein terjadi dengan berbagai cara.

Streptomisin mengikatkan diri pada komponen ribosom 30s, menyebabkan kode pada mRNA salah dibaca oleh tRNA pada waktu sintesis protein. Akibatnya akan terbentuk protein yang abnormal dan nonfungsional bagi sel mikroba. Tetapi selain mekanisme kerja ini, streptomisin masih memiliki dua mekanisme kerja lain, yaitu merusak membran sel bakteri dan menghambat fosforilasi. Antibiotik amonoglikosid lainnya, gentamisin, kanamisin, dan neomisin, memiliki mekanisme kerja yang sama. Perbedaannya kalau streptomisin memiliki hanya satu tempat perlekatan pada ribosom, maka yang tiga lainnya memiliki tempat perlekatan yang majemuk. Sifat ini diperkirakan merupakan penjelasan mengapa pada streptomisin, resistensi terjadi secara *single-step*, sedangkan pada yang lainnya secara *multiple-step*. Eritromisin mengikatkan diri pada ribosom 50s dan menghambat translokasi kompleks tRNA-peptida dari lokasi asam amino ke lokasi peptida. Akibatnya rangkai polipeptida tidak dapat diperpanjang, karena lokasi asam amino tidak dapat menerima kompleks tRNA-asam amino yang baru. Linkomisin juga mengikatkan diri pada 50s dan menghambat sintesis. Tetrasiklin mengikatkan diri pada ribosom 30s dan menghalangi masuknya kompleks tRNA-asam amino pada lokasi asam amino. Kloramfenikol mengikatkan diri pada ribosom 50s dan menghambat pengikatan asam amino baru pada rantai polipeptida oleh enzim peptidil transferase.³

E. Antimikroba Yang Menghambat Sintesis Asam Nukleat Sel Mikroba

Terjadi hambatan pada reaksi metabolisme pokok/esensial di dalam sitoplasma mikroorganisme. Toksisitas selektifnya bergantung pada reaksi yang dihambat yang merupakan kebutuhan pokok mikroorganisme yang menginfeksi tetapi bukan kebutuhan pokok untuk hospes.¹

Antimikroba yang memiliki mekanisme kerja ini pada umumnya bersifat toksik kurang selektif, karena bersifat sitotoksik terhadap sel tubuh hospes. Karena itu hanya yang sifat sitotoksiknya masih dapat diterima bermanfaat sebagai antimikroba. Termasuk kelompok ini adalah rifampisin, dan asam nalidiksat.³

3. INTERAKSI ANTIMIKROBA-HOSPES

Farmakodinamik

Reaksi pada tubuh hospes akibat penggunaan antimikroba jumlah kejadiannya terus meningkat. Hal ini disebabkan oleh tiga faktor : (a) bertambahnya jumlah jenis obat yang tersedia untuk digunakan; (b) bertambahnya penderita yang diobati; dan (c) meningkatnya sensitisasi akibat kontak ulang dengan obat (pengulangan pemberian). Efek samping akibat penggunaan Anti Mikroba dibagi dalam empat kelompok:

- (1) Reaksi alergi;
- (2) Reaksi idiosinkrasi,
- (3) Reaksi toksik;
- (1) Perubahan biologik dan mretabolik pada hospes.³

Farmakokinetik

Efek suatu antimikroba, baik khasiat antimikrobanya maupun efek reaksi tubuh hospes sangat ditentukan oleh kadar obat (dan metabolitnya yang aktif/toksik) di biofase tempat kerjanya. Kadar tersebut sangat ditentukan faktor farmokokinetik (absorpsi, distribusi, ikatan dengan makro-molekul, biotransformasi dan ekskresi).³

PADA BAYI DAN ANAK

Pemberian Anti Mikroba untuk anak memerlukan pertimbangan klinis yang seksama karena karakteristik farmakokinetik pada anak berbeda dengan orang dewasa. Kepatuhan makan obat (compliance) juga merupakan faktor yang menonjol pada subpopulasi anak. Jenis penyakit infeksi juga mempunyai karakteristik tertentu pada anak.⁴

Beberapa faktor pada pasien bayi dan anak yang berbeda dengan orang dewasa, yaitu penyerapan, distribusi, dan eliminasi obat.

Absorpsi

Kemampuan bayi untuk memproduksi asam lambung lebih rendah dari pada orang dewasa, karena itu penisilin oral yang mudah dirusak oleh asam lambung diserap lebih lengkap pada pasien kelompok usia ini. Kemampuan absorpsi obat pada bayi mendekati kemampuan orang dewasa bila bayi sudah berumur 6-8 bulan. Seperti yang terjadi pada pasien dewasa, penyerapan beberapa Anti Mikroba (misalnya rilampisin, isoniazid, penisilin berspektrum sempit) terhambat bila diberikan bersama dengan makanan. Pemberian obat intramuskular (i.m.) juga tidak selamanya menjamin bahwa absorpsi yang cepat dan lengkap akan terjadi pada pasien anak. Pada beberapa penyakit, misalnya penurunan curah jantung, *respiratory distress syndrome*, dan gangguan sirkulasi darah, terlihat bahwa aliran darah ke otot berkurang. Pada penyakit-penyakit yang disertai dengan demam berat (lebih dari 30% berat badan), misalnya sindrom nefrotik dan kwasiorkor, bioavailabilitas obat yang diberikan secara i.m. juga akan berkurang. Pada neonatus, aliran darah ke otot sangat bervariasi sebelum mencapai usia 2-3 minggu.⁴

Distribusi

Neonatus mempunyai volume cairan ekstraselular yang proporsinya lebih besar daripada orang dewasa. Bayi prematur dan neonatus masing-masing mempunyai volume cairan ekstraseluler 50% dan 45% dari berat badan. Pada orang dewasa nilai ini hanya 25%. Oleh karena sebagian besar obat-obat yang digunakan dalam bidang pediatri adalah obat yang larut dalam air, maka volume distribusi obat yang larut dalam air menjadi lebih besar pada neonatus dan bayi prematur. Akibatnya diperlukan dosis muatan (*loading dose*) yang lebih besar pada kelompok usia ini.⁴

Kadar protein plasma yang rendah terdapat pada neonatus, anak dengan penyakit hati yang berat, sindrom nefrotik, gagal ginjal kronik, gagal jantung, dan kwasiorkor. Keadaan ini diperkirakan tidak memberi dampak klinis yang bermakna karena tidak mempengaruhi kadar obat yang bebas. Yang berkurang hanyalah jumlah total obat yang ada dalam tubuh (yang terikat protein ditambah obat bebas). Kadar protein yang kurang tersebut dapat menimbulkan dampak negatif bila terjadi interaksi

obat. Contoh klasik untuk ini ialah pemberian sulfonamid dapat menggeser bilirubin dari ikatannya dengan protein darah dan mengakibatkan timbulnya *kernicterus*.^{4,5}

Kemampuan Anti Mikroba menembus sawar darah otak merupakan hal yang penting diperhatikan dalam penatalaksanaan meningitis bakterial. Anti Mikroba dapat dibagi dalam 3 kelompok berdasarkan kemampuannya menembus sawar darah-otak. Kelompok pertama ialah Anti Mikroba yang dapat menembus sawar darah otak dengan baik tanpa tergantung dari ada tidaknya radang. Yang termasuk ini ialah kloramfenikol serta kombinasi sulfonamid dan trimetoprim. Kelompok yang kedua ini ialah Anti Mikroba yang hanya dapat menembus sawar darah otak dengan baik bila terjadi radang pada selaput otak. Anti Mikroba yang termasuk golongan ini ialah golongan penisilin, golongan sefalosporin generasi ketiga, rifampisin, dan vankomisin. Kelompok yang ketiga ialah Anti Mikroba yang sulit menembus sawar darah otak dengan atau tanpa radang. Anti Mikroba yang termasuk kelompok ini ialah aminoglikosida, klindamisin, eritromisin, asam fusidat dan tetrasiklin.^{4,5}

Ekskresi

Neonatus belum mempunyai kemampuan metabolisme yang memadai untuk banyak obat. Dengan demikian pemanjangan masa paruh eliminasi dan waktu untuk mencapai kadar obat *steady-state* terjadi untuk obat-obat yang dimetabolisme di hati. Fenomena yang sama juga terjadi pada obat-obat yang diekskresi dalam bentuk asal melalui ginjal. Laju filtrasi glomerulus baru menyamai orang dewasa pada bayi berusia 2,5-5 bulan. Kemampuan sekresi tubular juga baru menyamai orang dewasa pada usia 7 bulan. Makin prematur seorang bayi, makin rendah kemampuan ginjalnya untuk mengekskresi obat sehingga makin panjang pula masa paruh eliminasi obat.⁴

PILIHAN ANTI MIKROBA

Setelah menetapkan perlu diberikan Anti Mikroba pada penderita, langkah berikut yang perlu diambil adalah memilih jenis Anti Mikroba yang tepat, serta harus

dipertimbangkan faktor sensitivitas mikroba terhadap Anti Mikroba, keadaan tubuh hospes, dan tidak kalah pentingnya ialah faktor ongkos pengobatan.³

Untuk mengetahui sensitivitas mikroba terhadap Anti Mikroba secara pasti perlu dilakukan pembiakan kuman penyebab infeksi, yang diikuti dengan uji sensitivitas. Bahkan biologik dari hospes yang diambil untuk pembiakan, sebaiknya diambil sebelum dimulai dengan pemberian Anti Mikroba. Setelah pengambilan bahan tersebut dari tubuh hospes, bila perlu, terapi dengan Anti Mikroba dapat dimulai dengan memilih Anti Mikroba yang paling berdasarkan gambaran klinik penderita.

Bila dari hasil uji sensitivitas ternyata pilihan Anti Mikroba semula tadi tepat serta gejala klinis jelas membaik, terapi dapat dilanjutkan terus dengan Anti Mikroba tersebut. Dalam hal hasil uji sensitivitas menunjukkan ada Anti Mikroba lain yang lebih efektif, sedangkan dengan Anti Mikroba semula gejala klinik penyakit menunjukkan perbaikan-perbaikan yang meyakinkan, Anti Mikroba semula tersebut tetap dapat diteruskan. Tetapi bila hasil perbaikan klinik kurang memuaskan, Anti mikroba yang diberikan semula dapat diganti dengan yang lebih tepat, sesuai dengan hasil uji sensitivitas.³

Dalam menilai hasil uji sensitivitas, perlu diketahui bahwa hasil yang menunjukkan mikroba sensitif terhadap suatu Anti Mikroba, belum menjamin Anti mikroba tersebut selalu efektif dalam terapi. Sebab hasil terapi sangat tergantung pula pada faktor tubuh hospes (farmakokinetik). Tetapi sebaliknya, suatu hasil uji sensitivitas invitro di mana mikroba bersifat resisten terhadap suatu Anti Mikroba, belum pernah dilakukan bahwa Anti Mikroba tersebut efektif untuk terapi pada penderita yang bersangkutan. Untuk mengkaitkan hasil in vitro dan klinik, harus selalu dipertimbangkan kadar obat dan keadaan lingkungan dalam biofase pada masing-masing keadaan. Pada pelayanan kesehatan di suatu daerah tanpa suatu fasilitas (untuk melakukan) uji sensitivitas, pilihan Anti Mikroba dengan sendirinya sangat tergantung pada pengalaman dan ketajaman pengamatan dokter yang mengobati penderita.³

Bila Anti Mikroba hanya bersifat bakteriostatik, pemusnahan mikroba masih tergantung pada daya tahan tubuh hospes, sedangkan dengan Anti Mikroba bakterisidik, tidak. Suatu Anti Mikroba yang bersifat bakterisidik dapat lebih memberikan harapan menghasilkan efek terapi yang diharapkan, apalagi bila diketahui bahwa daya tahan tubuh hospes telah menurun, umpalannya pada penyakit defisiensi-imun, leukirnia akut, dan lain-lain. Oleh karenai tu, bila dimungkinkan dan tidak ada kontra indikasi, pilihan Anti Mikroba sebaiknya dijatuhkan pada Anti Mikroba bakterisidik daripada Anti Mikroba-bakteriostatik.^{3,6}

Memilih Anrti Mikroba yang didasarkan pada luas spektrum antimikrobanya, tidak dibenarkan karena hasil terapi tidak lebih unggul daripada hasil terapi dengan anti Mikroba berspektrum sempit, sedangkan efek yang tidak dikehendaki berupa superinfeksi lebih sering terjadi dengan Anti Mikroba berspektrum lebar.^{3,6}

Keadaan tubuh hospes perlu dipertimbangkan untuk dapat memiiih Anti Mikroba yang tepat. Hal ini adalah untuk menjamin agar Anti Mikroba dapat mencapai kadar yang efektif di biofasenya, serta menghindari atau menekan efek samping sejauh mungkin. Untuk penderita penyakit infeksi yang juga berpenyakit ginjal, jika diperlukan jenis tetrasiklin sebagai Anti Mikroba, sebaiknya dipilih doksisisiklin, yang paling aman diantara tetrasiklin l innya.^{3,6}

Dalam penilaian ongkos pengobatan tidak cukup hanya diperhatikan harga satuan obatnya, tetapi pertu pula dipertimbangkan waktu yang diperlukan untuk menyembuhkan suatu penyakit antara lain sehubungan dengan jumlah obat yang diperlukan. Ongkos pengobatan merupakan salah satu aspek ekonomi suatu penyakit. Untuk memperkuat penilaian pentingnya aspek ekonomi ini, dapat ditambahkan bahwa bertambah lamanya seseorang berpenyakit, disamping memerlukan ongkos pengobatan yang lebih besar, juga akan menyebabkan keruian/ beban yang lebih berat.³

POSOLOGI ANTIMIKROBA

Baik efek terapi antimikroba yang maksimal, maupun kemungkinan efek samping yang minimal sangat ditentukan oleh kadar Anti Mikrobanya. Dalam hal ini yang biasa digunakan sebagai pedoman adalah kadar Anti Mikroba dalam plasma darah. Besarnya kadar Anti Mikroba dalam plasma darah (kadar darah) tergantung pada dosis dan cara pemberian Anti Mikroba. Untuk menentukan dosis Anti Mikroba dapat digunakan pedoman umum penentuan dosis seperti mempertimbangkan faktor umur, berat badan penderita, dan sebagainya. Perlu diingatkan bahwa penentuan dosis Anti Mikroba tertentu untuk penderita tertentu pula, ada kalanya perlu dipertimbangkan faktor-faktor khusus. Hal ini terutama sehubungan dengan keadaan fungsi organ tubuh hospes, khususnya ginjal sebagai organ untuk ekskresi, dan hepar sebagai organ biotransformasi serta ekskresi. Toksisitas karbenisilin ada hubungannya dengan dosis. Untuk penderita dengan gangguan fungsi ginjal, dosis karbenisilin perlu diturunkan. Ekskresi tetrasiklin, terutama terjadi melalui ginjal, dengan adanya gangguan fungsi ginjal, jenis tetrasiklin (kecuali doksisisiklin) merupakan kontra indikasi karena bersifat nefrotoksik. Kalaupun diberikan tetrasiklin (bukan doksisisiklin), dosisnya perlu dikurangi untuk menghindari tercapainya kadar toksik di dalam darah.³

Kombinasi Anti Mikroba tertentu dengan Anti Mikroba lain, ataupun dengan obat lain, ada kalanya memerlukan perubahan dosis pula, sebab dengan interaksi obat dapat terjadi perubahan kadar Anti Mikroba dalam darah. Bila disamping Anti mikroba perlu pula diberikan obat lain yang berinteraksi dengan Anti Mikroba tersebut di dalam lambung, sebaiknya saat pemberian masing-masing obat dijarakkan waktu tenggang yang cukup, umpamanya pemberian tetrasiklin dan preparat besi, tidak boleh bersamaan waktunya karena absorpsi tetrasiklin akan dihambat oleh Fe.³

Cara pemberian Anti Mikroba dapat per oral, parenteral, ataupun topikal. Dari ketiga cara ini, yang paling dianjurkan ialah cara pemberian per oral, sebab relatif mudah dan aman dikerjakan, serta murah biayanya. Pemberian parenteral sebaiknya hanya dilakukan bila ada indikasi yang kuat; umpamanya penyakit yang berat, penderita tidak dapat menelan, dan sebagainya. Pemberian parenteral lebih sukar

dikerjakan, relatif kurang aman, dan lebih mahal. Cara pemberian topikal untuk obat anti Mikroba memerlukan pertimbangan khusus. Antimikroba pada umumnya tidak dianjurkan secara topikal, kecuali beberapa antibiotik tertentu yang memang terutama digunakan topikal.^{1,3}

Pemakaian antibiotik topikal di satu sisi menguntungkan karena dapat diberikan langsung di tempat yang dituju, efek samping sistemik sangat minimal, namun juga memberikan kerugian seperti timbulnya dermatitis kontak, dapat resisten bila diberikan sama dengan pemberian antibiotik oral, meninggalkan bekas warna pada kulit dan baju. Secara umum dikatakan bahwa studi sensitivitas tidak diperlukan sebagai penatalaksanaan tahap pertama untuk infeksi kulit yang tak mengalami komplikasi, karena pemberian obat topikal biasanya cukup efektif. Bila kemajuan pengobatan tak seperti yang diharapkan, diperlukan kultur dan uji sensitivitas.¹

Beberapa antibiotik topikal tertentu yang digunakan secara optikal :

1. Penisilin, bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel, jarang digunakan karena diduga memiliki kemampuan sensitisasi yang kuat.
2. Basitrasin, bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel, efektif untuk kokus gram positif, sedangkan Polimiksin B yang juga menghambat sintesis dinding sel, efektif untuk gram negatif, termasuk *Pseudomonas aeruginosa*. Beberapa antibiotika tersedia dalam bentuk kombinasi, meskipun bukti terdapatnya peningkatan efikasi dalam bentuk kombinasi tersebut belum jelas.
3. Tetrasiklin, merupakan baktriostatik, bekerja dengan menghambat sintesis protein, dapat digunakan sebagai antibiotika topikal karena memiliki insiden sensitisasi yang rendah.
4. Neomisin bekerja dengan menghambat sintesis protein, sering digunakan sebagai kombinasi dengan Bacitrasin dan Polispurin. Efikasinya harus dipertimbangkan mengingat insiden sensitisasi yang tinggi. Di Amerika dan Eropa sudah jarang digunakan oleh karena sensitisasi silang dengan aminoglikosida. Dalam penggunaan obat ini sebaiknya dilakukan uji tempel terlebih dahulu dengan neomisin 20%.

5. Gentamisin, bekerja dengan menghambat sintesis protein, efektif untuk menghambat kuman gram positif maupun negatif, namun memiliki cara kerja dan kemampuan sensitisasi mirip dengan neomisin, juga terdapat reaksi sensitivitas silang pada uji tempel kedua bahan tersebut.
6. Eritromisin, bekerja dengan menghambat sintesis protein, merupakan bahan yang efektif dan tidak memiliki potensi sensitisasi yang nyata.
7. Asam Fusidat / Natrium Fusidat
Mempunyai struktur yang unik karena mirip glukokortikoid, bekerja dengan menghambat sintesis protein, berspektrum sempit dengan aktivitas spesifik terhadap Stafilokokus, dan mempunyai daya penetrasi yang tinggi, sehingga dapat mencapai lapisan yang lebih dalam.
8. Mupirosin, bekerja dengan menghambat sintesis protein, merupakan obat topikal yang mempunyai struktur yang berbeda dengan antibiotika lainnya, memiliki efektifitas tinggi terhadap Streptokokus dan Stafilokokus, termasuk galur yang resisten terhadap metisilin. Pada konsentrasi 2% bersifat bakterisida, sedangkan konsentrasi < 2% bersifat bakteriostatik.^{1,3,5,7}

Meskipun fungsi barrier dan ketebalan stratum corneum telah berkembang pada anak baru lahir, anak usia dini ini memperlihatkan perbedaan yang nyata dalam hal metabolisme sediaan yang diberikan secara topikal, baik metabolisme yang langsung di kulit ataupun yang berlangsung sistemik. Selain itu pada anak-anak kulit lebih tipis, penembusan obat topikal lebih mudah sehingga efek lokal bisa menjadi efek sistemik, terlebih lagi bila ada cedera kulit, inflamasi dan upaya pencederaan yang meningkat (garukan).²

KOMBINASI ANTIMIKROBA

Pendirian : "Sudah tidak jamannya/model lagi untuk menggunakan satu obat saja", sudah dicanangkan sebagai pendirian yang salah sejak tahun 1957 oleh Dowling, tetapi ternyata masih sering dianut sampai sekarang, khususnya dalam bentuk kombinasi antibiotik. Keadaan ini masih terlihat di Indonesia, khususnya dalam hal kombinasi antibiotik. Penggunaan Anti Mikroba tanpa dasar yang kuat

akan menimbulkan berbagai kerugian yang tidak perlu; dan penggunaan Anti Mikroba dalam kombinasi akan meningkatkan kerugian tersebut.³

Pemberian kombinasi antibiotika yang tidak terarah menimbulkan kerugian antara lain meningkatkan efek samping, menginduksi timbulnya kuman yang resisten terhadap banyak obat, dan meningkatkan biaya pengobatan.⁴

Kombinasi hanya dibenarkan untuk 4 alasan :

1. Menghasilkan efek sinergistik.
2. Dapat memperlambat timbulnya resistensi.
3. Sebagai terapi awal pada infeksi berat.
4. Mengobati infeksi campuran

Untuk infeksi kulit bakterial yang lazim dijumpai sehari-hari, umumnya tidak dibenarkan memberi kombinasi antimikroba.⁴

KEMOPROFILAKSIS ANTI MIKROBA

Kemoprofilaksis Anti Mikroba ialah pemberian Anti Mikroba pada seseorang, segera setelah dirinya ditulari oleh mikroba patogen, sebelum adanya gejala penyakit infeksi; jadi tujuannya adalah untuk mencegah terjadinya manifestasi penyakit infeksi.

Untuk memutuskan pemberian kemoprofilaksis Anti Mikroba bagi seseorang perlu dipertimbangkan : (a) apakah kemoprofilaksis diperlukan dan apakah efektif untuk mencegah penyakit infeksi tersebut; (b) apakah resiko akibat penyakit infeksi melebihi resiko efek samping Anti Mikrobanya; (c) bila memang perlu, Anti Mikroba yang mana; bila harus dimulai, berapa lama; dan berapa besar dosisnya yang diperlukan harus diberikan; (d) disamping ketiga hal tersebut di atas, tidak kalah penting pula untuk dipertimbangkan ialah faktor biaya serta sulit tidaknya mengerjakan profilaksis tersebut.

Perlu diperingatkan kembali, mekanisme pertahanan tubuh tetap merupakan faktor terpenting dan paling menentukan untuk mencegah infeksi. Mekanisme ini bekerja baik dengan reaksi lokal, pada tempat invasi mikrobanya, maupun sistemik sejak saat invasi mikroba pada tubuh hospes. Reaksi ini intens dan berlanjut selama

beberapa jam. Kerusakan anatomi terjadi sebagai akibat invasi mikroba serta reaksi daya tahan tubuh dan akan berkembang terus sebagai inflamasi klasik selama 20 jam lebih, yang kemudian mereda kembali bila daya tahan tubuh berhasil mengatasi invasi mikroba tersebut.

Jadi, tindakan prevensi penyakit infeksi terutama harus tertuju untuk mempertahankan ataupun meningkatkan potensi daya tahan tubuh; antara lain dengan memelihara fungsi faal tubuh yang baik. Antimikroba barulah diberikan bila daya tahan tubuh tidak mencukupi untuk mengatasi invasi mikroba. Oleh karena itu, haruslah selalu diingat bahwa Anti Mikroba memegang peranan sekunder, sebagai pelengkap bagi daya tahan tubuh untuk mengatasi infeksi yang terjadi atau yang akan terjadi.

Kemoprofilaksis dapat diharapkan berhasil bila dikerjakan secara terarah. Kalau dikerjakan secara umum, biasanya-akan gagal. Disamping itu perlu diingat bahaya dari peningkatan jumlah kuman yang resisten, akibat supresi selektif oleh Anti Mikroba profilaksis tersebut.³

LAMA PENGOBATAN DENGAN ANTI MIKROBA

Lama pemberian Anti Mikroba bergantung pada jumlah Anti Mikroba yang harus diberikan, yaitu untuk penyembuhan infeksi dan pencegahan relaps. Waktu yang diperlukan untuk mencapai kedua tujuan ini sangat bervariasi. Ada infeksi yang dapat disembuhkan dengan pemberian Anti Mikroba beberapa hari saja. Adapula infeksi yang memerlukan terapi 6-9 bulan, misalnya pada pengobatan tuberkulosis paru. Variasi lama terapi ini dipengaruhi oleh :^{4,6}

- a. Kemampuan mikroba melawan mekanisme pertahanan tubuh pasien.
- b. Lokasi infeksi yang cukup untuk menghambat atau mematikan mikroba tersebut.
- c. Potensi daya Anti Mikroba yang ditentukan dengan nilai Kadar Hambat Minimal (KHM) dan Kadar Bakterisida Minimal (KBM).
- d. Frekuensi terjadinya resistensi terhadap Anti Mikroba.

Untuk infeksi kulit umumnya diperlukan pemberian obat selama 7-10 hari.⁴

INFEKSI KULIT OLEH KARENA BAKTERIAL PADA BAYI DAN ANAK

Infeksi kulit yang sering dijumpai pada bayi dan anak umumnya disebabkan oleh kuman *S. aureus* dan *S. pyogenes*.

Kuman anaerob dan batang negatif-gram dapat juga menjadi penyebab namun sering terjadi. Berbagai bentuk manifestasi klinis dapat terlihat yaitu pioderma, selulitis, erisipelas, dan lain-lain.

Antimikroba yang sering digunakan untuk infeksi kulit ialah golongan betalaktam (dikloksasilin, koamoksiklav, sulbaktam-ampisilin, sefalekssin, dan lain-lain), dan makrolid (eritromisin, spiramisin, dan azitromisin). Dikloksasilin mempunyai efektivitas yang baik terutama terhadap *S. aureus* yang umumnya adalah penghasil betalaktamase. Sefalosporin generasi pertama (sefalekssin, sefradin, dan sefadroksil) juga merupakan pilihan yang baik untuk infeksi kulit karena efektivitasnya yang tinggi untuk menghambat kuman streptokokus dan *S. aureus*-penghasil betalaktamase. Selain itu obat ini mempunyai spektrum antibakteri yang relatif sempit sehingga diharapkan kecil kemungkinannya mengganggu keseimbangan flora normal dalam tubuh.

Golongan fluoroktinolon tidak digunakan pada anak karena keamanannya tidak diketahui pada saat ini. Salep kulit gentamisin juga tidak dianjurkan untuk digunakan karena cenderung menginduksi timbulnya resistensi terhadap obat tersebut. Penggunaan obat ini diindikasikan untuk infeksi kulit oleh *P. aeruginosa*. Untuk pemberian topikal, pada umumnya penggunaan antiseptik lebih baik dari pada antibiotika karena antibiotika lebih besar kemungkinannya menimbulkan reaksi hipersensitivitas terhadap antibiotika yang sama yang diberikan sistemik. Mupirosin adalah preparat topikal yang efektif untuk infeksi kulit ringan oleh stafilokokus atau streptokokus.⁴

UPAYA UNTUK MENINGKATKAN COMPLIANCE

Pemberian resep suatu Anti Mikroba tidak berarti bahwa pasien akan mendapat obat itu seperti yang diharapkan. Ada beberapa hal yang perlu dilakukan agar kepatuhan makan obat dapat ditingkatkan, yaitu perlu dijelaskan kepada orangtua

pasien bahwa anaknya menderita suatu penyakit infeksi yang dapat diobati dengan Anti Mikroba tertentu dan tindakan ini perlu untuk mempercepat penyembuhan dan mengurangi kemungkinan terjadinya komplikasi. Untuk ini dokter perlu menyediakan waktu yang cukup untuk berkomunikasi dengan orangtua pasien.

- a. Perlu dijelaskan kepada orangtua pasien bahwa efek samping obat yang terjadi minimal, atau bahwa resiko dan manfaat pemberian Anti Mikroba telah dipertimbangkan dengan matang oleh dokter. Banyak orangtua tidak mau memberikan Anti Mikroba kepada anak karena takut gigi anaknya "menjadi kuning", ginjalnya rusak, dan sebagainya. Suatu langkah yang bijaksana untuk meredakan kekhawatiran orangtua ialah menjelaskan juga efek samping potensial apa yang mungkin terjadi dan apa yang harus dilakukan orangtua bila anaknya mengalami kejadian tersebut.
- b. Harga obat yang harus dibeli perlu didiskusikan kepada orangtua pasien. Fenomena umum yang sering terjadi ialah orangtua tidak membeli obat, hanya membeli sebagian, atau membelinya terlambat bila harga obat yang diresepkan dirasakan terlalu mahal. Oleh karena itu penting bagi seorang dokter untuk mengetahui beberapa pilihan obat yang sama efektifnya untuk infeksi-infeksi yang sering dijumpai sehari-hari dan memilih yang paling ekonomis untuk pasien yang kurang mampu.
- c. Rejimen makan obat yang kompleks dan jangka waktu pengobatan yang lama akan menurunkan kepatuhan pasien mendapat obat. Dokter perlu menimbang untung rugi penggunaan obat baru yang pemberiannya hanya sekali sehari dengan peningkatan biaya pengobatan. Kiat yang baik untuk meningkatkan kepatuhan makan obat ialah menganjurkan kepada orangtua untuk mengaitkan makan obat dengan aktivitas rutin sehari-hari, misalnya saat makan, tidur, gosok gigi, dan lain-lain.
- d. Untuk pasien anak, obat yang rasanya tidak enak sering merupakan faktor penting yang menyebabkan obat tidak dimakan sesuai dengan aturan. Faktor-faktor yang berperan dalam menentukan penerimaan pasien terhadap obat ialah bentuk (bubuk, sirup, dan lain-lain), rasa, *aftertaste*, dan warna.⁴

KESIMPULAN

Pasien bayi dan anak merupakan pasien kelompok usia yang sering harus mendapat Anti Mikroba karena daya tahan tubuhnya yang belum memadai untuk melawan infeksi. Pada sisi lain pemberian Anti Mikroba yang berlebihan atau tidak terarah berpotensi meningkatkan efek samping, resistensi, dan peningkatan biaya pengobatan, sehingga dapat disimpulkan beberapa prinsip berikut :

1. Pemilihan Anti Mikroba harus berdasarkan perkiraan etiologi infeksi yang dihadapi.
2. Farmakodinamik dan farmakokinetik Anti Mikroba pada bayi dan neonatus dalam banyak hal berbeda dengan orang dewasa sehingga memerlukan pertimbangan khusus.
3. Untuk infeksi kulit golongan betalaktam dan makrolid merupakan Anti Mikroba yang paling sering digunakan karena umumnya cukup aman dan efektif.
4. Faktor *compliance* perlu mendapat perhatian yang cukup pada pasien anak.
5. Penggunaan kombinasi Anti Mikroba perlu dihindarkan, kecuali bila ada indikasi khusus.
6. Lama pemberian Anti Mikroba harus optimal.
7. Anti Mikroba topikal hanya bermanfaat untuk infeksi kulit yang ringan dan superfisial.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jazid. I. Z ; Pemakaian Antibiotika Topikal Pada Penyakit Kulit, dalam : Medio Dermato Venereologica Indonesia, vol. 29 No. 1, 2002, PERDOSKI Jakarta, p : 320s - 6s.
2. Daulay. R.M ; Pemakaian Antibiotik Dibidang Pediatrik, dalam ; Pertemuan Ilmiah Tahunan PAMKI, Pertemuan Ilmiah Nasional PETRI, PERPARI, dan PERALMUNI, Medan, 19 - 20 Juli 2003.
3. Gan H.S.V ; Antimikroba, dalam: Farmakologi dan Terapi, Bagian Farmakologi FK - UI, Jakarta, 1980, p :443 – 61
4. Setiabudy.R ; Istiantoro.Y ; Prinsip Penggunaan Antimikroba Pada Bayi dan Anak, dalam : Infeksi Kulit Pada Bayi dan Anak, Editor : Boediarja, S.A, et all, Balai Penerbit FK - UI, Jakarta, 2003, p : 112 - 23.
5. Wes D.P ; Micali G ; Principles of Pediatric Dermatological Therapy, dalam : Texbook of Pediatric Dermatology, Vol. 2. editor : Harper, J, Oranje A, Rose N, Blackwell Science Ltd, 2000, p : 1738- 40.
6. Craft. J.C ; Systemic Antimicrobial Therapy, dalam : Drug Therapy in Dermatology, editor by Milikan L.E ; Marcel Dekher, Inc New York - Basel, 2000, p : 57 - 58 .
7. Arndt, K.A, Bowers K.E; Anti Infective Agents, dalam: Manual of Dermatologis Therapeutic, Sixth Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, p ; 302 – 8.
8. Reed. M. D ; Gal. P ; Principles of Drug Therapy, dalam : Nelson Textbook of Pediatrics, Ed. 16th , Behrman, RE, Kliegman, RM, Jenson, HB, W.B. Saunders Comrpany, Philadelphia, 2000, p : 2289- 97.