

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Di negara berkembang maupun negara maju, penyakit infeksi merupakan masalah medis yang sangat penting, karena angka kematiannya yang masih cukup tinggi. Di antara penyakit infeksi yang amat berbahaya salah satunya yakni infeksi yang menyerang Susunan Saraf Pusat yaitu meningitis (Ritarwan, 2006).

Prevalensi meningitis bakteri secara keseluruhan kira-kira 1,2 milyar kasus meningitis bakteri yang terjadi setiap tahunnya diseluruh dunia. Di Amerika Serikat adalah sekitar 2-10 kasus per 100.000 populasi tiap tahunnya, tergantung dari usia. Kejadian ini sebagian besar terjadi pada pasien anak-anak dikarenakan sistem imun pada anak-anak masih belum terbentuk sempurna, sehingga dapat dengan mudah terinfeksi, khususnya pada pasien bayi dengan tingkat sekitar 400 kasus per 100.000 populasi, dibandingkan dengan orang dewasa sekitar 1-2 kasus per 100.000 populasi, dan pada anak yang kurang atau sama dengan 2 tahun sekitar 20 kasus per 100.000 populasi (Mace *et al*, 2008). Angka kematian yang pernah dilaporkan bervariasi, dengan tingkat kematian pasien meningitis bakteri antara 2-30% tergantung dari bakteri penyebab meningitis (Mitropoulos *et al*, 2008). Di Indonesia secara keseluruhan belum diketahui secara pasti, dilaporkan ada 439 penderita meningitis bakteri yang dirawat diruang saraf anak RSUD Dr Soetomo Surabaya yang merupakan 17,2% dari 2541 penderita yang dirawat dari tahun 1988 sampai 1993. Kematian karena meningitis bakteri berkisar antara 13-20% dengan angka kecacatan berkisar 30-40%. Meningitis bakteri lebih banyak didapatkan pada kelompok anak dibandingkan pada kelompok dewasa, 61% didapat pada umur > 1-4 tahun,

26% pada umur 1 bulan-1 tahun, dan 13% pada umur > 5 tahun (Saharso dan Hidayati, 2000). Namun tidak menutup kemungkinan meningitis bakteri juga dapat terjadi pada orang dewasa terutama yang bertempat tinggal di daerah kumuh yang ditandai dengan adanya penurunan pada sistem imun serta adanya penyakit immunosupresan (Mace *et al*, 2008).

Meningitis yang juga disebut leptomeningitis atau arachnoiditis adalah suatu reaksi peradangan (inflamasi) yang mengenai selaput otak (meningeal) yang melapisi otak dan medula spinalis, sehingga melibatkan arachnoid, piameter, dan cairan serebrospinal (CSS). Proses inflamasi meluas diseluruh ruang subarachnoid disekitar otak, sumsum tulang belakang, dan ventrikel (Mace *et al*, 2008). Meningitis dibagi menjadi 2 yaitu meningitis bakteri dan meningitis aseptik. Meningitis aseptik adalah suatu peradangan akut meningeal terhadap infeksi bakteri yang umumnya ditandai dengan peningkatan jumlah sel polimorfonuklear dalam cairan serebrospinal. Meningitis aseptik mengacu pada peradangan meningeal tanpa adanya infeksi bakteri, namun biasanya disertai dengan pleositosis mononuklear (Mace *et al*, 2008). Meningitis bakteri adalah suatu peradangan akut meningeal sekunder terhadap infeksi bakteri yang umumnya ditandai dengan peningkatan jumlah sel polimorfonuklear dalam cairan serebrospinal (CSS). Macam-macam bakteri penyebab meningitis antara lain *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, dan gram positif enterik (*E.Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), dan lain-lain (Beek *et al*, 2006). Meningitis bakteri adalah suatu peradangan akut meningeal terhadap infeksi bakteri yang umumnya ditandai dengan peningkatan jumlah sel polimorfonuklear dalam CSS (Mace *et al*, 2008). Terdapat beberapa mikroorganisme yang menjadi penyebab utama meningitis bakteri. Jenis mikroorganisme

penyebab sangat berkaitan dengan faktor umur penderita (Simon *et al*, 2009). Patogen lainnya yang bisa menyebabkan meningitis bakteri pada anak yaitu *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, dan *Hameophilus influenzae* (Mace *et al*, 2008). *Hameophilus influenzae* sebelumnya menjadi penyebab paling umum meningitis bakteri di Amerika Serikat tetapi sekarang beralih ke *Streptococcus pneumoniae* (Roos *et al*, 2008). *Streptococcus pneumoniae* menjadi penyebab paling sering dengan presentase sebanyak 50% dari semua kasus meningitis bakteri pada usia 19 tahun sampai orang dewasa dan pada bayi/anak-anak (usia 1-23 bulan). *Neisseira meningitidis* menjadi penyebab paling umum kedua yang dapat menyebabkan meningitis bakteri di Amerika Serikat dengan presentase sebanyak 25% dari semua kasus meningitis bakteri (Mace *et al*, 2008 ; Roos *et al*, 2008). Kemudian, *Streptococci group B* sebanyak 15% dari semua kasus meningitis bakteri di Amerika Serikat, *Liseria monocytogenes* sebanyak 10% dari semua meningitis bakteri, serta *Hameophilus influenzae* saat ini hanya sebanyak < 10% dari semua kasus meningitis bakteri (Roos *et al*, 2008). Saat ini, kebanyakan pasien memiliki gejala meningitis selama 1-7 hari antara lain demam tinggi, mual, muntah, gangguan pernafasan, kejang, nafsu makan berkurang, gangguan kesadaran (apatis dan letargi), iritasi meningeal (kaku kuduk) (Harsono, 2005). Ruam merah berbintik di kulit terlihat pada 50-60% pasien meningitis yang disebabkan bakteri *Neisseria meningitidis*. Tanda-tanda iritasi meningeal terlihat pada sekitar 80% kasus, antara lain meliputi kekakuan leher pada fleksi pasif, fleksi paha atas, fleksi leher, dan ketahanan terhadap perluasan pasif lutut dan pinggul tertekuk. Tingkat kesadaran berkisar dari kebingungan ringan sampai koma (Simon, 2009).

Beberapa kasus meningitis bakteri yang sering terjadi dimulai dari kolonisasi bakteri nasofaring, kecuali pada *Listeria monocytogenes* yang

memasuki aliran darah melalui konsumsi makanan yang terkontaminasi, adanya radang selaput otak yang disebabkan karena adanya cytokine dalam CSS, sehingga akan menyebabkan leukosit yang akan menempel pada endothelium otak dan leukosit tersebut akan melakukan diapedesis ke dalam CSS. Radang selaput otak jika tidak diobati menyebabkan Hipoksia-iskemia otak, kerusakan otak, koma, bahkan dapat menyebabkan kematian (Bloch, 2005 ; Dudas, 2009). Penggunaan antibiotik sebagai terapi meningitis bakteri merupakan suatu kedaruratan medik karena penyakit ini berjalan secara progresif, sehingga ketepatan pemberian antibiotik mempengaruhi tingkat morbilitas, mortalitas, dan kecacatan pasien meningitis bakteri. Patofisiologi sawar darah otak (*Blood Brain Barrier/BBB*) merupakan titik kritis dalam penentuan pemilihan antibiotik sebagai terapi meningitis bakteri. Untuk dapat berpenetrasi dalam BBB, harus diketahui kelarutan antibiotik dalam lemak, berat molekul antibiotik, dan tingkat peradangan meninges. Variabel kritis untuk dapat berpenetrasi dalam BBB yaitu ikatan antibiotik-protein dalam serum, karena hanya obat dalam bentuk bebas yang dapat berpenetrasi menembus BBB (Rand *et al*, 2004 ; Sinner and Tunkel *et al*, 2004 ; Mitropoulos *et al*, 2008). Selain itu, antibiotik harus dapat terpenetrasi dalam cairan serebrospinal (CSS) dan memiliki aktivitas untuk membunuh/menghambat yang ada dalam cairan serebrospinal (Tunkel *et al*, 2004). Untuk mengetahui sensitivitas dalam membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri, perlu dilakukan kultur darah. Pada kondisi peradangan/inflamasi akan meningkatkan cairan permeabilitas otak, sehingga mengurangi efek barrier. Akibatnya, kemampuan antibiotik untuk terpenetrasi dalam CSS akan meningkat selama infeksi (Chavez and Bueno, 2005). Dosis antibiotik yang digunakan akan memberikan efek terapi bila melebihi *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) atau *Minimum Bactericidal Concentration* (MBC), namun tidak melebihi *Maksimum*

Toxicity Concentration (MTC) (Lampiris & Maddix, 2007). Resistensi antibiotik merupakan masalah yang perlu diperhatikan dalam pemilihan antibiotik sebagai terapi meningitis bakteri karena penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan resistensi antibiotik. Sebagai contoh masalah resistensi antibiotik di Amerika Serikat, yaitu 0-45% Strain *Streptococcus pneumoniae* telah resisten terhadap penicillin, hampir 39% strain *Hameophilus influenzae* telah resisten terhadap ampicillin, dan 14-34% strain *Staphylococcus pyogenes* telah resisten terhadap erythromycin (Mace *et al*, 2008). Dengan adanya resistensi antibiotik, maka akan mempersulit dan memperlama proses penyembuhan. Untuk terapi meningitis bakteri dipilih antibiotik yang mempunyai spektrum luas dengan rute pemberian intravena, dapat menembus BBB dan masuk kedalam CSS sehingga dapat bekerja secara efektif untuk membunuh atau menghambat bakteri. Di laporkan di beberapa jurnal antibiotik yang di pakai antara lain golongan beta laktam yakni aminoglikosida, penicillin, cephalosporin (Ritarwan, 2006). Dengan adanya penggunaan antibiotik tersebut dapat menjamin perbaikan dan mengurangi komplikasi maupun kerusakan permanen. Antibiotik yang dipilih tergantung tergantung bakteri penyebab infeksi yang diidentifikasi dari analisis sampel CSS (Tunkel *et al*, 2004). Antibiotik yang sering digunakan pada pengobatan meningitis bakteri di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Saraf Dr. soetomo yakni Cephalosporin generasi tiga (Baoezier *et al*, 2006). Lama pengobatan meningitis bakteri tergantung dari bakteri yang menginfeksi tubuh pasien. Sebagai contoh, meningitis bakteri yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* memerlukan terapi antibiotik selama 2 minggu, sedangkan untuk *Listeria monocytogenes*, memerlukan terapi antibiotik kurang lebih selama 3 minggu (Roos, et al, 2008). Permasalahan yang sering timbul pada pemakaian antibiotik antara lain, *Streptococcus pneumoniae* resisten

terhadap penisilin sebesar 0%-45%, terhadap clindamycin sebesar 18%-33%, dan terhadap eritromycin sebesar 33%-50%. Banyak ahli menyarankan penggunaan vancomycin dan cephalosporin generasi tiga sebagai terapi antibiotik (Mace *et al*, 2008). Dari latar belakang diatas perlu dilakukan penelitian tentang penggunaan antibiotik cephalosporin pada pasien meningitis.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan antibiotik cephalosporin pada pasien meningitis bakteri di Unit Perawatan Intermediete Penyakit Infeksi RSUD Dr. Soetomo.

1.3 Tujuan Penelitian

Mengkaji pola penggunaan antibiotik cephalosporin terkait jenis, rute, dosis dan interval waktu pemberian pada terapi meningitis bakteri di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.4 Manfaat Penelitian

Mengetahui pola penggunaan antibiotik cephalosporin tepat jenis, rute, dosis dan interval waktu pemberian sebagai terapi pasien meningitis bakteri di Unit Perawatan Intermediete Penyakit Infeksi RSUD Dr. Soetomo.